



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Generació de *building blocks* enantiopurs amb un estereocentre quaternari. Aplicació a la síntesi de productes naturals i compostos biològicament actius

Sergi Ordeix i Utiel

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

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

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



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

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

Programa de doctorat: Química Orgànica

**GENERACIÓ DE *BUILDING BLOCKS* ENANTIOPURS AMB UN
ESTEREOCENTRE QUATERNARI. APLICACIÓ A LA SÍNTESI
DE PRODUCTES NATURALS I COMPOSTOS BIOLÒGICAMENT
ACTIUS**

Memòria presentada per Sergi Ordeix i Utiel per a optar al títol de Doctor
per la Universitat de Barcelona

Dirigida per:

Dra. Mercedes Amat i Tusón

Dra. Núria Llor i Brunés

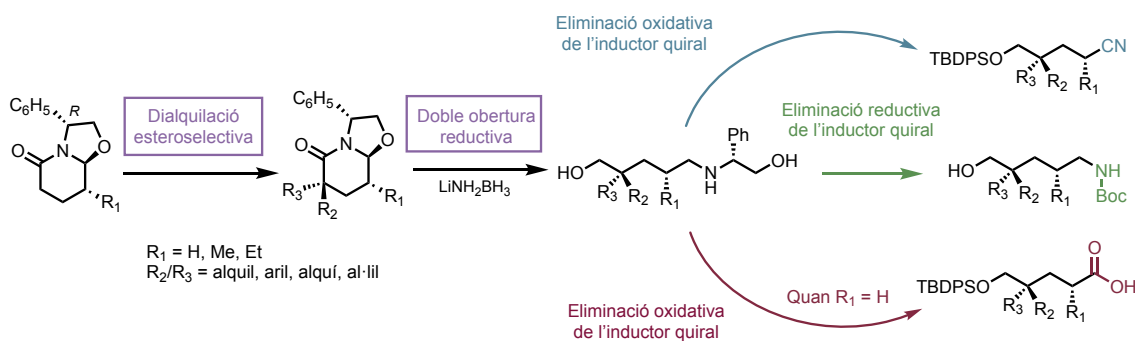
Sergi Ordeix i Utiel

Barcelona 2022

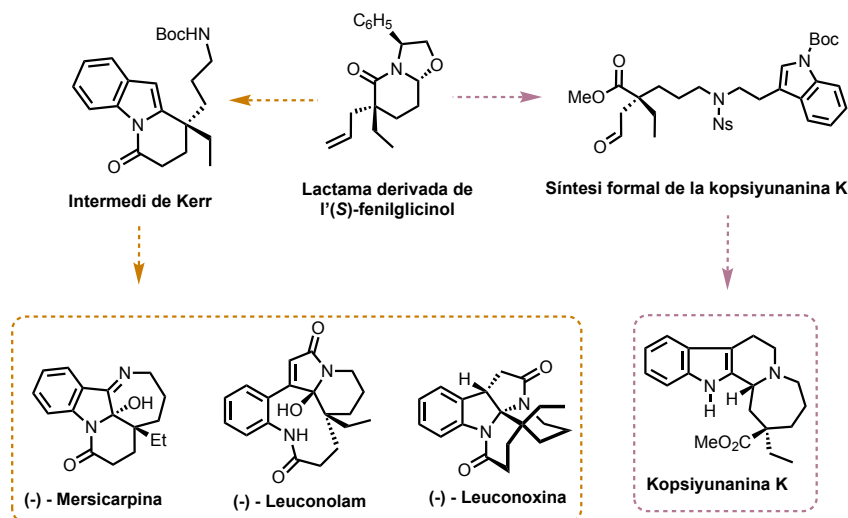
Els alcaloides indòlics monoterpènics (-)-mersicarpina, (-)-leuconoxina, (+)-melodinina E i la kopsiyunnanina K són productes naturals que presenten una interessant activitat biològica i estructura molecular, la qual incorpora un centre quaternari de 4 carbonis.

A la present tesi doctoral es descriu una metodologia per a la formació estereoselectiva de centres quaternaris a partir de lactames derivades del fenilglicinol que més endavant s'aplicarà a les síntesis formals dels alcaloides indòlics prèviament mencionats.

