



Universitat Autònoma de Barcelona
Facultat de Ciències
Departament de Química

SÍNTESI ENANTIOSELECTIVA DE L'ESTRUCTURA BICÍCLICA A-B DELS ALCALOIDES D'*STEMONA* STENINA I SESSILIFOLIAMIDES

TESI DOCTORAL

Programa de Doctorat en Química

Cristina Benaiges Miñarro

2015

Dirigida per:

Dr. Pau Bayón Rueda

Dr. Félix Busqué Sánchez

Prof. Marta Figueredo Galimany

Memòria presentada per aspirar al Grau
de Doctor per Cristina Benaiges Miñarro

Cristina Benaiges Miñarro

Vist i plau

Dr. Pau Bayón Rueda

Dr. Félix Busqué Sánchez

Prof. Marta Figueredo Galimany

Bellaterra, 18 de setembre de 2015

Agraïments

Aquest treball ha estat realitzat a la Unitat de Química Orgànica del Departament de Química de la Universitat Autònoma de Barcelona sota la direcció del Dr. Pau Bayón, Dr. Félix Busqué i Prof. Marta Figueredo.

En primer lloc m'agradaria agrair als meus directors per la paciència i la confiança dipositada en mi per dur a terme aquest treball. Especialment al Dr. Félix Busqué, que va confiar en mi des del principi i em va donar la gran oportunitat d'entrar en el món de la investigació i concretament en aquest grup de recerca. También quiero agradecerle tu optimismo, tus ánimos y comprensión y tu cercanía en todo momento. Al Dr. Pau Bayón vull agrair aquest entusiasme i manera particular de viure la química tan intensament que fan que no et sentis sol en aquest dur camí que pot arribar a ser una síntesi total. I a la Prof. Marta Figueredo el seu ampli coneixement de la síntesi orgànica i la química en general, a cada reunió o xerrada amb tu he après alguna cosa.

Vull fer extensiu el meu agraïment al Dr. Ramon Alibés pel seu bon humor que alegra el laboratori només entrar per la porta, els seus consells químics i els seus "piropos", i al Dr. Jordi Hernando, per la seva amabilitat i disponibilitat per ajudar igual que el seu bon humor i ganes de petar la xerrada una estona (o almenys fer-ho veure); i a tots dos haver-me deixat dinar al menjador a la vostra hora reservada en alguna ocasió.

Bé, han sigut uns quants anys els que m'he passat a la quarta planta de la C7, al principi passejant-me de la torre vella a la nova, després al 457 i finalment tancada al zulo (que també es podria dir sala de reunions III). Això ha fet que hagi compartit algun moment d'aquesta etapa de la meua vida amb molta gent, que poc o molt ha influït en ser qui sóc ara mateix, i dels que guardo algun record.

Començant pel principi, m'agradaria agrair en primer lloc al Miguel, el meu *company*, per haver-me ensenyat tant i aguantar la meua invasió i desordre a la vitrina, això és l'únic que no he après de tu. A l'antic grup Font en general voldria agrair-vos l'haver-me acollit al grup, tot i que no hem arribat a compartir mai laboratori, si que hem compartit sopars, festes, volley, preocupacions i solucions. Gràcies Gladis, Toni, Rosa, Mireia, Guille i Arnau. Marta, gràcies per ser allà des del principi, per ser la meua "agenda" i per ser un pilar tant bàsic en aquesta tesi, fins i tot des de la distància he tingut la teua ajuda. Javi, crec que millor que tu no m'entén ningú, no vam compartir massa temps al lab, però et vull agrair la teua disposició per ajudar-me en tot el que he necessitat i per haver-me animat sempre en aquest difícil camí de les sessilifoliamides i stenina. Marc, creuar-se amb persones com tu és tot un privilegi, gràcies per ser com ets, i espero

que tornis aviat i poder tornar a compartir la vida escaladora habitualment. Laura, gràcies per regalar a tothom aquest gran somriure que tens, per escoltar-me, aconsellar-me i oferir-me sempre la teva ajuda. Èric, vas tornar en un moment clau, i a part de coneixement, idees, solucions i alternatives em vas aportar les ganes de continuar avançant, o almenys intentar-ho, gràcies per tot això i per conformar-te amb només un quart de vitrina. Núria, gràcies per haver estat allà quan tot era fosc i no es veia res, finalment ha sortit el sol.

Els "Font" no tant antics han sigut menys, degut a les dificultats econòmiques hem compartit una època dura, però finalment tot esforç té la seva recompensa. Àlex, Fran, gràcies per les converses frikis sobre Juego de Tronos entre d'altres. Raquel, gràcies per la teva vitalitat, sinceritat i aquest saber parlar que tens, tot i ser jo la profe m'has ensenyat moltes coses.

Xin i Bea, el caos organizado del 457, no me hubiese podido entender con nadie mejor que con vosotros. Hicimos del 457 el lab sin ley, sin normas, sin horarios y sin broncas. Xin, you are a great labmate, thanks to you I improved my English, learned a little bit of Chinese, although I don't remember it anymore, and a little bit more of Chemistry. But the most important thing is the happiness that you transmitted and the interest in our lives and research that you showed, always in order to help us. Xiexie!! Bea, Gracias por estar en esos difíciles momentos, tanto químicos como no, aparte de ser una gran compañera en el laboratorio (aunque me dejaras sin balones) has sido una gran consejera y amiga. Gracias por todo.

Finalment a l'actual grup Font, us agraeixo a tots en general aquest bon rotllo i il·lusió que despreneu, perquè poc a poc m'ho heu encomanat. Gràcies pels dinars, sopars, festes i concerts que sempre ve de gust repetir. Marta, Kevin, Izar, Rubén, Carol gràcies per contribuir en que el grup Font sigui el que és.

Gràcies també als que no són Font però amb els que compartim dia a dia dinars, descansos, birres i et donen un cop de mà quan ho necessites, Marc Padilla, Rodri, Carme, Anna, Meri, Roser, Marc Soto i Rubén. Joseju, gracias por esas charlitas y consejos, y por ser siempre tan cercano. Alba, part d'AlQuadrat team, gràcies per tots els concerts en els que tan bé ens ho hem passat, i els que ens queden per passar. Adri, membre l'AlQuadrat team en procés d'acceptació, xD, gracias por esas charlas musicales entre otras. Laura, Laurita! Gracias por ser tan grande, he tenido la suerte de conocerte y disfrutarte. Good luck in your new adventure Miss Proton! Katia, ets genial, i m'encanta que els nostres camins s'hagin creuat, pensa que això acaba de començar, "el viatge és llarg, trepitja fort, mai és massa tard". Albert, gràcies per confiar més en mi que jo mateixa, encara que passin els anys i agafem camins diferents.

Pegletes Laia i Gis, sou molt especials per a mi, estic super contenta d'haver-vos conegut, viure moments i experiències amb vosaltres i compartir alegries i preocupacions a les nostres

“reunions”. Gràcies per fer-me tornar la motivació que necessitava per acabar la tesi (sense vosaltres no sé què hagués passat...) per escoltar-me, aconsellar-me, fer-me riure, recolzar-me i confiar en mi en tot moment. Us estimo pegletes!! Giselle (b), vull agrair-te especialment la teva preocupació i ajuda en tot moment, sobretot en l'organització de les tasques i l'emplenament de formularis.

Para acabar con la gente de la uni, solo queda agradecer a mi león, el líder de la manada que nos guiaras poco a poco con tu humor, alegría y cariño a la salida del túnel que parecía habernos tragado. Eres un gran amigo y persona, te quiero un montón, gracias por estar allí cuando se te necesita (eso no es de huevones, es de leones), eres el gran culpable de que me ría cada día como me río.

Fora de la uni vull agrair a les meves cheekys Lena, Neus i Anna, aquests cafès i soparets que tan necessito de tant en tant. Veu aparèixer a la meva vida en un moment molt necessari i sou unes persones increïbles. Us estimo molt i us trobo a faltar.

Ana, por compartir mil y una aventuras con nuestra parejita de enamorados. Gracias por estar siempre allí y abrirme las puertas de tu casa y tu familia.

Rocío, agradecerte tu confianza en mí, tus sabios consejos, con o sin pedirlos y enseñarme tantas y tantas cosas, eres un ejemplo de compañerismo, humildad y sacrificio.

Sílvia, t'he deixat pel final perquè ets algú super especial, a qui agraeixo el suport incondicional dia a dia, la confiança, l'alegria, la companyia, el carinyo, la complicitat, i tot això sumat a que amb tu sempre m'ho passo superbé!! Ets el meu enantiòmer, sobren més explicacions. T'estimo S!! #fandelesemesclesracemiques #RiS

A la meva família li haig d'agrair TOT, l'ajuda, el suport, la confiança i l'estima, en especial a la Lídia, la mama, l'àvia, el papa i el *camarada* allà on sigui, sé que estaria super orgullós de mi, com sempre ho ha esta de tot el que he fet.

Finalment l'agraïment més abstracte a la Selva, qui m'ha rebut dia a dia amb l'alegria més incondicional des de que va entrar a la meva vida i m'ha arrencat un somriure de la cara el pitjor dia del món.

“L’única lluita que es perd és la que s’abandona.”

Ernesto Che Guevara

“A per totes!”

Salvador Miñarro

A la meva família, en especial al *camarada*

Taula de continguts

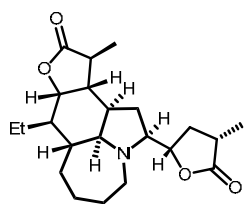
Acrònims	1
Índex de fórmules	5
1. Introducció	15
1.1. Alcaloides d' <i>Stemona</i>	17
1.2. Classificació de les estructures.....	20
1.3. Precedents sintètics dels alcaloides d' <i>Stemona</i>	22
1.4. Alcaloides (-)-stenina i sessilifoliamides B i C.....	25
1.5. Precedents sintètics d'stenina	26
1.6. Precedents sintètics de sessilifoliamida.....	33
1.7. Precedents sintètics al nostre grup de recerca	35
2. Objectius	41
3. Resultats i discussió.....	45
3.1. Síntesi estereoselectiva de l'intermedi avançat 99f	47
3.1.1. Introducció	47
3.1.2. Síntesi de l'alcohol 97	48
3.1.3. Síntesi dels intermedis tipus 98 amb diferents grups ptectors	50
3.1.4. Reducció de la imida dels diferents intermedis tipus 98	53
3.1.4.1. Estudi de les millors condicions de reducció de la imida utilitzant el compost 98f	53
3.1.4.2. Aplicació de les millors condicions de reducció de la imida a la resta de compostos tipus 98	57
3.1.5. Metàtesi creuada d'olefines.....	59
3.1.5.1. Estudi de les millors condicions de metàtesi utilitzant el compost 110f	59
3.1.5.2. Aplicació de les millors condicions de metàtesi a la resta de compostos tipus 110, 113 i 101	61
3.1.6. Reacció de Morita-Bailys-Hillman	62

3.1.6.1. Estudi de les millors condicions de MBH utilitzant el compost 111f	62
3.1.6.2. Aplicació de les millors condicions de MBH a la resta de compostos tipus 111, 114 i 102	65
3.1.7. Caracterització del bicicle 99f	66
3.2. Estudis sintètics dirigits als alcaloides stenina i sessilifoliamides B i C a partir de l'intermedi 99f	73
3.2.1. Intents d'introducció del fragment butenolida mitjançant una addició 1,4- conjugada.....	73
3.2.1.1. Sobre un sistema aldehyd $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturat.....	73
3.2.1.1.1. Formació de l'aldehyd $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturat 117	74
3.2.1.1.2. Addició 1,4-conjugada sobre l'aldehyd $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturat 117	81
3.2.1.2. Sobre un sistema nitro α,β -insaturat	84
3.2.1.2.1. Formació del nitroderivat α,β -insaturat 135	84
3.2.2. Intents d'introducció del fragment butenolida mitjançant substitucions en posicions al·líliques	86
3.2.2.1. Substitució catalitzada per LiClO_4	87
3.2.2.2. Substitució catalitzada per Pal·ladi	89
3.2.3. Intents de construcció del fragment butenolida per etapes	
3.2.4. Intents d'obtenció d'alcohols bicíclics per desprotecció dels corresponents èters de silici	92
3.2.5. Intents d'introducció del fragment butenolida per addició 1,2 a un grup cetona de la cadena lateral en posició 9	97
4. Resum i conclusions.....	103
5. Experimental Part.....	109
General Procedures	111
Experimental Description	113
6. Referències.....	149
7. Recull d'espectres.....	159

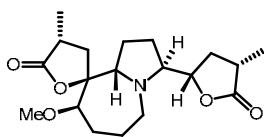
Acrònims

AIBN	azobisisobutironitril	MOM	metoximetil
BBN	9-borabiclo[3.3.1]nonà	Ms	mesil, metansulfonil
Bn	benzil	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
Boc	carbamat de <i>tert</i> -butil	NMO	<i>N</i> -òxid d' <i>N</i> -metilmorfolina
Bz	benzoil	Ns	nosil, <i>p</i> -nitrobenzensulfonil
CAN	nitrat d'amoni i ceri (IV)	PDC	dicromat de piridini
Cbz	carbamat de benzil	Piv	pivaloïl
CSA	àcid camforsulfònic	PMB	<i>p</i> -metoxibenzil
DBU	1,8-diazabiclo[5.4.0]undec-7-è	PTSA	àcid <i>p</i> -toluensulfònic
DCC	diciclohexilcarbodiimida	Red-Al	hidrur de bis(2-metoxietoxi) alumini i sodi
DCE	dicloroetà	TBAF	florur de tetrabutylamoni
DDQ	2,3-dicloro-5,6- dicianobenzoquinona	TBS	<i>tert</i> -butildimetilsilil
DIAD	azodicarboxilat de diisopropil	TBDPS	<i>tert</i> -butildifenilsilil
DIBAL-H	hidrur de diisobutilalumini	TCDI	1,1'-tiocarbonildiimidazole
DMAP	4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina	TES	trietilsilil
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida	TFA	àcid trifluoroacètic
DMPI	periodinà de Dess-Martin	Tf	trifilil, trifluorometansulfonil
DMSO	dimetilsulfòxid	THF	tetrahidrofuran
DNBA	àcid 2,4-dinitrobenzoic	TIPS	triisopropilsilil
EDC	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> - etilcarbodiimida	TMS	trimetilsilil
HDMS	bis(trimetilsilil)amidur	TPAP	perrutenat de tetrapropilamoni
HMPA	hexametilfosforamida	Ts	tosil, <i>p</i> -toluensulfonil
LDA	diisopropilamidur de liti		
MCPBA	àcid <i>m</i> -cloroperbenzoic		

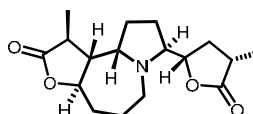
Índex de fórmules



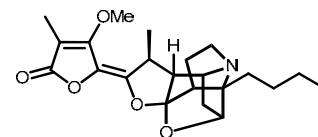
tuberostemonina



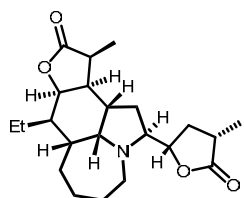
stemospiroina



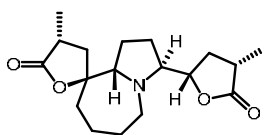
stemonina



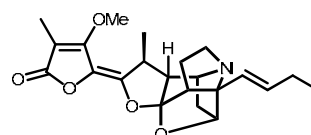
stemofolina



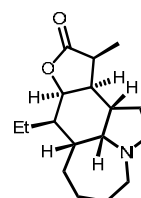
neotuberostemonina



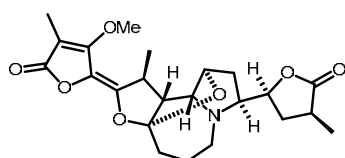
croomina



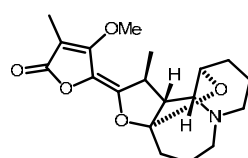
didihidrostemofolina



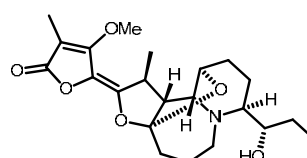
neostenina



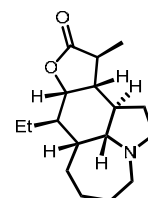
Oxiprotostemonina



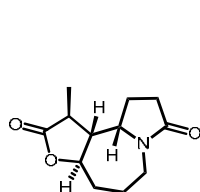
Stemocurtisina



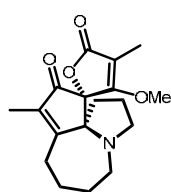
Stemocurtisinol



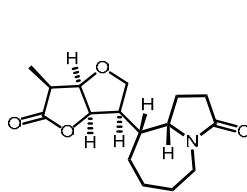
stenina



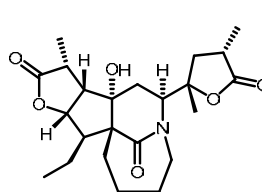
stemoamida



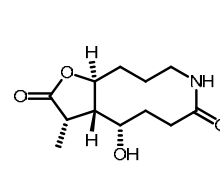
stemonamina



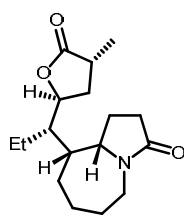
parvistemolina



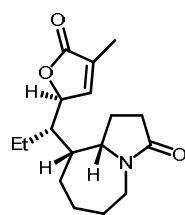
tuberostemoninol



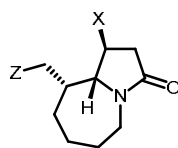
parvistemonamida



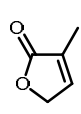
sessilifoliāmida B



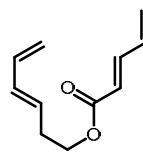
sessilifoliāmida C



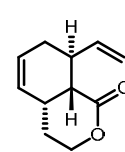
1



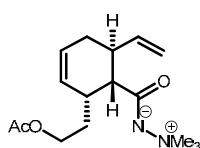
2



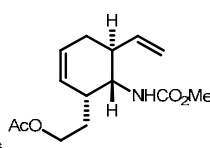
3



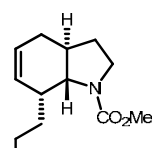
4



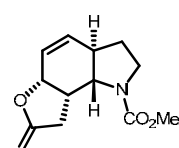
5



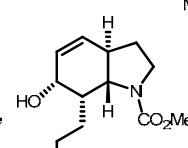
6



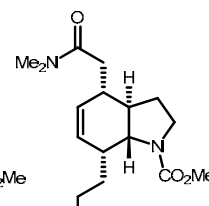
7



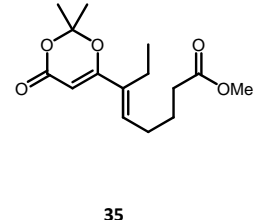
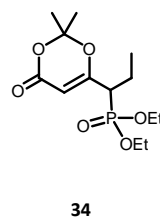
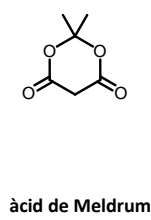
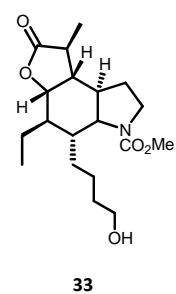
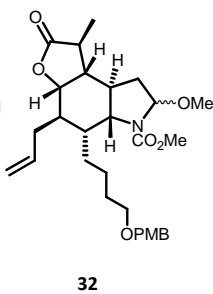
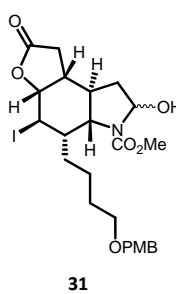
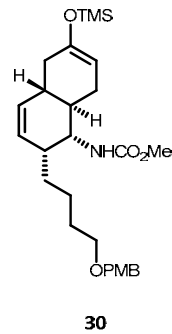
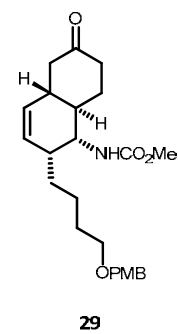
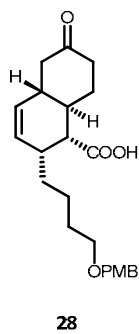
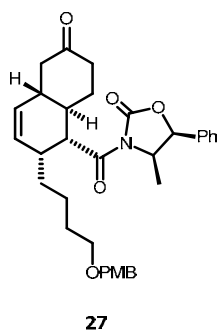
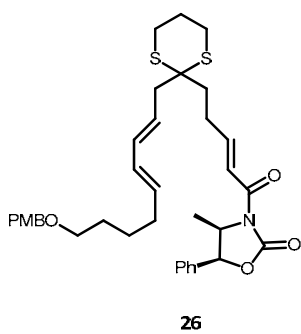
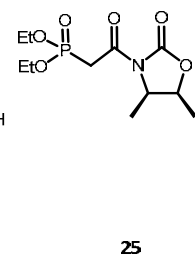
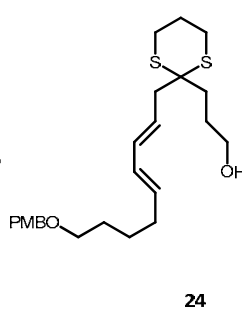
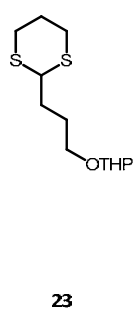
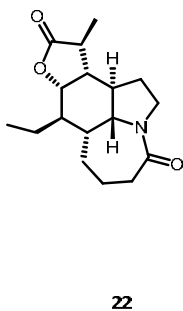
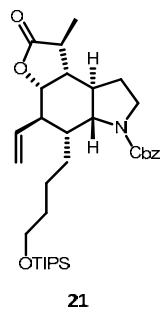
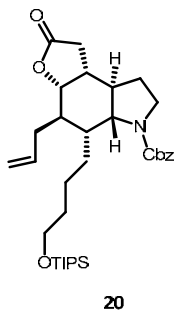
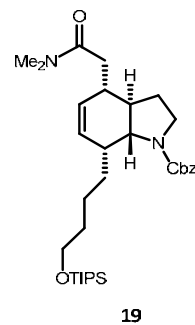
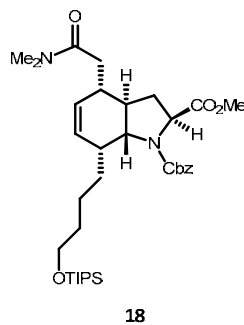
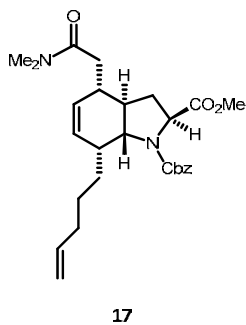
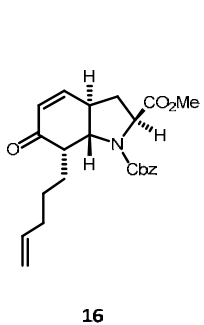
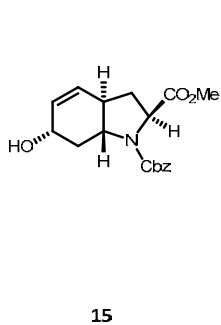
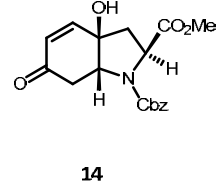
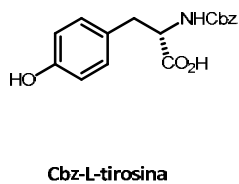
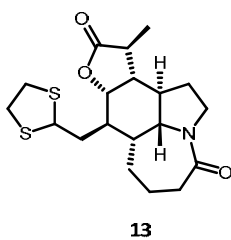
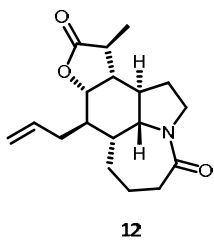
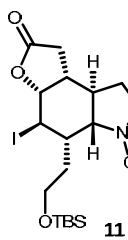
8

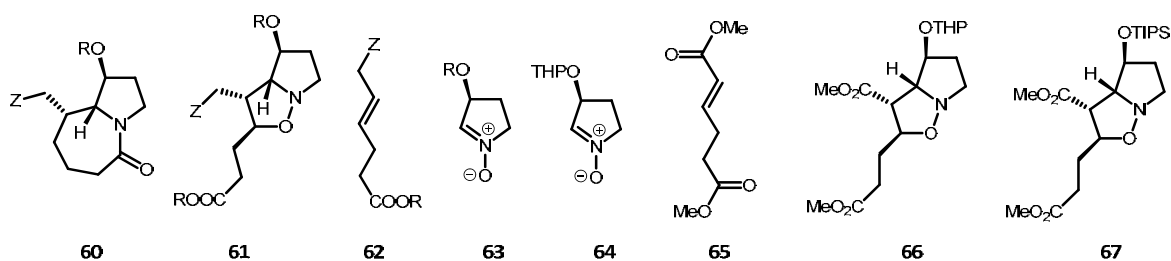
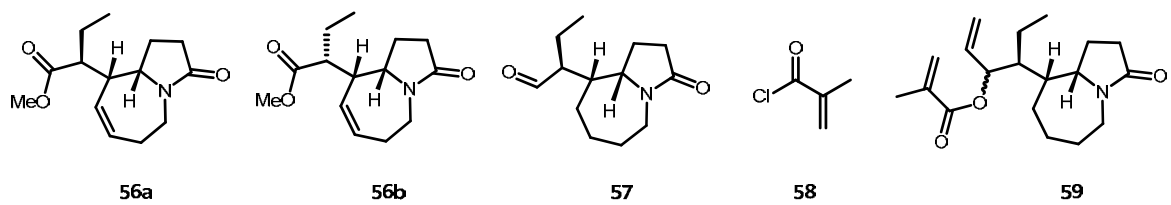
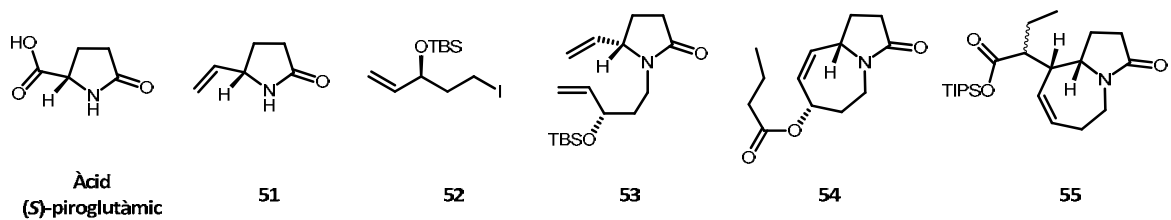
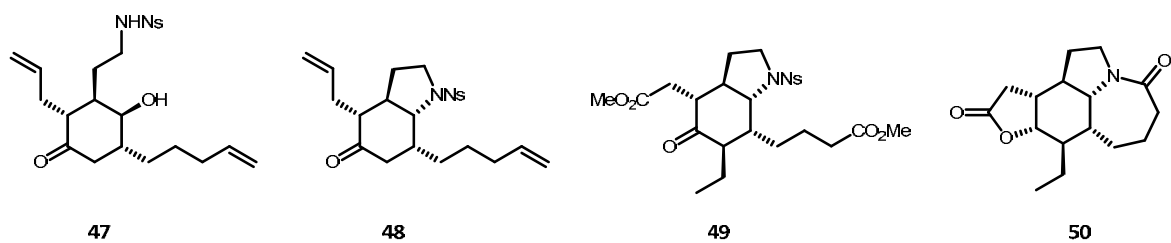
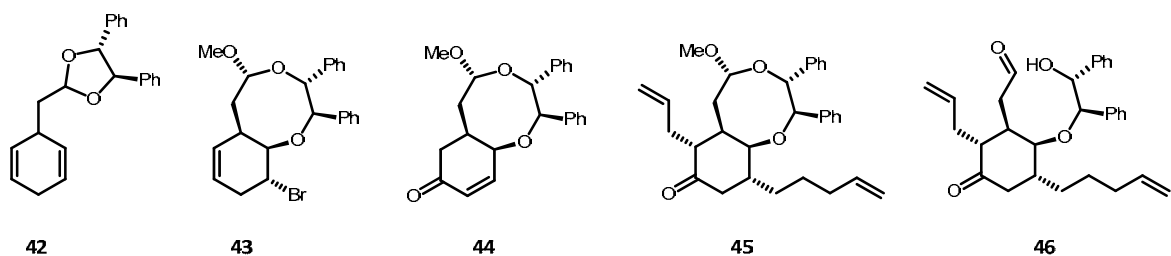
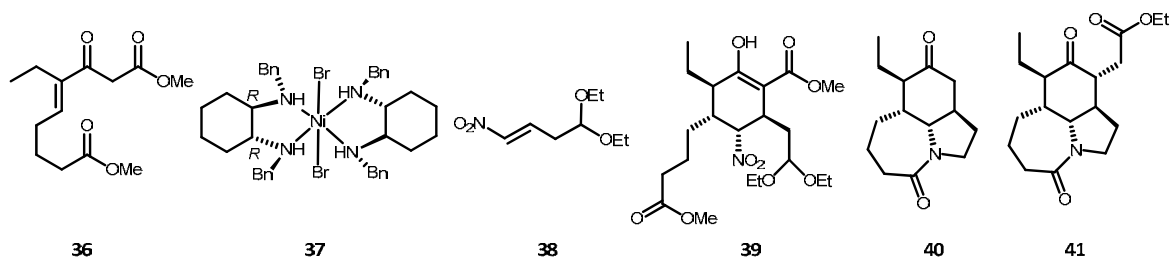


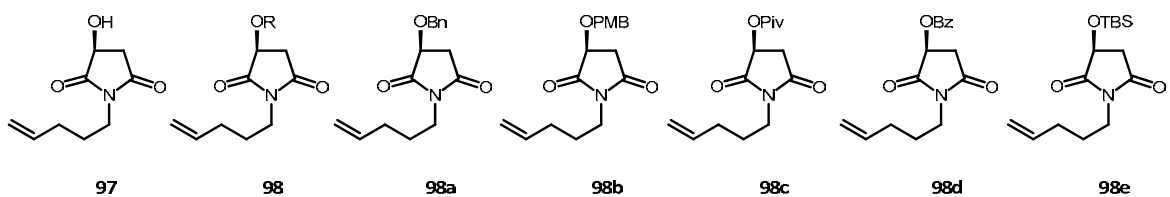
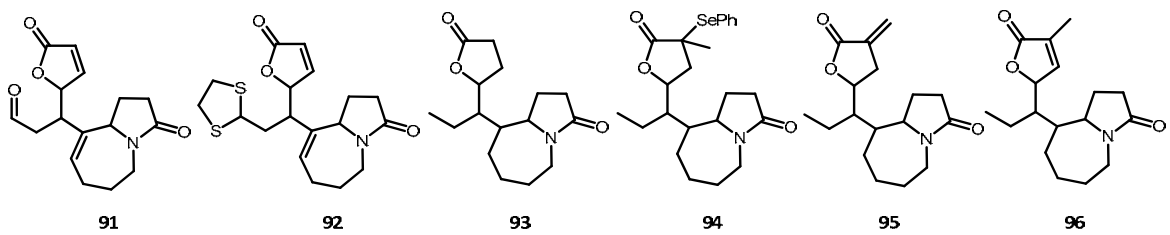
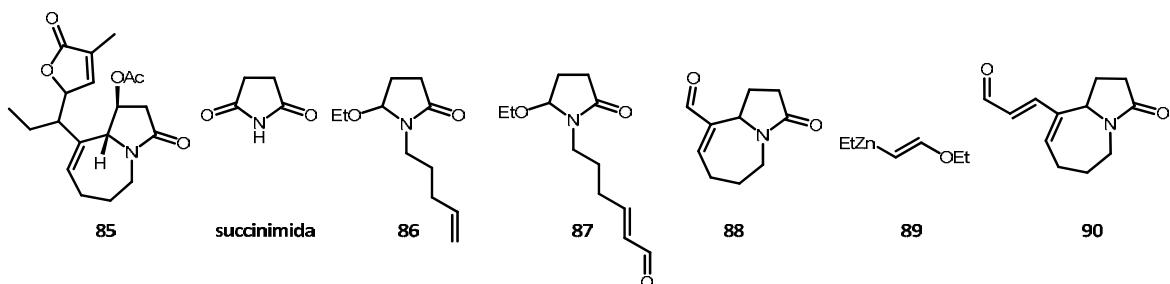
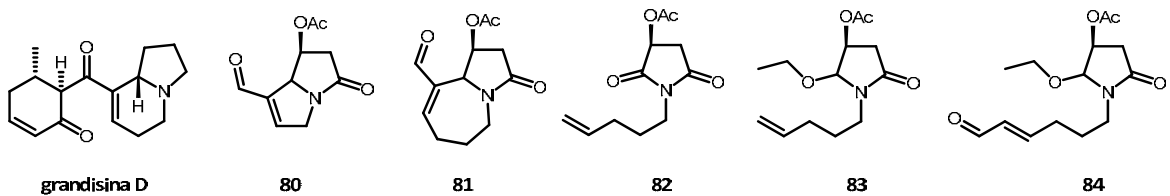
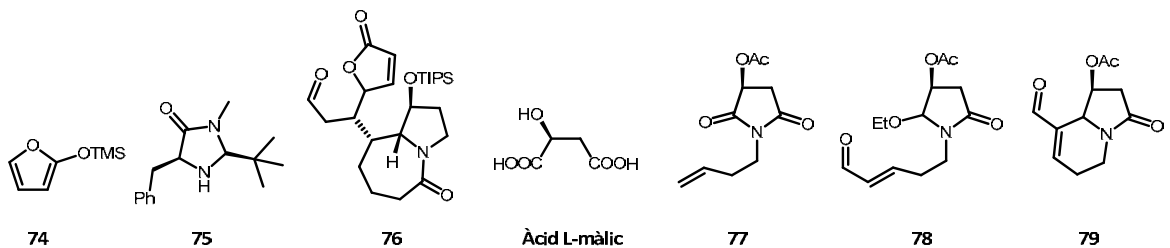
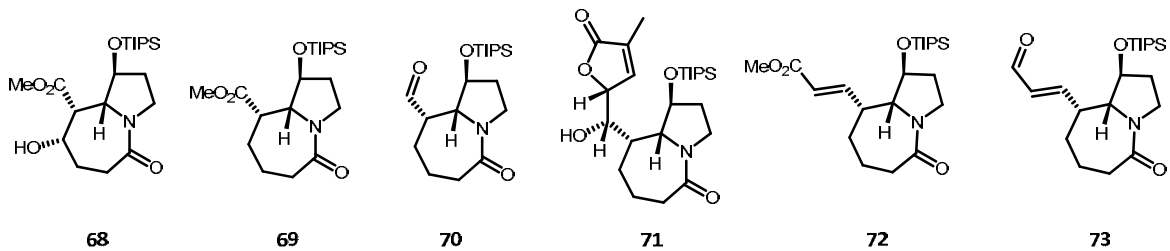
9

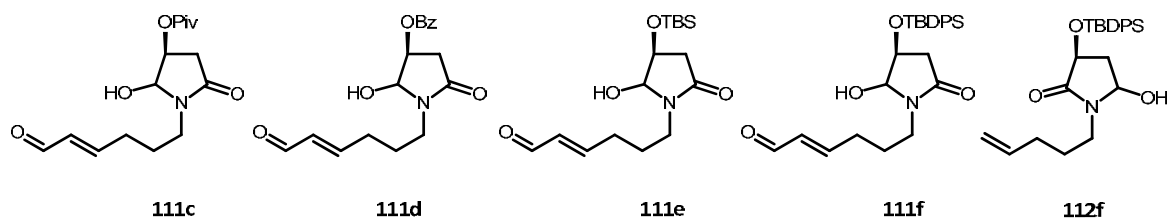
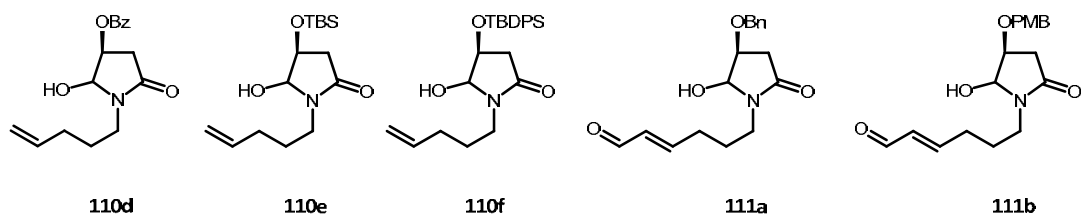
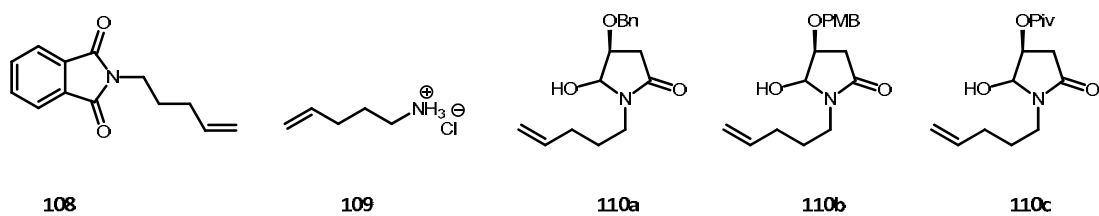
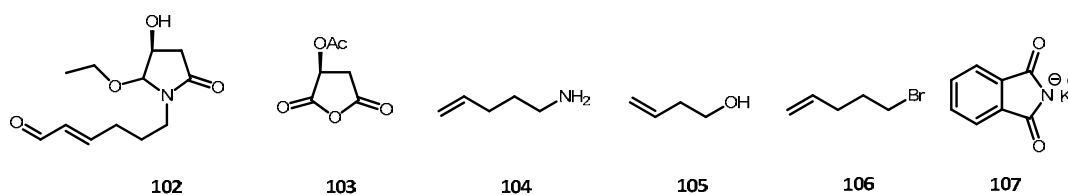
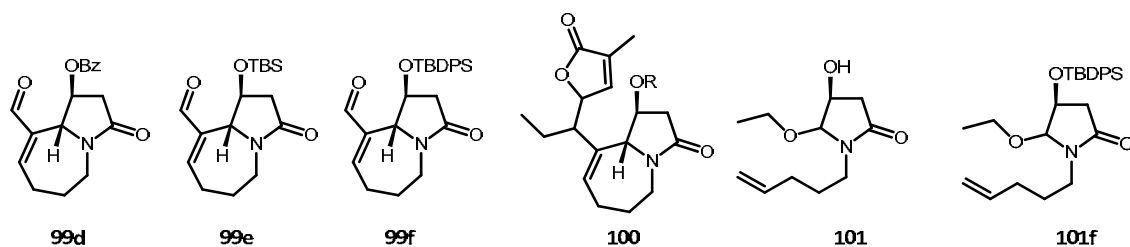
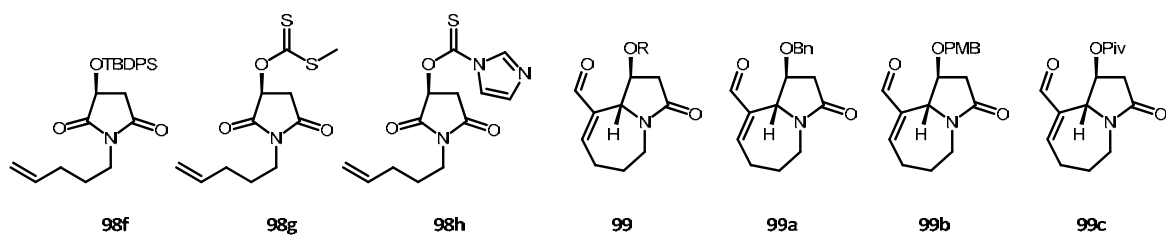


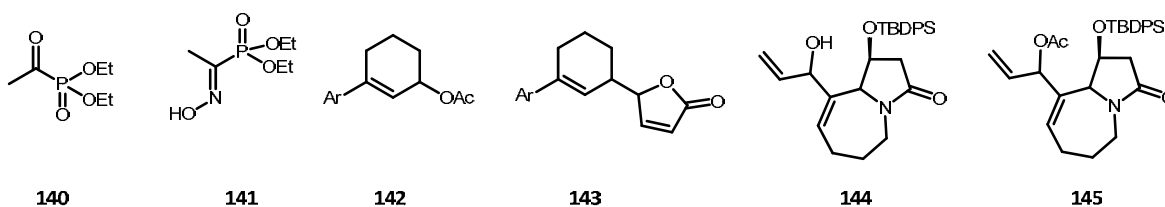
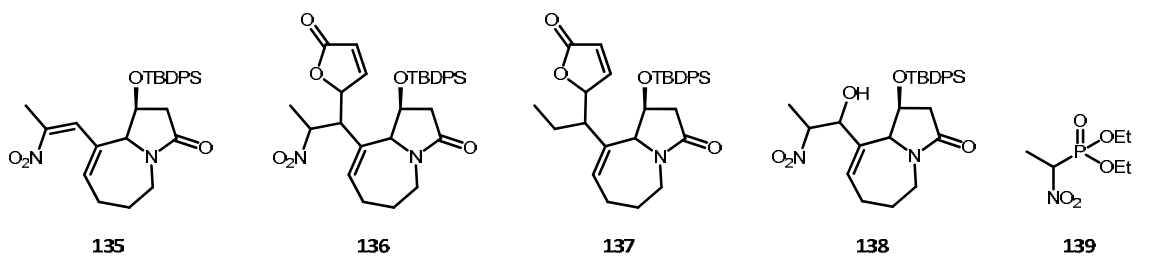
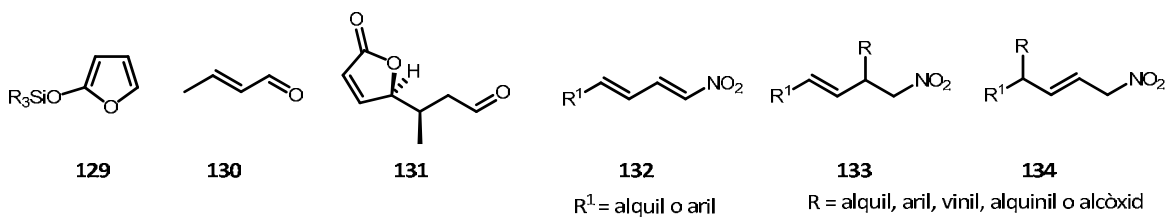
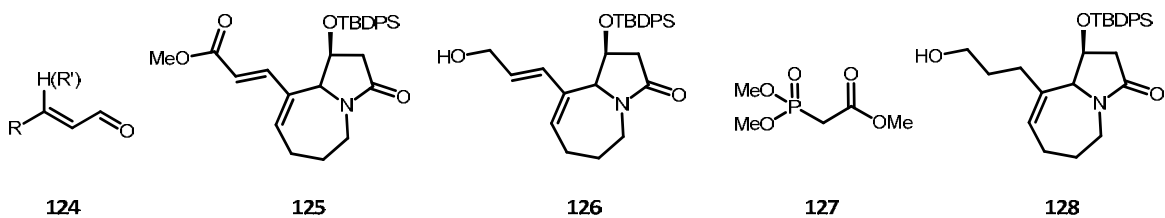
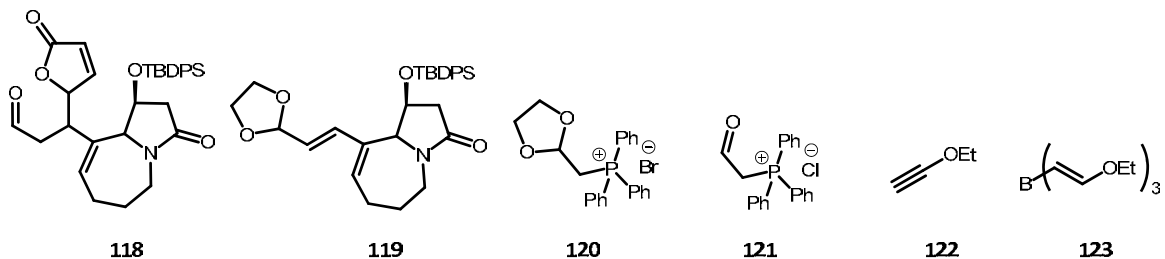
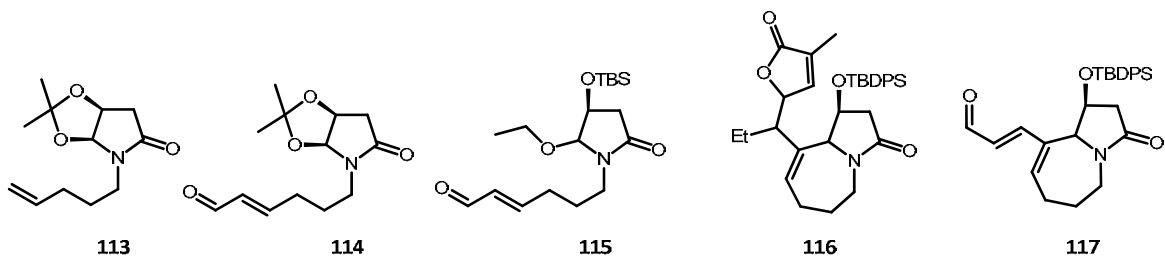
10

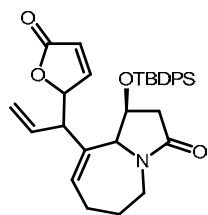




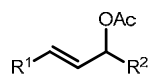




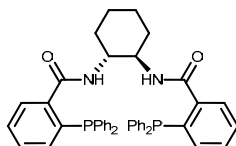




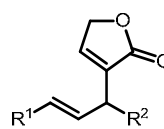
146



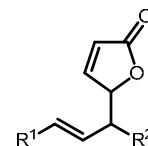
147



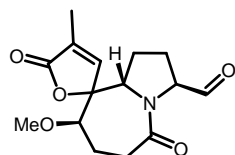
148



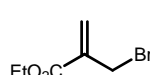
149



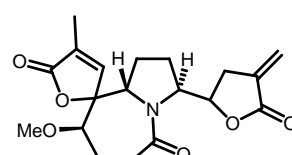
150



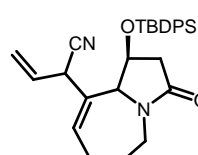
151



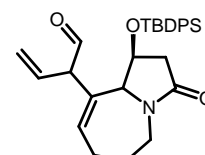
152



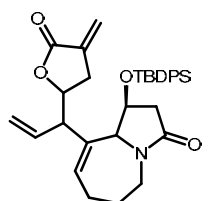
153



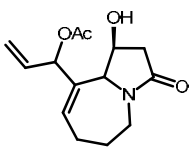
154



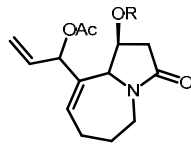
155



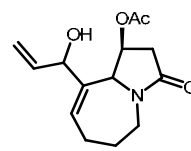
156



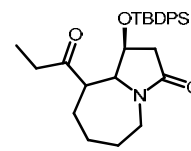
157



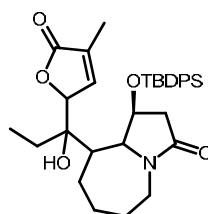
158



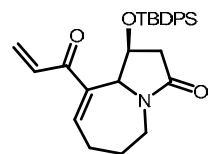
159



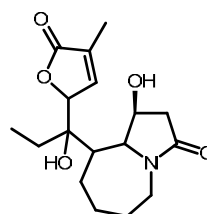
160



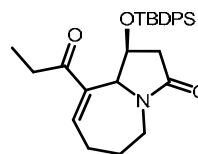
161



162



163



164

1. Introducció

1. INTRODUCCIÓ

1.1. Alcaloides d'*Stemona*

Al llarg de la història, la medicina tradicional de totes les civilitzacions ha trobat a la Natura tot tipus de plantes que han aportat remeis per a una gran varietat de trastorns de la salut. Aquest coneixement de les propietats curatives de les plantes ha motivat l'interès de la comunitat científica per aïllar i caracteritzar 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 de famílies de plantes amb propietats curatives n'és la família *Stemonaceae*. Tant a la Xina com a altres països de l'est d'Àsia, els seus extractes han estat àmpliament utilitzats en el tractament de malalties respiratòries, com la bronquitis i la tuberculosi, i contra malalties parasitàries, com la helmintiasi (cucs paràsits) des de fa milers d'anys.¹

Aquesta família de plantes es subdivideix en tres gèneres, sent el gènere *Stemona* el més representatiu (Figura 1). De les 34 espècies que aquest gènere conté, caldria destacar-ne tres, *Stemona japonica*, *Stemona tuberosa* i *Stemona sessilifolia* ja que han estat oficialment llistades a la 2000^a edició de la Farmacopea Xinesa com a herbes medicinals.

Regne: *Plantae*

Divisió: *Angiospermae*

Classe: *Monocotyledoneae*

Ordre: *Pandanales*

Família: *Stemonaceae*

Gènere: *Stemona*: conté 34 espècies localitzades a l'Àsia i Austràlia

Croomia: conté 3 espècies localitzades a Amèrica del Nord i Japó

Stichoneuron: conté 2 espècies localitzades a l'oest d'Àsia

Figura 1. Arbre taxonòmic de la família de plantes *Stemonaceae*.

¹ (a) Pilli, R. A.; de Oliveira, M. C. F. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 117-127; (b) Pilli, R. A.; Rosso, G. B.; de Oliveira, M. C. F.; in: *The Alkaloids* (Ed.: G.A. Cordell), Elsevier, New York, **2005**, *62*, 77-173; (c) Greger, H.; *Planta Med.* **2006**, *72*, 99-113; (d) Pilli, R. A.; Rosso, G. B.; de Oliveira, M. C. F.; *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1908-1937.

Els constituents principals dels extractes d'aquestes espècies són una sèrie de metabòlits secundaris amb estructures molt similars entre ells, els alcaloides d'*Stemona* (Figura 2).¹ Tot i que aquests compostos es suposen els responsables d'aquestes propietats medicinals i antiparasitàries, els estudis sobre l'activitat biològica específica de cadascun d'ells són encara escassos.² Alguns dels estudis realitzats han demostrat, per exemple, que la tuberostemonina mostra activitat en contra dels helmints *Angiostrongylus cantonensis* (responsable de la meningitis), *Dipylidium caninum* (paràsit intestinal caní i felí) i *Fasciola hepatica* (paràsit dels canals biliars i la vesícula biliar d'herbívors i omnívors), com també actua d'inhibidor del glutamat en el cranc de riu.³ L'stemonina, l'stemospiroina i l'stemofolina presenten activitat insecticida contra la larva del cuc de seda.⁴ La didihidrostemofolina mostra una alta activitat insecticida contra la larva *Spodoptera littoralis*,⁵ activitat nanomolar envers línies cel·lulars de diferents carcinomes i una potent activitat anti-oxitocina *in vivo*.⁶ També s'ha provat que l'stemocurtisina, l'stemocurtisinol i l'oxiprotostemonina són larvicides envers la larva del mosquit *Anopheles minimus* (mosquit vector de la malària).⁷ Un últim exemple dels estudis realitzats el tenim en la demostració de l'activitat antitussiva de la croomina, l'stemospiroina, la neostenina, la tuberostemonina J, la tuberostemonina H i la neotuberostemonina examinada en porcs de guinea.⁸

La comercialització de barreges d'arrels seques de les espècies *S. japonica*, *S. tuberosa* i *S. sessilifolia*, conegudes tradicionalment com a Bai bu, i el seu ús a mode d'infusió és una pràctica molt estesa dins de la medicina oriental.⁹ A més a més, hi ha un gran nombre de patents per a l'ús dels extractes d'aquestes plantes en una àmplia gamma de sectors, com ara repel·lents

² Alibés, R.; Figueredo, M.; *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2421-2435.

³ Shinozaki, H.; Ishida, M. *Brain Res.* **1985**, 334, 33-40.

⁴ Sakata, K.; Aoki, K.; Chang, C.-F.; Sakurai, A.; Tamura, S.; Murakoshi, S. *Agric. Biol. Chem.* **1978**, 42, 457-463.

⁵ Brem, B.; Seger, C.; Pacher, T.; Hofer, O.; Vajrodaya, S.; Greger, H. *J. Agric. Food Chem.* **2002**, 50, 6383-6388.

⁶ (a) Sekine, T.; Ikegami, F.; Fukasawa, N.; Kashiwagi, Y.; Aizawa, T.; Fujii, Y.; Ruangrunsi, N.; Murakoshi, I. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1995**, 391-393; (b) Tip-Pyang, S.; Tangpraputgul, P.; Wiboonpun, N.; Veerachato, G.; Phuwapraisirisan, P.; Sup-Udompol, B. *ACGC Chem. Res. Commun.* **2000**, 12, 31-35.

⁷ Mungkornasawakul, P.; Pyne, S. G.; Jatisatienr, A.; Supyen, D.; Jatisatienr, C.; Lie, W.; Ung, A. T.; Skelton, B. W.; White, A. H. *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 675

⁸ (a) Chung, H.-S.; Hon, P.-M.; Lin, G.; But, P. P.-H.; Dong, H. *Planta Med.* **2003**, 69, 914; (b) Xu, Y. T.; Shaw, P. C.; Jiang, R. W.; Hon, P. M.; Chan, Y. M.; But, P. P. *J. Ethnopharmacol.* **2010**, 128, 679-684; (c) Yang, X. Z.; Zhu, J. Y.; Tang, C. P.; Ke, C. Q.; Lin, G.; Cheng, T. Y.; Rudd, J. A.; Ye, Y. *Planta Med.* **2009**, 75, 174-177; (d) Wang, W.; Wang, X.; Sun, H.; Dong, W.; Zhang, A. *Fitoterapia*, **2012**, 83, 1699-1705; (e) Lin, L.-G.; Leung, H. P.-H.; Zhu, J.-Y.; Tang, C.-P.; Ke, C.-Q.; Rudd, J. A.; Ye, Y. *Tetrahedron*, **2008**, 64, 10155-10161; (f) But, P. P.-H.; Shaw, P.-C.; Jiang, R.-W.; Xu, Y.-T. *Adv. Bot. Res.* **2012**, 62, 1-33.

⁹ A internet existeixen un elevat nombre de portals on es descriuen l'ús i comercialització de productes que contenen extractes d'aquestes plantes.

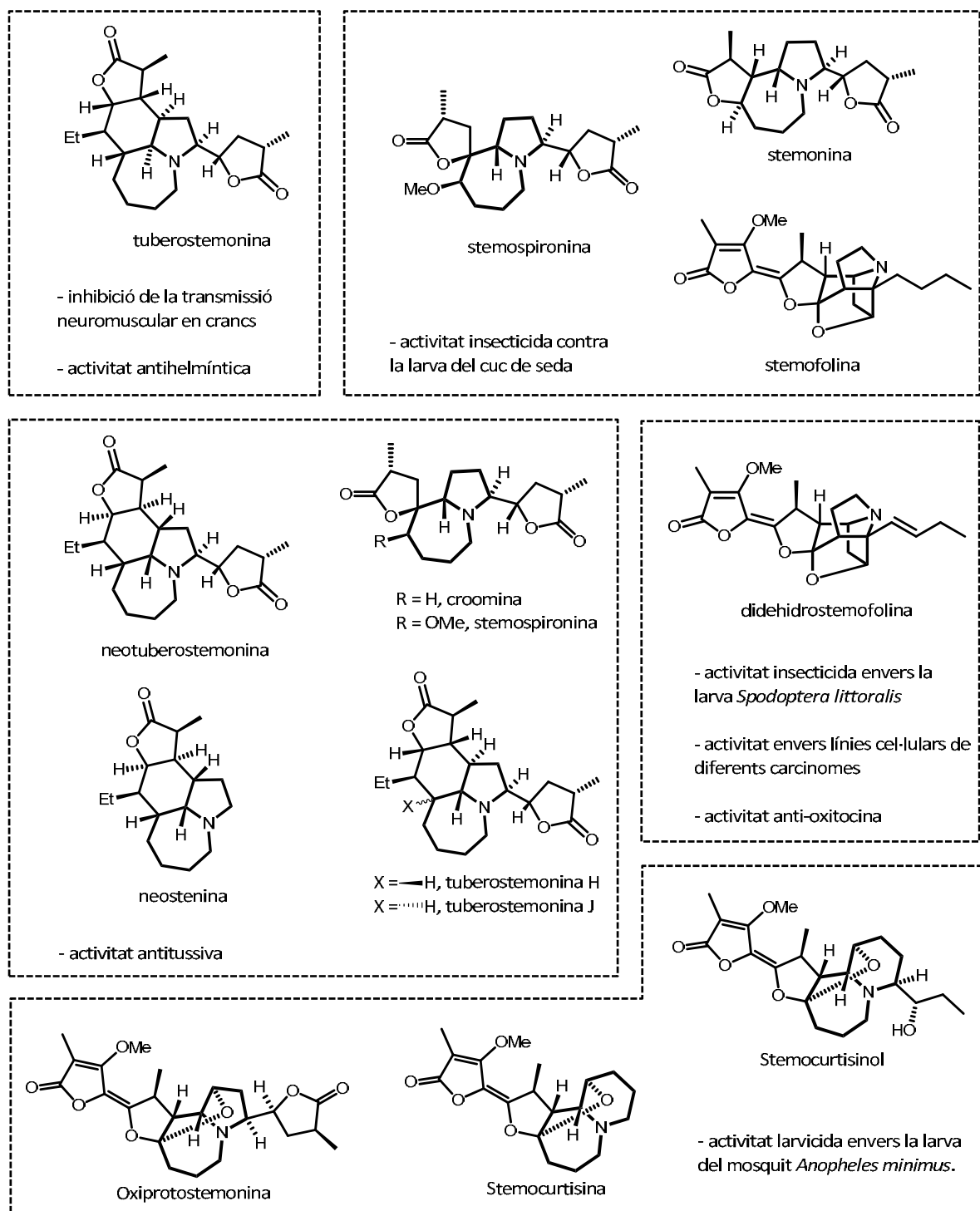


Figura 2. Activitat biològica d'alguns alcaloides d'*Stemona*.

d'insectes,¹⁰ formulació de detergents,¹¹ xampús,¹² insecticides per al tractament de plagues,¹³ medicines pel tractament de l'asma¹⁴ i la tuberculosi,¹⁵ entre altres.

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

¹¹ Ahaoli, C. CN 1129733 A.

¹² (a) Xianliang, H. CN 1247893 A; (b) Xianliang, H. CN 1280176 A; (c) Xianliang, H. CN 280174 A; (d) Minqui, D.; Jihua, X.; Chengjing, W. CN 1301533 A.

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-azabíclio[5.3.0]decà o, menys freqüentment, un nucli d'1-azabíclio[5.4.0]undecà, així com un o més anells d' α -metil- γ -butirolactona units al sistema azabíclio, ja sigui de forma espirànica, fusionada o com a substituent del nucli central. Pilli i col·laboradors els classifiquen en vuit grans grups,^{1a,1d} sis que contenen el nucli d'1-azabíclio[5.3.0]decà (Stenina, Stemoamida, Tuberostemospironina, Stemonamina, Parvistemolina i Stemofolina), un grup que conté el nucli d'1-azabíclio[5.4.0]undecà (Stemocurtisina) i un vuitè grup miscel·lani que no presenta un nucli bàsic característic (Figura 3). Per altra banda, i a partir de les seves relacions biogenètiques, Greger suggereix una classificació alternativa en tres tipus d'esquelet,^{1b} distingint tres famílies en funció de la cadena carbonada unida al C₉ del nucli de pirroloazepina (Figura 4). Els tipus sticoneurina i protostemonina presenten normalment una cadena de vuit carbonis formant un anell de lactona terminal, però difereixen en la concatenació dels àtoms donant lloc a diverses ramificacions. Pel contrari, els de tipus croomina presenten una cadena de sols quatre carbonis formant una lactona directament unida al C₉ de forma espirànica.

¹³ (a) Liren, Z.; Yuebin, Z. CN 1054349 A; (b) Changan, W.; Zhaoming, W.; Na, L.; Xueling, R.; Bangai, Z. CN 1120890 A; (c) Jinfeng, G. CN 1176742 A; (d) Maoxuan, L.; Guangyu, Y. CN 1308871 A.

¹⁴ (a) Hongfen, L. WO 2002078723 A1; (b) Quingyun, M.; Yingchun, C. CN 102552773 A; (c) Hongbo, Z.; Xiaming, Z. CN 102526662 A.

¹⁵ (a) Junrui, M. CN 1265315 A; (b) Lisheng, S. CN 102579928 A; (c) Yanke, L. CN 102166304 B.

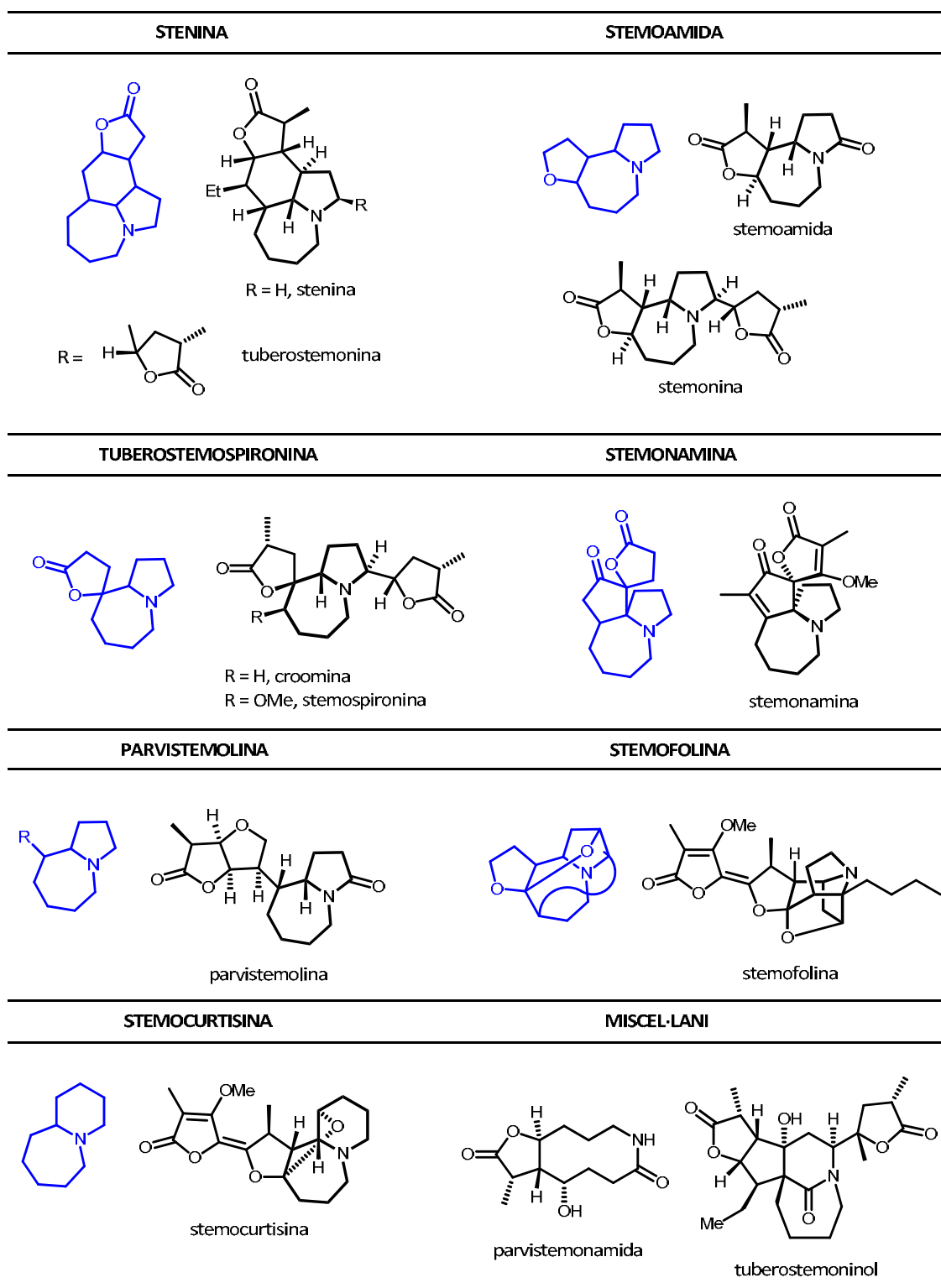


Figura 3. Classificació i exemples d'alcaloides d'*Stemona* segons Pilli.^{1a, 1d}

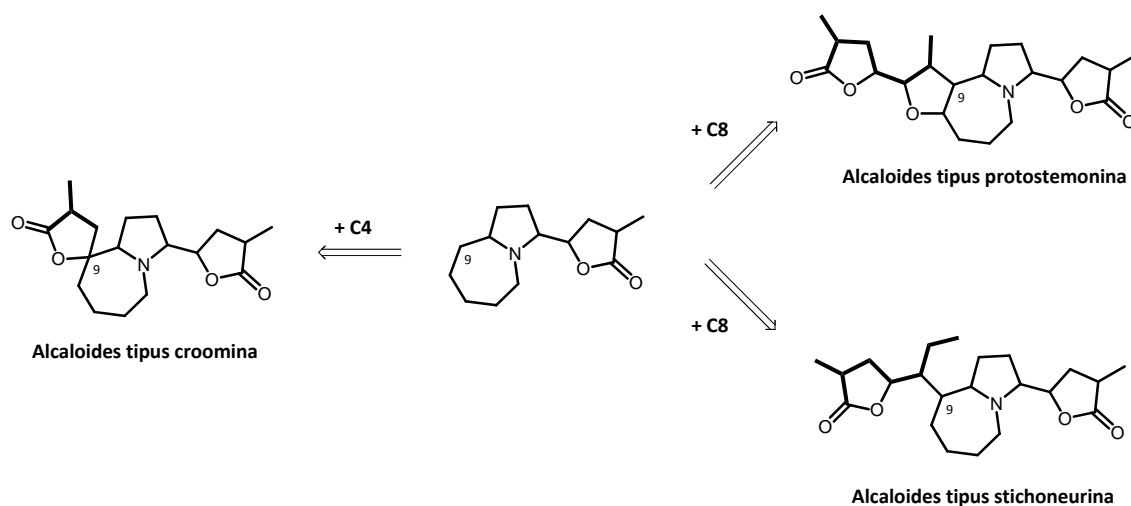


Figura 4. Classificació dels alcaloides d'*Stemona* segons Greger en base a les seves relacions biogenètiques.^{1b}

Actualment es coneixen al voltant de 150 alcaloides d'*Stemona*, però a la bibliografia existeix un flux continu de noves publicacions descrivint l'aïllament de nous membres de la família.

1.3. 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 sintetitzar aquests alcaloides^{2,16} i s'han completat 43 síntesis totals,¹⁷⁻⁴⁰ de las quals 22 han

¹⁶ 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**, 01/02, 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) Hinman, 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.;

arribat a l'alcaloide objectiu en forma enantiopura o amb elevada puresa òptica (Figura 5). Amb tot, actualment tan sols s'ha aconseguit sintetitzar 23 dels més de 140 alcaloides d'*Stemona* coneguts.

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**, *76*, 5026-5035; (ac) Liu, X.-Y.; Wang, F.-P. *Natural Product Communications* **2015**, *10*, 1093-1102.

¹⁷⁻³⁶ **Síntesis totals:**

¹⁷ **(+)-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.

¹⁸ **(±)-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; (f) Frankowski, K. J.; Golden, J. E.; Zeng, Y.; Lei, Y.; Aubé, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6018-6024.

¹⁹ **(-)-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; (d) Chen, J.; Chen, J.; Xie, Y.; Zhang, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1024-1027; (e) Fujioka, H.; Nakahara, K.; Kotoku, N.; Ohba, Y.; Nagatomi, Y.; Wang, T.-L.; Sawama, Y.; Murai, K.; Hirano, K.; Oki, T.; Wakamatsu, S.; Kita, Y. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 13861-13870.

²⁰ **(±)-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) Bates, R. W.; Sridhar, S. *Synlett.* **2009**, *12*, 1979-1981; (f) Wang, Y.; Zhu, L.; Zhang, Y.; Hong, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2787-2790; (g) Li, Z.; Zhang, L.; Qiu, F. G. *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 52-54.

²¹ **(-)-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. 20c; (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; (i) Honda, T.; Matsukawa, T.; Takahashi, K. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 673-675.

²² **(+)-Stemoamida:** Bogliotti, N.; Dalko, P. I.; Cossy, J. *Synlett*, **2006**, 2664-2666.

²³ **(±)-Isostemofolina:** Kende, A. S.; Smalley, Jr T. L.; Huang, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7431-7432.

²⁴ **(±)-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; (f) Chen, Z.; Chen, Z.; Zhang, Y.-Q.; Tu, Y.-Q.; Zhang, F.-M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 10173-10186.

²⁵ **(-)-Stemospironina:** (a) Williams, D. R.; Fromhold, M. G.; Earley, J. D. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2721-2724; (b) Bardaji, N.; Sánchez-Izquierdo, F.; Alibés, R.; Font, J.; Busqué, F.; Figueredo, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4854-4857.

²⁶ **(-)-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.

²⁷ **(-)-Stemonina:** Williams, D. R.; Shamim, K.; Reddy, J. P.; Amato, G. S.; Shaw, S. M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3361-3364.

²⁸ **(±)-Didehidrostemofolina (asparagamina A) i (±)-isodidehidrostemofolina:** Brüggemann, M.; McDonald, A. I.; Overman, L. E.; Rosen, M. D.; Schwink, L.; Scott, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15284-15285.

²⁹ **(-)-Didehidrotuberostemonina:** mireu ref. 26b.

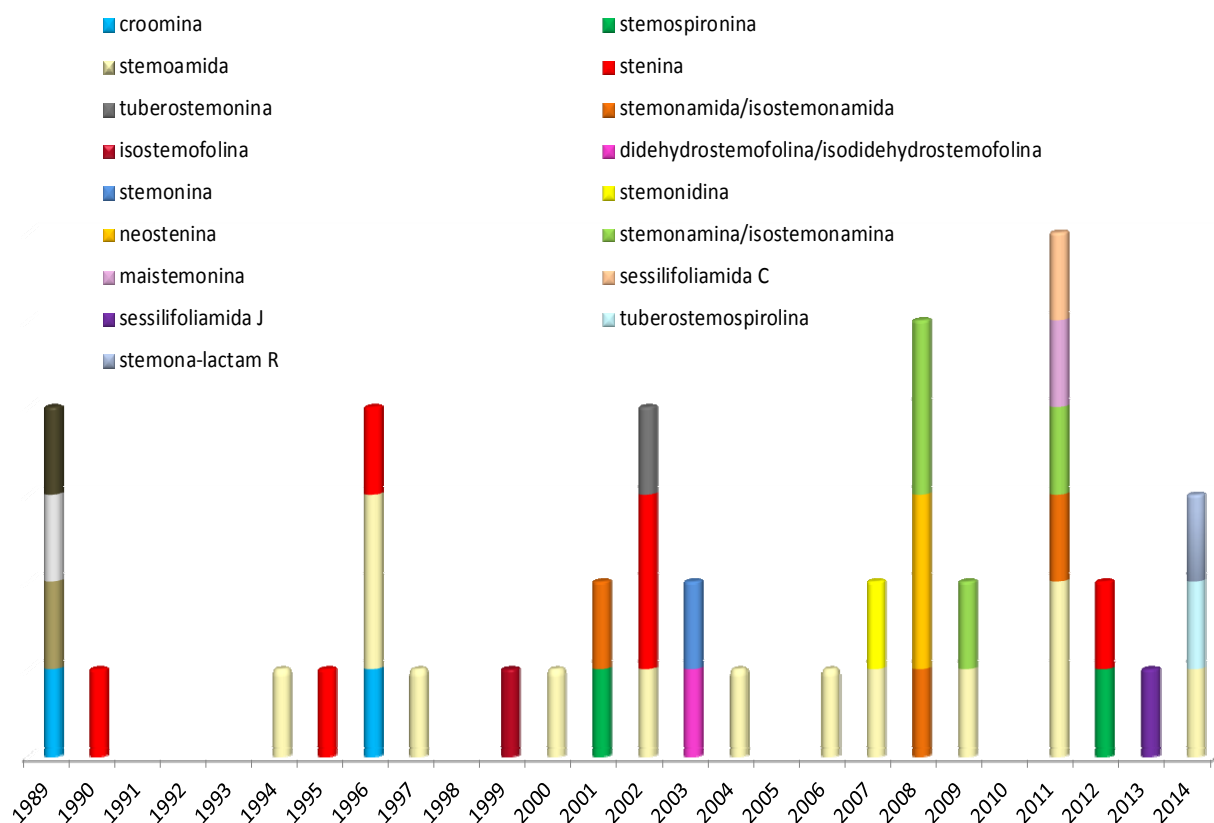


Figura 5. Gràfic cronològic de les síntesis totals d'alcaloides d'*Stemona* publicades.

En la majoria d'aproximacions sintètiques descrites, la formació del nucli central d'azabiciclodeca es forma utilitzant reaccions de ciclació *exo-tet* o *exo-trig* de pirrolidines o azepines 2-substituïdes i convenientment funcionalitzades (Figura 6a). També s'han descrit altres metodologies com la utilització de reaccions de metàtesi d'olefines intramolecular, 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.

³⁰ (\pm)-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) mireu ref. 18f

³¹ (\pm)-Stemonamina i (\pm)-isostemonamina: (a) mireu ref. 26d; (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.; Zhang, F.-M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3211-3213; (d) Chen, Z.-H.; Tu, Y.-Q.; Zhang, S.-Y.; Zhang, F.-M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 724-727.

³² (-)-Sessilifoliamida J: (a) Liu, X.-K.; Ye, J.-L.; Ruan, Y.-P.; Li, Y.-X.; Huang, P.-Q. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 35-41, (b) Tuo, S.; Liu, X.; Huang, P. *Chin. J. Chem.* **2013**, *31*, 55-62.

³³ (-)-Sessilifoliamida C: Hoye, A. T.; Wipf, P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2634-2637.

³⁴ (\pm)-Maistemonine: mireu ref. 24e-f.

³⁵ (\pm)-Tuberostemospirolina i (\pm)-Stemona-lactam R: Fu, J.; Shen, H.; Chang, Y.; Li, C.; Gong, J.; Yang, Z. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 1-9.

³⁶ 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.

L'estudi en detall dels treballs publicats revela un cert paral·lisme entre les aproximacions desenvolupades pels diferents grups d'investigació. D'aquesta manera s'observa com els treballs més recents, tot i que han modificat les metodologies sintètiques utilitzades per millorar-ne l'eficiència i la selectivitat, es basen en les mateixes estratègies retrosintètiques.

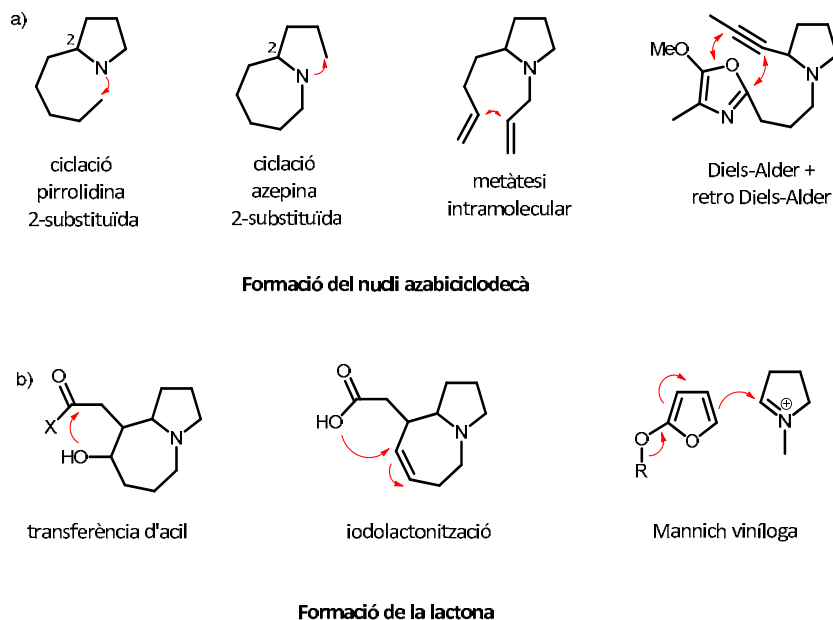


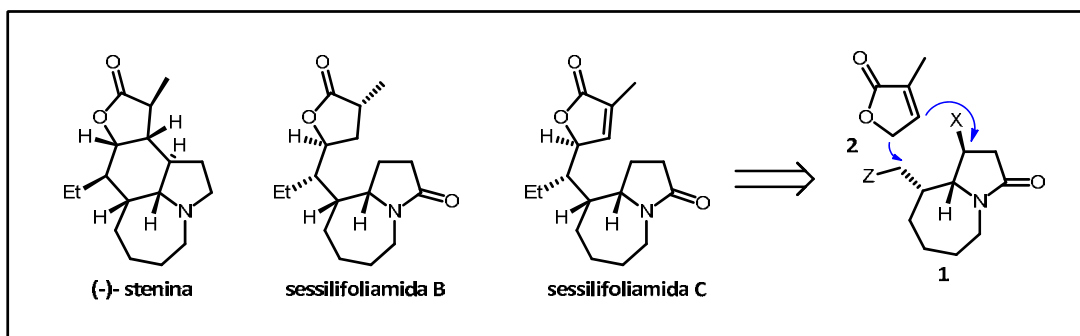
Figura 6. Estratègies utilitzades per a la construcció del sistema azabicíclic i les lactones.

D'altra banda, les lactones es formen generalment per processos estàndard de transferència d'acil intramolecular, per reaccions d'addició a olefines del tipus iodolactonització, o mitjançant una reacció del tipus Mannich viníloga d'un sililoxifurà (Figura 6b).

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.

1.4. 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,^{1a} es troben en grups diferents; la (-)-stenina dona nom al seu grup, mentre que les dues sessilifoliamides pertanyen al grup Parvistemolina.



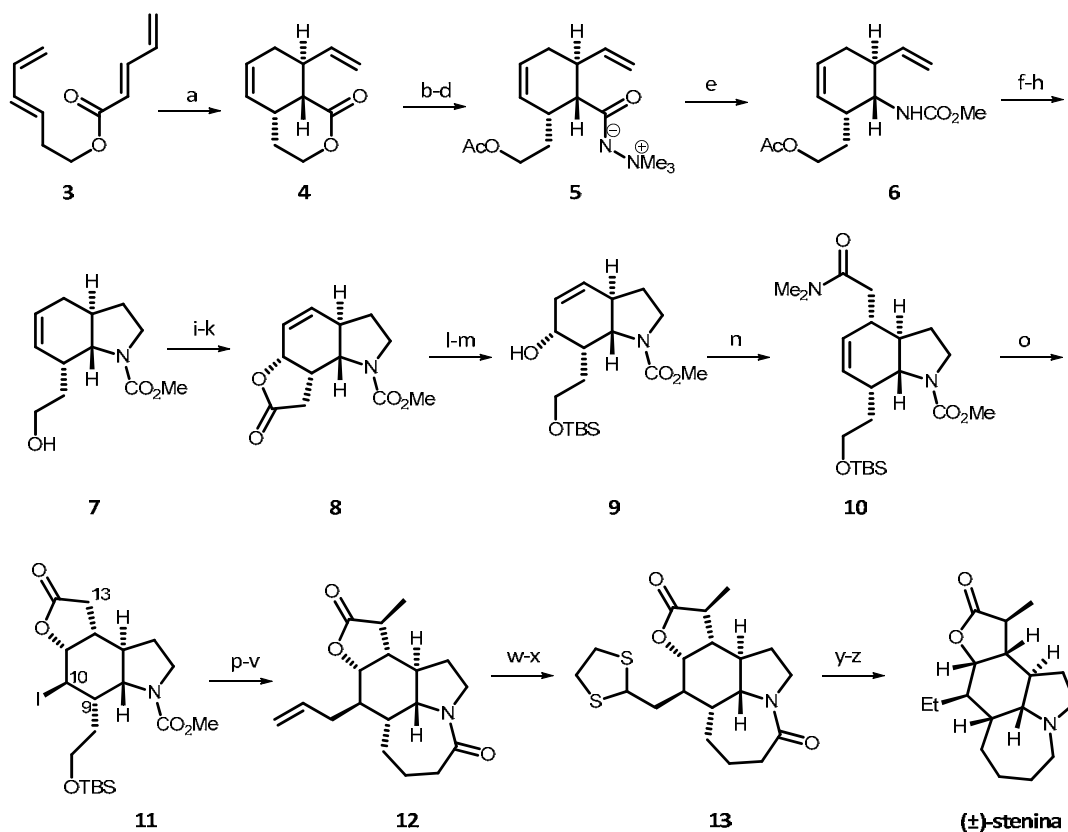
Esquema 1. Estructures de (-)-stenina i sessilifoliamides B i C.

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,^{1b} 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 intermedi comú **1** del qual podrien procedir els tres alcaloides (Esquema 1). A partir d'aquest intermedi, 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.

1.5. Precedents sintètics d'stenina

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

La primera síntesi fou descrita per Chen i Hart l'any 1990, consta d'un total de 25 etapes i un rendiment global del 5% per arribar a l'alcaloide en forma racèmica (Esquema 2).^{18a,b}



Reactius i condicions: (a) Et_2AlCl , CHCl_3 , $80\text{ }^\circ\text{C}$ (67%); (b) H_2NNH_2 , H_2O , MeOH , reflux (87%); (c) MeI , K_2CO_3 , MeOH , reflux (quantitatiu); (d) AcCl , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$ (quantitatiu); (e) mesitilè, reflux; després MeOH , reflux (94%); (f) 9-BBN, THF, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$; després $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, H_2O , t.a. (95%); (g) MsCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$ (quantitatiu); (h) MeLi , THF, $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$ (83%); (i) reactiu de Jones, acetona, $0\text{ }^\circ\text{C}$ (83%); (j) I_2 , THF- Et_2O , NaHCO_3 , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$ (95%); (k) DBU, toluè, reflux (98%); (l) NaBH_4 , 2-metilpropan-2-ol, MeOH , $50\text{ }^\circ\text{C}$ (quantitatiu); (m) TBSCl , 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, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ (87%); (r) $(\text{COCl})_2$, DMSO, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$; 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, $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow -20\text{ }^\circ\text{C}$ (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. (quantitatiu); (y) (*p*- $\text{MeOC}_6\text{H}_4\text{PS}_2$)₂, CH_2Cl_2 , t.a. (quantitatiu); (z) Ni-Raney W2, EtOH , reflux (80%).

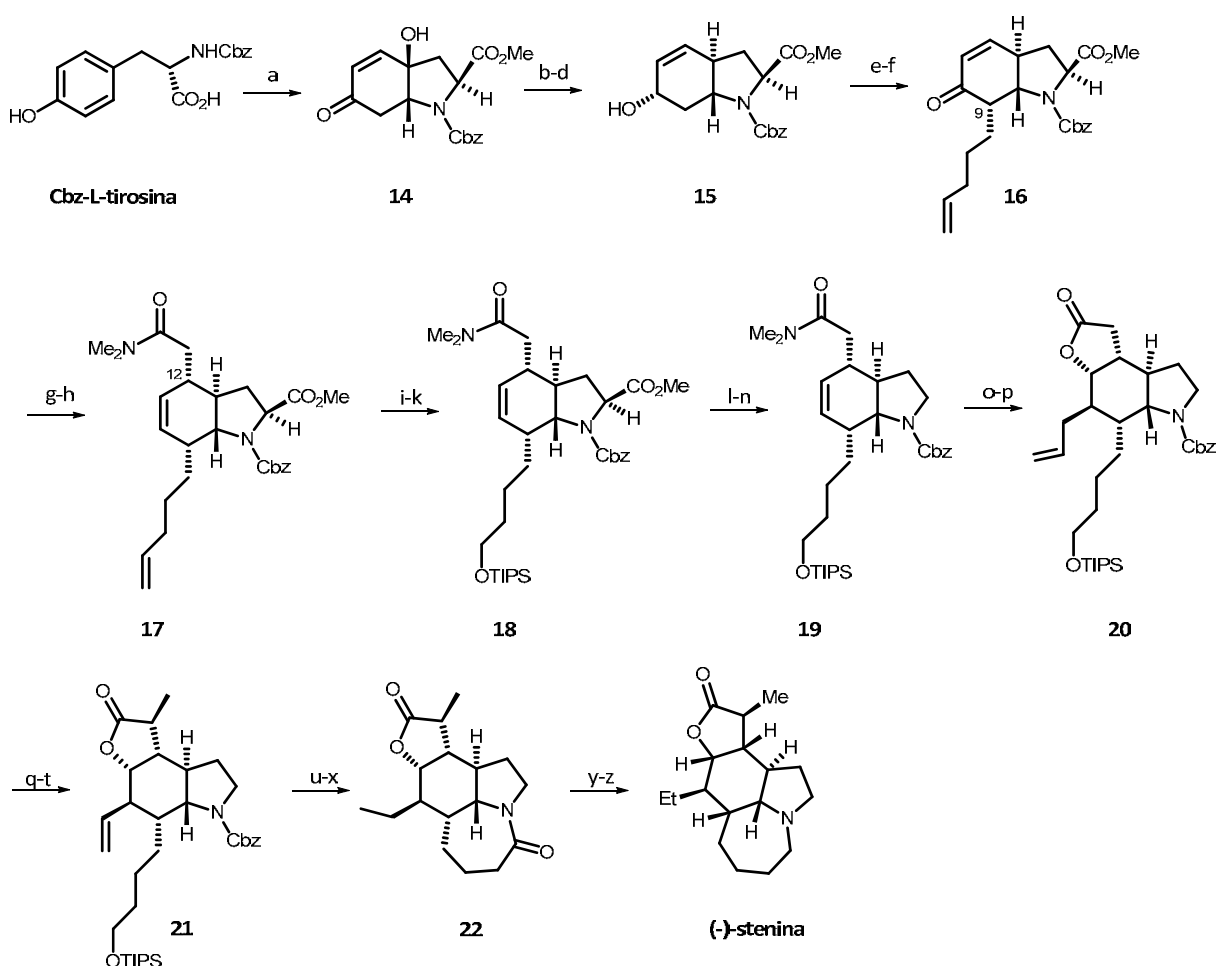
Esquema 2. Síntesi de (±)-stenina per Chen i Hart (1990).^{18a,b}

La seqüència sintètica s'inicia amb una cicloadició de Diels-Alder intramolecular del tetraè **3**, que proporciona un únic diastereoisòmer. A continuació, es realitzen les transformacions necessàries sobre el bicicle **4** obtingut per generar l'intermedi **5**, que és el substrat necessari per realitzar una transposició de Curtius i accedir d'aquesta manera al carbat **6**, 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 **7**. L'oxidació de l'alcohol fins a àcid, seguida d'una reacció de iodolactonització i una deshidrohalogenació porten a l'intermedi **8**,

1. INTRODUCCIÓ

sobre el que es practica una obertura reductiva de l'anell de lactona i es protegeix l'alcohol resultant en forma d'èter silílic, arribant d'aquesta manera al bicicle **9**. Aquest intermedi es sotmet a una transposició de Claisen-Eschenmoser per generar **10** que, després d'una reacció de iodolactonització, permet arribar a l'intermedi avançat **11**, que ja conté tres dels quatre anells presents en l'alcaloide. L'al·lilació de la posició C₁₀ d'aquest derivat, metilació a la posició C₁₃ i, a continuació, extensió de la cadena lateral en la posició C₉, seguida de la formació del lactam condueixen al derivat **12**, 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 **13**. 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 síntesi d'stenina enantioselectiva fins l'any 1995, en aquest cas descrita per Wipf i col·laboradors. La ruta dissenyada consta de 26 passos i proporciona l'alcaloide objectiu amb un 1% de rendiment global (Esquema 3).^{19a}



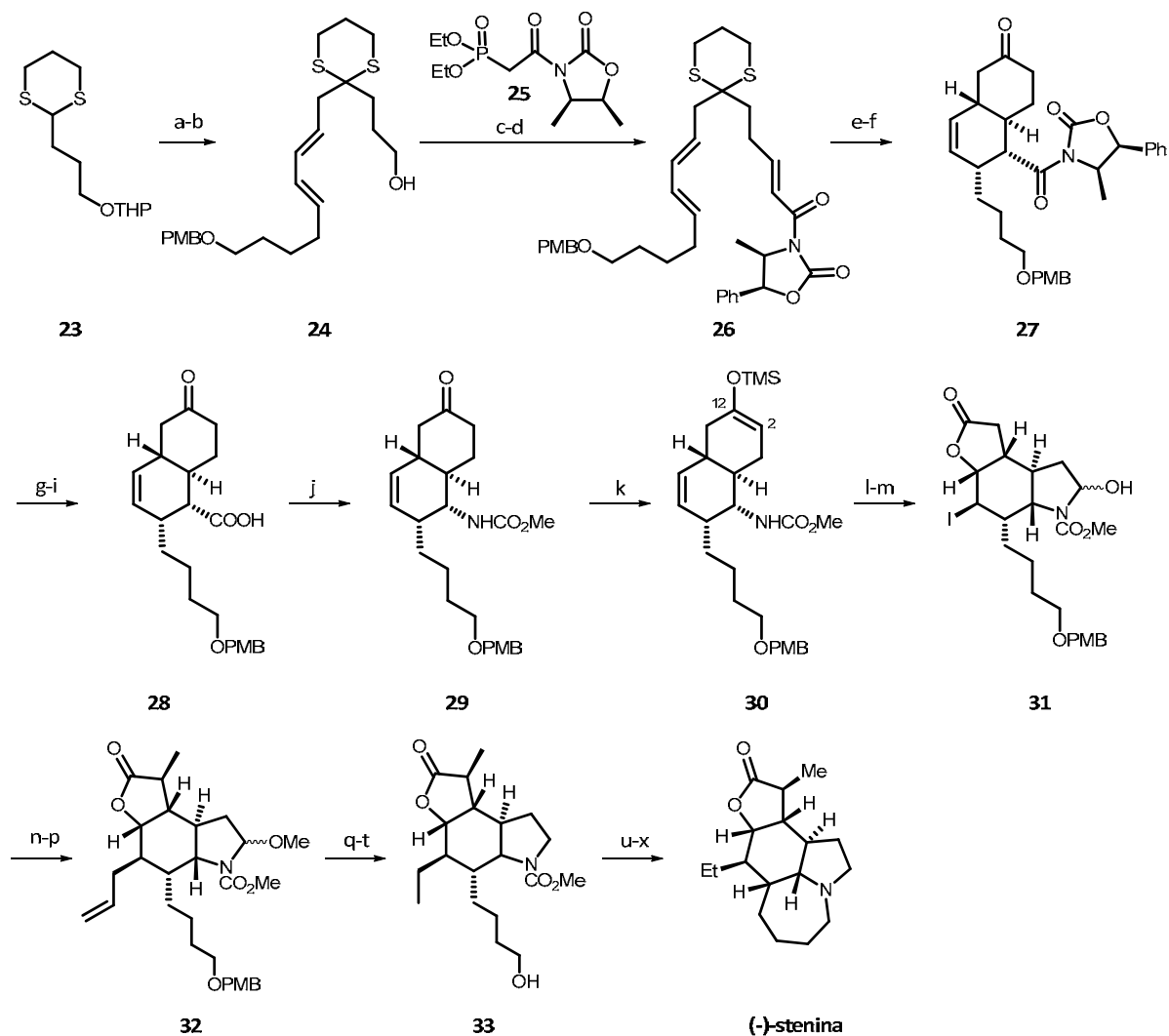
Reactius i condicions: (a) $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, MeOH, NaHCO_3 , t.a. (54%); (b) Bz_2O , CH_2Cl_2 , piridina, DMAP (cat.), reflux (90%); (c) NaBH_4 , $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, MeOH, THF, t.a. (99%); (d) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$, THF, Bu_3P , HCO_2H , Et_3N , 60 °C (68%); (e) NMO, CH_2Cl_2 , TPAP (cat.), MS 4 Å, 0 °C → 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) NaBH_4 , $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, THF, MeOH, 40 °C (91%); (h) $\text{MeC}(\text{OMe})_2\text{NMe}_2$, xilens, reflux (85%); (i) AD-mix- β , *tert*-BuOOH, H_2O , 5 °C;

després *tert*-BuOH, H₂O, NaIO₄, t.a. (82%); (j) NaBH₄, THF, MeOH, t.a (93%); (k) TIPSCl, imidazole, DMAP (cat.), CH₂Cl₂, t.a. (quantitatiu); (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, Bu₃P, THF, 0 °C; després H₂O₂, THF, 21 °C (87%); (u) HF, CH₃CN, 0 °C; (v) DMPI, CH₂Cl₂, 21 °C; després THF, 2-metilbut-2-è, NaClO₂, Na₂HPO₄, 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 W2, EtOH, 21 °C (78%).

Esquema 3. Síntesis de (-)-stenina per Wipf i col·laboradors (1995).^{19a}

La ruta sintètica comença amb la preparació de l'esquelet bicíclic **14** a través de l'oxidació i posterior addició conjugada intramolecular 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 **15**. En aquest bicicle s'oxida l'alcohol a cetona per poder introduir la cadena lateral en la posició C₉ a través de l'alquilació del corresponent enolat, de manera que s'arriba al derivat **16**. En aquest punt, 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 C₁₂. El derivat **17** obtingut es sotmet a una reacció de dihidroxilació regioselectiva, seguida d'un trencament oxidatiu del corresponent diol, reducció amb NaBH₄ i posterior protecció del grup hidroxil, arribant d'aquesta manera a l'intermedi **18**. La descarboxilació reductiva d'aquest compost porta al derivat **19**, que després d'una reacció de iodolactonització i d'una al·lilació radicalària estereoselectiva, dóna lloc al tricicle **20**. La metilació de la lactona i posterior conversió del grup al·lil a vinil, condueixen al derivat **21**. El tancament de l'anell d'azepina s'inicia amb la desprotecció de l'alcohol primari seguida de l'oxidació a àcid. La hidrogenació del carbamat i posterior tractament amb el reactiu C₆F₅P(O)Ph₂ condueixen al lactam **22**, la desoxigenació del qual produeix (-)-stenina.