La primera part del manuscrit presenta una metodologia per a la generació de centres quaternaris de forma estereocontrolada utilitzant oxazolopiperidones que contenen fenilglicinol com a inductor quiral. Posteriorment, una doble obertura reductiva dels anells de l'oxazolopiperidona i una eliminació, reductiva o oxidativa, de l'inductor quiral permet obtenir *building blocks* acíclics amb un centre quaternari a la seva estructura.



Per a tal de demostrar el potencial sintètic d'aquesta metodologia vam decidir abordar les síntesis formals de la kopsiyunnanina K i els alcaloides del grup de la mersicarpina (a través de l'intermedi de Kerr) utilitzant *building blocks* lineals derivats de lactames de fenilglicinol i continent un estereocentre quaternari a la seva estructura.



Índex

Capítol 1 Introducció i objectius	9
1.1 Alcaloides indòlics monoterpènics del gènere <i>Kopsia</i>	13
1.2 Kopsiyunnanina K	13
1.3 Mersicarpina	18
1.4 Intermedi de Kerr	20
1.4.1 Síntesi de l'intermedi de Kerr per Zard, S. Z. i Blechy, A.	21
1.4.2 Síntesi de l'intermedi de Kerr per Han, F-S. <i>et al.</i>	22
1.4.3 Síntesi de l'intermedi de Kerr per M. Pfaffenbach i T. Gaich	24
1.4.4 Síntesi de l'intermedi de Kerr per T. Kawasaki <i>et al.</i>	25
1.5 Melodinina E i leuconoxina	26
1.5.1 Síntesi de la melodinina E i la leuconoxina per T. Kawasaki <i>et al.</i>	26
1.6 Precedents sintètics en la formació estereoselectiva de centres quaternaris	27
1.6.1 Lactames d'oxazolopiperidona	28
1.6.2 Alquilació diastereoselectiva de les lactames d'oxazolopiperidona derivades del fenilglicinol	29
1.6.3 Eliminació de l'inductor quiral i generació de <i>building blocks</i> lineals	30
1.7 Objectius i plantejament sintètic	32
Capítol 2. Síntesi de <i>building blocks</i> quirals acíclics a partir de lactames d'oxazolopiperidona	36
2.1 Preparació de les lactames d'oxazolopiperidona	37
2.1.1 Lactames d'oxazolopiperidona derivades del fenilglicinol	37
2.1.2 Lactames derivades del (1 <i>R</i> , 2 <i>S</i>)-(+)- <i>cis</i> -1-amino-2-indanol	40
2.1.3 Estudis previs en la reacció de ciclocondensació amb (1 <i>R</i> , 2 <i>S</i>)-(+)- <i>cis</i> -1-amino-2-indanol	41
2.1.4 Resultats propis en la preparació de la lactama 4 derivada del (1 <i>R</i> , 2 <i>S</i>)-(+)- <i>cis</i> -1-amino-2-indanol	42
2.2 Estudis previs en l'alquilació de lactames	42
2.2.1 Precedents en la monoalquilació de les lactames derivades del fenilglicinol .	42
2.2.2 Precedents en la dialquilació de les lactames derivades del fenilglicinol	43
2.3 Resultats propis en la monoalquilació de lactames derivades del fenilglicinol i aminoindanol	46
2.3.1 Monoalquilació de lactames derivades del fenilglicinol amb configuració relativa <i>trans</i> H-3/H-8a	46

2.3.2 Monoalquilació de lactames derivades del fenilglicinol amb configuració relativa <i>cis</i> H-3/H-8a	48
2.3.3 Primera reacció d'alquilació de lactames derivades del (1 <i>R</i> , 2 <i>S</i>)-(+)- <i>cis</i> -1-amino-2-indanol	49
2.4 Resultats propis en la dialquilació de lactames derivades del fenilglicinol i aminoindanol	50
2.4.1 Dialquilació de les lactames derivades del fenilglicinol amb configuració relativa <i>trans</i> H-3/H-8a	50
2.4.2 Dialquilació de les lactames derivades del fenilglicinol amb configuració relativa <i>cis</i> H-3/H-8a	54
2.4.3 Segona reacció d'alquilació de les lactames derivades del (1 <i>R</i> , 2 <i>S</i>)-(+)- <i>cis</i> -1-amino-2-indanol	55
2.5 Obertura reductiva de lactames d'oxazolopiperidona 6,6-disubstituïdes i 6,6,8-trisubstituïdes	57
2.5.1 Introducció	57
2.5.2 Obertura reductiva de lactames d'oxazolopiperidones 6,6-disubstituïdes	58
2.5.3 Obertura reductiva de lactames d'oxazolopiperidona 6,6,8-trisubstituïdes ...	59
2.5.4 Obertura de lactames derivades del (1 <i>R</i> , 2 <i>S</i>)-(+)- <i>cis</i> -1-amino-2-indanol	59
2.6 Eliminació de l'inductor quiral dels <i>building blocks</i> lineals derivats del fenilglicinol	60
2.6.1 Preparació de 1,5-aminoalcohols a través de l'eliminació reductiva de l'inductor quiral	60
2.6.2 Preparació de 5-hidroxinitrils a través de l'eliminació oxidativa de l'inductor quiral	63
2.6.3 Preparació de 5-hidroxiàcids a través de l'eliminació oxidativa de l'inductor quiral	64
2.6.4 Eliminació de l'inductor quiral de lactames derivades del fenilglicinol i l'aminoindanol per formar piperidines amb un centre quaternari	68
Capítol 3. Síntesi enantioselectiva d'alcaloides indòlics monoterpènics a partir d'una lactama derivada del (<i>S</i>)-fenilglicinol	70
3.1.1 Primera aproximació a la síntesi de l'intermedi de Kerr	72
3.1.2 Segona aproximació de la síntesi de l'intermedi de Kerr	74
3.1.3 Tercera aproximació de la síntesi de l'intermedi de Kerr	77
3.2 Síntesi formal de la kopsiyunnanina K	87
3.2.1 Síntesi del <i>building block</i> acíclic derivat de l'(<i>S</i>)-fenilglicinol	88
3.2.2 Estudis en la incorporació de la unitat de triptamina	90

3.2.3 Estudis en el trencament oxidatiu del doble enllaç terminal i posterior ciclació de Pictet-Spengler	92
3.2.4 Estudi en l'oxidació de l'alcohol de la posició C-1	98
3.2.5 Síntesi formal de la kopsiyunnanina K	98
3.3 Inhibició dels virus del Zika i el Dengue utilitzant derivats d'alcaloides indòlics	101
Capítol IV. Conclusions	108
Capítol V. Part experimental	114

Capítol 1. Introducció i Objectius

Al llarg de la història els humans hem confiat en la natura per a satisfer les nostres necessitats bàsiques, de manera que hem fet ús de la medicina natural per erradicar malalties i mitigar-ne els seus símptomes. Concretament, el regne de les plantes ha instaurat les bases de la medicina tradicional. El seu ús, datat des de fa més de 4.000 anys, es troba documentat en registres de diverses civilitzacions antigues. Els tractaments derivats de plantes encara mantenen un rol molt important en la societat moderna. La Organització Mundial de la Salut (OMS) va estimar al 1985 que al voltant del 65% de la població mundial s'encomanava a remeis basats en plantes per a la seva atenció sanitària primària.¹

Un exemple a destacar és el tractament de la malària, la qual encara persisteix com un dels requeriments sanitaris primordials del nostre món. És ben conegut que la quinina, a mitjans del segle XX, va fonamentar les bases pels medicaments més utilitzats contra la malària, la cloroquina i la mefloquina. Quan la malaltia va acabar desenvolupant resistència contra aquests medicaments basats en derivats de la quinina, va sorgir com a contrapartida efectiva a la malaltia una planta àmpliament utilitzada en la medicina

¹ Farnsworth, N. R.; Akerele, O.; Bingel, A. S.; Soejarto, D. D.; Guo, Z. *Medicinal plants in therapy Bulletin of the World Health Organization* **1985**, *63*, 965-981.

tradicional xinesa, l'*Aremisia annua* (Quinhaosu) D'aquesta planta se'n va aïllar un extracte, l'artemisinina, producte natural que va establir les bases dels anàlegs que, encara avui en dia, combaten de forma eficaç la malaltia de la malària.²

Els alcaloides, majoritàriament extrets de plantes, són metabòlits secundaris naturals amb una gran diversitat estructural i propietats moleculars úniques. La seva estructura deriva dels aminoàcids, contenen un o més àtoms de nitrogen, i la seva síntesi biosintètica s'anomena en funció de l'aminoàcid del qual provenen.