Un any més tard, Morimoto i col·laboradors van publicar una nova síntesi enantioselectiva d'stenina, que consta d'un total de 24 passos i proporciona l'alcaloide amb un 1.8% de rendiment global (Esquema 4).^{19b,c}



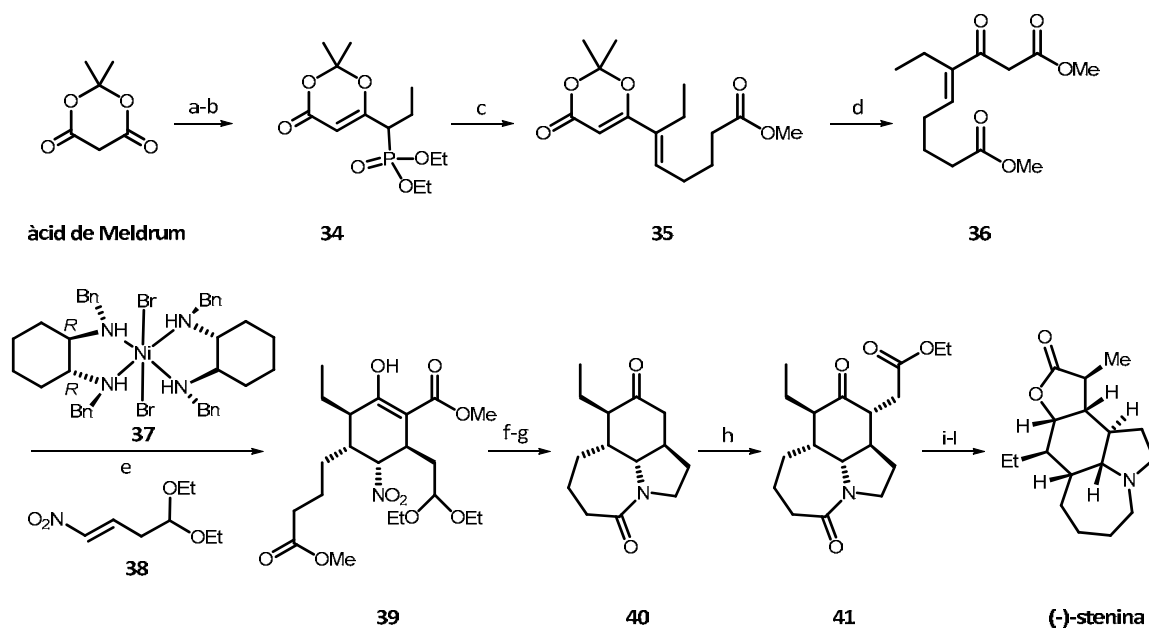
Reactius i condicions: (a) $n\text{BuLi}$, THF, $-25\text{ }^\circ\text{C}$; després (*E,E*)- $\text{PMBO}(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{Cl}$, HMPA, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ →t.a.; (b) $p\text{-TsOH}$, H_2O , MeOH, THF, t.a. (68%, 2 passos); (c) pir-SO_3 ,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

Esquema 4. Síntesi de (-)-stenina per Morimoto i col·laboradors (1996).^{19b,c}

En aquesta síntesi una de les etapes clau és una ciclació de Diels-Alder intramolecular, contenint el substrat **26** l'oxazolidina d'Evans que actua com a auxiliar quiral i font d'assimetria de la síntesi. Aquest substrat **26** s'obté per alquilació del tioacetal **23** i posterior introducció de l'oxazolidina d'Evans mitjançant una reacció de Wadsworth-Horner-Emmons on es forma el doble enllaç que actuarà com a dienòfil. La cicloaddició i posterior hidròlisi del tioacetal

conduïen a un únic isòmer bicíclic **27**. Després de l'eliminació de l'auxiliar quiral i la transformació de l'àcid de **28** en el corresponent carbamat mitjançant una transposició de Curtius, s'obté l'intermedi **29**. A partir de la cetona present en **29** s'aconsegueix la formació regioselectiva de l'èter d'enol silílic **30**, que es tracta consecutivament amb àcid *m*-cloroperbenzoic i àcid ortoperiòdic provocant el trencament de l'enllaç C₂-C₁₂ per generar l'àcid carboxílic que es sotmet *in situ* a una iodolactonització, de manera que s'obté el derivat tricíclic **31**. La protecció de l'aminal, posterior al·lilació de Hart i metilació estereoselectiva de la lactona porta a l'intermedi **32**. La reducció del grup aminal i hidròlisi de l'èter *p*-metoxibenzílic, seguit de la conversió del grup al·lil en etil, conduïen al derivat **33**. 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.

No va ser fins l'any 2012, que es va publicar una tercera síntesi enantioselectiva d'stenina, aquest cop descrita per Zhang i col·laboradors (Esquema 5).^{19d} En aquesta ocasió, la síntesi consta de 14 passos i un 5.9% de rendiment per arribar a l'alcaloide objectiu. Aquesta ruta té com a pas clau una doble addició de Michael asimètrica *one-pot* en el que es formen 4 nous centres estereogènics utilitzant un catalitzador quiral extern.



Reactius i condicions: (a) Piridina, CH₂Cl₂, clorur de butiril, t.a. (93%); (b) LiHMDS, THF, clorofosfit de dietil; -78 °C, després H₂O₂ 30%, t.a. (86%); (c) LDA, THF, HMPA, -78 °C; després CHOCH₂CH₂CH₂COOCH₃ (85%); (d) MeOH, NaH, THF, t.a. (80%); (e) **37**, **38**, 5 °C; després KOH/SiO₂, THF, sotmès a ultrasons en un bany d'aigua a 35 °C (80%); (f) àcid acètic, H₂O, 90 °C; després Zn en pols, toluè, 90 °C (81%); (g) LiCl, H₂O, DMSO, 155 °C (89%); (h) LiHMDS, THF, bromoacetoacetat, d'etil -78 °C (78%); (i) NaBH₄, MeOH, 0 °C (51% després de recristal·litzar); (j) LiHMDS, THF, MeI, -78 °C (65%); (k) reactiu de Lawesson, CH₂Cl₂, t.a.; (l) Ni-Raney W2, EtOH, 25 °C (90%, 2 passos).

Esquema 5. Síntesi de (-)-stenina per Zhang i col·laboradors (2012).^{19d}

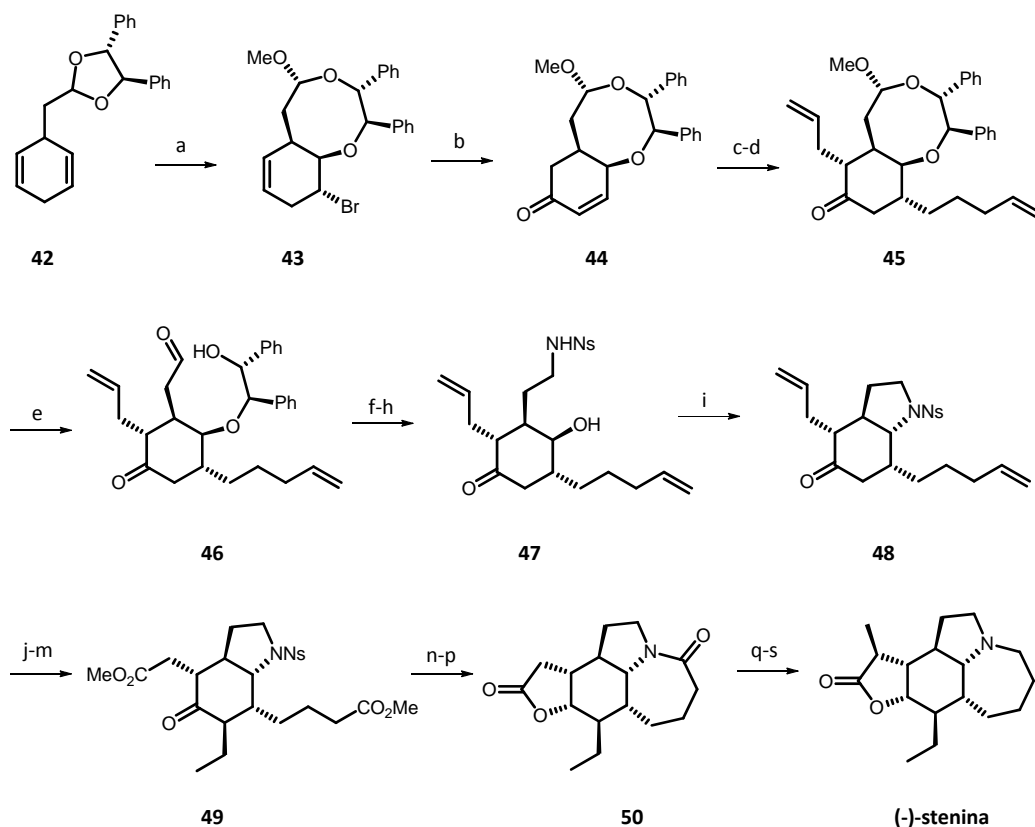
La síntesi comença amb l'alquilació de l'àcid de Meldrum seguida d'una fosforilació per obtenir el fosfonat **34**. Una reacció de Wadsworth-Horner-Emmons amb l'aldehid corresponent prèviament preparat dona lloc al derivat **35**, que amb l'eliminació de l'acetal rendeix el β -cetoester insaturat **36**, el qual ja conté el grup etil present a l'stenina. Seguidament s'addiciona el nitroalquè **38** mitjançant una reacció de Michael utilitzant un nou catalitzador quiral de Ni (II) desenvolupat per Evans, **37**, com a font de quiralitat. La segona addició de Michael és intramolecular, està mediada per hidròxid de potassi suportat en gel de sílice i rendeix l'intermedi clau **39** en la seva forma enòlica, amb quatre nous centres estereogènics amb la configuració correcta. La posterior aminociclació reductiva, amidació intramolecular i eliminació de l'ester condueixen a l'amida tricíclica **40**. El tractament d'aquesta amida amb bromoacetoacetat d'etil dona l'èster **41**, del que es redueix el grup cetona a alcohol per tal de ciclar formant la lactona. La posterior metilació d'aquesta, dona l'oxostenina. Finalment, el tractament amb el reactiu de Lawesson i posterior dessulfuració permeten arribar a la (-)-stenina.

El mateix any 2012, Fujioka i col·laboradors van publicar l'última síntesi enantioselectiva d'stenina en la que aquesta s'obtenia amb un rendiment global del 0.7% mitjançant una seqüència de 19 etapes des del ciclohexà-1,4-diè **42** que té un acetal C₂-simètric, format a partir de l'àcid benzoic i (+)-hidrobenzoïna com a auxiliar quiral (Esquema 6). Cal destacar d'aquesta ruta sintètica la metodologia de l'auxiliar quiral multiús, en la que aquest no només actua d'inductor asimètric, sinó que també controla la regioselectivitat com a protector dels grups hidroxil.^{19e}

Partint de l'acetal **42** mitjançant una haloeterificació intramolecular altament diastereoselectiva, ja que gairebé només reacciona una de les dues olefines proquirals, s'arriba a l'intermedi **43** com a producte majoritari.³⁷ Una hidroboreació regioselectiva seguida d'oxidació i eliminació espontània de HBr rendeix l'enona **44** com a intermedi clau,³⁸ sobre la qual es duu a terme una al·lilació de la posició α i una addició de Michael que condueixen al compost **45**. Tot seguit, una hidròlisi de l'acetal seguida d'una aminació reductiva de l'aldehid obtingut **46**, protecció de la corresponent amina i tractament amb CAN per a desprotegir l'alcohol, porten al derivat de ciclohexanona **47**. A continuació, i com a etapa clau de la ruta sintètica, una ciclació de Mitsunobu de l'alcohol **47** rendeix el bicicle **48**, que amb una α -etilació i un seguit de reaccions que inclouen ozonòlisi, oxidació amb PDC i esterificació promoguda per trimetilsilildiazometà, porten a l'intermedi **49**.

³⁷ Fujioka, H.; Koyoku, N.; Sawama, Y.; Kitagawa, H.; Ohba, Y.; Wang, T.-L.; Nagatomi, Y.; Kita, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 952-957.

³⁸ Fujioka, H.; Ohba, Y.; Nakahama, K.; Takatsuji, M.; Murai, K.; Ito, M.; Kita, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5605-5608.



Reactius i condicions: (a) NBS, MeOH, CH₃CN, -40 °C → t.a. (63%); (b) texilborà, THF, 0 °C; després PDC, Celite®, CH₂Cl₂, reflux (53%); (c) LiHMDS, bromur d'al·lil magnesi, HMPA, THF, -78 °C (92%); (d) bromur de 4-pentenil magnesi, CuI, THF, -78 °C (90%); (e) DDQ, CH₃CN-H₂O, t.a. (84%); (f) 4-metoxibenzilamina, NaBH(OAc)₃, 1,2-DCE, t.a.; (g) clorur de 2-nitrobenzensulfonil, Et₃N, CH₂Cl₂, t.a. (73%, 2 passos); (h) CAN, CH₃CN-H₂O, t.a. (62%); (i) DIAD, PPh₃, 1,4-dioxà, t.a. (55%); (j) LiHMDS, iodur d'etil, HMPA, THF, -78 °C → t.a. (57%); (k) O₃, CH₂Cl₂, -78 °C; després PPh₃, t.a. (81%); (l) PDC, DMF, t.a.; (m) TMSCHN₂, benzè-MeOH, t.a. (70%, 2 passos); (n) CsCO₃, PhSH, CH₃CN, t.a.; (o) toluè, reflux (95%, 2 passos); (p) NaBH₄, MeOH, 0 °C (64%); (q) LiHMDS, THF, MeI, -78 °C (65%); (r) reactiu de Lawesson, CH₂Cl₂, t.a.; (s) Ni-Raney W2, EtOH, 25 °C (90%, 2 passos).

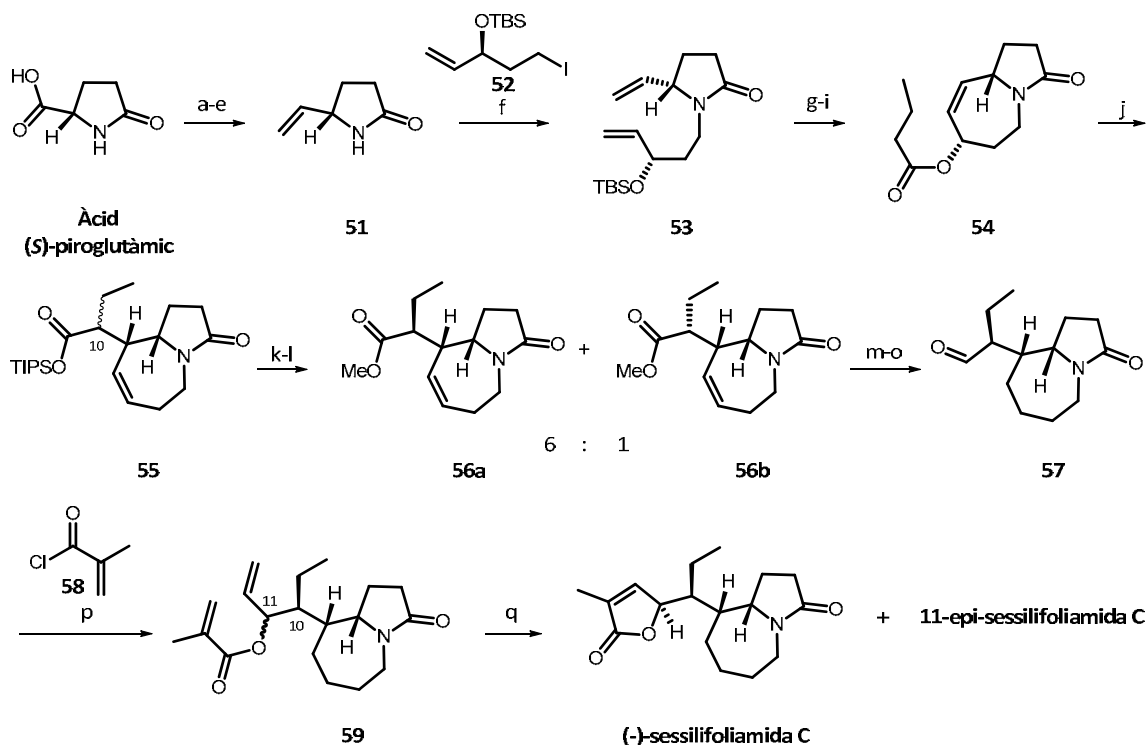
Esquema 6. Síntesi de (-)-stenina per Fujioka i col·laboradors (2012).^{19e}

Després de l'eliminació del grup nosil, la formació de l'anell de lactam i, finalment, la reducció de la cetona per tancar l'anell de lactona, s'obté el tetracicle **50**, que, mitjançant α -metilació, tractament amb el reactiu de Lawesson i posterior dessulfuració, permet arribar a la (-)-stenina.

1.6. Precedents sintètics de sessilifoliamida

Com ja s'ha indicat anteriorment, els alcaloides sessilifoliamida B i sessilifoliamida C pertanyen a la família Parvistemolina (Figura 3 i Esquema 1). Van ser aïllats l'any 2003 de les

arrels de la planta *Stemona sessilifolia*,³⁹ i fins l'any 2011 no es va publicar la primera i única síntesi fins al moment. Wipf i col·laboradors van aconseguir sintetitzar la (-)-sessilifoliamida C en 21 passos i un rendiment global del 3.6% utilitzant l'àcid (S)-piroglutàmic com a material de partida i font de quiralitat (Esquema 7).³³



Reactius i condicions: (a) DCC, EtSH, DMAP, CH₂Cl₂-DMF, t.a. (71%); (b) Boc₂O, DMAP, CH₃CN, t.a. (83%); (c) Pd/C, Et₃SiH, acetona, t.a.; (d) MePPh₃Br, *tert*-BuOK, THF, t.a. (96%, 2 passos); (e) TFA, CH₂Cl₂, t.a. (95%); (f) **52**, Bu₄NHSO₄, NaOH, H₂O, toluè, t.a. (75%); (g) Grubbs 2^{ona} generació (cat.), CH₂Cl₂, 40 °C (91%); (h) *p*-TsOH, MeOH, t.a. (98%); (i) àcid butíric, EDC-HCl, DMAP, CH₂Cl₂, t.a. (92%); (j) LiHMDS, TIPSCl, THF-HMPA, -78 °C; després xilens, 140 °C; (k) TBAF, THF, t.a.; (l) TMSCHN₂, benzè-MeOH, t.a. (dr= 6:1) (51%, 4 passos); (m) Pd/C, H₂, MeOH, t.a. (99%); (n) LiBH₄, THF, t.a. (58-71%); (o) (COCl)₂, DMSO, NEt₃, CH₂Cl₂, t.a. (89%); (p) CH₂CHMgBr, THF, -78 °C → 0 °C; després **59** (dr= 2:1) (59%); (q) Grubbs 2^{ona} generació (cat.), CH₂Cl₂, 40 °C (84%).

Esquema 7. Síntesi de (-)-sessilifoliamida C per Wipf i col·laboradors (2011).³³

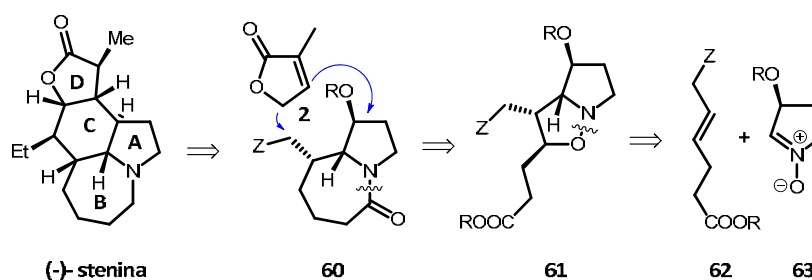
La síntesi s'inicia amb la conversió de l'àcid (S)-piroglutàmic en tioèster, després es protegeix el nitrogen en forma de carbamat de *tert*-butil (BOC) i es duu a terme una reducció de Fukuyama, que rendeix l'aldehid corresponent. Ràpidament, l'aldehid es sotmet a una olefinació de Wittig, seguida de la desprotecció del nitrogen per donar, finalment, el compost **51**. Tot seguit, es prepara per alquilació del lactam **51** amb el iodur **52**, el diè **53**, 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'ester **54**. L'enolització amb LiHMDS seguit d'atrapament de l'enolat amb TIPSCl genera el derivat que, mitjançant una

³⁹ Kakuta, D.; Hitotsuyanagi, Y.; Matsuura, N.; Fukaya, H.; Takeya, K.; *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7779-7786.

transposició d'Ireland-Claisen, introdueix el carboni metí C₁₀ típic de les sessilifoliamides, generant d'aquesta manera el compost **55** com a barreja diastereoisomèrica 6:1. El tractament posterior amb TBAF, seguit del trimetilsilil diazometà, dóna lloc als corresponents èsters metílics **56a** i **56b**. Aquesta barreja diastereoisomèrica s'hidrogena, es redueix amb LiBH₄ i s'oxida en condicions de Swern per generar els corresponents aldehids, fàcilment separables per cromatografia per obtenir el compost majoritari **57**. La reacció d'aquest aldehyd amb bromur de vinil magnesi genera l'alcòxid al·lílic que s'acila *in situ* amb clorur de metacrilòil, per generar l'èster **59**. Finalment, una metàtesi de tancament d'anell forma la butenolida assolint-se com a isòmer majoritari la (-)-sessilifoliamida C.

1.7. Precedents sintètics 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-azabicyclo[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 8.

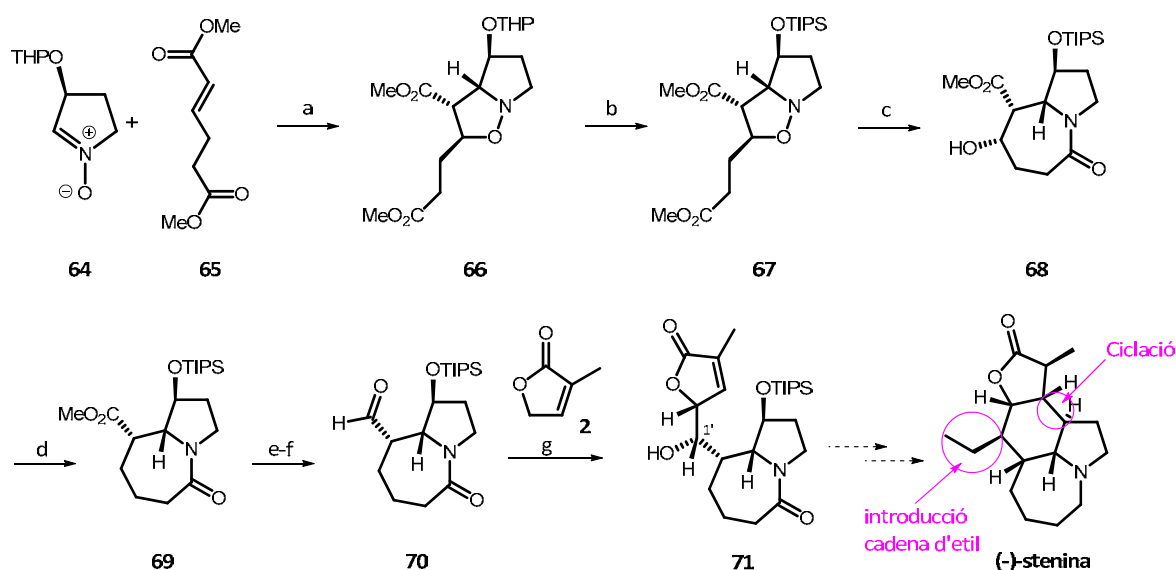


Esquema 8. Anàlisi retrosintètica proposada per a (-)-stenina.

L'intermedi azabicyclídic **60** (anells **A** i **B**) podria generar-se a partir de la isoxazolidina **61** 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 **62** i una nitrona enantiopura cíclica **63**. L'intermedi **60** podria permetre la introducció de l'anell de γ -lactona **D** a partir d'una butenolida comercial **2** per formació dels dos enllaços C-C necessaris per tancar l'anell de sis membres **C** present en l'esquelet característic d'aquest subgrup, completant-se d'aquesta manera els quatre anells (**A**, **B**, **C** i **D**) de (-)-stenina.

1. INTRODUCCIÓ

La doctora Eva Casas va aconseguir preparar l'intermedi **70** (bicicle tipus **60**) i unir l'anell de butenolida a aquest lactam, obtenint així el compost **71** amb tres dels quatre anells del producte natural (Esquema 9).⁴⁰



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.; (f) DMPI, CH₂Cl₂, t.a. (64%, 2 passos); (g) **2**, LDA, THF, -78 °C (80%).

Esquema 9. Síntesi de **71** i pla sintètic cap a **(-)-stenina**.

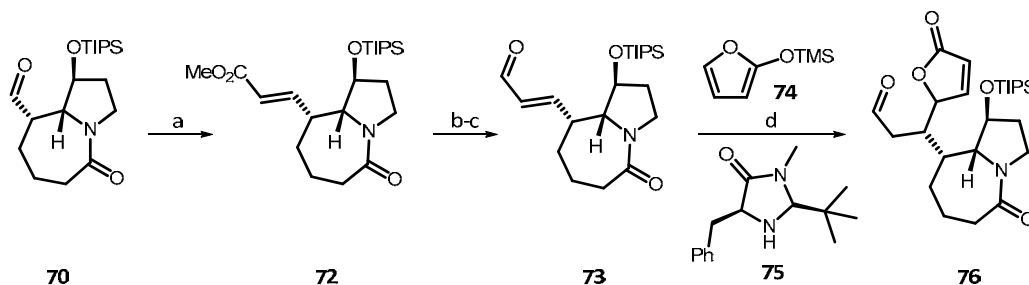
La síntesi s'inicia amb la cicloadició 1,3-dipolar entre la nitrona **64** i l'olefina **65** donant lloc a l'isoxazolidina **66**. Un cop canviat el grup protector de l'alcohol secundari, es redueix l'enllaç N-O del compost **67** obtingut, i a continuació es duu a terme una reacció de transferència d'acil des del grup èster terminal al nitrogen de la pirrolidina formant l'anell d'azepinona **68**. La desoxigenació de l'alcohol format mitjançant la metodologia de Barton-McCombie rendeix l'èster **69**. Finalment, l'addició de la butenolida **2** sobre l'aldehid **70**, format després de sotmetre a l'èster **69** a reducció i posterior oxidació, rendeix l'intermedi **71**.

Tot i haver arribat a un intermedi molt avançat, **71**, cap dels diferents assajos de ciclació radicalària, encaminats a la formació de l'anell de ciclohexà, **B**, sobre aquest intermedi va rendir el producte esperat. Per altra banda, també s'hi va estudiar la introducció del grup etil en C_{1'}, que mai va donar resultats fructífers, mostrant que aquesta posició està probablement molt impedida estèricament.

Tenint en compte els resultats obtinguts, el doctor Javier Alonso va provar de canviar l'estratègia i va explorar l'alternativa consistent en la introducció de la cadena etílica prèviament

⁴⁰ Eva Casas, *Tesi Doctoral*, Universitat Autònoma de Barcelona, 2005.

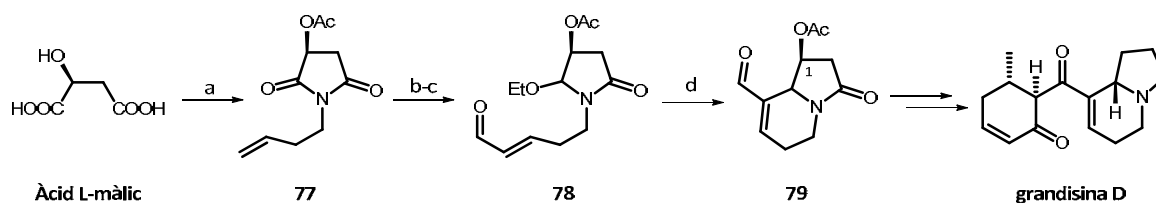
a la introducció de la lactona (Esquema 10). Això es duu a terme transformant **70** en **72** mitjançant reacció de Wittig, reducció seguida d'oxidació per obtenir l'aldehid **73**, i posterior introducció de la lactona mitjançant una addició conjugada organocatalítica, però l'aldehid **76** es va formar en baix rendiment i com a barreja de diastereoisòmers.⁴¹



Reactius: (a) $\text{PPh}_3=\text{CHCO}_2\text{Me}$, AcOEt, 75 °C (87%); (b) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , -78 °C (24%); (c) DMPI, CH_2Cl_2 , t.a. (57%); (d) **74**, **75**, DNBA, toluè-H₂O, -20 °C → -10 °C (15%).

Esquema 10. Síntesi de l'intermedi avançat **76**.

Va ser en aquest punt i degut a la publicació de la síntesi total de l'alcaloide grandisina D per Tamura i col·laboradors l'any 2009 (Esquema 11),⁴² quan es va replantejar l'estratègia sintètica.



Reactius: (a) AcCl, reflux; després 4-amino-1-butè hidroclorur, CH_2Cl_2 , 0 °C → t.a. (90%); (b) NaBH_4 , EtOH, -5 °C; després H_2SO_4 , EtOH, -52 °C → t.a. (84%); (c) acroleïna, Grubbs-Hoveyda 2^{ona} generació (cat.), CH_2Cl_2 , t.a. (84%); (d) Me_2S , TfOH, CH_3CN , -35 °C → t.a. (67%; *trans:cis* = 96:4).

Esquema 11. Obtenció de l'intermedi **79** en la síntesi de la grandisina D a partir de l'àcid L-màlic.⁴²

En la síntesi de la grandisina D es parteix de l'àcid L-màlic, que actua com a font de quiralitat, preparant la pirrolidona enantiopura **77**. Després de diverses transformacions, s'arriba a l'aldehid **78**, sobre el que es duu a terme una reacció de Morita-Baylis-Hillman (MBH) intramolecular, etapa clau de la síntesi, obtenint el bicicle intermedi **79** com a barreja diastereoisomèrica *trans:cis* de 96:4. De manera anàloga, Tamura i col·laboradors també van estudiar la reacció de MBH per preparar els anàlegs pirrolínic **80** i azeplínic **81** (Figura 7). Aquest

⁴¹ Javier Alonso, *Tesi Doctoral*, Universitat Autònoma de Barcelona, 2005.

⁴² (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.

últim, molt similar a l'aldehyd **70**, s'obtenia amb una proporció diastereomèrica dels isòmers *trans:cis* de 2 a 1 i s'hi podia arribar en poques etapes (Esquema 12) a diferència de les 15 necessàries mitjançant la nostra ruta original. Un cop desenvolupat el seu paper com a inductor de la quiralitat, l'acetat en posició 1 era hidrolitzat i el corresponent alcohol desoxigenat al avançar en la seqüència sintètica.

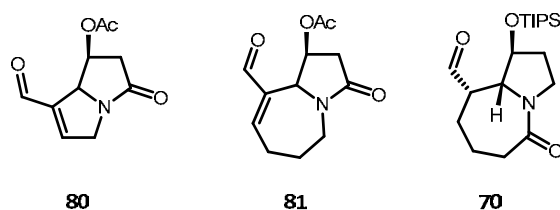
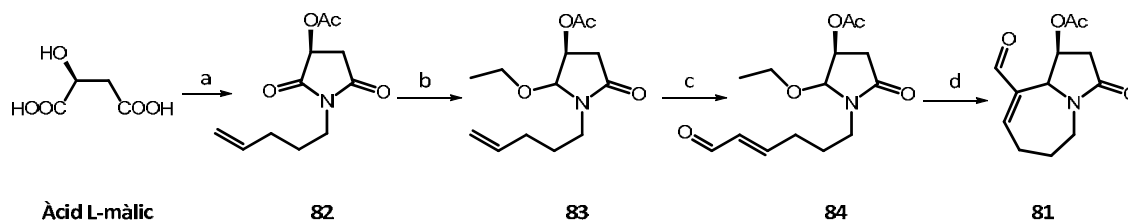


Figura 7. Aldehyds **80**, **81** i **70**.

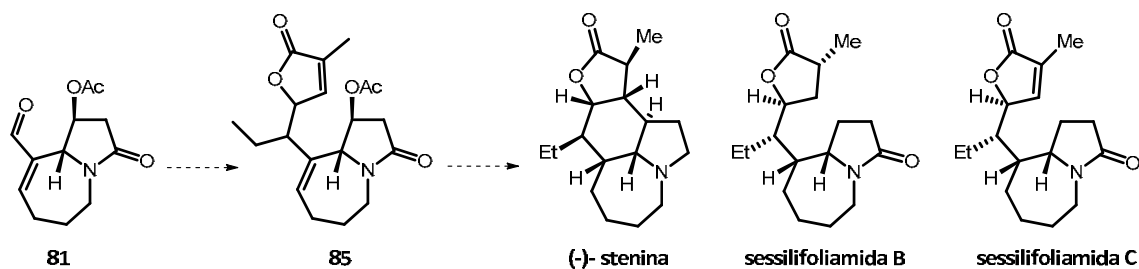
La preparació descrita de l'aldehyd **81** parteix de l'àcid L-màlic, que com ja s'ha comentat, també és la font de quiralitat (Esquema 12). Aquest s'escalfa a reflux amb AcCl per obtenir l'anhídrid corresponent i per reacció amb el 5-aminopentè, s'obté la imida **82**. A continuació es duu a terme la reducció selectiva d'un dels dos grups carbonil de la imida seguida d'alquilació de l'aminal format, donant una barreja diastereoisomèrica del derivat **83**. Finalment, una reacció de metàtesi creuada amb acroleïna rendeix l'aldehyd **84**, precursor de la reacció de MBH.



Reactius: (a) AcCl, reflux; després 5-amino-1-pentè, CH₂Cl₂, 0 °C → t.a. (83%); (b) NaBH₄, EtOH, -5 °C; després H₂SO₄, EtOH, -52 °C → t.a. (*trans*-**83** 61%, *cis*-**83** 18%); (c) acroleïna, Grubbs-Hoveyda 2^{ona} generació, CH₂Cl₂, t.a. (82%); (d) Me₂S, TfOH, CH₃CN, -35 °C → t.a. (64%; *trans* : *cis* = 66:34);

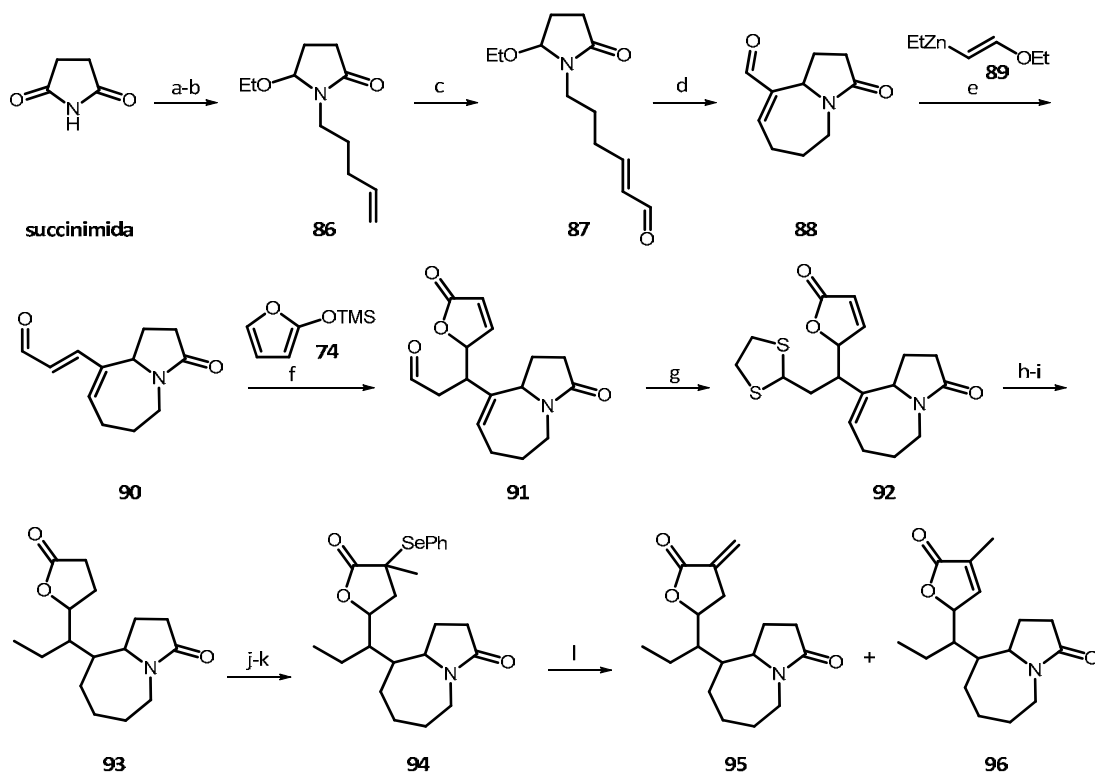
Esquema 12. Obtenció de l'intermedi **81** descrita per Tamura i col·laboradors.⁴²

A partir d'aquest lactam **81**, es podria arribar a un intermedi clau comú tipus **85** per a la síntesi de dos alcaloides més a part de la (-)-stenina, les sessilifoliamides B i C, com ja s'ha explicat anteriorment (Esquema 13).



Esquema 13. Pla sintètic general per la síntesi dels tres alcaloides d'*Stemona*.

Com a primera aproximació, els estudis realitzats tenint en compte aquest nou plantejament de síntesi es van dur a terme de forma racèmica només per comprovar la viabilitat de la nova estratègia sintètica. Així, el doctor Javier Alonso va poder assolir els compostos **95** i **96**, cadascun com a barreja diastereoisomèrica, isòmers de la sessilifoliamida C, amb un total de 12 etapes i un 1.5% de rendiment global partint de succinimida (Esquema 14).⁴¹



Reactius: (a) NaH, DMF, 0 °C→t.a.; després 5-bromopentè, t.a. (quantitatiu); (b) NaBH₄, MeOH, -10 °C→-5 °C; després *p*-TsOH, H₂O, EtOH, t.a. (quantitatiu); (c) acroleïna, Grubs-Hoveyda 2^{ona} generació (cat.), CH₂Cl₂, t.a. (89%); (d) Me₂S, TMSOTf, CH₃CN, -50 °C→t.a. (90%); (e) **89**,⁴³ toluè, -78 °C→t.a.; després HCl 2M, 0 °C (70%); (f) **74**, pirrolidina-DNBA, CH₂Cl₂-H₂O, -20 °C→t.a. (70%); (g) 1,2-etanoditiol, BF₃·Et₂O, CH₂Cl₂, -15 °C (56%); (h) Ni-Raney W2, EtOH-CH₂Cl₂, -40 °C (66%); (i) H₂, Pt₂O, MeOH, t.a. (quantitatiu); (j) PhSeBr, LiHMDS, THF, -78 °C (72%); (k) MeI, LiHMDS, THF, -78 °C→0 °C (26%); (l) H₂O₂, CH₂Cl₂, -10 °C (26%).

Esquema 14. Síntesi racèmica de la sessilifoliamida C.

⁴³ Valenta, P.; Drucker, N. A.; Bode, J. W.; Walsh, P. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2117-2119.

De forma anàloga a preparació descrita per **81**, la síntesi comença amb l'alquilació de la succinimida⁴⁴ seguida de la reducció regioselectiva d'un dels grups carbonil de la imida obtenint l'etil amina **86**. L'homologació de la cadena insaturada es duu a terme mitjançant una reacció de metàtesi creuada amb acroleïna per obtenir **87**, sobre el que s'efectua una reacció de MBH intramolecular per formar el bicicle **88**. La reacció d'aquest amb el zincat **89**, sintetitzat prèviament,⁴³ dona lloc a l'aldehid $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturat **90**, sobre el que s'addiciona el sililoxifuran **74** mitjançant una reacció 1,4 de Mukaiyama-Michael obtenint-se el derivat **91**. La formació del ditià **92** seguida de reducció d'aquest i dels dobles enllaços carboni-carboni presents permet arribar al compost **93**. Posteriorment, mitjançant una α -selenització i metilació s'obté el compost **94**. Finalment, amb l'oxidació de **94** al corresponent selenòxid i eliminació d'aquest, s'arriba a la barreja de regioisòmers **95** i **96**.

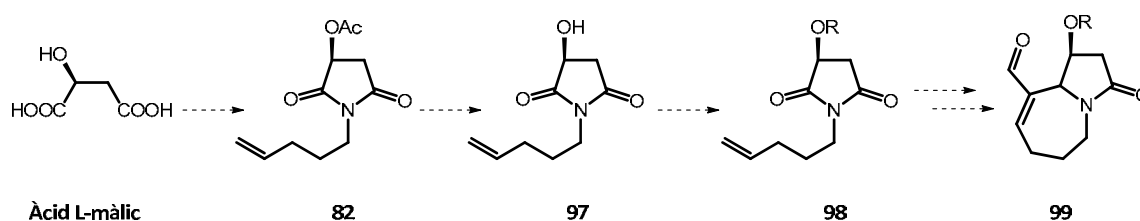
⁴⁴ (a) Tarling, C. A.; Holmes, A. B.; Markwell, R. E.; Pearson, N. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 1695-1701. (b) Marhold, M.; Buer, A.; Hiemstra, H.; Maarseveen, J.H.; Haufe, G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 57-60. (c) Marsden, S. P.; McElhinney, A. D. *Synlett* **2005**, *16*, 2528-2530. (d) Marsden, S. P.; McElhinney, A. D. *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, *4*, 8.

2. Objectius

2. OBJECTIUS

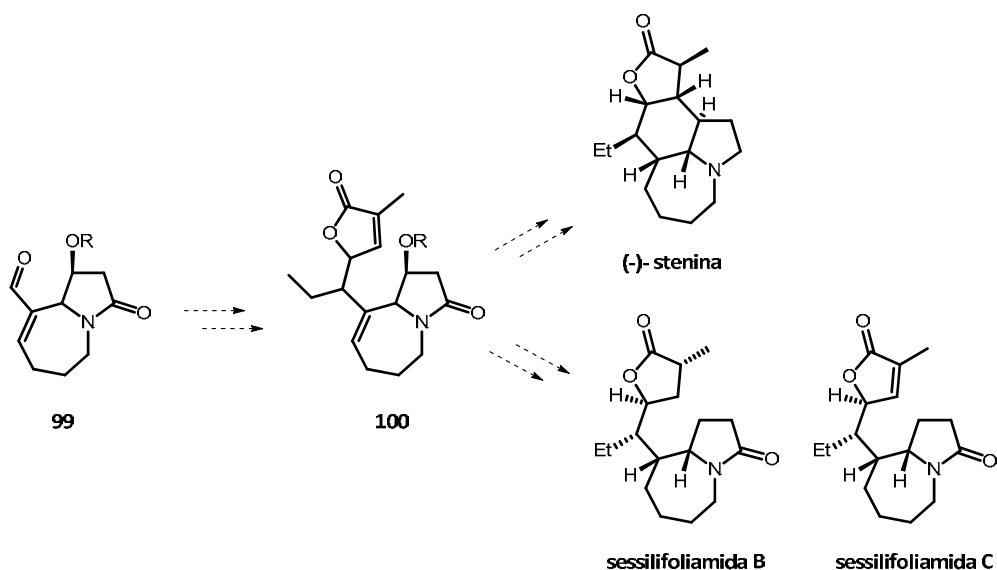
A la vista del fins aquí exposat, l'objectiu últim d'aquesta Tesi és el desenvolupament de la nova estratègia sintètica plantejada per l'obtenció dels alcaloides (-)-stenina i sessilifoliamides B i C, basada en la construcció d'un intermedi bicíclic comú mitjançant una reacció de MBH asimètrica. Concretament els objectius immediats plantejats van ser:

1) Reproduint la metodologia descrita per Tamura i col·laboradors,⁴² fer un estudi de la reacció de MBH amb diferents grups protectors per tal d'obtenir un intermedi tipus **99** amb la major estereoselectivitat possible, millorant la ja descrita pel cas del grup acetat (Esquema 15).⁴²



Esquema 15. Pla sintètic per a desenvolupar l'estudi de selectivitat de la reacció de MBH.

2) A partir de l'intermedi tipus **99** amb el grup protector que hagi portat a millors resultats d'estereoselectivitat, continuar la síntesi fins a un intermedi avançat tipus **100** i, des d'aquí, poder arribar a les sessilifoliamides B i C amb poques etapes (Esquema 16). Cal remarcar que a partir d'aquest mateix intermedi **100** també podria accedir-se a la (-)-stenina.



Esquema 16. Pla sintètic per a l'obtenció d'alcaloides d'Stemona a partir de l'intermedi tipus **99**

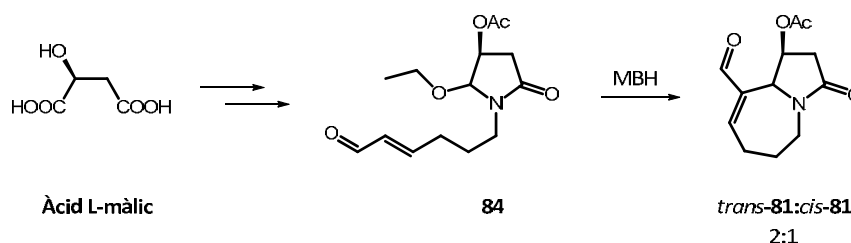
3. Resultats i Discussió

***CAPÍTOL 1: Síntesi estereoselectiva de
l'intermedi avançat 99f***

3.1. SÍNTESI ESTEREOSELECTIVA DE L'INTERMEDI AVANÇAT 99f

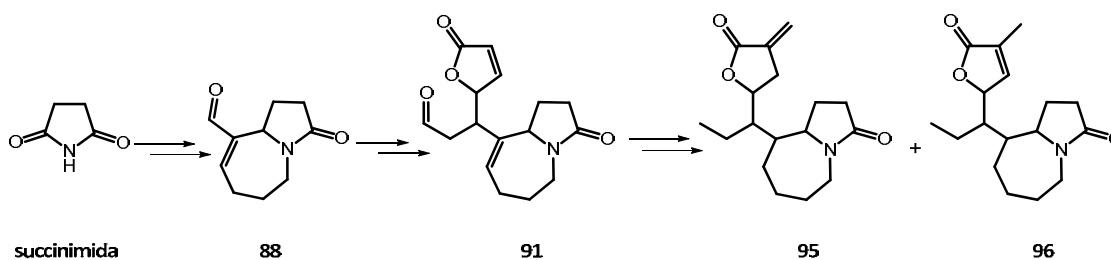
3.1.1. Introducció

Com ja s'ha comentat a la Introducció, la manca de progrés en la síntesi de la (-)-stenina mitjançant l'estratègia original dissenyada pel nostre grup d'investigació, juntament amb la publicació de la síntesi total de l'alcaloide Grandisina D l'any 2009,⁴² va fer que es replantegés l'estratègia sintètica per tal d'aconseguir l'obtenció dels alcaloides del nostre interès. Recordem que en la publicació de Tamura i col·laboradors es sintetitza un aldehyd bicíclic (**81**) que podria ser un bon precursor per l'obtenció dels alcaloides objectiu. En aquest treball, s'utilitza un derivat acetilat de l'àcid L-màlic com a inductor d'assimetria obtenint-se **81** amb una diastereoselectivitat *trans*- : *cis*- de 2:1 en la reacció de MBH intramolecular (Esquema 17).



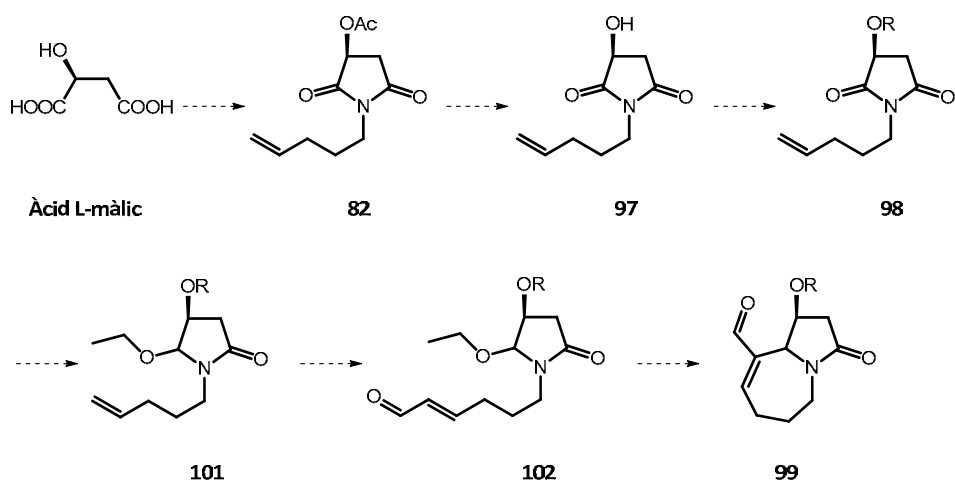
Esquema 17. Seqüència sintètica per a la preparació de l'aldehyd **81** de Tamura i col·laboradors.⁴²

El Dr. Javier Alonso ja va culminar amb èxit una primera aproximació en forma racèmica, mitjançant aquesta nova estratègia, a un isòmer de l'alcaloide sessilifoliamida C durant la seva tesi doctoral (Esquema 18).



Esquema 18. Síntesi de l'alcaloide sessilifoliamida C en forma racèmica duta a terme pel Dr. Javier Alonso.

Així que, en vista de la viabilitat que semblava tenir la nova ruta sintètica, es va decidir estudiar la reacció clau de MBH per arribar a un aldehyd tipus **81/88** partint de l'intermedi **97** amb diferents grups protectors per tal d'aconseguir la màxima estereoselectivitat possible i millorar així la ja descrita (Esquema 19).

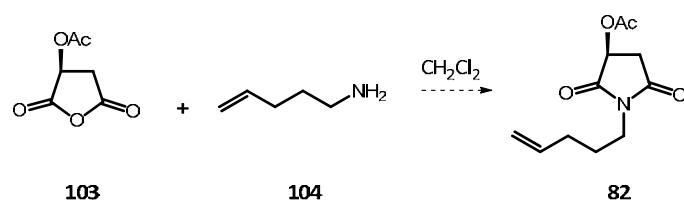


Esquema 19. Seqüència sintètica proposada per estudiar la reactivitat de la reacció de MBH.

Amb aquest objectiu es duria a terme la síntesi de l'acetat **82** descrita per Tamura i col·laboradors a partir de l'àcid L-màlic. La posterior hidròlisi del grup acetat originaria el corresponent alcohol **97** que podria donar entrada als compostos tipus **98**, amb diversos grups protectors (Esquema 19). Es va decidir dur a terme les etapes de desprotecció/protecció en aquest punt de la seqüència sintètica ja que assajos previs, que comentarem més endavant, havien demostrat la inviabilitat de protegir un alcohol tipus **102** (R=H). A partir de **98**, la seqüència seria anàloga a la descrita anteriorment, reducció d'un dels grups carbonil de la imida i posterior alquilació de l'acilaminal format per rendir **101**, metàtesi creuada amb acroleïna per obtenir l'aldehid **102** i finalment la reacció de MBH intramolecular donaria l'intermedi clau **99** possiblement amb diferents estereoselectivitats en funció del grup protector utilitzat.

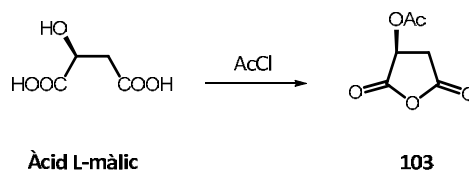
3.1.2. Síntesi de l'alcohol **97**

La primera etapa per la síntesi de l'alcohol **97** és la formació de la imida **82**, a partir de l'anhídrid **103** i l'amina **104** (Esquema 20).



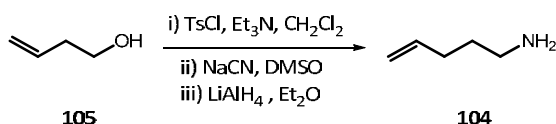
Esquema 20. Preparació de **82** a partir de **103** i **104**.

L'anhídrid **103** 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 21).⁴⁵



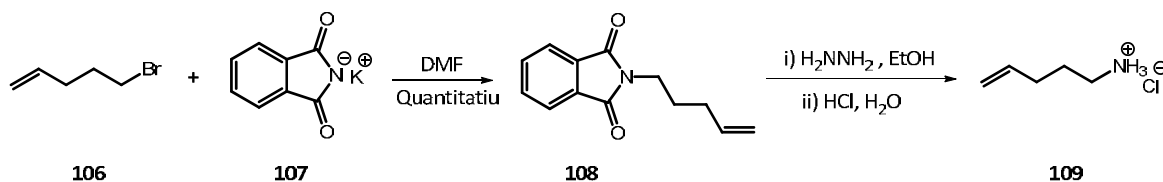
Esquema 21. Preparació de l'anhídrid **103** a partir de l'àcid L-màlic.

Pel que fa a la preparació de l'amina **104**, Tamura i col·laboradors parteixen del 3-butenol, **105**, que es tosila per tal d'homologar la cadena per reacció amb NaCN i posterior reducció del grup nitril (Esquema 22).⁴⁶



Esquema 22. Síntesi de l'amina **104** a partir del 3-butenol (**105**).

Degut a l'elevada toxicitat de l'àcid cianhídric que es pot generar en el medi de reacció i al baix rendiment global causat per l'alta volatilitat de l'amina **104**, en la tesi doctoral del Dr. Javier Alonso ja es va optar per preparar el clorhidrat de l'esmentada amina mitjançant una síntesi de Gabriel (Esquema 23).⁴⁷ Així, la reacció entre el 5-bromopentè (**106**) i la ftalamida potàssica (**107**) en el si de DMF durant 24 hores rendeix el derivat **108** quantitativament. Per tal d'obtenir l'amina primària corresponent, es fa reaccionar la ftalamida formada **108** amb hidrazina en el si d'etanol a 60 °C durant una nit. Posteriorment, i per evitar els problemes deguts a l'alta volatilitat de l'amina **104**, aquesta es tracta amb HCl concentrat durant dues hores a 100 °C. S'obté el clorhidrat **109** amb un 95% de rendiment com un sòlid blanc.



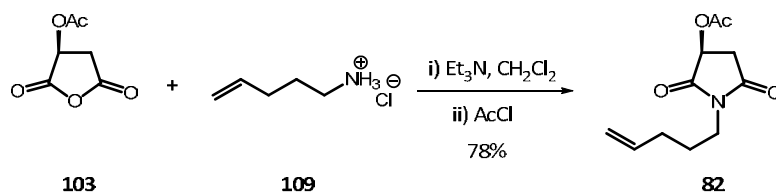
Esquema 23. Síntesi de Gabriel de **109**.

⁴⁵ Mhaske, S. B.; Argade, N. P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 9038-9040.

⁴⁶ Zabawa, T.P.; Chemler, S.R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2035-2038.

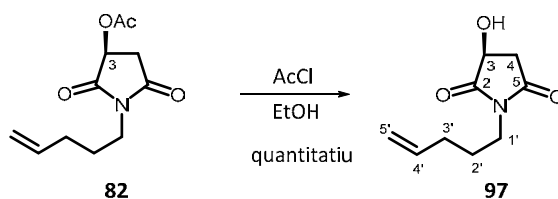
⁴⁷ Gagné, M. R.; Stern, C. L.; Marks, T. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 275-294.

A continuació, es tracta el clorhidrat **109** amb Et₃N per tal de generar l'amina **104** *in situ*, i aquesta es fa reaccionar amb l'anhídrid **103** durant tota una nit en el si de clorur de metilè. Seguidament s'escalfa a reflux en el si de clorur d'acetil durant dues hores, obtenint-se la imida **82** amb un 78% de rendiment (Esquema 24). L'espectre de ¹H-RMN de **82** concorda amb el descrit a la bibliografia.



Esquema 24. Preparació de la imida **82** a partir de **103** i **109**.

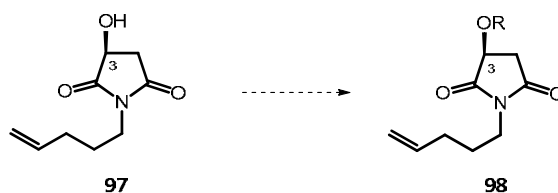
A continuació, es va generar l'alcohol lliure **97** eliminant el grup acetat mitjançant una transesterificació en medi àcid, que es va dur a terme amb clorur d'acetil en el si d'etanol durant una nit a temperatura ambient (Esquema 25).⁴⁸ L'alcohol **97** es va obtenir amb rendiment quantitatiu i per l'espectre de ¹H-RMN es va poder observar la desaparició del metil del grup acetat, el desplaçament del protó H₃ a camps més alts i l'aparició d'un singlet corresponent al OH lliure. La numeració d'aquesta molècula s'ha utilitzat en tots els compostos d'estructura similar.



Esquema 25. Desprotecció de l'alcohol **97** mitjançant transesterificació.

3.1.3. Síntesi dels intermedis tipus **98** amb diferents grups protectors

Amb el fi d'estudiar la selectivitat de la reacció de MBH com ja s'ha explicat anteriorment, es va protegir l'alcohol lliure de **97** amb diferents grups (Esquema 26). Els resultats obtinguts es mostren a la següent taula (Taula 1).



Esquema 26. Protecció de l'alcohol lliure de **97**.

⁴⁸ Oba, M.; Mita.; Kondo, Y.; Nishiyama, K. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 2961-2966.

Taula 1. Protecció de l'alcohol lliure de **97**.

Producte	R	Rendiment (%)
98a	Bn	97
98b	PMB	92
98c	Piv	80
98d	Bz	86
98e	TBS	92
98f	TBDPS	90
98g	CS ₂ Me	-
98h	TCI	89

Les proteccions en forma d'èter benzílic i *p*-metoxibenzílic, **98a** i **98b** respectivament, es van dur a terme de manera anàloga seguint la metodologia descrita per Huang i col·laboradors en la que utilitzaven bromur de benzil i òxid de plata en el si d'èter dietílic a temperatura ambient i en absència de llum durant dos dies.⁴⁹

Així, el compost **98a** es va poder obtenir amb un 97% de rendiment a partir de l'alcohol **97**. Per ¹H-RMN es va comprovar la seva formació gràcies a l'aparició de dues senyals en forma de doblet corresponents als dos protons benzílics i un multiplet corresponent als protons aromàtics. També es va poder apreciar com el protó H₃ es desplaçava cap a camps més baixos. Per altra banda, el compost **98b** es va obtenir amb un 92% de rendiment a partir de l'alcohol **97** i, en aquest cas, clorur de 4-metoxibenzil. L'espectre de ¹H-RMN va revelar la seva formació gràcies a l'aparició de dos doblets a uns 7 ppm corresponents als quatre protons aromàtics, dos doblets a uns 5 ppm corresponents als dos protons benzílics i un singlet a 3.8 ppm corresponent al grup metoxi.

Pel que fa a les proteccions tipus èster, es van triar els grups pivaloïl (**98c**) i benzoïl (**98d**), i aquests es van sintetitzar seguint la metodologia estàndard. En el primer cas, la protecció en forma de pivaloat es va aconseguir afegint clorur de pivaloïl sobre una solució de l'alcohol **97** i un excés de trietilamina en diclorometà a 0 °C i deixant reaccionar la mescla durant una nit a temperatura ambient,⁵⁰ obtenint-se el compost **98c** amb un 80% de rendiment. L'espectre de ¹H-

⁴⁹ Huang, P. Q.; Wang, S. L.; Ye, J. L.; Ruan, Y. P.; Huang, Y. Q.; Zheng, H.; Gao, J. X. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12547-12560.

⁵⁰ Boto, A.; Hernández, R.; Suárez, E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4930-4937.

RMN va confirmar la seva obtenció gràcies a la desaparició del singlet de l'hidroxil, l'aparició d'un singlet ample a 1.23 ppm corresponent al grup *tert*-butil, i el desplaçament del protó H₃ a camps més baixos. Per altra banda, per a protegir l'alcohol **97** en forma de benzoat, es va utilitzar clorur de benzoïl i un petit excés de trimetilamina (ja que es va observar producte d'eliminació si se'n feia servir un gran excés) en el si de diclorometà, i es va obtenir el producte **98d** amb un 86% de rendiment. Respecte a l'espectre de ¹H-RMN, el desplaçament a camps més baixos del protó H₃ i l'aparició de senyals aromàtics, confirmen que s'ha obtingut el benzoat **98d**.

També es va voler protegir l'alcohol **97** en forma d'èter silílic. Es van escollir l'èter *tert*-butildimetilsilílic (**98e**) i l'èter *tert*-butildifenilsilílic (**98f**), que es van sintetitzar variant la metodologia estàndard en la que s'utilitza clorur de TBDPS, imidazole i una quantitat catalítica de DMAP en el si de clorur de metilè anhidre.⁵¹ En el cas de la síntesi de **98f**, com que la separació cromatogràfica del producte siliat del corresponent clorur de silil era força costosa, es va decidir rebaixar al màxim els equivalents dels reactius. Finalment, es va poder obtenir el compost **98f** amb un 90% de rendiment a partir de l'alcohol **97** sense dur a terme la reacció en condicions anhidres ni usant la quantitat catalítica de DMAP. Pel que fa a l'espectre de ¹H-RMN, l'aparició de senyals aromàtics i un singlet a 1.13 ppm corresponent al grup *tert*-butil, juntament amb el desplaçament del protó H₃ confirmen la formació d'aquest èter silílic. Per a sintetitzar el compost **98e**, es va utilitzar el reactiu *tert*-butildimetilsililimidazole en el si de diclorometà durant una nit, obtenint-se aquest amb un 92% de rendiment. L'aparició del singlet del grup *tert*-butil a 0.85 ppm, i dels dos singlets dels dos grups metil a 0.11 i 0.12 ppm confirmen la formació del producte desitjat.

Finalment, es va pensar en derivatitzar l'alcohol lliure amb un grup que mitjançant una metodologia tipus Barton McCombie pogués portar a una reacció de desoxigenació.⁵² Se'n va escollir un amb funcionalitat xantat, **98g**, i un amb funcionalitat tiocarbamat, **98h** (Figura 8).

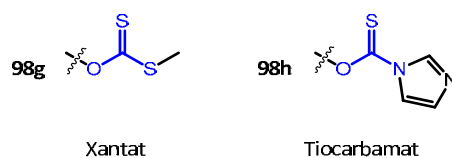


Figura 8. Derivats tipus xantat i tiocarbamat **98g** i **98h**, respectivament.

Per a formar el derivat xantat, es va seguir la metodologia descrita per Singh i col·laboradors en la que utilitzaven hidrur de sodi per formar l'alcòxid, disulfur de carboni i iodur

⁵¹ Liu, L.-X.; Huang, P.-Q. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 1131-1139.

⁵² (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.

de metil en el si de THF en presència catalítica d'imidazole.⁵³ En el nostre cas, el compost **98g** no es va poder obtenir seguint aquest protocol ja que només es van observar productes de descomposició.

El que sí que es va poder obtenir va ser el tiocarbamat **98h**, i es va aconseguir amb un 89% de rendiment, fent reaccionar l'alcohol **97** amb TCDI en el si de THF a reflux durant una nit. El desplaçament del protó H₃ a camps més baixos i l'aparició de tres singlets aromàtics corresponents als protons de l'imidazole justifiquen la formació del compost **98h**.

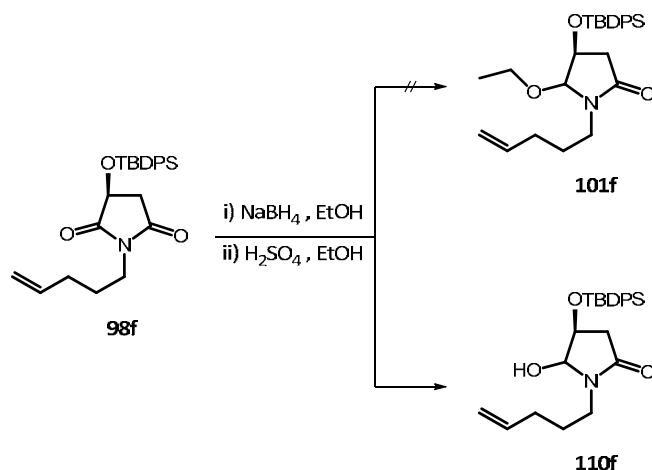
A partir d'aquí, i per tal de d'esbrinar quines eren les millors condicions de reacció per a cadascuna de les següents etapes, es va decidir prosseguir amb un dels compostos protegits **98** i aplicar després les millors condicions als demés casos. El compost escollit per a optimitzar les reaccions va ser el derivat de l'èter *tert*-butildifenilsilílic **98f**, ja que aquest és un grup protector compost molt voluminós i robust amb el que, *a priori*, no seria difícil treballar.

3.1.4. Reducció de la imida dels diferents intermedis tipus 98

3.1.4.1. Estudi de les millors condicions de reducció de la imida utilitzant el compost 98f

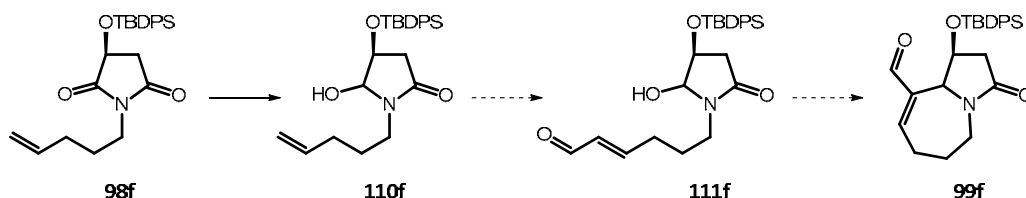
El següent pas, doncs, va ser la reducció selectiva d'un dels grups carbonil de la imida, formant l'aminal corresponent (Esquema 27). Tamura i col·laboradors van sintetitzar un aminal tipus **101** en la síntesi de la Grandisina D, i ho van fer regioselectivament amb borhidrur de sodi, posteriorment tractant l'aminal corresponent en medi àcid en el si d'etanol per a obtenir el corresponent derivat **101**.⁴² En el cas d'utilitzar el compost **98f** com a reactiu, i en les mateixes condicions utilitzades per Tamura i col·laboradors, tot i que s'observaven productes de reducció, l'aminal intermedi format **110f** no es va poder derivatitzar en forma del corresponent etòxid **101f** (Esquema 27).

⁵³ Singh, V.; Prathap, S.; Porinchi, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4011-4017.



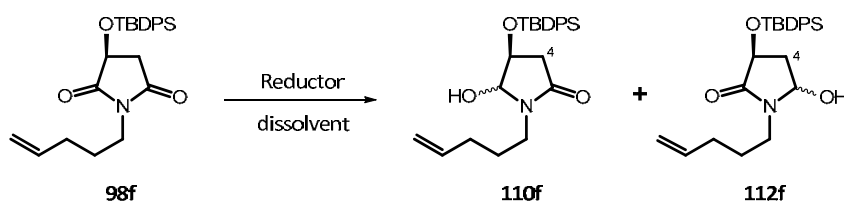
Esquema 27. Reducció d'un dels carbonils de la imida **98f**.

Així que es va decidir estudiar la viabilitat de continuar la síntesi amb l'aminol obtingut **110f** plantejant la següent seqüència sintètica, anàloga a l'anterior (Esquema 28).



Esquema 28. Seqüència sintètica per obtenir el bicicle intermedi **99f** utilitzant intermedis amb l'aminol lliure.

En aquesta reacció es va veure que apart dels dos diastereoisòmers que esperàvem que es formessin de **110f**, es formava també l'altre regioisòmer possible **112f** en una relació 4.1:1 (Esquema 29). Així que es va procedir a fer un estudi més detallat de les condicions de reacció de la reducció regioselectiva de la imida **98f** per tal de minimitzar la formació del regioisòmer **112f**.



Esquema 29. Reducció de la imida **98f**.

Abans però de continuar amb l'estudi de condicions, s'explicarà quins són els productes d'aquesta reducció i com es van identificar per $^1\text{H-RMN}$. Com es pot observar a l'Esquema 29, hi ha dos possibles productes regioisomèrics (**110f** i **112f**), i cadascun d'aquests regioisòmers té dos possibles diastereoisòmers. Experimentalment s'ha vist que només s'obtenen tres dels quatre possibles productes, amb diferent relació depenent de les condicions de reacció aplicades.

Aquests tres productes, que es van poder identificar per ^1H -RMN, són els dos diastereòmers de **110f** i un sol diastereòmer de **112f**. A la Figura 9 es mostra una ampliació de la zona de l'espectre de ^1H -RMN d'1.6 a 2.6 ppm, on apareixen els protons H_4 de les tres molècules. En el cas dels dos diastereòmers de **110f**, els senyals dels protons H_4 són dos dobles doblets, donat que cadascun d'aquests protons s'acobla amb l'altre protó H_4 i amb el protó H_3 . En canvi, pel cas de **112f**, els protons H_4 tenen una multiplicitat de doble doblet doblet, resultat de que aquests s'acoblen amb tres protons diferents, H_4 geminal, H_3 i H_5 .

Cal mencionar respecte als diastereoisòmers de **110f** que, tot i que aquests s'han separat per a poder identificar i caracteritzar els productes formats, no és necessària aquesta separació ja que en la posterior reacció de MBH ambdós diastereoisòmers condueixen al mateix catió acilimini intermedi.

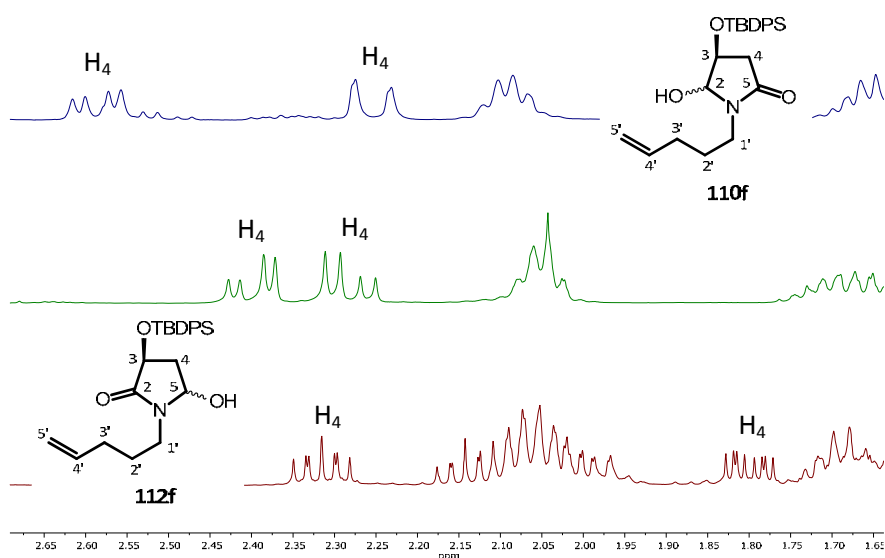


Figura 9. Espectres de ^1H -RMN ampliats dels tres productes obtinguts en la reducció de la imida.

Un cop identificats aquests compostos, com ja s'ha comentat, es va dur a terme un estudi de les condicions de la reacció de reducció de la imida per tal de minimitzar la formació del regioisòmer **112f** no desitjat. Els resultats es mostren a la Taula 2.

Taula 2. Estudi de la reducció de la imida **98f**.

Exp	Reductor	Eq.	Dissolvent	Temperatura (°C)	Temps	Conversió (%)	110f ^a :112f
1	NaBH ₄	5	MeOH	-20	1 h	100	4.1:1
2	NaBH ₄	5	EtOH	-20	4 h	84	4:1
3	NaBH ₄	5	MeOH/CH ₂ Cl ₂	-20	1 h	100	4:1
4	LiBH ₄	1.5	THF _{anh}	-78	4 h	100	3.2:1
5	L-selectride	1.5	THF _{anh}	-78	4 h	77	2:1
6	Super-hidrur	1.5	THF _{anh}	-78	4 h	95	3:1
7	DIBAL-H	2	CH ₂ Cl ₂	-78	1 h	98	Només 112f
8	BH ₃ ·THF	1.5	THF _{anh}	-78	24 h	0	-
9	NaB(O ₂ CCH ₃) ₃ H	5	MeOH/CH ₂ Cl ₂	rt	1 set.	0	-
10	NaBH ₄	2	MeOH	-20	1 h	100	4.1:1

^aSuma dels dos diastereòmers de **110f**.

A la bibliografia, la metodologia més usada per a reduir succinimides és utilitzant borhidruir de sodi en el si de metanol o etanol.⁵⁴ Així que els dos primers experiments es van dur a terme en aquestes condicions, utilitzant 5 equivalents del reductor en el si de metanol i etanol respectivament a -20 °C. En el primer cas, quan es va utilitzar metanol com a dissolvent, el reactiu de partida es va consumir en 1 hora, obtenint-se una barreja 4.1:1 de regioisòmers a favor del regioisòmer desitjat. Una relació molt similar a la del segon experiment, on es va obtenir una relació 4:1, amb la diferència que en etanol no es va observar una consumició completa del substrat de partida ni amb el pas de 4 hores de reacció.

Degut a que Huang i col·laboradors descriuen la reducció d'una imida molt similar a **98f** en la que només canviava la cadena alquíllica utilitzant diclorometà com a codissolvent del metanol,⁵¹ es va fer un tercer experiment en base a aquest protocol. Els resultats van ser molt similars als obtinguts en el primer experiment, així que es va decidir provar altres reductors disponibles al laboratori.

Es van utilitzar el borhidruir de liti i dos derivats d'aquest, L-selectride® i super-hidrur® (experiments 4-6). En tots tres casos es van utilitzar 1.5 equivalents de reductor deixant

⁵⁴ (a) Chamberling, A. R.; Chung, J. Y. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3653-3656. (b) Klaver, W. J.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2588-2595. (c) Kuzmich, D.; Wu, S. C.; Ha, D.-S.; Lee, C.-S.; Ramesh, S.; Atarashi, S.; Choi, J.-K.; Hart, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6943-6944.

evolucionar la reacció 4 hores en el si de THF anhidre a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. En cap cas la reacció va finalitzar, ni la relació entre regioisòmers va millorar.

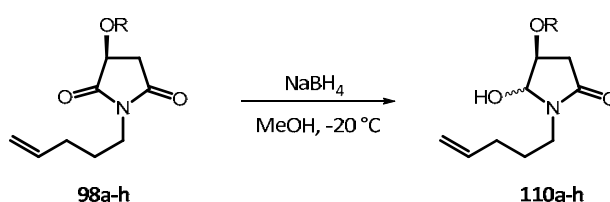
Un altre dels reductors utilitzats va ser el DIBAL-H (experiment 7),⁵⁵ del que es van utilitzar dos equivalents en el si de diclorometà a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durant una hora, obtenint-se exclusivament el regioisòmer no desitjat **112f**.

Els experiments 8 i 9 mostren els resultats per a dos tipus de reductors diferents també basats en bor i amb els quals es va recuperar el substrat de partida inalterat. El borà en THF es va deixar reaccionar amb **98f** durant 24 hores sense observar-se cap conversió. Per altra banda, el trimetoxiborhidrur de sodi es va deixar reaccionar durant més d'un setmana a temperatura ambient sense observar-se cap canvi en la composició de la barreja reaccionant.

Per últim, i en vista que les primeres condicions utilitzades havien estat les millors, es va provar de reduir al màxim possible el nombre d'equivalents de borhidrur de sodi sense que disminuís la relació regioisomèrica (Experiment 10).

3.1.4.2. Aplicació de les millors condicions de reducció a la resta de compostos tipus **98**

Un cop establertes les millors condicions per a dur a terme la reacció de reducció, aquestes es van aplicar a la resta de compostos tipus **98**. Així, la utilització de 2 equivalents de NaBH_4 en el si de metanol a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durant 1 hora, va rendir el producte corresponent en cada cas, en general amb bons rendiments (Esquema 30, Taula 3).



Esquema 30. Reducció d'un dels carbonils de la imida **98**.

⁵⁵ Bennett, D. J.; Blake, A.J.; Cooke, P. A.; Godfrey, C. R. A.; Pickering, P. L.; Simpkins, N. S.; Walker, M. D.; Wilson, C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4491-4511.

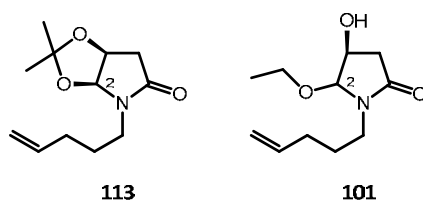
Taula 3. Obtenció dels compostos **110a-h** mitjançant reducció de les imides **98a-h**.

Reactiu	Producte	R	Rdt (%)
98a	110a	Bn	85*
98b	110b	PMB	61*
98c	110c	Piv	72
98d	110d	Bz	78
98e	110e	TBS	61
98f	110f	TBDPS	67*
98h	110h	TCI	-

*Barreja diastereomèrica

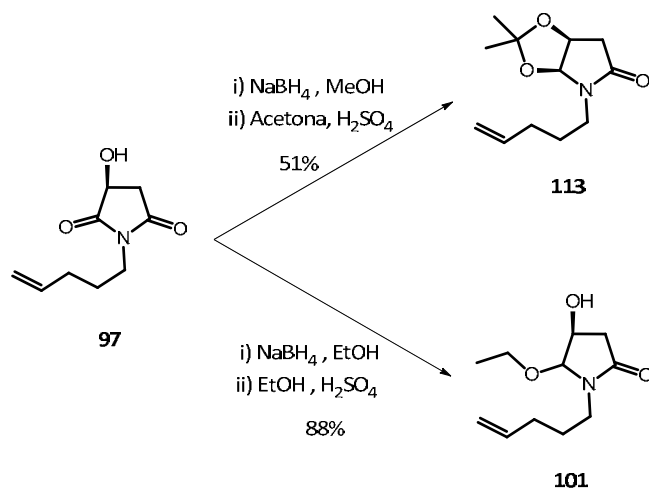
Tots els compostos **110a-e** es van poder sintetitzar aplicant les condicions mencionades anteriorment per **110f** obtenint-se amb rendiments d'entre un 61 i un 85% (Taula 3), i es van poder identificar i caracteritzar per mètodes de RMN. S'ha de ressaltar que, inesperadament, els productes **110a-e** es van obtenir tots com a únic regioisòmer. El compost **110a**, es va obtenir com a barreja diastereoisomèrica i el **110b** és fàcilment epimeritzable, ja que en un principi només s'observa un diastereoisòmer però evoluciona ràpidament per donar barreja diastereoisomèrica. Els derivats **110d-e** només mostren un diastereòmer. Quan la reacció de reducció es va fer sobre el compost derivatitzat en forma de tiocarbamat **98h**, es va obtenir una mescla complexa de productes en la que els senyals corresponents als protons de l'imidazole havien desaparegut.

D'altra banda, també es va voler estudiar la reacció de MBH per a dos casos més. En un d'ells l'alcohol en posició 3 i el grup hidroxil generat en la reducció es protegirien conjuntament en forma d'acetònid **113**. En l'altre cas, l'hidroxil en posició 3 quedaria lliure i l'obtingut de la reducció es transformaria en un èter etílic (**101**)(Figura 10).

**Figura 10.** Compostos **113** i **101**, provinents de la corresponent protecció de l'hidroxiainal.

Aquests dos compostos es van sintetitzar reduint directament la imida **97** i derivatitzant seguidament sense aïllar el producte obtingut (Esquema 31). En el primer cas, un cop finalitzada la reducció, el tractament de l'hidroxiainal amb àcid sulfúric en el si d'acetona rendeix l'acetal

113 amb un 51% de rendiment. En l'espectre de ^1H -RMN es pot veure l'aparició d'un doblet corresponent al protó H_2 a 5.5 ppm i dos singlets a 1.4 ppm corresponents als dos grups metil. En el segon cas, el tractament àcid es duu a terme en el si d'etanol, rendint el compost **101** amb un 88% de rendiment. L'aparició d'un singlet a 4.7 ppm corresponent al protó H_2 , i l'aparició d'un doble quadruplet a 3.6 i un triplet a 1.2 ppm corresponents als protons etílics confirmen la seva formació per ^1H -RMN.



Esquema 31. Formació dels compostos **113** i **101** a partir de l'alcohol **97**.

3.1.5. Metàtesi creuada d'olefines

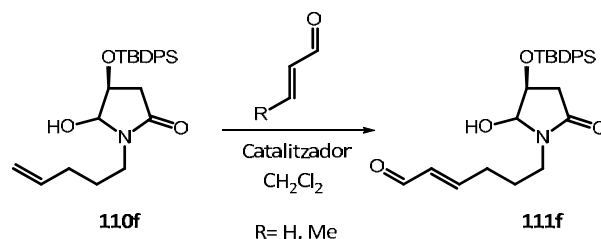
3.1.5.1. Estudi de les millors condicions de metàtesi utilitzant el compost **110f**

La següent etapa per tal d'obtenir el precursor de reacció de MBH és la introducció d'un fragment C2 convenientment funcionalitzat. Tamura i col·laboradors ho fan mitjançant una reacció de metàtesi creuada amb acroleïna.⁴²

La reacció de metàtesi d'olefines ha esdevingut una eina molt important en síntesi orgànica per a formar dobles enllaços C-C. La metàtesi creuada (*cross metathesis*) és una transalquilidació en la que dues olefines terminals intercanvien substituents i s'allibera etilè mitjançant un catalitzador o iniciador (complex de ruteni habitualment). Aquest tipus de reacció ofereix una alternativa pràctica i funcional als mètodes d'acoblament que requereixen la funcionalització prèvia dels corresponents materials de partida, ja que utilitza olefines senzilles

molt fàcils de preparar. A més a més, aquesta transformació presenta una alta tolerància a diversos grups funcionals.⁵⁶

Inicialment es va dur a terme la reacció amb la barreja diastereoisomèrica del compost **110f** prèviament obtinguda en les condicions descrites per Tamura i col·laboradors durant la síntesi de la Grandisina D⁴² (Esquema 32). Utilitzant 5 equivalents d'acroleïna (R=H) per fer la metàtesi creuada en presència d'un 10% de catalitzador de Grubbs-Hoveyda de segona generació en diclorometà, prèviament desgasat, a temperatura ambient. D'aquesta manera s'obté una barreja diastereomèrica d'aldehids **111f**, fàcilment separables per cromatografia, amb un 71% de rendiment (Taula 4, experiment 1). En l'espectre de ¹H-RMN de l'isòmer majoritari **111f** es pot apreciar l'aparició d'un doblet a 9.5 ppm corresponent a l'aldehid i el desplaçament dels senyals dels protons olefínics, que apareixen a camps més baixos ja que estan conjugats a l'aldehid.



Esquema 32. Reacció de metàtesi creuada entre la barreja d'olefines **110f** i l'acroleïna/crotonaldehyd.

Per tal d'evitar la utilització d'acroleïna, que s'havia de destil·lar *in situ* just abans d'efectuar la reacció, es va voler provar la metàtesi amb crotonaldehyd. Amb aquest nou reactiu s'obtindria el mateix producte **111f** encara que formant propilè en comptes d'etilè com a subproducte.

Taula 4. Estudi de la reacció de metàtesi creuada de **110f**.

Exp	aldehid	Eq.	catalitzador	%molar	Rdt (%)
1	Acroleïna	5	Grubbs-Hoveyda II	10	71
2	Crotonaldehyd	5	Grubbs-Hoveyda II	10	70
3	Crotonaldehyd	5	Grubbs II	10	96
4	Crotonaldehyd	2	Grubbs II	10	95
5	Crotonaldehyd	2	Grubbs II	2	100

⁵⁶ (a) Nicolau, K. C.; Bulger, P. G.; David, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490-4527. (b) Grubbs, R. H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117-7140.

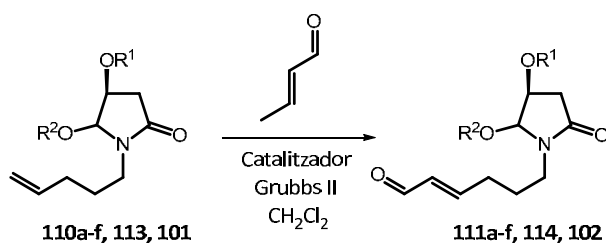
L'experiment 2 va demostrar que no hi havia diferències en el resultat de la reacció al variar d'acroleïna a crotonaldehid. Es va aïllar l'aldehid **111f** amb un 70% de rendiment. Com que treballar amb crotonaldehid és molt més senzill, es va decidir continuar l'estudi amb aquest aldehid.

A continuació es va provar de canviar el catalitzador (experiment 3), veient que si s'utilitzava el catalitzador de Grubbs de segona generació, en lloc del de Grubbs-Hoveyda de segona generació el rendiment augmentava considerablement fins al 96%. Així que només quedava disminuir-ne el nombre d'equivalents, juntament amb els de crotonaldehid.

Amb els experiments 4 i 5 es veu com es va poder obtenir el compost **111f** amb rendiment quantitatiu rebaixant els equivalents de crotonaldehid fins a 2 i en presència d'un 2% de catalitzador de Grubbs de segona generació.

3.1.5.2. Aplicació de les millors condicions de metàtesi a la resta de compostos tipus **110**, **113** i **101**

Un cop trobades les millors condicions de reacció per a dur a terme la metàtesi sobre **110f**, es va procedir a aplicar aquestes condicions a la resta de compostos **110**, **113** i **101** (Esquema 33).



Esquema 33. Reacció de metàtesi creuada millorada.

A la Taula 5 es mostren els rendiments obtinguts de cadascun dels compostos **111a-f**, **114** i **102** obtinguts, tots ells força alts oscil·lant entre el 82-100%. En tots els casos es va observar un nou senyal en forma de doblet a uns 9.5 ppm corresponent al nou protó d'aldehid i el desplaçament dels protons olefínics a camps més baixos, igual que en el cas ja esmentat **111f** (R^1 =TBBDPS, R^2 =H).

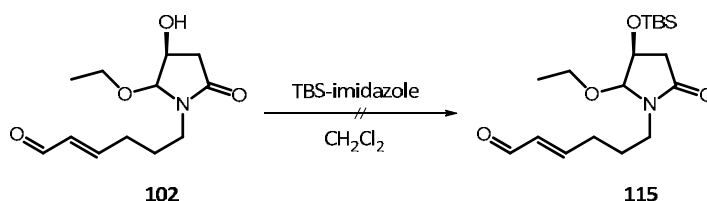
Taula 5. Resultats d'obtenció dels compostos **111a-f**, **114** i **102** mitjançant una metàtesi creuada.

Reactiu	Producte	R ¹	R ²	Rdt (%)
110a	111a	Bn	H	87
110b	111b	PMB	H	89*
110c	111c	Piv	H	86
110d	111d	Bz	H	83*
110e	111e	TBS	H	86
110f	111f	TBDPS	H	100*
113	114		CMe ₂	82
101	102	H	Et	91

*Barreja d'epímers a C₂

Els compostos **111b,d i f** es van obtenir com a barreja d'epímers a C₂, encara que **110i** no n'era originalment. En canvi, el producte **111a**, que prové d'una barreja d'isòmers **110a**, es va obtenir com a sol diastereoisòmer. En el cas dels diastereoisòmers **110c,e**, aquests originen aminsals **111c,e** que mantenen la seva informació estereoquímica. D'aquests resultats podem treure la conclusió que aquest tipus de compostos són fàcilment epimeritzables. Tot i així, com ja s'ha comentat en repetides ocasions, tots dos isòmers condueixen al mateix intermedi imini en la reacció de MBH, així que no és rellevant la diastereoselectivitat d'aquest pas en la síntesi, fet que fa innecessària la seva separació.

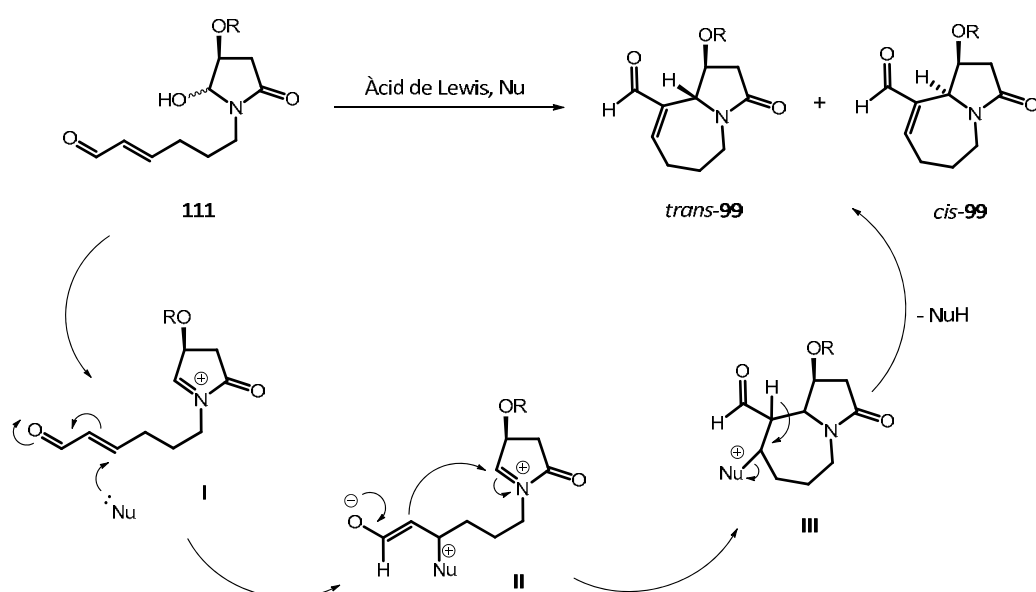
En aquest punt, i com ja s'ha mencionat amb anterioritat, es va intentar protegir el compost **102** en forma d'èter silílic en les mateixes condicions que s'havien dut a terme prèviament sense obtenir resultats satisfactoris (Esquema 34).

Esquema 34. Assaig de protecció de l'alcohol **102** en forma d'èter *tert*-butildimetilsilílic.

3.1.6. Reacció de Morita-Baylis-Hillman

3.1.6.1. Estudi de les millors condicions de MBH utilitzant el compost **111f**

Per a la formació del sistema azabíclic es va plantejar una reacció de MBH intramolecular dels aldehids **111**, **114** i **102**. Aquesta reacció requereix la presència d'un àcid de Lewis per formar el catió acilimini **I** i d'un nucleòfil (per exemple SMe_2) per formar l'enolat de l'aldehid α,β -insaturat **II** (Esquema 35). Després de l'atac intramolecular de l'enolat al carboni imini causant el tancament de l'anell, l'eliminació del nucleòfil de l'intermedi **III** provoca la formació dels bicicles *trans* i *cis* **99**.⁵⁷



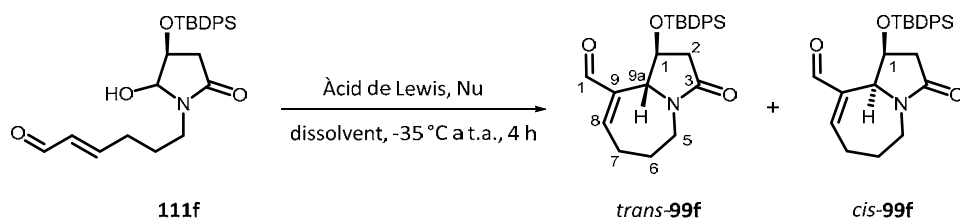
Esquema 35. Mecanisme de reacció de MBH intramolecular de l'aldehid **111**.

Tamura i col·laboradors van realitzar un ampli estudi de la reacció de MBH per a la formació de l'aldehid indolizínic **79** (Esquema 11),⁴² avaluant 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 sulfur de dimetil com a nucleòfil i era la modificació de l'àcid de Lewis la que produïa canvis significatius en la diastereoselectivitat de la reacció. Finalment, les millors condicions per a preparar l'aldehid bicíclic **81** a partir de **84** (Esquema 12, Esquema 17) van ser utilitzar àcid triflic com a àcid de Lewis i sulfur de dimetil com a nucleòfil en el si d'acetonitril, obtenint-se una barreja diastereoisomèrica *trans* i *cis*-**81** en una relació 2:1 i un 64% de rendiment. El Dr. Javier Alonso va fer un estudi de l'efecte de l'àcid de Lewis en la reacció de MBH per a formar l'aldehid azepínic, concloent amb la millora del

⁵⁷ (a) Myers, E.L.; de Vries, J. G.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1893-1896. (b) Yamada, Y. M. A.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2165-2169.

rendiment fins a un 82% en utilitzar TMSOTf, però amb la invariabilitat de la mateixa diastereoselectivitat.⁴¹

El substrat **111f** es diferencia de **84** pel canvi de grup protector en forma d'èter *tert*-butildifenilsilílic en comptes d'acetat i pel grup hidroxil lliure en comptes d'un etòxi (Esquema 36), així que es va tornar a fer un petit estudi per trobar les millors condicions de reacció (Taula 6).



Esquema 36. Reacció de MBH de **111f** per obtenir l'aldehid **99f**.

Taula 6. Reacció de MBH de l'aldehid **111f**.

Experiment ^a	Nucleòfil	Àc. Lewis	Conv. (%)	Relació <i>trans:cis</i>
1	Me ₂ S	TMSOTf	100	1:8
2	Me ₂ S	TMSOTf	67	1:2.2
3	DABCO	TMSOTf	0	-
4	DABCO	BF ₃ ·OEt ₂	0	-
5	Me ₂ S	BF ₃ ·OEt ₂	100	1:1.3
6	Me ₂ S	In(OTf) ₃	0	-
7	Me ₂ S	TfOH	72	1:6
8	Me ₂ S	TESOTf	100	1:67
9	Me ₂ S	TIPSOTf	100	1:15

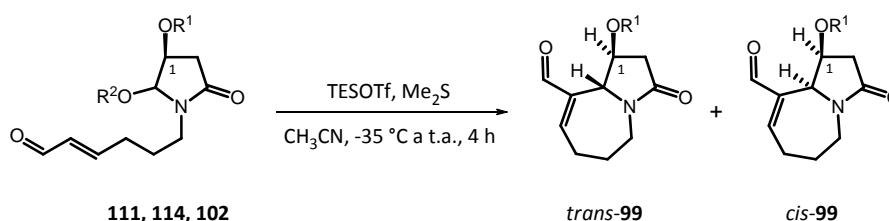
^aTotes les reaccions es van dur a terme en CH₃CN com a dissolvent, excepte l'experiment 2, on es va utilitzar CH₂Cl₂.

A l'experiment 1, utilitzant TMSOTf com a àcid de Lewis i sulfur de dimetil com a nucleòfil en el si d'acetonitril (millors condicions trobades pel Dr. Javier Alonso per a formar el bicicle **81**) es va obtenir el producte bicíclic amb una conversió del 100% i una relació 1:8 favorable a l'isòmer *cis* (més endavant s'explicarà com es van arribar a identificar els isòmers). Tot i que el resultat no va ser l'esperat, ja que preveiem obtenir l'isòmer *trans* com a majoritari, era una bona selectivitat i un resultat molt interessant considerant que per tal de sintetitzar els alcaloides sessilifoliamides B i C, el centre estereogènic situat en posició 1 ha de desaparèixer per desoxigenació del corresponent derivat alcohol. Al canviar el dissolvent i utilitzar diclorometà

(experiment 2), tant la conversió com la diastereoselectivitat van disminuir. Per altra banda, quan el que es va canviar va ser el nucleòfil, utilitzant DABCO (experiments 3 i 4), la reacció no va funcionar, recuperant-se el substrat de partida inalterat. Considerant aquests resultats, es va provar de millorar la diastereoselectivitat variant l'àcid de Lewis i deixant l'acetonitril com a dissolvent i el sulfur de dimetil com a nucleòfil. Així, si s'utilitzava $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (experiment 5) la selectivitat era molt inferior, encara que la conversió era total. L'ús del triflat d'indi (experiment 6) no va promoure cap reacció, en canvi el de l'àcid triflic (experiment 7) va generar una barreja diastereomèrica 1:6 favorable a l'isòmer *cis*, resultats que no milloraven els obtinguts amb TMSOTf. El millor resultat es va obtenir quan es va utilitzar TESOTf (experiment 8) obtenint-se una relació 1:67 favorable a l'isòmer *cis* amb una conversió del 100%. Pel que fa a l'ús del TIPSOTf (experiment 9), la reacció també té una conversió total, però la selectivitat no supera l'anterior. La numeració d'aquesta molècula s'ha utilitzat en tots els compostos d'estructura similar.