Els alcaloides indòlics monoterpènics en són una subclasse important. Aquests metabòlits contenen una estructura bicíclica d'un anell de benzè fusionat amb un anell de cinc membres de pirrole. L'origen biològic d'aquests alcaloides deriva en tres tipus de compostos estructuralment diversos. Aquesta divisió dona lloc a la categorització dels grups més importants d'alcaloides indòlics monoterpènics segons la seva ruta biogenètica: iboga, corynanthe i aspidosperma.

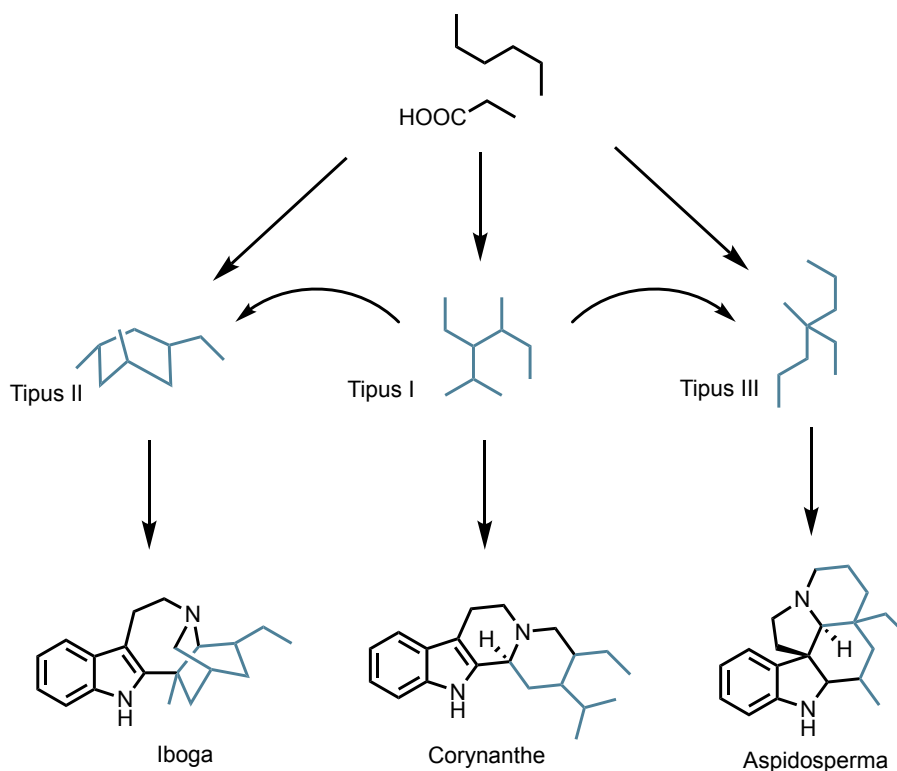


Figura 1

² Cragg, G. M.; Newman, D. J. *Biochimica et Biophysica Acta* **2013**, 1830, 3670-3695.

S'han identificat més de 2.000 alcaloides indòlics monoterpènics, essencialment extrets de plantes de les famílies Apocynaceae, Rubiaceae i Loganiaceae, tot i que també se n'han aïllat de fongs, insectes i organismes marins.³ Es caracteritzen per la seva àmplia varietat d'estructures químiques i per les seves interessants activitats biològiques, sobretot com a agents antitumorals, contra la malària i antiarrítmics.⁴

La baixa abundància natural dels alcaloides indòlics, juntament amb l'insostenible impacte ecològic⁵ de l'extracció a gran escala de les seves fonts naturals i l'elevada complexitat estructural, els converteix en objectius atractius per a l'avaluació de noves estratègies i metodologies sintètiques sumat al repte sintètic que representen. Altrament, l'estudi de l'activitat biològica d'aquests alcaloides realça l'interès de la seva síntesi, així com el descobriment de precursors o derivats sintètics anàlegs que poden presentar activitat terapèutica.

Presenten una especial complexitat els alcaloides indòlics que contenen un estereocentre quaternari en la seva estructura. L'impediment estèric que presenten aquests estereocentres, juntament amb el requeriment de generar-los de forma estereocontrolada fa d'aquest tipus d'alcaloides indòlics un objectiu encisador pels químics orgànics.

Cal tenir present que la síntesi de productes naturals ha estat qüestionada en els últims anys per la majoria de companyies farmacèutiques que han deixat d'invertir els seus recursos en el desenvolupament de fàrmacs naturals. Aquest declivi en la síntesi de productes naturals es deu al sorgiment de certs inconvenients tècnics com poden ser el seu aïllament, la seva caracterització i la seva optimització sintètica. Tanmateix, els recents avenços científics i tecnològics, com poden ser la millora en les tècniques analítiques, mineria de genoma⁶ i els avenços en cultius microbians, estan esmenant aquests impediments i obrint noves oportunitats en aquest camp de la química.⁷ Conseqüentment, l'interès pels productes naturals com a potencials fàrmacs ha estat revitalitzat, particularment en el camp de la resistència antimicrobiana.

1.2 Alcaloides indòlics monoterpènics del gènere *Kopsia*

³ Sarwat, M.; Ahmad, A.; Abdin, M. Z.; Ibrahim M. in *Stress Signaling in Plants: Genomics and Proteomics Perspective, Volume 2*; Springer, Cham.: Switzerland, 2017.

⁴ O'Connor, S. E.; Maresh, J. *J. Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 532-547

⁵ Bucar, F.; Wubea, A.; Schmid, M. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 525-545.

⁶ Albarano, L.; Esposito, R.; Ruocco, N.; Constantini, M. *Mar. Drugs* **2020**, *18*, 199-216.

⁷ Atanasov, A. G.; Zotchev, S. B.; Dirsch, V. N.; the International Natural Product Sciences Taskforce & Supuran, C. T. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2021**, *20*, 200-216.

Les plantes del gènere *Kopsia* (Apocynaceae) comprenen 23 tipus diferents d'arbustos i arbres, distribuïts al llarg del sud-est asiàtic, la Índia i la Xina, de les quals 16 espècies es troben a Malàisia. Tot i que les plantes d'aquest gènere són conegudes per esser verinoses també són prolífics productors d'una àmplia varietat d'alcaloides indòlics amb interessants activitats biològiques.⁸ La planta de *Rauwolfia serpentina* conté l'alcaloide reserpina, el qual ha estat utilitzat com a medicament antihipertensiu i antipsicòtic tot i que els seus efectes secundaris han limitat el seu ús clínic.⁹

Dintre d'aquest gènere trobem l'espècie *Kopsia arborea*, també coneguda com a *Kopsia officinalis*, provinent de la família de les Apocinàcie, que constitueix una prominent font d'alcaloides indòlics monoterpènics d'elevada complexitat estructural.¹⁰ Diferents extractes i compostos aïllats del gènere *Kopsia*, extensament distribuït al llarg de les àrees tropicals d'Àsia, han demostrat tenir importants activitats biològiques com a antimicrobians, antitumorals, antitussígens,¹¹ contra la leishmaniosi, reguladors del sistema nerviós central¹² i propietats al·lucinògenes.¹³ Al 2017 es van aïllar i elucidar estructuralment 50 alcaloides indòlics, de 12 tipus diferents, provinents de *Kopsia officinalis*.¹⁴

1.2 Kopsiyunnanina K

Les kopsiyunnanines (Figura 2), alcaloides aïllats de *Kopsia arborea*, nativa de Yunnan a Xina, s'han convertit en objectius sintètics interessants pels químics orgànics. Durant els últims anys, un gran nombre de kopsiyunnanines han estat aïllades i dilucidades. Totes elles presenten una unitat de triptamina en la seva estructura, la qual, presumptament, és la responsable de la seva activitat fisiològica. Aquesta unitat de triptamina es troba present

⁸ Lim, K.-H.; Hiraku, O.; Komiyama, K.; Koyano, T.; Hayashi, M.; Kam, T.-S. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1302-1307.

⁹ Kim, M. T.; Sedykh, A.; Chakravarti, S. K.; Saiakhov, R. D.; Zhu, H. *Pharm. Res.* **2014**, *31*, 1002-1014.

¹⁰ Kam, T.-S.; Lim, K.-H. in *Alkaloids of Kopsia. In The Alkaloids*; Academic: San Diego, 2008.