3.1.6.2. Aplicació de les millors condicions de MBH a la resta de compostos 111, 114, i 102

A la vista dels resultats, es van escollir les condicions de l'experiment 8 per aplicar a la resta d'aldehids **111**, **114** i **102**. Així que el procediment va consistir en afegir (en aquest ordre estricte) sulfur de dimetil com a nucleòfil, TESOTf com a àcid de Lewis en el si d'una dissolució de l'aldehid precursor en acetonitril a $-35\text{ }^\circ\text{C}$ i deixar reaccionar la mescla a temperatura ambient durant 4 hores (Esquema 37). Els resultats que es van obtenir es mostren en la Taula 7.



Esquema 37. Reacció de MBH per obtenir els aldehid **99**.

Taula 7: Reacció de MBH per als diferents grups protectors.

Experiment	Reactiu	Producte	R ¹	R ²	Rdt (%)	<i>trans:cis</i>
1	111a	99a	Bn	H	30	1:1
2	111b	99b	PMB	H	-	-
3	111c	99c	Piv	H	56	1:1.2
4	111d	99d	Bz	H	63	1.7:1
5	111e	99e	TBS	H	-	-
6	111f	99f	TBDPS	H	68	1:67
7	114	99i	CMe ₂		-	-
8	102	99j	H	Et	-	-

Pels substrats de partida amb l'hidroxil en posició 1 derivatitzat amb grups protectors làbils en medi àcid, com és el cas de PMB, TBS o acetònid (experiment 2,5 i 7 respectivament), només es van observar els productes d'hidròlisi dels corresponents grups protectors sense obtenir-se cap producte de MBH. En el cas de l'hidroxil lliure (experiment 8), la reacció tampoc no va avançar, conclouent que el fet de tenir aquest hidroxil lliure és incompatible amb la reacció de MBH. En el cas de la protecció en forma d'èter benzílic (experiment 1), s'obté el producte de MBH **99a** (R¹=Bn) però amb baix rendiment, ja que paral·lelament a la reacció de MBH, també es dona la hidròlisi del grup protector. Tanmateix, s'obté una relació d'isòmers sintèticament poc útil de 1:1. Per altra banda, quan el grup hidroxil està protegit en forma d'èster (experiment 3, 4) s'obtenen els productes bicíclics de la reacció de MBH amb rendiments moderats, sense observar-se en aquests casos productes d'hidròlisi del grup protector. El producte **99c** (R¹=Piv) es va obtenir com a barreja diastereisomèrica *trans:cis* 1:1.2, en canvi, el **99d** (R¹=Bz) es va obtenir en una relació 1.7:1 (predominant en aquest cas l'isòmer *trans*).

Degut a que havíem utilitzat el TESOTf com a àcid de Lewis a diferència de l'utilitzat en el nostre grup de recerca anteriorment (TMSOTf) o en el treball de Tamura i col·laboradors (TfOH), es va voler provar aquests dos àcids de Lewis amb un dels grups protectors per poder comparar els resultats. Concretament, es va dur a terme la reacció de MBH del compost **111c** (R¹=Piv) en les mateixes condicions utilitzades anteriorment però amb TMSOTf i TfOH com a àcids de Lewis (Taula 8).

Taula 8. Reacció de MBH amb diferents àcids de Lewis per a l'aldehyd **111c** (R^1 =Piv).

Experiment	Àc. Lewis	Conv. (%)	Relació <i>trans:cis</i>
1	TESOTf	100	1:1.2
2	TfOH	45	1:1.4
3	TMSOTf	56	1:1.2

Com s'observa a la taula, tot i que la reacció no va acabar en cap dels dos casos, es va poder comprovar que la modificació de l'àcid de Lewis no fa variar massa la relació d'isòmers, obtenint-se una relació *trans:cis* màxima d'1:1.4 en el cas d'utilitzar àcid triflic com a àcid de Lewis.

Així doncs, el grup protector TBDPS és el que va induir millors resultats d'estereoselectivitat en la reacció de MBH, obtenint-se pràcticament un únic isòmer del bicicle **99f** amb bons rendiments.

3.1.7. Caracterització del bicicle **99f**

La formació del producte **99f** es va confirmar gràcies a l'espectre de ^1H -RMN (Figura 11), podent-se observar que el senyal corresponent al protó de l'aldehyd havia passat de ser un doblet a un singlet. Un altre canvi característic és la desaparició del senyal del protó olefínic α i, finalment, la diferenciació dels diversos protons metilènics diastereotòpics del nou anell, que ara són clarament anisocrons donada la rigidesa que aporta l'anell; per exemple, tots dos protons H_5 es diferencien en gairebé 1.5 ppm.

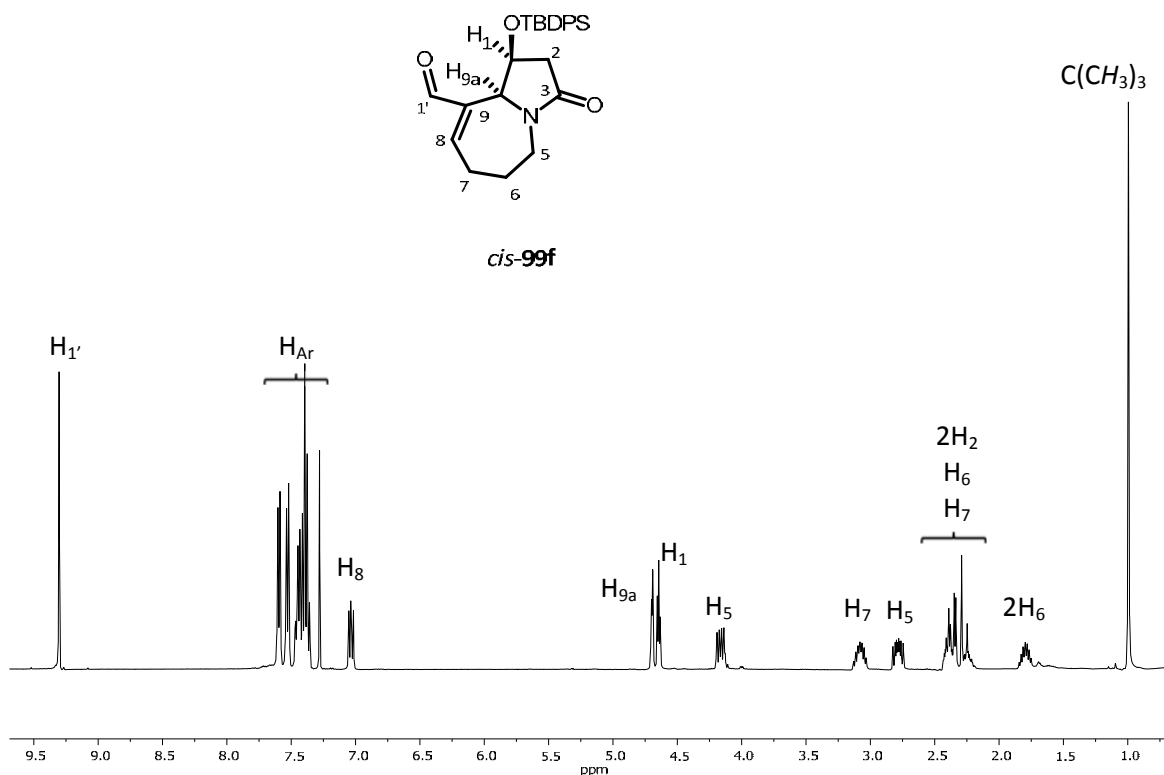


Figura 11. Espectre de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) del compost *cis*-**99f**.

El producte minoritari no es va poder aïllar mai del majoritari degut a la petita proporció que se'n obtenia. Per tal d'assignar les configuracions relatives dels productes obtinguts com a *cis*- i *trans*-**99f**, es va comparar l'espectre de ^1H -RMN de la barreja amb el publicat per Tamura i col·laboradors⁴¹ dels isòmers *cis*- i *trans*-**81** (Figura 12). Si ens fixem en els senyals dels protons característics H_1 i H_{9a} , es pot observar que aquests protons apareixen com a triplet i doblet ample respectivament per l'isòmer *cis* i, com a doble triplet i singlet respectivament en el cas de l'isòmer *trans*. Així doncs, l'isòmer aïllat de **99f**, que es forma de manera molt majoritària, correlaciona millor amb l'isòmer *cis* del **81**, segons l'assignació de la bibliografia. Aquest no era el resultat esperat, ja que preveïem obtenir l'isòmer *trans* com a majoritari, i per tant es va procedir a confirmar la relació entre els protons H_1 i H_{9a} mitjançant experiments n.O.e. Donat que aquests protons no es diferenciaven bé en l'espectre de ^1H -RMN en utilitzar cloroform deuterat, es van provar altres dissolvents, obtenint-se la millor resolució al dur-se a terme l'espectre en benzè deuterat (Figura 13). Així en irradiar-se el protó H_1 es va observar efecte n.O.e per als protons H_{9a} i H_2 . Com s'observa a la Figura 13, la magnitud dels efectes n.O.e pels protons H_2 és inferior al del H_{9a} , significant això que H_{9a} és més a prop d' H_1 que de qualsevol dels dos H_2 i això només és possible si la relació relativa entre H_1 i H_{9a} és *cis*.

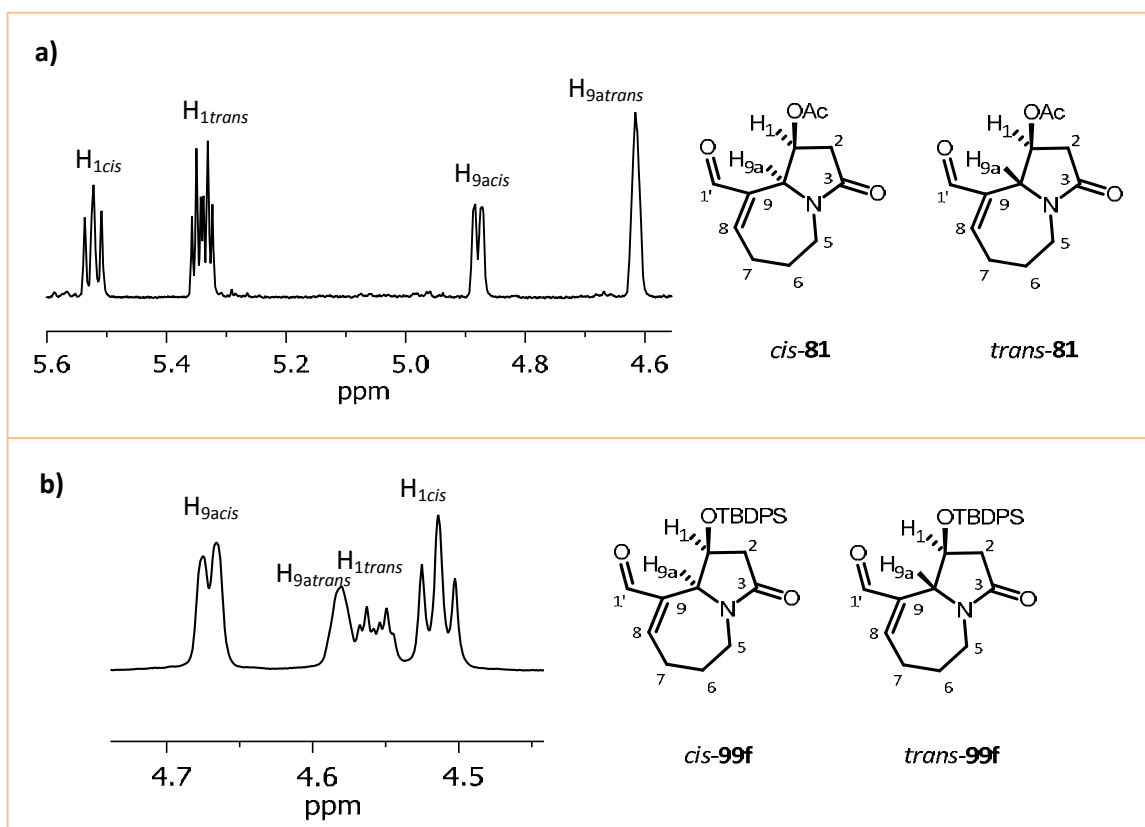


Figura 12. Ampliació dels espectres de $^1\text{H-NMR}$ de *cis*- i *trans-81* (a)⁴¹ i *cis*- i *trans-99f* (b).

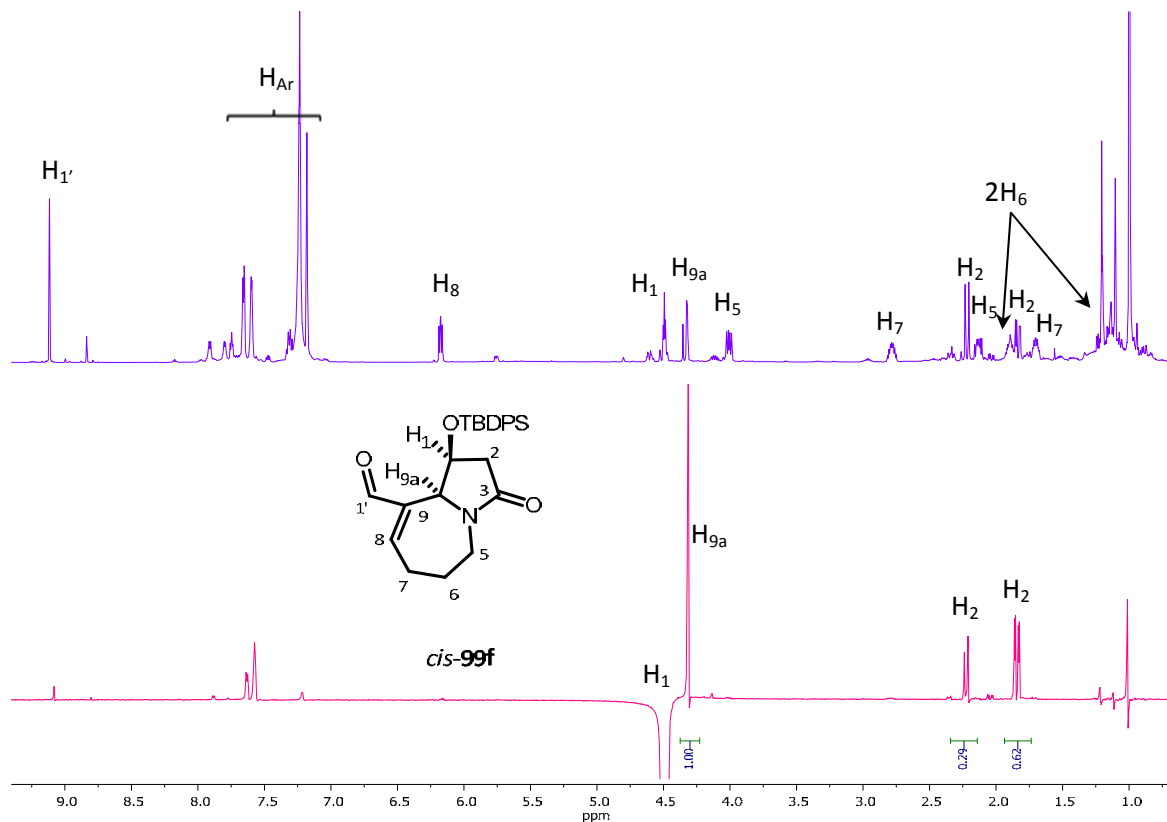
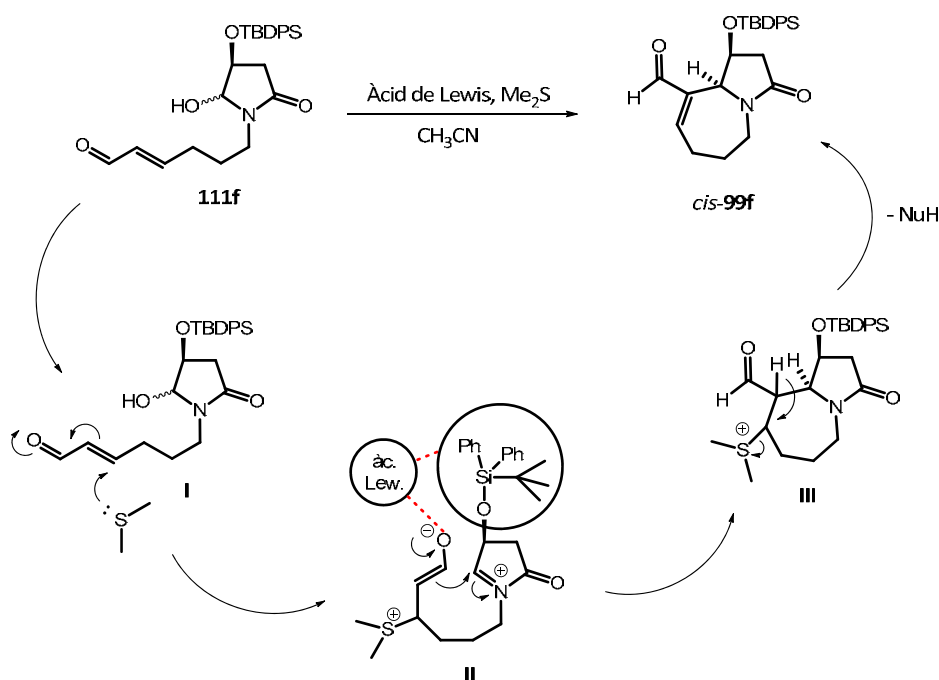


Figura 13. Espectres de $^1\text{H-NMR}$ i n.o.e selectiu a 4.5 ppm (C_6D_6 , 600 MHz) del compost *cis-99f*.

Degut a que la selectivitat obtinguda per Tamura i col·laboradors en la reacció de MBH tenint el grup hidroxil protegit en forma d'acetat va ser de 2:1 favorable a l'isòmer *trans*, s'esperava obtenir una millora d'aquesta selectivitat mantenint l'isòmer *trans* com a producte majoritari, ja que al tenir un major impediment estèric provocat pel grup TBDPS en una de les cares, el tancament de l'anell s'efectuaria per l'altra. En comptes d'això, es va veure que amb aquest grup protector s'obtenia majoritàriament l'isòmer *cis* amb una gran selectivitat. Aquest fet podria ser degut a la coordinació de l'àcid de Lewis tant amb l'oxigen de l'enolat (II) com amb el grup TBDPSO, fent que el tancament de l'anell es doni per la mateixa cara on hi ha aquest grup, obtenint-se l'isòmer *cis* (Esquema 38).



Esquema 38. Possible explicació de la diastereoselectivitat de la reacció de MBH intramolecular de l'aldehid 111f.

3. Resultats i Discussió

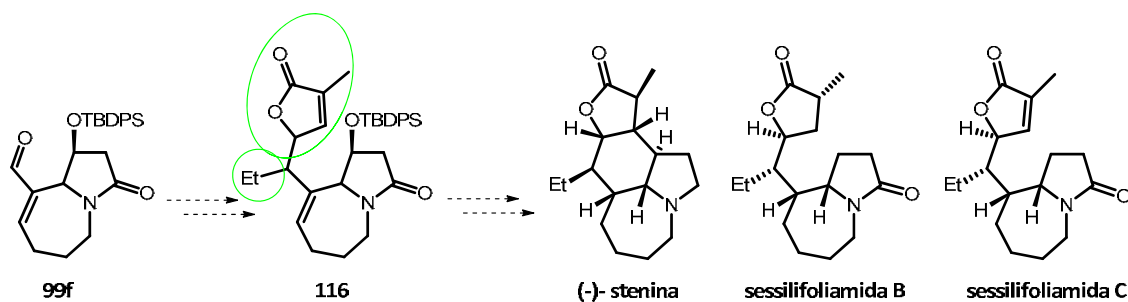
CAPÍTOL 2: *Estudis sintètics dirigits als
alcaloides stenina i sessilifoliamides
B i C a partir de l'intermedi 99f*

3.2. ESTUDIS SINTÈTICS DIRIGITS ALS ALCALOIDES STENINA I SESSILIFOLIAMIDES B I C A PARTIR DE L'INTERMEDI 99f

3.2.1. Intents d'introducció del fragment butenolida mitjançant una addició conjugada

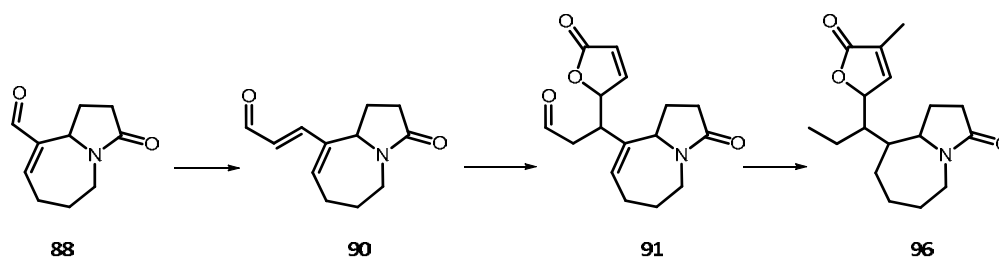
3.2.1.1. Sobre un aldehid $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturat

Un cop obtingut el bicicle azepínic **99f**, per arribar a l'intermedi avançat **116** que ja presenta l'esquelet dels alcaloides objectiu, s'havien d'introduir els dos fragments restants, el grup etil i la lactona (Esquema 39).



Esquema 39. Pla sintètic general per arribar als alcaloides d'*Stemona* des del bicicle **99f**.

Com ja s'ha comentat a la introducció, el Dr. Javier Alonso va estudiar la viabilitat d'arribar a la sessilifoliàmida C mitjançant una estratègia sintètica que va tenir com a intermedi clau l'aldehid **88** i que va possibilitar arribar al compost **96**, un diastereòmer d'aquest alcaloide, en forma racèmica (Esquema 40).⁴¹

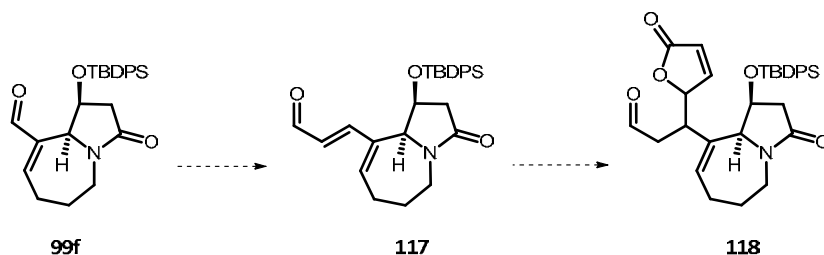


Esquema 40. Ruta sintètica del Dr. Javier Alonso per arribar al compost **96**.⁴¹

Com s'ha vist en el capítol anterior, anàlogament a la síntesi que es va desenvolupar per al producte racèmic, es va plantejar la corresponent seqüència sintètica introduint un centre estereogènic. La síntesi continuaria amb l'aldehid bicíclic producte de la reacció de MBH **99f** que

es transformaria en l'aldehid $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturat **117**, per a poder addicionar la butenolida mitjançant una reacció tipus Michael formant l'intermedi avançat **118** (Esquema 41).

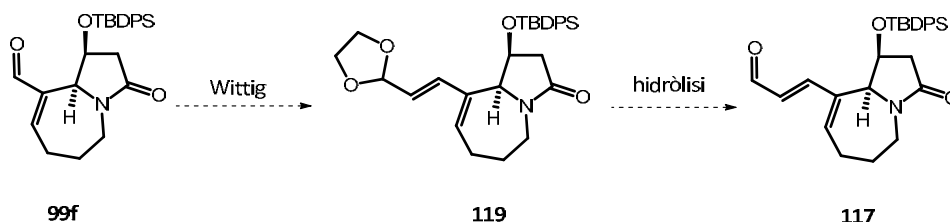
Així doncs, el primer que s'havia de fer era preparar l'aldehid **117** $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturat, anàleg de **90**.



Esquema 41. Estratègia sintètica plantejada per obtenir el compost **118**.

3.2.1.1.1. Formació de l'aldehid $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturat **117**

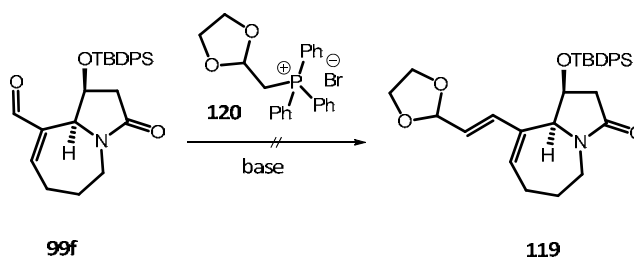
A la bibliografia, existeixen diversos exemples de síntesi d'al·caloids α,β -insaturats per homologació d'al·caloids precursors mitjançant reaccions de Wittig. Un dels mètodes més habituals és introduir el nou aldehid en forma d'acetal, que posteriorment s'elimina per hidròlisi àcida, fent-nos plantejar la següent seqüència sintètica per obtenir l'aldehid **117** (Esquema 42).⁵⁸



Esquema 42. Esquema sintètic per obtenir l'aldehid insaturat **117** per reacció de Wittig seguida d'hidròlisi.

Per tal de formar l'acetal intermedi **119**, es va assajar la reacció de Wittig entre l'aldehid **99f** i el bromur de trifenilfosfoni **120** amb diferents bases i condicions (Esquema 43).

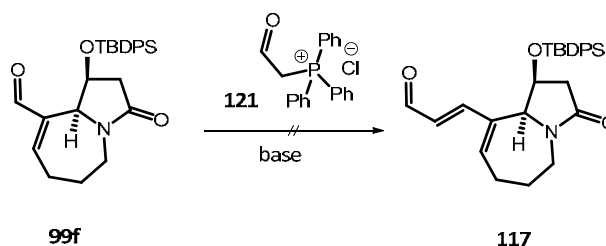
⁵⁸ (a) Molander, G. A.; McWilliams, J. C.; Noll, B. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1265-1276. (b) Park, J.; Fu, H.; Pei, D. *Biochemistry*, **2003**, *42*, 5159-5167. (c) Kuerschner, L.; Ejsing, C. S.; Ekroos, K.; Schevchenko, A.; Anderson, K. I.; Thiele, C. *Nature Methods* **2005**, 39-45. (d) Figueiredo, R. M.; Berner, R.; Julis, J.; Liu, T.; Türp, D.; Christmann, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 640-642. (e) Hsu, D. S.; Liao, C.-C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4563-4565. (f) Sisa, M.; Pla, D.; Altuna, M.; Francesc, A.; Cuervas, C.; Albericio, F.; Alvarez, M. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6217-6223.



Esquema 43. Assaig de reacció de Wittig entre l'aldehyd **99f** i el bromur de trifenilfosfoni **120**.

Inicialment es va utilitzar *tert*-BuOK com a base,^{58e} i es van emprar quantitats variables del bromur **120** (des d'1.5 a 2.5 equivalents) a temperatura ambient en el si de THF, obtenint-se només productes de descomposició. Utilitzant NaH en comptes de *tert*-BuOK es va obtenir el mateix resultat. I quan es va fer servir carbonat potàssic en el si d'1,4-dioxà des de temperatura ambient fins a 95 °C, es va passar de no veure cap reactivitat, a observar productes de descomposició. Aquests resultats semblen indicar la inestabilitat de l'aldehyd **99f** en medi bàsic.

Una altra manera d'obtenir l'aldehyd **117** mitjançant reacció de Wittig podria ser introduir directament l'aldehyd sense protegir utilitzant el clorur de trifenilfosfoni **121** i una base dèbil (Esquema 44).⁵⁹



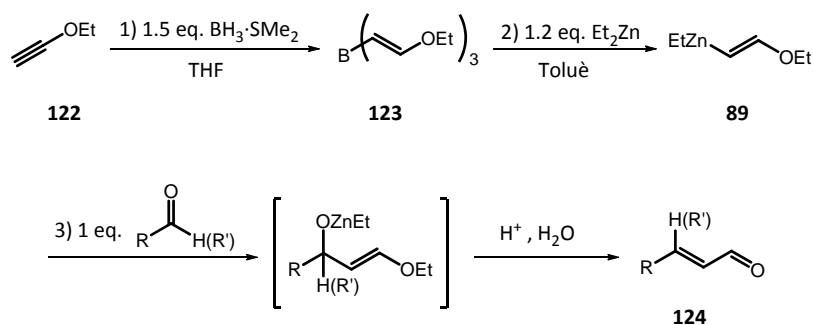
Esquema 44. Assaig de reacció de Wittig entre l'aldehyd **99f** i el clorur de trifenilfosfoni **121** per obtenir l'aldehyd **117**.

En aquest cas es va utilitzar trietilamina com a base en el si de benzè o toluè a temperatura ambient i en cap dels dos experiments es va observar canvi en la mescla de reacció, així que es va decidir buscar altres alternatives a la reacció de Wittig.

Un treball de Walsh i col·laboradors de l'any 2009 presenta una metodologia alternativa per preparar enals a partir d'aldehyds i cetones en un procés *one-pot*. Consisteix en l'addició del zincat d'èter vinílic **89** a diversos aldehyds i posterior evolució de l'alcòxid generat en medi àcid (Esquema 45).⁶⁰

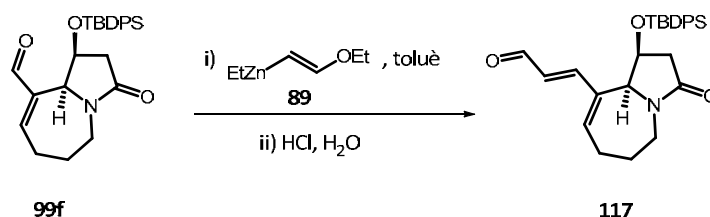
⁵⁹ (a) Xiong, H.; Huang, J.; Ghosh, S. K.; Hsung, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12694-12695. (b) Brown, J. M.; Leppard, S. J.; Oakes, J.; Thornthwaite, D. *Chirality* **2000**, *12*, 496-504.

⁶⁰ Valenta, P.; Drucker, N. A.; Bode, J. W.; Walsh, P. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2117-2119.



Esquema 45. Síntesi d'enals de Walsh i col·laboradors.⁶⁰

Per tal de poder assajar aquesta reacció amb l'aldehid **99f**, es va preparar l'etoxi vinilborà **123** a partir de l'etoxiacetilè **122** i es va fer reaccionar amb una dissolució de dietilzinc donant lloc al zincat **89**. A continuació, l'aldehid **99f** es va tractar amb una solució del zincat **89** en toluè a -78°C i, després de deixar evolucionar la reacció fins a temperatura ambient durant una nit, es va escalfar a 60°C durant una hora. Finalment, es va afegir una solució d'àcid clorhídric per tal d'intentar obtenir l'aldehid $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturat **117** (Esquema 46).

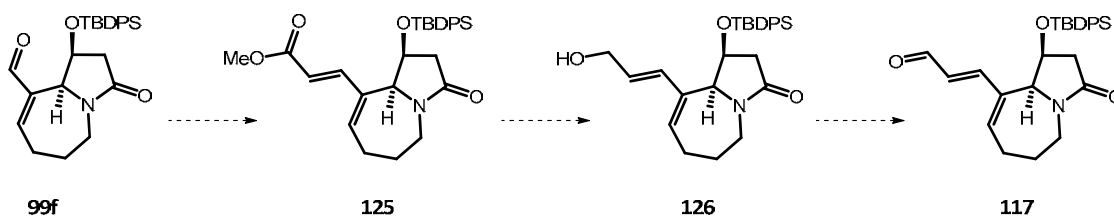


Esquema 46. Síntesi de l'aldehid **117** mitjançant metodologia de Walsh i col·laboradors a partir de **99f**.

En aquesta reacció es van observar unes conversions molt baixes i poc reproduïbles (0-33%) obtenint-se una barreja d'aldehids **99f** i **117** que, degut a la similitud de polaritats, no es van poder separar per cromatografia de columna.

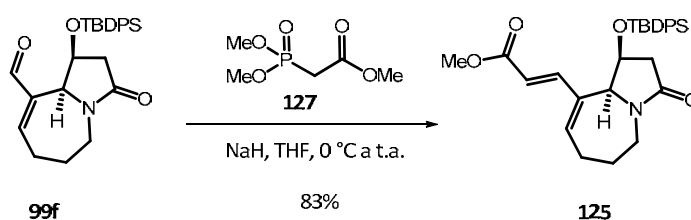
Així que es va decidir canviar l'estratègia de formació de l'aldehid **117** recorrent a la clàssica ruta de transformar l'aldehid en èster, reduir aquest a alcohol, i finalment obtenir l'aldehid $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturat mitjançant una oxidació.

Aquesta aproximació (Esquema 47) començaria amb la transformació de l'aldehid **99f**, mitjançant una reacció de Horner-Wadsworth-Emmons, en el corresponent èster **125**, la reducció del qual rendiria l'alcohol **126**. Finalment, l'oxidació suau d'aquest alcohol permetria obtenir l'aldehid desitjat **117**.



Esquema 47. Esquema sintètic per arribar a l'aldehid insaturat **117**.

La primera reacció de Horner-Wadsworth-Emmons es va dur a terme afegint el fosfonat **127** sobre una solució de l'al·lelic **99f** en el si de THF a 0 °C contenint NaH com a base i deixant a continuació la barreja reaccionar a temperatura ambient durant 24 hores (Esquema 48). Es va obtenir un sol diastereoisòmer (*E*) de l'èster **125** amb un 83% de rendiment.



Esquema 48. Formació de l'èster **125** mitjançant reacció de Horner-Wadsworth-Emmons amb el fosfonat **127**.

A l'espectre de ^1H -RMN (Figura 14) destaca l'absència del senyal corresponent al protó d'al·lelic i l'existència d'un senyal en forma de doblet a 5.5 ppm corresponent al protó olefínic H_2 , amb una constant d'acoblament $J_{1,2'} = 16.1$ Hz. Amb aquesta dada podem assegurar que l'isòmer obtingut té configuració *E*. L'altre senyal olefínic H_1 , surt juntament amb els protons aromàtics del grup TBDPS, fet que es va confirmar mitjançant l'anàlisi del corresponent experiment de RMN bidimensional, correlació protó-protó (COSY).

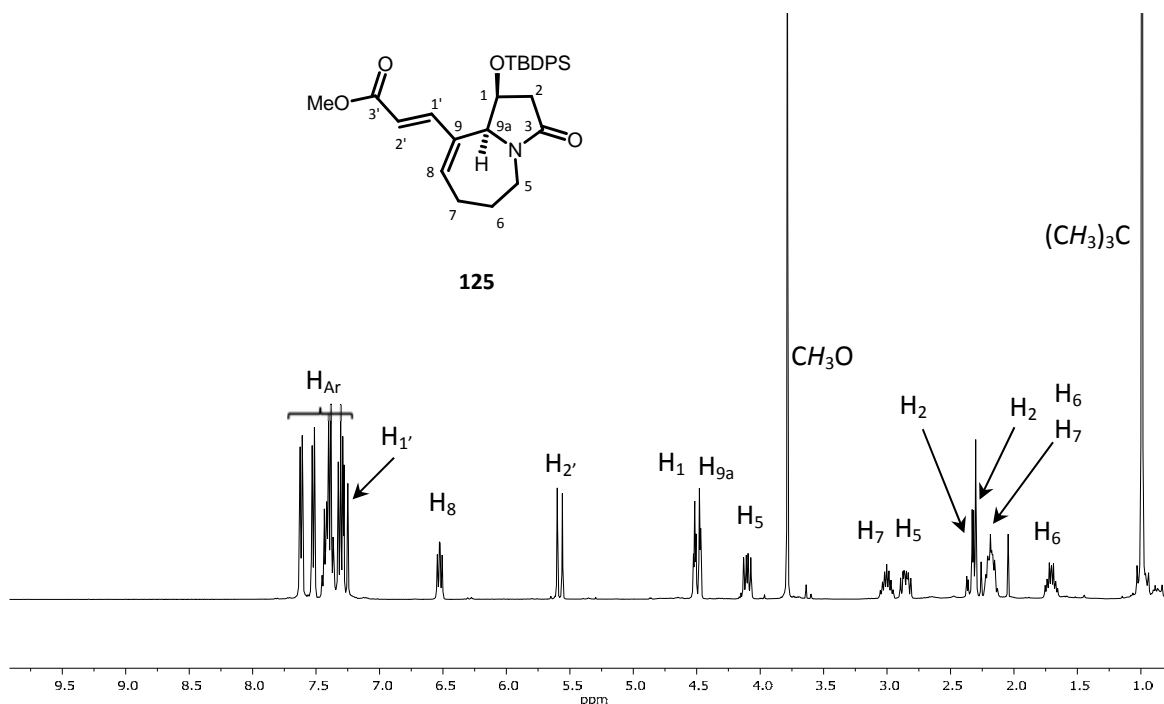
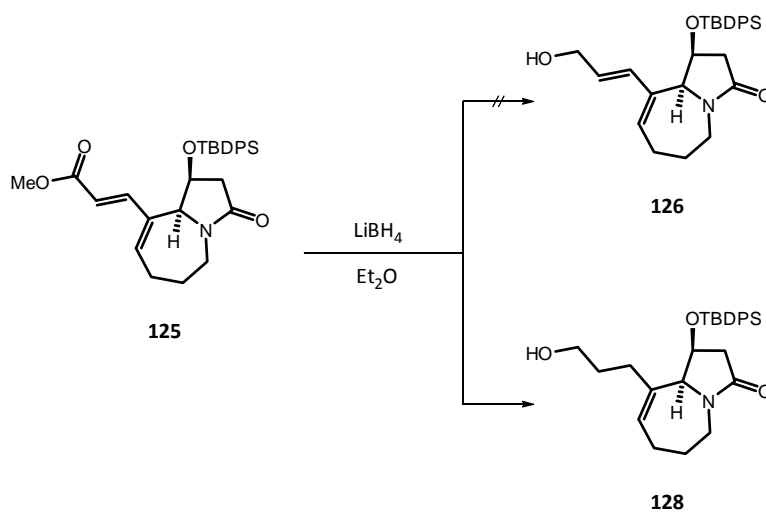


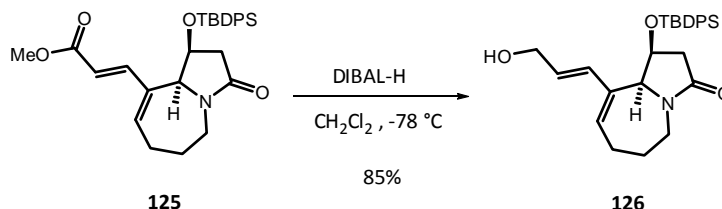
Figura 14. Espectre de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) de l'èster **125**.

Donat que les sessilifoliamides objectiu tenen estructura de 2-pirrolidinona, calia efectuar la reducció del grup èster amb un reactiu que respectés la funcionalitat amida. Per això en primer lloc es va assajar la reacció amb LiBH_4 , agent reductor típicament usat per reduir èsters en presència d'amides, nitrils o àcids carboxílics. La reacció es va fer en el si d'èter dietílic anhidre a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durant 3 hores, però en comptes de l'alcohol desitjat **126**, es va aïllar el compost sobre-reduït **128** (Esquema 49). Així doncs, es van realitzar diferents experiments modificant el nombre d'equivalents de LiBH_4 , d'1.5 a 5 i la temperatura de reacció de $-78\text{ }^\circ\text{C}$ fins a $0\text{ }^\circ\text{C}$, però en cap cas es va poder obtenir l'alcohol al·lílic **126**.



Esquema 49. Reducció de l'èster **125** amb LiBH_4 .

A continuació es va assajar la reducció de l'èster **125** amb DIBAL-H, ja que a la bibliografia existeixen diversos exemples de reduccions d'èsters conjugats en les que es respecta el doble enllaç.⁶¹ La reacció es va dur a terme en el si de diclorometà a -78 °C obtenint-se el compost esperat **126** com a únic producte amb un 85% de rendiment (Esquema 50).



Esquema 50. Reducció de l'èster **125** amb DIBAL-H.

A l'espectre de ¹H-RMN de **126** (Figura 15) s'observen els tres senyals olefínics a 6.4-5.4 ppm, confirmant que no s'ha reduït cap dels dos dobles enllaços presents a **125**. També apareix un doblet a 4.1 ppm corresponent als dos protons metilènics i al·lílics H_{3'}, que confirma la reducció de l'èster juntament amb la desaparició del singlet del metil. També podem constatar que el lactam no s'ha reduït ja que en l'espectre de ¹³C-RMN s'observa el senyal del carboni carbonílic C₃ a 172 ppm. La resta de senyals concorden amb l'estructura de **126**.

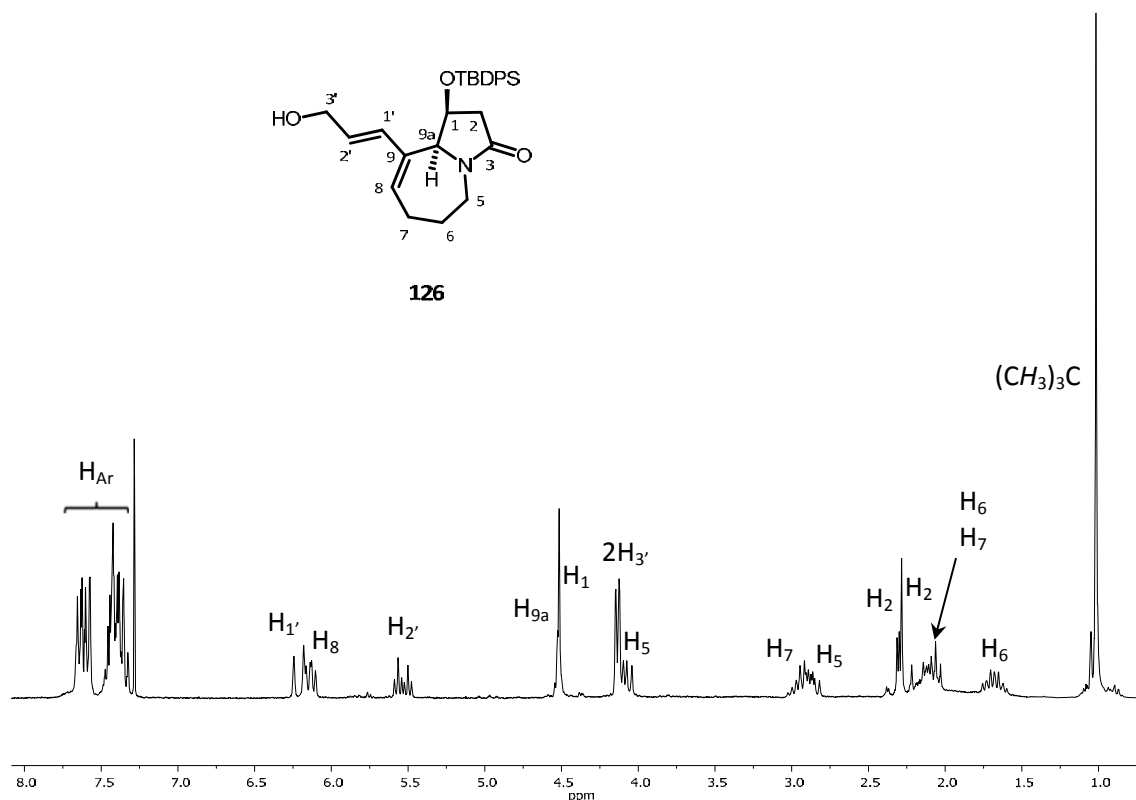
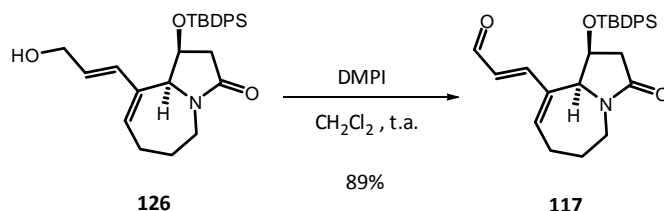


Figura 15. Espectre de ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) de l'alcohol **126**.

⁶¹ (a) Saotome, C.; Kanie, Y.; Kanie, O.; Wong, C.-H. *Bioorg Med. Chem.* **2000**, *8*, 2249-2261. (b) Bonache, M.-C.; Chamorro, C.; Velázquez, S.; De Clercq, E.; Balzarini, J.; Barrios, F. R.; Gago, F.; Camarasa, M.-J.; San-Félix, A. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6653-6660.

Finalment, per aconseguir l'aldehyd **117** s'havia d'oxidar l'alcohol **126** format. Aquesta oxidació es va realitzar per tractament de l'alcohol amb el reactiu de Dess-Martin en el si de clorur de metilè durant 2 hores a temperatura ambient, obtenint-se l'aldehyd $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturat **117** amb un 89% de rendiment (Esquema 51).



Esquema 51. Oxidació de Dess-Martin de l'alcohol al·lílic **126**.

A l'espectre de ^1H -RMN de **117** (Figura 16) s'observa que els senyals olefínics s'han desplaçat a camps més baixos degut a la conjugació d'aquests amb el carbonil de l'aldehyd. També s'observa l'aparició d'un doblet a 9.5 ppm corresponent al protó de l'aldehyd i la desaparició dels protons al·lílics de la cadena lateral. La resta de senyals concorden amb l'estructura de **117**.

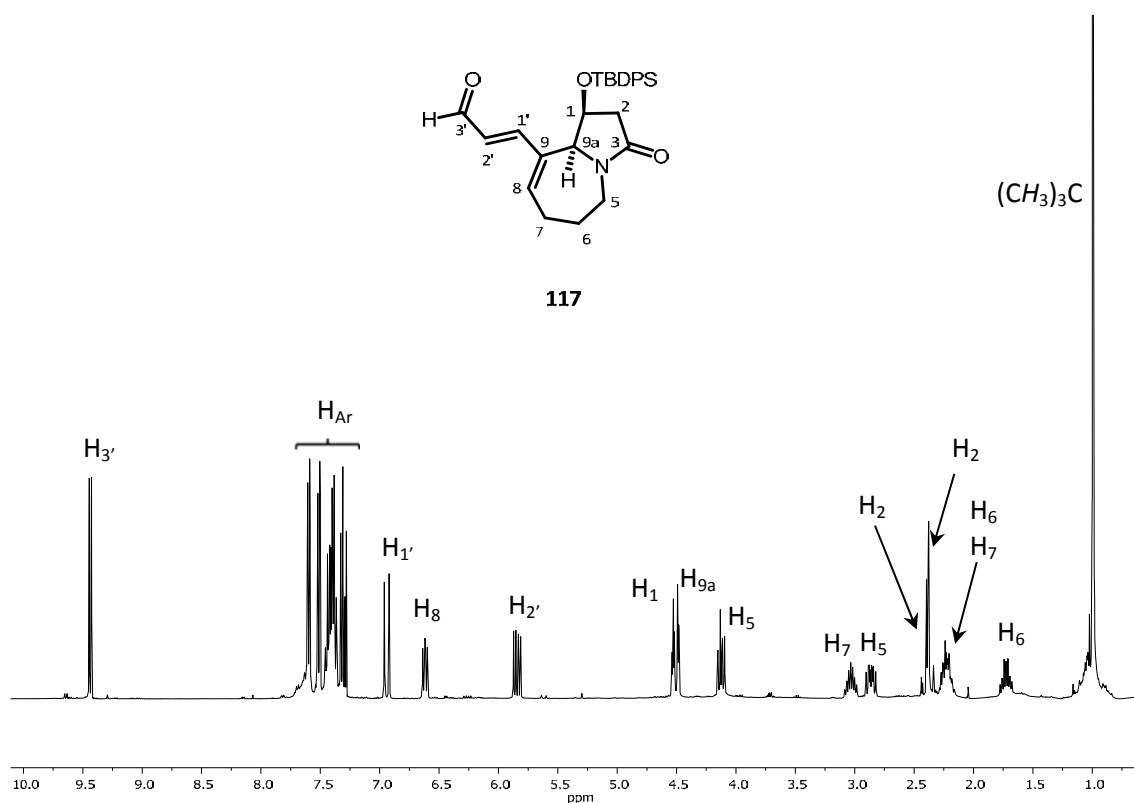
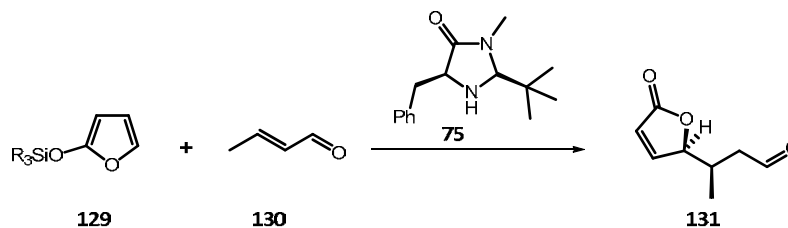


Figura 16. Espectre de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) de l'aldehyd **117**.

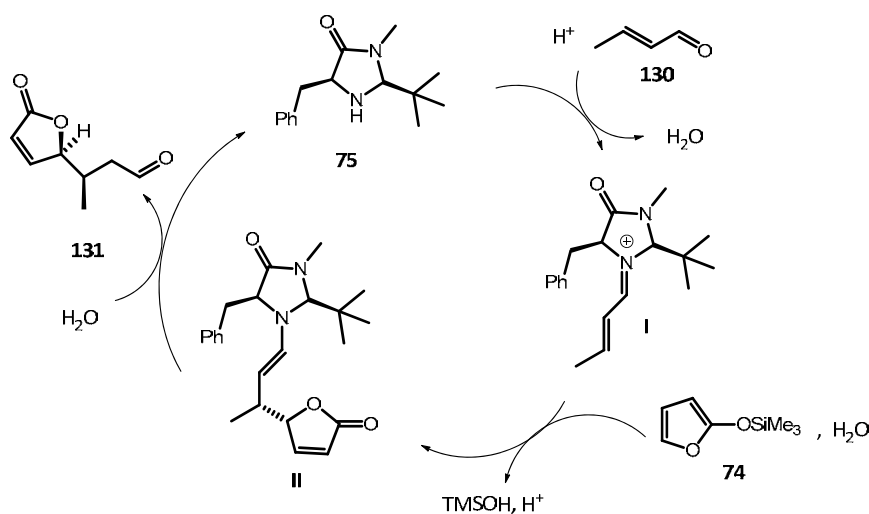
3.2.1.1.2. Addició conjugada sobre l'aldehid $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturat **117**

Un cop format l'aldehid $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturat **117** ja es podia assajar la introducció de la butenolida mitjançant una addició 1,4 de Michael. Durant la Tesi doctoral del Dr. Javier Alonso es va decidir realitzar aquesta introducció mitjançant una reacció de Mukaiyama-Michael atenent al treball publicat per MacMillan i col·laboradors en el que s'estudiava aquesta reacció amb diferents sililoxifurans sobre aldehids α,β -insaturats (Esquema 52).



Esquema 52. Addició 1,4 organocatalitzada entre un sililoxifuran i un aldehid α,β -insaturat.

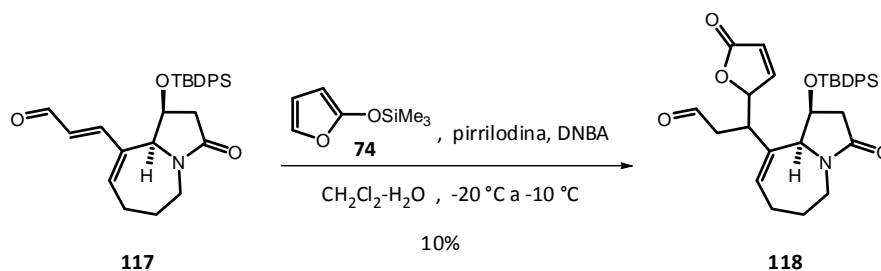
Segons el mecanisme proposat per MacMillan (Esquema 53), el catalitzador **75** dirigeix l'atac del sililoxifuran per una de les cares de l'ió imini α,β -insaturat **I** degut a l'impediment estèric causat.



Esquema 53. Mecanisme proposat per MacMillan i col·laboradors per l'addició 1,4 de sililoxifurans a aldehids α,β -insaturats.

Donat que l'intermedi **117** és quiral, la inducció d'estereoselectivitat podia venir controlada pel propi substrat, així que es va provar d'utilitzar un organocatalitzador no quiral com és el cas de la pirrolidina. La reacció es va dur a terme en les millors condicions trobades en l'estudi realitzat pel Dr. Javier Alonso (Esquema 54).⁴¹ Així, es va dissoldre l'aldehid **117** en diclorometà a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ i s'hi va afegir DNBA (àcid dinitrobenzoic), aigua, pirrolidina i el sililoxifuran

74; es va deixar reaccionar durant dos dies, després es va augmentar la temperatura a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ i es va deixar reaccionar durant dos dies més (Esquema 54).



Esquema 54. Addició del sililoxifuran **74** a l'aldehid **117**.

Juntament amb altres productes que semblaven de descomposició, es va poder aïllar una petita quantitat (10% de rendiment) del que aparentment era el producte amb el fragment butenolida incorporat **118** (Figura 17). Tot i fer algun canvi en el temps de reacció, augmentar la temperatura i variar els equivalents de sililoxifuran de 1.5 fins a 3, el rendiment no es va poder millorar.

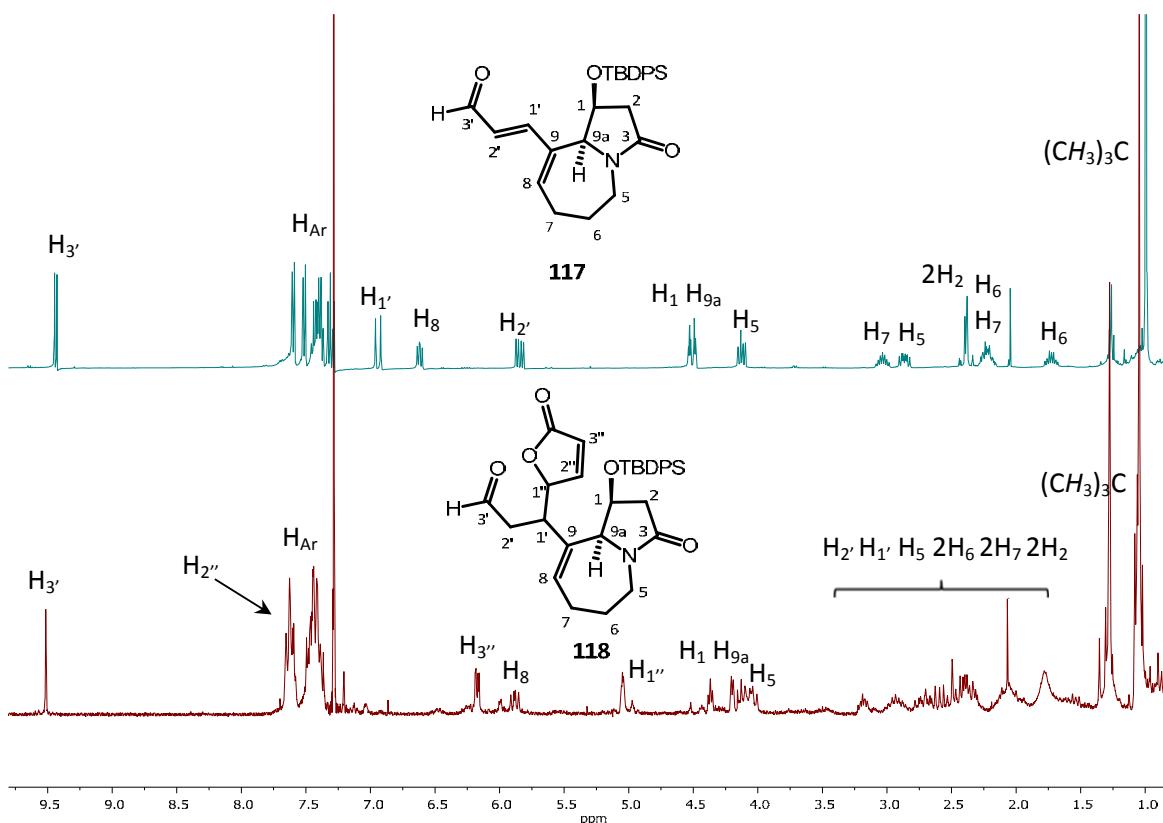


Figura 17. Comparació dels espectres de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) dels aldehids **117** i **118**.

El fet d'haver detectat la formació del producte **118** ens va portar a realitzar la reacció en diclorometà deuterat per tal d'estudiar l'avenç de la reacció per ^1H -RMN (Figura 18) i poder

trobar així les condicions per a aconseguir el millor rendiment possible. Degut a la ràpida hidròlisi del sililoxifuran **74**, es va decidir anar-lo afegint en petites quantitats.

A la Figura 18 apareixen alguns dels espectres de ^1H -RMN que es van enregistrar al llarg de 48 hores. Per tal de poder seguir el decurs de la reacció, ens vam fixar en els senyals corresponents als aldehids de reactiu i producte, doblet i singlet respectivament, ja que es poden identificar clarament i no es solapen amb altres senyals. Començant per l'espectre (a) (temps 0), en el que hi ha tots els reactius excepte el sililoxifuran **74**, es va augmentant el temps de reacció i la quantitat de sililoxifuran, que es va afegint a mida que s'observa la seva desaparició. Inicialment si que s'aprecia que el producte **118** va augmentant en relació al reactiu **117**, fins que arriba a un punt màxim en l'espectre (d) a partir del qual comença a degradar.

L'experiment es va repetir per tal d'assegurar els resultats obtinguts ratificant el que ja s'havia vist. Per aquest motiu, i la similitud de polaritats dels compostos **117** i **118** que impossibilitava la seva separació, es va decidir buscar una alternativa per a la introducció de la butenolida.

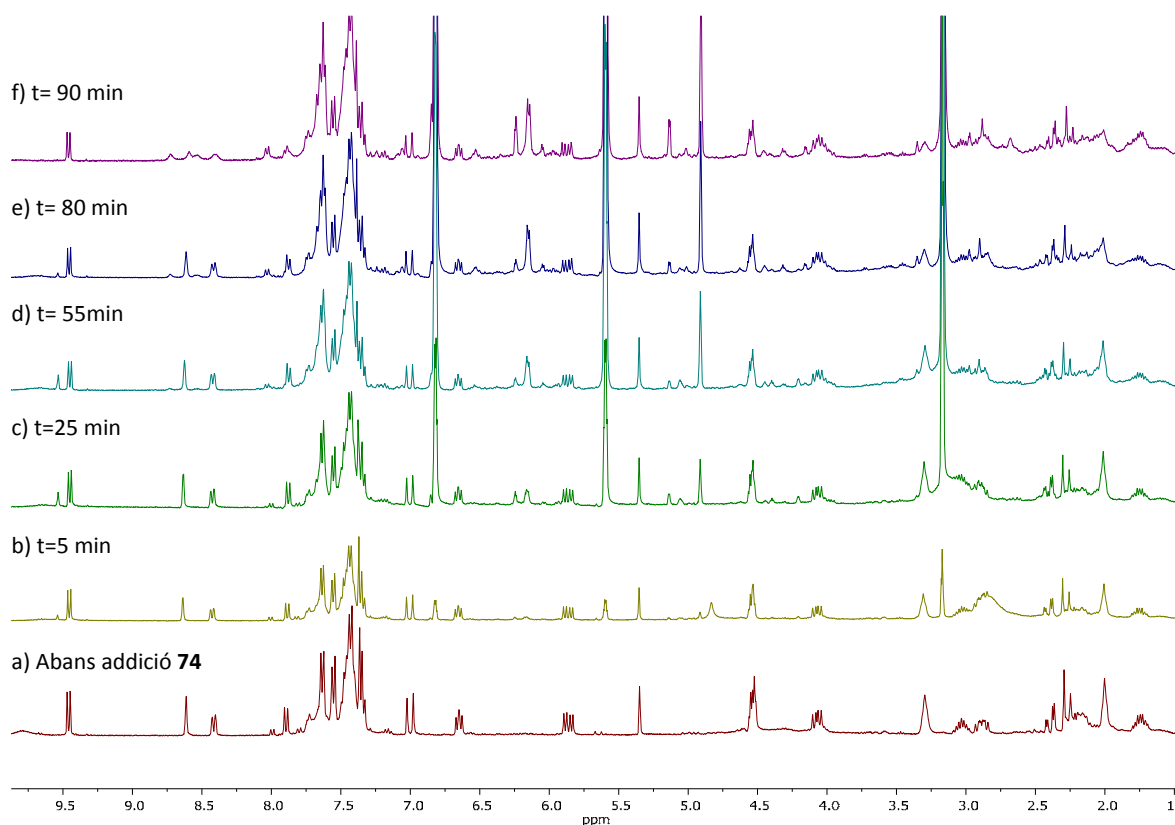
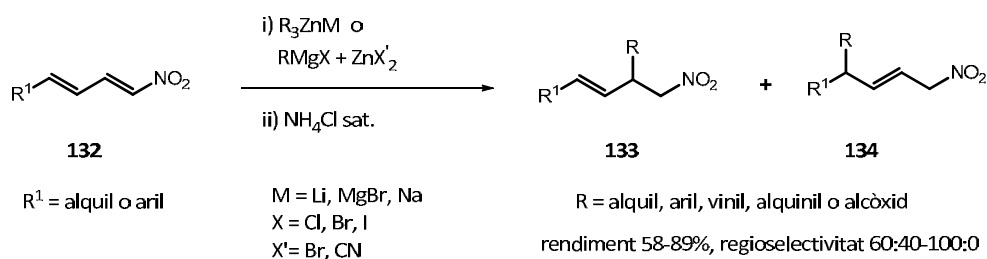


Figura 18. Estudi de la reacció d'addició del sililoxifurà **74** a l'aldehid **117** en CD_2Cl_2 durant 90 minuts.

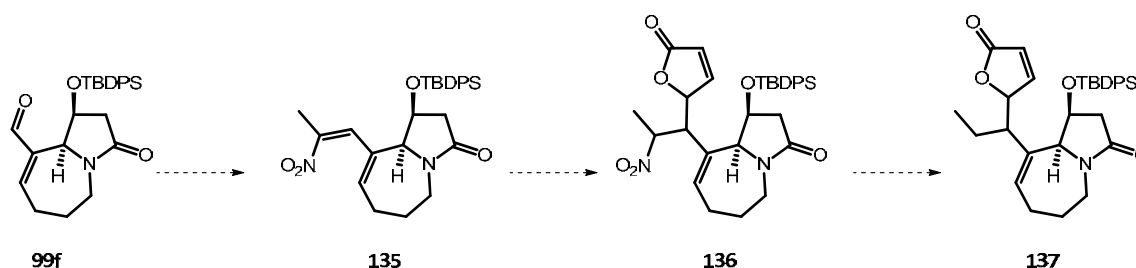
3.2.1.2. Sobre un nitroalquè

Relacionat amb la utilització de l'addició conjugada com a eina sintètica per tal d'introduir la butenolida, cal remarcar que els nitroalquens són també versàtils i bons acceptors de Michael gràcies a la naturalesa electroatraient del grup nitro.⁶² L'any 2014, ens va cridar l'atenció un treball de Dieter i col·laboradors en el que realitzen addicions 1,4-conjugades de reactius organometàl·lics de Zn sobre nitrodiens regioselectivament (Esquema 55).⁶³



Esquema 55. Addició 1,4-conjugada sobre nitrodiens.

Aquests precedents ens van inspirar el pla sintètic de l'Esquema 56. A partir de l'aldehid **99f** es podria formar el nitrodiè **135** que ja tindria els carbonis del grup etil del compost objectiu. Un cop feta l'addició de la butenolida s'obtindria el nitroderivat **136**, del que només caldria eliminar el grup nitro per obtenir el compost **137**, intermedi molt avançat de la síntesi de les sessilifoliamides B i C i stenina.



Esquema 56. Seqüència plantejada per la conversió de l'aldehid **99f** en **137**.

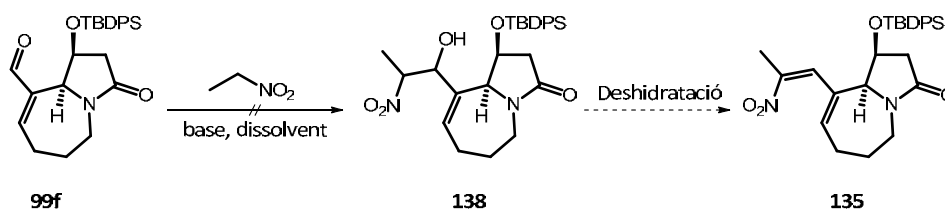
3.2.1.1.1. Formació del nitroderivat α,β -insaturat **135**

La primera reacció d'aquesta seqüència era l'obtenció del nitrodiè **135**, que, *a priori*, es podia formar mitjançant una reacció de l'aldehid **99f** amb nitroetà. Aquesta reacció entre un nitroalquè i un aldehid/cetona és coneguda com a reacció de Henry i generalment té lloc en medi

⁶² (a) Fioravanti, S.; Pellacani, L.; Tardella, P. A.; Vergari, M. C. *Org. Lett.* **2008**, *7*, 1449-1451. (b) Tissot, M.; Alexakis, A. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 11352-11363.

⁶³ Dhakal, R. C.; Dieter, R. K. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1362-1365.

bàsic. El derivat α -hidroxílic obtingut pot deshidratar per rendir el nitroalquè corresponent (Esquema 57). Per tal d'obtenir el nitrodiè **135** es van seguir diferents metodologies trobades a la bibliografia que es resumeixen a la Taula 9.



Esquema 57. Reacció de Henry entre l'aldehid **99f** i el nitroetà i posterior deshidratació.

Taula 9. Assajos de la reacció de l'aldehid **99f** amb nitroetà.

Exp.	Eq. nitroetà	Base	Eq. base	dissolvent	resultat
1 ⁶⁴	1.1	KOH	0.1	MeOH	-
2 ⁶⁵	1	piperidina	0.6	toluè	-
3 ⁶⁶	5	LiAlH ₄	0.1	THF	-
4 ⁶⁷	1.5	<i>t</i> -BuOK/ <i>t</i> -BuOH	0.05	THF	Descomposa

El primer experiment, en el que es va fer reaccionar l'aldehid **99f** amb 1.1 equivalents de nitroetà i una quantitat catalítica d'hidròxid potàssic en el si de metanol a temperatura ambient durant 48 hores,⁶⁴ no va produir cap canvi en el reactiu de partida.

En el segon experiment es va fer una solució equimolar de nitroetà i aldehid **99f** en toluè que es va posar a reflux durant 24 hores en presència catalítica de piperidina i tamissos moleculars activats de 4 Å.⁶⁵ En aquest cas tampoc es va observar cap reacció.

La metodologia seguida en el tercer experiment és força utilitzada per dur a terme aquest tipus de reacció i va consistir en utilitzar un bon excés de nitroetà, presència catalítica d'hidrur d'alumini-liti en el si de THF i deixar la barreja reaccionant a 0 °C durant 12 hores.⁶⁶ Veient que no hi havia avenç, es va deixar 12 hores més a temperatura ambient, però el substrat de partida va romandre inalterat.

En l'últim experiment que es va dur a terme, es va utilitzar 1.5 equivalents de nitroetà i presència catalítica de *tert*-BuOK, una barreja de THF i *tert*-BuOH com a dissolvents i es va deixar

⁶⁴ Leroux, M.-L.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1817-1823.

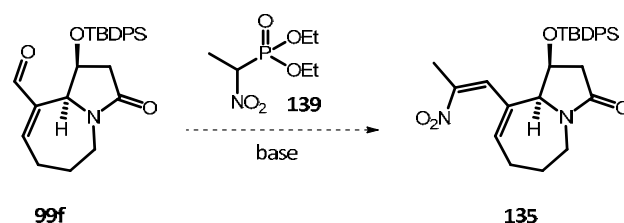
⁶⁵ Fioravanti, S.; Pellacani, L.; Tardella, P. A.; Vergari, M. C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1449-1451.

⁶⁶ Tissot, M.; Müller, D.; Belot, S.; Alexakis, A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2770-2773.

⁶⁷ Wang, L.; Li, P.; Menche, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9270-9273.

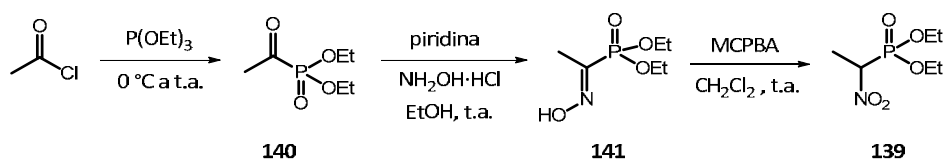
reaccionar 5 hores a temperatura ambient.⁶⁷ En aquest cas, no es van recuperar els reactius i només es van observar productes de descomposició.

Donat que anteriorment s'havia introduït un fragment èster sobre aquest mateix aldehyd mitjançant una reacció de Horner-Wadsworth-Emmons, es va pensar en provar d'obtenir el compost nitroderivat utilitzant el fosfonat **139** mitjançant aquesta metodologia en comptes de la reacció de Henry (Esquema 58).



Esquema 58. Reacció de Horner-Wadsworth-Emmons entre l'aldehyd **99f** i el fosfonat **139**.

El primer que calia fer era sintetitzar el fosfonat **139**, ja que aquest no és un producte comercial, i es va aconseguir seguint la metodologia descrita per Zon l'any 1984 (Esquema 59).⁶⁸



Esquema 59. Síntesi del fosfonat **139** partint del clorur d'acetil.

La reacció entre el clorur d'acetil i el fosfit de trietil durant 24 hores rendeix el fosfonat **140**. Aquest es fa reaccionar amb hidrocloreur d'hidroxilamina i piridina en el si d'etanol a temperatura ambient durant 24 hores més, donant l'oxima **141**. Finalment, l'oxidació de l'oxima formada amb MCPBA en el si de clorur de metilè durant 90 hores rendeix el nitroderivat **139** amb un 60% de rendiment global de les tres etapes. L'espectre de ¹H-RMN concorda perfectament amb el ja descrit.

L'any 1992, Fujii va publicar un estudi de la reacció de Horner-Wadsworth-Emmons per preparar nitro olefines a partir de diferents aldehyds i nitrofosfonats utilitzant *tert*-BuOK com a base en el si de THF de 0 a 60 °C.⁶⁹ Encara que els rendiments descrits oscil·laven entre el 43 i el 92%, l'any 2000 Franklin va publicar un treball en el que explica que quan intentava reproduir aquestes condicions amb cetones o aldehyds impeditos estèricament, la reacció no funcionava ni tan sols després d'una setmana sencera. Tot i així, es va realitzar la reacció de l'aldehyd **99f** i el

⁶⁸ Zon, J. *Synthesis* **1984**, 661-662.

⁶⁹ Fujii, M. *Chem. Lett.* **1992**, 933-934.

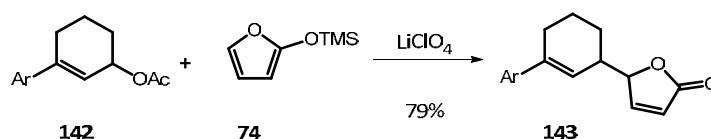
nitrofosfonat **139** en les condicions descrites utilitzant com a base *tert*-BuOK, NaH o LiHMDS, però en cap dels tres casos es va observar reacció.

A la vista dels resultats negatius, es va abandonar aquesta ruta.

3.2.2. Intents d'introducció del fragment butenolida mitjançant substitucions en posicions al·líliques

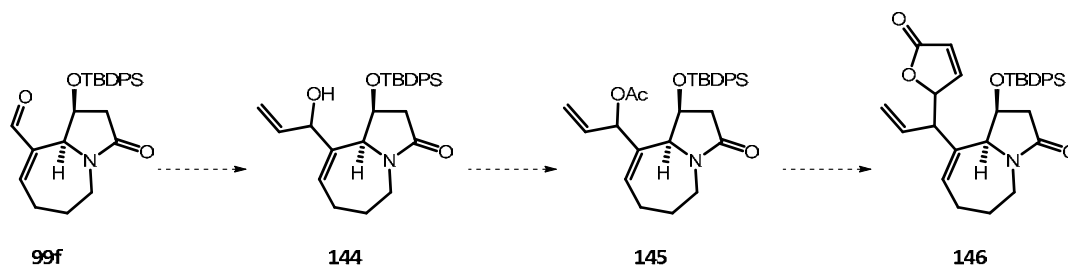
3.2.2.1. Substitució catalitzada per LiOCl₄

Els acetats al·lílics són substrats àmpliament utilitzats en reaccions de substitució degut a la seva elevada reactivitat. En un treball de Pearson i col·laboradors es descriu un estudi de reaccions de substitució d'acetats al·lílics per diversos nucleòfils assistides per perclorat de liti.⁷⁰ Entre els nucleòfils emprats es troba el sililoxifuran **74** (Esquema 60) que condueix a la corresponent furanona alquilada **143** amb un 79% de rendiment.



Esquema 60. Substitució de l'acetat al·lílic **142** per sililoxifuran assistida per perclorat de liti.

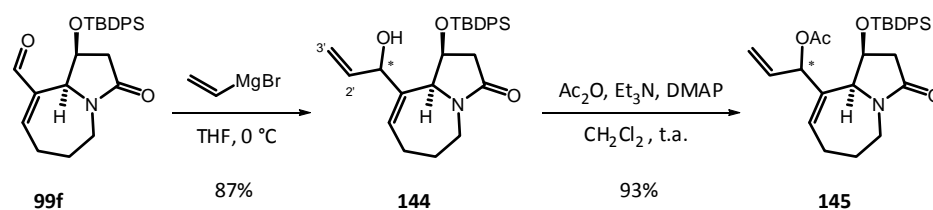
Aquest precedent ens va fer plantejar la següent seqüència sintètica per tal d'introduir el fragment butenolida (Esquema 61). A partir de l'aldehid **99f** es podria introduir una cadena d'etil generant l'alcohol bisal·lílic **144** mitjançant una addició nucleòfila. Aquest alcohol bisal·lílic s'acetilaria formant **145**, que seria un bon substrat per assajar la substitució amb el sililoxifuran **74** catalitzada per perclorat de liti amb la finalitat d'obtenir **146**.



Esquema 61. Seqüència plantejada per la conversió de l'aldehid **99f** en **146**.

⁷⁰ Pearson, W. H.; Schkeryantz, J. M.; *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2986-2987.

La primera reacció de la seqüència era l'addició 1,2 d'un magnesià sobre l'aldehid α,β -insaturat **99f**, que es va dur a terme reproduint les condicions de Ray i col·laboradors⁷¹ (Esquema 62).



Esquema 62. Síntesi de l'acetat bisal·lílic **145**.

Inicialment, 1.5 equivalents de bromur de vinil magnesi es van afegir sobre una solució de l'aldehid α,β -insaturat **99f** en el si de THF a 0 °C i es va deixar reaccionar a aquesta temperatura durant una hora obtenint-se l'alcohol **144** com a únic diastereoisòmer amb un 87% de rendiment. Aquest es un bon resultat ja que s'ha pogut induir assimetria en la creació d'un nou centre estereogènic. L'addició de la cadena vinílica es va confirmar per l'anàlisi de ¹H-RMN ja que desapareix el senyal del protó d'aldehid a 9.3 ppm i apareixen els senyals dels protons olefínics i al·lílics H_{2'} i H_{3'} a 5.8 i 5.3 ppm respectivament (Figura 19).

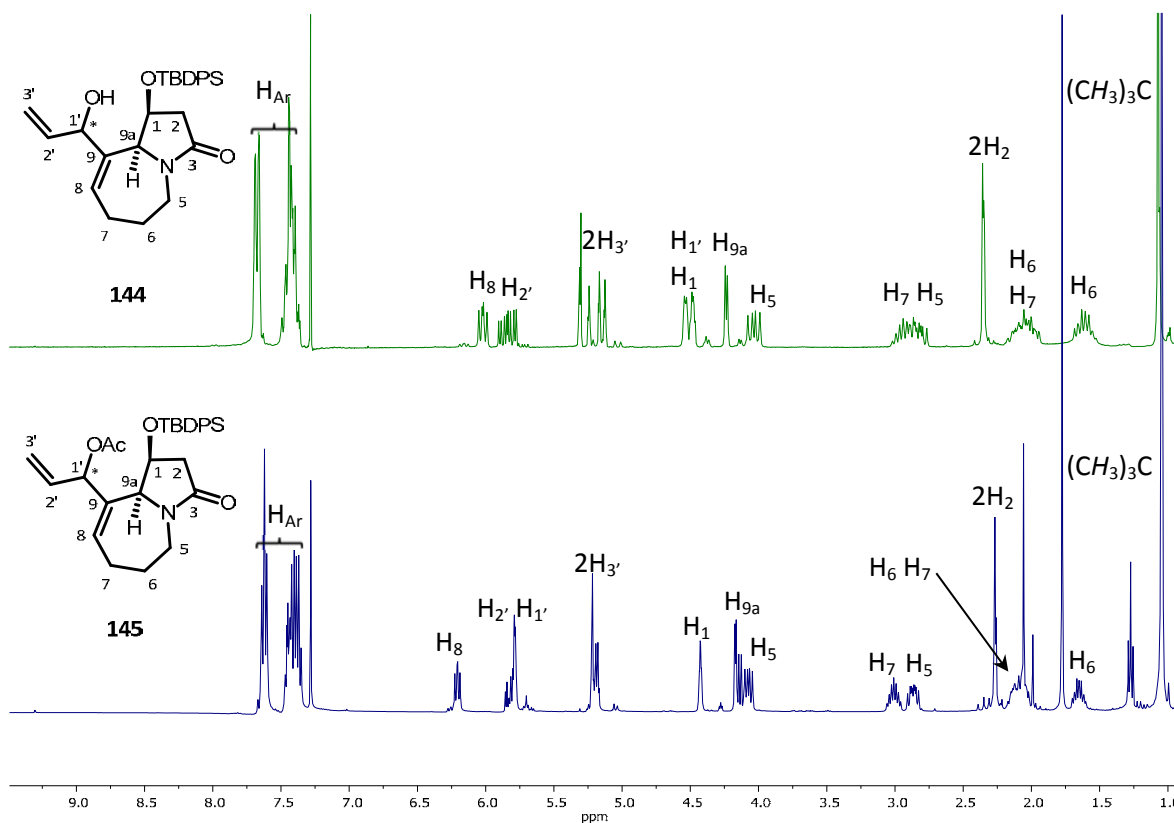
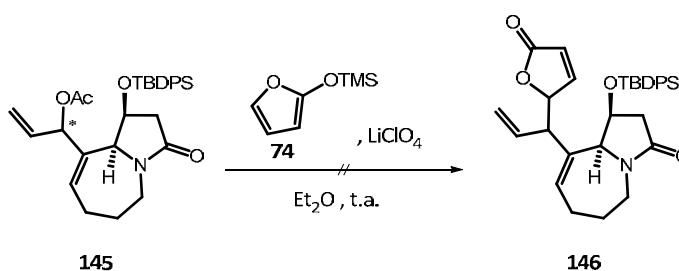


Figura 19. Espectres de ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) dels compostos **144** i **145**.

⁷¹ Ray, D.; Paul, S.; Brahma, S.; Ray, J. K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8005-8008.

A continuació, l'acetat **145** es va preparar per reacció de l'alcohol **144** amb anhídrid acètic en presència de Et₃N i DMAP en el si de clorur de metilè amb un 93% de rendiment (Esquema 24). Cal destacar del seu espectre de ¹H-RMN, el desplaçament del senyal del protó H₁ a camps més alts respecte a l'alcohol precursor (Figura 19).

El tractament de l'acetat **145** amb el sililoxifuran **74** en el si d'èter dietílic i en presència de LiClO₄ segons les condicions descrites per Pearson i col·laboradors⁷⁰ no va donar la reacció de substitució esperada (Esquema 63). Es va recuperar l'acetat **145** inalterat i la furanona derivada de la hidròlisi del sililoxifuran **74**.

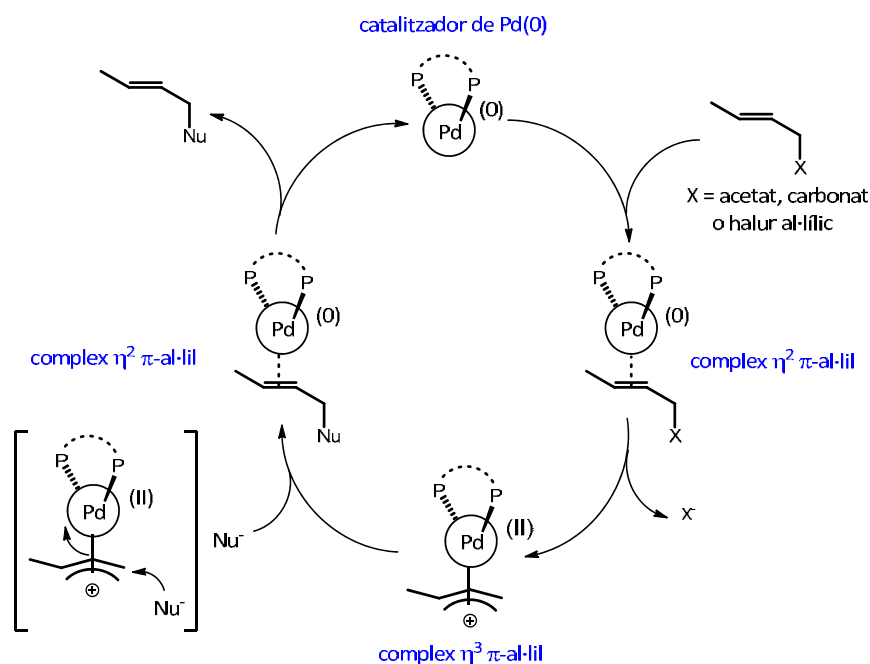


Esquema 63. Assaig de substitució de l'acetat bisal·lílic **145** per **74** en presència de LiClO₄.

3.2.2.2. Substitució catalitzada per Pal·ladi

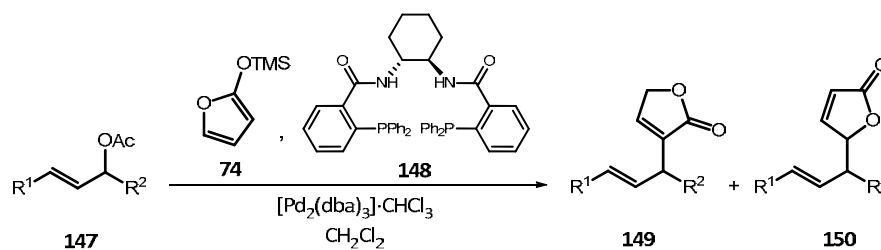
A la bibliografia existeixen diversos exemples de reacció de substitució d'acetats i carbonats al·lílics per nucleòfils catalitzada per complexos de pal·ladi, aquesta coneguda reacció es l'alquilació al·lílica de Tsuji-Trost (Esquema 64).⁷² El primer pas del seu mecanisme és la coordinació del catalitzador de pal·ladi (0) al doble enllaç, formant un complex $\eta^2 \pi$ -al·lílic. Aleshores es produeix l'addició oxidativa del pal·ladi, oxidant-se a Pd(II), durant la que s'elimina el grup sortint i es forma un complex $\eta^3 \pi$ -al·lílic. A partir d'aquest complex, el mecanisme pot evolucionar per dues vies diferents depenent de la duresa del nucleòfil. En el cas de ser un nucleòfil tou, aquest s'addiciona directament a la part al·lílica, produint la reducció del pal·ladi a Pd(0), que per posterior descomplexació permet obtenir el producte substituït i la recuperació del complex de pal·ladi catalític.

⁷² (a) Trost, B. M. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 2615-2649. (b) Tsuji, J. *Organic Synthesis with Palladium Compounds*; Springer-Verlag: Nova York, 1980. (c) Lamblin, M.; Nassar-Hardly, L.; Hieso, J.-C.; Fouquet, F.-X.; Felpin, F.-X. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 33-79. (d) Ikeda, S.-I.; Sanuki, R.; Miyachi, H.; Miyashita, H.; Taniguchi, M.; Odashima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10331-10338.



Esquema 64. Cicle catalític de la reacció de Tsuji-Trost.

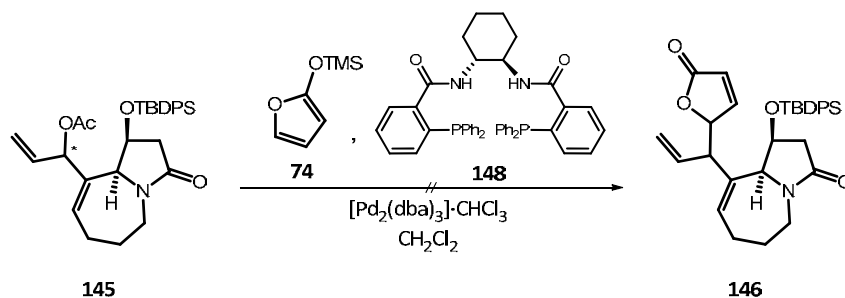
En un treball publicat per Feringa i col·laboradors,⁷³ es descriu una substitució de diferents acetats al·lílics pel sililoxifuran **74** utilitzant un catalitzador quiral de Pd basat en el lligand de Trost (Esquema 65). La utilització d'aquest nucleòfil permet introduir un anell de furanona a la posició al·lílica del substrat amb bons rendiments i excessos enantiomèrics, si bé es formen barreges de regioisòmers en proporcions que varien en funció del substrat i les condicions de reacció.

Esquema 65. Reacció de Tsuji-Trost sobre **147** amb catalisi de Pd.⁷³

En aquesta Tesi, es va assajar la substitució de l'acetat del substrat **145** utilitzant, també, el sililoxifuran **74** com a nucleòfil en les condicions descrites per Feringa i col·laboradors per la reacció de Tsuji-Trost (Esquema 66). Així, el sililoxifuran **74** es va afegir sobre una solució de $[(\text{Pd}_2(\text{dba})_3) \cdot \text{CHCl}_3]$ i el lligand de Trost **148** en clorur de metilè. Una solució de l'acetat **145** en clorur de metilè es va afegir sobre el complex de Pd, i la mescla es va deixar agitar tota la nit

⁷³ Mao, B.; Fañanás-Mastral, M.; Caroli, G.; Meetsma, A.; Feringa, B. L.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3168-3173.

a temperatura ambient. Malauradament, el producte desitjat **146** no es va poder aïllar i només es van observar productes de descomposició.



Esquema 66. Assaig de substitució sobre l'acetat **145** amb catalisi de Pd i les condicions de Feringa i col·laboradors.

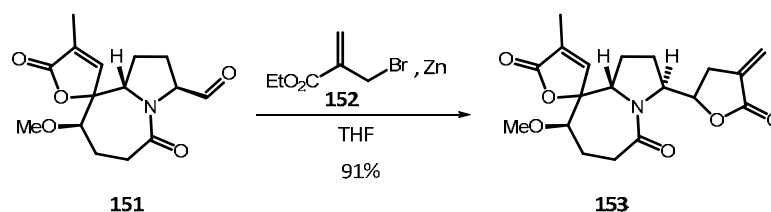
Un treball d'Ikeda i col·laboradors que descriu una doble substitució sobre un carbonat i un acetat ubicats en cadascuna de les posicions al·líliques d'un ciclopentè per dos nucleòfils diferents utilitza tetraquistrifenilfosfina pal·ladi com a catalitzador.^{72d} Aplicant aquestes condicions sobre l'acetat **145** com a substrat i el silioxifuran **74** com a nucleòfil, es va deixar agitar durant 24 hores sense que s'observés cap canvi. La mateixa mescla de reacció es va escalfar fins a 60 °C, però en aquest cas només es van observar productes de descomposició.

També es va fer un assaig utilitzant el complex $[(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{PdCl}]_2$ en presència d'una fosfina cíclica bidentada (dppe) en comptes del tetraquistrifenilfosfina pal·ladi, a temperatura ambient. En aquest cas l'acetat de partida **145** també va descomposar.

Veient que els assajos realitzats per introduir el fragment de lactona mitjançant una reacció tipus Tsuji-Trost només donava productes de descomposició, es va pensar una via alternativa.

3.2.3. Intents de construcció del fragment butenolida per etapes

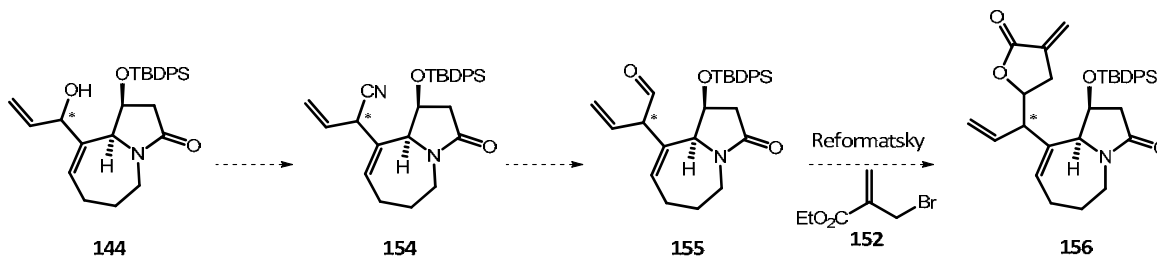
En el nostre grup d'investigació, la Dra. Núria Bardají durant la síntesi de l'alcaloide (-)-stemospironina, va poder construir una γ -lactona a partir d'un aldehyd mitjançant una reacció tipus Reformatsky utilitzant bromometilacrilat d'etil (Esquema 67).⁷⁴



⁷⁴ Núria Bardají, *Tesi Doctoral*, Universitat Autònoma de Barcelona, 2013.

Esquema 67. Reacció tipus Reformatsky per formar la lactona no espirànica de **153**.

Així que es va pensar aplicar aquesta estratègia al nostre cas i sintetitzar l'aldehid corresponent per poder dur a terme aquesta reacció d'introducció de l'anell de lactona plantejant la següent seqüència sintètica (Esquema 68).



Esquema 68. Seqüència plantejada per a la conversió de **144** en **156** mitjançant una reacció tipus Reformatsky com a etapa clau.

La seqüència començaria amb la transformació de l'alcohol **144** en el corresponent cianoderivat formant l'intermedi **154**, que es podria aconseguir mitjançant una reacció de Mitsunobu. A continuació, per reducció amb DIBAL-H⁷⁵ s'arribaria a l'aldehid **155**, que mitjançant una reacció tipus Reformatsky amb bromometilacrilat d'etil (**152**) en presència de Zn⁰ originaria l'anell de furanona present al compost **156**.

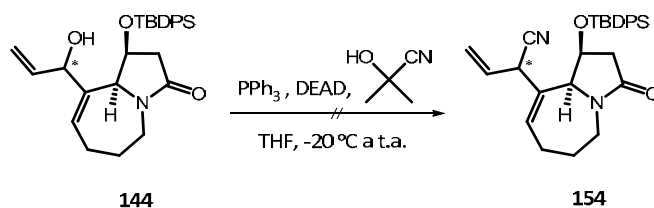
La metodologia de Mitsunobu ha estat i segueix sent una bona eina en síntesi orgànica gràcies a la versatilitat i estereoespecificitat per realitzar reaccions de substitució d'alcohols primaris i secundaris.⁷⁶ El procediment *one-pot* de Mitsunobu utilitza trifenilfosfina, DEAD i àcid cianhídric com a font de nitrils per a dur a terme la transformació d'un grup hidroxil a un nitril. L'any 1993, per evitar l'ús del perillós àcid cianhídric, es va publicar la metodologia Mitsunobu-Wilk⁷⁷ en la que s'utilitzava la cianhidrina de l'acetona com a font de nitrils. En el cas concret de l'alcohol insaturat **144**, es va provar la modificació del procediment Mitsunobu-Wilk descrit per Aesa i col·laboradors (Esquema 69).⁷⁸ En cap dels assajos realitzats es va poder obtenir el compost desitjat.

⁷⁵ (a) González, M.; Gándara, Z.; Martínez, A.; Gómez, G.; Fall, Y. *Tetrahedron Letters* **2013**, *54*, 3647-3650. (b) Waters, S. P.; Tian, Y.; Li, Y.-M.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13514-13515.

⁷⁶ (a) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, *1*. (b) Swamy, K. C.; Kumar, N. N.; Balaraman, E.; Kumar, K. V. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2551-2651.

⁷⁷ Wilk, B. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 2481.

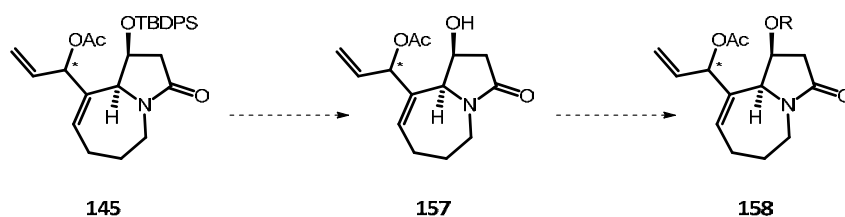
⁷⁸ Aesa, M. C.; Baán, G.; Novák, L.; Szántay, C. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1545-1550.



Esquema 69. Conversió de l'alcohol **144** en el nitril **154** mitjançant metodologia de Mitsunobu.

3.2.4. Intents de dessililació dels compostos bicíclics **145** i **99f**

Les dificultats trobades a l'hora d'introduir l'anell de butenolida en diversos intermedis bicíclics, exposades als capítols anteriors, ens van fer qüestionar si una protecció d'alt impediment estèric com és el grup TBDPS podria ser la causa d'aquests problemes. Recordem que a la tesi del Dr. Javier Alonso la introducció de la butenolida es va aconseguir en absència del substituent en posició 1.⁴¹ Considerant tot això, ens vam plantejar eliminar el grup TBDPS abans d'introduir la lactona. El primer que es va pensar va ser substituir el TBDPS del compost **145** per un grup protector menys voluminós (Esquema 70).



Esquema 70. Seqüència sintètica per tal de canviar el grup protector TBDPS de **145** per un altre de menys voluminós.

La dessililació del compost **145** es va provar amb diferents reactius i condicions que es mostren a la Taula 10.

Taula 10. Estudi de dessililació del compost **145**.

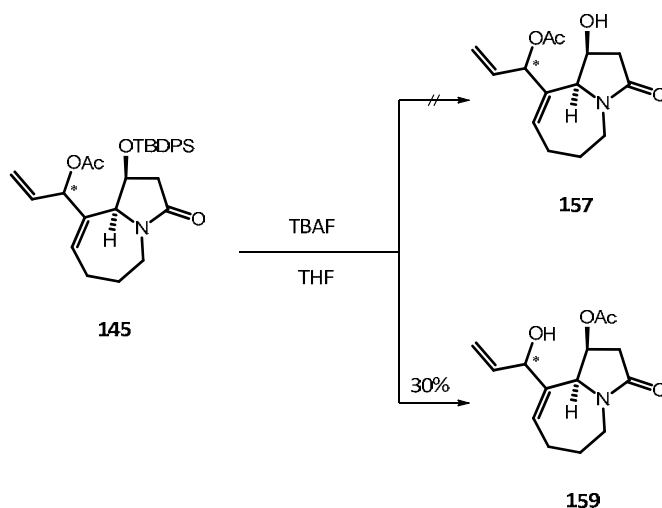
Exp.	Reactius	dissolvent	temperatura	resultat
1	3HF·Et ₃ N	THF	t.a. fins reflux	-
2 ⁷⁹	3HF·Et ₃ N (plàstic)	CH ₂ Cl ₂	t.a.	-
3	TBAF	THF	t.a.	-
4	TBAF	THF	60 °C	30%

⁷⁹ Xu, H.; Qu, J.-P.; Liao, S.; Xiong, Hu.; Tang, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4004-4007.

El primer experiment es va dur a terme utilitzant el complex fluorur d'hidrogen/trietilamina com a font de fluorurs i THF com a dissolvent, i la temperatura es va augmentar progressivament des de temperatura ambient fins a reflux però no es va observar avenç en la reacció en cap moment.

Tang i col·laboradors van publicar un treball en el que eliminaven un grup TBDPS en substrats poc reactius utilitzant el mateix complex, però especificaven que el reactor havia de ser de plàstic i el dissolvent clorur de metilè.⁷⁹ En l'experiment 2 es van aplicar aquestes condicions de reacció, però tampoc en aquesta ocasió es va observar reacció.

En els experiments 3 i 4 la reacció es va dur a terme amb TBAF com a font de fluorurs en el si de THF. La reacció no va avançar quan aquesta es duia a terme a temperatura ambient, però si que es va formar un 30% d'un nou producte quan es va augmentar a 60 °C. El producte aïllat però, no va ser l'intermedi **157** esperat sinó el compost **159**, producte de l'intercanvi d'acil en l'alcohol format originalment (Esquema 71).



Esquema 71. Dessililació de **145** utilitzant TBAF.

L'eliminació del grup TBDPS es pot confirmar per ¹H-RMN (Figura 20), ja que desapareixen tant el multiplet corresponent als protons aromàtics com el singlet del grup *tert*-butil. El desplaçament dels senyals corresponents als protons H₁ i H_{1'} indica que els dos grups hidroxil protegits han patit algun tipus de canvi en la seva protecció, fet que no encaixaria si el producte fos l'acetat esperat **157**. La identificació d'aquests dos protons s'ha dut a terme mitjançant l'anàlisi del corresponent experiment de RMN bidimensional, COSY, en el que es pot observar un pic creuat entre el triplet que apareix a 5.5 ppm i els protons H₂ i H_{9a}, conclouent que aquest correspon al protó H₁ i pic creuat entre el doplet ample de 4.6 ppm i els protons olefínics H_{2'} i H_{3'}, identificant-se aquest últim com a H_{1'} (Figura 21).

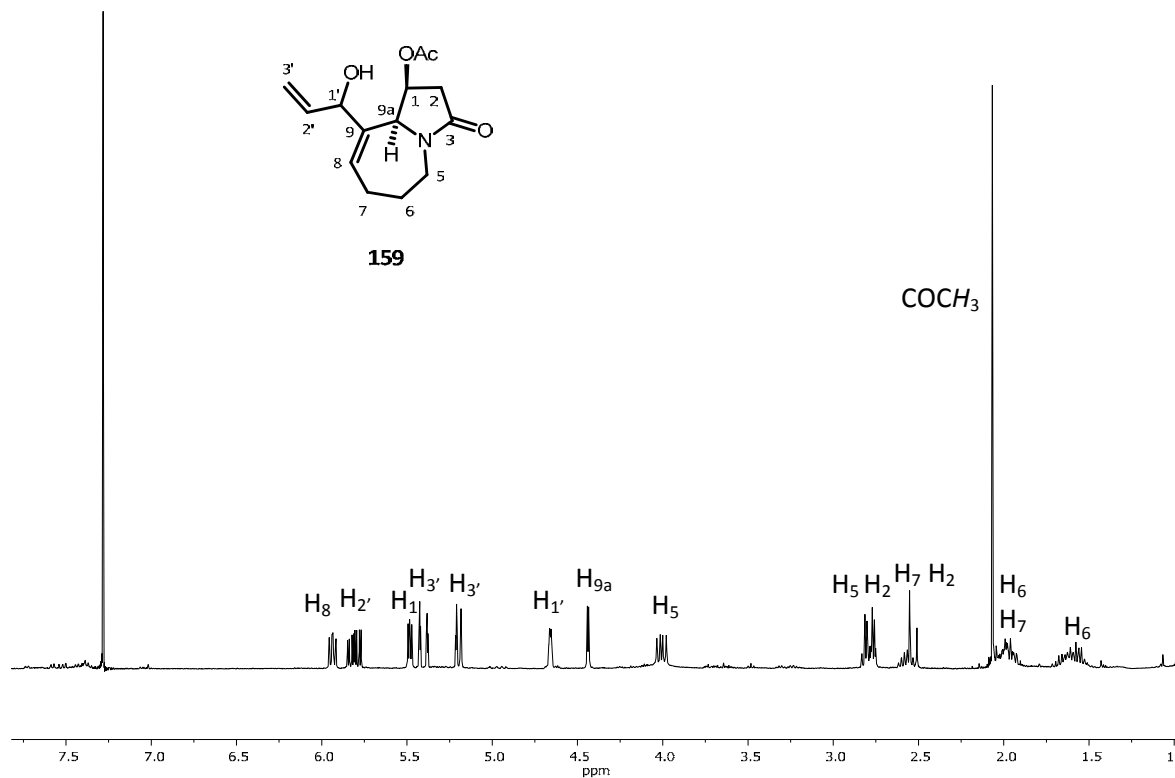
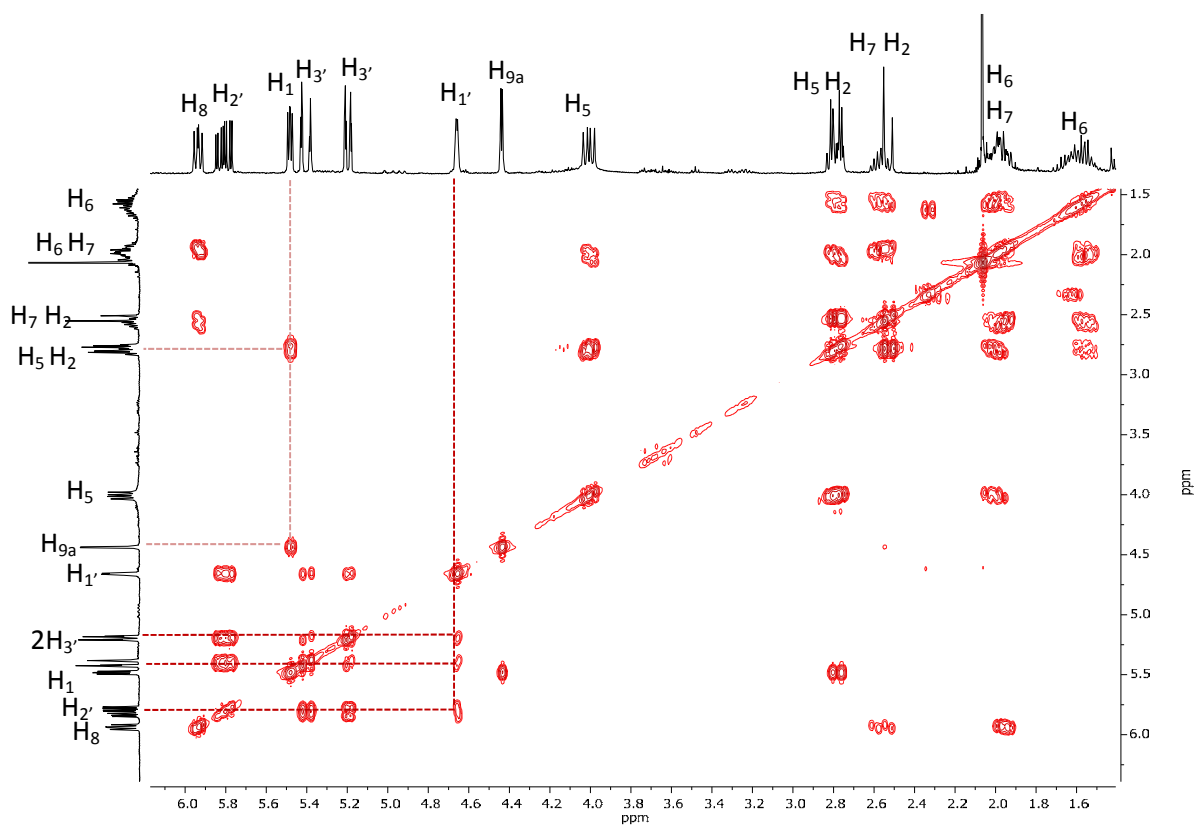
Figura 20. Espectre de ¹H-RMN del compost 159.

Figura 21. Espectre COSY del compost 159

D'altra banda, en l'experiment de RMN de correlació ^1H - ^{13}C a llarga distància, HMBC, que permet visualitzar connexions protó-carboni a 2 i 3 enllaços de distància, es pot veure la presència d'un pic creuat entre el carboni carbonílic del grup acetat i el protó H_1 confirmant així que **159** és el producte obtingut, i no **157** (Figura 21).

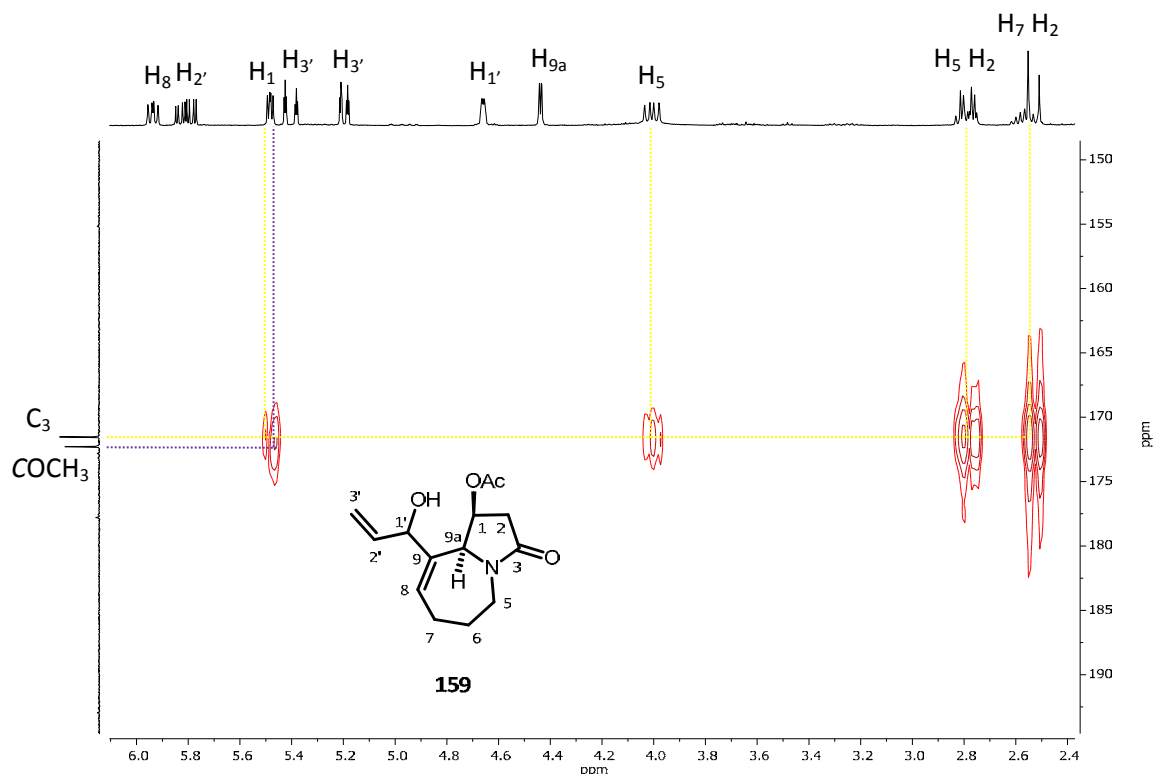
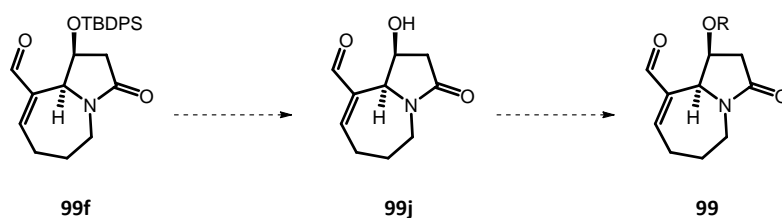


Figura 21. Espectre de correlació ^1H - ^{13}C HMBC del compost **159**.

Donats els anteriors resultats, es va pensar en eliminar el grup TBDPS en un altre intermedi plantejant-se la següent seqüència sintètica, en la que partint de l'aldehid **99f** es formaria l'alcohol **99j** i aquest es protegiria amb un grup protector menys voluminós donant el compost **99** (Esquema 72).



Esquema 72. Seqüència sintètica per tal de canviar el grup protector TBDPS de **99f** per un altre de menys voluminós.

Per dur a terme la dessililació del compost **99f** es van assajar les condicions abans descrites per al compost **145** obtenint-se els resultats mostrats a la Taula 11.

Taula 11. Estudi de dessililació del compost **99f**.

Exp.	Reactius	dissolvent	temperatura	resultat
1	3HF·Et ₃ N	THF	t.a.	-
2	3HF·Et ₃ N	THF	reflux	Descomposa
3	3HF·Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	t.a.	-
4	TBAF	THF	t.a.	Descomposa
5	TBAF	THF	0 °C	-
6 ⁸⁰	Br ₂	MeOH	reflux	Descomposa
7	Br ₂	MeOH	t.a.	-

En els dos primers experiments, es va utilitzar el complex fluorur d'hidrogen/trietilamina com a font de fluorurs i THF com a dissolvent. Es va variar la temperatura de reacció des de temperatura ambient (sense observar-se canvis en la mescla de reacció) fins a reflux, en que el producte descomposa. També es va provar la metodologia descrita per Tang i col·laboradors⁷⁹ abans comentada (experiment 3), amb la que tampoc hi va haver reacció.

Als experiments 4 i 5 es va utilitzar TBAF com a font de fluorurs en el si de THF i, com en el cas anterior, es passa de no observar reacció quan aquesta transcorre a 0 °C a detectar productes de descomposició en augmentar la temperatura fins a temperatura ambient.

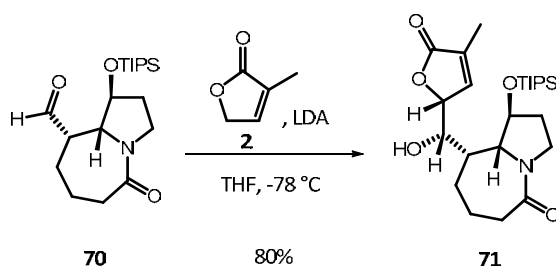
Finalment, es van aplicar les condicions descrites per Barros i col·laboradors (experiment 6) en les que s'utilitza brom en el si de metanol a reflux per tal d'eliminar el grup TBDPS. Aplicant aquestes condicions, només es van observar productes de descomposició, així que es va fer un últim experiment a temperatura ambient, però en aquesta ocasió la reacció no va avançar (experiment 7).

Sumant tot això als resultats obtinguts en assajos previs, es va concloure que els alcohols bicíclics possibles d'obtenir al desprotegir els intermedis **145** o **99f** podrien ser compostos inestables i descomposar molt fàcilment, així que es va pensar en una altra alternativa d'introducció de la lactona.

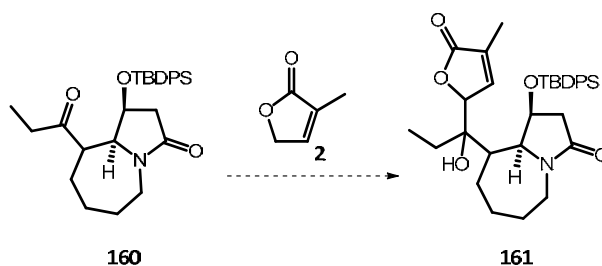
⁸⁰ Barros, M. T.; Maycock, C. D.; Thomassigny, C. *Synlett* **2001**, 7, 1146-1148.

3.2.5. Intents d'introducció del fragment butenolida per addició 1,2 a un grup cetona de la cadena lateral en posició 9

Com ja s'ha comentat a la Introducció, la Dra. Eva Casas va poder construir un anell de furanona en l'intermedi **70**, similar a **99f** (Esquema 73), però posteriorment no es va poder transformar el grup hidroxil en etil. Així que es va pensar en assajar una reacció aldòlica viníloga sobre una cetona com **160**, que ja contingués la cadena etílica, en comptes de l'aldehid (Esquema 74).

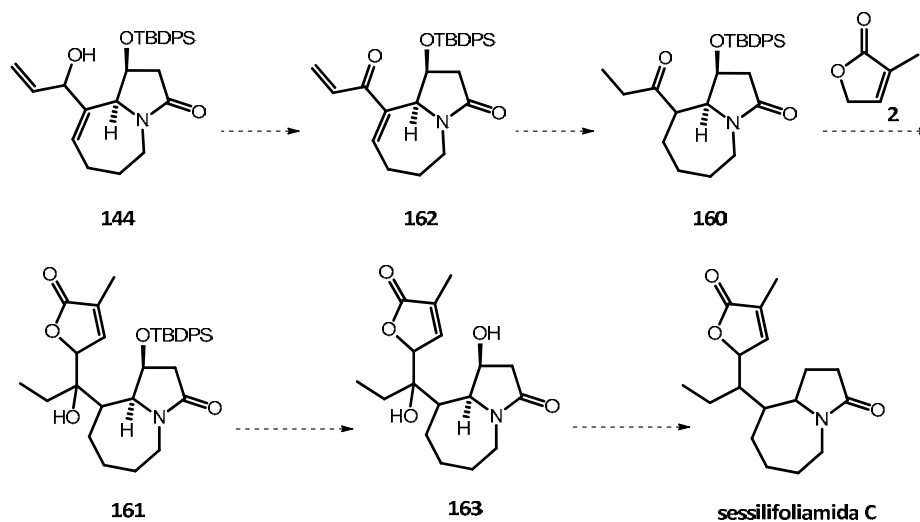


Esquema 73. Introducció de la lactona **2** a l'aldehid **70**.⁴⁰



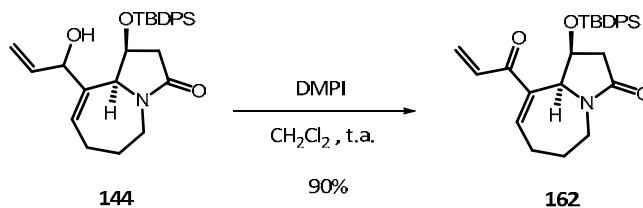
Esquema 74. Introducció de la lactona **2** a la cetona **162**.

Amb aquesta idea, es va plantejar la seqüència sintètica de l'Esquema 75. Partint de l'alcohol **144**, que ja s'havia preparat anteriorment, es duria a terme una oxidació a la cetona **162**. Posteriorment, es reduirien els dobles enllaços mitjançant una hidrogenació catalítica per aconseguir la cetona **160**, sobre la que es podria assajar la reacció aldòlica viníloga amb la lactona **2** per tal d'assolir el compost **161**. Aquest últim podria ser un intermedi molt avançat en la síntesi de la sessilifoliamida C, ja que només quedaria dur a terme la desprotecció del grup TBDPS i la posterior desoxigenació de Barton-McCombie dels dos grups hidroxil resultants de l'intermedi **163** per a assolir-la (Esquema 75).



Esquema 75. Seqüència plantejada per obtenir sessilifoliamida C a passant per l'intermedi **161**.

En primer lloc, per tal d'oxidar l'alcohol **144**, es van afegir sobre aquest 1,2 equivalents de DMPI, en el si de clorur de metilè a temperatura ambient, i es va deixar reaccionant durant 30 minuts a aquesta temperatura. El tractament de la mescla de reacció va permetre aïllar la cetona **162** amb un 90% de rendiment (Esquema 76).



Esquema 76. Oxidació de l'alcohol **144** utilitzant el periodinà de Dess-Martin.

Es pot confirmar la formació del compost **162** mitjançant l'espectre de ¹H-RMN degut a la desaparició del senyal del protó H₁, i el desplaçament dels senyals dels protons olefínics H₈, H₂ i H₃ a camps més baixos (Figura 23).

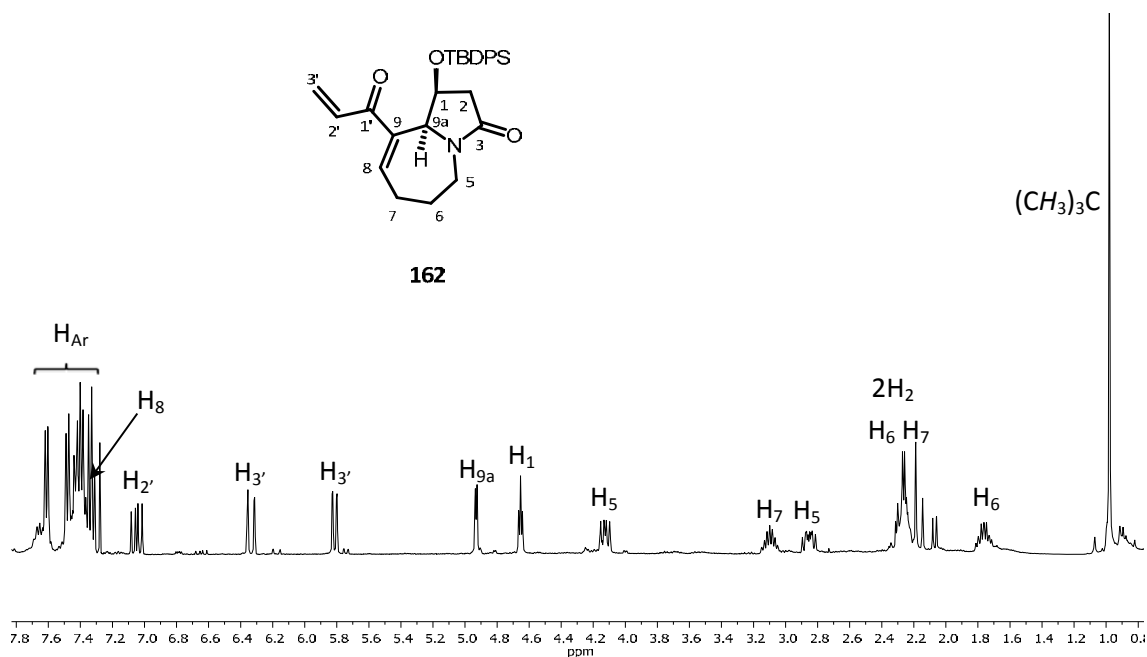
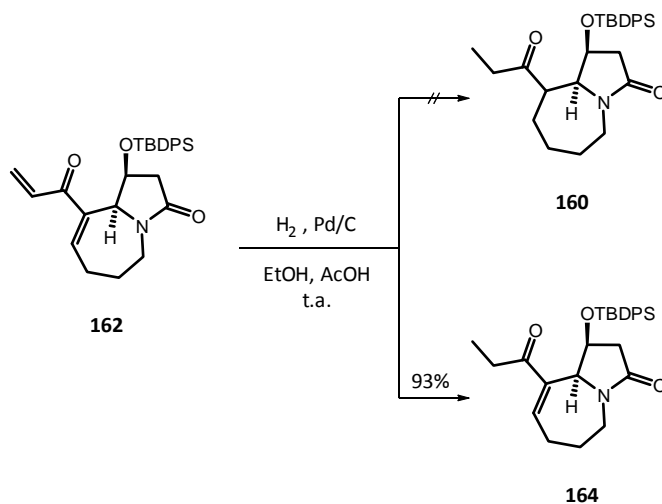


Figura 23. Espectre de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) de la cetona **162**.

A continuació es va dur a terme una hidrogenació a pressió atmosfèrica catalitzada per Pd(0) sobre carboni en el si d'etanol i unes gotes d'àcid acètic. La reacció es va deixar evolucionar durant 24 hores a temperatura ambient i es va obtenir amb un 93% de rendiment el compost **164**, en el que només el doble enllaç exocíclic s'havia reduït (Esquema 77).



Esquema 77. Hidrogenació catalítica de **162**.

L'espectre de ^1H -RMN de **164** va mostrar la desaparició dels senyals dels protons olefínics H_2 i H_3 , però no el del protó H_8 (Figura 24). Aquest protó es solapa amb els protons aromàtics, així que es va haver de recórrer a l'espectre de ^{13}C -RMN per poder assegurar que només un dels dobles enllaços s'havia reduït. En aquest, s'observa que els senyals dels carbonis C_8 i C_9 romanen

pràcticament inalterats, a diferència dels senyals dels carbonis $C_{2'}$ i $C_{3'}$ que es desplacen a camps molt més alts degut a la pèrdua d'insaturació (Figura 25).

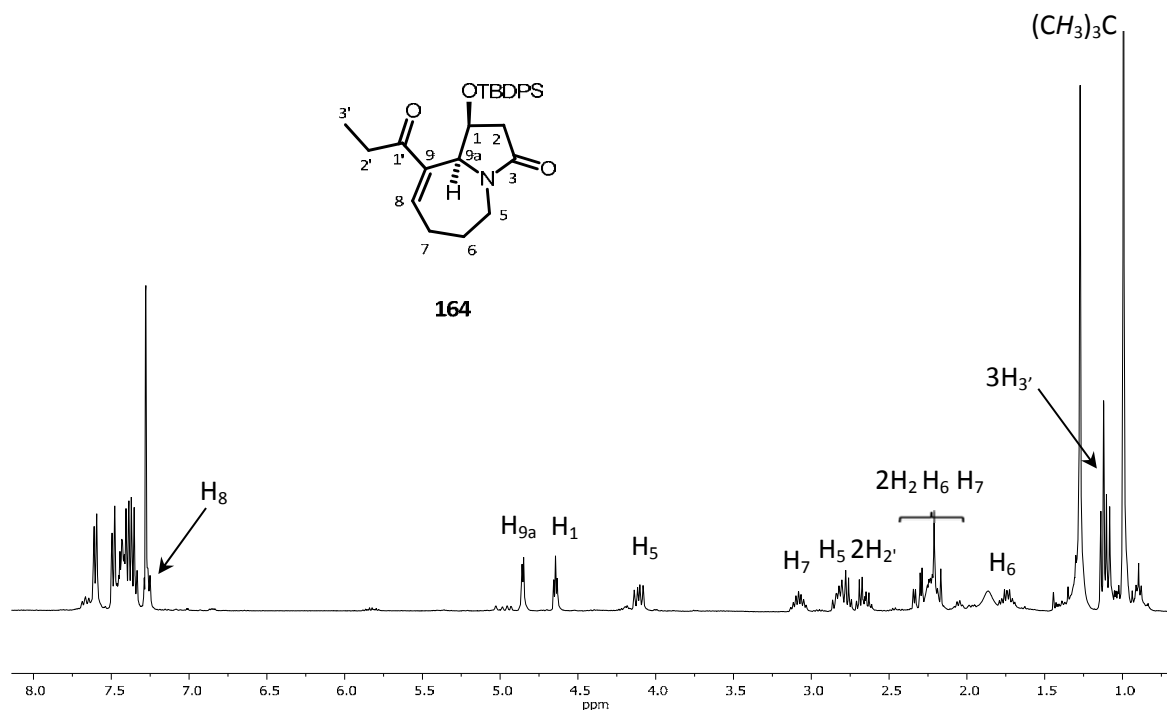


Figura 24. Espectre de ^1H -RMN de la cetona **164**.

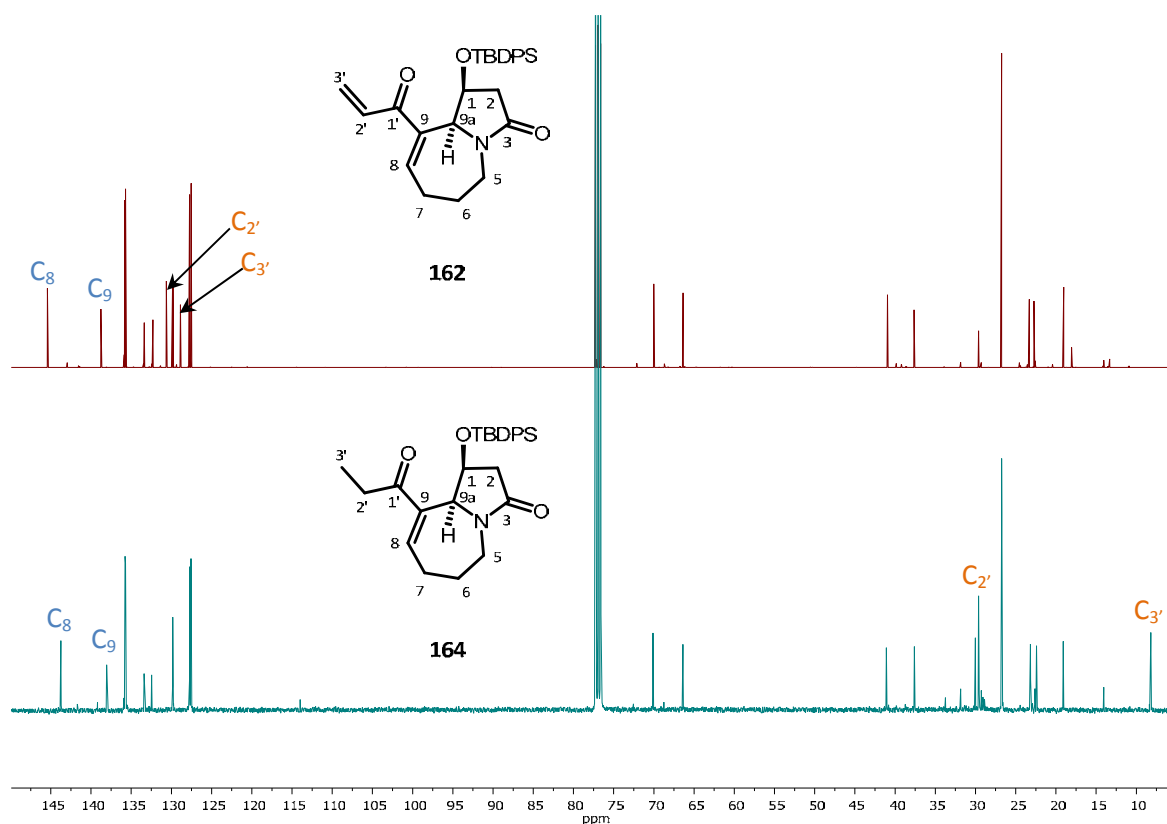


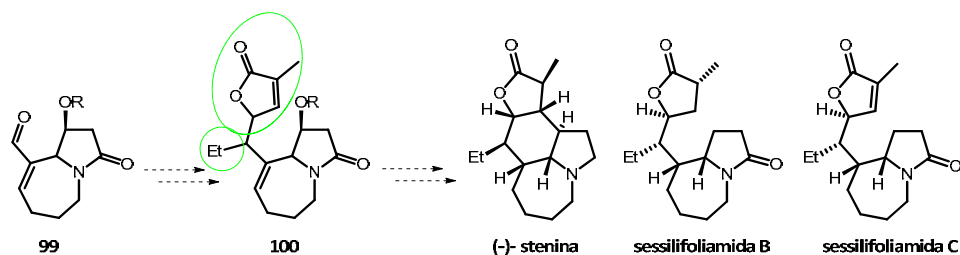
Figura 25. Espectres de ^{13}C -RMN de les cetones **162** i **164**.

Per falta de temps, la síntesi es va haver de deixar en aquest punt, en el que s'havia de trobar condicions de reducció dels dobles enllaços més efectives per tal d'aconseguir la total hidrogenació de **162** i seguidament assajar la introducció de la furanona.

4. Resum

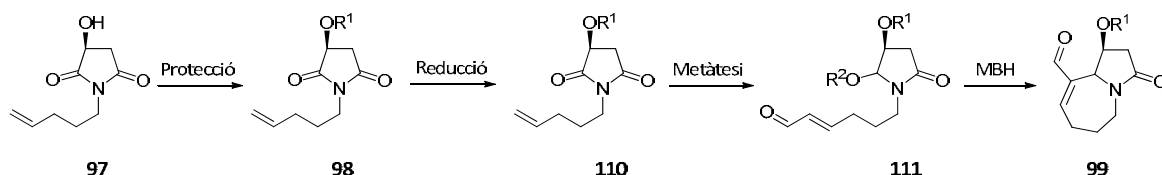
4. RESUM

Com a objectiu últim de la present tesi doctoral, es va plantejar la síntesi de tres alcaloides d'*Stemona* amb un esquelet molt similar, stenina i sessilifoliamides B i C, a partir d'un intermedi comú **99**, al que li mancarien un fragment etil i una furanona per tenir tot l'esquelet de carboni dels alcaloides objectiu (Esquema 78).



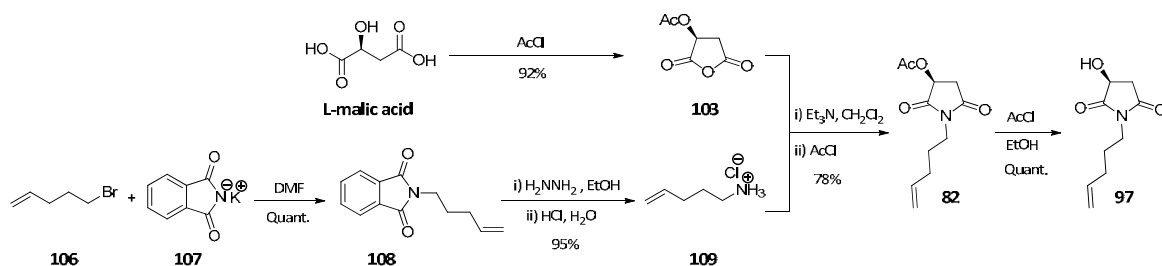
Esquema 78. Pla sintètic general per arribar als alcaloides d'*Stemona* a partir de **99**.

Per tal de sintetitzar el bicicle **99**, es va seguir la metodologia descrita per Tamura i col·laboradors en la que l'anell d'azepina es forma mitjançant una reacció de Morita-Baylis-Hillman intramolecular amb una selectivitat 2:1 dels dos possibles isòmers utilitzant el grup acetat com a protector. Així que per tal de millorar aquesta selectivitat es va estudiar la reacció de MBH amb altres grups protectors, sintetitzant els corresponents precursors **111** mitjançant el següent esquema sintètic i partint de l'alcohol lliure **97** (Esquema 79).



Esquema 79. Síntesi de **99** a partir de l'alcohol **97**.

L'alcohol **97** es va sintetitzar a partir de l'àcid L-màlic, que actua com a font de quiralitat, en tres etapes i un 72% de rendiment (Esquema 80).



Esquema 80. Formació de l'alcohol **97**.

Un cop sintetitzat aquest intermedi, es van dur a terme les proteccions de l'alcohol lliure amb diferents grups, seguidament es va reduir la imida regioselectivament i, finalment, una metàtesi creuada va donar lloc als intermedis tipus **111**, precursors de la reacció de MBH (Esquema 79, Taula 12).

Taula 12. Resum de les reaccions de protecció, reducció, metàtesi i MBH amb diferents grups protectors.

R ¹	R ²	Protecció (%)	Reducció(%)	Metàtesi (%)	MBH (%)	MBH (<i>trans:cis</i>)
Bn	H	97	85*	87	30	1:1
PMB	H	92	61*	89*	-	-
Piv	H	80	72	86	56	1:1.2
Bz	H	86	78	83*	63	1.7:1
TBS	H	92	61	86	-	-
TBDPS	H	90	67*	100	68	1:67
CS ₂ Me	H	-	-	-	-	-
TCI	H	89	-	-	-	-
H	Et	-	88	91	-	-
CMe ₂		-	51	82	-	-

*Barreja diastereoisomèrica.

El cas que va donar millors resultats va ser quan es va protegir l'alcohol en forma d'èter *tert*-butildifenilsilílic, **99f**, obtenint-se només el diastereoisòmer *cis*- del bicicle, producte de la reacció de MBH, amb un 68% de rendiment. Així que es va intentar avançar en la síntesi estereoselectiva dels alcaloides stenina i sessilifoliamides B i C a partir d'aquest intermedi.

Com a segona part de la tesi doctoral, es van intentar afegir a l'esquelet bicíclic els grups etil i furanona mitjançant diverses rutes sintètiques (Esquema 81).

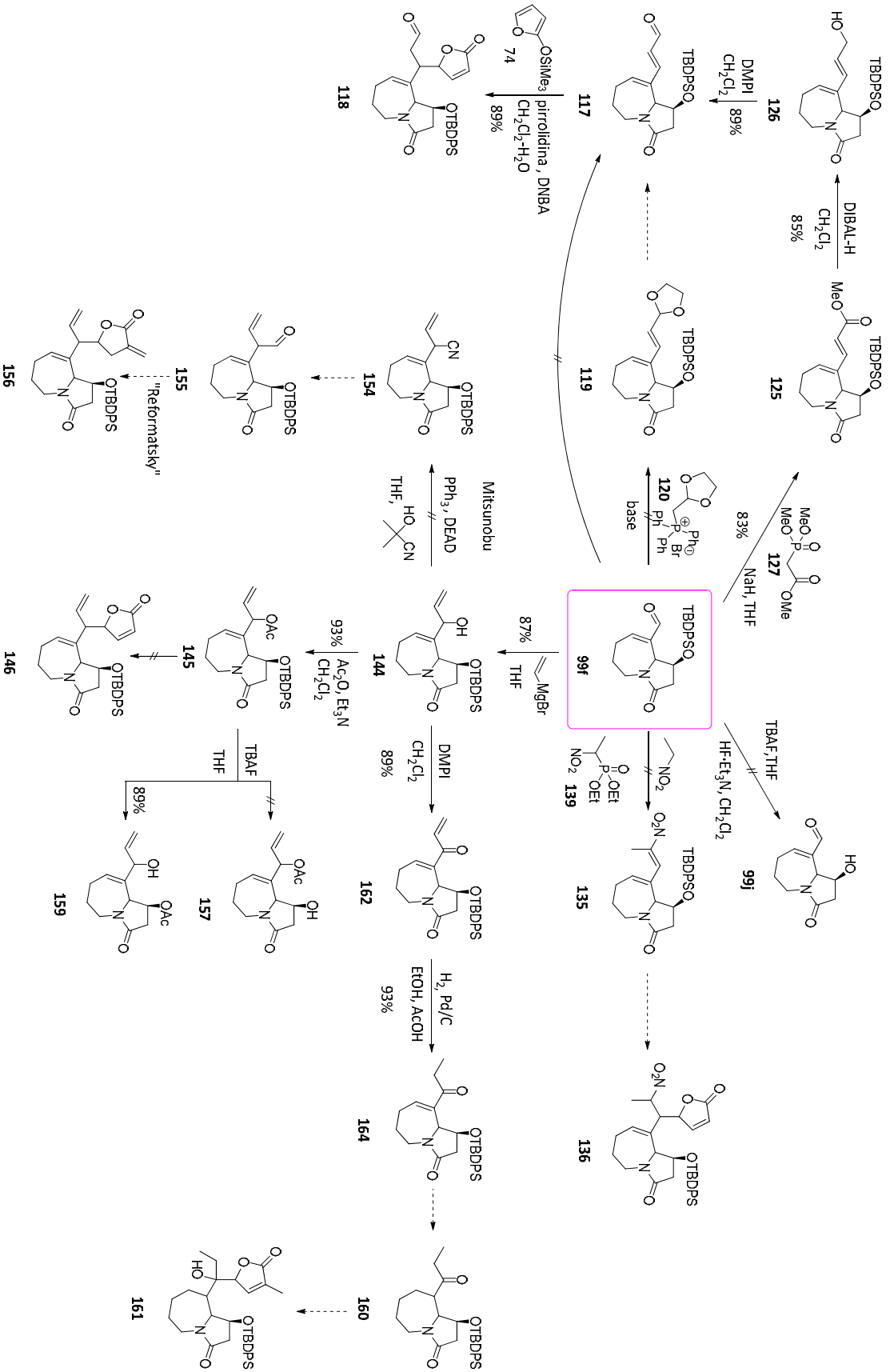
Només en una ocasió es va poder arribar a un intermedi que ja contenia tant el grup etil com la furanona, el compost **118**, que es va aconseguir mitjançant l'addició 1,4-conjugada del sililoxifuran **74** sobre l'aldehid $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturat **117**. Però aquesta reacció va resultar no ser completa ni reproduïble, i degut a la dificultat de separació del cru, la via es va abandonar.

El nitroderivat α,β -insaturat **135**, precursor d'una altra addició 1,4-conjugada, no es va poder sintetitzar ni mitjançant una reacció de Henry amb el nitroetà ni mitjançant una reacció de Wadsworth-Horner-Emmons amb el nitrofosfonat **139**.

Tampoc va donar resultats fructífers l'addició del sililoxifuran **74** a l'acetat al·lílic **145** catalitzada per pal·ladi (Tsuji-Trost) o per perclorat de liti.

La poca reactivitat dels intermedis més avançats es va atribuir al gran impediment estèric causat pel grup protector TBDPS, però els intents d'eliminació de dos d'aquests intermedis (**99f** i **145**) no va donar resultats satisfactoris.

Finalment, i per falta de temps, dues vies van quedar obertes. Una d'elles passava per construir l'anell de furanona mitjançant una reacció tipus Reformatsky sobre l'aldehid **155**. Aquesta reacció no es va poder assajar ja que no es va poder homologar l'alcohol **144** amb un grup nitril mitjançant una reacció de Mitsunobu. L'última via que es va explorar té com a etapa clau la introducció de la lactona mitjançant una reacció aldòlica viníloga sobre la cetona saturada **162**. Aquesta reacció no es va poder dur a terme ja que només es va obtenir la cetona insaturada **164**, quedant pendent en treballs posteriors la reducció del seu doble enllaç i la introducció de la lactona sobre el corresponent producte.



Esquema 81. Resum de les diferents rutes sintètiques per intentar introduir el fragment butenolida a partir de l'intermedi **99f**.

5. Experimental Part

GENERAL PROCEDURES

All commercially available reagents were used as received. The solvents were dried by distillation over the appropriate drying agents: CH_2Cl_2 (CaH_2), CH_3CN (CaH_2), THF (Na^0), toluene (Na^0). When needed, reactions were performed avoiding moisture by standard procedures and under nitrogen atmosphere.

Spectroscopy

Nuclear magnetic resonance spectra (NMR) have been registered at *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 (δ) are reported in ppm (CDCl_3 , 7.26 ppm, C_6D_6 , 7.16 ppm, CD_2Cl_2 , 5.32 ppm and D_2O , 4.79 ppm). ^{13}C -NMR spectra were recorded with complete proton decoupling on Bruker DPX250 (63 MHz), Bruker DPX360 (90 MHz) and Bruker ARX400 (100 MHz) spectrometers. Carbon chemical shifts are reported in ppm (CDCl_3 , 77.16 ppm, C_6D_6 , 128.06 ppm). NMR signals were assigned with the help of COSY, DEPT135, HSQC, HMBC and NOESY experiments. All spectra have been registered at 298 K.

The abbreviation used to describe signal multiplicities are: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), qn (quintuplet), bs (broad singlet), bd (broad doublet), bt (broad triplet), bq (broad quadruplet), bqn (broad quintuplet), dd (double doublet), ddd (double double doublet), dt (double triplet), dq (double quadruplet), ddt (double double triplet), td (triple doublet), tt (triple triplet), tdd (triple double doublet), m (multiplet) and J to indicate the coupling constants.

Infrared spectra (IR) were recorded on a Bruker Tensor 27 Spectrophotometer equipped with a Golden Gate Single Refraction Diamond ATR (Attenuated Total Reflectance) accessory at *Servei d'Anàlisi Química* in the *Universitat Autònoma de Barcelona*. Peaks are reported in cm^{-1} .

Mass spectrometry

High resolution mass spectra (HRMS) were recorded at *Servei d'Anàlisi Química* in the *Universitat Autònoma de Barcelona* in a Bruker micrOTOFQ spectrometer using ESIMS (QTOF) or at *Parque Científico Tecnológico* of the *Universidad de Burgos* in a Micromass AutoSpec using EI-HR.

Chromatography

All reactions were monitored by analytical thin-layer chromatography (TLC) using silica gel 60 F254 pre-coated aluminum plates (0.25 mm thickness). Developing has been made using an UV lamp at 254 nm and/or using a KMnO_4/KOH aqueous solution or Vanillin solution. Flash column chromatography was performed using silica gel (230-400 mesh).

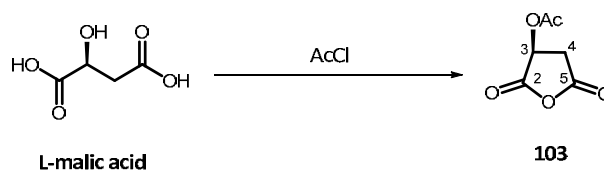
Optical rotatory power

Specific optical rotations ($[\alpha]_D$) were measured at 20 ± 2 °C and 589.6 nm by a JASCO J-715 polarimeter using a 0.1 dm long tray.

Melting point

Melting points were determined using a Koffler-Reichert hot stage melting point apparatus and were not corrected.

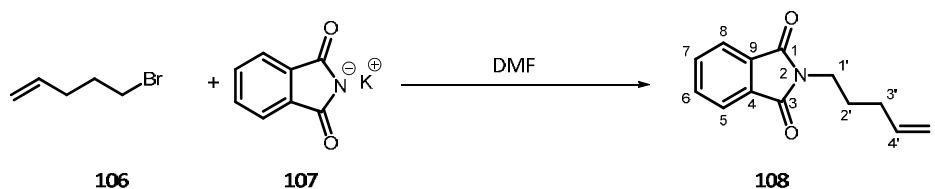
EXPERIMENTAL DESCRIPTION

Synthesis of (S)-2,5-dioxotetrahydrofuran-3-yl acetate, **103**

A mixture of L-malic acid (7.78 g, 58.02 mmol) and acetyl chloride (80 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 **103** as a white solid (8.44 g, 53.38 mmol, 92%).

Spectroscopic data of **103**:

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: CH₃CO).

Synthesis of 2-(pent-4-enyl)isoindoline-1,3-dione, **108**

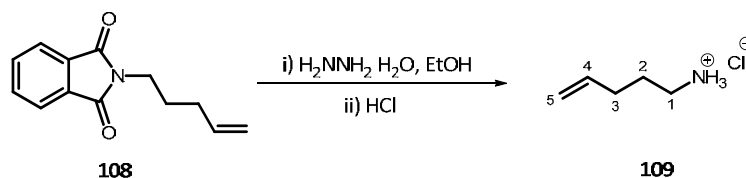
1-bromopent-4-ene, **106**, (4.86 g, 32.6 mmol) and potassium phthalimide, **107**, (6.65 g, 38.9 mmol) were solved in DMF (60 ml) and heated at 60 °C for 24 h. After cooling to room temperature, the solution was filtered, added to 60 ml of 1:1 saturated aqueous NaCl:H₂O, and the aqueous layer extracted with Et₂O (3 x 20 ml). The ethereal extracts were washed with brine (15 ml) and dried over anhydrous MgSO₄. The ether solution was then filtered and the solvent removed under vacuum to give **108** as a yellow pale syrup (7.02 g, 32.6 mmol, quantitative yield).

Spectroscopic data of **108**:

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'}).

Synthesis of pent-4-en-1-aminium chloride, **109**

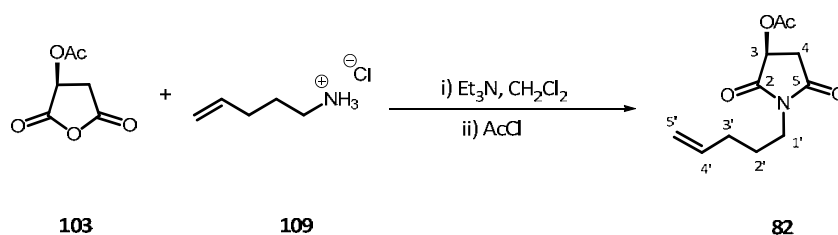


A mixture of **108** (7.02 g, 32.6 mmol) and hydrazine monohydrate (2.4 ml, 48.9 mmol) in EtOH (60 ml) was heated at 60 °C and stirred overnight. After cooling to room temperature, concentrated HCl (9.4 ml) was added dropwise and the solution was heated at the reflux temperature for an additional 2 h (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 **109** as a white solid (3.80 g, 31.3 mmol, 95%).

Spectroscopic data of **109**:

¹H-NMR (250 MHz, D₂O): δ 5.83 (ddt, $J_{4,5} = 17.0$ Hz, $J_{4,5} = 10.2$ Hz, $J_{4,3} = 6.6$ Hz, 1H: H₄); 5.06 (m, 2H: 2H₅); 2.96 (t, $J_{1,2} = 7.6$ Hz, 2H: 2H₁); 2.11 (m, 2H: 2H₃); 1.80 (m, 2H: 2H₂).

Synthesis of (*S*)-2,5-dioxo-1-(pent-4-en-1-yl)pyrrolidin-3-yl acetate, **82**



A mixture of **109** (4.00 g, 32.9 mmol) and triethylamine (4.60 ml, 32.9 mmol) in CH₂Cl₂ (13 ml) was added over the anhydride **103** (2.31 g, 14.6 mmol) in CH₂Cl₂ (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 CH₂Cl₂ (20 ml), water (20 ml) and saturated aqueous NaHCO₃ solution (120 ml). The whole mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 20 ml) and the organic extracts were washed with brine (30 ml), dried with anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude

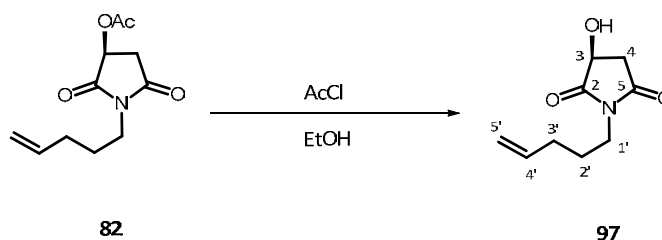
product was purified by column chromatography on silica gel (hexanes:EtOAc, 1:1) to afford imide **82** as a colourless solid (2.57 g, 11.4 mmol, 78%).

The numeration of this molecule has been used for the rest of compounds with similar structure along this thesis.

Spectroscopic data of **82**:

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ 5.78 (ddt, $J_{4',5'} = 16.8$ Hz, $J_{4',5'} = 10.2$ Hz, $J_{4',3'} = 6.5$ Hz, 1H: H_{4'}); 5.40 (dd, $J_{3,4} = 8.7$ Hz, $J_{3,4} = 4.8$ Hz, 1H: H₃); 5.04 (dq, $J_{5',4'} = 17.0$ Hz, $J_{5',5'} = J_{5',3'} = 1.5$ Hz, 1H: H_{5'}); 4.99 (dq, $J_{5',4'} = 10.1$ Hz, $J_{5',5'} = J_{5',3'} = 1.5$ Hz, 1H: H_{5'}); 3.69 (bt, $J_{1',2'} = 7.3$ Hz, 2H: 2H_{1'}); 3.14 (dd, $J_{4,4} = 18.3$ Hz, $J_{4,3} = 8.7$ Hz, 1H: H₄); 2.65 (dd, $J_{4,4} = 18.3$ Hz, $J_{4,3} = 4.8$ Hz, 1H: H₄); 2.16 (s, 3H: CH₃CO); 2.08 (m, 2H: 2H_{3'}); 1.71 (bqn, $J_{2',1'} = J_{2',3'} = 7.3$ Hz, 2H: 2H_{2'}). **¹³C-NMR** (90 MHz, CDCl₃): δ 173.5, 173.2, 169.8 (C₂/C₅/CH₃CO), 137.0 (C_{4'}), 115.4 (C_{5'}), 67.5 (C₃), 38.7 (C_{1'}), 35.6 (C₄), 30.8 (C_{3'}), 26.4 (C_{2'}), 20.5 (CH₃CO).

Synthesis of (3S)-3-hydroxy-1-(4-pentenyl)-2,5-pyrrolidinedione, **97**

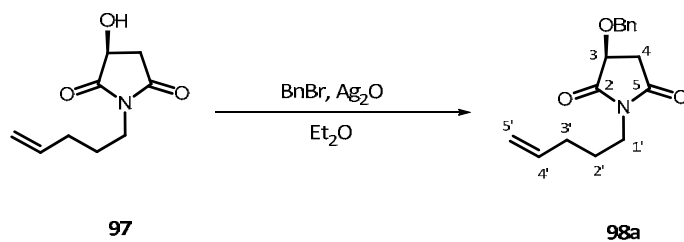


Acetyl chloride (8 ml, 0.12 mol) was added dropwise to a solution of imide **82** (1.31 g, 5.77 mmol) in EtOH at 0 °C. The mixture was stirred for 3 h at room temperature and concentrated *in vacuo*. Benzene was added, then concentrated *in vacuo* (this procedure was repeated 3 times) affording **97** as a yellow syrup (1.06 g, 5.77 mmol, quantitative yield).

Spectroscopic data of **97**:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.74 (ddt, $J_{4',5'} = 16.9$ Hz, $J_{4',5'} = 10.2$ Hz, $J_{4',3'} = 6.5$ Hz, 1H: H_{4'}); 5.00 (dd, $J_{4',5'} = 17.1$ Hz, $J_{5',5'} = 1.3$ Hz, 1H: H_{5'}); 4.96 (dd, $J_{5',4'} = 10.2$ Hz, $J_{5',5'} = 1.2$ Hz, 1H: H_{5'}); 4.63 (dd, $J_{3,4} = 8.5$ Hz, $J_{3,4} = 4.8$ Hz, 1H: H₃); 4.27 (s, 1H: OH); 3.55-3.38 (m, 2H: 2H_{1'}); 3.04 (dd, $J_{4,4} = 18.2$ Hz, $J_{4,3} = 8.4$ Hz, 1H: H₄); 2.65 (dd, $J_{4,4} = 18.2$ Hz, $J_{4,3} = 4.8$ Hz, 1H: H₄); 2.03 (dd, $J_{3',2'} = 14.6$ Hz, $J_{4',3'} = 6.8$ Hz, 2H: 2H_{3'}); 1.65 (dt, $J_{3',2'} = 14.8$ Hz, $J_{2',1'} = 7.5$ Hz, 2H: 2H_{2'}). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 178.7, 174.3 (C₂/C₅), 136.9 (C_{4'}), 115.4 (C_{5'}), 66.7 (C₃), 38.4 (C_{1'}), 37.1 (C₄), 30.8 (C_{3'}), 26.5 (C_{2'}).

Synthesis of (3S)-3-(benzyloxy)-1-(4-pentenyl)-2,5-pyrrolidinedione, **98a**

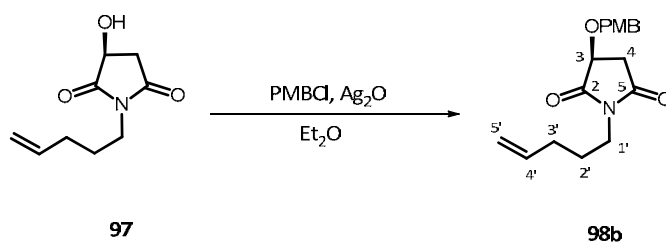


To a solution of **97** (177 mg, 0.97 mmol) in 6 ml of diethyl ether were added benzyl bromide (345 μ l, 2.90 mmol) and silver oxide (672 mg, 2.90 mmol). After stirring at dark for two days at room temperature, the mixture was filtered through Celite® and concentrated *in vacuo*. Flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 6:1 to 1:1) of the crude afforded **98a** (257 mg, 0.94 mmol, 97%) as a colourless oil.

Spectroscopic data of **98a**:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.41-7.31 (m, 5H: H_{Ar}); 5.79 (ddt, $J_{4',5'} = 16.9$ Hz, $J_{4',5'} = 10.2$ Hz, $J_{4',3'} = 6.5$ Hz, 1H: H_{4'}); 5.04 (d, $J_{4',5'} = 17.2$ Hz, 1H: H_{5'}); 4.99 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H: H_{5'}, ArCH₂O); 4.79 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H: ArCH₂O); 4.34 (dd, $J_{3,4} = 8.2$ Hz, $J_{3,4} = 4.1$ Hz, 1H: H₃); 3.54 (t, $J_{1',2'} = 7.5$ Hz, 2H: 2H_{1'}); 2.92 (dd, $J_{4,4} = 18.2$ Hz, $J_{3,4} = 8.2$ Hz, 1H: H₄); 2.64 (dd, $J_{4,4} = 18.2$ Hz, $J_{3,4} = 4.1$ Hz, 1H: H₄); 2.12-2.06 (m, 2H: 2H_{3'}); 1.75-1.67 (m, 2H: 2H_{2'}). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 175.8, 174.1 (C₂/C₅), 137.0 (C_{4'}), 136.6 (C_{ipso}), 128.5 (2C: 2C_{Ar}), 128.2 (2C: 2C_{Ar}), 115.4 (C_{5'}), 73.1 (ArCH₂O), 71.8 (C₃), 38.8 (C_{1'}), 36.1 (C₄), 30.8 (C_{3'}), 26.5 (C_{2'}).

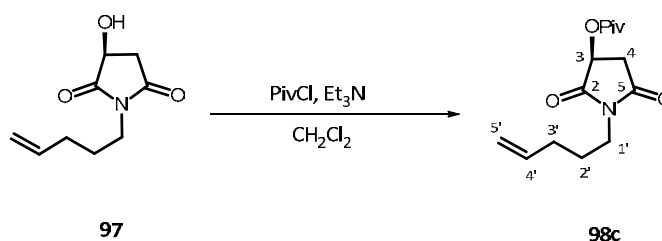
Synthesis of (3S)-3-[(4-methoxybenzyl)oxy]-1-(4-pentenyl)-2,5-pyrrolidinedione, **98b**



To a solution of **97** (343 mg, 1.87 mmol) in diethyl ether (12 ml) were added *p*-methoxybenzyl chloride (770 μ l, 5.62 mmol) and silver oxide (1.30 g, 5.62 mmol). After stirring at dark for two days at room temperature, the mixture was filtered through Celite® and concentrated *in vacuo*. Flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 6:1 to 1:1) of the crude afforded **98b** (522 mg, 1.72 mmol, 92%) as a colourless oil.

Physical and spectroscopic data of **98b**:

$[\alpha]_D^{20} = 36.3$ (*c* 1.26, CHCl₃). IR (ATR): 3015, 2933, 2839, 1704, 1586, 1514, 1440, 1402, 1343, 1248, 1174, 1113, 1034, 754, 630 cm⁻¹. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.33 (d, *J*_{ortho,meta} = 8.6 Hz, 2H: 2H_{Ar}); 6.91 (d, *J*_{ortho,meta} = 8.6 Hz, 2H: 2H_{Ar}); 5.80 (ddt, *J*_{4',5'} = 16.9 Hz, *J*_{4',5'} = 10.2 Hz, *J*_{4',3'} = 6.5 Hz, 1H: H_{4'}); 5.06 (dq, *J*_{4',5'} = 17.2 Hz, *J*_{5',3'} = *J*_{5',5'} = 1.5 Hz, 1H: H_{5'}); 5.00 (ddd, *J*_{5',4'} = 10.2 Hz, *J*_{5',3'} = 3.4 Hz, *J*_{5',5'} = 1.5 Hz, 1H: H_{5'}); 4.93 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H: ArCH₂O); 4.74 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H: ArCH₂O); 4.34 (dd, *J*_{3,4} = 8.2 Hz, *J*_{3,4} = 4.1 Hz, 1H: H₃); 3.83 (s, 3H: CH₃O); 3.51 (t, *J*_{1',2'} = 7.5 Hz, 2H: 2H_{1'}); 2.90 (dd, *J*_{4,4} = 18.2 Hz, *J*_{3,4} = 8.2 Hz, 1H: H₄); 2.63 (dd, *J*_{4,4} = 18.2 Hz, *J*_{3,4} = 4.1 Hz, 1H: H₄); 2.14-2.01 (m, 2H: 2H_{3'}); 1.68 (qn, *J*_{3',2'} = *J*_{2',1'} = 7.5 Hz, 2H: 2H_{2'}). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 176.0, 174.2 (C₂/C₅), 159.6 (CH₃OC), 137.1 (C_{4'}), 129.9 (2C: 2C_{Ar}), 128.7 (OCH₂C), 115.4 (C_{5'}), 113.9 (2C: 2C_{Ar}), 72.6 (ArCH₂O), 71.6 (C₃), 55.2 (CH₃O), 38.2 (C_{1'}), 36.2 (C₄), 30.8 (C_{3'}), 26.5 (C_{2'}). HRMS (ESI+): calcd for C₁₇H₂₁NO₄: 303.1471 [M⁺]; found 303.1465. COSY, DEPT135 and ¹H/¹³C correlation were recorded.

Synthesis of (3S)-2,5-dioxo-1-(4-pentenyl)pyrrolidinyl pivalate, **98c**

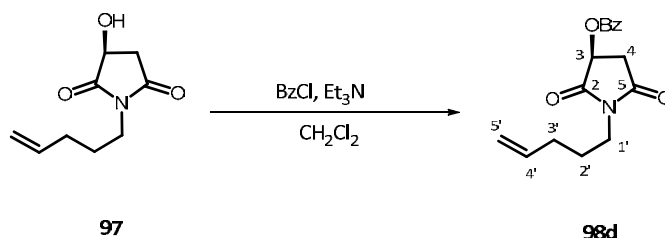
To a solution of **97** (176 mg, 0.96 mmol) in dry dichloromethane (4 ml) containing triethylamine (1.3 ml, 9.60 mmol) and cooled to 0 °C was added pivaloyl chloride (240 μl, 1.92 mmol). The reaction was allowed to reach room temperature and stirred overnight. Then it was poured into 2M HCl (4 ml) and extracted with dichloromethane (2 x 5 ml). The organic layer was dried and concentrated under vacuum. The crude was purified by flash chromatography (hexanes/EtOAc, 6:1 to 1:1) affording **98c** (205 mg, 0.77 mmol, 80%) as a brown oil.

Physical and spectroscopic data of **98c**:

$[\alpha]_D^{20} = -7.9$ (*c* 1.70, CHCl₃). IR (ATR): 2975, 1714, 1586, 1403, 1281, 1144, 631 cm⁻¹. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.78 (ddt, *J*_{4',5'} = 16.9 Hz, *J*_{4',5'} = 10.2 Hz, *J*_{4',3'} = 6.8 Hz, 1H: H_{4'}); 5.36 (dd, *J*_{3,4} = 8.7 Hz, *J*_{3,4} = 4.8 Hz, 1H: H₃); 5.04 (d, *J*_{4',5'} = 17.0 Hz, 1H: H_{5'}); 4.98 (d, *J*_{5',4'} = 10.2 Hz, 1H: H_{5'}); 3.55 (t, *J*_{1',2'} = 7.5 Hz, 2H: 2H_{1'}); 3.11 (dd, *J*_{4,4} = 18.3 Hz, *J*_{3,4} = 8.7 Hz, 1H: H₄); 2.60 (dd, *J*_{4,4} = 18.2 Hz, *J*_{3,4} = 4.8 Hz, 1H: H₄); 2.07 (q, *J*_{3',4'} = *J*_{3',2'} = 7.2 Hz, 2H: 2H_{3'}); 1.71 (qn, *J*_{3',2'} = *J*_{2',1'} = 7.5 Hz, 2H: 2H_{2'}); 1.23 (s, 9H: (CH₃)₃C). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 177.4 (^tBuCO), 173.5, 173.2 (C₂/C₅), 137.0 (C_{4'}), 115.4 (C_{5'}),

67.3 (C₃), 38.7 ((CH₃)₃C), 38.6 (C_{1'}), 35.5 (C₄), 30.8 (C_{3'}), 26.7 (3C: (CH₃)₃C), 26.4 (C_{2'}). **HRMS** (ESI⁺): calcd for C₁₄H₂₁NO₄: 290.1363 [M+Na⁺]; found 290.1361. **COSY**, **DEPT135** and **¹H/¹³C** correlation were recorded.

Synthesis of (3S)-2,5-dioxo-1-(4-pentenyl)pyrrolidinyl benzoate, **98d**

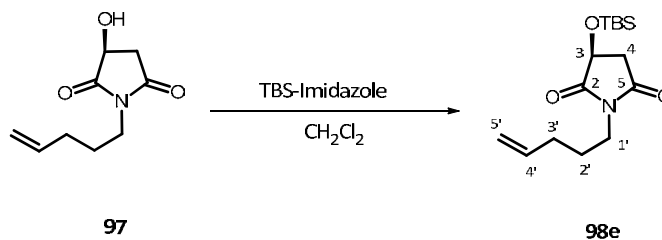


To a solution of **97** (222 mg, 1.21 mmol) in dry dichloromethane (5 ml) containing triethylamine (185 μ l, 1.33 mmol) and cooled to 0 °C was added benzoyl chloride (155 μ l, 1.33 mmol). The reaction was allowed to reach room temperature and stirred overnight. Then it was poured into 2M HCl (5 ml) and extracted with dichloromethane (2 x 5 ml). The organic layer was dried with MgSO₄ and concentrate under reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography (hexanes/EtOAc, 7:1 to 1:1) affording **98d** (300 mg, 1.05 mmol, 86%) as a brown oil.

Physical and spectroscopic data of **98d**:

$[\alpha]_D^{20}$ = 11.5 (c 1.00, CHCl₃). **IR** (ATR): 2942, 1411, 1453, 1405, 1350, 1271, 1180, 1117, 1070, 1029, 916, 713 cm⁻¹. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 8.06-7.94 (m, 2H: 2H_{ortho}); 7.61-7.51 (m, 1H: H_{para}); 7.48-7.35 (m, 2H: 2H_{meta}); 5.78 (ddt, $J_{4',5'} = 17.2$ Hz, $J_{4',5'} = 10.2$ Hz, $J_{4',3'} = 6.6$ Hz, 1H: H_{4'}); 5.60 (dd, $J_{3,4} = 8.7$ Hz, $J_{3,4} = 4.8$ Hz, 1H: H₃); 5.07-4.94 (m, 2H: 2H_{5'}); 3.63-3.48 (m, 2H: 2H_{1'}); 3.23 (dd, $J_{4,4} = 18.3$ Hz, $J_{3,4} = 8.7$ Hz, 1H: H₄); 2.77 (dd, $J_{4,4} = 18.4$ Hz, $J_{3,4} = 4.9$ Hz, 1H: H₄); 2.12-2.03 (m, 2H: 2H_{3'}); 1.71 (qn, $J_{3',2'} = J_{2',1'} = 7.5$ Hz, 2H: 2H_{2'}). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 173.4, 173.2 (C₂/C₅), 165.4 (ArCO), 137.0 (C_{4'}), 133.8 (C_{para}), 129.9 (2C: 2C_{ortho}), 128.5 (2C: 2C_{meta}), 128.4 (C_{ipso}), 115.4 (C_{5'}), 68.0 (C₃), 38.7 (C_{1'}), 35.7 (C₄), 29.6 (C_{3'}), 26.4 (C_{2'}). **HRMS** (ESI⁺): calcd for C₁₆H₁₇NO₄: 310.1050 [M+Na⁺]; found 310.1055. **COSY**, **DEPT135** and **¹H/¹³C** correlation were recorded.

Synthesis of (3S)-3-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-1-(4-pentenyl)-2,5-pyrrolidinedione, **98e**

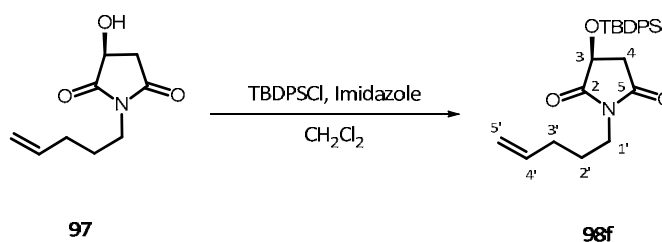


To a solution of **97** (366 mg, 2.00 mmol) in dichloromethane (3 ml) was added TBS-Imidazole (430 μ l, 2.20 mmol) dropwise. The reaction was stirred overnight at room temperature. The organic layer was washed with HCl 0.1 M (3 ml), water (3 ml) and finally brine (3 ml), then dried with MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 8:1 to 1:1) affording **98e** (547 mg, 1.84 mmol, 92%) as a brown oil.

Physical and spectroscopic data of **98e**:

$[\alpha]_D^{20} = -30.1$ (c 1.36, CHCl_3). IR (ATR): 2930, 2857, 1709, 1439, 1401, 1346, 1252, 1129, 941, 835, 781, 672, 629 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.71 (ddt, $J_{4',5'} = 16.9$ Hz, $J_{4',5'} = 10.2$ Hz, $J_{4',3'} = 6.8$ Hz, 1H: $\text{H}_{4'}$); 4.96 (dd, $J_{4',5'} = 17.2$ Hz, $J_{5',5'} = 1.7$ Hz, 1H: $\text{H}_{5'}$); 4.91 (dd, $J_{5',4'} = 10.2$ Hz, $J_{5',5'} = 1.7$ Hz, 1H: $\text{H}_{5'}$); 4.51 (dd, $J_{3,4} = 8.1$ Hz, $J_{3,4} = 4.4$ Hz, 1H: H_3); 3.43 (t, $J_{1',2'} = 7.5$ Hz, 2H: $2\text{H}_{1'}$); 2.92 (dd, $J_{4,4} = 17.9$ Hz, $J_{3,4} = 8.1$ Hz, 1H: H_4); 2.50 (dd, $J_{4,4} = 17.9$ Hz, $J_{3,4} = 4.5$ Hz, 1H: H_4); 1.99 (q, $J_{3',4'} = J_{3',2'} = 6.9$ Hz, 2H: $2\text{H}_{3'}$); 1.61 (qn, $J_{3',2'} = J_{2',1'} = 7.4$ Hz, 2H: $2\text{H}_{2'}$); 0.85 (s, 9H: $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 0.12 (s, 3H: CH_3Si); 0.11 (s, 3H: CH_3Si). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 176.5, 174.0 (C_2/C_5), 137.0 ($\text{C}_{4'}$), 115.2 ($\text{C}_{5'}$), 67.7 (C_3), 38.7 ($\text{C}_{1'}$), 38.6 (C_4), 30.1 ($\text{C}_{3'}$), 26.5 ($\text{C}_{2'}$), 25.5 (3C: $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 18.1 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), -4.8 (CH_3Si), -5.4 (CH_3Si). HRMS (ESI+): calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{Si}$: 320.1652 [$\text{M}+\text{Na}^+$]; found 320.1650. COSY, DEPT135 and $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ correlation were recorded.

Synthesis of (3S)-3-[[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-1-(4-pentenyl)-2,5-pyrrolidinedione, **98f**

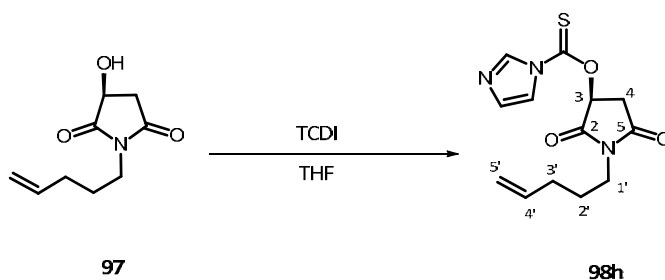


To a solution of **97** (1.20 g, 6.55 mmol) in dichloromethane (9 ml) containing imidazole (464 mg, 6.81 mmol) was added TBDPSCI (1.74 ml, 6.68 mmol) dropwise. The reaction was stirred overnight at room temperature. The organic phase was washed with HCl 0.1 M (10 ml), water (10 ml) and finally brine (10 ml), then dried with MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 8:1 to 1:1) affording **98f** (2.49 g, 5.90 mmol, 90%) as a yellow oil.

Physical and spectroscopic data of **98f**:

$[\alpha]_D^{20} = -1.4$ (*c* 1.39, CHCl_3). IR (ATR): 2931, 2858, 1711, 1428, 1402, 1362, 1113, 742, 704, 630 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.87-7.80 (m, 2H_{Ar}); 7.73-7.66 (m, 2H_{Ar}); 7.52-7.37 (m, 6H_{Ar}); 5.79 (ddt, $J_{4',5'} = 16.9$ Hz, $J_{4',5'} = 10.3$ Hz, $J_{4',3'} = 6.6$ Hz, 1H: H_{4'}); 5.04 (dd, $J_{4',5'} = 17.2$ Hz, $J_{5',5'} = 1.7$ Hz, 1H: H_{5'}); 4.99 (dd, $J_{5',4'} = 10.3$ Hz, $J_{5',5'} = 1.7$ Hz, 1H: H_{5'}); 4.54 (dd, $J_{3,4} = 7.9$ Hz, $J_{3,4} = 5.0$ Hz, 1H: H₃); 3.56-3.46 (m, 2H: 2H_{1'}); 2.66 (dd, $J_{4,4} = 17.9$ Hz, $J_{3,4} = 7.9$ Hz, 1H: H₄); 2.57 (dd, $J_{4,4} = 17.9$ Hz, $J_{3,4} = 5.0$ Hz, 1H: H₄); 2.07 (q, $J_{3',4'} = J_{3',2'} = 6.9$ Hz, 2H: 2H_{3'}); 1.69 (qn, $J_{3',2'} = J_{2',1'} = 7.4$ Hz, 2H: 2H_{2'}); 1.13 (s, 9H: (CH₃)₃C). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 176.3 (C₂), 173.9 (C₅), 137.9 (C_{4'}), 135.9 (2C_{Ar}), 135.6 (2C_{Ar}), 132.8 (C_{Ar}), 131.9 (C_{Ar}), 130.2 (C_{Ar}), 130.1 (C_{Ar}), 127.9 (2C_{Ar}), 127.8 (2C_{Ar}), 115.3 (C_{5'}), 68.2 (C₃), 38.7, 38.3 (C₄/C_{1'}), 30.9 (C_{3'}), 26.7 (3C: (CH₃)₃C), 26.5 (C_{2'}), 19.1 ((CH₃)₃C). HRMS (ESI+): calcd for C₂₅H₃₁NO₃Si: 444.1965 [M+Na⁺]; found 444.1960. COSY, DEPT135 and $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ correlation were recorded.

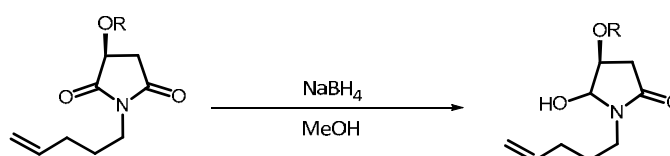
Synthesis of *O*-[(3*S*)-2,5-dioxo-1-(4-pentenyl)pyrrolidiny] 1*H*-imidazole-1-carbothioate, **98h**



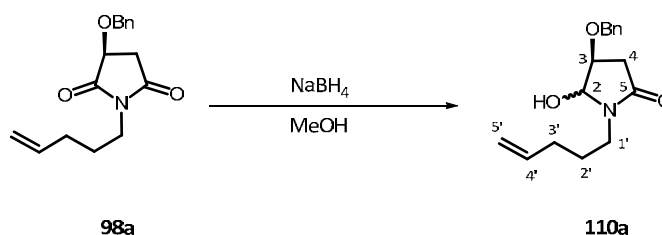
A solution of TCDI (397 mg, 2.23 mmol) in THF (4.5 ml) was added to a solution of **97** (340 mg, 1.86 mmol) in THF (5 ml) and was stirred at reflux overnight. After cooling to room temperature, the solvent was removed under vacuum and the resultant oil was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 2:1 to EtOAc 100%) to obtain **98h** (485 mg, 1.66 mmol, 89%) as a brown oil.

Spectroscopic data of **98h**:

$[\alpha]_D^{20} = 7.5$ (c 1.84, CHCl_3). IR (ATR): 3116, 2926, 1706, 1500, 1440, 1397, 1349, 1293, 1231, 1180, 1135, 1088, 914, 774, 663, 630 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.66 (s, 1H: H_{Ar}); 7.14 (s, 1H: H_{Ar}); 6.92 (s, 1H: 1H_{Ar}); 5.79 (ddt, $J_{4',5'} = 16.8$ Hz, $J_{4',5'} = 10.2$ Hz, $J_{4',3'} = 7.2$ Hz, 1H: $\text{H}_{4'}$); 5.18 (dd, $J_{3,4} = 9.4$ Hz, $J_{3,4} = 5.5$ Hz, 1H: H_3); 5.11-4.97 (m, 2H: $2\text{H}_{5'}$); 3.61 (t, $J_{2',1'} = 7.3$ Hz, 2H: $2\text{H}_{1'}$); 3.37 (dd, $J_{4,4} = 18.4$ Hz, $J_{3,4} = 9.4$ Hz, 1H: H_4); 2.91 (dd, $J_{4,4} = 18.4$ Hz, $J_{3,4} = 5.5$ Hz, 1H: H_4); 2.08 (q, $J_{3',2'} = J_{4',3'} = 7.3$ Hz, 2H: $2\text{H}_{3'}$); 1.73 (qn, $J_{3',2'} = J_{2',1'} = 7.4$ Hz, 2H: $2\text{H}_{2'}$).

General procedure for the imide's reduction

To a solution of the corresponding imide (1 mol) in MeOH (0.4 M) at -20 °C was added NaBH_4 (2.5 mol). After stirring at this temperature for 2 h, a saturated solution of NaHCO_3 (the same volume as MeOH) was added carefully and stirred for 5 min at room temperature. The volatiles were removed, and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 twice, then dried with MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography.

Synthesis of (4S)-4-(benzyloxy)-5-hydroxy-1-(4-pentenyl)-2-pyrrolidinone, **110a**

Prepared following the *general procedure for imide's reduction*, using **98a** (169 mg, 619 μmol), MeOH (2 ml), NaBH_4 (60 mg, 1.60 mmol). Flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 3:1 to 1:3) of the crude afforded two diastereoisomers of **110a** (148 mg, 539 μmol , 85%) as a brown oil.

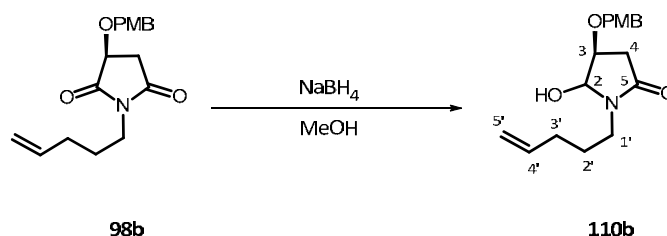
Physical and spectroscopic data of **110aA**:

$[\alpha]_D^{20} = 25.2$ (*c* 1.18, CHCl₃). IR (ATR): 3347, 2929, 1701, 1457, 1352, 1078, 915, 740, 701 cm⁻¹. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.40-7.30 (m, 5H_{Ar}); 5.79 (ddt, $J_{4',5'} = 17.0$ Hz, $J_{4',5'} = 10.2$ Hz, $J_{4',3'} = 6.3$ Hz, 1H: H_{4'}); 5.13 (d, $J_{2,3} = 6.1$ Hz, 1H: H₂); 5.03 (dd, $J_{4',5'} = 17.0$ Hz, $J_{5',5'} = 0.9$ Hz, 1H: H_{5'}); 4.97 (dd, $J_{5',4'} = 10.2$ Hz, $J_{5',5'} = 0.9$ Hz, 1H: H_{5'}); 4.61 (s, 2H: ArCH₂O); 4.11 (dt, $J_{3,4} = 6.3$ Hz, $J_{2,3} = J_{3,4} = 6.5$ Hz, 1H: H₃); 3.77 (bs, 1H: OH); 3.44 (dt, $J_{1',1'} = 14.5$ Hz, $J_{1',2'} = 7.3$ Hz, 1H: H_{1'}); 3.26 (dt, $J_{1',1'} = 14.5$ Hz, $J_{1',2'} = 7.1$ Hz, 1H: H_{1'}); 2.56-2.49 (m, 2H: 2H₄); 2.06 (q, $J_{3',2'} = J_{3',4'} = 7.0$ Hz, 2H: 2H_{3'}); 1.72-1.56 (m, 2H: 2H_{2'}). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 171.4 (C₅), 137.6 (C_{4'}), 136.6 (C_{ipso}), 128.6 (2C: 2C_{Ar}), 128.3 (C_{para}), 127.9 (2C: 2C_{Ar}), 115.0 (C_{5'}), 82.2 (C₂), 72.0 (ArCH₂O), 71.7 (C₃), 39.9 (C_{1'}), 35.7 (C₄), 31.1 (C_{3'}), 26.9 (C_{2'}). HRMS (ESI+): calcd for C₁₆H₂₁NO₃: 275.1521 [M⁺]; found 275.1516. COSY, DEPT135 and ¹H/¹³C correlation were recorded.

Physical and spectroscopic data of **110aB**:

$[\alpha]_D^{20} = 38.2$ (*c* 1.51, CHCl₃). IR (ATR): 3347, 2929, 1701, 1457, 1352, 1078, 915, 740, 701 cm⁻¹. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.40-7.29 (m, 5H_{Ar}); 5.80 (ddt, $J_{4',5'} = 17.3$ Hz, $J_{4',5'} = 10.4$ Hz, $J_{4',3'} = 6.8$ Hz, 1H: H_{4'}); 5.13 (s, 1H: H₂); 5.03 (d, $J_{4',5'} = 17.3$ Hz, 1H: H_{5'}); 4.98 (d, $J_{5',4'} = 10.4$ Hz, 1H: H_{5'}); 4.60 (s, 2H: ArCH₂O); 4.08 (bs, 1H: OH); 3.97 (dd, $J_{3,4} = 6.4$ Hz, $J_{3,4} = 2.2$ Hz, 1H: H₃); 3.50 (dt, $J_{1',1'} = 13.6$ Hz, $J_{1',2'} = 7.8$ Hz, 1H: H_{1'}); 3.16 (dt, $J_{1',1'} = 13.8$ Hz, $J_{1',2'} = 7.2$ Hz, 1H: H_{1'}); 2.78 (dd, $J_{4,4} = 17.6$ Hz, $J_{3,4} = 6.8$ Hz, 1H: H₄); 2.39 (dd, $J_{4,4} = 17.5$ Hz, $J_{3,4} = 2.5$ Hz, 1H: H₄); 2.07 (q, $J_{3',2'} = J_{3',4'} = 7.3$ Hz, 2H: 2H_{3'}); 1.73-1.56 (m, 2H: 2H_{2'}). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 172.7 (C₅), 137.6 (C_{4'}), 137.4 (C_{ipso}), 128.5 (2C: 2C_{Ar}), 127.9 (C_{para}), 127.6 (2C: 2C_{Ar}), 115.1 (C_{5'}), 87.5 (C₂), 78.8 (C₃), 71.3 (ArCH₂O), 39.4 (C_{1'}), 36.3 (C₄), 30.9 (C_{3'}), 26.7 (C_{2'}). COSY, DEPT135 and ¹H/¹³C correlation were recorded.

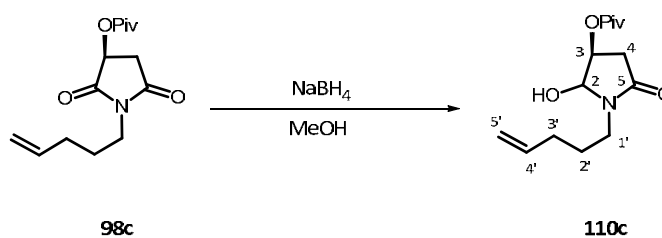
Synthesis of (4S)-5-hydroxy-4-[(4-methoxybenzyl)oxy]-1-(4-pentenyl)-2-pyrrolidinone, **110b**



Prepared following the *general procedure for imide's reduction*, using **98b** (71 mg, 234 μmol), MeOH (1 ml), NaBH₄ (22 mg, 585 μmol). Flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 3:1 to 1:3) of the crude mixture afforded **110b** (43 mg, 143 μmol, 61%) as a brown oil.

Physical and spectroscopic data of **110b**:

$[\alpha]_D^{20} = 29.8$ (c 1.26, CHCl_3). IR (ATR): 2927, 1689, 1613, 1514, 1461, 1249, 1174, 1080, 755, 666, 631 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.31-7.24 (m, 2 H_{Ar}); 6.95-6.86 (m, 2 H_{Ar}); 5.81 (ddt, $J_{4',5'} = 16.8$ Hz, $J_{4',5'} = 10.2$ Hz, $J_{4',3'} = 6.6$ Hz, 1H: $\text{H}_{4'}$); 5.12 (d, $J_{2,3} = 5.7$ Hz, 1H: H_2); 5.03 (d, $J_{4',5'} = 17.2$ Hz, 1H: $\text{H}_{5'}$); 4.98 (d, $J_{5',4'} = 10.2$ Hz, 1H: $\text{H}_{5'}$); 4.62-4.49 (m, 2H: ArCH_2O); 4.16-4.09 (m, 1H: H_3); 3.83 (s, 3H: CH_3O); 3.57 (bs, 1H: OH); 3.49-3.38 (m, 1H: $\text{H}_{1'}$); 3.31-3.21 (m, 1H: $\text{H}_{1'}$); 2.59-2.45 (m, 2H: 2H_4); 2.07 (q, $J_{3',2'} = J_{3',4'} = 6.9$ Hz, 2H: $2\text{H}_{3'}$); 1.76-1.59 (m, 2H: $2\text{H}_{2'}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 172.6 ($\text{C}_{5\text{-min}}$), 171.3 ($\text{C}_{5\text{-maj}}$), 159.7 ($\text{CH}_3\text{CO}_{\text{maj}}$), 159.3, ($\text{CH}_3\text{CO}_{\text{min}}$), 137.6 ($\text{C}_{4'\text{-min}}$), 137.6 ($\text{C}_{4'\text{-maj}}$), 129.7 (2C: $2\text{C}_{\text{Ar-maj}}$), 129.4 ($\text{OCH}_2\text{C}_{\text{maj}}$), 129.3 (2C: $2\text{C}_{\text{Ar-min}}$), 128.5 ($\text{OCH}_2\text{C}_{\text{min}}$), 115.1 ($\text{C}_{5'\text{-min}}$), 115.0 ($\text{C}_{5'\text{-maj}}$), 114.0 (2C: $2\text{C}_{\text{Ar-maj}}$), 113.9 (2C: $2\text{C}_{\text{Ar-min}}$), 87.6 ($\text{C}_{2\text{-min}}$), 82.2 ($\text{C}_{2\text{-maj}}$), 78.5 ($\text{C}_{3\text{-min}}$), 71.8 ($\text{ArCH}_2\text{O}_{\text{maj}}$), 71.4 ($\text{C}_{3\text{-maj}}$), 71.0 ($\text{ArCH}_2\text{O}_{\text{min}}$), 55.2 ($\text{CH}_3\text{O}_{\text{min}}$), 55.2 ($\text{CH}_3\text{O}_{\text{maj}}$), 39.9 ($\text{C}_{1'\text{-maj}}$), 39.4 ($\text{C}_{1'\text{-min}}$), 36.3 ($\text{C}_{4\text{-min}}$), 35.8 ($\text{C}_{4\text{-maj}}$), 31.1 ($\text{C}_{3'\text{-maj}}$), 30.9 ($\text{C}_{3'\text{-min}}$), 26.9 ($\text{C}_{2'\text{-maj}}$), 26.7 ($\text{C}_{2'\text{-min}}$). HRMS (ESI+): calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4$: 305.3688 [M^+]; found 305.3693. COSY, DEPT135 and $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ correlation were recorded.

Synthesis of (3S)-2-hydroxy-5-oxo-1-(4-pentenyl)pyrrolidinyl pivalate, **110c**

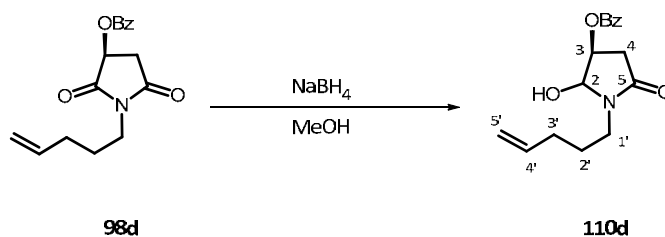
Prepared following the *general procedure for imide's reduction*, using **98c** (215 mg, 805 μmol), MeOH (2 ml), NaBH_4 (76 mg, 2.01 mmol). Recrystallization of the crude mixture in diethyl ether afforded **110c** (156 mg, 580 μmol , 72%) as a white solid.

Physical and spectroscopic data of **110c**:

$[\alpha]_D^{20} = 20.7$ (c 1.19, CHCl_3). IR (ATR): 2924, 1715, 1452, 1270, 1072, 792, 715, 629 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.80 (ddt, $J_{4',5'} = 16.9$ Hz, $J_{4',5'} = 10.2$ Hz, $J_{4',3'} = 6.6$ Hz, 1H: $\text{H}_{4'}$); 5.32 (dd, $J_{3,2} = 5.4$ Hz, $J_{2,\text{OH}} = 8.3$ Hz, 1H: H_2); 5.16 (ddd, $J_{3,4} = 8.1$ Hz, $J_{3,4} = 6.6$ Hz, $J_{3,2} = 5.4$ Hz, 1H: H_3); 5.04 (dq, $J_{4',5'} = 17.1$ Hz, $J_{5',5'} = J_{3',5'} = 1.7$ Hz, 1H: $\text{H}_{5'}$); 4.98 (dd, $J_{5',4'} = 10.2$ Hz, $J_{5',5'} = 1.9$ Hz, 1H: $\text{H}_{5'}$); 3.48 (ddd, $J_{1',1'} = 14.0$ Hz, $J_{1',2'} = 8.8$ Hz, $J_{1',2'} = 6.7$ Hz, 1H: $\text{H}_{1'}$); 3.23 (ddd, $J_{1',1'} = 14.0$ Hz, $J_{1',2'} = 8.7$ Hz, $J_{1',2'} = 6.5$ Hz, 1H: $\text{H}_{1'}$); 3.19 (d, $J_{\text{OH},2} = 8.3$ Hz, 1H: OH); 2.69 (dd, $J_{4,4} = 17.2$ Hz, $J_{3,4} = 8.1$ Hz, 1H: H_4); 2.58 (dd, $J_{4,4} = 17.2$ Hz, $J_{3,4} = 6.6$ Hz, 1H: H_4); 2.07 (q, $J_{3',4'} = J_{3',2'} = 7.5$ Hz, 2H: $2\text{H}_{3'}$); 1.79-1.60 (m, 2H:

2H₂); 1.24 (s, 9H: (CH₃)₃C). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 177.9 (tBuCO), 170.8 (C₅), 137.4 (C_{4'}), 115.1 (C_{5'}), 81.8 (C₂), 67.4 (C₃), 39.9 (C_{1'}), 38.7 ((CH₃)₃C), 34.7 (C₄), 31.0 (C_{3'}), 27.0 (3C: (CH₃)₃C), 26.8 (C_{2'}). HRMS (ESI+): calcd for C₁₄H₂₃NO₄: 269.1627 [M⁺]; found 269.1628. COSY, DEPT135 and ¹H/¹³C correlation were recorded.

Synthesis of (3S)-2-hydroxy-5-oxo-1-(4-pentenyl)pyrrolidinyl benzoate, **110d**

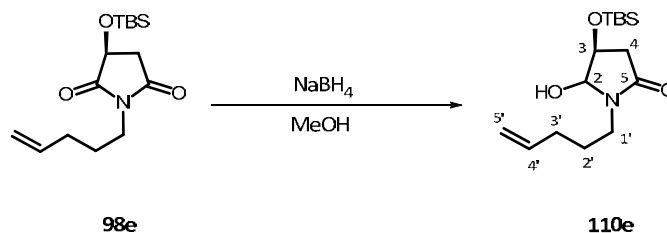


Prepared following the *general procedure for imide's reduction*, using **98d** (300 mg, 1.05 mmol), MeOH (3 ml), NaBH₄ (250 mg, 2.61 mmol). Flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 3:1 to 1:3) of the crude mixture afforded **110d** (236 mg, 815 μmol, 78%) as a brown oil.

Physical and spectroscopic data of **110d**:

[α]_D²⁰ = 38.5 (c 0.91, CHCl₃). IR (ATR): 3209, 2932, 1724, 1649, 1461, 1282, 1180, 1065, 772, 630 cm⁻¹. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.06 (d, *J*_{ortho,meta} = 7.5 Hz, 2H: 2H_{ortho}); 7.62 (t, *J*_{meta,para} = 7.7 Hz, 1H: H_{para}); 7.48 (t, *J*_{ortho,meta} = *J*_{meta,para} = 7.5 Hz, 2H: 2H_{meta}); 5.82 (ddt, *J*_{4',5'} = 16.9 Hz, *J*_{4',5'} = 10.2 Hz, *J*_{4',3'} = 6.6 Hz, 1H: H_{4'}); 5.48-5.39 (m, 2H: H₂, H₃); 5.06 (d, *J*_{4',5'} = 17.1 Hz, 1H: H_{5'}); 5.00 (d, *J*_{5',4'} = 10.2 Hz, 1H: H_{5'}); 3.57-3.47 (m, 1H: H_{1'}); 3.31-3.21 (m, 1H: H_{1'}); 2.86-2.71 (m, 2H: 2H₄); 2.14-2.04 (m, 2H: 2H₃); 1.80-1.62 (m, 2H: 2H₂). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 170.7 (C₅), 165.9 (ArCO), 137.4 (C_{4'}), 133.6 (C_{para}), 129.7 (2C: C_{ortho}), 128.9 (C_{ipso}), 128.5 (2C: C_{meta}), 115.2 (C_{5'}), 82.0 (C₂), 68.3 (C₃), 40.0 (C_{1'}), 34.7 (C₄), 31.0 (C_{3'}), 26.9 (C_{2'}). HRMS (ESI+): calcd for C₁₆H₁₉NO₄: 312.1206 [M+Na⁺]; found 312.1212. COSY, DEPT135 and ¹H/¹³C correlation were recorded.

Synthesis of (4S)-4-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-5-hydroxy-1-(4-pentenyl)-2-pyrrolidinone, **110e**

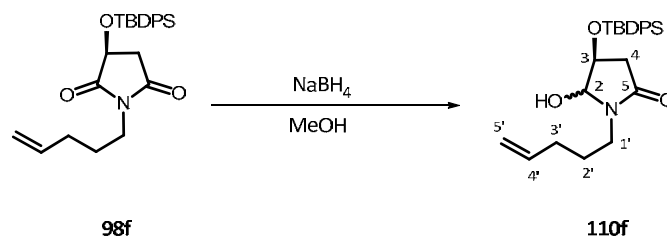


Prepared following the *general procedure for imide's reduction*, using **98e** (200 mg, 672 μmol), MeOH (2 ml), NaBH₄ (65 mg, 1.68 mmol). Flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 3:1 to 1:3) of the crude mixture afforded **110e** (123 mg, 410 μmol , 61%) as a yellow oil.

Physical and spectroscopic data of **110e**:

$[\alpha]_D^{20} = 51.4$ (*c* 1.23, CHCl₃). IR (ATR): 3345, 2929, 2857, 1684, 1465, 1256, 1154, 1094, 840, 782, 632 cm⁻¹. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.79 (ddt, $J_{4',5'} = 16.8$ Hz, $J_{4',5'} = 10.2$ Hz, $J_{4',3'} = 6.6$ Hz, 1H: H_{4'}); 5.04-4.92 (m, 3H: H₂, 2H_{5'}); 4.37-4.30 (m, 1H: H₃); 3.61 (d, $J_{2,\text{OH}} = 8.6$ Hz, 1H: OH); 3.40 (ddd, $J_{1',1'} = 13.7$ Hz, $J_{1',2'} = 8.7$ Hz, $J_{1',2'} = 6.7$ Hz, 1H: H_{1'}); 3.25 (ddd, $J_{1',1'} = 13.5$ Hz, $J_{1',2'} = 8.8$ Hz, $J_{1',2'} = 6.0$ Hz, 1H: H_{1'}); 2.55 (dd, $J_{4,4} = 17.0$ Hz, $J_{3,4} = 6.9$ Hz, 1H: H₄); 2.36 (dd, $J_{4,4} = 17.0$ Hz, $J_{3,4} = 4.3$ Hz, 1H: H₄); 2.05 (q, $J_{3',4'} = J_{3',2'} = 6.9$ Hz, 2H: 2H_{3'}); 1.76-1.55 (m, 2H: 2H_{2'}); 0.90 (s, 9H: (CH₃)₃C); 0.12 (s, 3H: CH₃Si); 0.11 (s, 3H: CH₃Si). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 171.3 (C₅), 137.7 (C_{4'}), 115.0 (C_{5'}), 82.7 (C₂), 66.3 (C₃), 39.9 (C_{1'}), 39.0 (C₄), 31.1 (C_{3'}), 26.9 (C_{2'}), 25.6 (3C: ((CH₃)₃C), 18.0 ((CH₃)₃C), -4.7 (CH₃Si), -5.1 (CH₃Si). HRMS (ESI+): calcd for C₁₅H₂₉NO₃Si: 322.1809 [M+Na⁺]; found 322.1807. COSY, DEPT135 and ¹H/¹³C correlation were recorded.

Synthesis of (4S)-4-[[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-5-hydroxy-1-(4-pentenyl)-2-pyrrolidinone, **110f**



Prepared following the *general procedure for imide's reduction*, using **98f** (2.93 g, 6.96 mmol), MeOH (15 ml), NaBH₄ (658 mg, 17.4 mmol). Flash column chromatography

(hexanes/EtOAc, 5:1 to 1:3) of the crude mixture afforded two diastereoisomers of **110f** (1.97 g, 4.66 mmol, 67%) as a yellow oil.

Physical and spectroscopic data of **110fA**:

$[\alpha]_D^{20} = 15.2$ (*c* 1.08, CHCl₃). IR (ATR): 3368, 2933, 2859, 1675, 1429, 1365, 1264, 1108, 914, 704, 614 cm⁻¹. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.69-7.64 (m, 4H_{Ar}); 7.53-7.39 (m, 6H_{Ar}); 5.80 (ddt, $J_{4',5'} = 17.0$ Hz, $J_{4',5'} = 10.2$ Hz, $J_{4',3'} = 6.6$ Hz, 1H: H_{4'}); 5.02 (dq, $J_{4',5'} = 17.0$ Hz, $J_{5',5'} = J_{5',3'} = 1.6$ Hz, 1H: H_{5'}); 4.99-4.94 (m, 2H: H_{5'}, H₂); 4.36 (dt, $J_{3,4} = 7.3$ Hz, $J_{3,2} = J_{3,4} = 5.4$ Hz, 1H: H₃); 3.78 (d, $J_{2,OH} = 6.9$ Hz, 1H: OH); 3.40 (ddd, $J_{1',1'} = 13.7$ Hz, $J_{1',2'} = 8.9$, $J_{1',2'} = 6.5$ Hz, 1H: H_{1'}); 3.30 (ddd, $J_{1',1'} = 13.9$ Hz, $J_{1',2'} = 8.8$ Hz, $J_{1',2'} = 6.0$ Hz, 1H: H_{1'}); 2.39 (dd, $J_{4,4} = 17.0$ Hz, $J_{3,4} = 5.5$ Hz, 1H: H₄); 2.28 (dd, $J_{4,4} = 17.0$ Hz, $J_{3,4} = 7.3$ Hz, 1H: H₄); 2.12-2.00 (m, 2H: 2H_{3'}); 1.78-1.56 (m, 2H: 2H_{2'}); 1.12 (s, 9H: (CH₃)₃C). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 171.5 (C₅), 137.6 (C_{4'}), 135.5 (2C: C_{Ar}), 135.5 (2C: C_{Ar}), 132.2 (C_{ipso}), 132.0 (C_{ipso}), 130.3 (C_{para}), 130.3 (C_{para}), 128.0 (2C: 2C_{Ar}), 128.0 (2C: 2C_{Ar}), 115.0 (C_{5'}), 82.9 (C₂), 67.1 (C₃), 40.2 (C_{1'}), 38.2 (C₄), 31.1 (C_{3'}), 27.0 (C_{2'}), 26.8 (3C: (CH₃)₃C), 19.1 ((CH₃)₃C). HRMS (ESI+): calcd for C₂₅H₃₃NO₃Si: 446.2122 [M+Na⁺]; found 446.2113. COSY, DEPT135 and ¹H/¹³C correlation were recorded.

Physical and spectroscopic data of **110fB**:

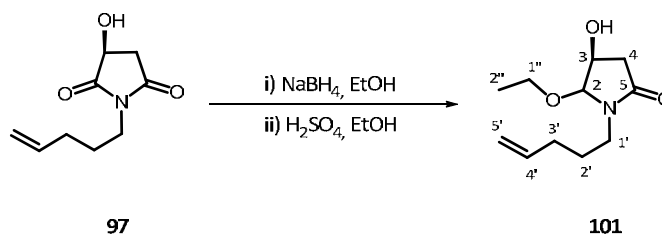
$[\alpha]_D^{20} = 44.3$ (*c* 1.01, CHCl₃). IR (ATR): 3368, 2933, 2859, 1675, 1429, 1365, 1264, 1108, 914, 704, 614 cm⁻¹. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.75-7.59 (m, 4H_{Ar}); 7.53-7.36 (m, 6H_{Ar}); 5.81 (ddt, $J_{4',5'} = 17.0$ Hz, $J_{4',5'} = 10.2$ Hz, $J_{4',3'} = 6.6$ Hz, 1H: H_{4'}); 5.03 (d, $J_{4',5'} = 17.0$ Hz, 1H: H_{5'}); 4.99 (d, $J_{4',5'} = 10.3$ Hz, 1H: H_{5'}); 4.93 (s, 1H; H₂); 4.15 (dd, $J_{3,4} = 6.0$ Hz, $J_{3,4} = 2.3$ Hz, 1H: H₃); 3.51 (dt, $J_{1',1'} = 13.7$ Hz, $J_{1',2'} = 7.7$ Hz, 1H: H_{1'}); 3.08 (dt, $J_{1',1'} = 13.7$ Hz, $J_{1',2'} = 6.4$ Hz, 1H: H_{1'}); 2.59 (dd, $J_{4,4} = 17.0$ Hz, $J_{3,4} = 6.3$ Hz, 1H: H₄); 2.26 (dd, $J_{4,4} = 17.0$ Hz, $J_{3,4} = 2.3$ Hz, 1H: H₄); 2.17-2.03 (m, 2H: 2H_{3'}); 1.72-1.56 (m, 2H: 2H_{2'}); 1.08 (s, 9H: C(CH₃)₃). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 173.2 (C₅), 137.6 (C_{4'}), 135.6 (2C: C_{Ar}), 135.5 (2C: C_{Ar}), 133.1 (C_{ipso}), 132.9 (C_{ipso}), 130.0 (2C: C_{para}), 127.8 (4C: 2C_{Ar}), 115.1 (C_{5'}), 89.6 (C₂), 73.3 (C₃), 39.2, 38.9 (C₄/C_{1'}), 30.8 (C_{3'}), 26.7 (C_{2'}), 26.7 (3C: (CH₃)₃C), 19.0 ((CH₃)₃C). COSY, DEPT135 and ¹H/¹³C correlation were recorded.

Spectroscopic data of (3S)-3-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-5-hydroxy-1-(4-pentenyl)-2-pyrrolidinone, **112f**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.91-7.81 (m, 2H_{Ar}); 7.76-7.68 (m, 2H_{Ar}); 7.49-7.36 (m, 6H_{Ar}); 5.80 (ddt, $J_{4',5'} = 17.0$ Hz, $J_{4',5'} = 10.2$ Hz, $J_{4',3'} = 6.6$ Hz, 1H: H_{4'}); 5.08-4.89 (m, 3H: 2H_{5'}, H₅); 4.15 (dd, $J_{3,4} = 7.3$ Hz, $J_{3,4} = 4.9$ Hz, 1H: H₃); 3.49 (ddd, $J_{1',1'} = 13.7$ Hz, $J_{1',2'} = 8.9$ Hz, $J_{1',2'} = 6.8$ Hz, 1H: H_{1'}); 3.26 (ddd, $J_{1',1'} = 13.7$ Hz, $J_{1',2'} = 8.7$ Hz, $J_{1',2'} = 5.8$ Hz, 1H: H_{1'}); 3.01 (bs, OH); 2.32 (ddd, $J_{4,4} = 13.9$ Hz, $J_{3,4}$

= 7.3 Hz, $J_{4,5} = 5.9$ Hz, 1H: H₄); 2.15-1.97 (m, 2H: 2H_{3'}); 1.80 (ddd, $J_{4,4} = 13.9$ Hz, $J_{3,4} = 4.8$ Hz, $J_{4,5} = 3.3$ Hz, 1H: H₄); 1.73-1.57 (m, 2H: 2H_{2'}); 1.12 (s, 9H: (CH₃)₃C).

Synthesis of (4S)-5-ethoxy-4-hydroxy-1-(4-pentenyl)-2-pyrrolidinone, **101**

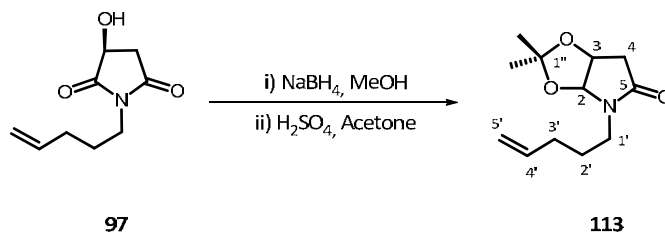


To a solution of imide **97** (180 mg, 982 μmol) in EtOH (7 ml) at -10 °C was added NaBH₄ (93 mg, 2.46 mmol). After stirring at this temperature for 1 h, the mixture was cooled to -55 °C, and then H₂SO₄ (1M in EtOH, 4 ml) was added very slowly. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirring was continued overnight. Then, the mixture was poured into saturated aqueous NaHCO₃ (20 ml) and the resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 20 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, 3:1 to 1:3) affording **101** (185 mg, 786 μmol , 88%) as a colourless oil.

Physical and spectroscopic data of **101**:

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 29.9$ (c 1.14, CHCl₃). IR (ATR): 3366, 2927, 1674, 1461, 1069, 915, 753 cm⁻¹. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.82 (ddt, $J_{4',5'} = 17.0$ Hz, $J_{4',5'} = 10.2$ Hz, $J_{4',3'} = 6.6$ Hz, 1H: H_{4'}); 5.05 (dq, $J_{4',5'} = 17.0$ Hz, $J_{5',5'} = J_{3',5'} = 1.7$ Hz, 1H: H_{5'}); 4.99 (d, $J_{4',5'} = 10.2$ Hz, $J_{5',5'} = 1.7$ Hz, $J_{3',5'} = 1.2$ Hz, 1H: H_{5'}); 4.70 (s, 1H: H₂); 4.22 (d, $J_{3,4} = 6.1$ Hz, 1H: H₃); 3.64 (dq, $J_{1'',1''} = 9.1$ Hz, $J_{1'',2''} = 7.1$ Hz, 1H: H_{1''}); 3.57 (dq, $J_{1'',1''} = 9.1$ Hz, $J_{1'',2''} = 7.1$ Hz, 1H: H_{1''}); 3.49 (ddd, $J_{1',1'} = 13.7$ Hz, $J_{1',2'} = 8.7$ Hz, $J_{1',2'} = 6.7$ Hz, 1H: H_{1'}); 3.19 (s, 1H: OH); 3.15 (ddd, $J_{1',1'} = 13.7$ Hz, $J_{1',2'} = 8.7$ Hz, $J_{1',2'} = 5.8$ Hz, 1H: H_{1'}); 2.82 (dd, $J_{4,4} = 17.6$ Hz, $J_{4,3} = 6.3$ Hz, 1H: H₄); 2.26 (dd, $J_{4,4} = 17.6$ Hz, $J_{4,3} = 1.3$ Hz, 1H: H₄); 2.09 (q, $J_{4',3'} = J_{3',2'} = 7.6$ Hz, 2H: 2H_{3'}); 1.77-1.58 (m, 2H: 2H_{2'}); 1.24 (t, $J_{1'',2''} = 7.1$ Hz, 3H: 3H_{2''}). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 173.5 (C₅), 137.6 (C_{4'}), 115.1 (C_{5'}), 96.0 (C₂), 68.8 (C₃), 63.3 (C_{1''}), 40.2 (C_{1'}), 39.1 (C₄), 30.9 (C_{3'}), 26.7 (C_{2'}), 15.2 (C_{2''}). HRMS (ESI+): calcd for C₁₁H₁₉NO₃: 236.1257 [M+Na⁺]; found 236.1260. COSY, DEPT135 and ¹H/¹³C correlation were recorded.

Synthesis of 2,2-dimethyl-4-(4-pentenyl)tetrahydro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]pyrrol-5-one, **113**

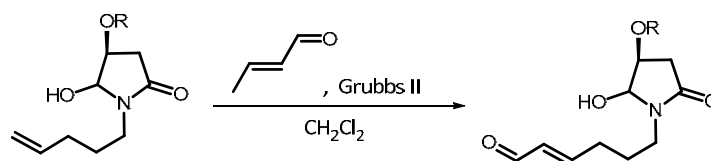


To a solution of imide **97** (69 mg, 374 μmol) in MeOH (1 ml) at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added NaBH_4 (35 mg, 935 μmol). After stirring at this temperature for 2 h, the mixture was allowed to warm to room temperature. The volatiles were evaporated quickly and the crude product was solved in acetone (3.5 ml) and cooled down to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, then, H_2SO_4 (350 μl , 6.4 mmol) was added very slowly. After stirring at this temperature for 15 min, the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 45 min. Then, the reaction was quenched with saturated aqueous Na_2CO_3 (4 ml). The volatiles were evaporated under vacuum and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 5 ml). The organic extracts were dried with anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 3:1 to 1:3) affording **113** (43 mg, 191 μmol , 51%) as a yellow oil.

Physical and spectroscopic data of **113**:

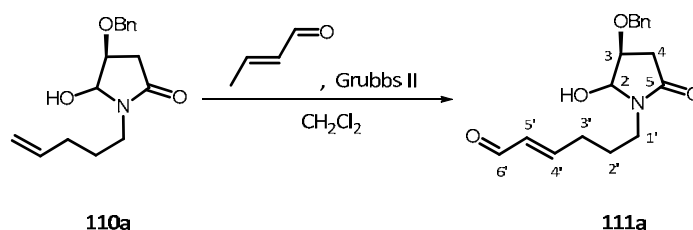
$[\alpha]_D^{20} = 47.4$ (*c* 0.91, CHCl_3). IR (ATR): 2932, 1691, 1431, 1373, 1235, 1216, 1072, 1026, 913, 755, 630 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.79 (ddt, $J_{4',5'} = 17.0\text{ Hz}$, $J_{4',5'} = 10.2\text{ Hz}$, $J_{4',3'} = 6.6\text{ Hz}$, 1H: $\text{H}_{4'}$); 5.51 (d, $J_{2,3} = 5.1\text{ Hz}$, 1H: H_2); 5.01 (dd, $J_{5',4'} = 17.0\text{ Hz}$, $J_{5',5'} = 2.0\text{ Hz}$, 1H: $\text{H}_{5'}$); 4.96 (dd, $J_{5',4'} = 10.2\text{ Hz}$, $J_{5',5'} = 2.0\text{ Hz}$, 1H: $\text{H}_{5'}$); 4.74 (td, $J_{3,2} = 5.1\text{ Hz}$, $J_{3,4} = 2.4\text{ Hz}$, 1H: H_3); 3.42 (ddd, $J_{1',1'} = 13.7\text{ Hz}$, $J_{1',2'} = 9.2\text{ Hz}$, $J_{1',2'} = 6.5\text{ Hz}$, 1H: $\text{H}_{1'}$); 3.20 (ddd, $J_{1',1'} = 13.7\text{ Hz}$, $J_{1',2'} = 9.0\text{ Hz}$, $J_{1',2'} = 5.8\text{ Hz}$, 1H: $\text{H}_{1'}$); 2.63-2.51 (m, 2H: 2H_4); 2.06 (q, $J_{3',4'} = J_{3',2'} = 7.1\text{ Hz}$, 2H: $2\text{H}_{3'}$); 1.77-1.60 (m, 2H: 2H_2); 1.39 (s, 3H: CH_3); 1.37 (s, 3H: CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 171.4 (C_5), 137.4 ($\text{C}_{4'}$), 115.1 ($\text{C}_{5'}$), 111.9 ($\text{C}_{1''}$), 90.2 (C_2), 73.1 (C_3), 40.1 ($\text{C}_{1'}$), 37.7 (C_4), 31.1 ($\text{C}_{3'}$), 27.8 (CH_3), 26.9 (CH_3), 26.5 (C_2). HRMS (ESI+): calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_3$: 248.1257 [$\text{M}+\text{Na}^+$]; found 248.1260. COSY, DEPT135 and $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ correlation were recorded.

General Procedure for the Cross Metathesis Reaction



To a solution of the corresponding aminoral (1 mol) in dry CH_2Cl_2 (0.3 M) at room temperature and under nitrogen atmosphere was added crotonaldehyde (2 mol). A solution of Grubbs 2nd generation catalyst (0.05 mol) in CH_2Cl_2 (0.06 M) was added to the first solution in two times within 1 h between the two additions. After stirring at this temperature for 1 h more, the reaction mixture was then filtered through silica and the silica washed with EtOAc. The organic solvent was evaporated under vacuum. The remaining oil was purified by column chromatography on silica gel.

Synthesis of 6-[(3S)-3-(benzyloxy)-2-hydroxy-5-oxopyrrolidinyl]-2-hexenal, **111a**



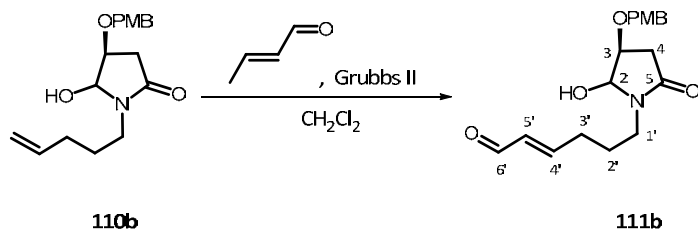
Prepared following the *General Procedure for the Cross Metathesis Reaction*, using **110a** (88 mg, 320 μmol), CH_2Cl_2 (1.1 ml), crotonaldehyde (53 μl , 640 μmol), Grubbs 2nd generation catalyst (14 mg, 32 μmol), CH_2Cl_2 (500 μl). Flash chromatography (hexanes/EtOAc, 5:1 to EtOAc 100%) of the crude mixture afforded **111a** (84 mg, 278 μmol , 87%) as a brown oil.

Physical and spectroscopic data of **111a**:

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 41.7$ (*c* 0.97, CHCl_3). IR (ATR): 3358, 2921, 2051, 1683, 1455, 1270, 1075, 793, 629 cm^{-1} . ¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.48 (d, $J_{6',5'} = 7.9$ Hz, 1H: $\text{H}_{6'}$); 7.40-7.30 (m, 5 H_{Ar}); 6.84 (dt, $J_{4',5'} = 15.6$ Hz, $J_{4',3'} = 7.0$ Hz, 1H: $\text{H}_{4'}$); 6.12 (dd, $J_{5',4'} = 15.7$ Hz, $J_{5',6'} = 7.9$ Hz, 1H: $\text{H}_{5'}$); 5.12 (dd, $J_{2,\text{OH}} = 8.2$ Hz, $J_{2,3} = 5.3$ Hz, 1H: H_2); 4.69-4.55 (m, 2H: ArCH_2O); 4.14 (dt, $J_{4,3} = 5.8$ Hz, $J_{2,3} = J_{3,4} = 5.4$ Hz, 1H: H_3); 3.76 (d, $J_{2,\text{OH}} = 8.2$ Hz, 1H: OH); 3.38 (t, $J_{1',1'} = 7.4$ Hz, 2H: $2\text{H}_{1'}$); 2.54 (m, 2H: 2H_4); 2.35 (q, $J_{3',4'} = J_{2',3'} = 7.3$ Hz, 2H: $2\text{H}_3'$); 1.85-1.75 (m, 2H: 2H_2). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 193.9 ($\text{C}_{6'}$), 171.5 (C_5), 157.3 ($\text{C}_{4'}$), 136.4 (C_{ipso}), 133.1 ($\text{C}_{5'}$), 128.6 (2C: 2C_{Ar}), 128.3 (C_{para}), 128.0 (2C: 2C_{Ar}), 82.5 (C_2), 72.1 (ArCH_2O), 71.7 (C_3), 39.9 ($\text{C}_{1'}$), 35.7 (C_4), 30.0 ($\text{C}_{3'}$), 26.2 ($\text{C}_{2'}$). HRMS (ESI+): calcd for

$C_{17}H_{21}NO_4$: 326.1363 [M+Na⁺]; found 326.1363. **COSY**, **DEPT135** and $^1H/^{13}C$ correlation were recorded.

Synthesis of 6-{(3S)-2-hydroxy-3-[(4-methoxybenzyl)oxy]-5-oxopyrrolidinyl}-2-hexenal, **111b**

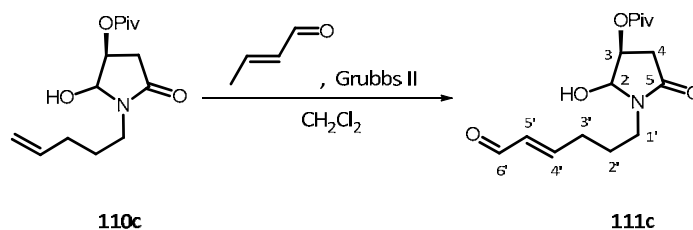


Prepared following the *General Procedure for the Cross Metathesis Reaction*, using **110b** (330 mg, 1.08 mmol), CH_2Cl_2 (3.6 ml), crotonaldehyde (180 μ l, 2.16 mmol), Grubbs 2nd generation catalyst (45 mg, 54 μ mol), CH_2Cl_2 (900 μ l). Flash chromatography (hexanes/EtOAc, 5:1 to EtOAc 100%) of the crude mixture afforded **111b** (320 mg, 961 μ mol, 89%) as a brown oil.

Physical and spectroscopic data of **111b**:

$[\alpha]_D^{20} = 25.7$ (c 1.06, $CHCl_3$). **IR** (ATR): 3368, 2930, 1679, 1514, 1250, 1078, 1032, 770, 630 cm^{-1} . **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.51-9.43 (m, 2H: $H_{6'-min}, H_{6'-maj}$); 7.30-7.15 (m, 4H: $2H_{ortho-min}, 2H_{ortho-maj}$); 6.94-6.77 (m, 6H: $2H_{meta-min}, 2H_{meta-maj}, H_{4'-min}, H_{4'-maj}$); 6.16-6.05 (m, 2H: $H_{5'-min}, H_{5'-maj}$); 5.13-5.06 (m, 2H: H_{2-min}, H_{2-maj}); 4.62-4.44 (m, 4H: $ArCH_2O_{min}, ArCH_2O_{maj}$); 4.12 (dt, $J_{4,3} = 6.3$ Hz, $J_{2,3} = J_{4,3} = 5.6$ Hz, 1H: H_{3-maj}); 3.94 (dd, $J_{4,3} = 6.2$ Hz, $J_{4,3} = 2.2$ Hz, 1H: H_{3-min}); 3.81 (s, 3H: CH_3O_{maj}); 3.79 (s, 3H: CH_3O_{min}); 3.47 (dt, $J_{1',1'} = 14.6$ Hz, $J_{2',1'} = 7.5$ Hz, 1H: $H_{1'-min}$); 3.36 (t, $J_{1',2'} = 7.3$ Hz, 2H: $2H_{1'-maj}$); 3.24 (dt, $J_{1',1'} = 14.6$ Hz, $J_{1',2'} = 6.8$ Hz, 1H: $H_{1'-min}$); 2.76 (dd, $J_{4,4} = 17.5$ Hz, $J_{3,4} = 6.2$ Hz, 1H: H_{4-min}); 2.57-2.45 (m, 2H: $2H_{4-maj}$); 2.39-2.29 (m, 5H: $H_{4-min}, 2H_{3'-min}, 2H_{3'-maj}$); 1.88-1.71 (m, 4H: $2H_{2'-min}, 2H_{2'-maj}$). **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 194.1 ($C_{6'-min}$), 194.0 ($C_{6'-maj}$), 173.0 (C_{5-min}), 171.6 (C_{5-maj}), 159.7 (CH_3OC_{maj}), 159.4 (CH_3OC_{min}), 157.7 ($C_{4'-min}$), 157.5 ($C_{4'-maj}$), 133.1 ($C_{5'-maj}$), 133.0 ($C_{5'-min}$), 129.7 ($C_{ortho-maj}$), 129.3 ($C_{ortho-min}$), 128.5 (OCH_2C_{maj}), 128.5 (OCH_2C_{min}), 114.0 ($C_{meta-maj}$), 113.9 ($C_{meta-min}$), 87.6 (C_{2-min}), 82.5 (C_{2-maj}), 78.5 (C_{3-min}), 71.9 ($ArCH_2O_{maj}$), 71.3 (C_{3-maj}), 71.1 ($ArCH_2O_{min}$), 55.2 (CH_3O_{maj}), 55.2 (CH_3O_{min}), 39.9 ($C_{1'-maj}$), 39.2 ($C_{1'-min}$), 36.2 (C_{4-min}), 35.7 (C_{4-maj}), 30.0 ($C_{3'-maj}$), 29.9 ($C_{3'-min}$), 26.2 ($C_{2'-maj}$), 25.8 ($C_{2'-min}$). **HRMS** (ESI⁺): calcd for $C_{18}H_{23}NO_5$: 333.1563 [M^+]; found 333.1576. **COSY**, **DEPT135** and $^1H/^{13}C$ correlation were recorded.

Synthesis of (3S)-2-hydroxy-5-oxo-1-[6-oxo-4-hexenyl]pyrrolidinyl pivalate, **111c**

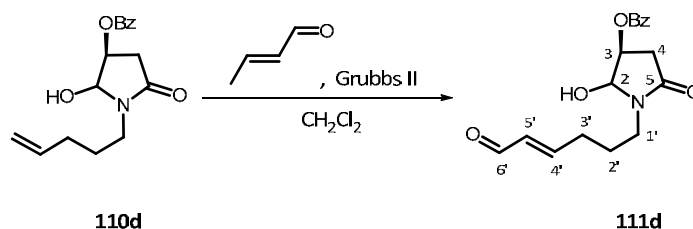


Prepared following the *General Procedure for the Cross Metathesis Reaction*, using **110c** (78 mg, 289 μmol), CH_2Cl_2 (1 ml), crotonaldehyde (48 μl , 580 μmol), Grubbs 2nd generation catalyst (12 mg, 14 μmol), CH_2Cl_2 (250 μl). Flash chromatography (hexanes/EtOAc, 5:1 to EtOAc 100%) of the crude mixture afforded **111c** (74 mg, 249 μmol , 86%) as a brown oil.

Physical and spectroscopic data of **111c**:

$[\alpha]_D^{20} = 17.1$ (c 0.91, CHCl_3). IR (ATR): 2942, 1714, 1649, 1280, 1070, 771, 630 cm^{-1} . ¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.49 (d, $J_{6',5'} = 7.8$ Hz, 1H: $\text{H}_{6'}$); 6.87 (dt, $J_{4',5'} = 15.5$ Hz, $J_{4',3'} = 6.6$ Hz, 1H: $\text{H}_{4'}$); 6.14 (dd, $J_{4',5'} = 15.5$ Hz, $J_{6',5'} = 7.8$ Hz, 1H: $\text{H}_{5'}$); 5.33 (bd, $J_{2,3} = 4.8$ Hz, 1H: H_2); 5.24-5.0.9 (m, 1H: H_3); 3.78-3.27 (m, 3H: $2\text{H}_{1'}$, OH); 2.71 (dd, $J_{4,4} = 17.2$ Hz, $J_{3,4} = 8.1$ Hz, 1H: H_4); 2.60 (dd, $J_{4,4} = 17.2$ Hz, $J_{3,4} = 7.0$ Hz, 1H: H_4); 2.38 (q, $J_{3',4'} = J_{3',2'} = 7.2$ Hz, 2H: $2\text{H}_{3'}$); 1.89-1.73 (m, 2H: $2\text{H}_{2'}$); 1.24 (s, 9H: $(\text{CH}_3)_3\text{C}$). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 193.9 ($\text{C}_{6'}$), 177.8 ($^t\text{BuCO}$), 170.9 (C_5), 156.9 ($\text{C}_{4'}$), 133.3 ($\text{C}_{5'}$), 82.2 (C_2), 67.4 (C_3), 40.0 ($\text{C}_{1'}$), 38.8 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 34.7 (C_4), 29.9 ($\text{C}_{3'}$), 27.0 (3C : $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 26.2 ($\text{C}_{2'}$). HRMS (ESI+): calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_5$: 320.1468 [$\text{M}+\text{Na}^+$]; found 320.1476. COSY, DEPT135 and ¹H/¹³C correlation were recorded.

Synthesis of (3S)-2-hydroxy-5-oxo-1-[6-oxo-4-hexenyl]pyrrolidinyl benzoate, **111d**

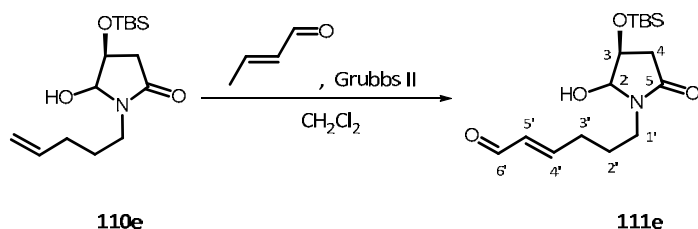


Prepared following the *General Procedure for the Cross Metathesis Reaction*, using **110d** (100 mg, 346 μmol), CH_2Cl_2 (1.5 ml), crotonaldehyde (60 μl , 692 μmol), Grubbs 2nd generation catalyst (15 mg, 17 μmol), CH_2Cl_2 (290 μl). Flash chromatography (hexanes/EtOAc, 5:1 to EtOAc 100%) of the crude mixture afforded **111d** (91 mg, 287 μmol , 83%) as a brown oil.

Physical and spectroscopic data of **111d**:

$[\alpha]_D^{20} = 21.2$ (c 0.80, CHCl₃). IR (ATR): 3309, 2924, 1686, 1452, 1273, 1113, 1071, 1027, 757, 716, 631 cm⁻¹. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.51 (d, $J_{6',5'} = 7.8$ Hz, 1H: H_{6'-maj}); 9.48 (d, $J_{6',5'} = 7.8$ Hz, 1H: H_{6'-min}); 8.06 (d, $J_{orto,meta} = 7.5$ Hz, 2H: 2H_{orto-maj}); 8.01 (d, $J_{orto,meta} = 7.5$ Hz, 2H: 2H_{orto-min}); 7.62 (t, $J_{meta,para} = 7.7$ Hz, 2H: H_{para-maj}, H_{para-min}); 7.48 (t, $J_{orto,meta} = J_{meta,para} = 7.5$ Hz, 4H: 2H_{meta-maj}, 2H_{meta-min}); 6.95-6.78 (m, 2H: H_{4'-maj}, H_{4'-min}); 6.09 (dd, $J_{4',5'} = 15.6$ Hz, $J_{5',6'} = 7.8$ Hz, 1H: H_{5'-maj}); 6.05 (dd, $J_{4',5'} = 15.6$ Hz, $J_{5',6'} = 7.8$ Hz, 1H: H_{5'-min}); 5.52-5.41 (m, 2H: H_{2-maj}, H_{3-maj}); 5.28-5.17 (m, 2H: H_{2-min}, H_{3-min}); 3.60-3.29 (m, 4H: 2H_{1'-maj}, 2H_{1'-min}); 3.08 (dd, $J_{4,4} = 18.0$ Hz, $J_{4,3} = 7.2$ Hz, 1H: H_{4-min}); 2.89-2.74 (m, 2H: 2H_{4-maj}); 2.58 (dd, $J_{4,4} = 18.0$ Hz, $J_{4,3} = 1.9$ Hz, 1H: H_{4-min}); 2.45-2.34 (m, 4H: 2H_{3'-maj}, 2H_{3'-min}); 1.96-1.74 (m, 4H: 2H_{2'-maj}, 2H_{2'-min}). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 193.9 (C_{6'-maj}), 193.9 (C_{6'-min}), 172.1 (C_{5-min}), 171.0 (C_{5-maj}), 166.4 (ArCO_{min}), 165.9 (ArCO_{maj}), 157.1 (C_{4'-min}), 157.0 (C_{4'-maj}), 133.8 (C_{5'-min}), 133.7 (C_{5'-maj}), 133.2 (C_{para-maj}), 133.2 (C_{para-min}), 129.7 (2C: C_{orto-maj}), 129.6 (2C: C_{orto-min}), 128.8 (C_{ipso-maj}), 128.8 (C_{ipso-min}), 128.6 (2C: C_{meta-min}), 128.5 (2C: C_{meta-maj}), 87.3 (C_{2-min}), 82.2 (C_{2-maj}), 74.7 (C_{3-min}), 68.3 (C_{3-maj}), 40.1 (C_{1'-maj}), 39.8 (C_{1'-min}), 35.3 (C_{4-min}), 34.7 (C_{4-maj}), 29.9 (C_{3'-maj}), 29.8 (C_{3'-min}), 26.2 (C_{2'-maj}), 26.0 (C_{2'-min}). HRMS (ESI+): calcd for C₁₇H₁₉NO₅: 340.1155 [M+Na⁺]; found 340.1164. COSY, DEPT135 and ¹H/¹³C correlation were recorded.

Synthesis of 6-((3S)-3-{{tert-butyl(dimethyl)silyl}oxy}-2-hydroxy-5-oxopyrrolidiny)-2-hexenal, **111e**



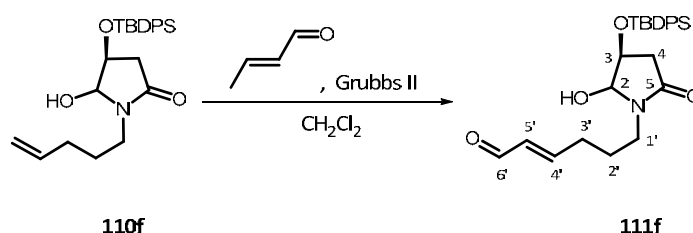
Prepared following the *General Procedure for the Cross Metathesis Reaction*, using **110e** (93 mg, 31 μmol), CH₂Cl₂ (1 ml), crotonaldehyde (50 μl, 620 μmol), Grubbs 2nd generation catalyst (13 mg, 32 μmol), CH₂Cl₂ (250 μl). Flash chromatography (hexanes/EtOAc, 5:1 to EtOAc 100%) of the crude mixture afforded **111e** (87 mg, 267 μmol, 86%) as a brown oil.

Physical and spectroscopic data of **111e**:

$[\alpha]_D^{20} = 35.7$ (c 1.17, CHCl₃). IR (ATR): 3367, 2921, 2851, 1685, 1464, 760, 631 cm⁻¹. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.47 (d, $J_{5',6'} = 7.8$ Hz, 1H: H_{6'}); 6.84 (dt, $J_{4',5'} = 15.6$ Hz, $J_{3',4'} = 6.8$ Hz, 1H: H_{4'}); 6.10 (dd, $J_{4',5'} = 15.6$ Hz, $J_{5',6'} = 7.8$ Hz, 1H: H_{5'}); 5.00 (dd, $J_{2,OH} = 7.3$ Hz, $J_{2,3} = 5.3$ Hz, 1H: H₂); 4.36 (ddd, $J_{3,4} = 6.8$ Hz, $J_{3,2} = 5.1$ Hz, $J_{3,4} = 4.5$ Hz, 1H: H₃); 3.66 (d, $J_{2,OH} = 7.2$ Hz, 1H: OH); 3.36 (td, $J_{1',2'} = 7.4$

Hz, $J_{1',1'} = 2.9$ Hz, 2H: $2H_{1'}$); 2.56 (dd, $J_{4,4} = 17.1$ Hz, $J_{4,3} = 6.9$ Hz, 1H: H_4); 2.44-2.28 (m, 3H: H_4 , $2H_{3'}$); 1.87-1.72 (m, 2H: $2H_{2'}$); 0.89 (s, 9H: $(CH_3)_3C$); 0.12 (s, 6H: $2CH_3Si$). ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 193.8 ($C_{6'}$), 171.4 (C_5), 157.2 ($C_{4'}$), 133.1 ($C_{5'}$), 82.9 (C_2), 66.2 (C_3), 39.9 ($C_{1'}$), 38.8 (C_4), 30.0 ($C_{3'}$), 26.3 ($C_{2'}$), 25.6 (3C: $(CH_3)_3C$), 17.9 ($(CH_3)_3C$), -4.7 (CH_3Si), -5.2 (CH_3Si). HRMS (ESI+): calcd for $C_{16}H_{29}NO_4$: 350.1758 [M+Na⁺]; found 350.1760. COSY, DEPT135 and $^1H/^{13}C$ correlation were recorded.

Synthesis of 6-((3S)-3-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-2-hydroxy-5-oxopyrrolidinyl)-2-hexenal, **111f**



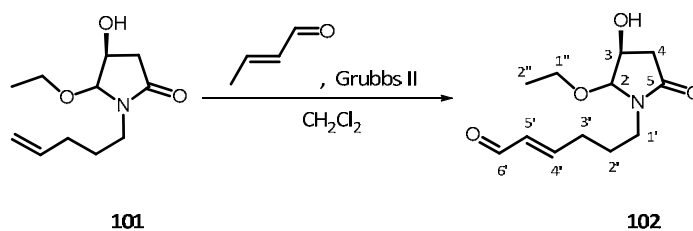
Prepared following the *General Procedure for the Cross Metathesis Reaction*, using a diastereomeric mixture of **110f** (1.39 g, 3.28 mmol), CH_2Cl_2 (11 ml), crotonaldehyde (545 μ l, 6.58 mmol), Grubbs 2nd generation catalyst (56 mg, 66 μ mol), CH_2Cl_2 (1.1 ml). Flash chromatography (hexanes/EtOAc, 5:1 to EtOAc 100%) of the crude afforded a diastereomeric mixture of **111f** (1.48 g, 3.28 mmol, quantitative) as a brown oil.

Physical and spectroscopic data of **111fA**:

$[\alpha]_D^{20} = 4.7$ (c 1.92, $CHCl_3$). IR (ATR): 3370, 2931, 2857, 1684, 1427, 1263, 1110, 974, 822, 740, 702, 612 cm^{-1} . 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.46 (d, $J_{6',5'} = 7.8$ Hz, 1H: $H_{6'}$); 7.73-7.58 (m, 4 H_{Ar}); 7.50-7.33 (m, 6 H_{Ar}); 6.84 (dt, $J_{4',5'} = 15.5$ Hz, $J_{4',3'} = 6.6$ Hz, 1H: $H_{4'}$); 6.09 (dd, $J_{5',4'} = 15.5$ Hz, $J_{5',6'} = 7.8$ Hz, 1H: $H_{5'}$); 4.93 (s, 1H: H_2); 4.18 (dd, $J_{3,4} = 6.1$ Hz, $J_{3,4} = 1.9$ Hz, 1H: H_3); 3.71 (s, 1H: OH); 3.46 (dt, $J_{1',1'} = 14.3$ Hz, $J_{1',2'} = 7.2$ Hz, 1H: $H_{1'}$); 3.17 (dt, $J_{1',1'} = 14.3$ Hz, $J_{1',2'} = 6.3$ Hz, 1H: $H_{1'}$); 2.58 (dd, $J_{4,4} = 17.3$ Hz, $J_{4,3} = 6.1$ Hz, 1H: H_4); 2.35 (q, $J_{3',4'} = J_{3',2'} = 6.9$ Hz, 2H: $2H_{3'}$); 2.24 (dd, $J_{4,4} = 17.3$ Hz, $J_{4,3} = 1.9$ Hz, 1H: H_4); 1.83-1.69 (m, 2H: $2H_{2'}$); 1.07 (s, 9H: $(CH_3)_3C$). ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 194.0 ($C_{6'}$), 173.4 (C_5), 157.5 ($C_{4'}$), 135.5 (4 C_{Ar}), 133.1 ($C_{5'}$), 132.8 (2 C_{ipso}), 130.1 (2 C_{para}), 127.8 (4 C_{Ar}), 89.7 (C_2), 73.3 (C_3), 39.1 ($C_{1'}$), 38.9 (C_4), 29.7 ($C_{3'}$), 26.7 (3C: $(CH_3)_3C$), 25.9 ($C_{2'}$), 19.0 ($(CH_3)_3C$). HRMS (ESI+): calcd for $C_{26}H_{33}NO_4Si$: 474.2071 [M+Na⁺]; found 474.2075. COSY, DEPT135 and $^1H/^{13}C$ correlation were recorded.

Physical and spectroscopic data of **111fB**:

$[\alpha]_D^{20} = -3.6$ (*c* 1.00, CHCl₃). IR (ATR): 3370, 2931, 2857, 1684, 1427, 1263, 1110, 974, 822, 740, 702, 612 cm⁻¹. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.49 (d, $J_{6',5'} = 7.8$ Hz, 1H: H_{6'}); 7.74-7.55 (m, 4H_{Ar}); 7.54-7.33 (m, 6H_{Ar}); 6.83 (dt, $J_{4',5'} = 15.5$ Hz, $J_{4',3'} = 6.7$ Hz, 1H: H_{4'}); 6.12 (dd, $J_{5',4'} = 15.5$ Hz, $J_{5',6'} = 7.8$ Hz, 1H: H_{5'}); 4.93 (t, $J_{2,3} = J_{2,OH} = 5.4$ Hz, 1H: H₂); 4.35 (dt, $J_{3,4} = 7.3$ Hz, $J_{3,4} = J_{3,2} = 5.4$ Hz, 1H: H₃); 3.78 (d, $J_{OH,2} = 5.4$ Hz, 1H: OH); 3.45-3.28 (m, 2H: 2H_{1'}); 2.37 (dd, $J_{4,4} = 17.1$ Hz, $J_{4,3} = 5.5$ Hz, 1H: H₄); 2.36-2.31 (m, 2H: 2H_{3'}); 2.26 (dd, $J_{4,4} = 17.1$ Hz, $J_{4,3} = 7.3$ Hz, 1H: H₄); 1.88-1.70 (m, 2H: 2H_{2'}); 1.10 (s, 9H: (CH₃)₃C). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 193.8 (C_{6'}), 171.6 (C₅), 157.2 (C_{4'}), 135.5 (2C_{Ar}), 135.4 (2C_{Ar}), 133.2 (C_{5'}), 132.1 (C_{ipso}), 131.9 (C_{ipso}), 130.4 (C_{para}), 130.4 (C_{para}), 128.0 (2C_{Ar}), 128.0 (2C_{Ar}), 83.1 (C₂), 67.0 (C₃), 40.2 (C_{1'}), 38.2 (C₄), 30.0 (C_{3'}), 26.8 (3C: (CH₃)₃C), 26.4 (C_{2'}), 19.1 ((CH₃)₃C). COSY, DEPT135 and ¹H/¹³C correlation were recorded.

Synthesis of 6-[(3S)-2-ethoxy-3-hydroxy-5-oxopyrrolidinyl]-2-hexenal, **102**

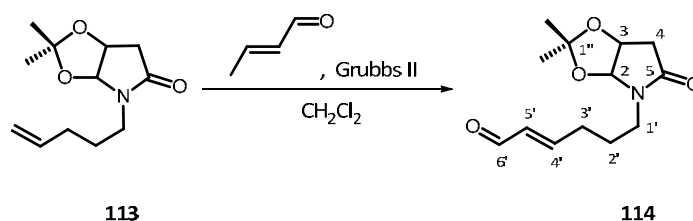
Prepared following the *General Procedure for the Cross Metathesis Reaction*, using **101** (242 mg, 1.13 mmol), CH₂Cl₂ (9 ml), crotonaldehyde (190 μl, 2.27 mmol), Grubbs 2nd generation catalyst (50 mg, 57 μmol), CH₂Cl₂ (1 ml). Flash chromatography (hexanes/EtOAc, 3:1 to EtOAc 100%) of the crude mixture afforded **102** (235 mg, 1.03 mmol, 91%) as a brown oil.

Physical and spectroscopic data of **102**:

$[\alpha]_D^{20} = 37.5$ (*c* 1.04, CHCl₃). IR (ATR): 3397, 2928, 1682, 1459, 1074, 631 cm⁻¹. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.45 (d, $J_{6',5'} = 7.9$ Hz, 1H: H_{6'}); 6.86 (dt, $J_{4',5'} = 15.4$ Hz, $J_{4',3'} = 6.7$ Hz, 1H: H_{4'}); 6.09 (dd, $J_{5',4'} = 15.4$ Hz, $J_{5',6'} = 7.9$ Hz, 1H: H_{5'}); 4.65 (s, 1H: H₂); 4.19 (d, $J_{4,3} = 6.0$ Hz, 1H: H₃); 3.60 (dq, $J_{1'',1'} = 9.1$ Hz, $J_{1'',2''} = 7.1$ Hz, 1H: H_{1''}); 3.53 (dq, $J_{1'',1'} = 9.1$ Hz, $J_{1'',2''} = 7.1$ Hz, 1H: H_{1''}); 3.44 (dt, $J_{1',1'} = 14.6$ Hz, $J_{1',2'} = 7.4$ Hz, 1H: H_{1'}); 3.21 (dt, $J_{1',1'} = 14.6$ Hz, $J_{1',2'} = 6.8$ Hz, 1H: H_{1'}); 2.76 (dd, $J_{4,4} = 17.5$ Hz, $J_{3,4} = 6.0$ Hz, 1H: H₄); 2.35 (q, $J_{2',3'} = J_{3',4'} = 6.8$ Hz, 2H: 2H_{3'}); 2.22 (d, $J_{4,4} = 17.5$ Hz, 1H: H₄); 1.77-1.58 (m, 2H: 2H_{2'}); 1.19 (t, $J_{1'',2''} = 7.0$ Hz, 3H: 3H_{2''}). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 194.3 (C_{6'}), 174.1 (C₅), 157.9 (C_{4'}), 133.0 (C_{5'}), 96.1 (C₂), 68.3 (C₃), 63.2 (C_{1''}), 40.0 (C_{1'}), 38.9 (C₄), 29.8 (C_{3'}), 25.9 (C_{2'}), 15.2

(C₂''). HRMS (ESI+): calcd for C₁₂H₁₉NO₄: 264.1206 [M+Na⁺]; found 264.1205. COSY, DEPT135 and ¹H/¹³C correlation were recorded.

Synthesis of 6-(2,2-dimethyl-5-oxotetrahydro-4H-[1,3]dioxolo[4,5-b]pyrrol-4-yl)-2-hexenal, **114**

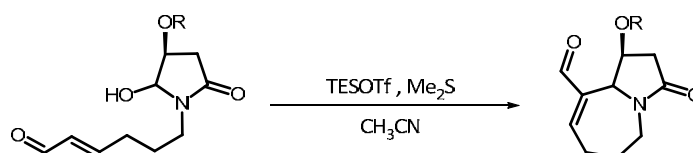


Prepared following the *General Procedure for the Cross Metathesis Reaction*, using **113** (10 mg, 44 μmol), CH₂Cl₂ (200 μl), crotonaldehyde (8 μl, 88 μmol), Grubbs 2nd generation catalyst (2 mg, 2 μmol), CH₂Cl₂ (100 μl). Flash chromatography (hexanes/EtOAc, 3:1 to EtOAc 100%) of the crude mixture afforded **114** (9 mg, 36 μmol, 82%) as a brown oil.

Physical and spectroscopic data of **114**:

[α]_D²⁰ = 50.1 (c 0.91, CHCl₃). IR (ATR): 2921, 2852, 1690, 1076, 784, 631 cm⁻¹. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.51 (d, *J*_{6',5'} = 7.8 Hz, 1H: H_{6'}); 6.85 (dt, *J*_{4',5'} = 15.7 Hz, *J*_{4',3'} = 6.7 Hz, 1H: H_{4'}); 6.13 (dd, *J*_{5',4'} = 15.7 Hz, *J*_{5',6'} = 7.8 Hz, 1H: H_{5'}); 5.51 (d, *J*_{2,3} = 7.8 Hz, 1H: H₂); 4.77 (td, *J*_{3,2} = 5.2 Hz, *J*_{3,4} = 2.8 Hz, 1H: H₃); 3.47-3.27 (m, 2H: 2H_{1'}); 2.68-2.54 (m, 2H: 2H₄); 2.37 (q, *J*_{3',2'} = *J*_{3',4'} = 6.8 Hz, 2H: 2H_{3'}); 1.94-1.74 (m, 2H: 2H_{2'}); 1.41 (s, 3H: CH₃); 1.39 (s, 3H: CH₃). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 193.8 (C_{6'}), 171.6 (C₅), 156.8 (C_{4'}), 133.2 (C_{5'}), 112.1 (C_{1''}), 90.4 (C₂), 73.1 (C₃), 40.1 (C_{1'}), 37.6 (C₄), 30.0 (C_{3'}), 27.8 (CH₃), 26.8 (CH₃), 25.9 (C_{2'}). HRMS (ESI+): calcd for C₁₃H₁₉NO₄: 276.1206 [M+Na⁺]; found 276.1201. COSY, DEPT135 and ¹H/¹³C correlation were recorded.

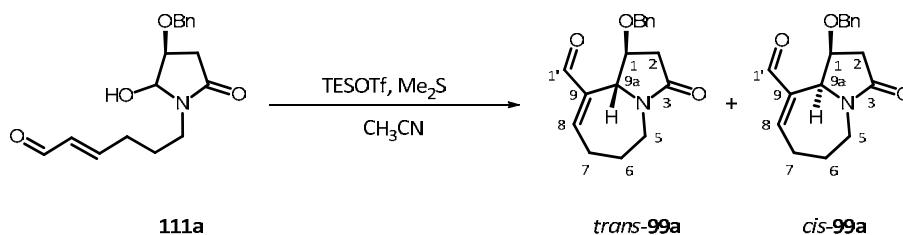
General Procedure for Morita Baylis Hillman Reaction



To a solution of corresponding α,β-insaturated aldehyde (1 mol) in dry CH₃CN (0.1 M) at -35 °C under nitrogen atmosphere were added Me₂S (1.5 mol) and TESOTf (2.5 mol) in this strict order. The resulting mixture was allowed to warm to room temperature and stirring was

continued for 3 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ solution (the same amount as CH₃CN). After evaporation of CH₃CN, the resulting residue was extracted with CH₂Cl₂ twice, dried with anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel.

Synthesis of (1S)-1-(benzyloxy)-3-oxo-2,3,5,6,7,9a-hexahydro-1H-pyrrolo[1,2-a]azepine-9-carbaldehyde, **99a**



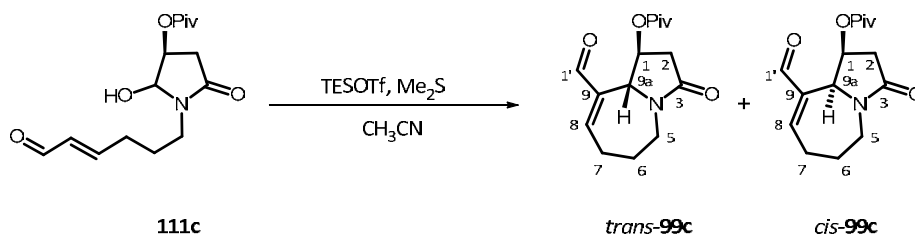
Prepared following the *General Procedure for Morita Baylis Hillman Reaction*, using **111a** (129 mg, 425 μ mol), CH₃CN (4 ml), Me₂S (47 μ l, 638 μ mol), TESOTf (286 μ l, 1.06 mmol). Flash chromatography (hexanes/EtOAc, 2:1 to EtOAc 100%) of the crude afforded a diastereomeric mixture of **99a** (36 mg, 128 μ mol, 30%) as a brown oil.

The numeration of this molecule has been used for the rest of compounds with similar structure along this thesis.

Spectroscopic data of **99a**:

IR (ATR): 2925, 1674, 1454, 1216, 1071, 752, 630 cm⁻¹. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 9.42 (bs, 2H: H_{1'-min}, H_{1'-maj}); 7.44-7.11 (m, 10H: 5H_{Ar-min}, 5H_{Ar-maj}); 7.00 (bt, $J_{8,7} = 7.1$ Hz, 1H: H_{8-min}); 6.95 (bt, $J_{8,7} = 7.1$ Hz, 1H: H_{8-maj}); 4.84-4.13 (m, 10H: H_{1-maj}, H_{1-min}, H_{9a-maj}, H_{9a-min}, H_{5-maj}, H_{5-min}, ArCH₂O_{min}, ArCH₂O_{maj}); 3.05-2.27 (m, 10H: H_{5-maj}, H_{5-min}, 2H_{7-maj}, 2H_{7-min}, 2H_{2-maj}, 2H_{2-min}); 2.23-2.10 (m, 2H: H_{6-maj}, H_{6-min}); 1.85-1.73 (m, 2H: H_{6-maj}, H_{6-min}); **HRMS** (ESI⁺): calcd for C₁₇H₁₉NO₃: 308.1257 [M+Na⁺]; found 308.1253. **COSY** was recorded.

Synthesis of (1S)-9-formyl-3-oxo-2,3,5,6,7,9a-hexahydro-1H-pyrrolo[1,2-a]azepin-1-yl pivalate, **99c**

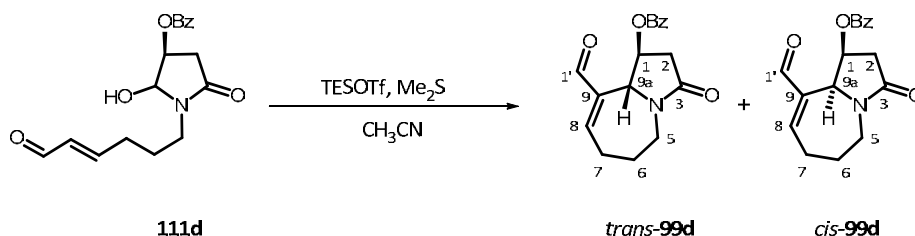


Prepared following the *General Procedure for Morita Baylis Hillman Reaction*, using **111c** (38 mg, 128 μmol), CH_3CN (1.3 ml), Me_2S (14 μl , 192 μmol), TESOTf (86 μl , 320 μmol). Flash chromatography (hexanes/EtOAc, 2:1 to EtOAc 100%) of the crude afforded a diastereomeric mixture of **99c** (20 mg, 72 μmol , 56%) as a brown oil.

Physical and spectroscopic data of **99c**:

IR (ATR): 2925, 1709, 1400, 1281, 1146, 754, 630 cm^{-1} . **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ 9.42 (s, 1H: $\text{H}_{1'-\text{trans}}$); 9.38 (s, 1H: $\text{H}_{1'-\text{cis}}$); 7.01 (dd, $J_{8,7} = 8.3$ Hz, $J_{8,7} = 6.0$ Hz, 1H: $\text{H}_{8-\text{cis}}$); 6.97 (ddd, $J_{8,7} = 8.3$ Hz, $J_{8,7} = 6.0$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H: $\text{H}_{8-\text{trans}}$); 5.51 (dd, $J_{1,2} = 5.7$ Hz, $J_{1,9a} = 5.1$ Hz, 1H: $\text{H}_{1-\text{cis}}$); 5.31 (dt, $J_{1,2} = 7.3$ Hz, $J_{1,9a} = J_{1,2} = 3.2$ Hz, 1H: $\text{H}_{1-\text{trans}}$); 4.92 (bd, $J_{1,9a} = 5.1$ Hz, 1H: $\text{H}_{9a-\text{cis}}$); 4.66 (bs, 1H: $\text{H}_{9a-\text{trans}}$); 4.33-4.14 (m, 2H: $\text{H}_{5-\text{cis}}$, $\text{H}_{5-\text{trans}}$); 2.97 (dt, $J = 14.3$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 1H: H_5); 2.90-2.74 (m, 4H: H_5 , 2H_2 , H_7); 2.57-2.35 (m, 5H: 3H_7 , 2H_2); 2.26-2.11 (m, 2H: $\text{H}_{6-\text{cis}}$, $\text{H}_{6-\text{trans}}$); 1.90-1.72 (m, 2H: $\text{H}_{6-\text{cis}}$, $\text{H}_{6-\text{trans}}$); 1.24 (s, 9H: $(\text{CH}_3)_3\text{C}_{\text{trans}}$); 1.24 (s, 9H: $(\text{CH}_3)_3\text{C}_{\text{cis}}$). **HRMS** (ESI+): calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4$: 302.1363 [$\text{M}+\text{Na}^+$]; found 303.1366. **COSY** was recorded.

Synthesis of (1S)-9-formyl-3-oxo-2,3,5,6,7,9a-hexahydro-1H-pyrrolo[1,2-a]azepin-1-yl benzoate, **99d**



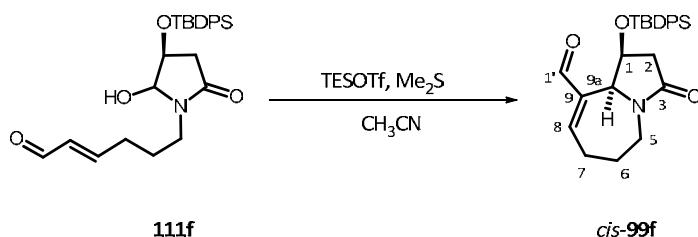
Prepared following the *General Procedure for Morita Baylis Hillman Reaction*, using **111d** (45 mg, 142 μmol), CH_3CN (1.5 ml), Me_2S (15 μl , 213 μmol), TESOTf (95 μl , 355 μmol). Flash

chromatography (hexanes/EtOAc, 2:1 to EtOAc 100%) of the crude mixture afforded **99d** (27 mg, 90 μ mol, 63%) as a brown oil.

Physical and spectroscopic data of **99d**:

IR (ATR): 2921, 2850, 1719, 1685, 1452, 1274, 1111, 758, 714, 631 cm^{-1} . **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ 9.45 (s, 1H: $\text{H}_{1'-\text{trans}}$); 9.36 (s, 1H: $\text{H}_{1'-\text{cis}}$); 8.06 (d, $J_{\text{orto,meta}} = 7.5$ Hz, 2H: $2\text{H}_{\text{orto-trans}}$); 7.90 (d, $J_{\text{orto,meta}} = 7.5$ Hz, 2H: $2\text{H}_{\text{orto-cis}}$); 7.61-7.54 (m, 2H: $\text{H}_{\text{para-cis}}$, $\text{H}_{\text{para-trans}}$); 7.50-7.41 (m, 4H: $2\text{H}_{\text{meta-cis}}$, $2\text{H}_{\text{meta-trans}}$); 7.04-6.97 (m, 2H: $\text{H}_{8-\text{cis}}$, $\text{H}_{8-\text{trans}}$); 5.82 (t, $J_{1,2} = J_{1,9a} = 4.9$ Hz, 1H: $\text{H}_{1-\text{cis}}$); 5.61 (dt, $J_{1,2} = 7.0$ Hz, $J_{1,9a} = J_{1,2} = 2.8$ Hz, 1H: $\text{H}_{1-\text{trans}}$); 5.03 (bd, $J_{9a,1} = 4.9$ Hz, 1H: $\text{H}_{9a-\text{cis}}$); 4.84 (bs, 1H: $\text{H}_{9a-\text{trans}}$); 4.34-4.19 (m, 2H: $\text{H}_{5-\text{cis}}$, $\text{H}_{5-\text{trans}}$); 3.07-2.82 (m, 5H: $\text{H}_{5-\text{cis}}$, $\text{H}_{5-\text{trans}}$, $\text{H}_{2-\text{cis}}$, $\text{H}_{2-\text{trans}}$, H_7); 2.65 (d, $J_{2,2} = 17.7$ Hz, 1H: $\text{H}_{2-\text{cis}}$); 2.59 (dd, $J_{2,2} = 18.1$ Hz, $J_{2,1} = 2.8$ Hz, 1H: $\text{H}_{2-\text{trans}}$); 2.55-2.33 (m, 3H: 3H_7); 2.26-2.15 (m, 2H: $\text{H}_{6-\text{cis}}$, $\text{H}_{6-\text{trans}}$); 1.91-1.78 (m, 2H: $\text{H}_{6-\text{cis}}$, $\text{H}_{6-\text{trans}}$). **HRMS** (ESI+): calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4$: 322.1050 $[\text{M}+\text{Na}^+]$; found 322.1049. **COSY** was recorded.

Synthesis of (1S,9aS)-1-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-3-oxo-2,3,5,6,7,9a-hexahydro-1H-pyrrolo[1,2-*a*]azepine-9-carbaldehyde, *cis*-99f****



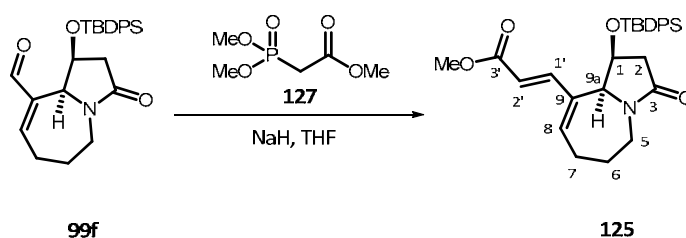
Prepared following the *General Procedure for Morita Baylis Hillman Reaction*, using **111f** (1.23 g, 2.72 mmol), CH_3CN (27 ml), Me_2S (300 μ l, 4.09 mmol), TESOTf (1.83 ml, 6.80 mmol). Flash chromatography (hexanes/EtOAc, 2:1 to EtOAc 100%) of the crude mixture afforded *cis* diastereoisomer of **99f** (800 mg, 1.85 mmol, 68%) as a pale yellow solid.

Physical and spectroscopic data of *cis*-**99f**:

m. p. = 95-98 $^\circ\text{C}$ $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 63.2$ (c 1.08, CHCl_3). **IR** (ATR): 2931, 2857, 1679, 1427, 1220, 1179, 1105, 1065, 939, 822, 703 cm^{-1} . **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ 9.28 (s, 1H: $\text{H}_{1'}$); 7.61-7.52 (m, 4H_{Ar}); 7.47-7.36 (m, 6H_{Ar}); 7.01 (dd, $J_{8,7} = 8.4$ Hz, $J_{8,7} = 5.8$ Hz, 1H: H_8); 4.68 (bd, $J_{9a,1} = 4.5$ Hz, 1H: H_{9a}); 4.62 (t, $J_{1,2} = J_{1,9a} = 6.5$ Hz, 1H: H_1); 4.15 (dd, $J_{5,5} = 14.2$ Hz, $J_{5,6} = 7.8$ Hz, 1H: H_5); 3.13-3.03 (m, 1H: H_7); 2.76 (ddd, $J_{5,5} = 14.3$ Hz, $J_{5,6} = 10.8$ Hz, $J_{5,6} = 6.9$ Hz, 1H: H_5); 2.44-2.35 (m, 1H: H_7); 2.36 (dd, $J_{2,2} = 17.2$ Hz, $J_{2,1} = 4.5$ Hz, 1H: H_2); 2.29-2.20 (m, 1H: H_6); 2.27 (d, $J_{2,2} = 17.2$ Hz, 1H: H_2); 1.85-1.76 (m, 1H:

H₆); 0.99 (s, 9H: (CH₃)₃C). **¹H-NMR** (400 MHz, C₆D₆): δ 9.20 (s, 1H: H_{1'}); 7.78-7.62 (m, 4H_{Ar}); 7.36-7.29 (m, 6H_{Ar}); 6.26 (dd, *J*_{8,7} = 8.5 Hz, *J*_{8,7} = 5.9 Hz, 1H: H₈); 4.60 (t, *J*_{1,2} = *J*_{1,9a} = 4.7 Hz, 1H: H₁); 4.43 (bd, *J*_{9a,1} = 4.5 Hz, 1H: H_{9a}); 4.12 (dd, *J*_{5,5} = 14.0 Hz, *J*_{5,6} = 7.1 Hz, 1H: H₅); 3.00-2.78 (m, 1H: H₇); 2.32 (d, *J*_{2,2} = 16.9 Hz, 1H: H₂); 2.24 (ddd, *J*_{5,5} = 14.0 Hz, *J*_{5,6} = 10.7 Hz, *J*_{5,6} = 6.7 Hz, 1H: H₅); 2.07-1.96 (m, 1H: H₆); 1.93 (dd, *J*_{2,2} = 16.9 Hz, *J*_{2,1} = 5.1 Hz, 1H: H₂); 1.85-1.77 (m, 1H: H₇); 1.32-1.18 (m, 1H: H₆); 1.12 (s, 9H: (CH₃)₃C). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 192.9 (C_{1'}), 172.6 (C₃), 154.9 (C₈), 140.2 (C₉), 135.9 (2C_{Ar}), 135.7 (2C_{Ar}), 133.2 (C_{ipso}), 132.2 (C_{ipso}), 130.0 (C_{para}), 129.9 (C_{para}), 127.7 (2C_{Ar}), 127.7 (2C_{Ar}), 69.4 (C₁), 64.8 (C_{9a}), 41.0 (C₂), 37.9 (C₅), 26.8 (3C: (CH₃)₃C), 23.8, 23.6 (C₆/C₇), 19.1 ((CH₃)₃C). **¹³C-NMR** (100 MHz, C₆D₆): δ 192.2 (C_{1'}), 171.1 (C₃), 153.5 (C₈), 140.7 (C₉), 136.0 (2C_{Ar}), 135.8 (2C_{Ar}), 133.7 (C_{ipso}), 132.5 (C_{ipso}), 129.9 (C_{para}), 129.9 (C_{para}), 127.8 (2C_{Ar}), 127.8 (2C_{Ar}), 69.7 (C₁), 64.3 (C_{9a}), 40.5 (C₂), 37.5 (C₅), 26.7 (3C: (CH₃)₃C), 23.8, 23.7 (C₆/C₇), 19.0 ((CH₃)₃C). **HRMS** (ESI⁺): calcd for C₂₆H₃₁NO₃Si: 456.1965 [M+Na⁺]; found 456.1973. **COSY, NOESY, DEPT135**, selective n.O.e and **¹H/¹³C** correlation were recorded.

Synthesis of methyl-(2E)-3-((1S, 9aS)-1-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-3-oxo-2,3,5,6,7,9a-hexahydro-1H-pyrrolo[1,2-*a*]azepin-9-yl)acrylate, **125**

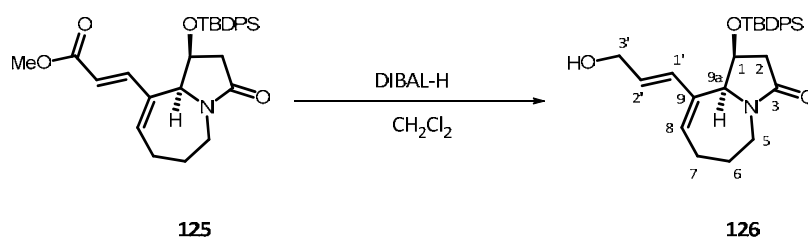


To a solution of aldehyde **99f** (123 mg, 284 μmol) in dry THF (2 ml) at 0 °C under nitrogen atmosphere was added a solution of sodium hydride (17 mg, 425 μmol) and trimethoxyphosphorylacetate **127** (60 μl, 371 μmol) in dry THF (4 ml) under nitrogen atmosphere. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. After this time, the reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl solution (7 ml) and the mixture was extracted with Et₂O (7 ml). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 7 ml). Organic fractions were combined and washed with 5% NaOH solution (3 x 10 ml), dried with MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography (hexanes/EtOAc, 4:1 to EtOAc 100%) affording ester **125** (115 mg, 235 μmol, 83%) as a yellow solid.

Physical and spectroscopic data of 125:

m. p. = 151-155 °C [α]_D²⁰ = 116.3 (c 1.05, CHCl₃). **IR** (ATR): 2925, 2854, 1696, 1625, 1429, 1220, 1269, 1179, 1082, 940, 798, 704 cm⁻¹. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 7.60 (d, $J_{ortho,meta}$ = 6.2 Hz, 2H: 2H_{ortho}); 7.50 (d, $J_{ortho,meta}$ = 6.5 Hz, 2H: 2H_{ortho}); 7.43-7.28 (m, 6H_{Ar}); 7.25 (d, $J_{1',2'}$ = 16.1 Hz, 1H: H_{1'}); 6.58 (dd, $J_{8,7}$ = 8.9 Hz, $J_{8,7}$ = 6.5 Hz, 1H: H₈); 5.56 (d, $J_{2',1'}$ = 16.1 Hz, 1H: H_{2'}); 4.50 (t, $J_{1,2}$ = $J_{1,9a}$ = 4.2 Hz, 1H: H₁); 4.45 (d, $J_{9a,1}$ = 4.2 Hz, 1H: H_{9a}); 4.08 (dd, $J_{5,5}$ = 14.0 Hz, $J_{5,6}$ = 8.3 Hz, 1H: H₅); 3.77 (s, 3H: CH₃O); 2.98 (tt, $J_{7,7}$ = $J_{7,6}$ = 13.4 Hz, $J_{7,8}$ = $J_{7,6}$ = 6.5 Hz, 1H: H₇); 2.83 (ddd, $J_{5,5}$ = 14.0 Hz, $J_{5,6}$ = 10.8 Hz, $J_{5,6}$ = 7.6 Hz, 1H: H₅); 2.33 (dd, $J_{2,2}$ = 17.1 Hz, $J_{2,1}$ = 4.2 Hz, 1H: H₂); 2.26 (d, $J_{2,2}$ = 17.1 Hz, 1H: H₂); 2.22-2.10 (m, 2H: H₇, H₆); 1.69 (tt, J = 13.3 Hz, J = 6.5 Hz, 1H: H₆); 0.97 (s, 9H: (CH₃)₃C). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 172.4 (C_{3'}), 167.1 (C₃), 146.3 (C_{1'}), 143.8 (C₈), 136.1 (2C_{Ar}), 135.9 (2C_{Ar}), 133.4 (C₉), 133.2 (C_{ipso}), 132.0 (C_{ipso}), 129.9 (2C_{para}), 127.7 (2C_{Ar}), 127.5 (2C_{Ar}), 115.0 (C_{2'}), 69.1 (C₁), 67.0 (C_{9a}), 51.5 (CH₃O) 41.1 (C₂), 37.9 (C₅), 26.7 (3C: (CH₃)₃C), 23.6, 23.0 (C₆/C₇), 19.0 ((CH₃)₃C). **HRMS** (ESI⁺): calcd for C₂₉H₃₅NO₄Si: 512.2228 [M+Na⁺]; found 512.2227. **COSY**, **DEPT135** and **¹H/¹³C** correlation were recorded.

Synthesis of (1S,9aS)-1-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-9-[(1*E*)-3-hydroxyprop-1-en-1-yl]-1,2,5,6,7,9a-hexahydro-3*H*-pyrrolo[1,2-*a*]azepin-3-one, 126

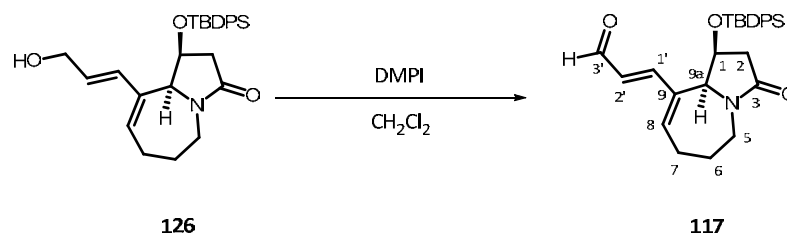


In a schlenk vessel, ester **125** (115 mg, 778 μ mol) was solved in dry CH₂Cl₂ (2.3 ml) and the resulting solution was cooled down to -78 °C under nitrogen atmosphere. A solution of DIBAL-H (1M in CH₂Cl₂, 940 μ l, 940 μ mol) was added dropwise and the mixture was stirred 1.5 h at this temperature. Then, the reaction was quenched with a saturated aqueous solution of Rochelle's salt (2 ml). The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 15 min. The layers were separated and the aqueous one was extracted with CH₂Cl₂ (4 x 3 ml). The organic extracts were combined, dried with anhydrous MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 2:1 to EtOAc 100%) to obtain alcohol **126** (92 mg, 200 μ mol, 85%) as a yellow oil.

Physical and spectroscopic data of **126**:

$[\alpha]_D^{20} = 89.9$ (*c* 1.65, CHCl₃). IR (ATR): 3371, 2930, 2857, 1672, 1427, 1110, 940, 746, 704, 632 cm⁻¹. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.66-7.52 (m, 4H_{Ar}); 7.46-7.30 (m, 6H_{Ar}); 6.19 (d, *J*_{1',2'} = 16.2 Hz, 1H: H_{1'}); 6.11 (dd, *J*_{8,7} = 9.0 Hz, *J*_{8,7} = 6.3 Hz, 1H: H₈); 5.51 (dt, *J*_{2',1'} = 16.2 Hz, *J*_{2',3'} = 5.8 Hz, 1H: H_{2'}); 4.50 (t, *J*_{1,2} = *J*_{1,9a} = 4.3 Hz, 1H: H₁); 4.49 (d, *J*_{9a,1} = 4.3 Hz, 1H: H_{9a}); 4.11 (d, *J*_{3',2'} = 5.8 Hz, 2H: 2H_{3'}); 4.06. (dd, *J*_{5,5} = 14.0 Hz, *J*_{5,6} = 8.3 Hz, 1H: H₅); 2.99-2.79 (m, 2H: H₇, H₅); 2.30 (dd, *J*_{2,2} = 17.0 Hz, *J*_{2,1} = 4.3 Hz, 1H: H₂); 2.23 (d, *J*_{2,2} = 17.0 Hz, 1H: H₂) 2.17-2.00 (m, 2H: H₆, H₇); 1.76-1.55 (m, 1H: H₆); 0.99 (s, 9H: (CH₃)₃C). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 172.5 (C₃), 136.2 (2C_{Ar}), 135.9 (2C_{Ar}), 134.7 (C₈), 133.4 (2C_{ipso}), 133.4 (C_{1'}), 132.5 (C₉), 129.8 (2C_{para}), 127.7 (2C_{Ar}), 127.4 (2C_{Ar}), 125.3 (C_{2'}), 69.3 (C₁), 67.5 (C_{9a}), 63.6 (C_{3'}), 41.3 (C₂), 38.1 (C₅), 26.7 (3C: (CH₃)₃C), 24.0 (C₆), 22.4 (C₇), 19.0 ((CH₃)₃C). HRMS (ESI+): calcd for C₂₈H₃₅NO₃Si: 462.2459 [M+H⁺]; found 462.2448. COSY, DEPT135 and ¹H/¹³C correlation were recorded.

Synthesis of (2*E*)-3-((1*S*,9*aS*)-1-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-3-oxo-2,3,5,6,7,9*a*-hexahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]azepin-9-yl)acrylaldehyde, **117**



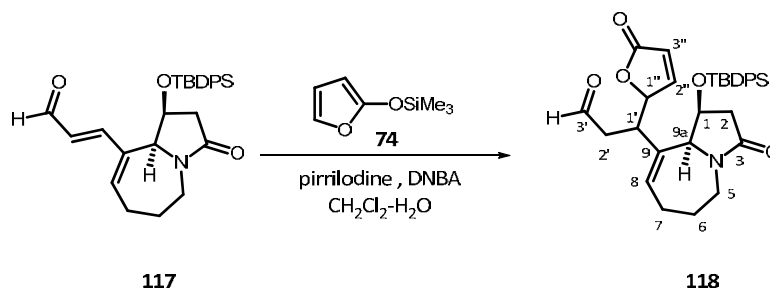
To a solution of alcohol **126** (92 mg, 199 μmol) in dry CH₂Cl₂ (2 ml) under nitrogen atmosphere was added DMPI (102 mg, 239 μmol) slowly at room temperature and stirred for 1 h at this temperature. After this time, the reaction was quenched with 1 ml of a solution prepared by the addition of Na₂S₂O₃ (17 g) to a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (90 ml) and the mixture was stirred for 15 min. The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 4 ml) and the combined organic extracts were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under vacuum. Flash column chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 2:1 to EtOAc 100%) of the resulting oil provided aldehyde **117** (81 mg, 177 μmol, 89%) as a yellow solid.

Physical and spectroscopic data of **117**:

m. p. = 84-87 °C $[\alpha]_D^{20} = 75.9$ (*c* 0.70, CHCl₃). IR (ATR): 2931, 2858, 1678, 1427, 1361, 1110, 938, 703, 611 cm⁻¹. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.44 (d, *J*_{3',2'} = 7.5 Hz, 1H: H_{3'}); 7.66-7.56 (m, 2H_{Ar}); 7.55-7.49 (m, 2H_{Ar}); 7.48-7.30 (m, 6H_{Ar}); 6.94 (d, *J*_{1',2'} = 16.0 Hz, 1H: H_{1'}); 6.11 (dd, *J*_{8,7} = 9.0 Hz, *J*_{8,7}

= 6.4 Hz, 1H: H₈); 5.84 (dd, $J_{2',3'} = 16.0$ Hz, $J_{2',1'} = 7.5$ Hz, 1H: H_{2'}); 4.57 (bt, $J_{1,2} = J_{1,9a} = 4.1$ Hz, 1H: H₁); 4.48 (bd, $J_{9a,1} = 4.1$ Hz, 1H: H_{9a}); 4.12 (dd, $J_{5,5} = 14.0$ Hz, $J_{5,6} = 8.5$ Hz, 1H: H₅); 3.03 (tt, $J = 14.0$ Hz, $J = 7.1$ Hz, 1H: H₇); 2.86 (ddd, $J = 14.0$ Hz, $J = 10.8$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H: H₅); 2.41 (dd, $J_{2,2} = 17.1$ Hz, $J_{2,1} = 4.1$ Hz, 1H: H₂); 2.36 (d, $J_{2,2} = 17.1$ Hz, 1H: H₂); 2.31-2.14 (m, 2H: H₇, H₆); 1.73 (tt, $J = 12.7$ Hz, $J = 5.9$ Hz, 1H: H₆); 0.99 (s, 9H: (CH₃)₃C). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 193.3 (C_{3'}), 172.4 (C₃), 153.7 (C_{1'}), 145.9 (C₈), 136.0 (2C_{Ar}), 135.8 (2C_{Ar}), 134.0 (C₉), 133.0 (C_{ipso}), 131.9 (C_{ipso}), 130.1 (C_{para}), 130.0 (C_{para}), 127.8 (2C_{Ar}), 127.7 (2C_{Ar}), 126.0 (C_{2'}), 69.1 (C₁), 67.0 (C_{9a}), 41.2 (C₂), 37.9 (C₅), 26.8 (3C: (CH₃)₃C), 23.5, 23.3 (C₆/C₇), 19.0 ((CH₃)₃C). HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₈H₃₃NO₃Si: 505.2014 [M+Na⁺]; found 505.2017. COSY, DEPT135 and ¹H/¹³C correlation were recorded.

Synthesis of 3-((1*S*,9*aS*)-1-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-3-oxo-2,3,5,6,7,9*a*-hexahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*σ*]azepin-9-yl)-3-(5-oxo-2,5-dihydro-2-furanyl)propanal, **118**



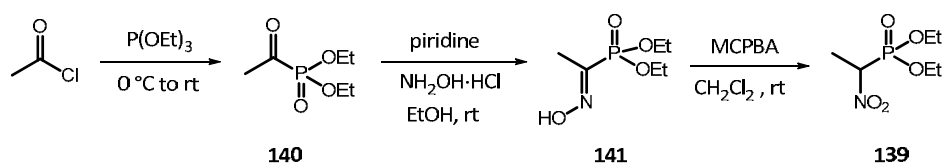
Aldehyde **117** (20 mg, 103 μmol) were added to a solution of pyrrolidine (5 mg, 20 μmol) and DNBA (4 mg, 21 μmol) in CH₂Cl₂ (0.6 ml) at -20 °C. Then, H₂O (4 μl, 200 μmol) was added to the mixture and stirred for 5 min before the addition of furane **74** (25 μl, 151 μmol). The mixture was stirred overnight at -20 °C and then, it was warmed to -10 °C and stirred during 48 h at this temperature. After this time, the mixture was quenched with silica, filtrated and the silica washed with CH₂Cl₂ (5 ml). The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc:MeOH, 10:1) to furnish the aldehyde **118** (5 mg, 10 μmol, 10%) as a yellowish syrup.

Spectroscopic data of **118**:

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 9.51 (s, 1H: H_{3'}); 7.67-7.57 (m, 4H_{Ar}); 7.49-7.36 (m, 7H: 6H_{Ar}, H_{2''}); 6.17 (dd, $J_{3'',2''} = 5.8$ Hz, $J_{3'',1''} = 2.1$ Hz, 1H: H_{3''}); 5.88 (dd, $J_{8,7} = 9.0$ Hz, $J_{8,7} = 6.3$ Hz, 1H: H₈); 5.05 (dd, $J = 3.5$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H: H_{1''}); 4.37 (bt, $J_{1,2} = J_{1,9a} = 3.9$ Hz, 1H: H₁); 4.20 (bd, $J_{9a,1} = 3.9$ Hz, 1H: H_{9a}); 4.14-3.99 (m, 1H: H₅); 3.23-1.91 (m, 10H: 2H₇, 2H₂, H₅, 2H₆, 2H_{2'}, H_{1'}); 1.05 (s, 9H: (CH₃)₃C).

Synthesis of diethyl(1-nitroethyl)phosphonate, 139

Was synthesized by following the literature procedure using following sequence.⁶⁸

**Diethylacetylphosphonate, 140**

Acetyl chloride (70 mmol, 5 ml) was taken in a dried flask and cooled to 0 °C. Triethylphosphite (58.3 mmol, 10 ml) was added dropwise and the reaction mixture was brought to room temperature and stirred for 24 h. Reaction mixture was concentrated under vacuum and crude product was used for next step without purification.

1-Hydroxyiminophosphonate, 141

To the solution of crude diethylacetylphosphonate **140** (25 mmol, 4.5 g) in ethanol (7 ml), hydroxylamine hydrochloride (31.6 mmol, 2.2 g) was added followed by pyridine (42.1 mmol, 3.5 ml). The reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h. Then, it was concentrated under reduced pressure, and the crude residue was dissolved in CH₂Cl₂ (100 ml) and washed with 3 N HCl (2 x 20 ml), water (20 ml) and brine (20 ml). Organic phase was dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude was used for the next step without purification.

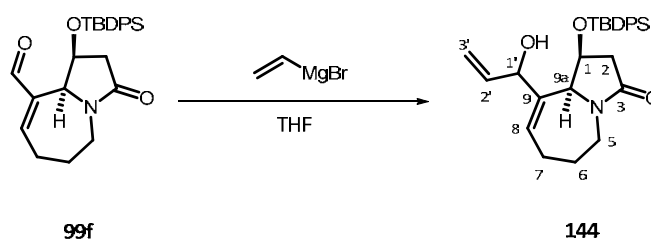
Diethyl(1-nitroethyl)phosphonate, 139

To the solution of crude 1-hydroxyiminophosphonate **141** (22.3 mmol, 4.3 g) in CH₂Cl₂ (45 ml), was added MCPBA (35.4 mmol, 6.1 g). After 24 h, solid precipitates out and was dissolved by addition of CH₂Cl₂ (25 ml) and the stirring was continued for 90 h. Reaction mixture was washed with the mixture of saturated aqueous NaHCO₃ and 10% aqueous Na₂S₂O₃ (2 x 50 ml), brine (100 ml). Organic phase was dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography over silica gel (CH₂Cl₂/EtOAc, 96:4) afforded nitrophosphonate **139** as a yellow oil (1.37 g, 7.02 mmol, 30% yield over three steps).

Spectroscopic data of 139:

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 5.00 (dq, $J = 15.6$ Hz, $J = 7.2$ Hz 1H: CH_3CH); 4.35-4.13 (m, 4H: $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 1.81 (dd, $J = 16.2$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 3H: CH_3CH); 1.37 (tdd, $J = 7.1$ Hz, $J = 3.6$ Hz, $J = 0.7$ Hz, 6H: $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$).

Synthesis of (1*S*,9*aS*)-1-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-9-(1-hydroxyprop-2-en-1-yl)-1,2,5,6,7,9*a*-hexahydro-3*H*-pyrrolo[1,2-*a*]azepin-3-one, 144



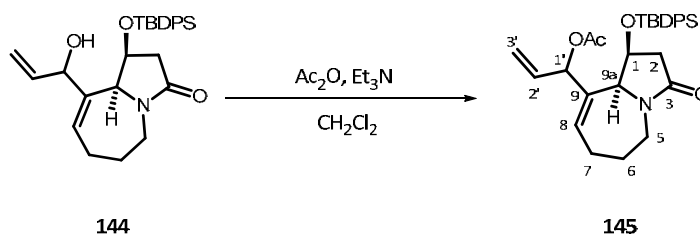
In a schlenk vessel aldehyde **99f** (100 mg, 231 μmol) was solved in dry THF (1.8 ml) and the resulting solution was cooled down to 0 $^\circ\text{C}$ under nitrogen atmosphere. A solution of magnesium bromide (1M in THF, 350 μl , 350 μmol) was added dropwise and the mixture was stirred 1 h at this temperature. Then, the reaction was quenched with a saturated aqueous NH_4Cl solution (2 ml) and diluted with Et_2O (2 ml). The layers were separated and the aqueous one was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 3 ml). The organic fractions were combined, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/ EtOAc , 2:1 to EtOAc 100%) to obtain alcohol **144** (94 mg, 204 μmol , 87%) as a brown oil.

Physical and spectroscopic data of 144:

$[\alpha]_D^{20} = 13.1$ (c 1.14, CHCl_3). IR (ATR): 3333, 2932, 2857, 1670, 1427, 1360, 1178, 1110, 1063, 938, 704, 610 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.75-7.61 (m, 4 H_{Ar}); 7.51-7.34 (m, 6 H_{Ar}); 6.02 (dd, $J_{8,7} = 9.0$ Hz, $J_{8,7} = 5.9$ Hz, 1H: H_8); 5.84 (ddd, $J_{2',3'} = 17.2$ Hz, $J_{2',3'} = 10.5$ Hz, $J_{2',1'} = 4.5$ Hz, 1H: $\text{H}_{2'}$); 5.28 (dt, $J_{3',2'} = 17.2$ Hz, $J_{3',3'} = J_{3',1'} = 1.5$ Hz, 1H: $\text{H}_{3'}$); 5.15 (dt, $J_{3',2'} = 10.5$ Hz, $J_{3',3'} = J_{3',1'} = 1.5$ Hz, 1H: $\text{H}_{3'}$); 4.54 (bd, $J_{1',2'} = 4.5$ Hz, 1H: $\text{H}_{1'}$); 4.51-4.44 (m, 1H: H_{11}); 4.23 (d, $J_{9a,1} = 4.5$ Hz, 1H: H_{9a}); 4.06. (dd, $J = 14.0$ Hz, $J = 8.3$ Hz, 1H: H_5); 3.05-2.75 (m, 2H: H_7 , H_5); 2.40-2.32 (m, 2H: 2H_2); 2.20-1.92 (m, 2H: H_6 , H_7); 1.75-1.49 (m, 1H: H_6); 1.07 (s, 9H: $(\text{CH}_3)_3\text{C}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 173.0 (C_3), 139.4 ($\text{C}_{2'}$), 137.6 (C_9), 136.5 (2C_{Ar}), 136.4 (2C_{Ar}), 133.6 (C_{ipso}), 133.6 (C_{ipso}), 130.5 (C_{para}), 130.5 (C_{para}), 130.0 (C_8), 128.2 (2C_{Ar}), 128.2 (2C_{Ar}), 115.4 ($\text{C}_{3'}$), 76.6 ($\text{C}_{1'}$), 72.1 (C_1), 67.1 (C_{9a}), 42.0 (C_2), 38.2 (C_5),

26.4 (3C: (CH₃)₃C), 24.2 (C₆), 22.2 (C₇), 19.6 ((CH₃)₃C). **HRMS** (ESI⁺): calcd for C₂₈H₃₅NO₃Si: 484.2278 [M+Na⁺]; found 484.2290. **COSY**, **DEPT135** and ¹H/¹³C correlation were recorded.

Synthesis of 1-((1*S*,9*aS*)-1-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-3-oxo-2,3,5,6,7,9*a*-hexahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]azepin-9-yl)-2-propenyl acetate, **145**

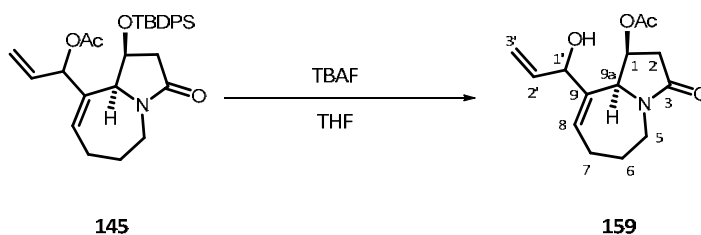


To a solution of alcohol **144** (128 mg, 280 μmol) in dry CH₂Cl₂ (2 ml) at 0 °C were added successively Ac₂O (66 μl, 690 μmol), DMAP (15 mg, 120 μmol) and Et₃N (96 μl, 690 μmol) and the resulting mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 15 min at this temperature. After this time, the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ solution (2 ml) and water (2 ml). Then, the layers were separated and the aqueous one was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 3 ml). The organic fractions were combined, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 2:1 to EtOAc 100%) to obtain acetate **145** (131 mg, 260 μmol, 93%) as a brown oil.

Physical and spectroscopic data of **145**:

[α]_D²⁰ = 35.7 (*c* 1.06, CHCl₃). **IR** (ATR): 2932, 2858, 1672, 1427, 1362, 1227, 1105, 937, 822, 702, 609 cm⁻¹. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 7.66-7.56 (m, 4H_{Ar}); 7.47-7.32 (m, 6H_{Ar}); 6.18 (dd, *J*_{8,7} = 8.8 Hz, *J*_{8,7} = 6.3 Hz, 1H: H₈); 5.85-5.73 (m, 2H: H₂, H_{1'}); 5.22-5.11 (m, 2H: 2H_{3'}); 4.54 (t, *J*_{1,2} = *J*_{1,9a} = 4.0 Hz, 1H: H₁); 4.15 (d, *J*_{9a,1} = 4.0 Hz, 1H: H_{9a}); 4.05. (dd, *J* = 14.0 Hz, *J* = 8.3 Hz, 1H: H₅); 2.99 (tt, *J* = 13.4 Hz, *J* = 6.6 Hz, 1H: H₇); 2.84 (ddd, *J* = 14.0 Hz, *J* = 10.9 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H: H₅); 2.31-2.17 (m, 2H: 2H₂); 2.14-1.98 (m, 2H: H₆, H₇); 1.75 (s, 3H: CH₃CO); 1.63 (tt, *J* = 13.2 Hz, *J* = 6.8 Hz, 1H: H₆); 1.02 (s, 9H: (CH₃)₃C). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 172.3 (C₃), 169.5 (CH₃CO), 135.9 (2C_{Ar}), 135.8 (2C_{Ar}), 135.2 (C_{2'}), 133.4 (C_{ipso}), 133.3 (C_{ipso}), 132.8 (C₉), 132.1 (C₈), 129.9 (C_{para}), 129.9 (C_{para}), 127.8 (2C_{Ar}), 127.8 (2C_{Ar}), 116.4 (C_{3'}), 77.0 (C_{1'}), 71.4 (C₁), 66.9 (C_{9a}), 41.5 (C₂), 37.7 (C₅), 26.8 (3C: (CH₃)₃C), 23.6 (C₆), 21.8 (C₇), 20.8 (CH₃CO), 18.9 ((CH₃)₃C). **HRMS** (ESI⁺): calcd for C₃₀H₃₇NO₄Si: 526.2384 [M+Na⁺]; found 526.2391. **COSY**, **DEPT135** and ¹H/¹³C correlation were recorded.

Synthesis of (1*S*,9*aS*)-9-(1-hydroxy-2-propenyl)-3-oxo-2,3,5,6,7,9*a*-hexahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]zepin-1-yl acetate, **159**

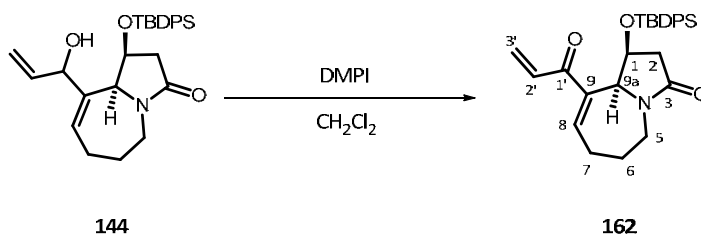


To a solution of acetate **145** (95 mg, 189 μmol) in dry THF (2 ml) was added TBAF (1M in THF, 570 μl , 570 μmol) and the resulting mixture was heated to 60 $^{\circ}\text{C}$ and stirred for 3 h at this temperature. After this time, the solvent was removed and the residue was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc 100%) to obtain acetate **159** (16.3 mg, 57 μmol , 30%) as a brown oil.

Physical and spectroscopic data of **159**:

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -50.6$ (c 1.05, CHCl_3). IR (ATR): 3384, 2924, 2853, 1728, 1673, 1373, 1236, 1040, 632 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.94 (dd, $J_{8,7} = 8.9$ Hz, $J_{8,7} = 6.4$ Hz, 1H: H_8); 5.81 (ddd, $J_{2',3'} = 17.2$ Hz, $J_{2',3'} = 10.6$ Hz, $J_{2',1'} = 4.0$ Hz, 1H: $\text{H}_{2'}$); 5.48 (dd, $J_{1,2} = 4.8$ Hz, $J_{1,9a} = 3.6$ Hz, 1H: H_1); 5.40 (dt, $J_{3',2'} = 17.2$ Hz, $J_{3',3'} = J_{3',1'} = 1.8$ Hz, 1H: $\text{H}_{3'}$); 5.20 (dt, $J_{3',2'} = 10.6$ Hz, $J_{3',3'} = J_{3',1'} = 1.8$ Hz, 1H: $\text{H}_{3'}$); 4.67-4.65 (m, 1H: $\text{H}_{1'}$); 4.44 (d, $J_{9a,1} = 3.6$ Hz, 1H: H_{9a}); 4.01. (dd, $J = 14.0$ Hz, $J = 8.3$ Hz, 1H: H_5); 2.83-2.75 (m, 1H: H_5); 2.79 (dd, $J_{2,2} = 17.2$ Hz, $J_{2,1} = 4.8$ Hz, 1H: H_2); 2.62-2.51 (m, 1H: H_7); 2.53 (d, $J_{2,2} = 17.2$ Hz, 1H: H_2); 2.07 (s, 3H: CH_3CO); 2.03-1.92 (m, 2H: H_7 , H_6); 1.66-1.51 (m, 1H: H_6). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 172.3, 171.5 ($\text{C}_3/\text{CH}_3\text{CO}$), 138.7 ($\text{C}_{2'}$), 137.6 (C_9), 129.1 (C_8), 114.8 ($\text{C}_{3'}$), 75.8 ($\text{C}_{1'}$), 73.7 (C_1), 63.9 (C_{9a}), 37.8 (C_2), 37.5 (C_5), 23.3 (C_6), 21.3 (CH_3CO), 21.0 (C_7). HRMS (ESI+): calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_4$: 288.1206 [$\text{M}+\text{Na}^+$]; found 288.1213. COSY, DEPT135 and $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ correlation were recorded.

Synthesis of (1*S*,9*aS*)-9-acryloyl-1-[[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-1,2,5,6,7,9*a*-hexahydro-3*H*-pyrrolo[1,2-*a*]zepin-3-one, **162**

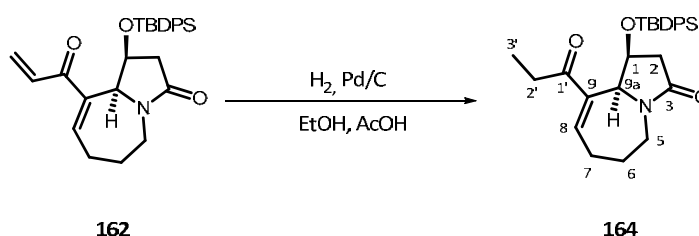


To a solution of alcohol **144** (90 mg, 195 μmol) in dry CH_2Cl_2 (2 ml) under nitrogen atmosphere was added DMPI (100 mg, 234 μmol) slowly at room temperature and stirred for 2 h at this temperature. After this time, the reaction was quenched with 1 ml of a solution prepared by the addition of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (17 g) to a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (90 ml) and the mixture was stirred for 30 min. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 4 ml) and the combined organic extracts were dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 2:1 to EtOAc 100%) to obtain acetone **162** (81 mg, 176 μmol , 90%) as a brown oil.

Physical and spectroscopic data of **162**:

$[\alpha]_D^{20} = 16.3$ (c 1.98, CHCl_3). IR (ATR): 2931, 2857, 1683, 1427, 1362, 1234, 1111, 939, 822, 754, 703, 630 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.71-7.54 (m, 2 H_{Ar}); 7.51-7.30 (m, 9H: 8 H_{Ar} , H_8); 7.05 (dd, $J_{2',3'} = 16.9$ Hz, $J_{2',3'} = 10.5$ Hz, 1H: H_2); 6.34 (dd, $J_{3',2'} = 16.9$ Hz, $J_{3',3'} = 1.8$ Hz, 1H: H_3); 5.81 (dd, $J_{3',2'} = 10.5$ Hz, $J_{3',3'} = 1.8$ Hz, 1H: H_3); 4.93 (d, $J_{9a,1} = 4.7$ Hz, 1H: H_{9a}); 4.65 (t, $J_{1,2} = J_{1,9a} = 4.7$ Hz, 1H: H_1); 4.13. (dd, $J_{5,5} = 14.3$ Hz, $J_{5,6} = 8.4$ Hz, 1H: H_5); 3.10 (tt, $J = 12.3$ Hz, $J = 6.4$ Hz, 1H: H_7); 2.85 (ddd, $J_{5,5} = 14.3$ Hz, $J_{5,6} = 10.5$ Hz, $J_{5,6} = 7.6$ Hz, 1H: H_5); 2.33-2.21 (m, 2H: H_6 , H_7); 2.29 (dd, $J_{2,2} = 17.3$ Hz, $J_{2,1} = 4.7$ Hz, 1H: H_2); 2.17 (d, $J_{2,2} = 17.3$ Hz, 1H: H_2); 1.76 (tt, $J = 13.5$ Hz, $J = 6.2$ Hz, 1H: H_6); 0.98 (s, 9H: $(\text{CH}_3)_3\text{C}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 189.9 (C_1), 172.8 (C_3), 145.4 (C_8), 138.8 (C_9), 135.8 (2C_{Ar}), 135.7 (2C_{Ar}), 133.4 (C_{ipso}), 132.3 (C_{ipso}), 130.6 (C_2), 129.9 (C_{para}), 129.8 (C_{para}), 128.9 (C_3), 127.7 (2C_{Ar}), 127.5 (2C_{Ar}), 70.0 (C_1), 66.4 (C_{9a}), 40.9 (C_2), 37.7 (C_5), 26.8 (3C: $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 23.3 (C_6), 22.3 (C_7), 19.0 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$). HRMS (ESI+): calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{Si}$: 482.2122 [$\text{M}+\text{Na}^+$]; found 482.2127. COSY, DEPT135 and $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ correlation were recorded.

Synthesis of (1S,9aS)-1-[[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-9-propionyl-1,2,5,6,7,9a-hexahydro-3H-pyrrolo[1,2-a]azepin-3-one, **164**



A stirred solution of **162** (45 mg, 98 μmol) in EtOH (1 ml) and AcOH (3 drops) was hydrogenated over Pd/C (10% in wt of Pd, 5 mg, 5 μmol) under 1 atm of H_2 for 24 h. Then, the

catalyst was removed by filtration over Celite® and the solvent was evaporated under reduced pressure to yield acetone **164** (42 mg, 91 μmol, 93%) as a brown oil.

Physical and spectroscopic data of **164**:

$[\alpha]_D^{20} = 20.9$ (*c* 1.13, CHCl₃). IR (ATR): 2929, 2856, 1690, 1427, 1228, 1178, 1111, 939, 755, 704 cm⁻¹. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.62-7.56 (m, 2H_{Ar}); 7.49-7.30 (m, 8H: 8H_{Ar}); 7.27-7.23 (m, 1H: H₈); 4.84 (d, *J*_{9a,1} = 5.0 Hz, 1H: H_{9a}); 4.63 (t, *J*_{1,2} = *J*_{1,9a} = 5.0 Hz, 1H: H₁); 4.09 (dd, *J*_{5,5} = 14.3 Hz, *J*_{5,6} = 8.4 Hz, 1H: H₅); 3.06 (tt, *J* = 12.3 Hz, *J* = 6.4 Hz, 1H: H₇); 2.88-2.71 (m, 2H: H₅, H_{2'}); 2.71-2.59 (m, 1H: H_{2'}); 2.30 (dd, *J*_{2,2} = 17.3 Hz, *J*_{2,1} = 5.0 Hz, 1H: H₂); 2.26-2.13 (m, 2H: H₆, H₇); 2.17 (d, *J*_{2,2} = 17.3 Hz, 1H: H₂); 1.76 (tt, *J* = 13.5 Hz, *J* = 6.2 Hz, 1H: H₆); 1.10 (dd, *J*_{3',2'} = 14.7 Hz, *J*_{3',2'} = 8.5 Hz, 3H: 3H_{3'}); 0.98 (s, 9H: (CH₃)₃C). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 200.4 (C_{1'}), 172.7 (C₃), 143.7 (C₈), 138.0 (C₉), 135.8 (2C_{Ar}), 135.7 (2C_{Ar}), 133.4 (C_{ipso}), 132.5 (C_{ipso}), 129.9 (C_{para}), 129.8 (C_{para}), 127.7 (2C_{Ar}), 127.6 (2C_{Ar}), 70.1 (C₁), 66.4 (C_{9a}), 41.1 (C₂), 37.6 (C₅), 30.0 (C_{2'}), 26.8 (3C: (CH₃)₃C), 23.2 (C₆), 22.4 (C₇), 19.1 ((CH₃)₃C), 8.2 (C_{3'}). HRMS (ESI+): calcd for C₂₈H₃₅NO₃Si: 484.2278 [M+Na⁺]; found 484.2269. COSY, DEPT135 and ¹H/¹³C correlation were recorded.

6. Referències

- ¹ (a) Pilli, R. A.; de Oliveira, M. C. F. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 117-127; (b) Pilli, R. A.; Rosso, G. B.; de Oliveira, M. C. F.; in: *The Alkaloids* (Ed.: G.A. Cordell), Elsevier, New York, **2005**, *62*, 77-173; (c) Greger, H.; *Planta Med.* **2006**, *72*, 99-113; (d) Pilli, R. A.; Rosso, G. B.; de Oliveira, M. C. F.; *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1908-1937.
- ² Alibés, R.; Figueredo, M.; *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2421-2435.
- ³ Shinozaki, H.; Ishida, M. *Brain Res.* **1985**, *334*, 33-40.
- ⁴ Sakata, K.; Aoki, K.; Chang, C.-F.; Sakurai, A.; Tamura, S.; Murakoshi, S. *Agric. Biol. Chem.* **1978**, *42*, 457-463.
- ⁵ Brem, B.; Seger, C.; Pacher, T.; Hofer, O.; Vajrodaya, S.; Greger, H. *J. Agric. Food Chem.* **2002**, *50*, 6383-6388.
- ⁶ (a) Sekine, T.; Ikegami, F.; Fukasawa, N.; Kashiwagi, Y.; Aizawa, T.; Fujii, Y.; Ruangrunsi, N.; Murakoshi, I. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1995**, 391-393; (b) Tip-Pyang, S.; Tangpraputgul, P.; Wiboonpun, N.; Veerachato, G.; Phuwapraisirisan, P.; Sup-Udompol, B. *ACGC Chem. Res. Commun.* **2000**, *12*, 31-35.
- ⁷ Mungkornasawakul, P.; Pyne, S. G.; Jatisatienr, A.; Supyen, D.; Jatisatienr, C.; Lie, W.; Ung, A. T.; Skelton, B. W.; White, A. H. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 675
- ⁸ (a) Chung, H.-S.; Hon, P.-M.; Lin, G.; But, P. P.-H.; Dong, H. *Planta Med.* **2003**, *69*, 914; (b) Xu, Y. T.; Shaw, P. C.; Jiang, R. W.; Hon, P. M.; Chan, Y. M.; But, P. P. *J. Ethnopharmacol.* **2010**, *128*, 679-684; (c) Yang, X. Z.; Zhu, J. Y.; Tang, C. P.; Ke, C. Q.; Lin, G.; Cheng, T. Y.; Rudd, J. A.; Ye, Y. *Planta Med.* **2009**, *75*, 174-177; (d) Wang, W.; Wang, X.; Sun, H.; Dong, W.; Zhang, A. *Fitoterapia*, **2012**, *83*, 1699-1705; (e) Lin, L.-G.; Leung, H. P.-H.; Zhu, J.-Y.; Tang, C.-P.; Ke, C.-Q.; Rudd, J. A.; Ye, Y. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 10155-10161; (f) But, P. P.-H.; Shaw, P.-C.; Jiang, R.-W.; Xu, Y.-T. *Adv. Bot. Res.* **2012**, *62*, 1-33.
- ⁹ A internet existeixen un elevat nombre de portals on es descriuen l'ús i comercialització de productes que contenen extractes d'aquestes plantes.
- ¹⁰ (a) Chunxu, C. CN 1094105 A; (b) Shuili, X. CN 1186604 A.
- ¹¹ Ahaoli, C. CN 1129733 A.
- ¹² (a) Xianliang, H. CN 1247893 A; (b) Xianliang, H. CN 1280176 A; (c) Xianliang, H. CN 280174 A; (d) Minqui, D.; Jihua, X.; Chengjing, W. CN 1301533 A.

¹³ (a) Liren, Z.; Yuebin, Z. CN 1054349 A; (b) Changan, W.; Zhaoming, W.; Na, L.; Xueling, R.; Bangai, Z. CN 1120890 A; (c) Jinfeng, G. CN 1176742 A; (d) Maoxuan, L.; Guangyu, Y. CN 1308871 A.

¹⁴ (a) Hongfen, L. WO 2002078723 A1; (b) Quingyun, M.; Yingchun, C. CN 102552773 A; (c) Hongbo, Z.; Xiaming, Z. CN 102526662 A.

¹⁵ (a) Junrui, M. CN 1265315 A; (b) Lisheng, S. CN 102579928 A; (c) Yanke, L. CN 102166304 B.

¹⁶ **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**, 01/02, 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.; Dutta, 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**, 76, 5026-5035. (ac) Liu, X.-Y.; Wang, F.-P. *Natural Product Communications* **2015**, 10, 1093-1102.

¹⁷⁻³⁶ **Síntesis totals:**

- ¹⁷ **(+)-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.
- ¹⁸ **(±)-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; (f) Frankowski, K. J.; Golden, J. E.; Zeng, Y.; Lei, Y.; Aubé, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6018-6024.
- ¹⁹ **(-)-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; (d) Chen, J.; Chen, J.; Xie, Y.; Zhang, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1024-1027; (e) Fujioka, H.; Nakahara, K.; Kotoku, N.; Ohba, Y.; Nagatomi, Y.; Wang, T.-L.; Sawama, Y.; Murai, K.; Hirano, K.; Oki, T.; Wakamatsu, S.; Kita, Y. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 13861-13870.
- ²⁰ **(±)-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) Bates, R. W.; Sridhar, S. *Synlett.* **2009**, *12*, 1979-1981; (f) Wang, Y.; Zhu, L.; Zhang, Y.; Hong, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2787-2790; (g) Li, Z.; Zhang, L.; Qiu, F. G. *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 52-54.
- ²¹ **(-)-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. 20c; (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.; Wanggren, E.; Somfai, P.; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4246-4249; (i) Honda, T.; Matsukawa, T.; Takahashi, K. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 673-675.
- ²² **(+)-Stemoamida:** Bogliotti, N.; Dalko, P. I.; Cossy, J. *Synlett*, **2006**, 2664-2666.
- ²³ **(±)-Isostemofolina:** Kende, A. S.; Smalley, Jr T. L.; Huang, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7431-7432.
- ²⁴ **(±)-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; (f) Chen, Z.; Chen, Z.; Zhang, Y.-Q.; Tu, Y.-Q.; Zhang, F.-M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 10173-10186.

²⁵ **(-)-Stemospiironina**: (a) Williams, D. R.; Fromhold, M. G.; Earley, J. D. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2721-2724; (b) Bardají, N.; Sánchez-Izquierdo, F.; Alibés, R.; Font, J.; Busqué, F.; Figueredo, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4854-4857.

²⁶ **(-)-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.

²⁷ **(-)-Stemonina**: Williams, D. R.; Shamim, K.; Reddy, J. P.; Amato, G. S.; Shaw, S. M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3361-3364.

²⁸ **(±)-Didehidrostemofolina (asparagamina A) i (±)-isodidehidrostemofolina**: Brüggemann, M.; McDonald, A. I.; Overman, L. E.; Rosen, M. D.; Schwink, L.; Scott, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15284-15285.

²⁹ **(-)-Didehidrotuberostemonina**: mireu ref. 26b.

³⁰ **(±)-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) mireu ref. 18f

³¹ **(±)-Stemonamina i (±)-isostemonamina**: (a) mireu ref. 26d; (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.; Zhang, F.-M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3211-3213; (d) Chen, Z.-H.; Tu, Y.-Q.; Zhang, S.-Y.; Zhang, F.-M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 724-727.

³² **(-)-Sessilifoliamida J**: (a) Liu, X.-K.; Ye, J.-L.; Ruan, Y.-P.; Li, Y.-X.; Huang, P.-Q. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 35-41, (b) Tuo, S.; Liu, X.; Huang, P. *Chin. J. Chem.* **2013**, *31*, 55-62.

³³ **(-)-Sessilifoliamida C**: Hoye, A. T.; Wipf, P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2634-2637.

³⁴ **(±)-Maistemone**: mireu ref. 24e-f.

³⁵ **(±)-Tuberostemospirolina i (±)-Stemona-lactam R**: Fu, J.; Shen, H.; Chang, Y.; Li, C.; Gong, J.; Yang, Z. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 1-9.

³⁶ **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.

³⁷ Fujioka, H.; Koyoku, N.; Sawama, Y.; Kitagawa, H.; Ohba, Y.; Wang, T.-L.; Nagatomi, Y.; Kita, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 952-957.

- ³⁸ Fujioka, H.; Ohba, Y.; Nakahama, K.; Takatsuji, M.; Murai, K.; Ito, M.; Kita, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5605-5608.
- ³⁹ Kakuta, D.; Hitotsuyanagi, Y.; Matsuura, N.; Fukaya, H.; Takeya, K.; *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7779-7786.
- ⁴⁰ Eva Casas, *Tesi Doctoral*, Universitat Autònoma de Barcelona, **2005**.
- ⁴¹ Javier Alonso, *Tesi Doctoral*, Universitat Autònoma de Barcelona, **2005**.
- ⁴² (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.
- ⁴³ Valenta, P.; Drucker, N. A.; Bode, J. W.; Walsh, P. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2117-2119.
- ⁴⁴ (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.
- ⁴⁵ Mhaske, S. B.; Argade, N. P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 9038-9040.
- ⁴⁶ Zabawa, T.P.; Chemler, S.R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2035-2038.
- ⁴⁷ Gagné, M. R.; Stern, C. L.; Marks, T. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 275-294.
- ⁴⁸ Oba, M.; Mita.; Kondo, Y.; Nishiyama, K. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 2961-2966.
- ⁴⁹ Huang, P. Q.; Wang, S. L.; Ye, J. L.; Ruan, Y. P.; Huang, Y. Q.; Zheng, H.; Gao, J. X. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12547-12560.
- ⁵⁰ Boto, A.; Hernández, R.; Suárez, E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4930-4937.
- ⁵¹ Liu, L.-X.; Huang, P.-Q. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 1131-1139.
- ⁵² (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.
- ⁵³ Singh, V.; Prathap, S.; Porinchu, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4011-4017.
- ⁵⁴ (a) Chamberling, A. R.; Chung, J. Y. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3653-3656. (b) Klaver, W. J.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2588-2595. (c) Kuzmich, D.; Wu, S. C.; Ha, D.-S.; Lee, C.-S.; Ramesh, S.; Atarashi, S.; Choi, J.-K.; Hart, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6943-6944.
- ⁵⁵ Bennett, D. J.; Blake, A.J.; Cooke, P. A.; Godfrey, C. R. A.; Pickering, P. L.; Simpkins, N. S.; Walker, M. D.; Wilson, C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4491-4511.

- ⁵⁶ (a) Nicolau, K. C.; Bulger, P. G.; David, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490-4527. (b) Grubbs, R. H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117-7140.
- ⁵⁷ (a) Myers, E.L.; de Vries, J. G.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1893-1896. (b) Yamada, Y. M. A.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2165-2169.
- ⁵⁸ (a) Molander, G. A.; McWilliams, J. C.; Noll, B. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1265-1276. (b) Park, J.; Fu, H.; Pei, D. *Biochemistry*, **2003**, *42*, 5159-5167. (c) Kuerschner, L.; Ejsing, C. S.; Ekroos, K.; Schevchenko, A.; Anderson, K. I.; Thiele, C. *Nature Methods* **2005**, 39-45. (d) Figueiredo, R. M.; Berner, R.; Julis, J.; Liu, T.; Türp, D.; Christmann, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 640-642. (e) Hsu, D. S.; Liao, C.-C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4563-4565. (f) Sisa, M; Pla, D.; Altuna, M.; Francesc, A.; Cuervas, C.; Albericio, F.; Alvarez, M. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6217-6223.
- ⁵⁹ (a) Xiong, H.; Huang, J.; Ghosh, S. K.; Hsung, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12694-12695. (b) Brown, J. M.; Leppard, S. J.; Oakes, J.; Thornthwaite, D. *Chirality* **2000**, *12*, 496-504.
- ⁶⁰ Valenta, P.; Drucker, N. A.; Bode, J. W.; Walsh, P. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2117-2119.
- ⁶¹ (a) Saotome, C.; Kanie, Y.; Kanie, O.; Wong, C.-H. *Bioorg Med. Chem.* **2000**, *8*, 2249-2261. (b) Bonache, M.-C.; Chamorro, C.; Velázquez, S.; De Clercq, E.; Balzarini, J.; Barrios, F. R.; Gago, F.; Camarasa, M.-J.; San-Félix, A. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6653-6660.
- ⁶² (a) Fioravanti, S.; Pellacani, L.; Tardella, P. A.; Vergari, M. C. *Org. Lett.* **2008**, *7*, 1449-1451. (b) Tissot, M.; Alexakis, A. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 11352-11363.
- ⁶³ Dhakal, R. C.; Dieter, R. K. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1362-1365.
- ⁶⁴ Leroux, M.-L.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1817-1823.
- ⁶⁵ Fioravanti, S.; Pellacani, L.; Tardella, P. A.; Vergari, M. C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1449-1451.
- ⁶⁶ Tissot, M.; Müller, D.; Belot, S.; Alexakis, A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2770-2773.
- ⁶⁷ Wang, L.; Li, P.; Menche, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9270-9273.
- ⁶⁸ Zon, J. *Synthesis* **1984**, 661-662.
- ⁶⁹ Fujii, M. *Chem. Lett.* **1992**, 933-934.
- ⁷⁰ Pearson, W. H.; Schkeryantz, J. M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2986-2987.
- ⁷¹ Ray, D.; Paul, S.; Brahma, S.; Ray, J. K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8005-8008.
- ⁷² (a) Trost, B. M. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 2615-2649. (b) Tsuji, J. *Organic Synthesis with Palladium Compounds*; Springer-Verlag: Nova York, 1980. (c) Lamblin, M.; Nassar-Hardly, L.; Hieso, J.-C.; Fouquet, F.-X.; Felpin, F.-X. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 33-79. (d) Ikeda, S.-I.; Sanuki, R.;

Miyachi, H.; Miyashita, H.; Taniguchi, M.; Odashima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10331-10338.

⁷³ Mao, B.; Fañanás-Mastral, M.; Caroli, G.; Meetsma, A.; Feringa, B. L.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3168-3173.

⁷⁴ Núria Bardají, *Tesi Doctoral*, Universitat Autònoma de Barcelona, **2013**.

⁷⁵ (a) González, M.; Gándara, Z.; Martínez, A.; Gómez, G.; Fall, Y. *Tetrahedron Letters* **2013**, *54*, 3647-3650. (b) Waters, S. P.; Tian, Y.; Li, Y.-M.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13514-13515.

⁷⁶ (a) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1. (b) Swamy, K. C.; Kumar, N. N.; Balaraman, E.; Kumar, K. V. *Chem. Rev.* **2009** *109*, 2551-2651.

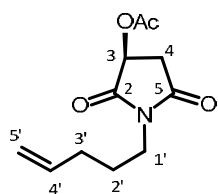
⁷⁷ Wilk, B. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 2481.

⁷⁸ Aesa, M. C.; Baán, G.; Novák, L.; Szántay, C. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1545-1550.

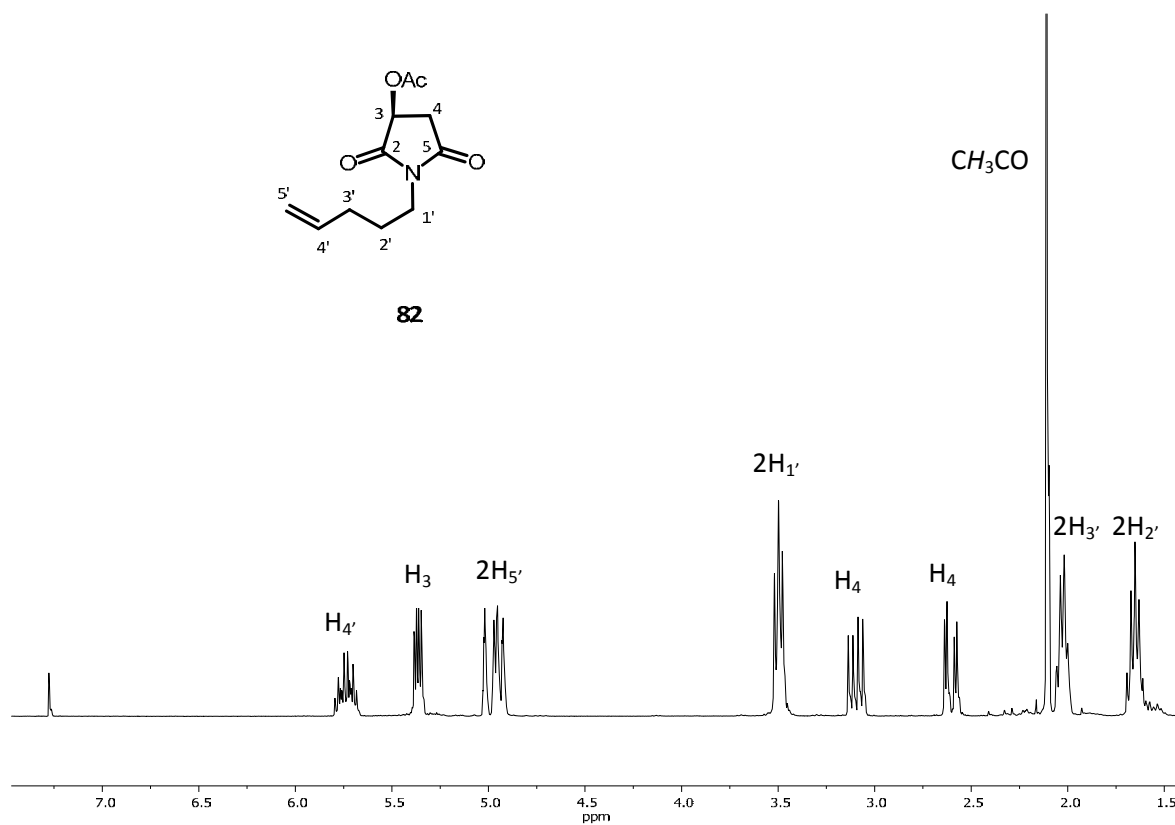
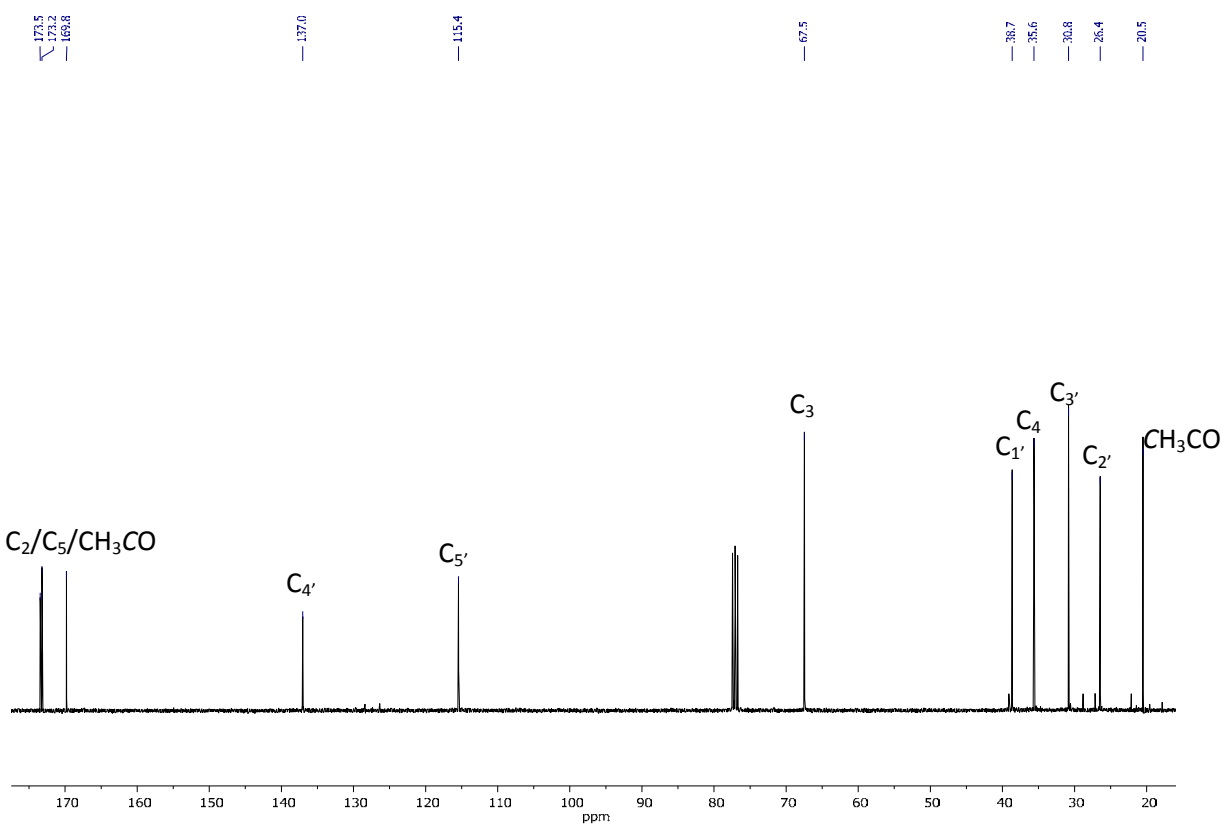
⁷⁹ Xu, H.; Qu, J.-P.; Liao, S.; Xiong, Hu.; Tang, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4004-4007.

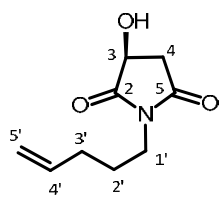
⁸⁰ Barros, M. T.; Maycock, C. D.; Thomassigny, C. *Synlett* **2001**, *7*, 1146-1148.

7. Recull d'espectres

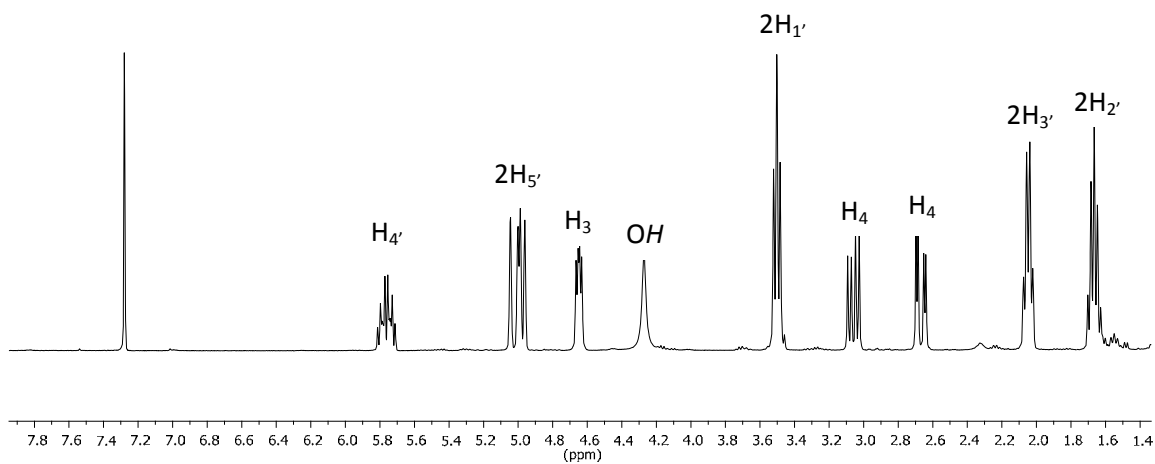


82

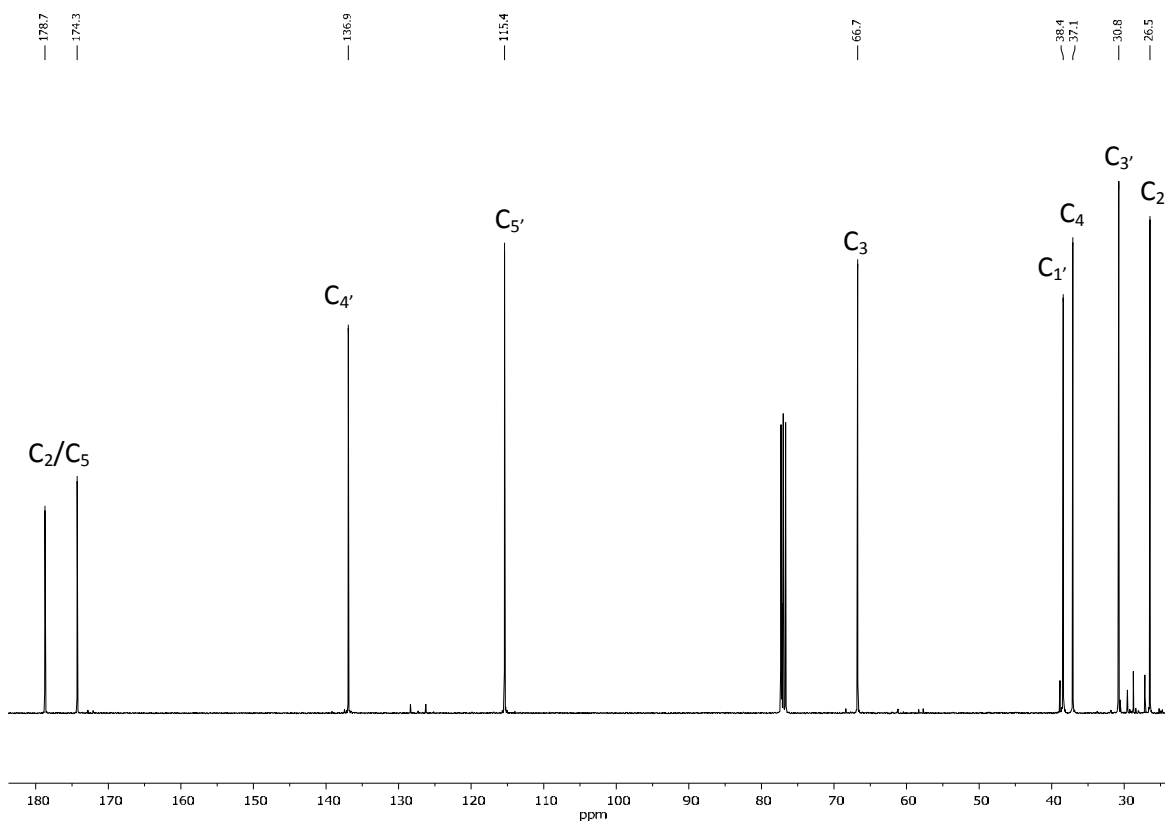
 $^1\text{H-RMN}$ (360 MHz, CDCl_3) $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3)



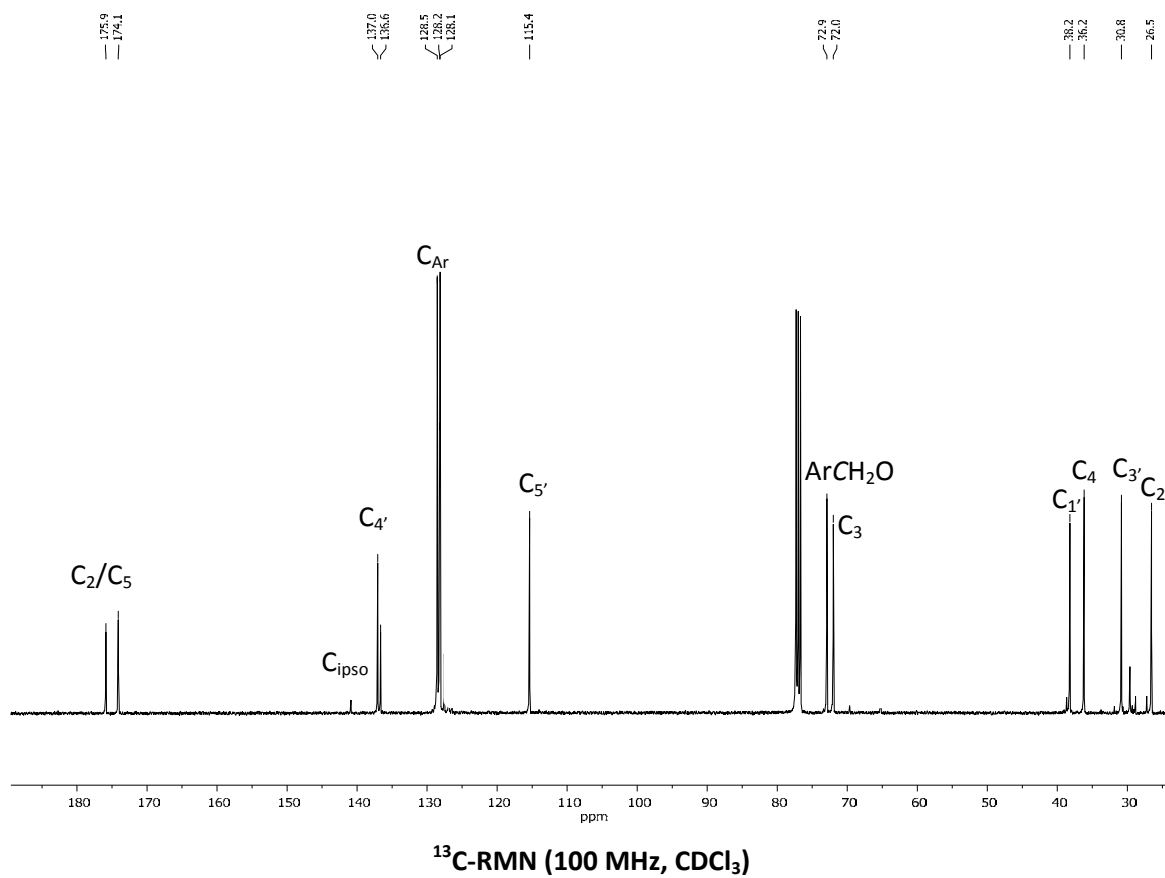
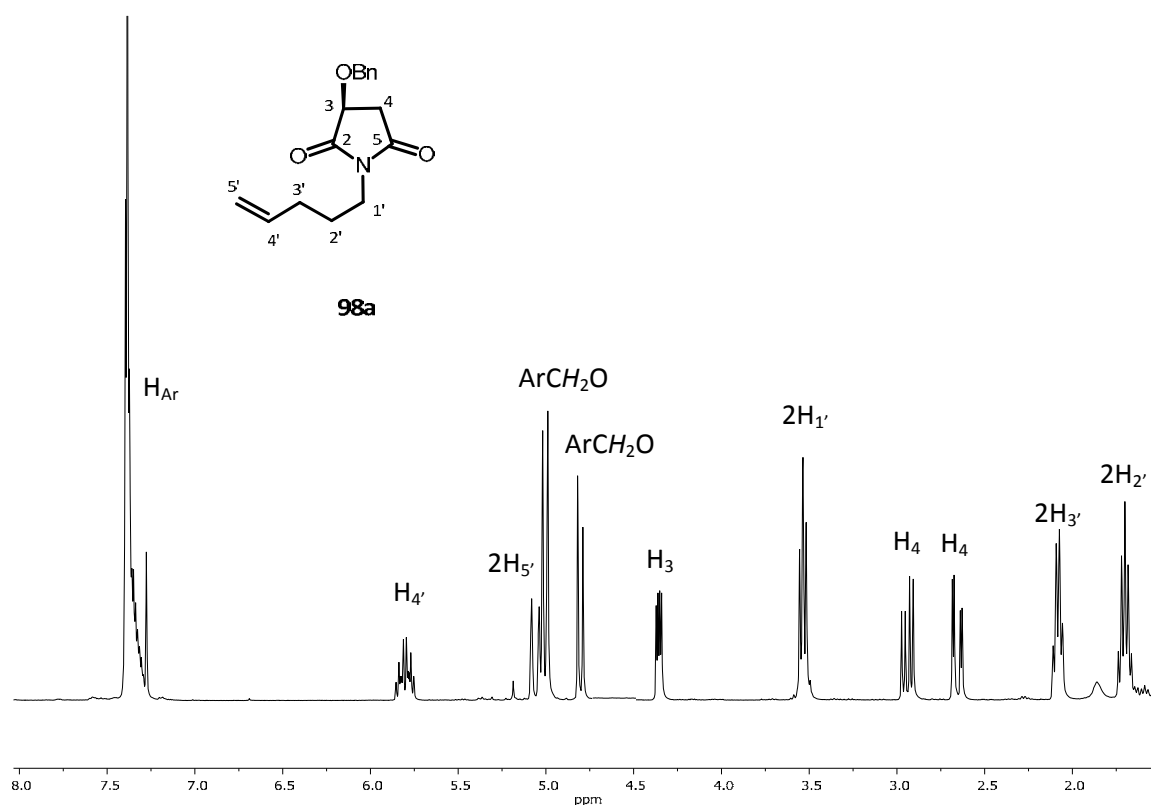
97

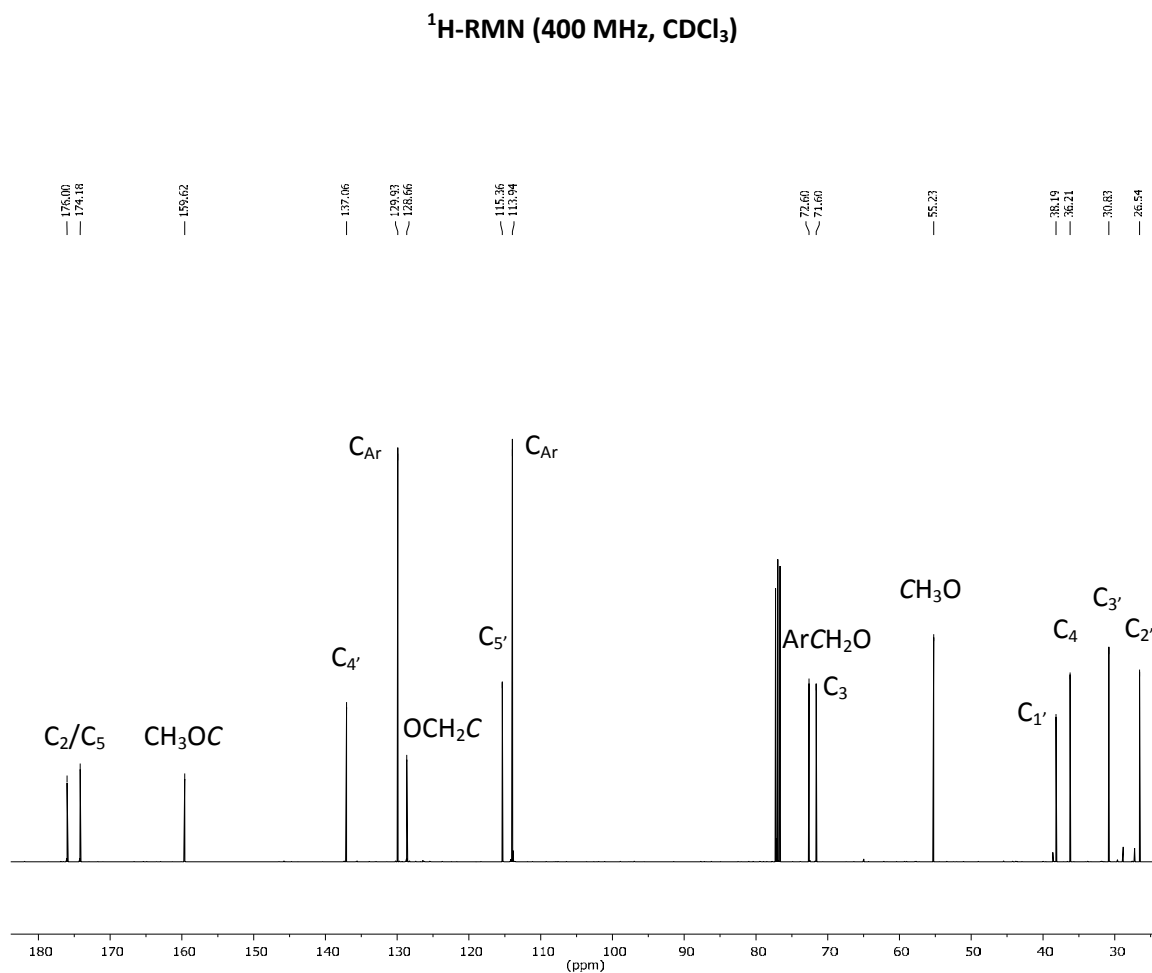
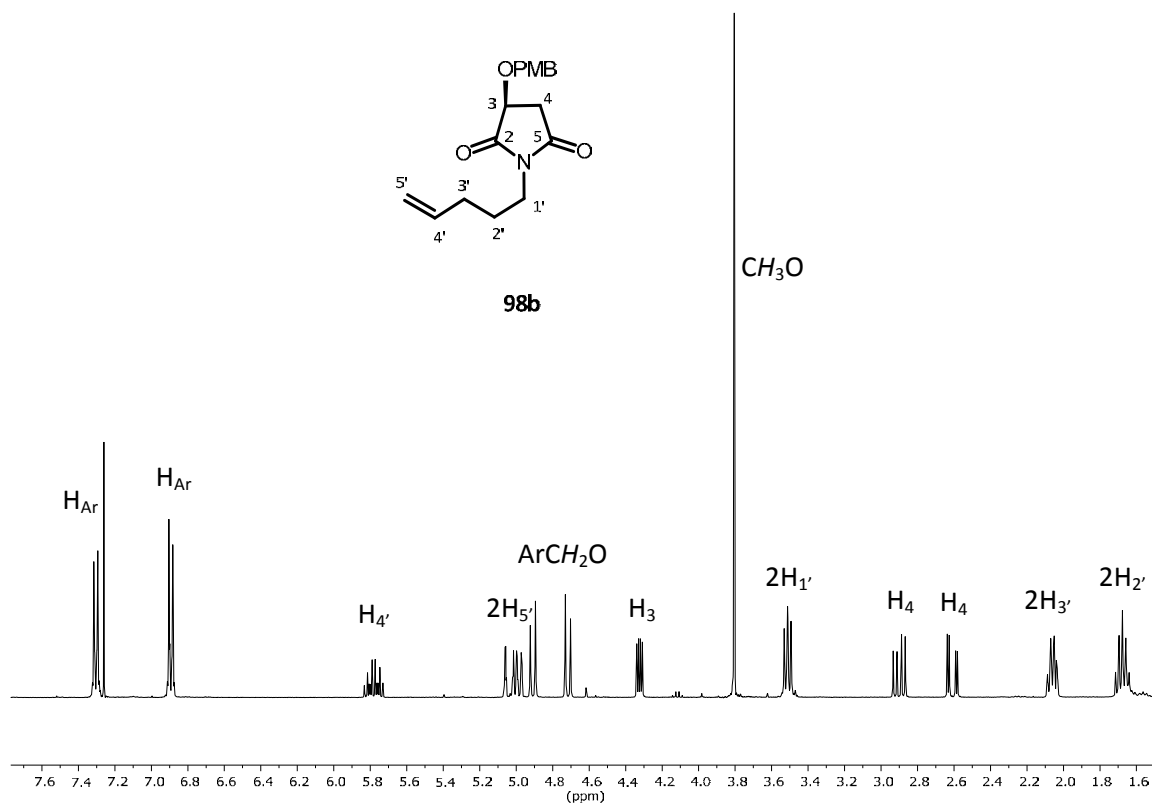


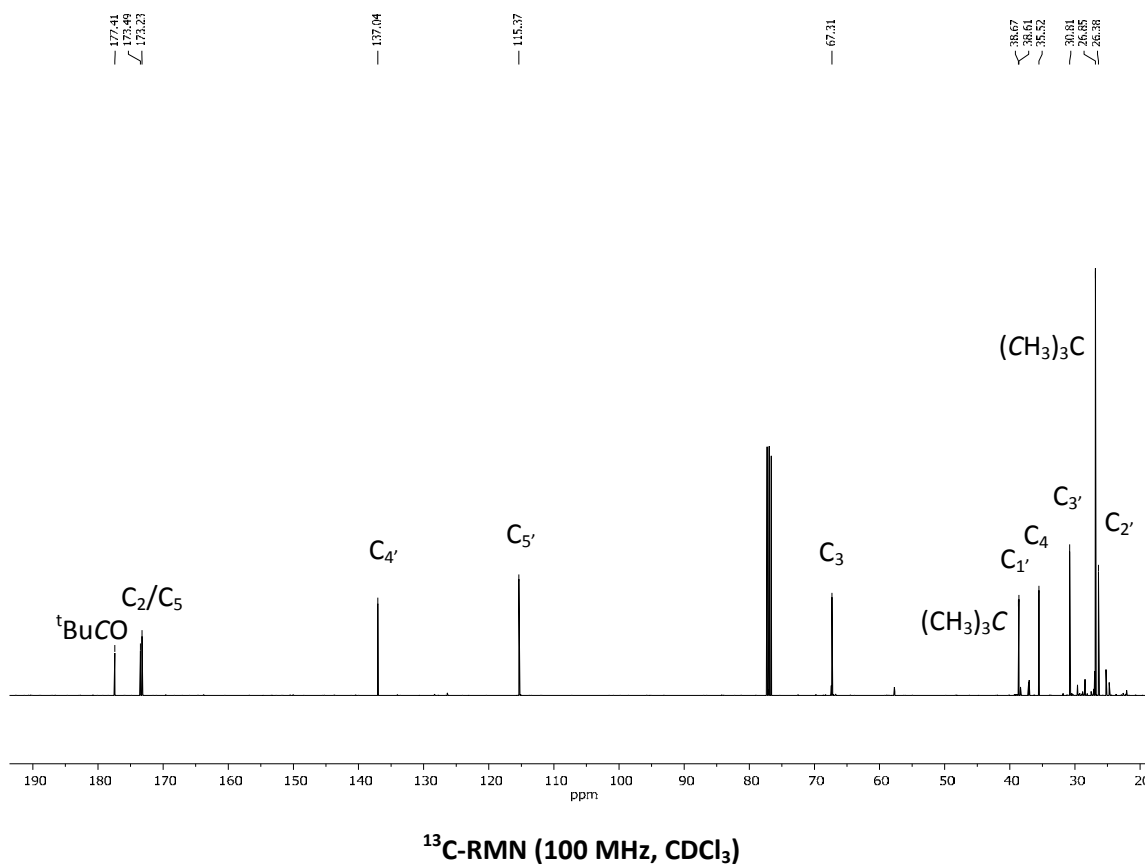
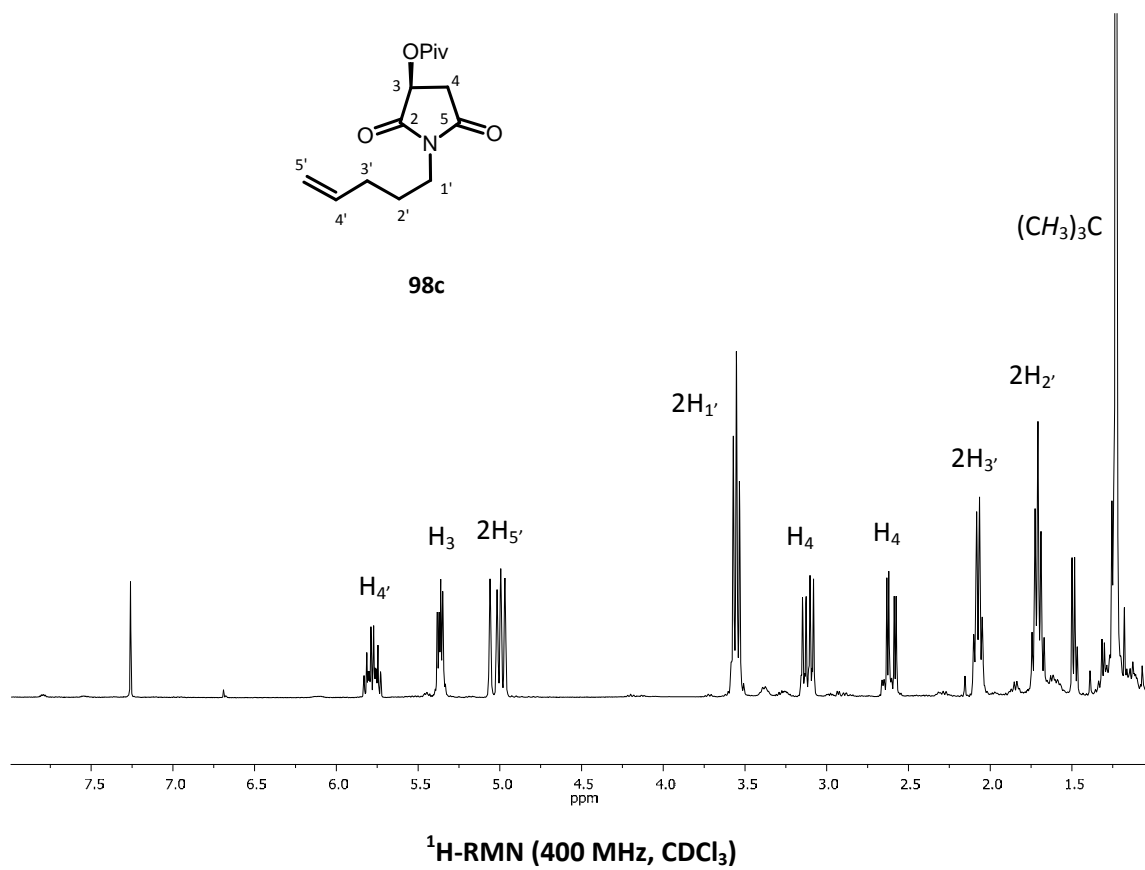
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃)

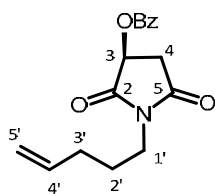


¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃)

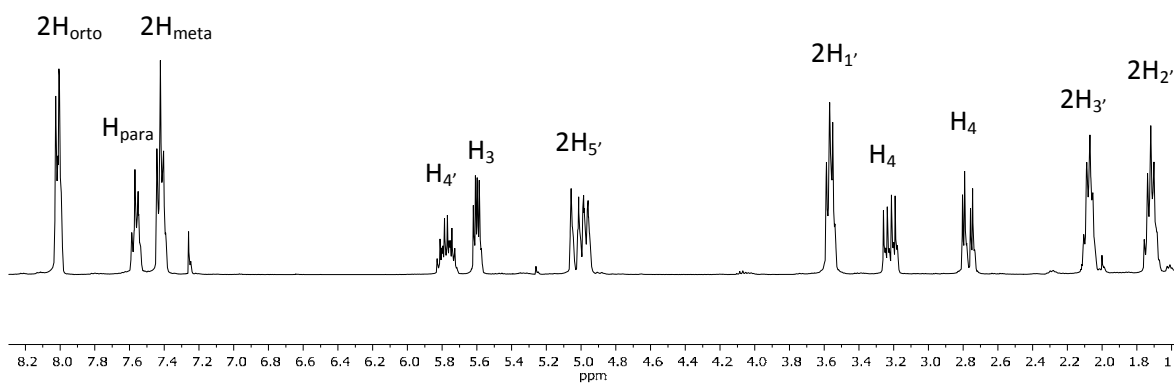
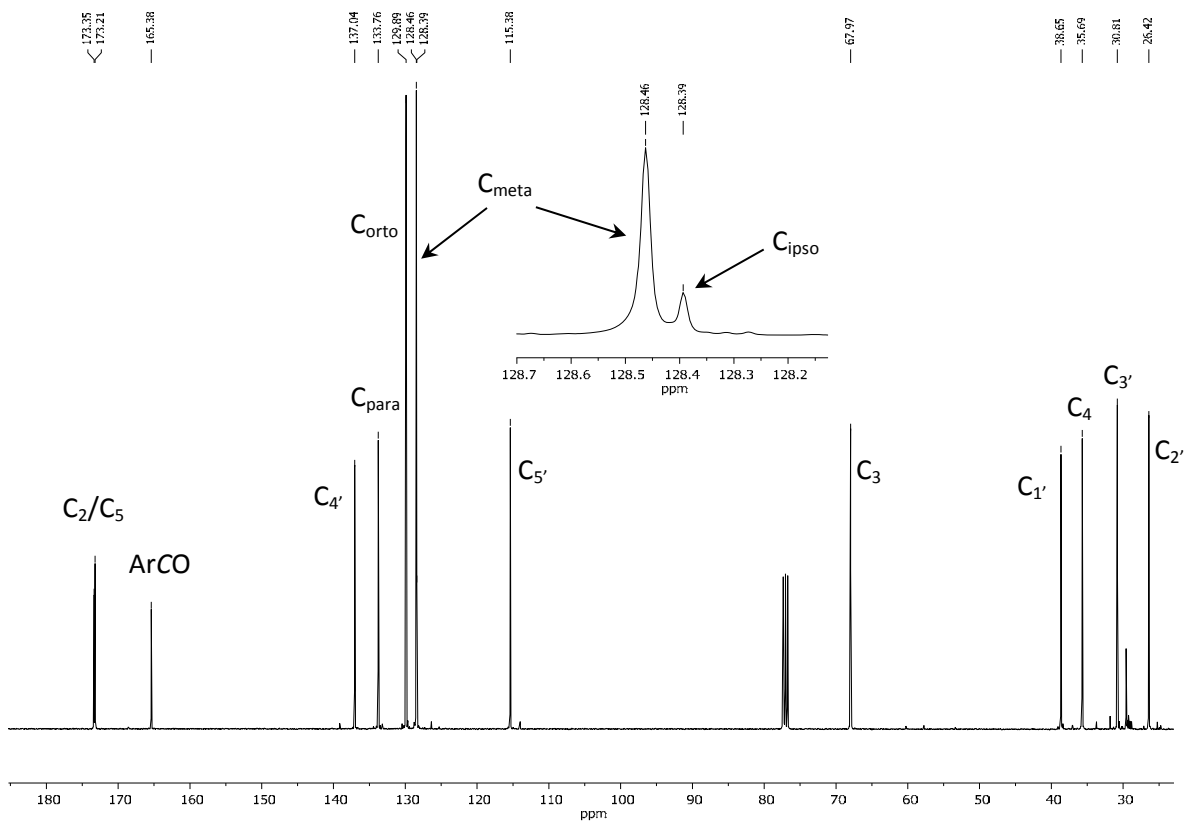


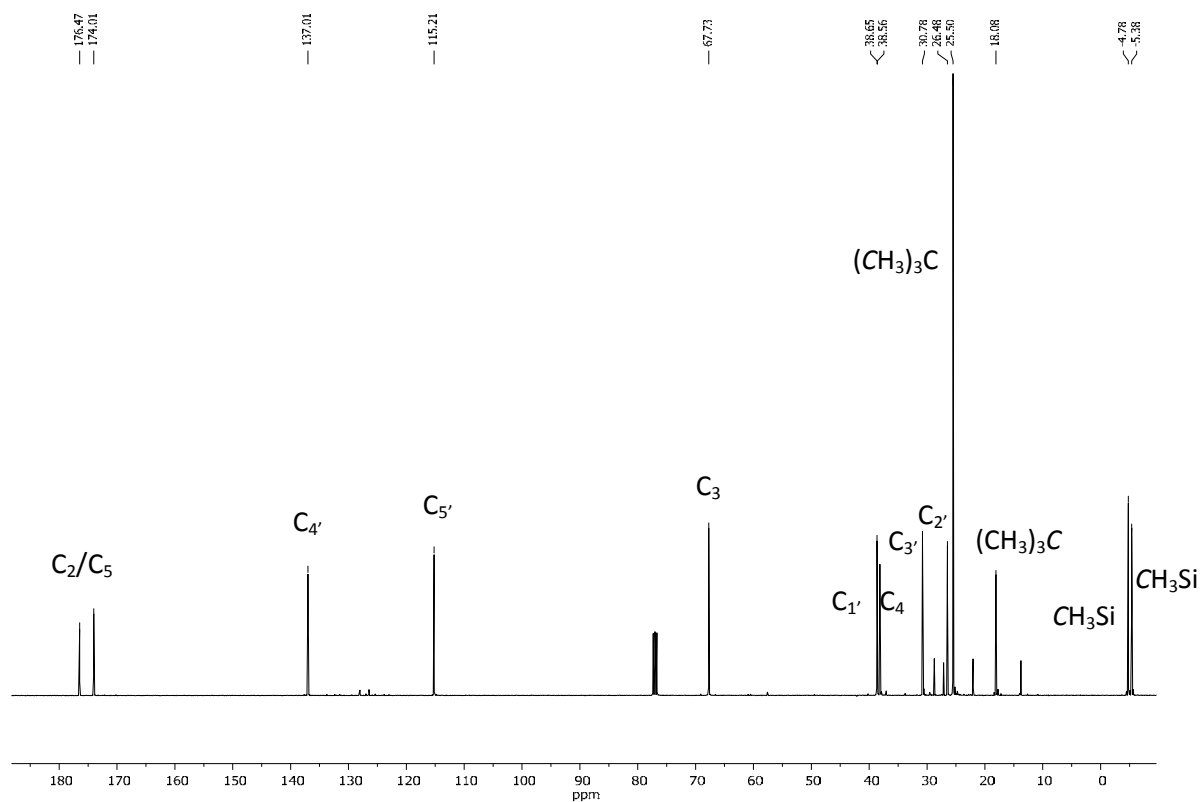
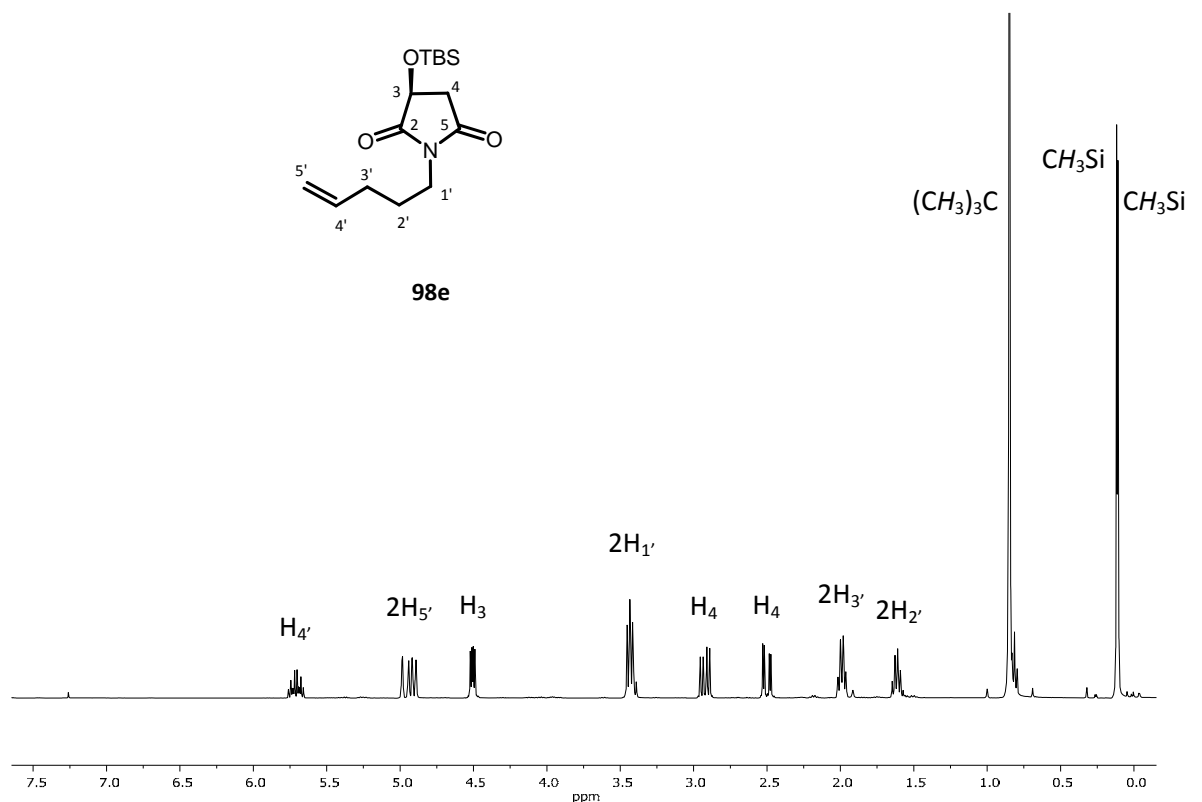


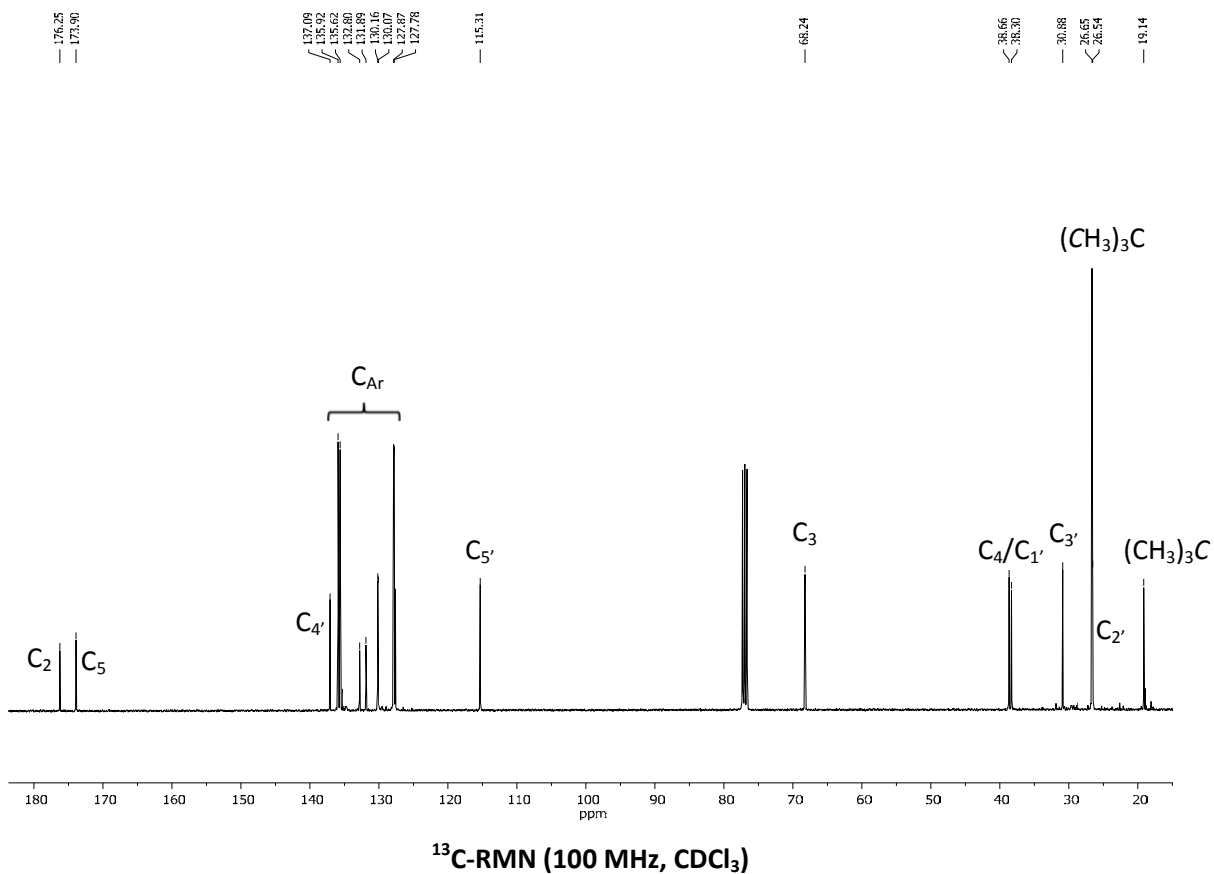
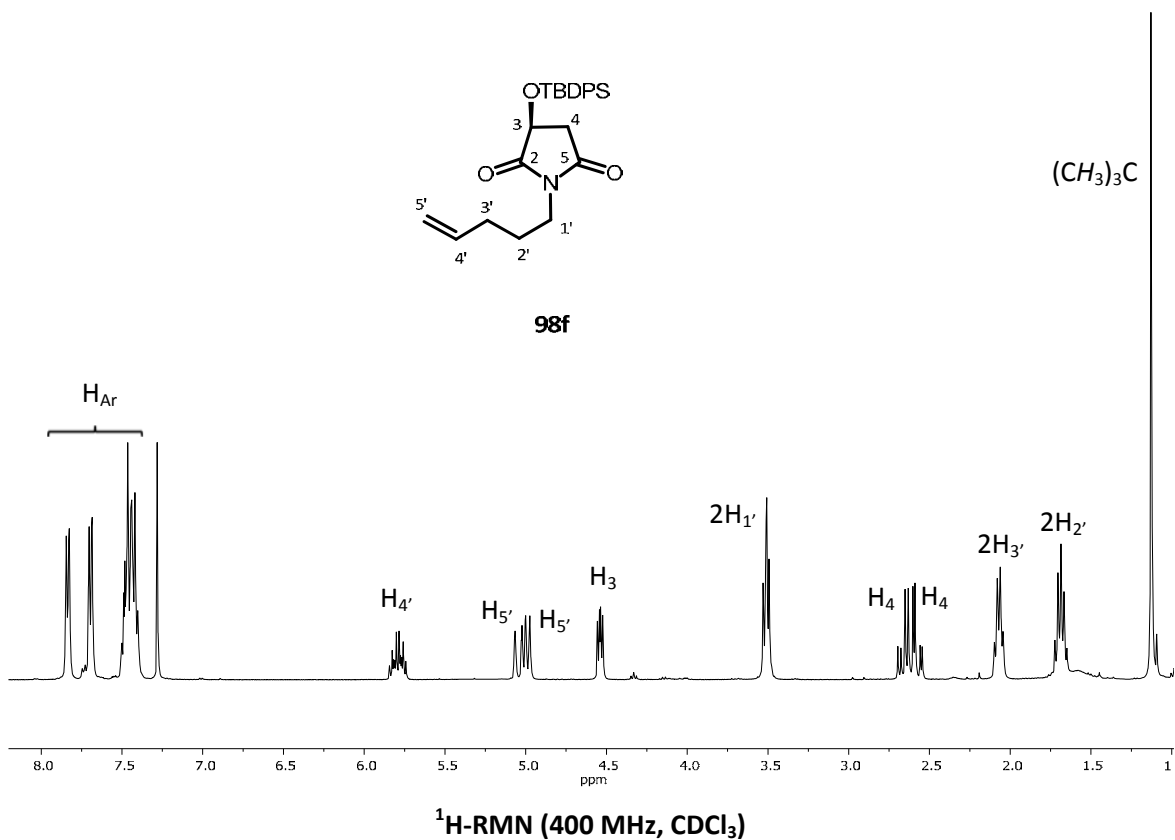


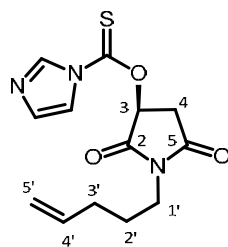


98d

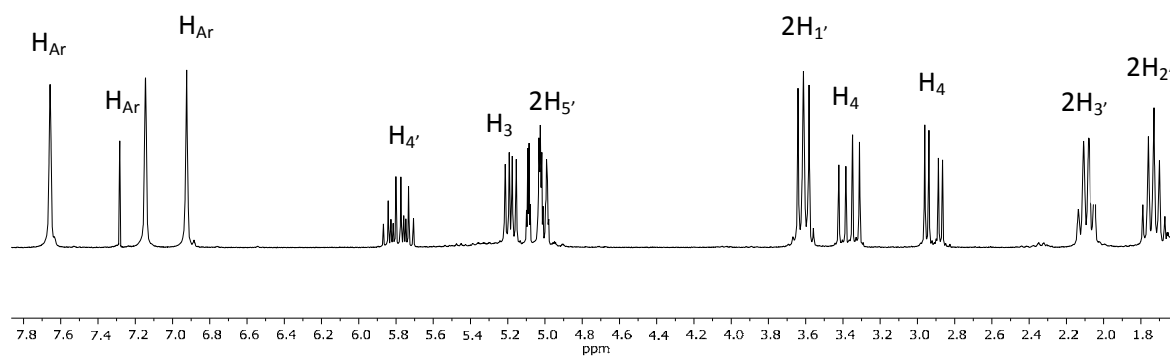
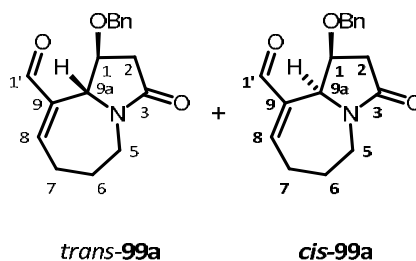
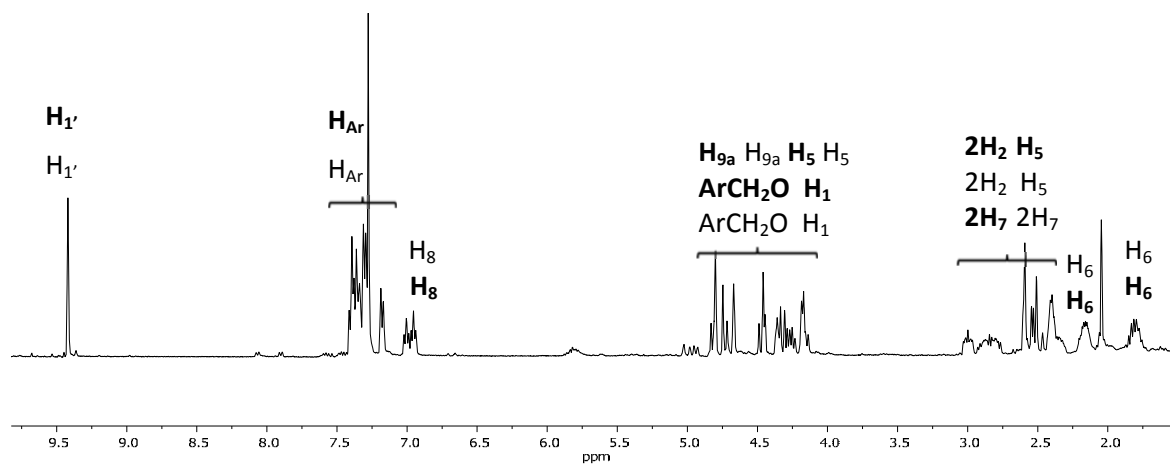
 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3)

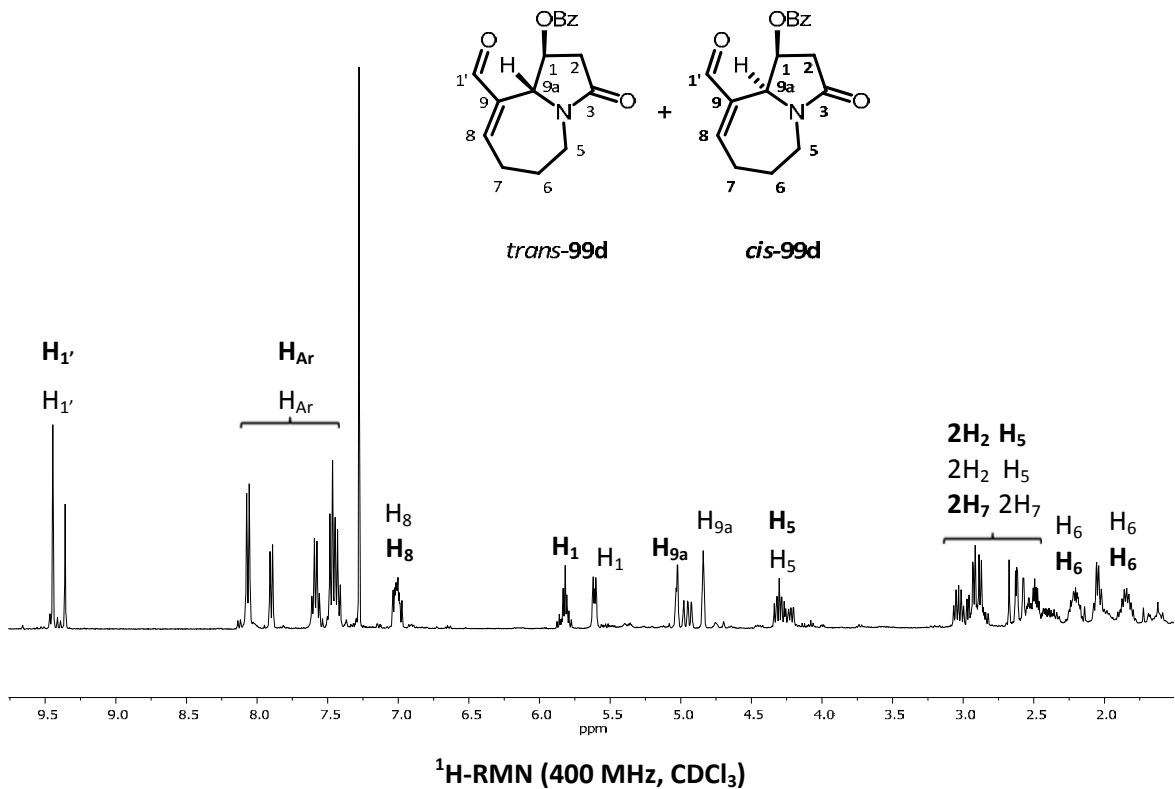
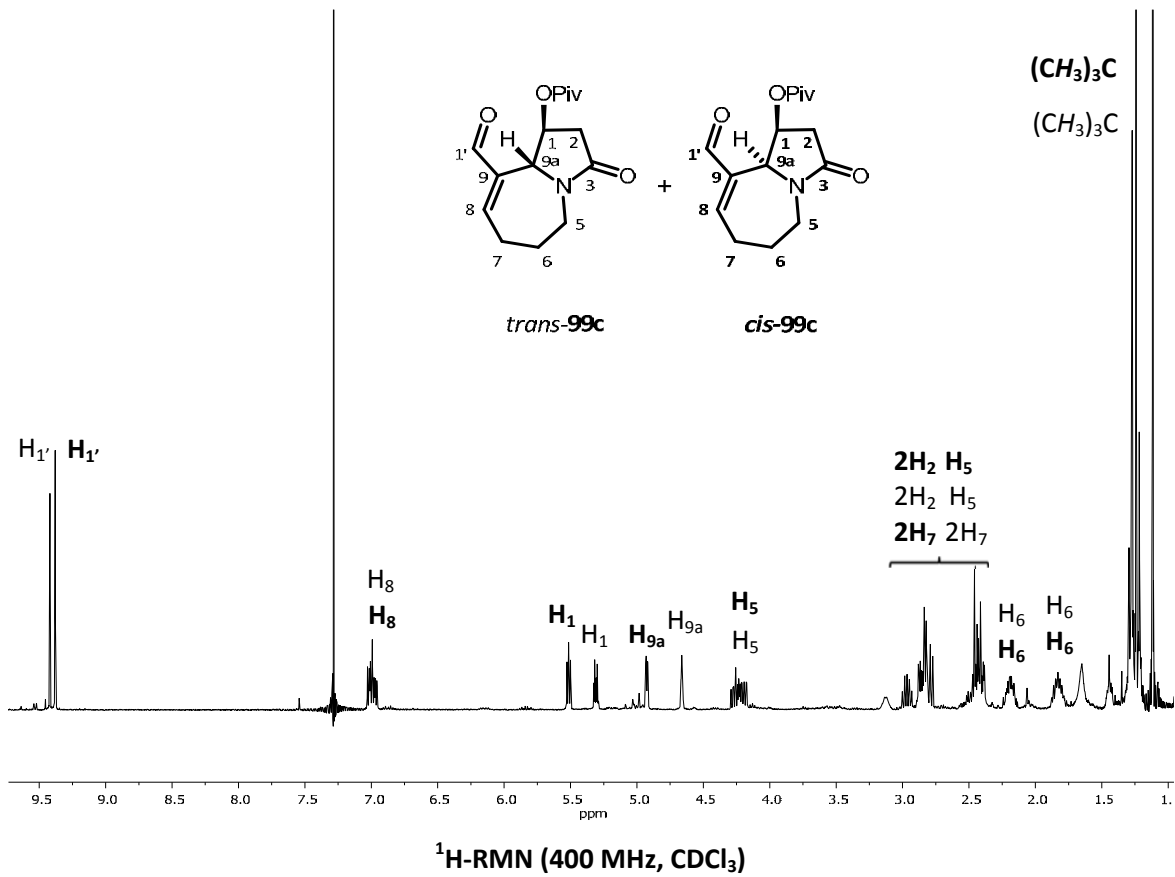


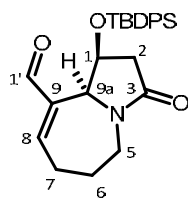
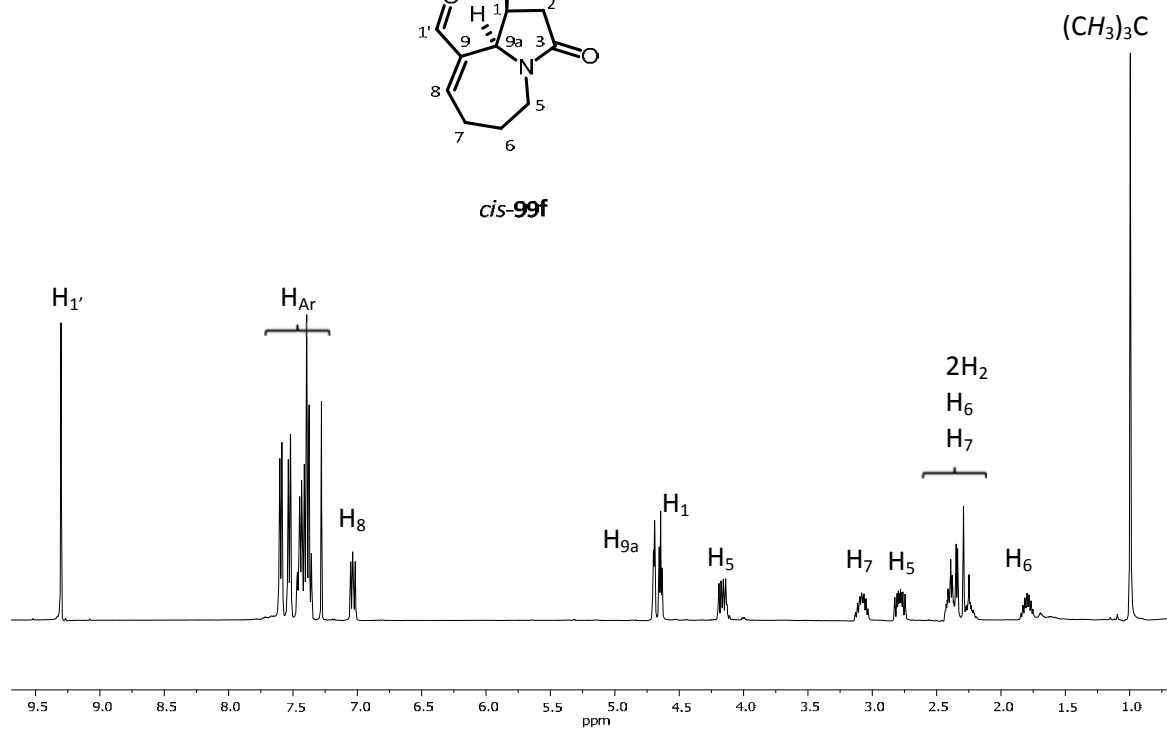
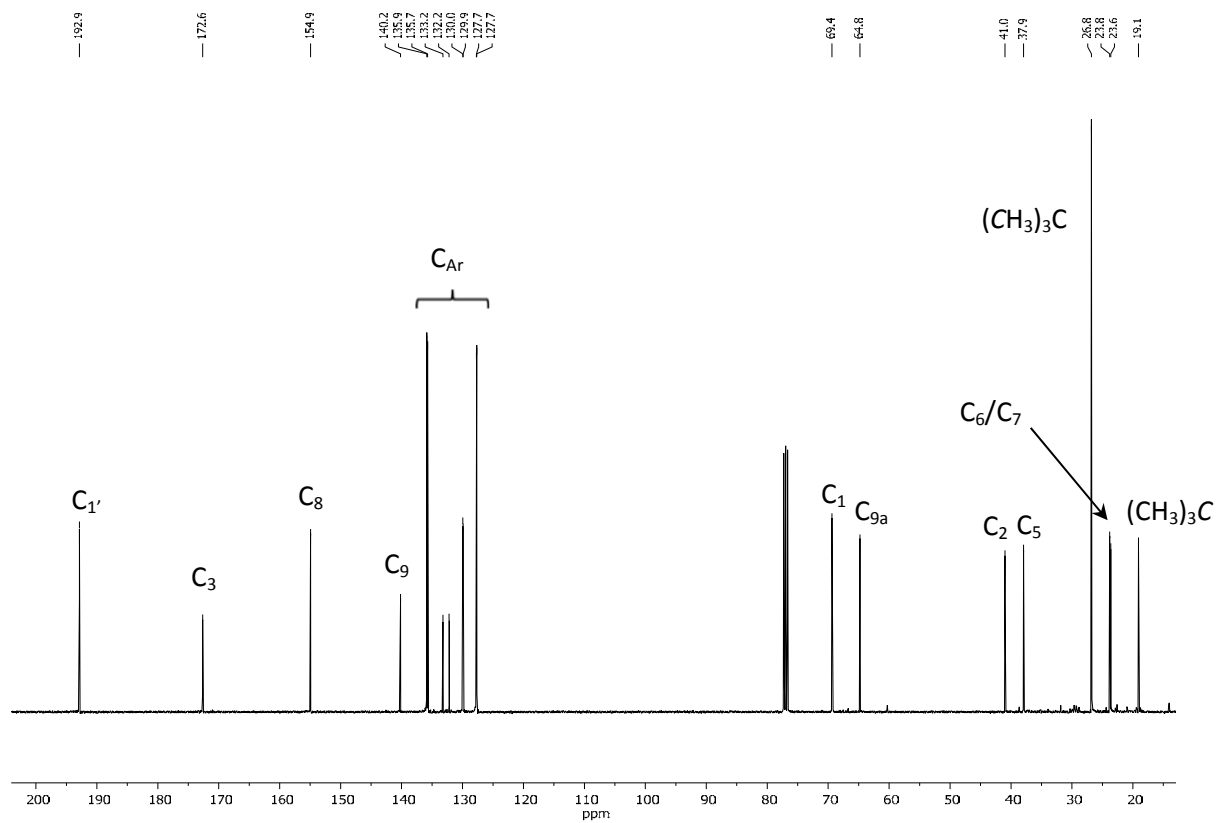


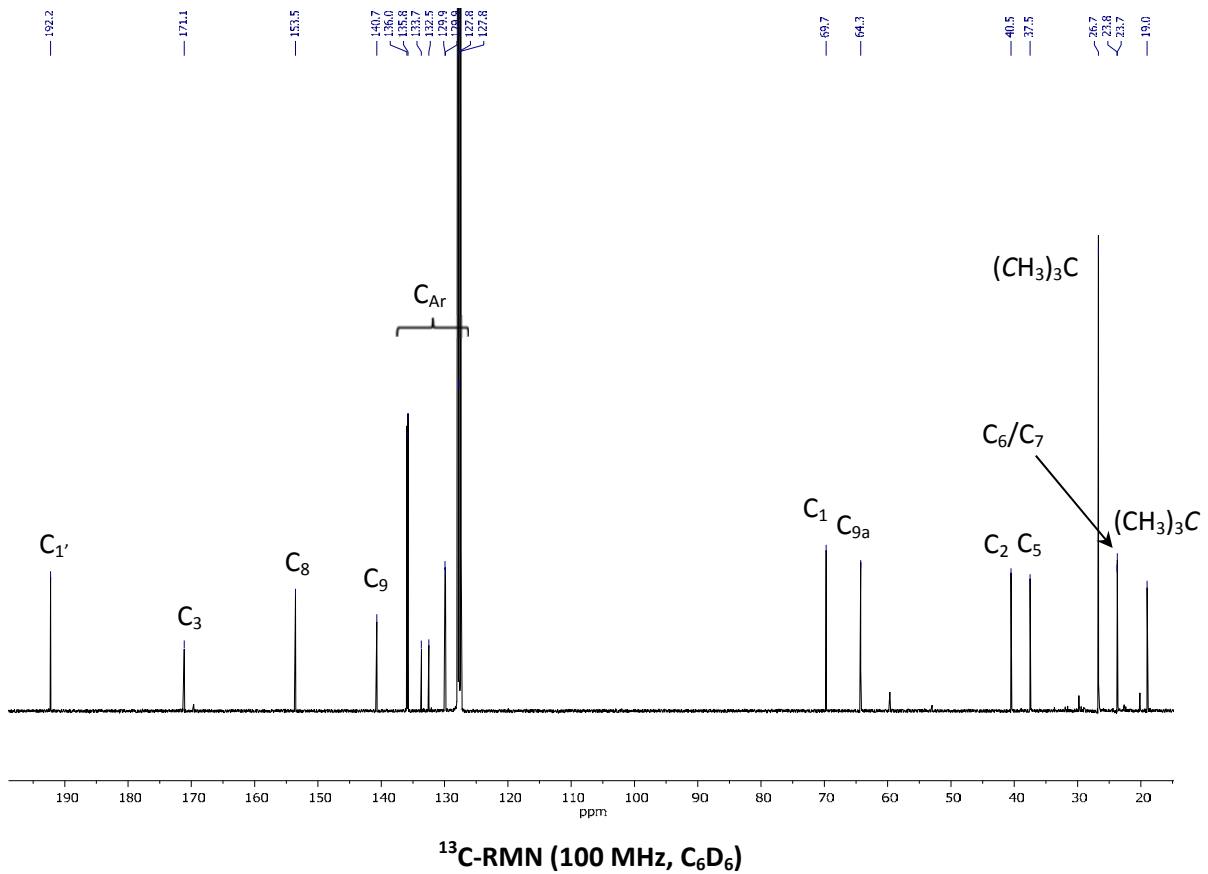
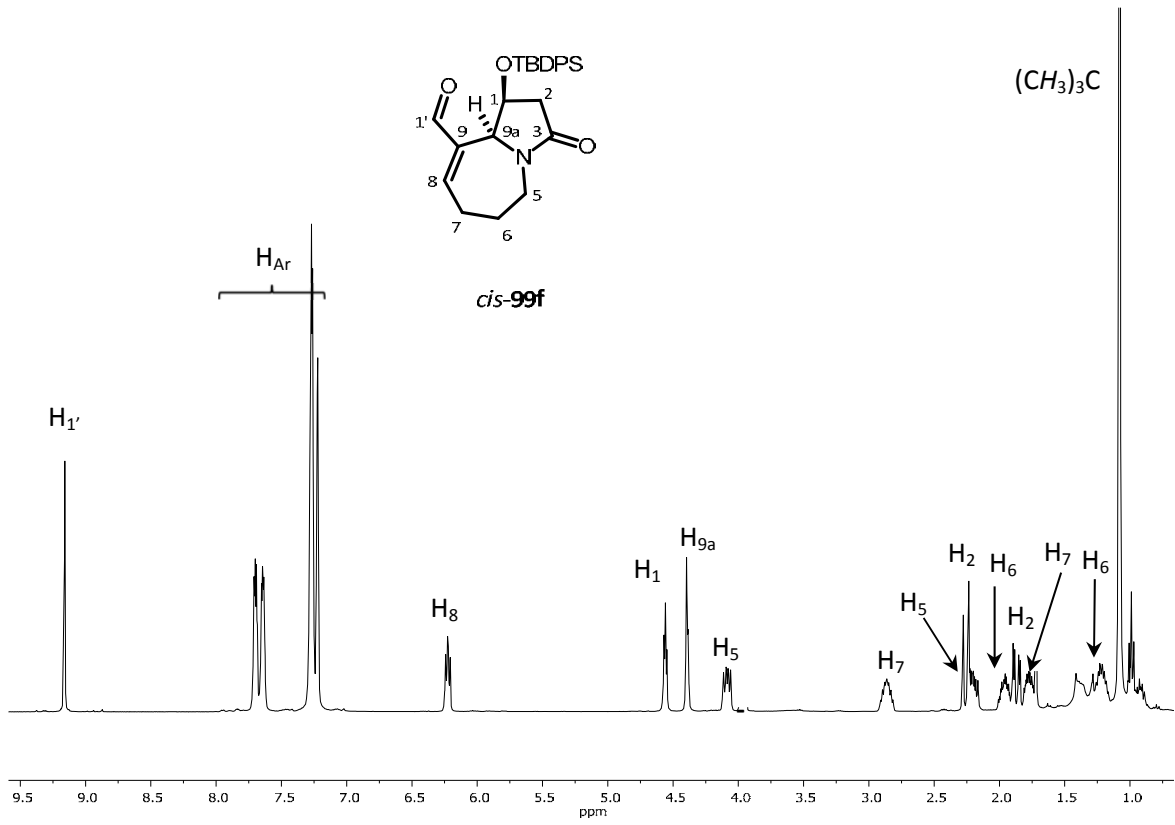


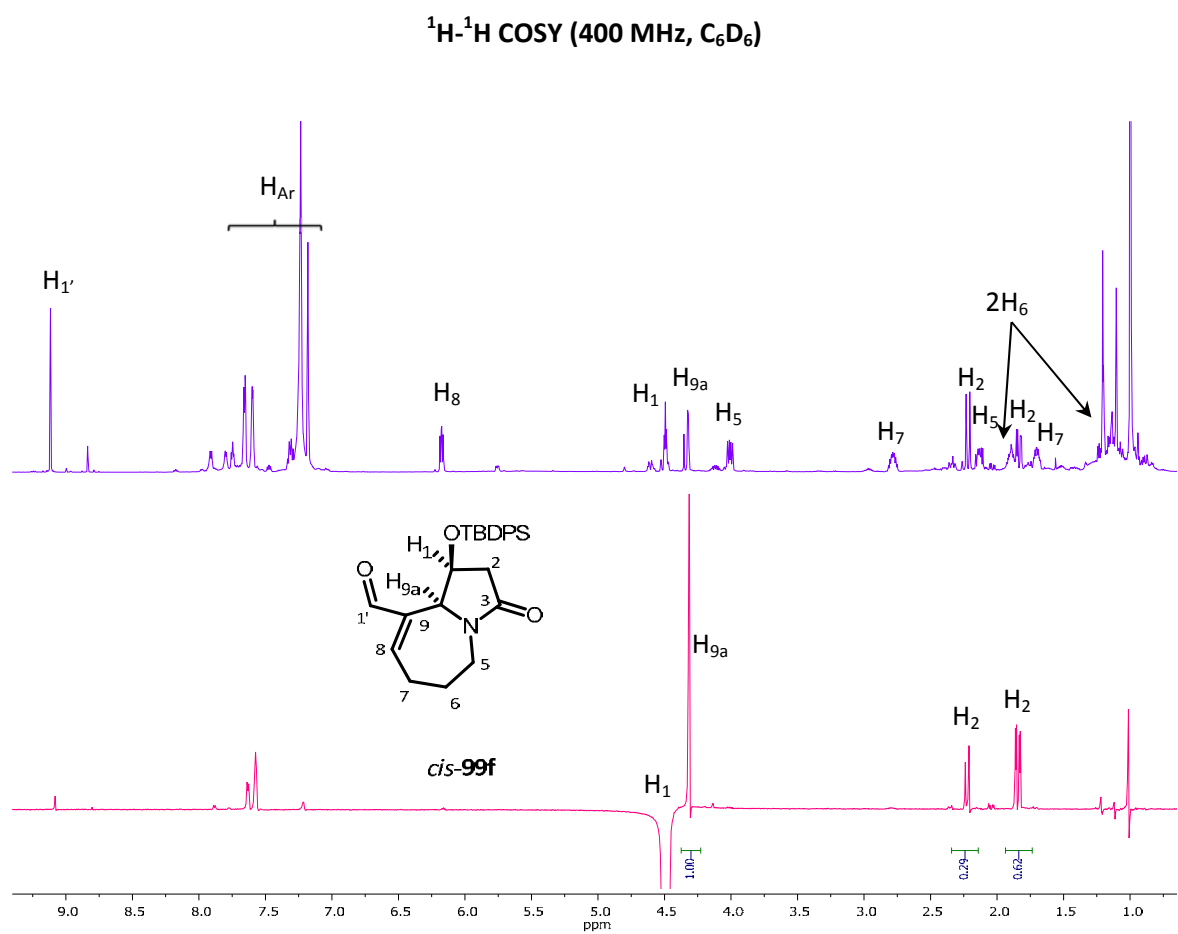
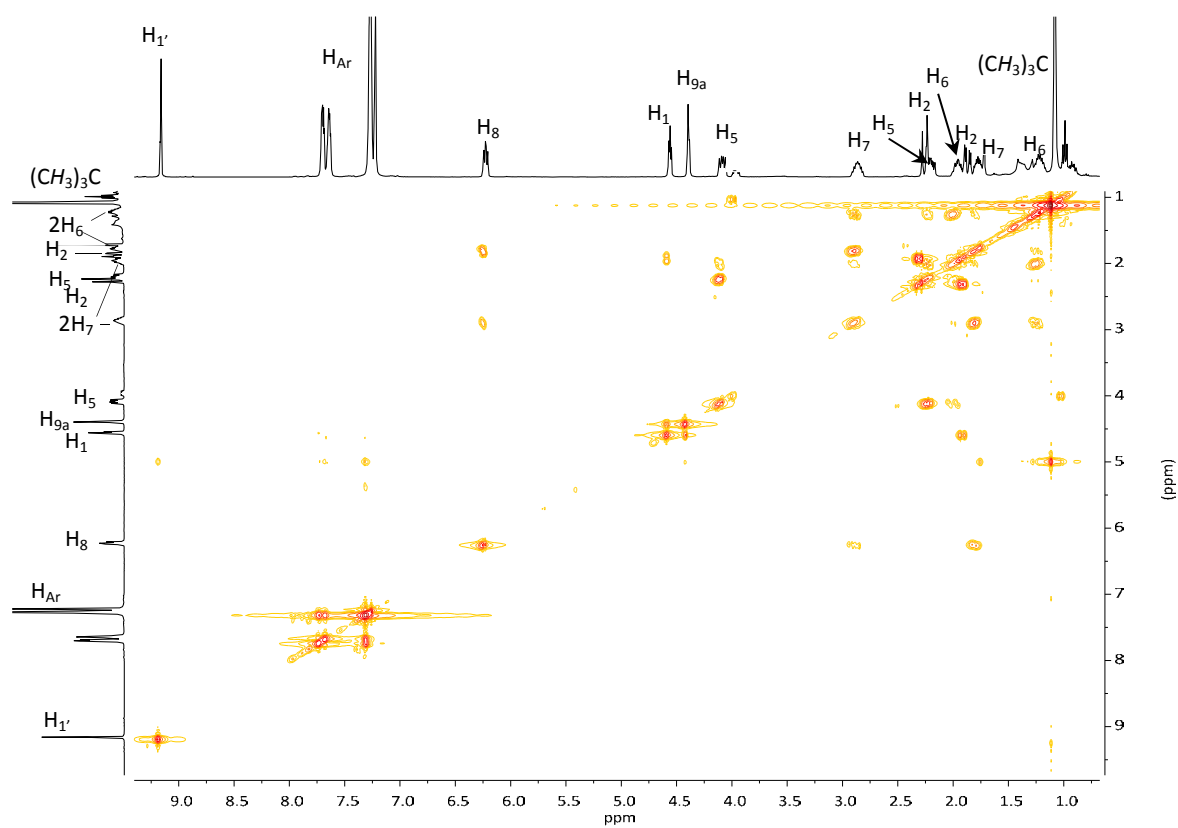
98h

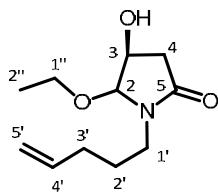
 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3)*trans-99a**cis-99a* $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3)



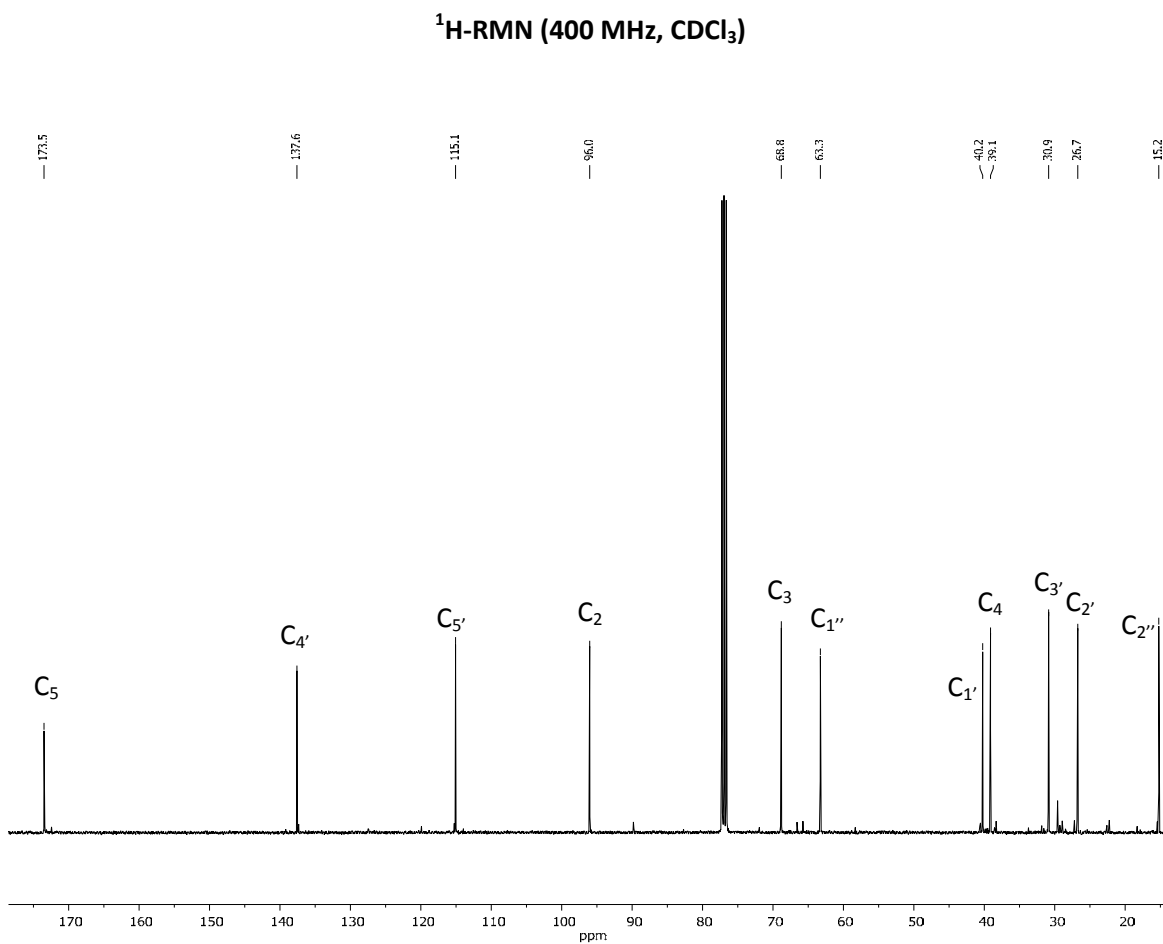
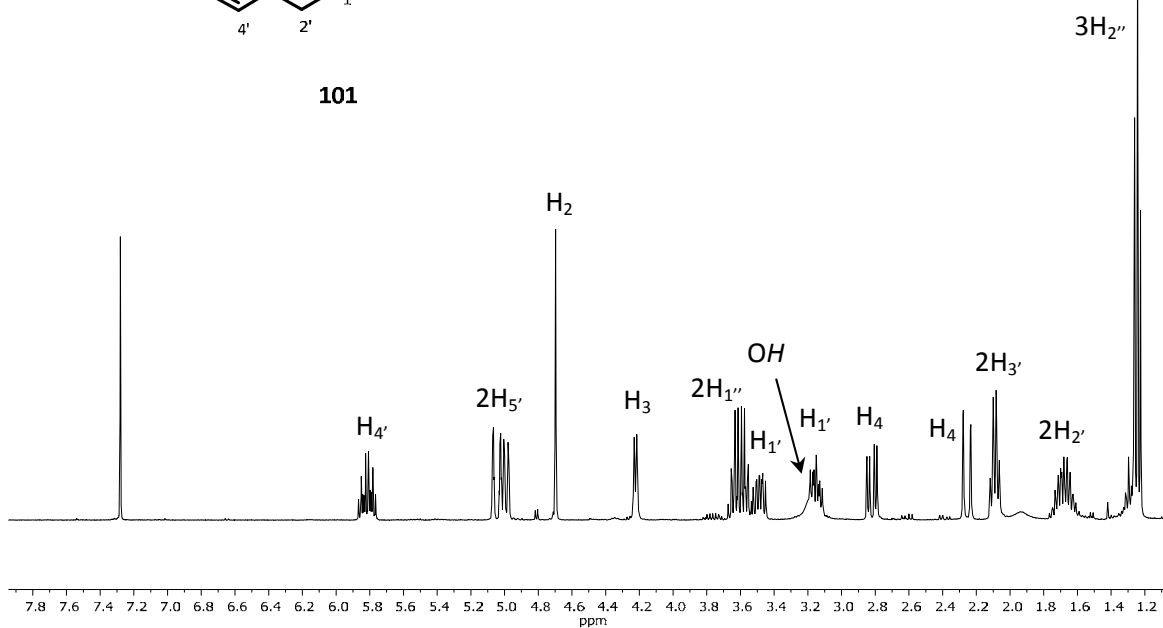
*cis-99f* $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3)

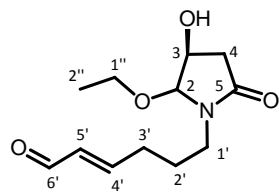




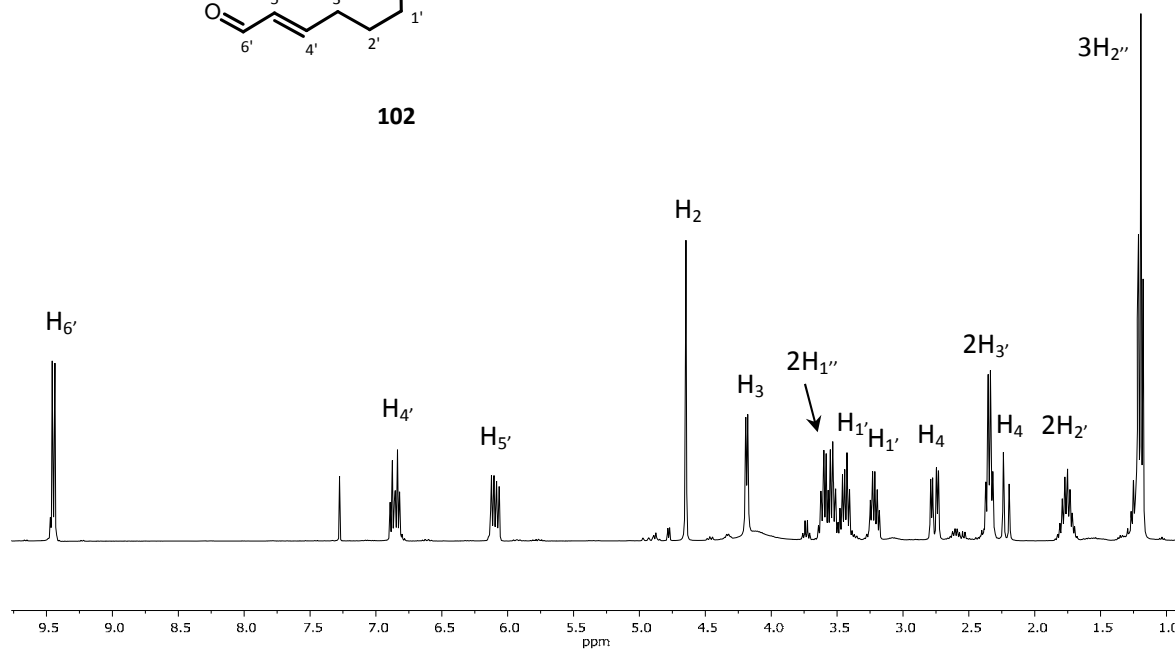
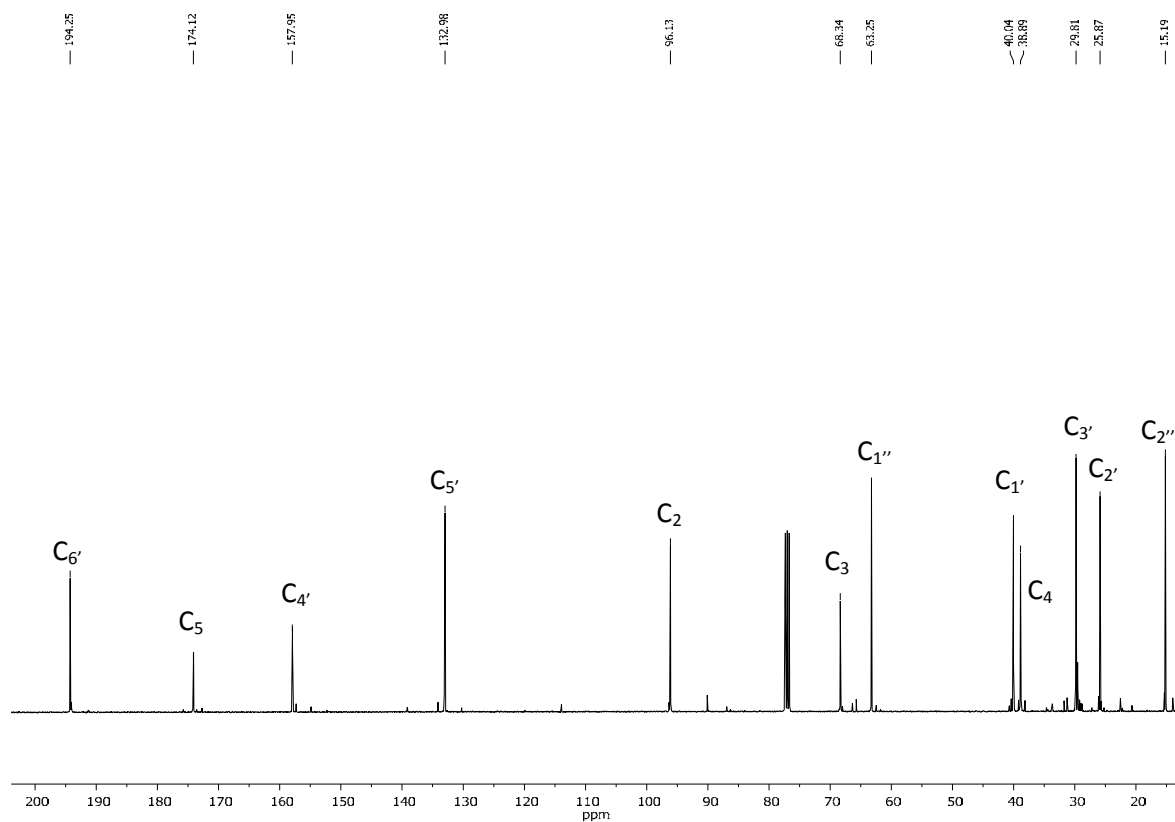


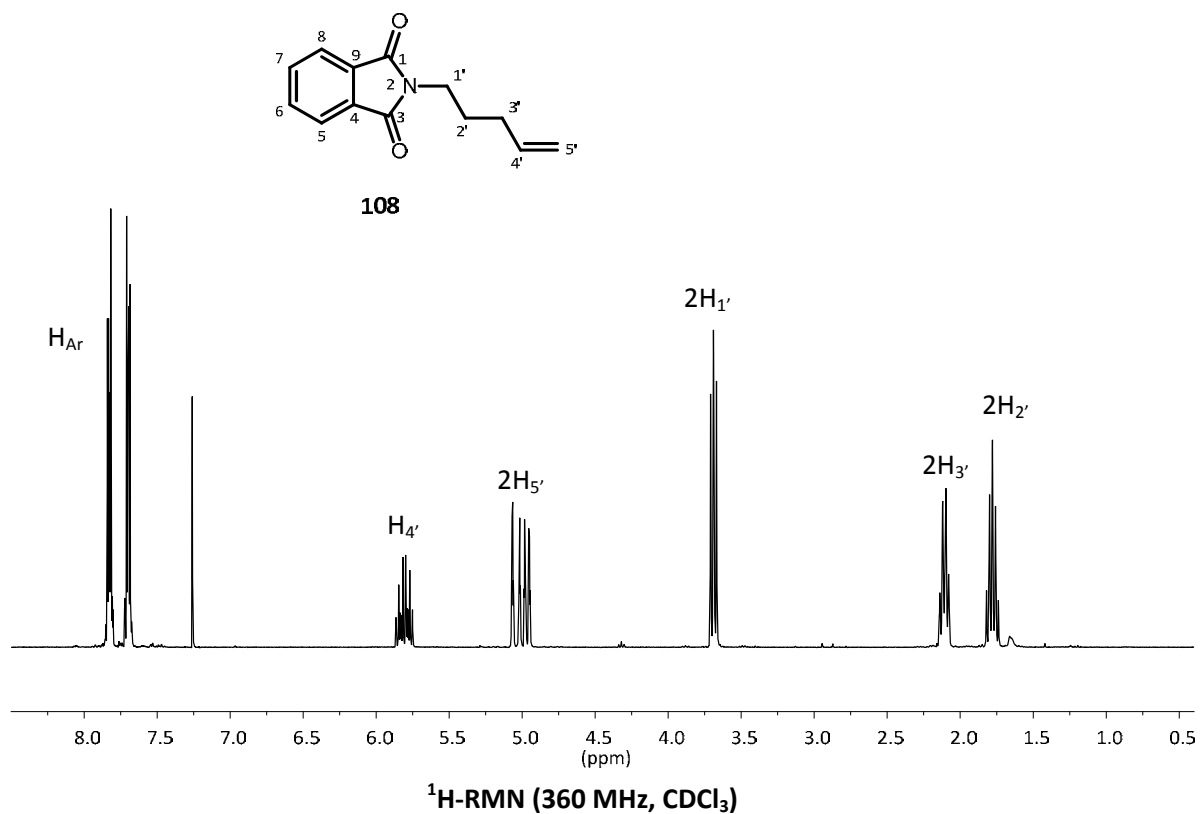
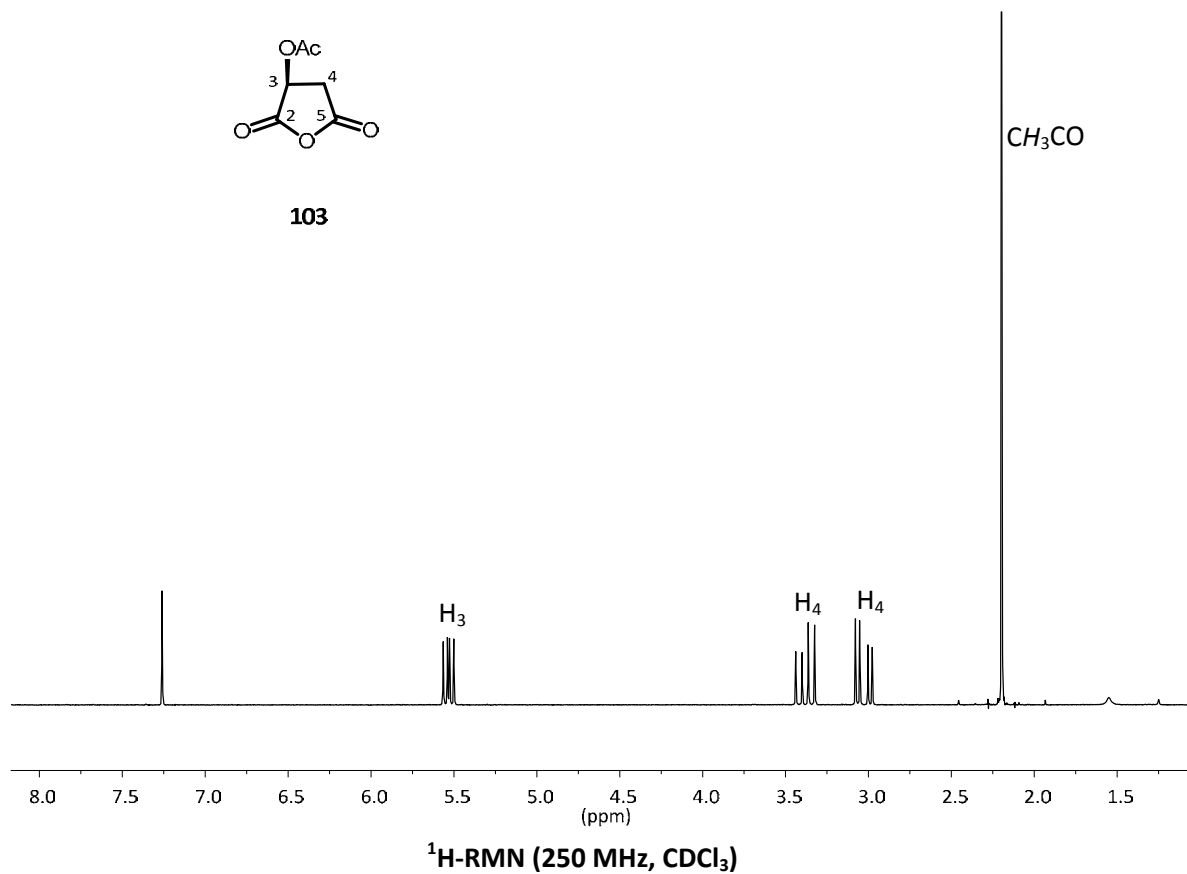
101

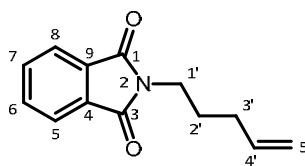




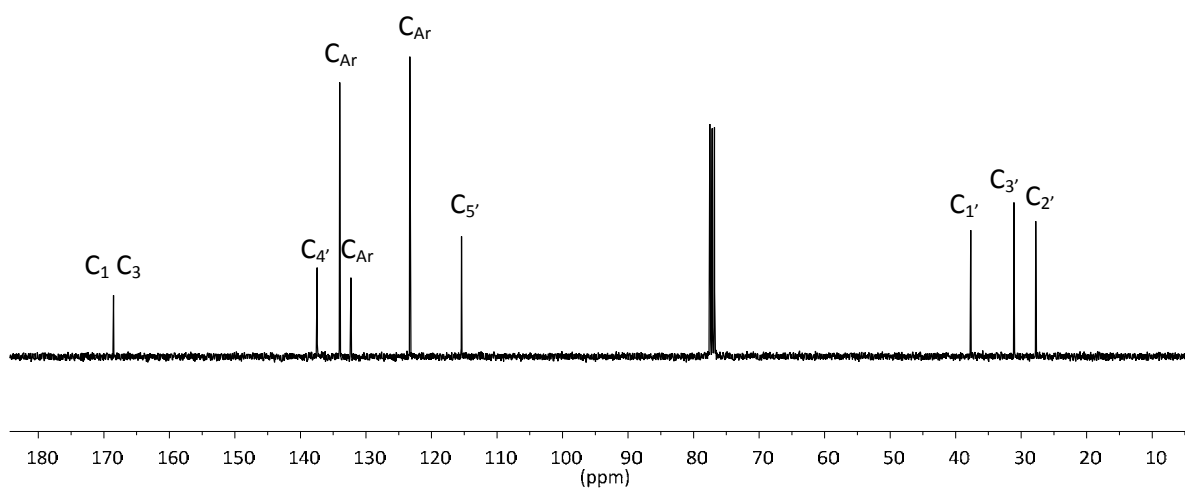
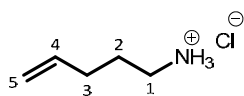
102

 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3)

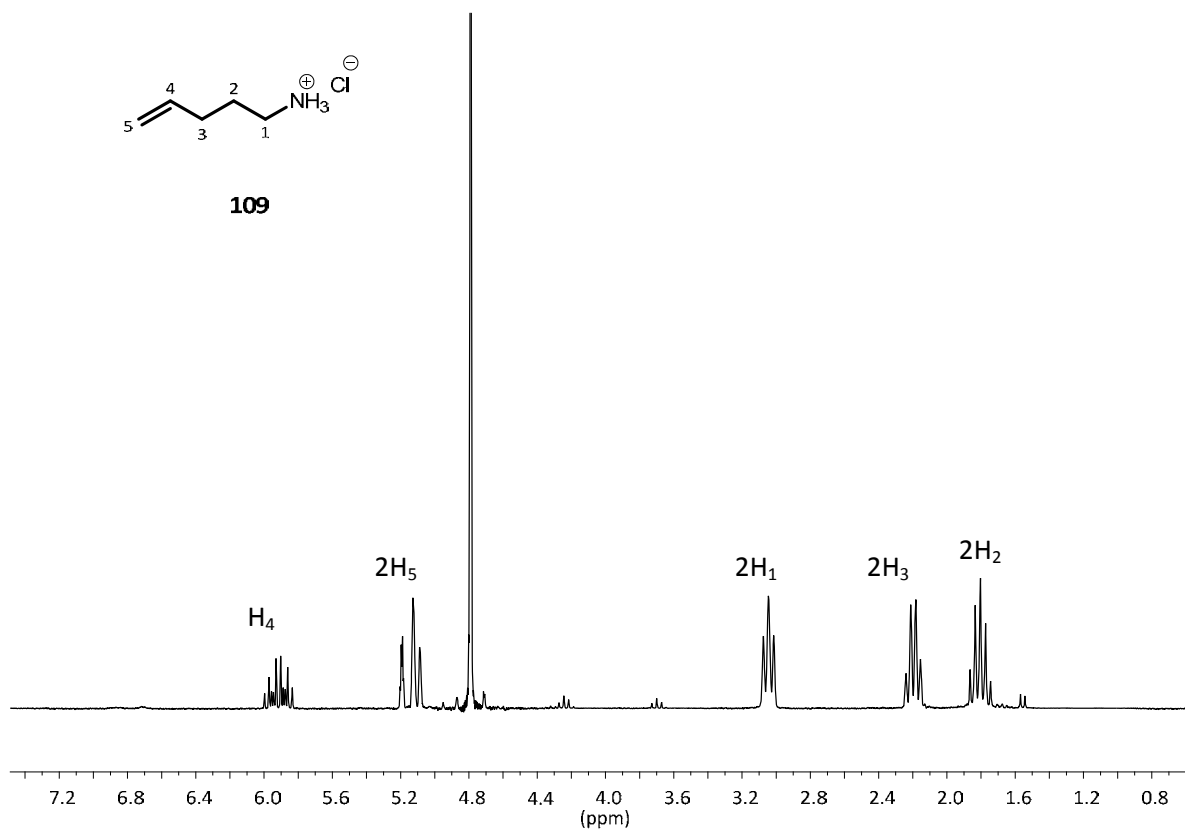


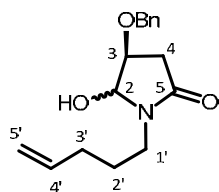


108

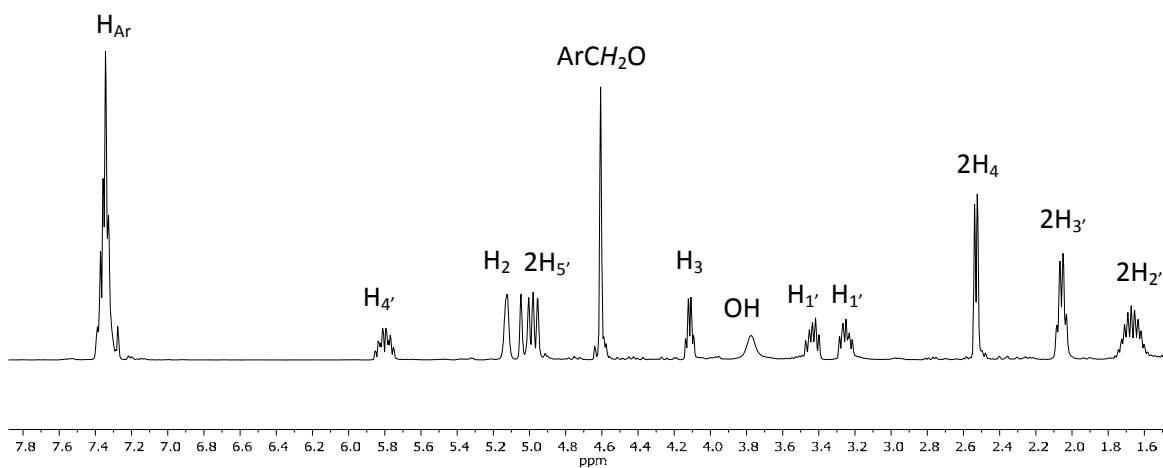
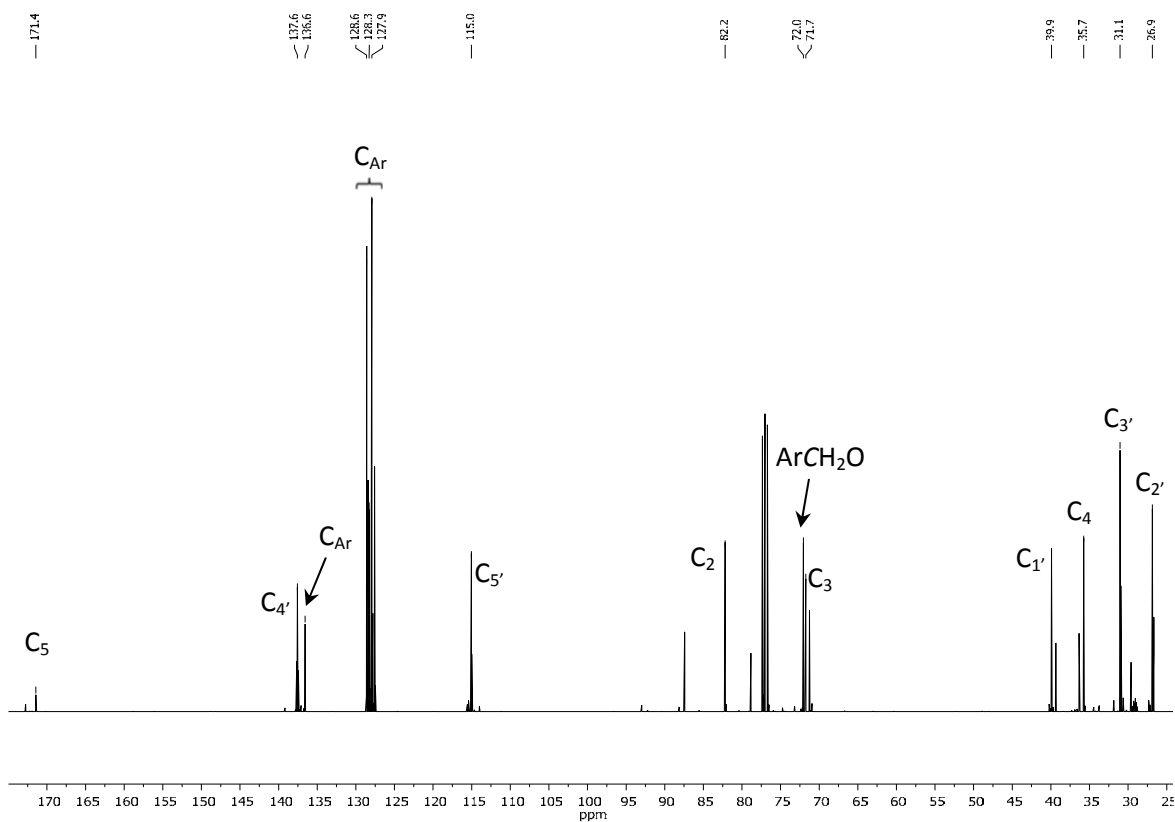
 $^{13}\text{C-RMN}$ (90 MHz, CDCl_3)

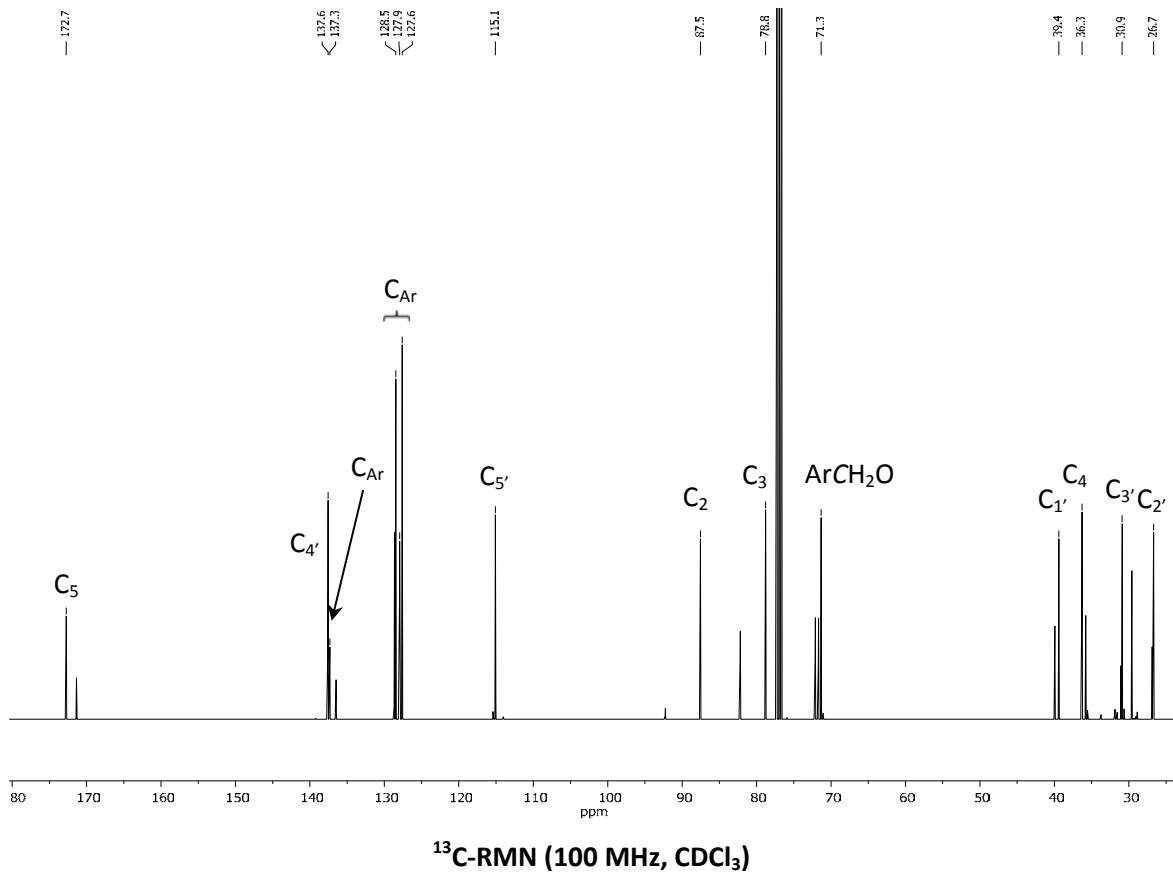
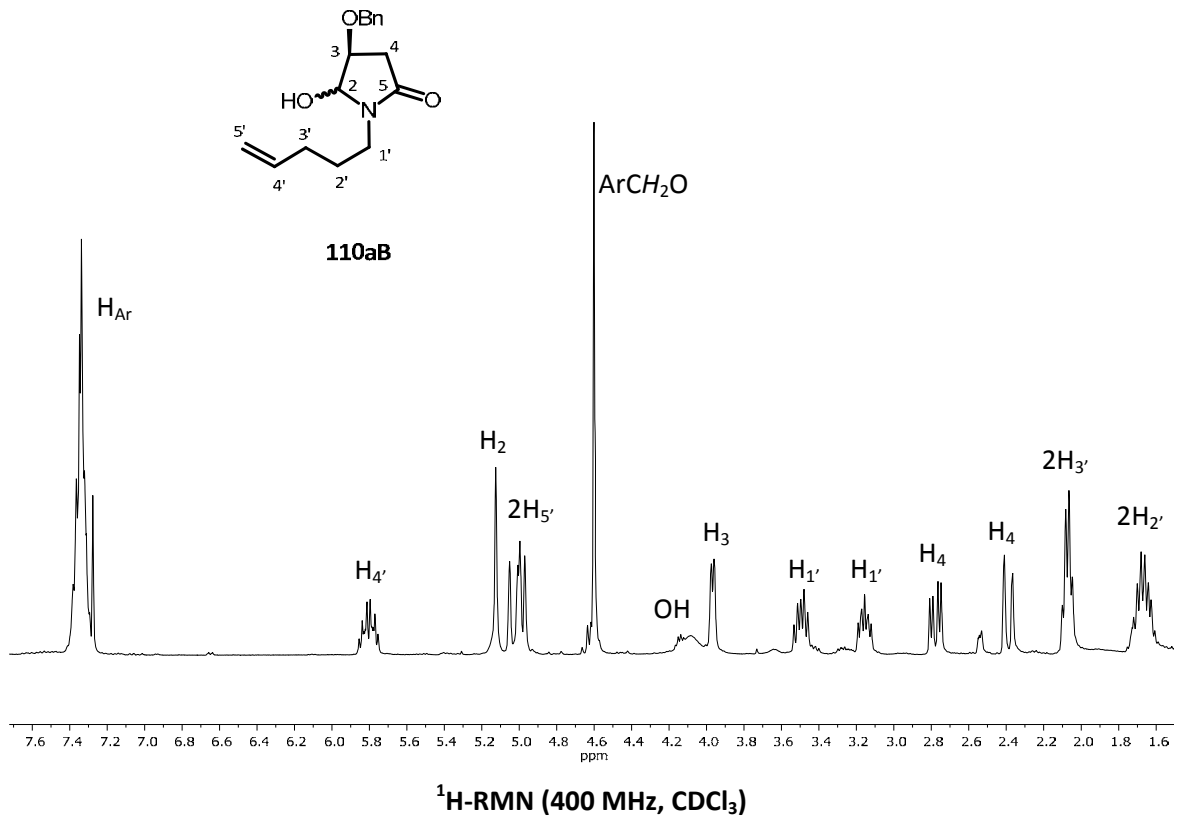
109

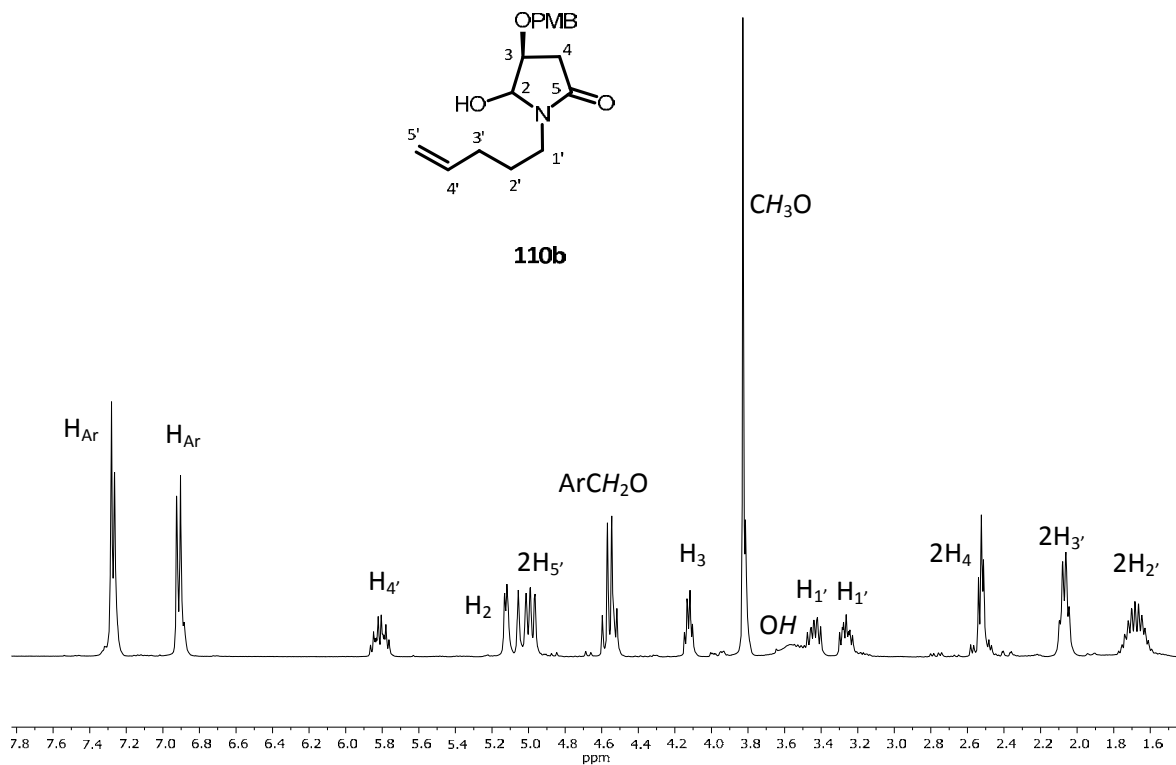
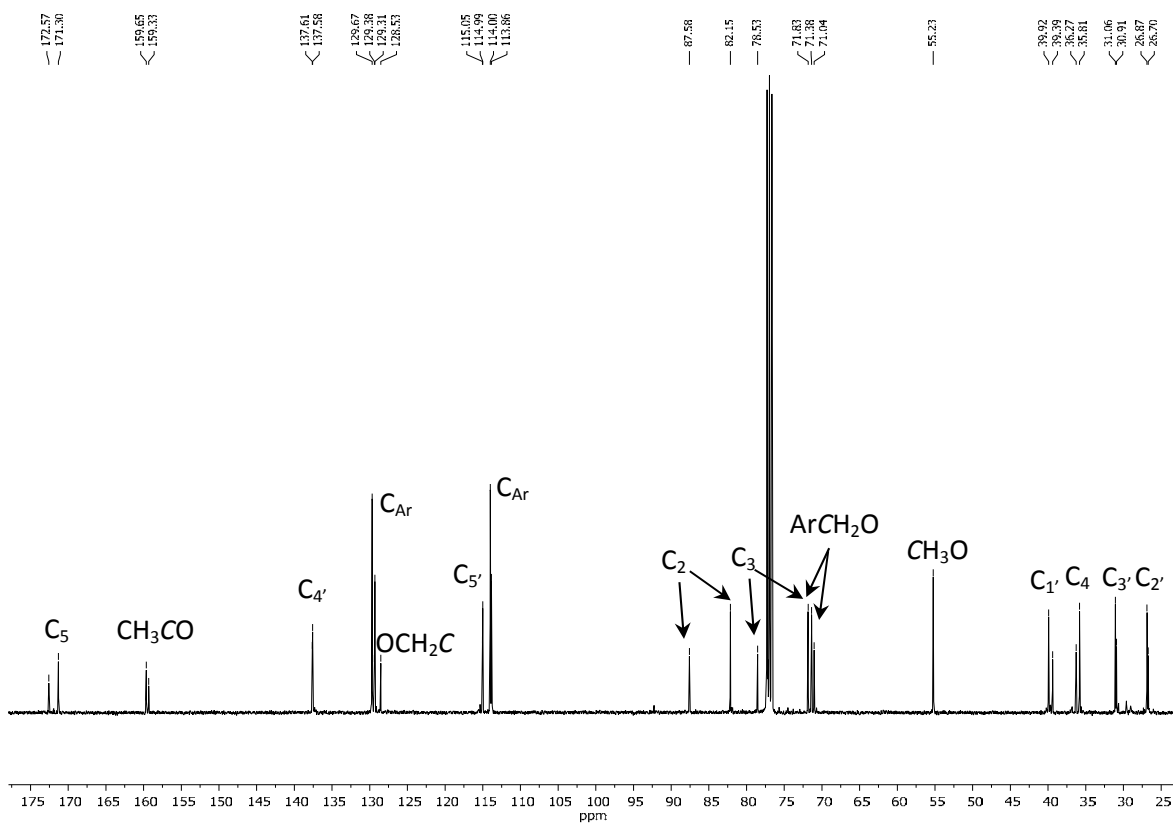
 $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, D_2O)

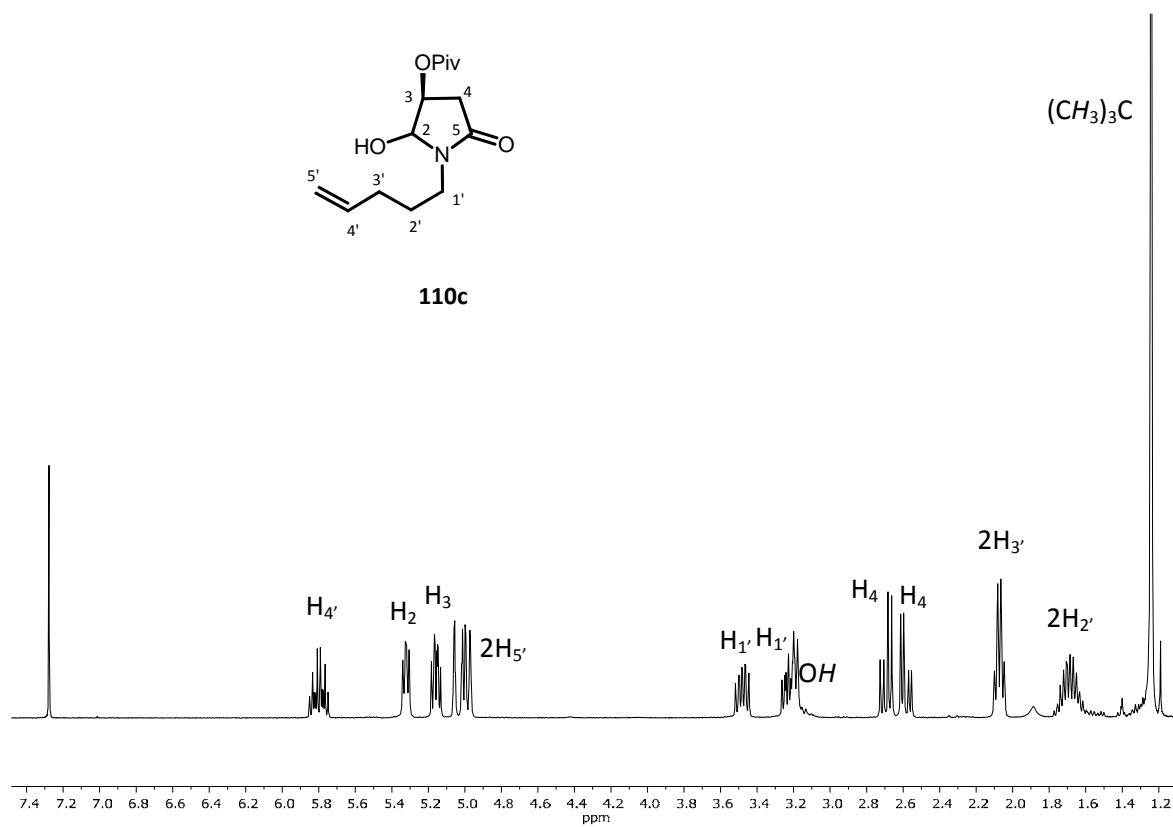
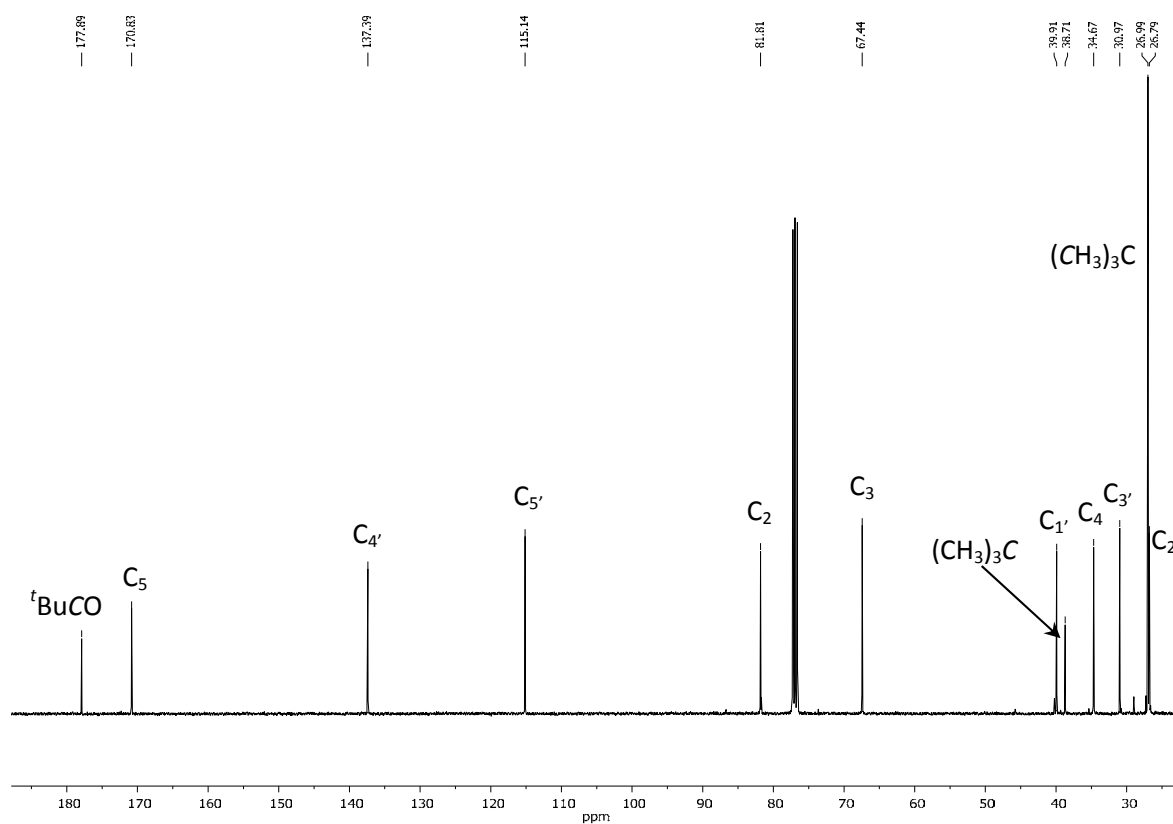


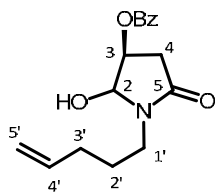
110aA

 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3)

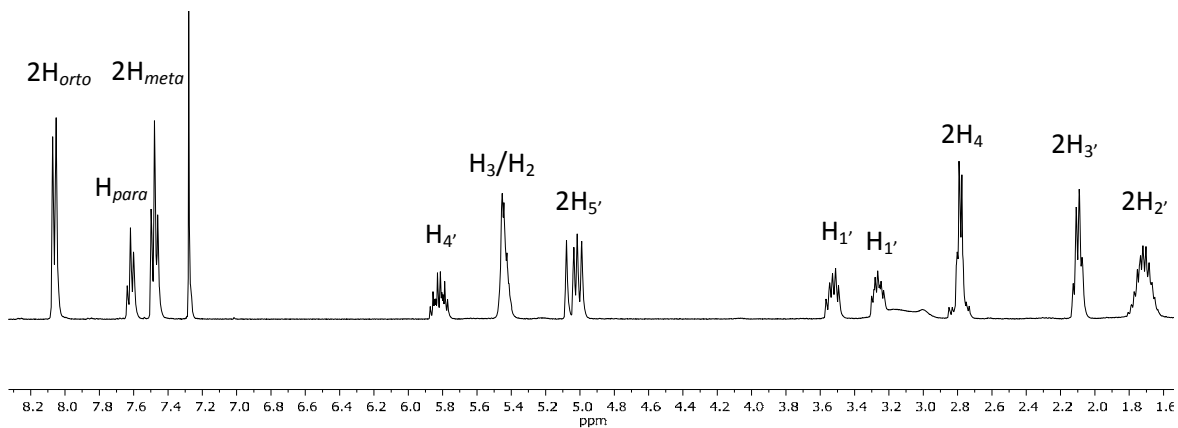
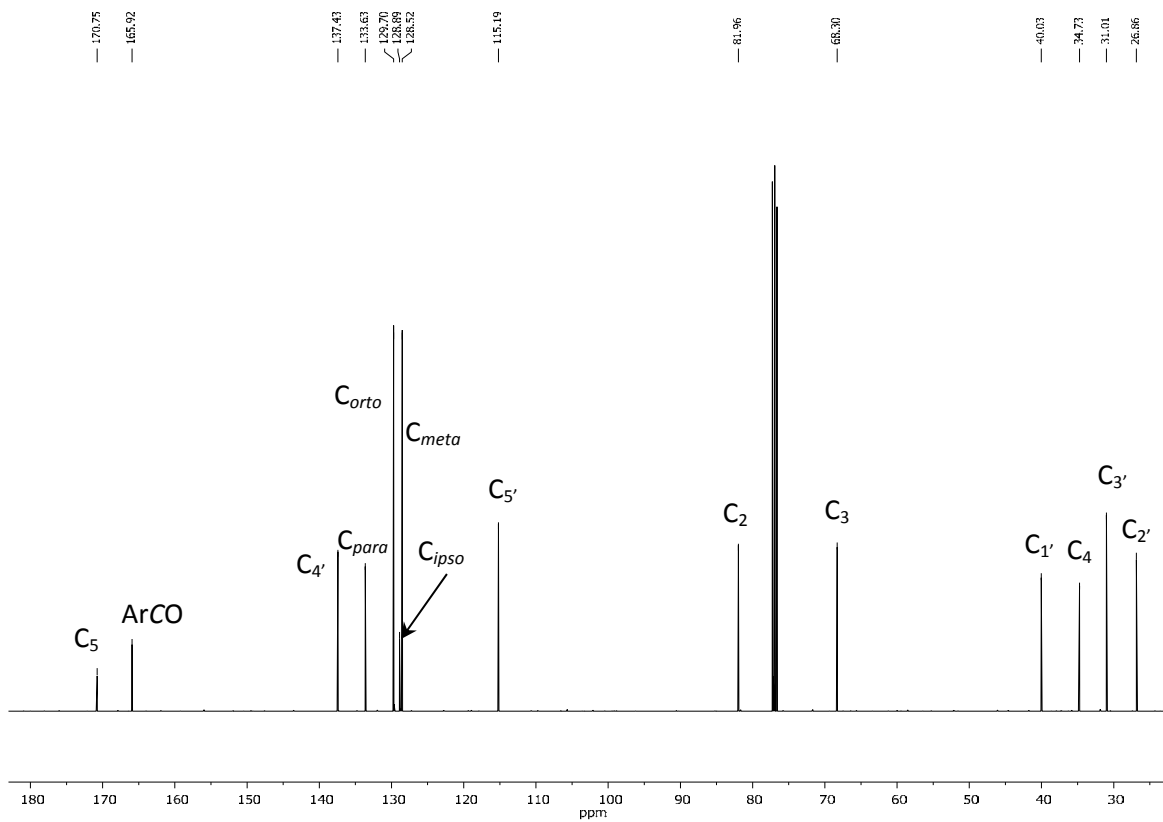


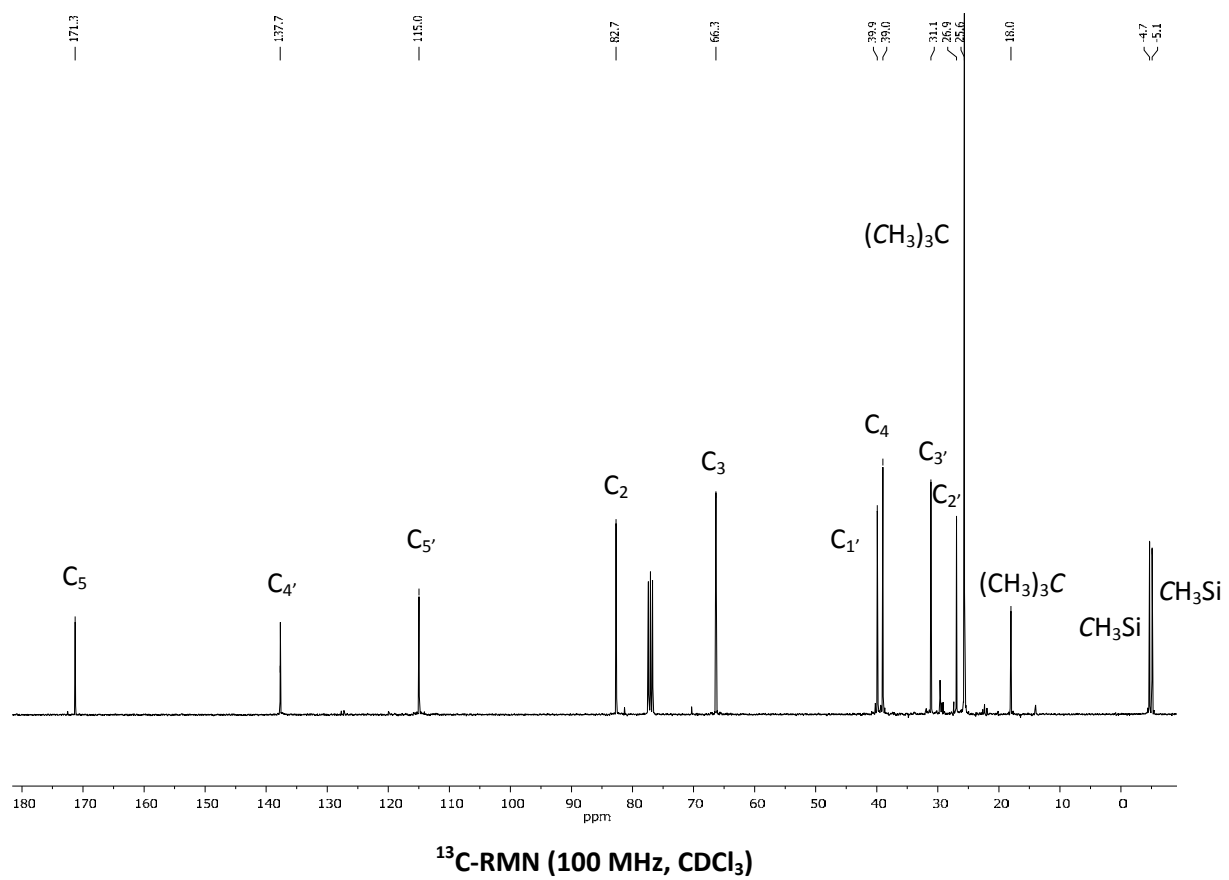
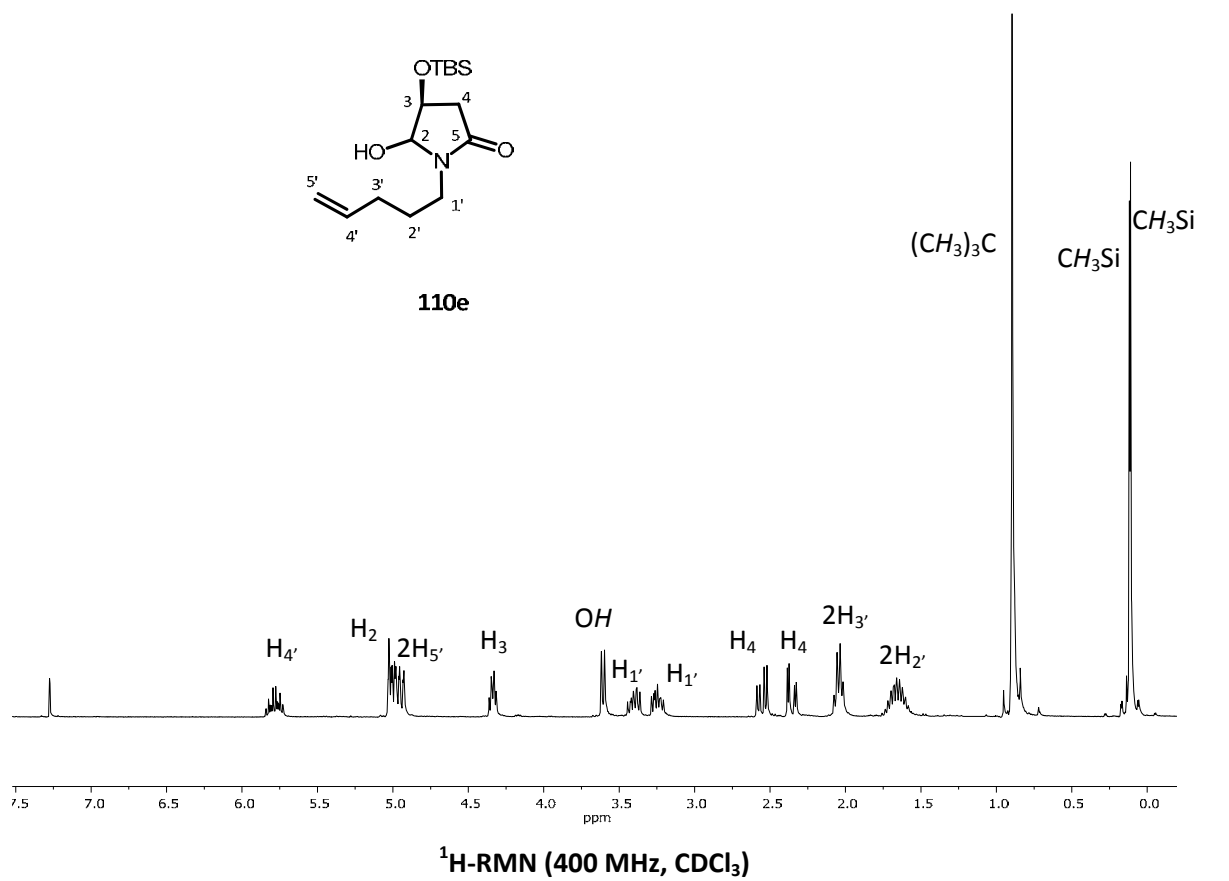
**¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃)****¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃)**

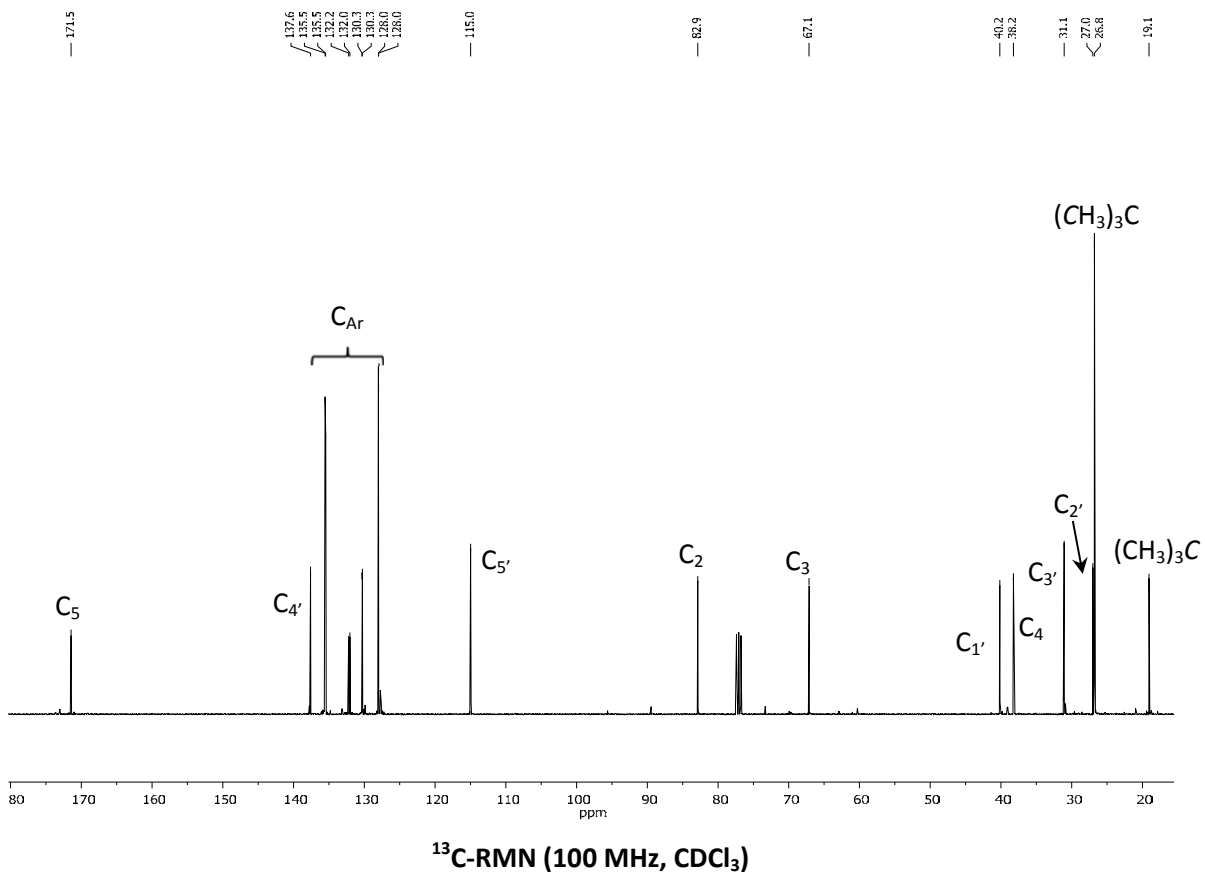
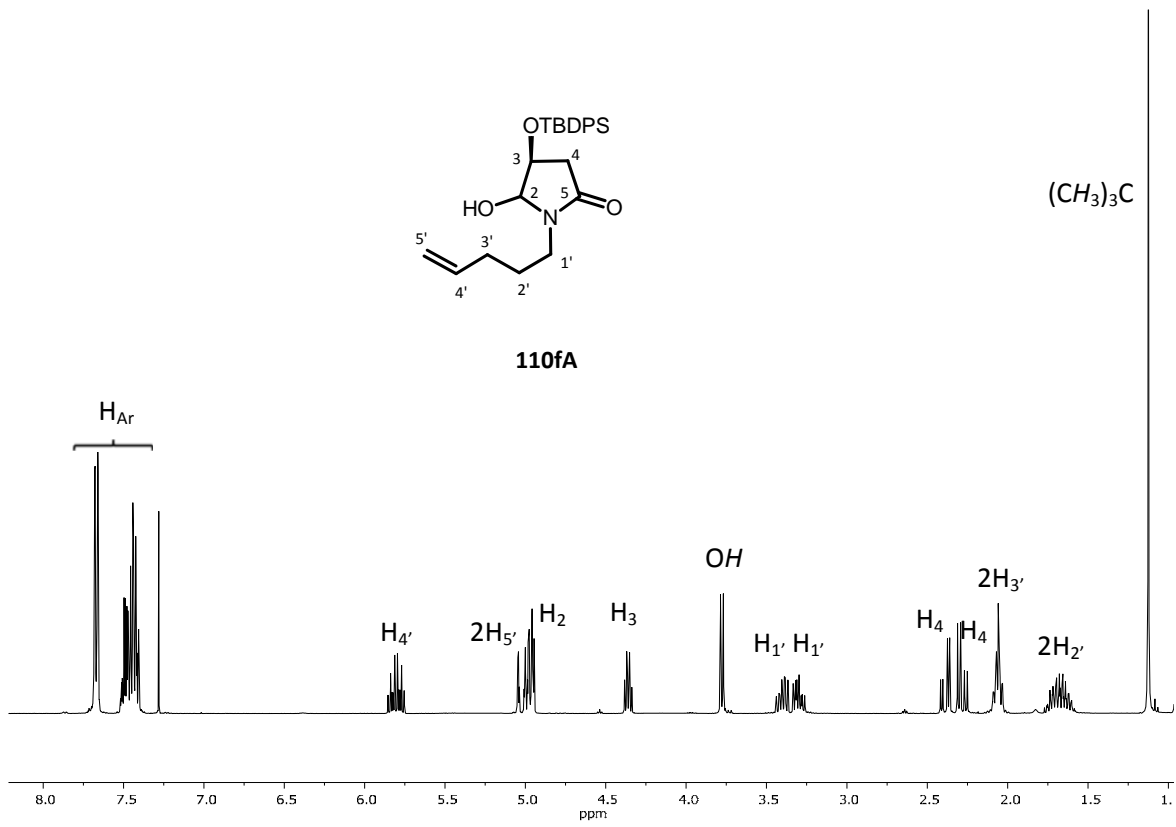
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃)¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃)

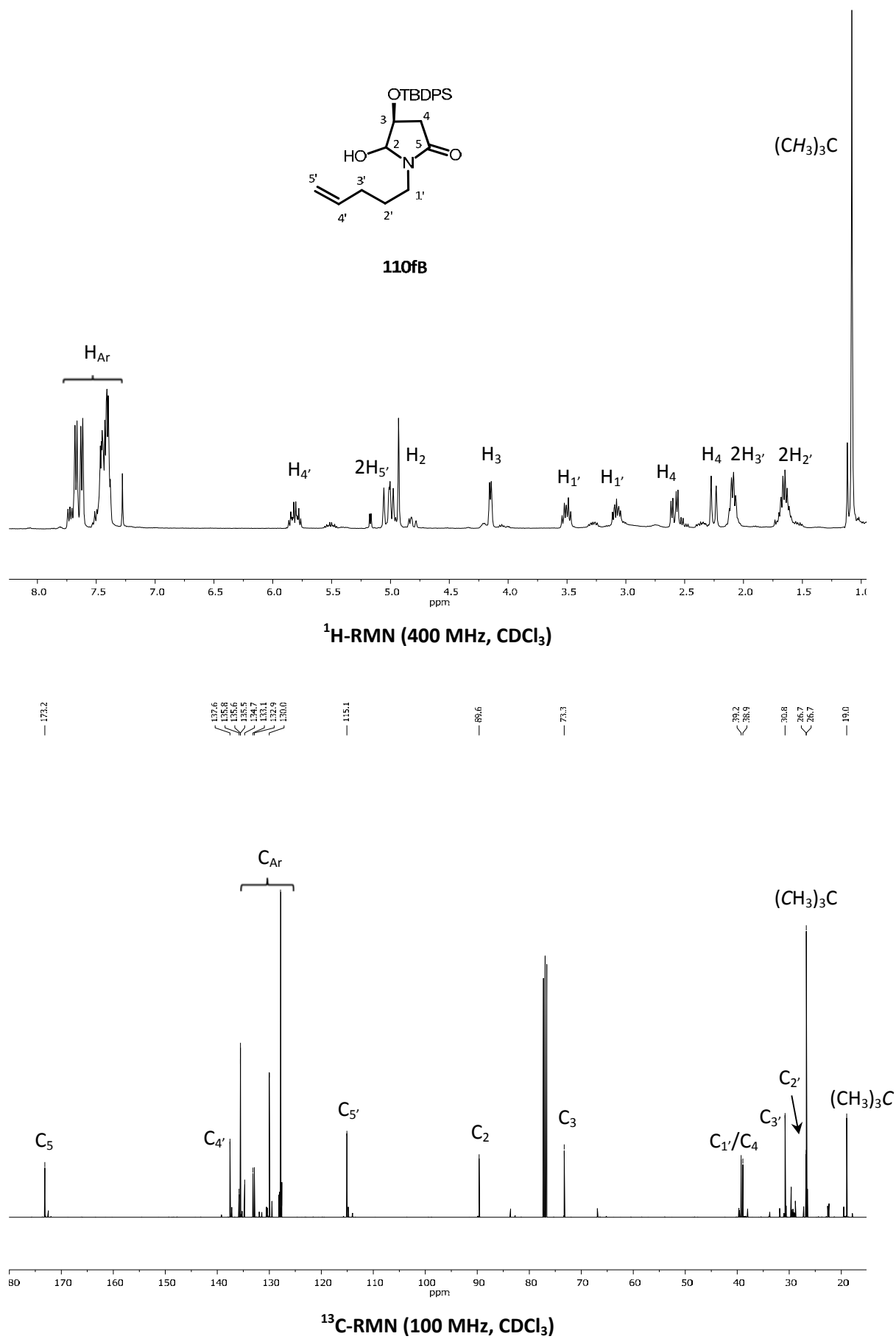


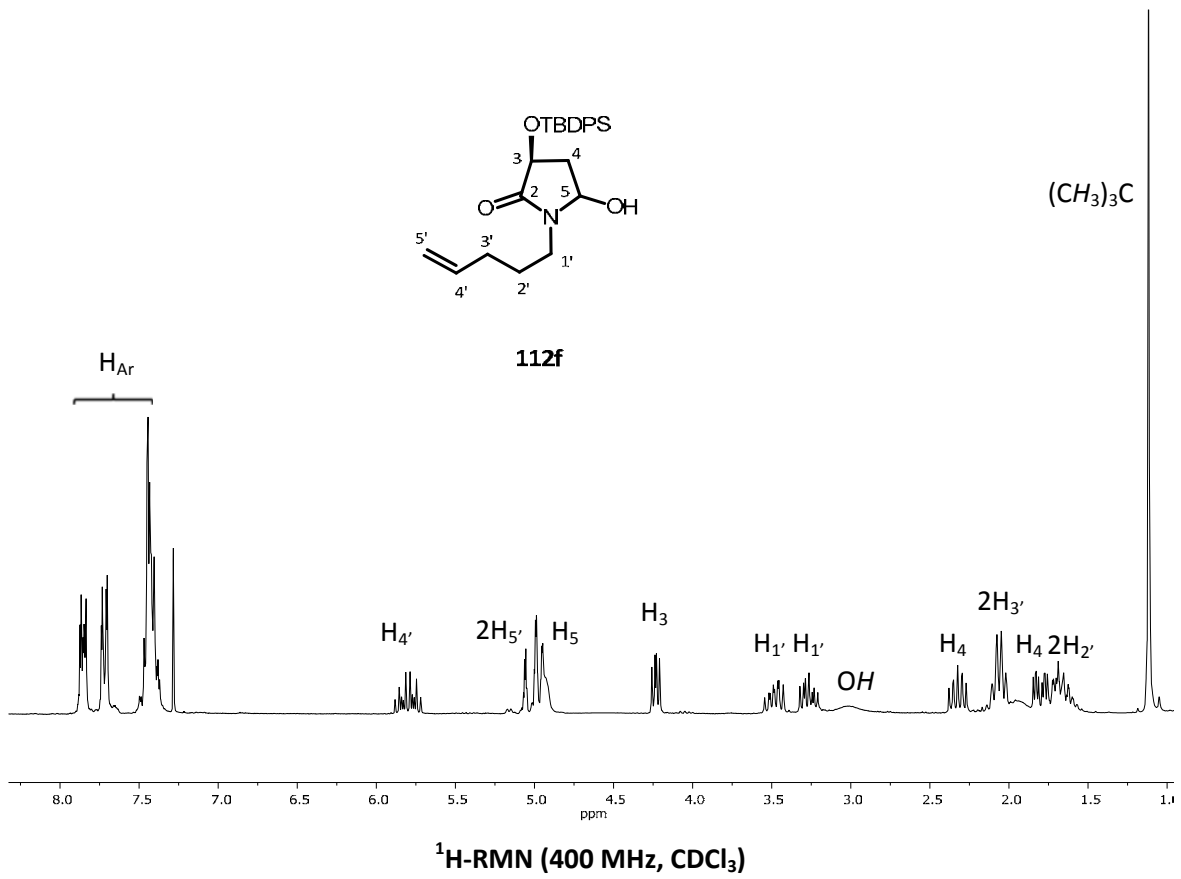
110d

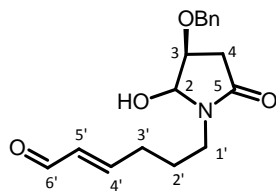
 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3)



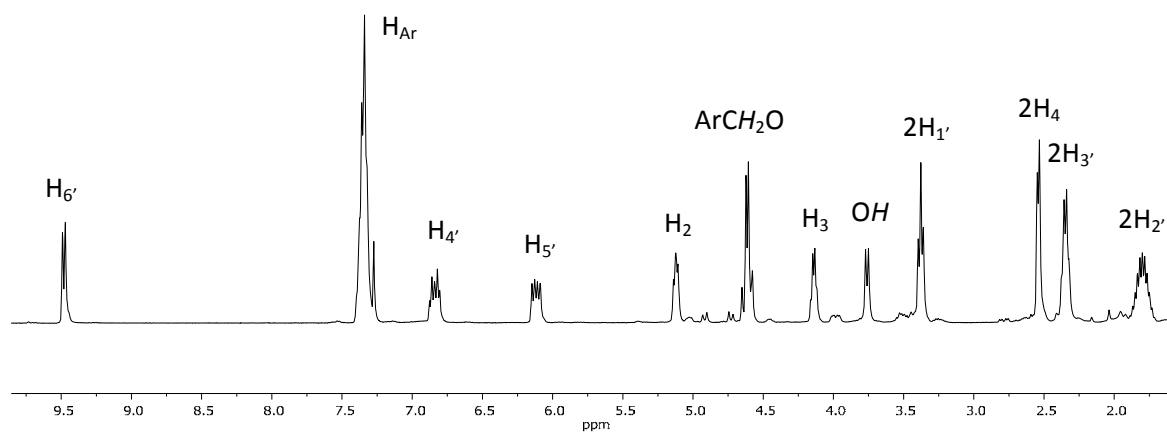
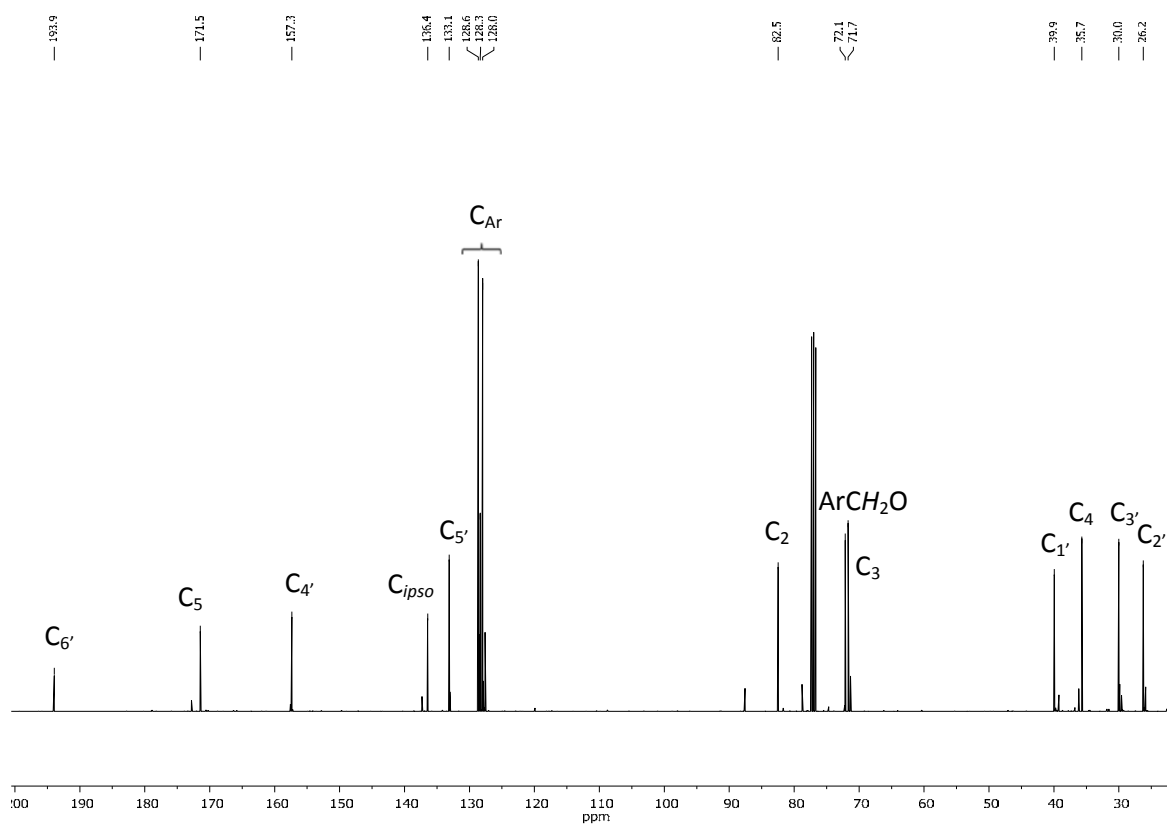


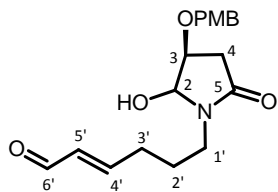




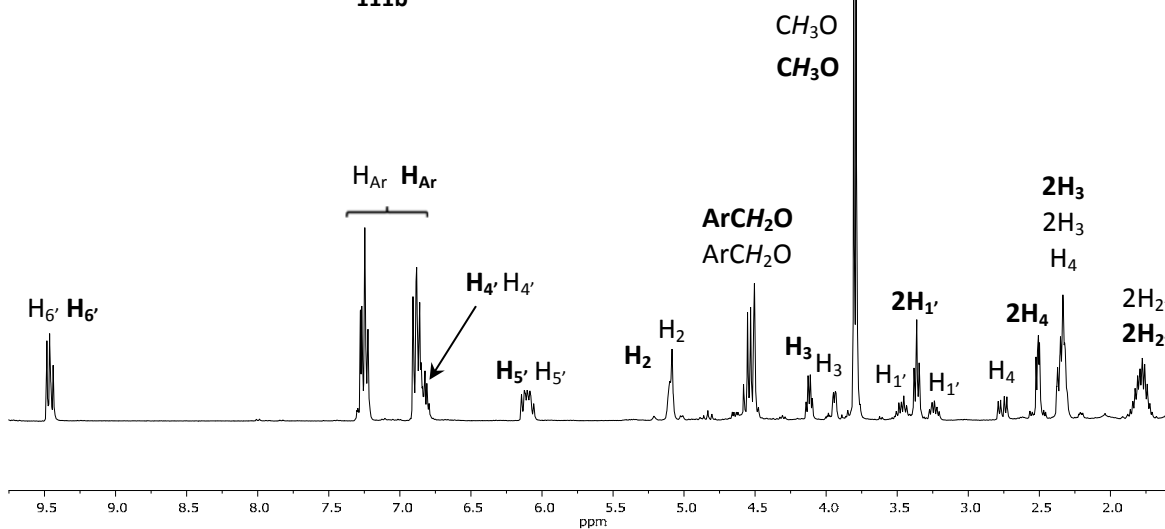


111a

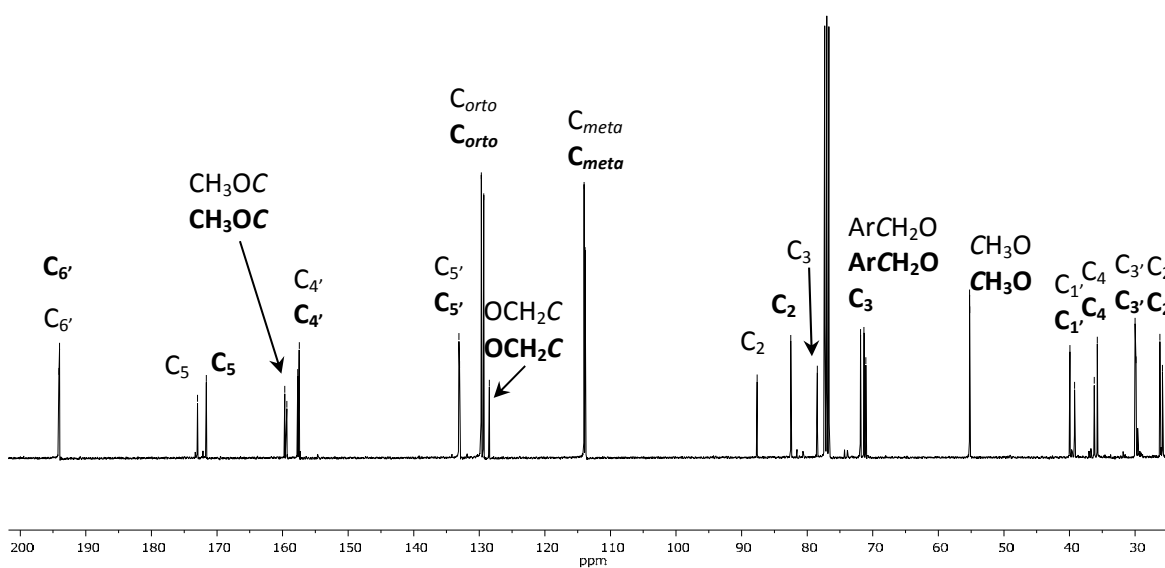
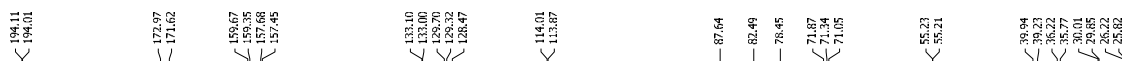
 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3)

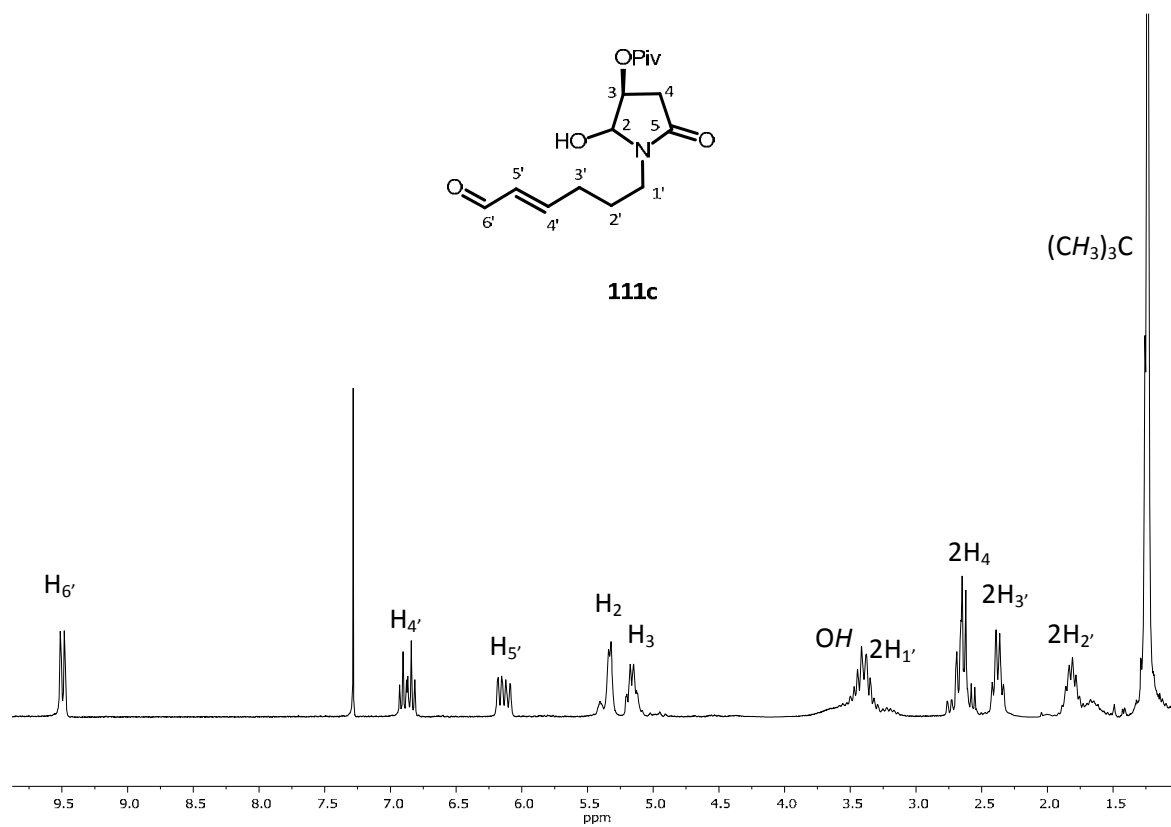
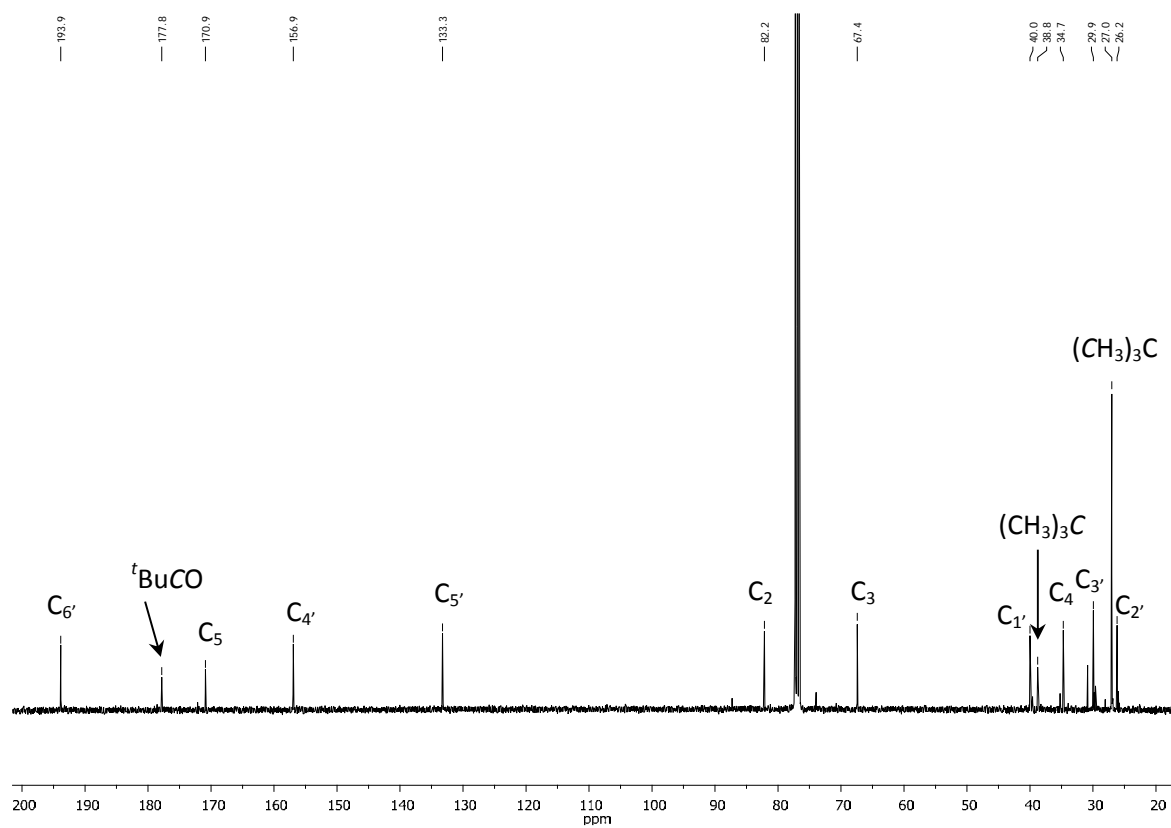


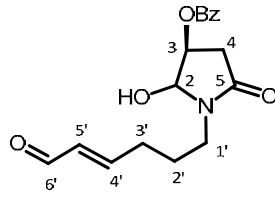
111b



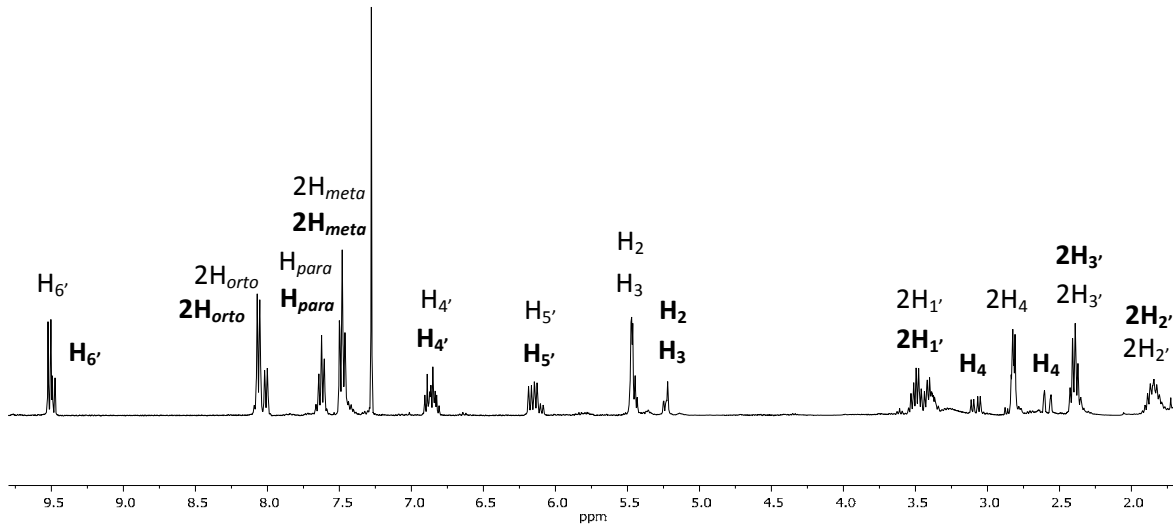
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃)



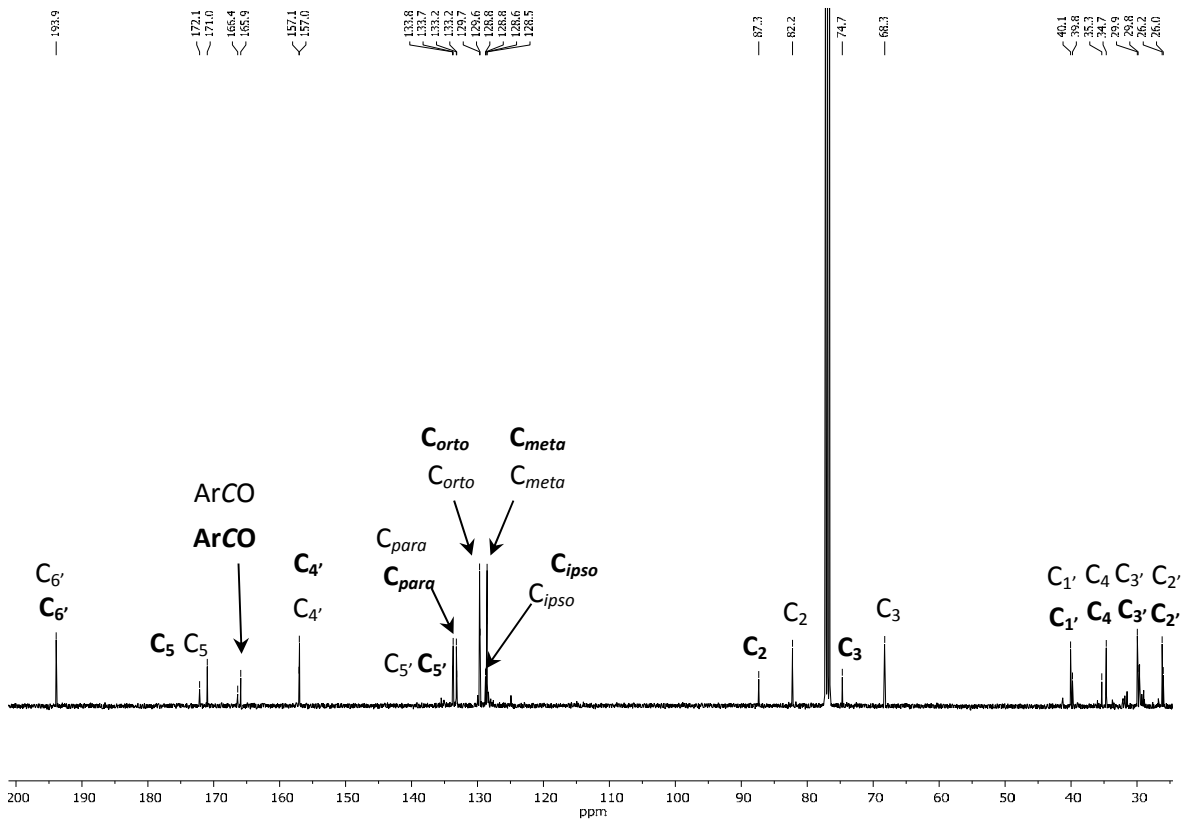
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃)¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃)



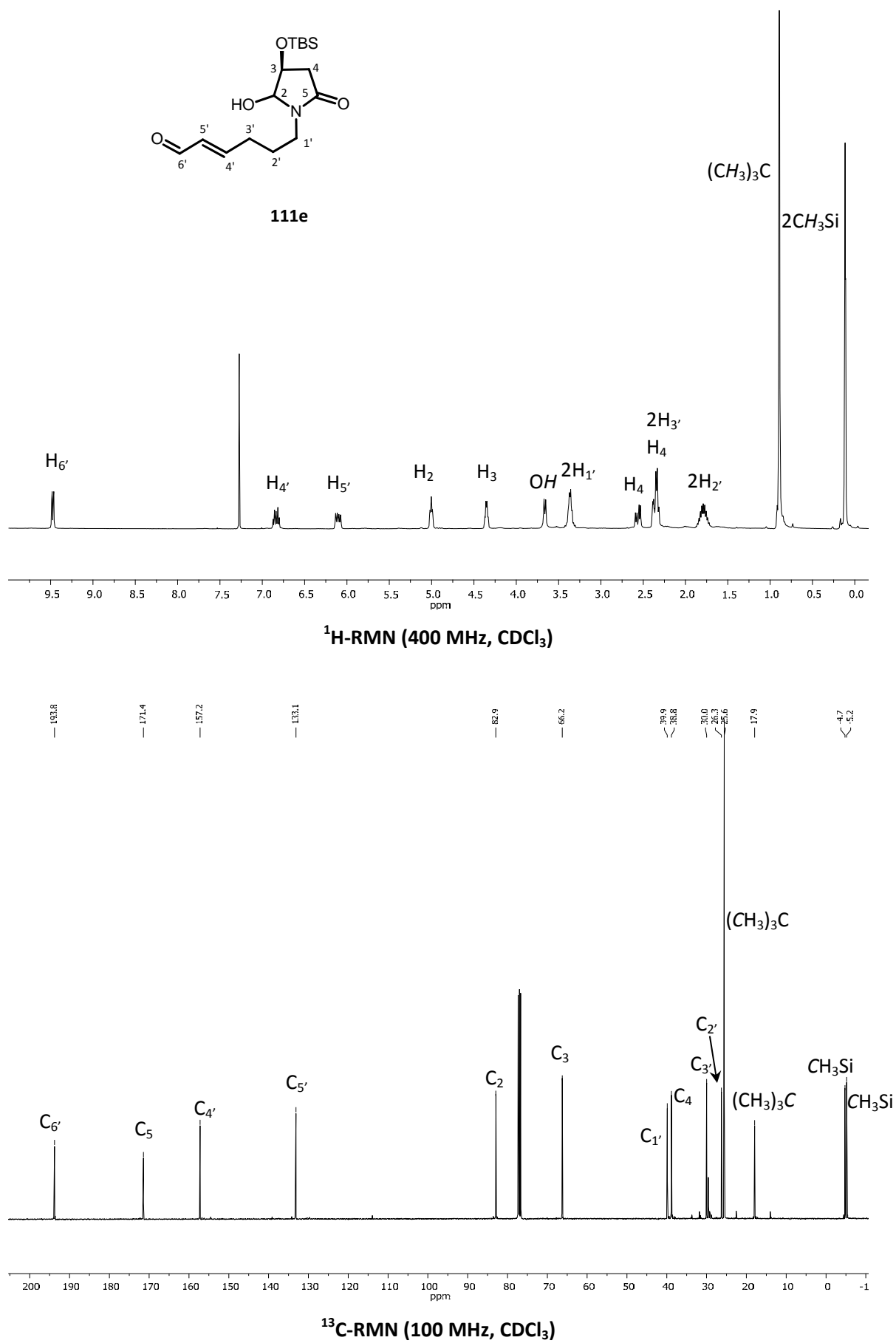
111d

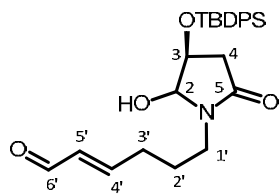


¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃)

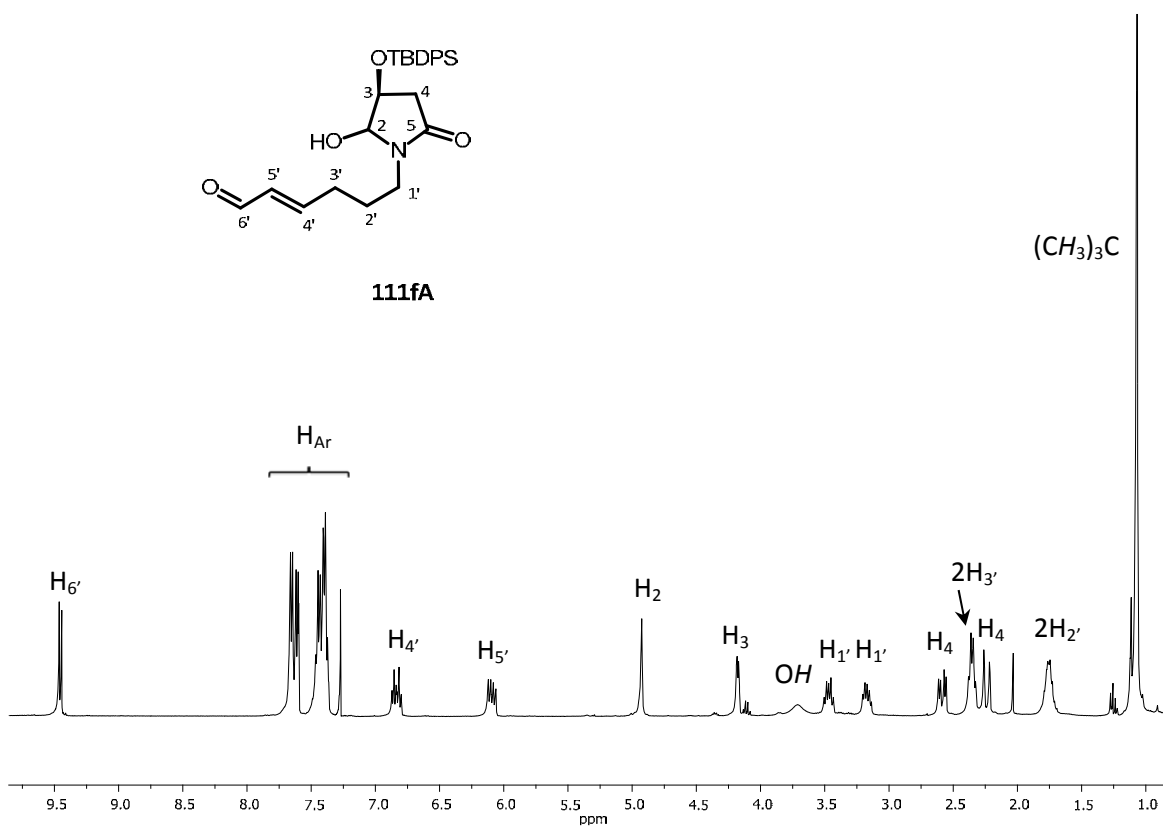
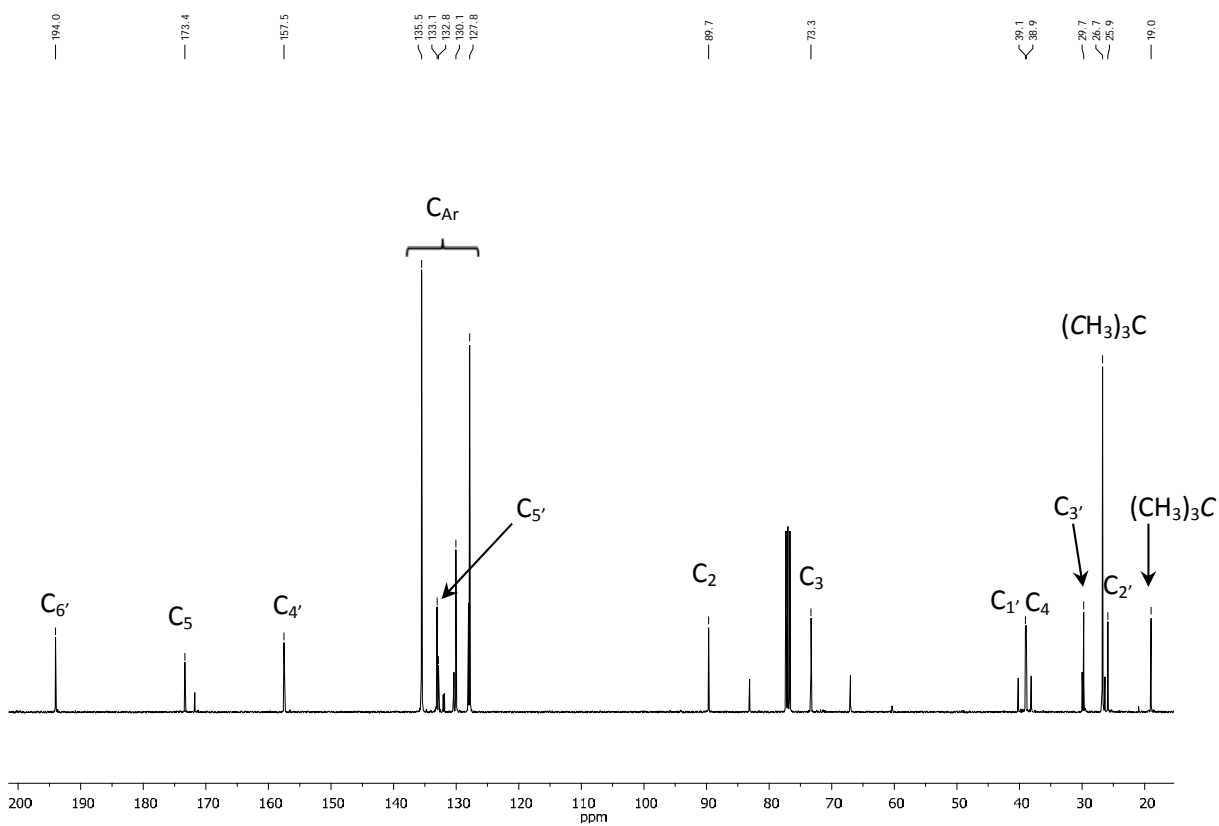


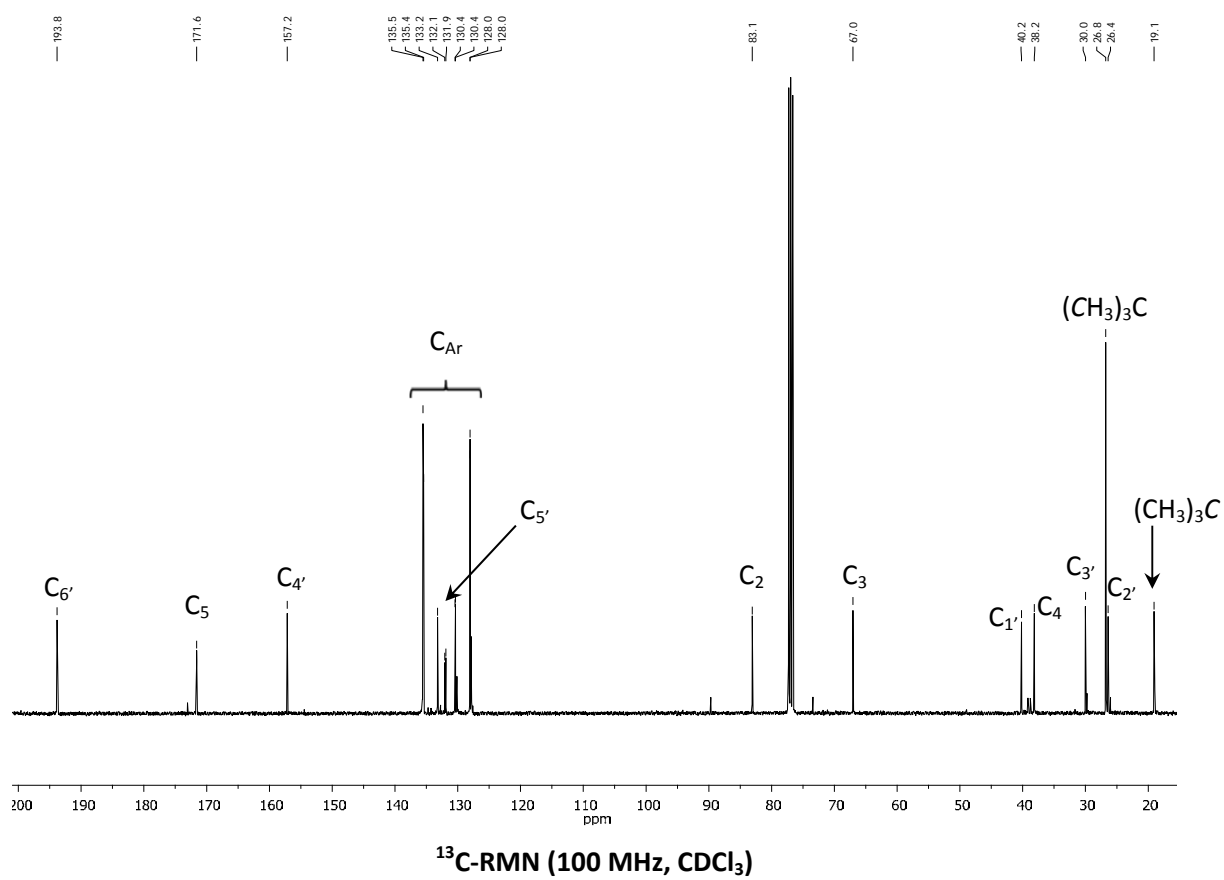
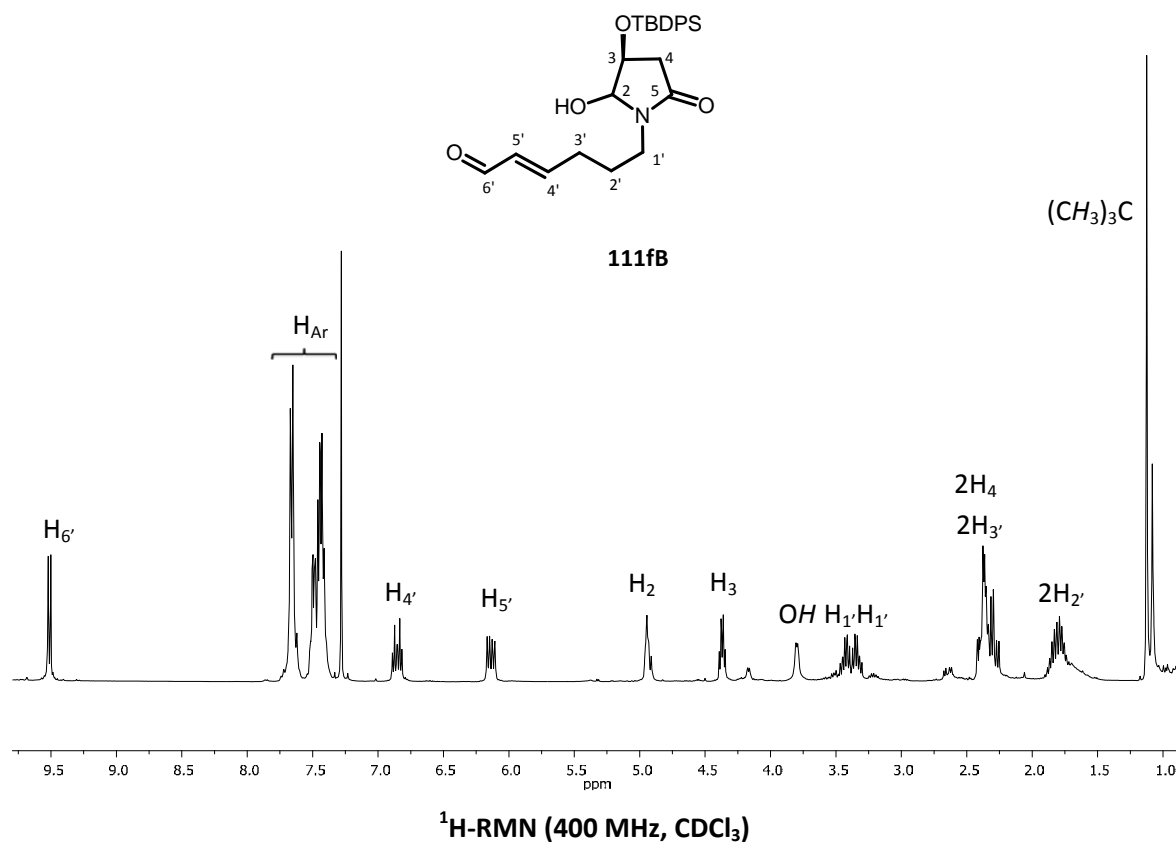
¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃)

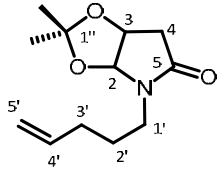




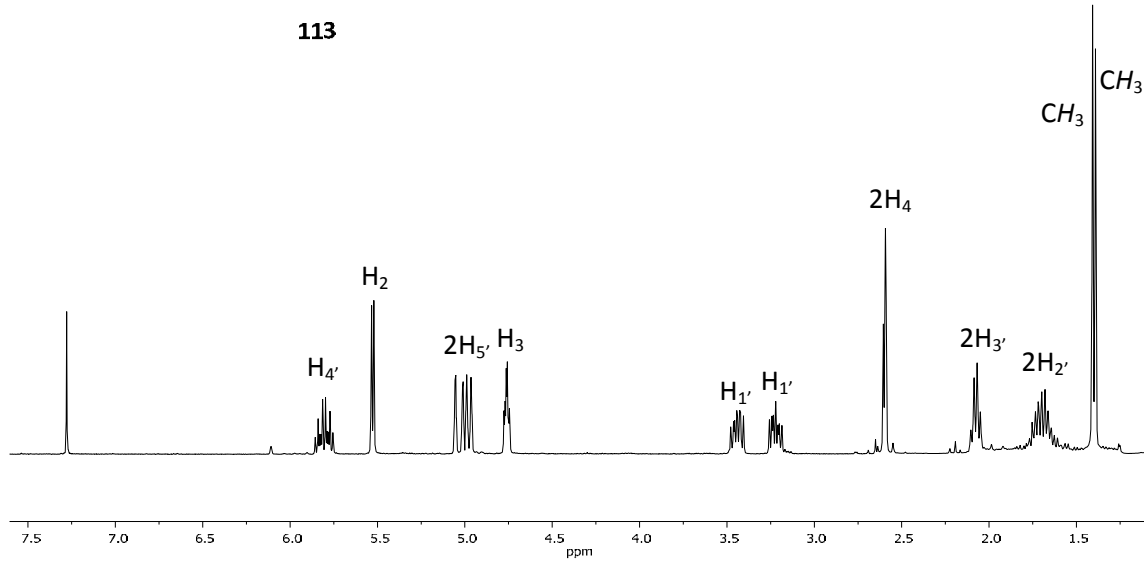
111fA

 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3)

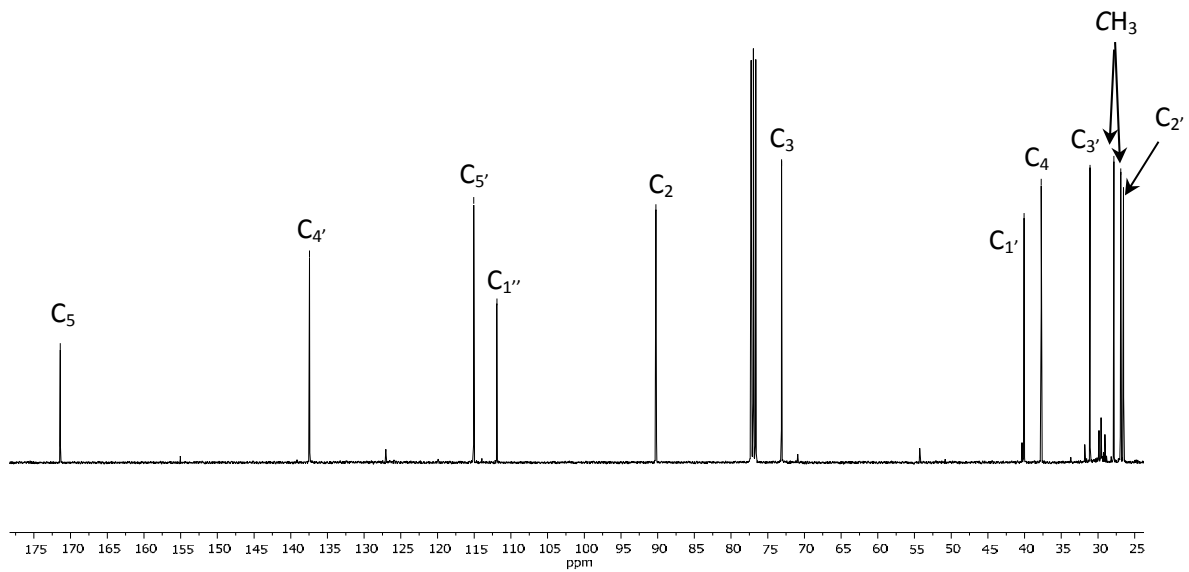




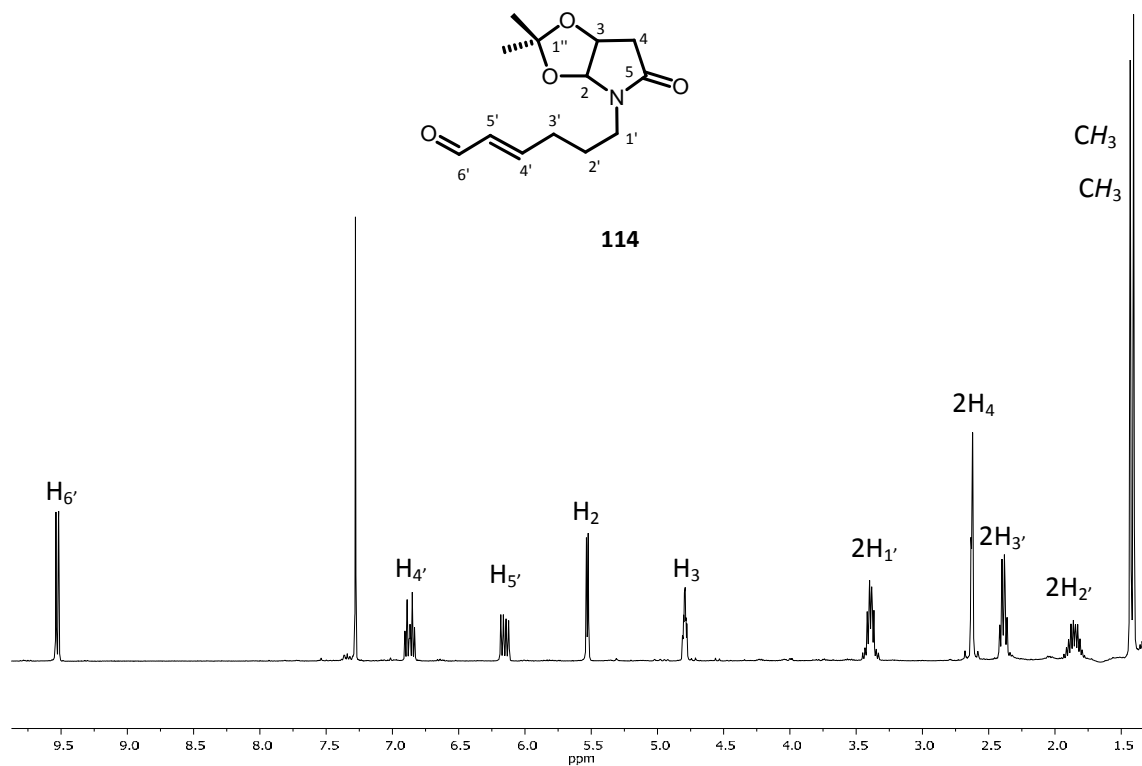
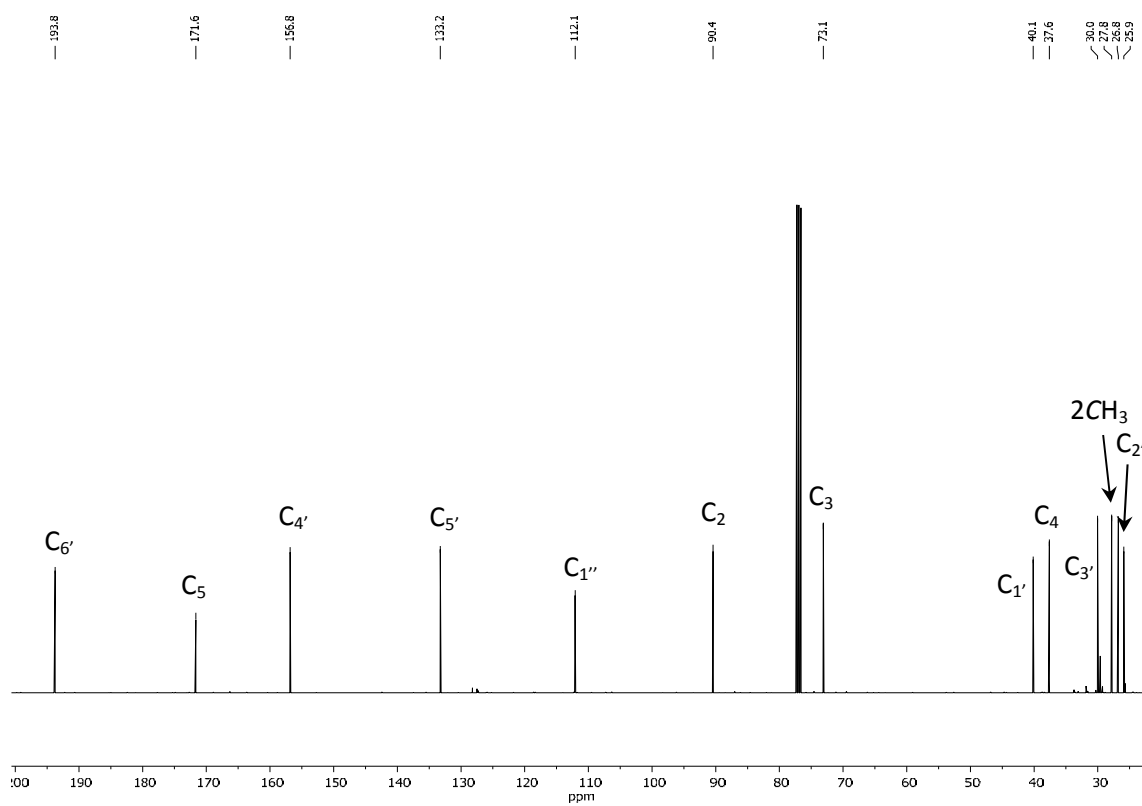
113

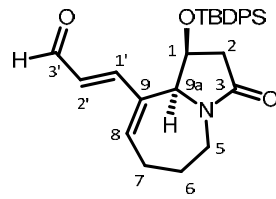


$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3)

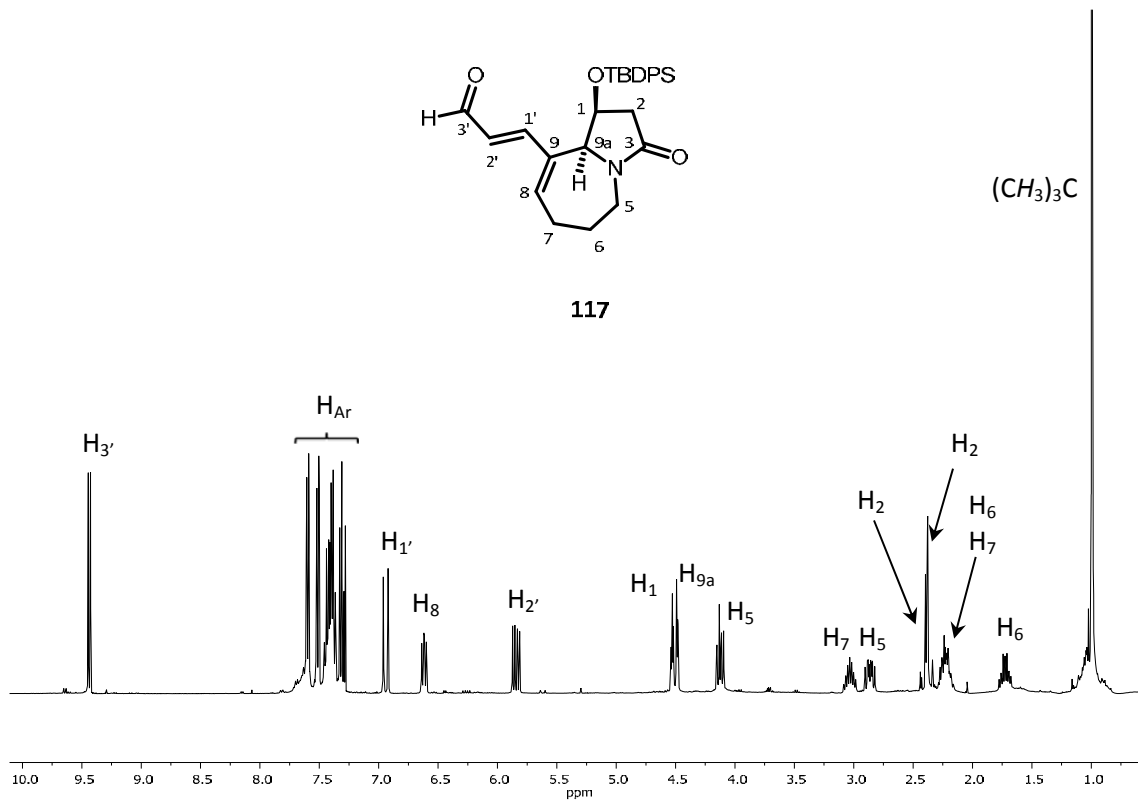


$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3)

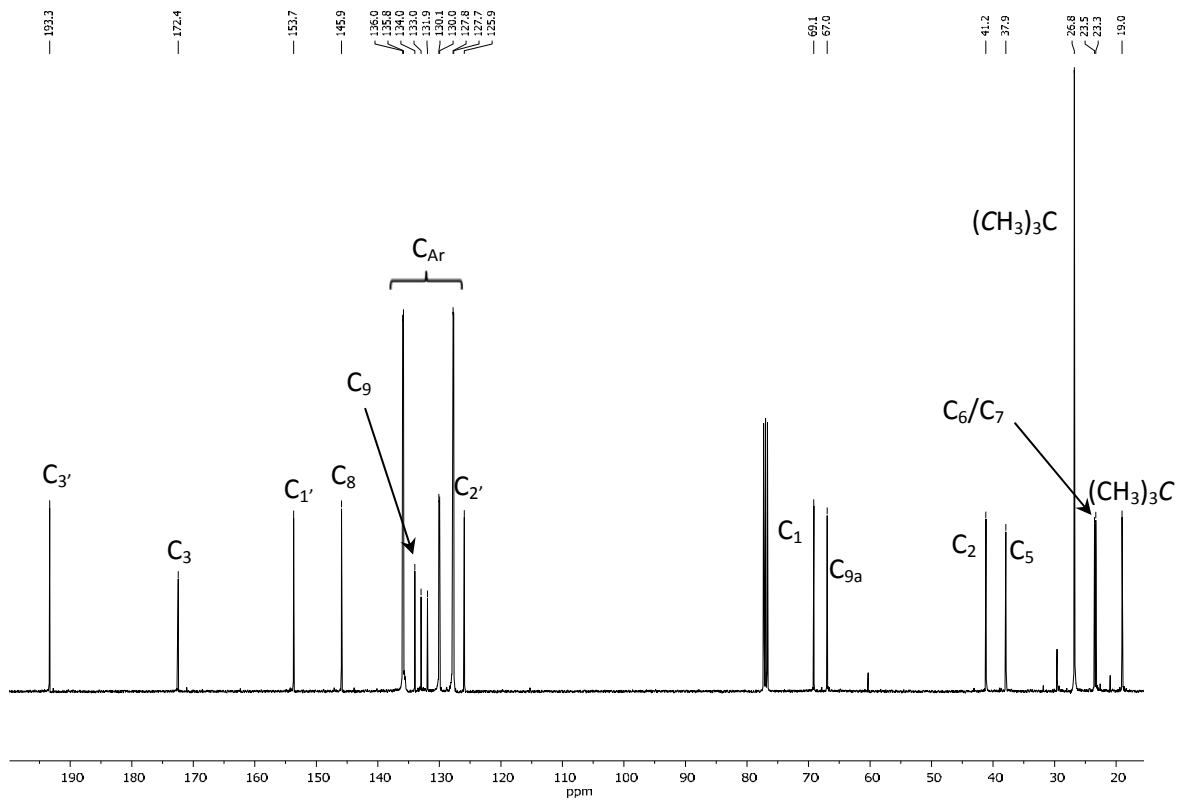
 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3)



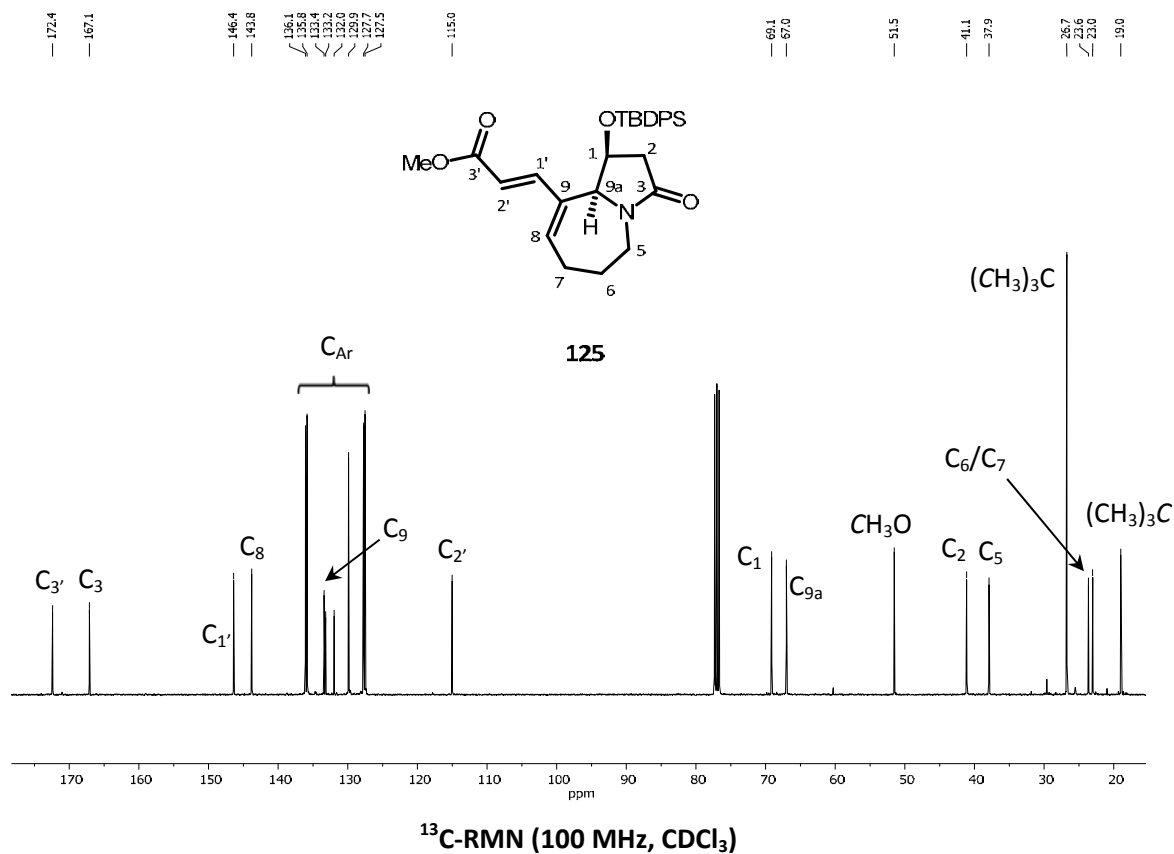
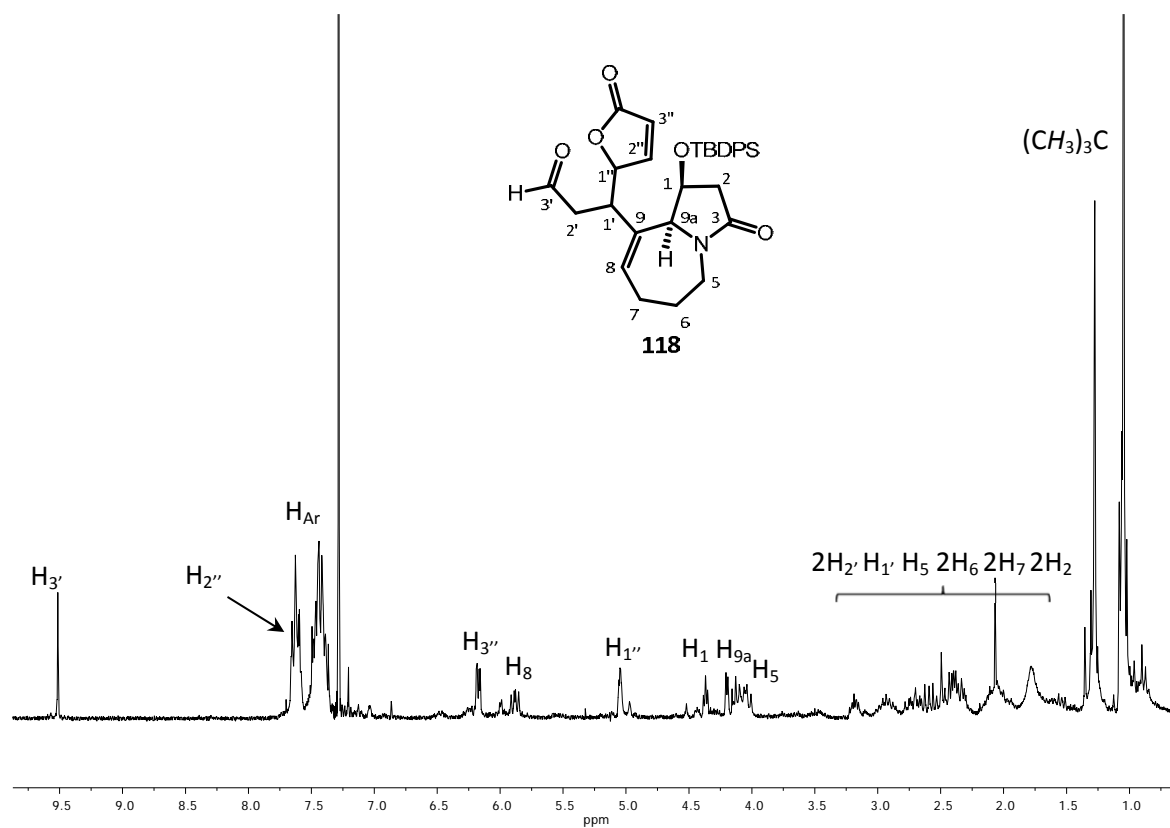
117

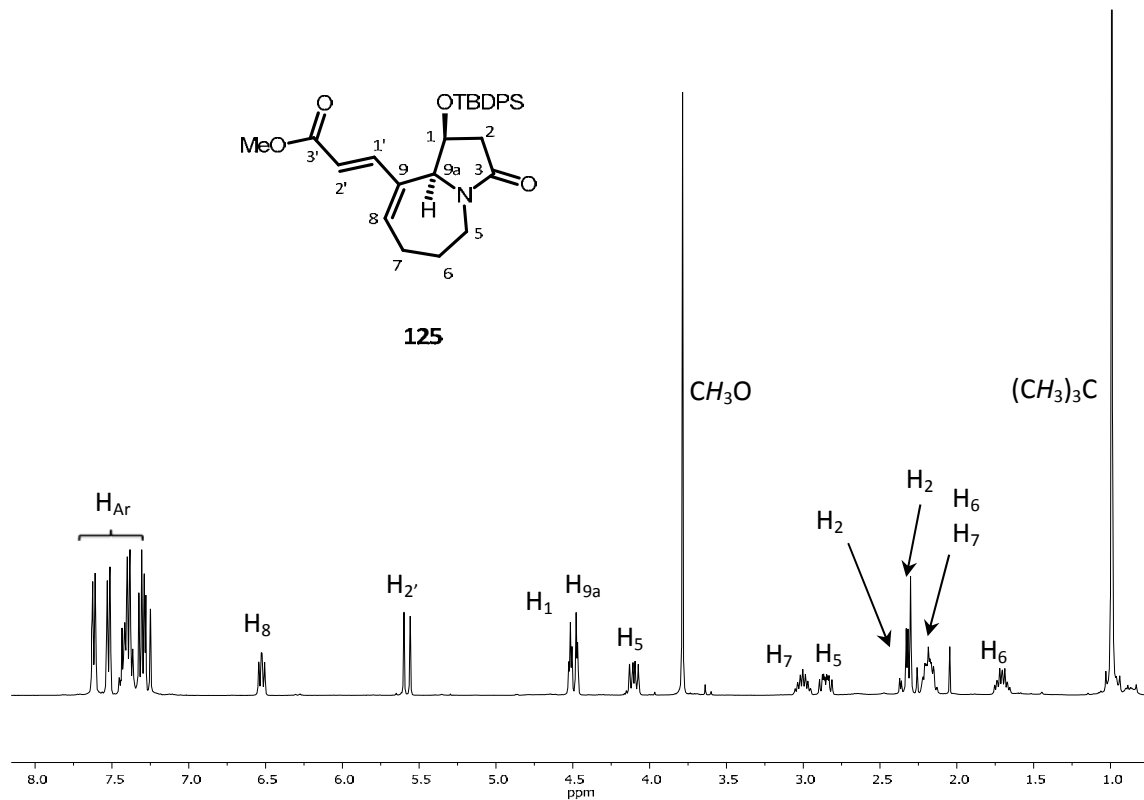
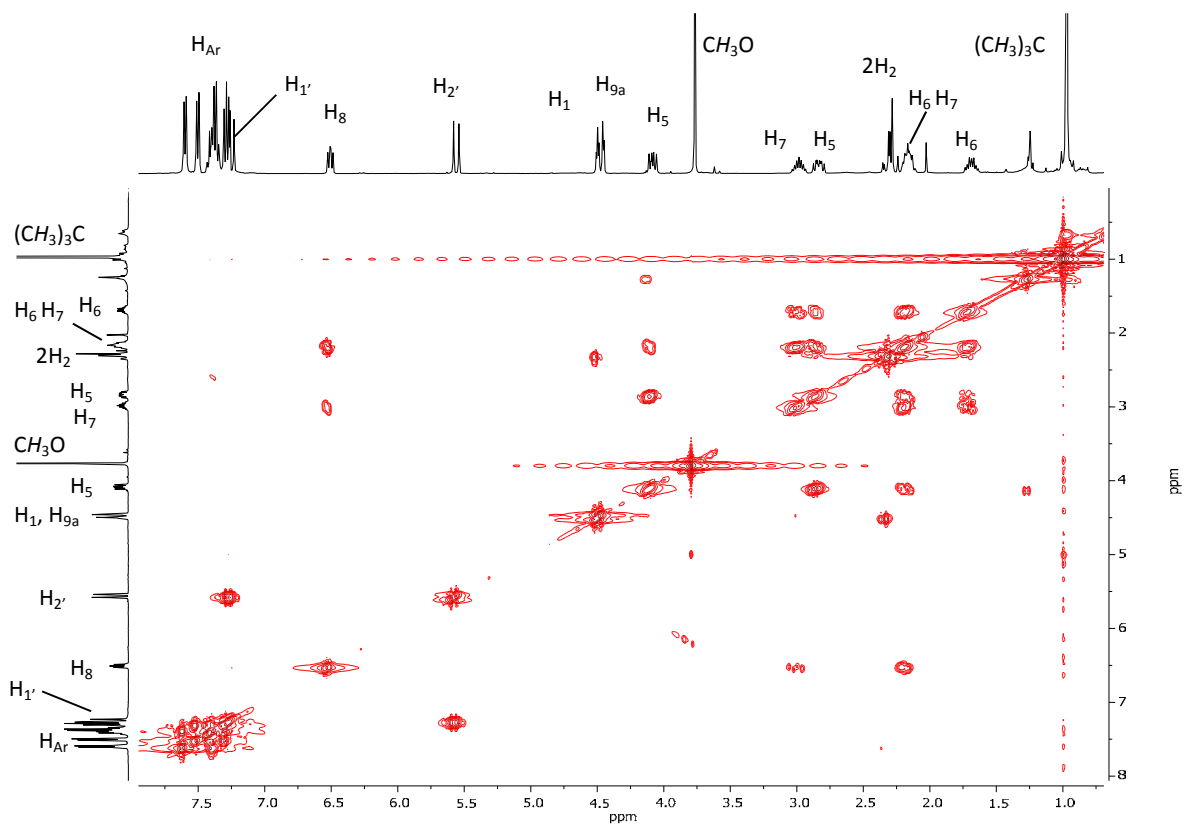


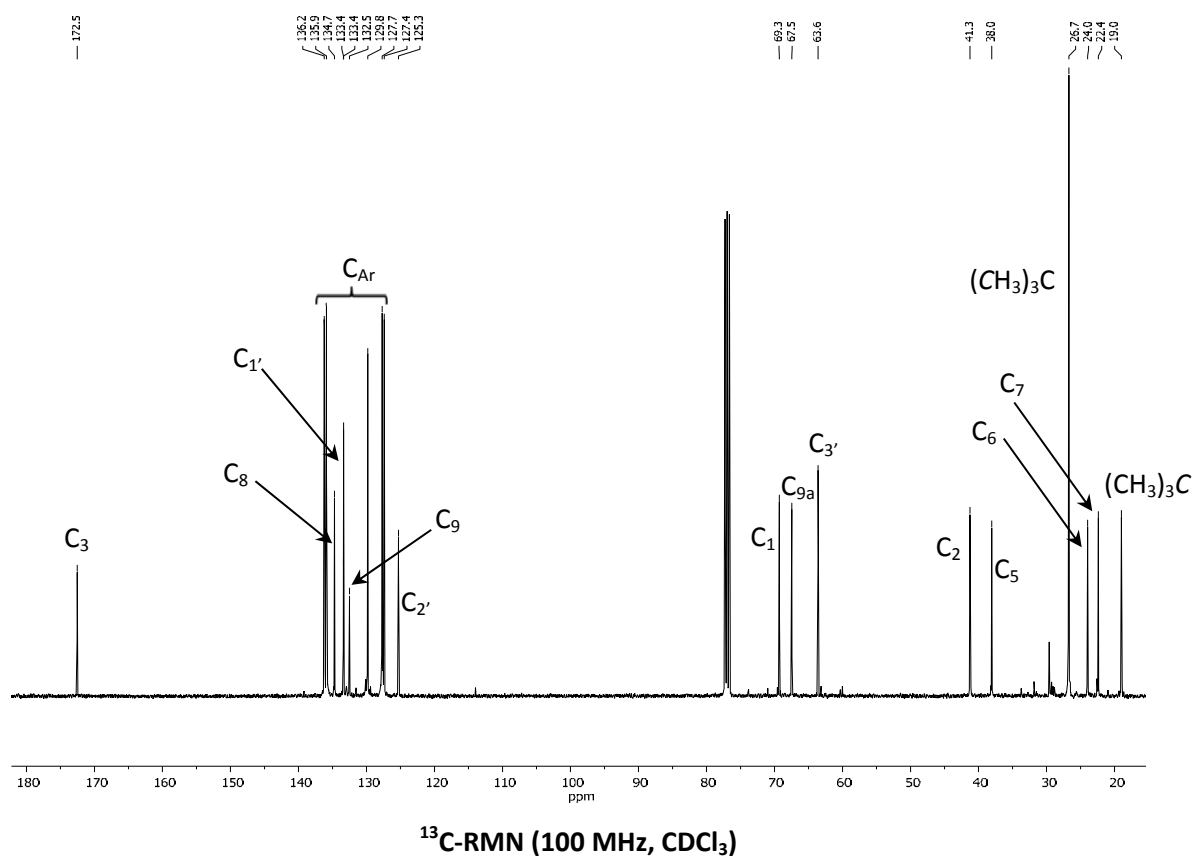
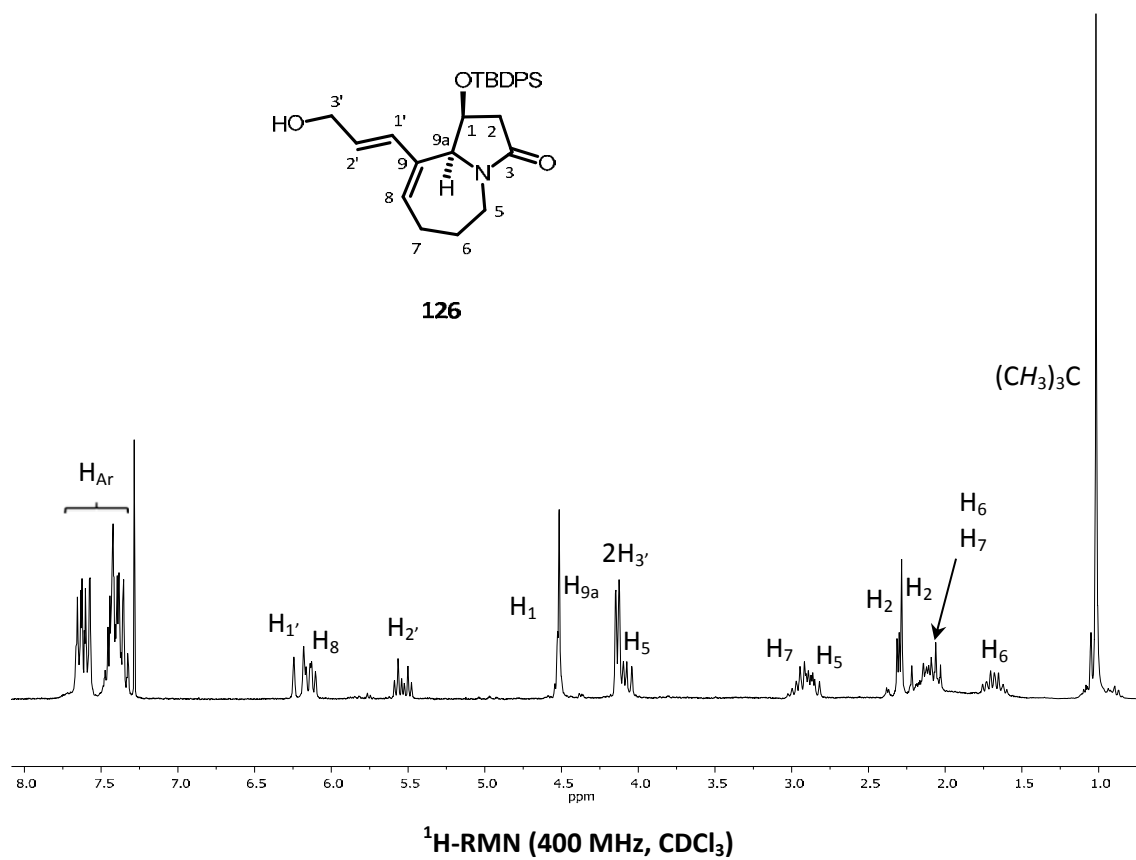
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃)

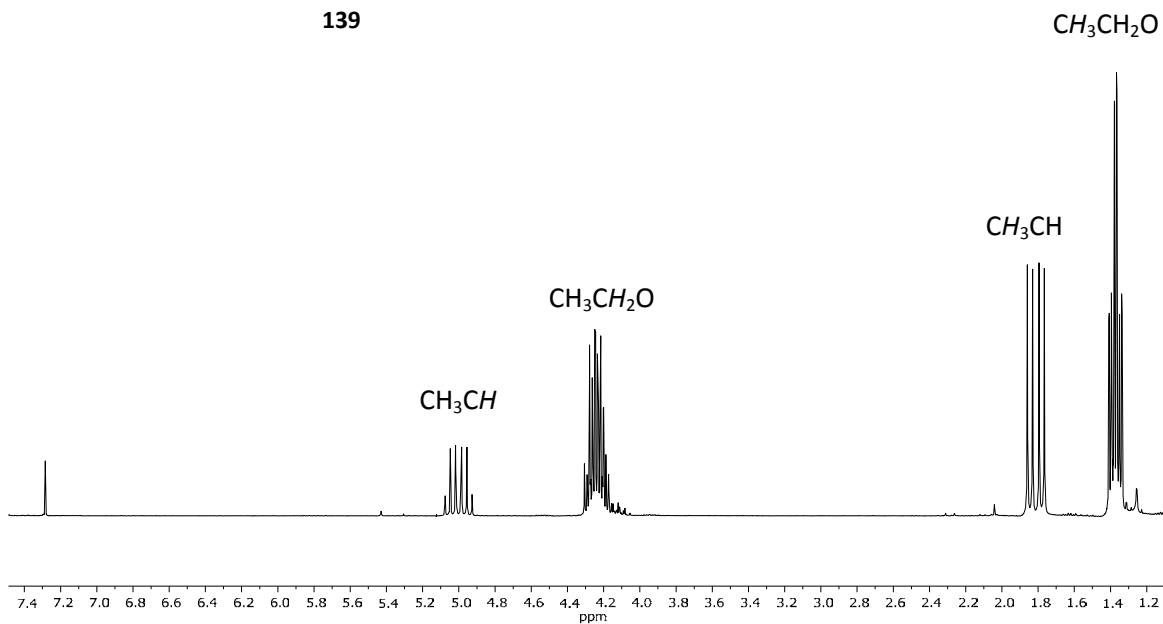
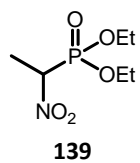


¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃)

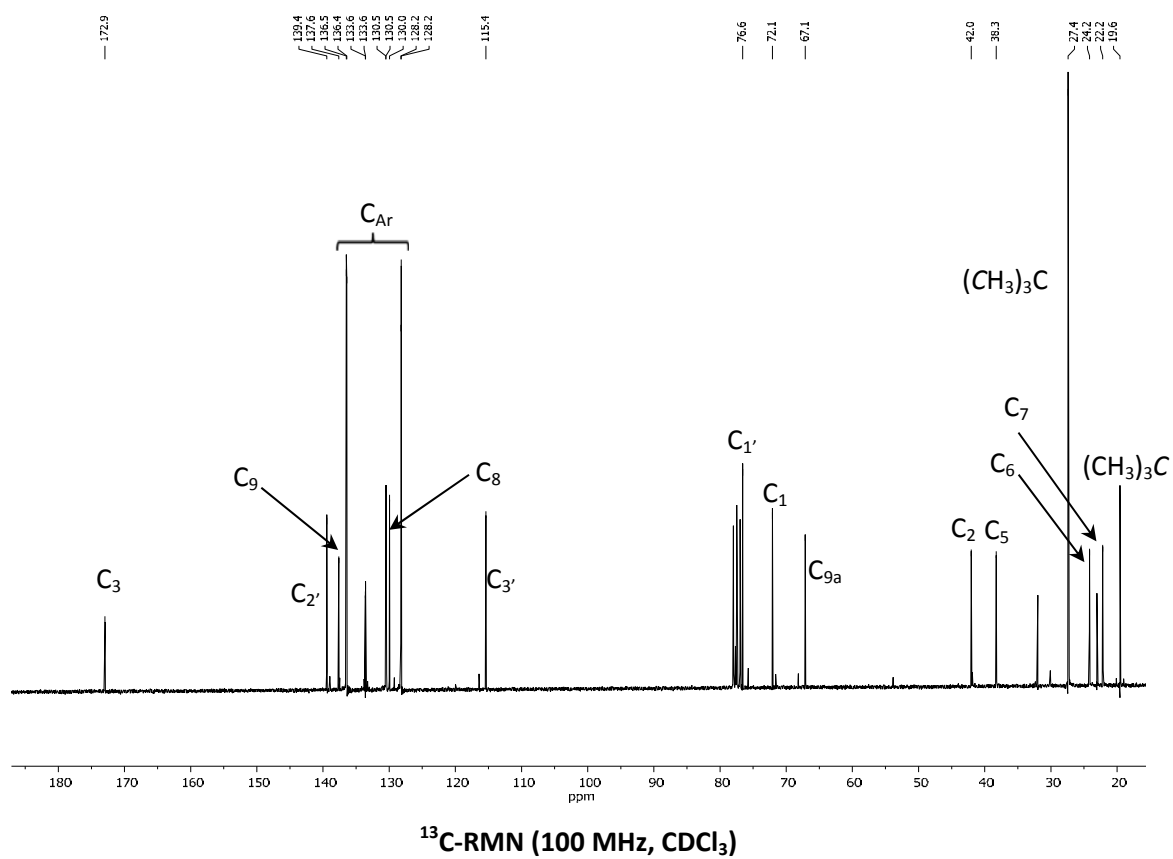
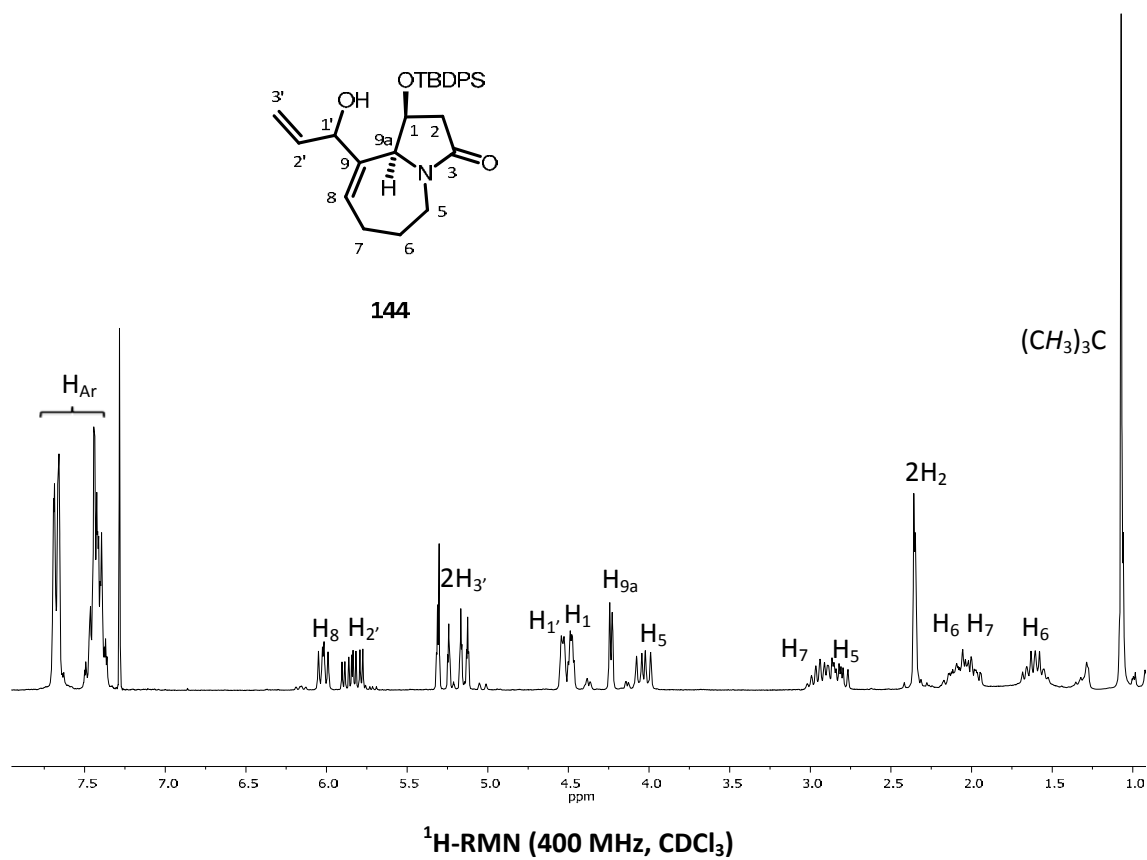


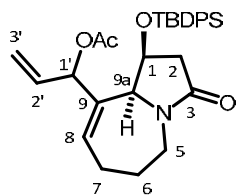
 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) $^1\text{H-}^1\text{H COSY}$ (400 MHz, CDCl_3)



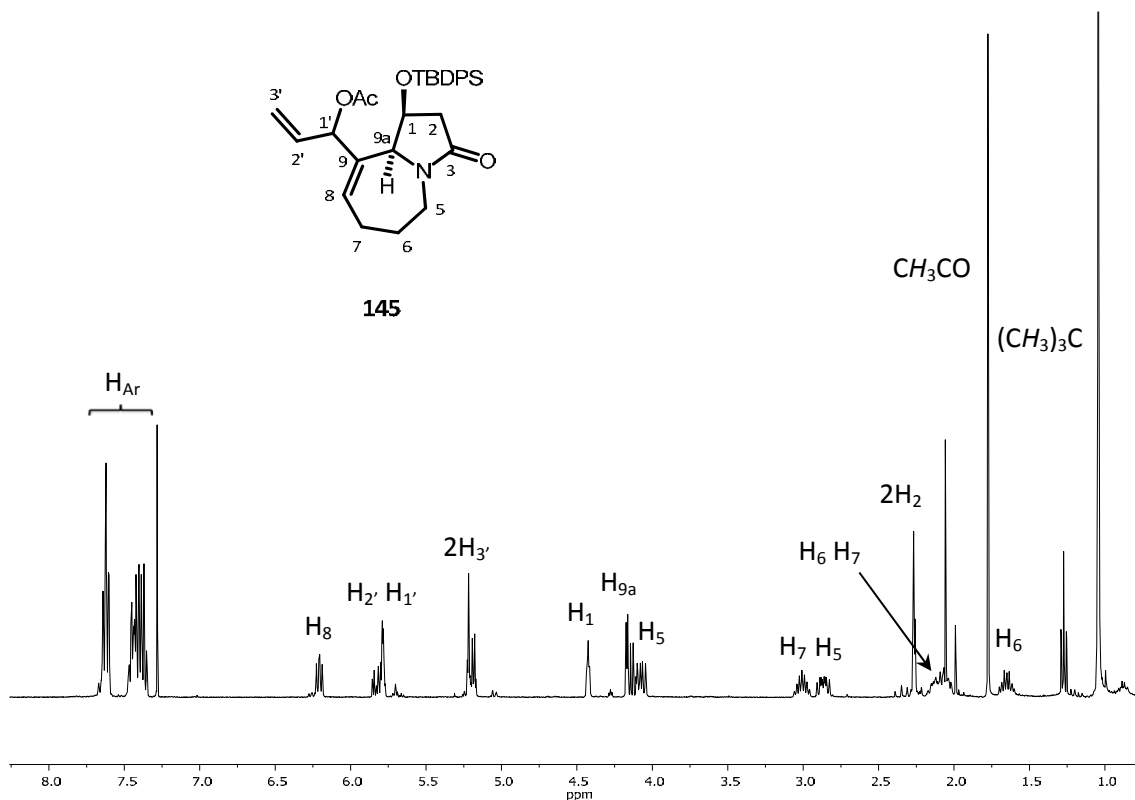


¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃)

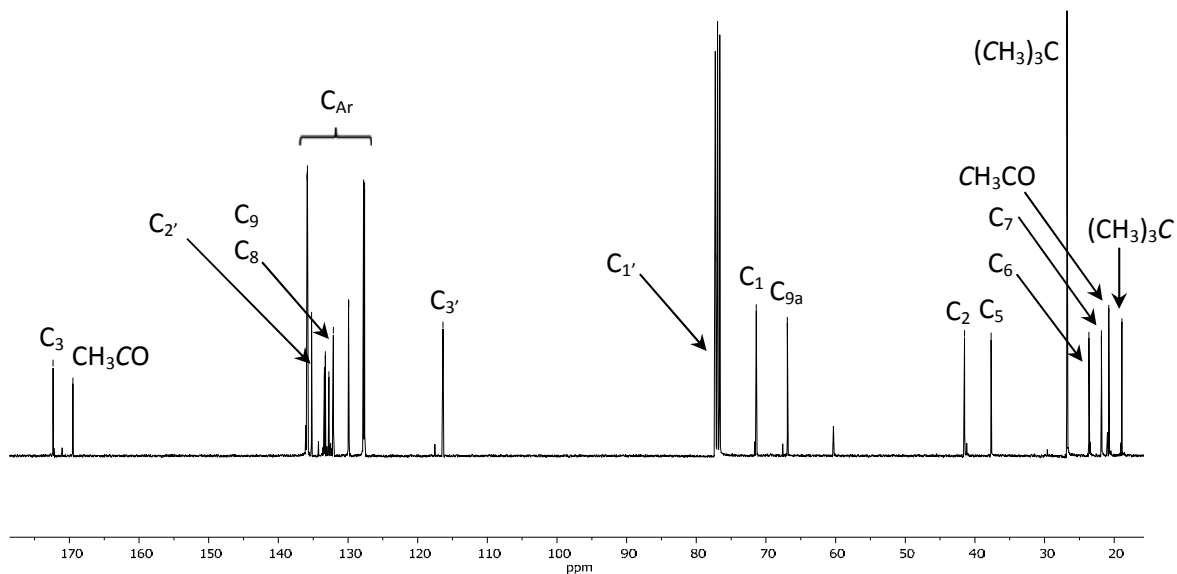




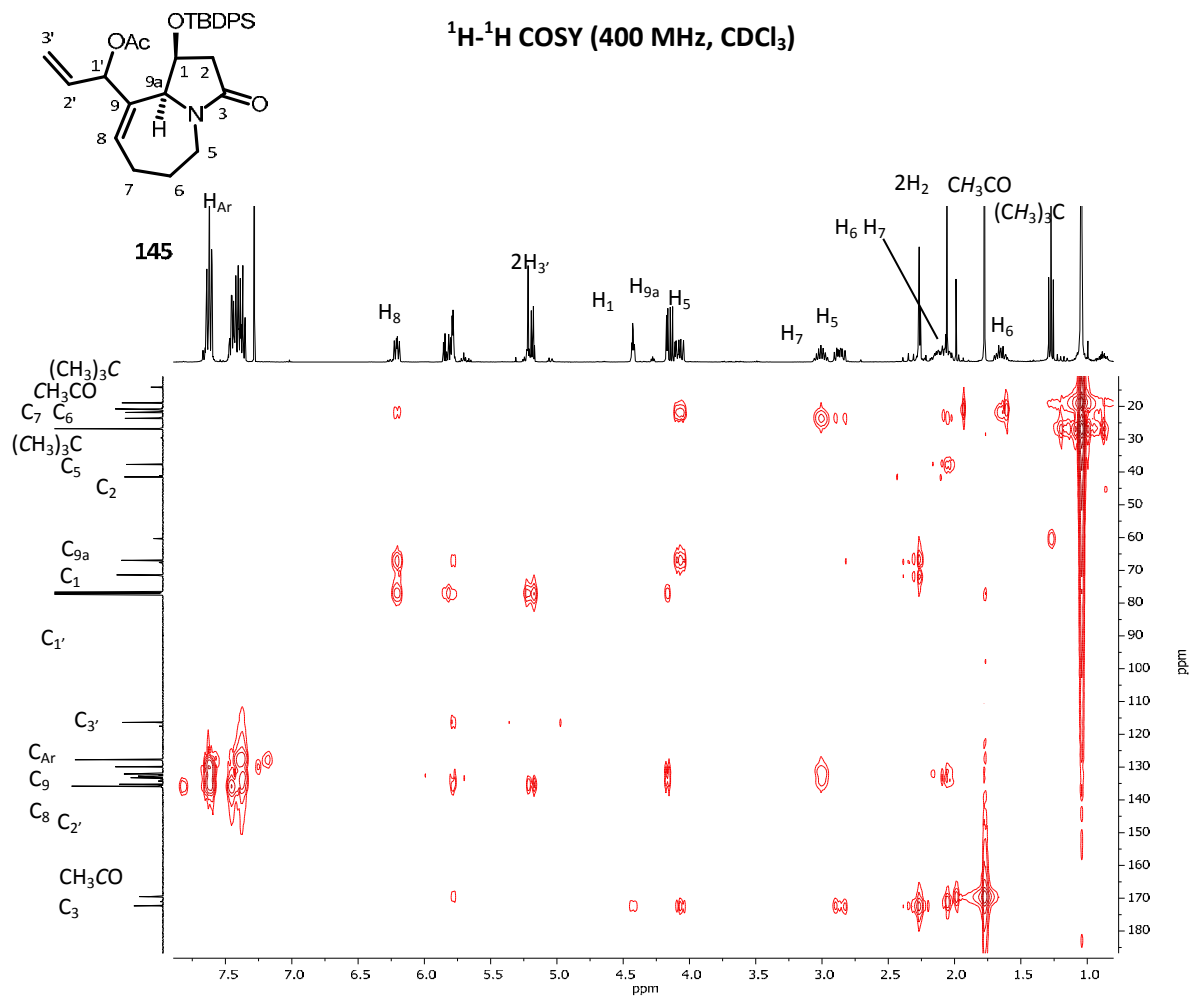
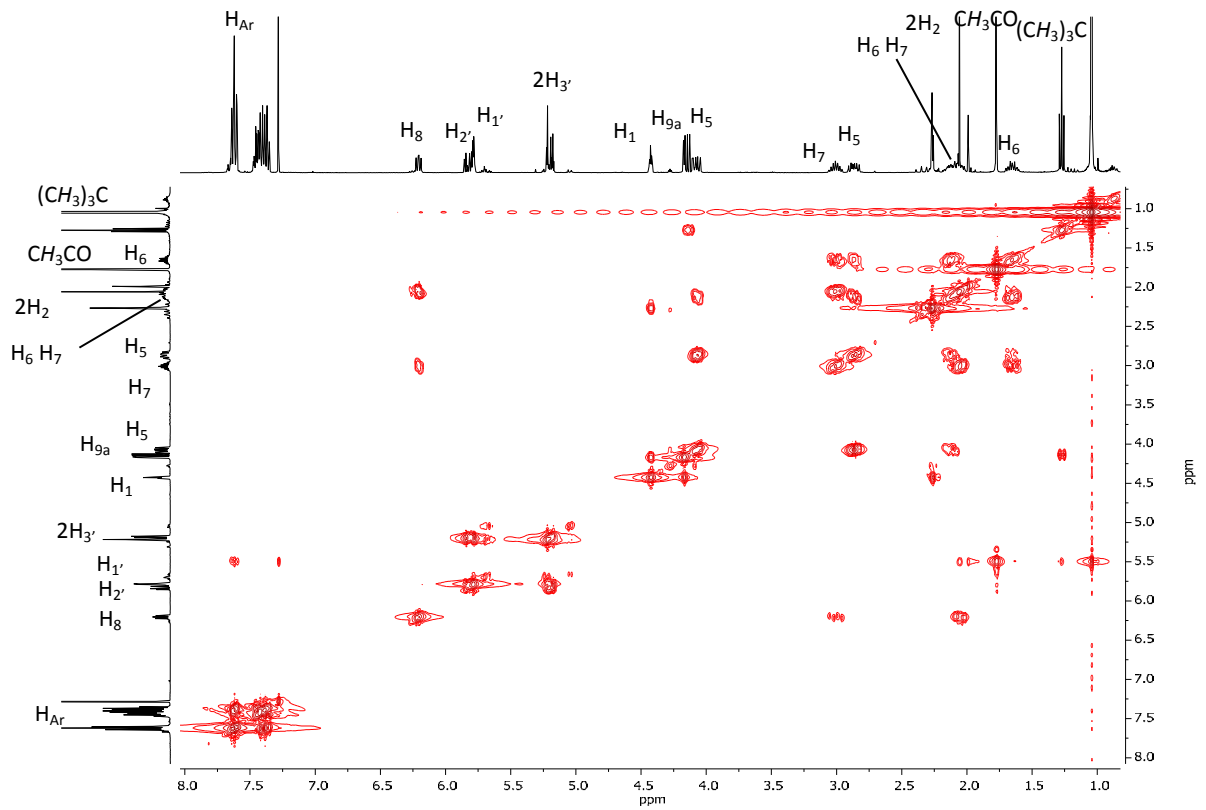
145

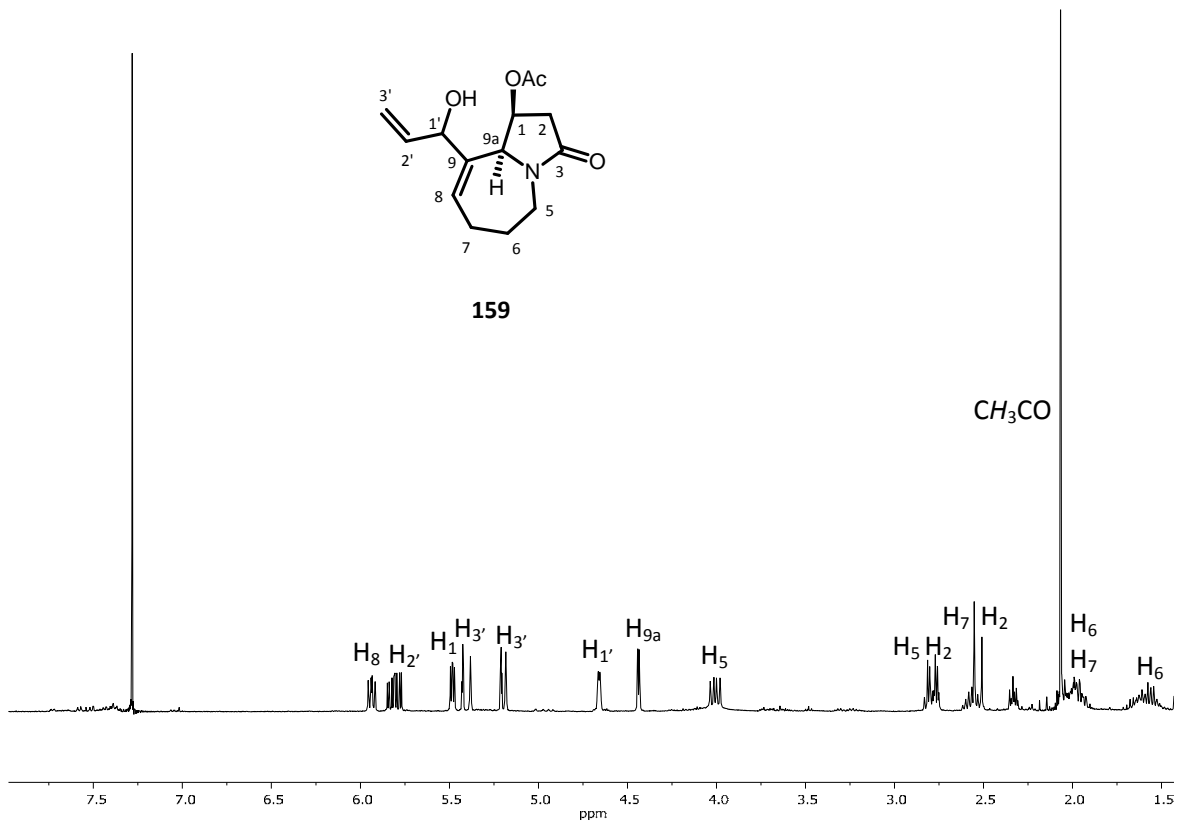


¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃)

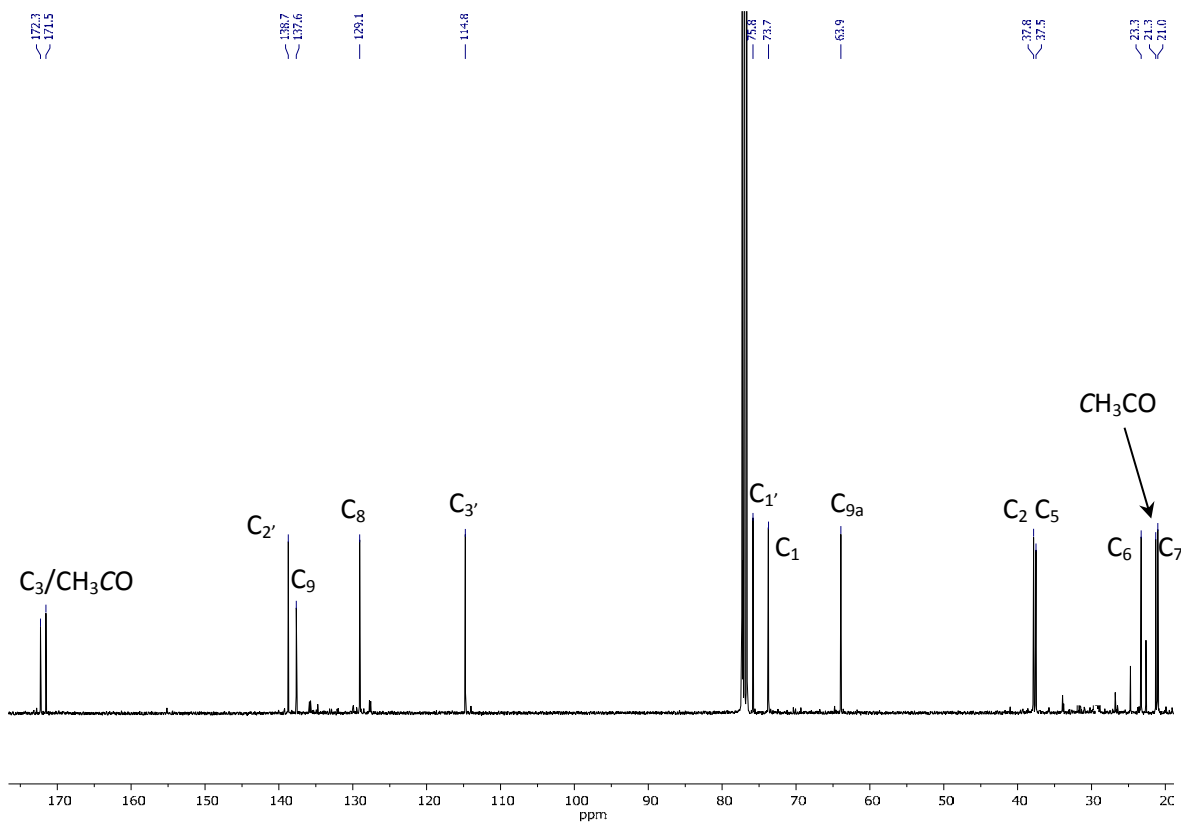


¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃)

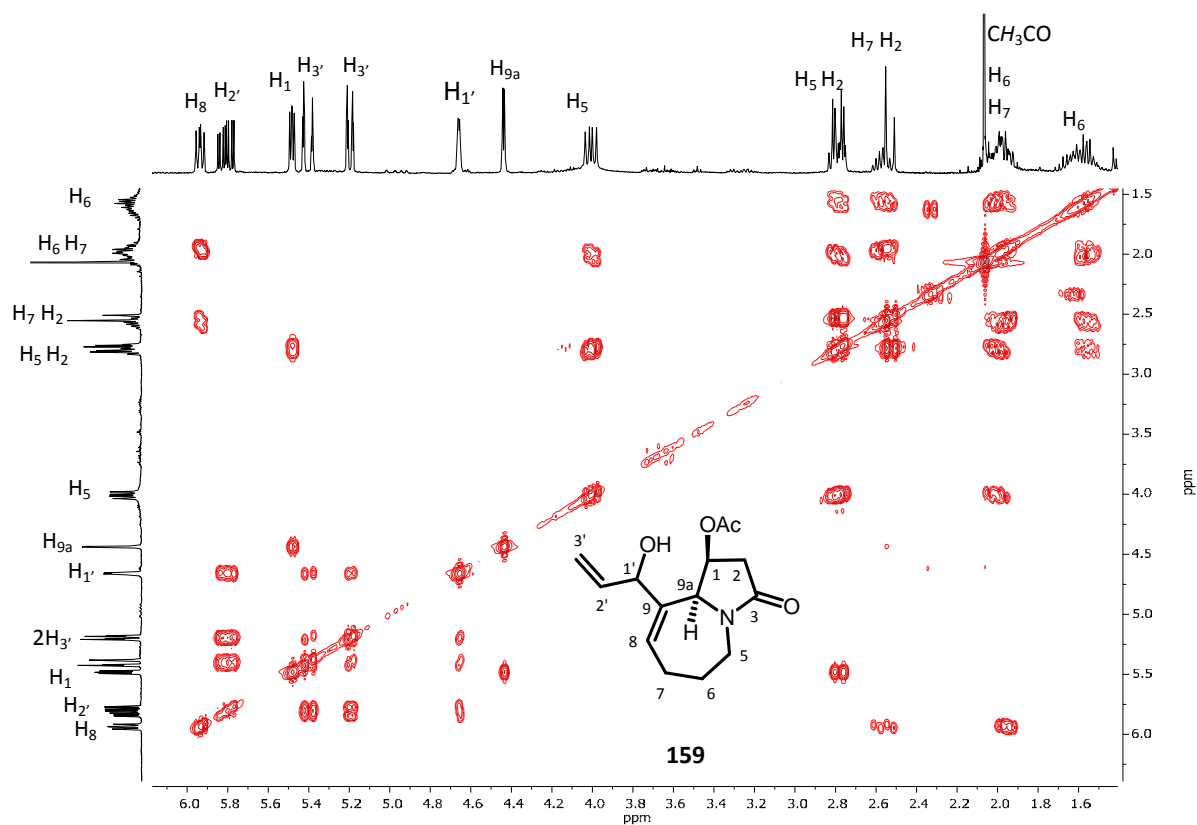
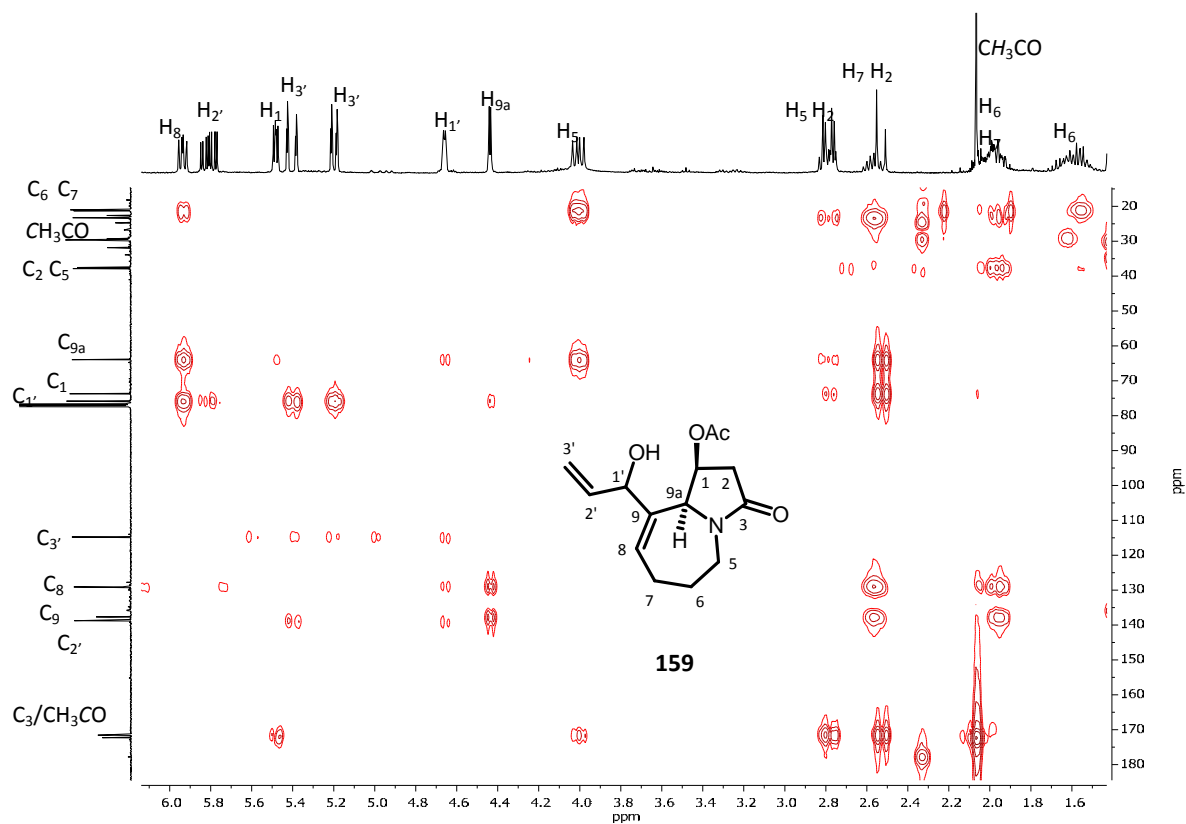


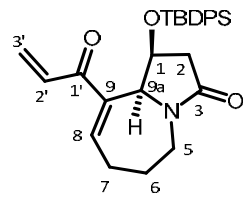


1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$)

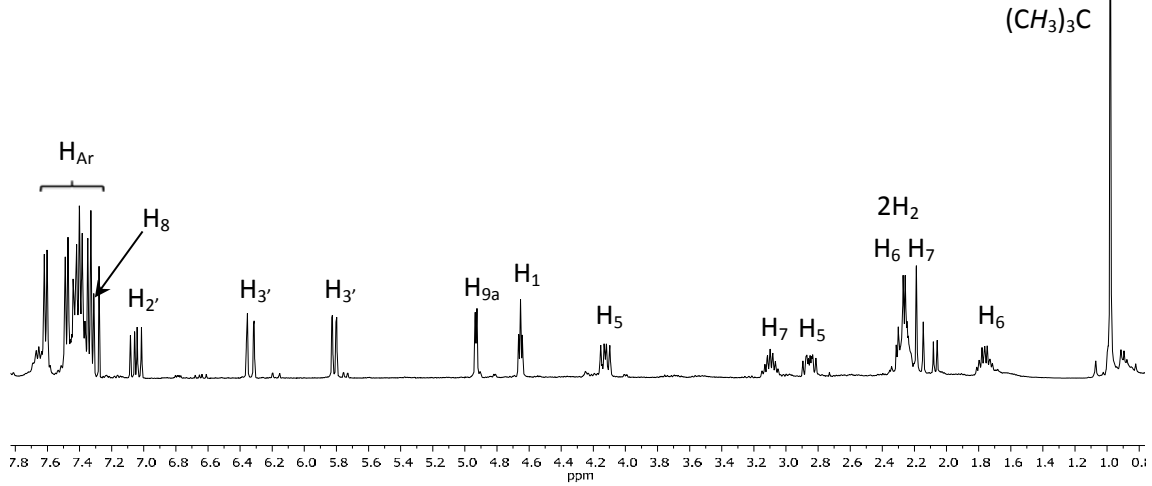


^{13}C -RMN (100 MHz, $CDCl_3$)

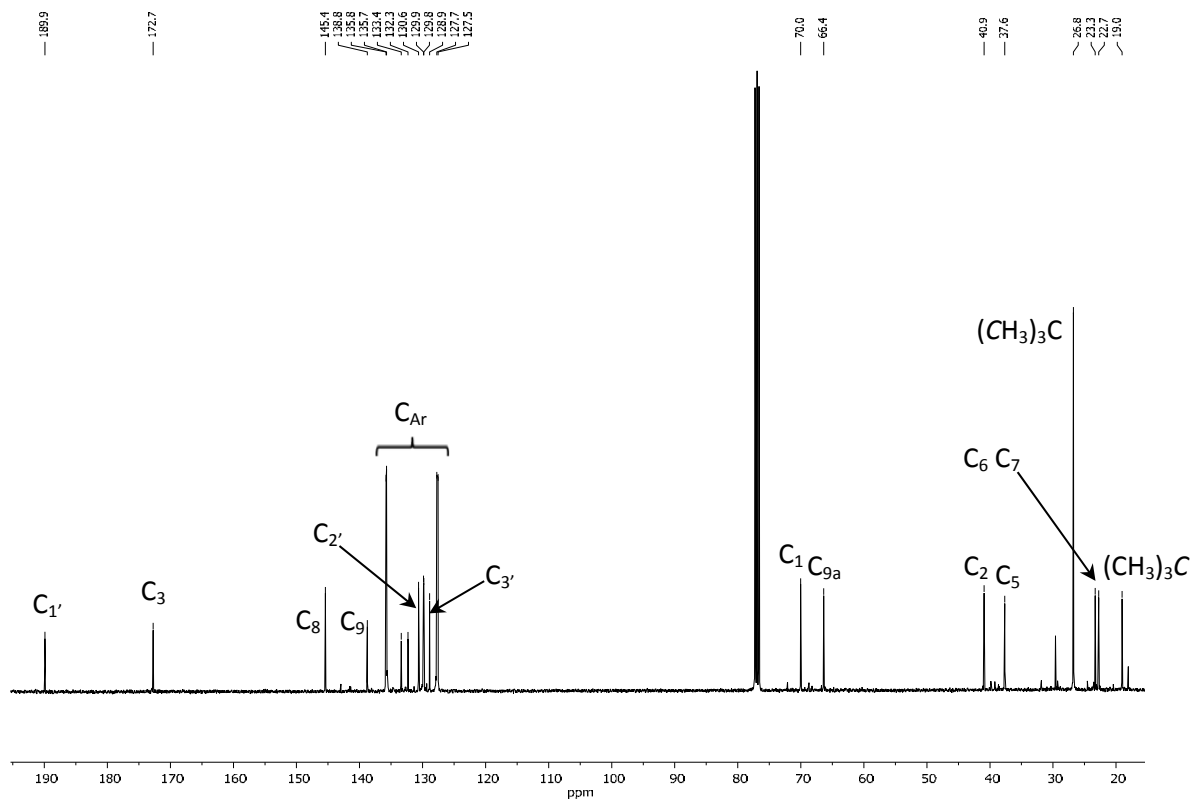
 $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY (400 MHz, CDCl_3) $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HMBC (100 MHz, CDCl_3)



162



¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃)



¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃)