¹¹ a) Shahari, M.-S.; Husain, K.; Kumolosasi E.; Rajab, N.-F. *Nat. Prod. Ind. J.* **2017**, *13*, 108-115. b) Tan, M.-J.; Yin, C.; Tang, C.-P.; Ke, C.-Q.; Lin, G.; Ye, Y. *Planta Med.* **2011**, *77*, 939-944. c) Zaima, K.; Matsuno, Y.; Hirasawa, Y.; Rahman, A.; Indrayanto, G.; Zaina, N. C.; Morita, H. *Heterocycles* **2008**, *75*, 2535-2540.

¹² a) Pandey, G.; Mishra, A.; Khamrai, J. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 12, 3267-3270. b) Mohammed, A. E.; Abdul-Hameed, Z. H.; Alotaibi, M. O.; Bawakid, N. O.; Sobahi, T. R.; Abdel-Lateff, A.; Alarif, W. *Molecules* **2021**, *26*, 488-555.

¹³ Mckenna, D.; Towers, G. *J. Psychoact. Drugs* **1984**, *16*, 347-358.

¹⁴ Zeng, T.; Wu, X.-Y.; Yang, S.-X.; Lai, W.-C.; Shi, S.-D.; Zou, Q.; Liu, Y.; Li, L.-M. *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 864-871.

en multitud alcaloides indòlics monoterpènics com poden ser l'ajmalicina, l'eburnamonina, la quebrachamina, la voacangalactona o la vinblastina entre d'altres.¹⁵ Aquesta particularitat en la seva estructura permet que puguin interaccionar amb receptors per la serotonina, melanina o altres biomolècules presents en el cos humà.

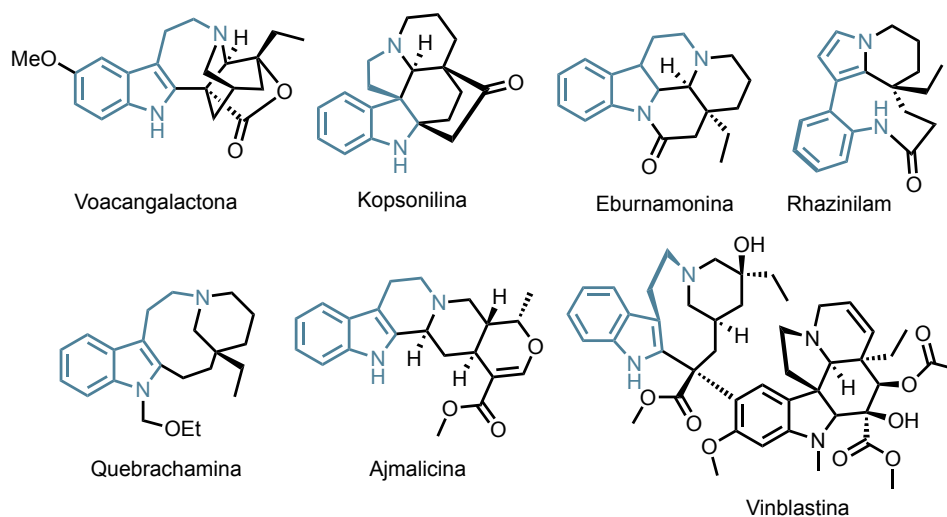


Figura 2

Entre els anys 2008 i 2016 Takayama *et al.*^{16a-j} varen aïllar, purificar i elucidar les estructures de les kopsiyunnanines A, B, C1, C2, C3, D, E, F1, F2, F3, G, H, I, J1, J2, K, L i M (Figura 3). Totes elles presenten un esquelet de tipus aspidoesperma i es varen extreure de la part aèria de plantes de *Kopsia Arborea* de diverses procedències. Addicionalment, es varen realitzar assajos sobre l'activitat biològica amb les kopsiyunnanines A, C1, C2, C3 i D. Les kopsiyunnanines A i C1-C3 varen presentar una citotoxicitat moderada per les cèl·lules de la línia A549 d'adenocarcinoma de pulmó

¹⁵ Sundberg, R. J. Pyrroles and their Benzo Derivatives: (iii) Synthesis and Applications. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 4; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Eds.; Pergamon: Oxford, U. K., 1984; pp. 313-376.

¹⁶ a) Wu, Y.; Kitajima, M.; Kogure, N.; Zhang, R.; Takayama, H. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5935-5938. b) Wu, Y.; Suehiro, M.; Kitajima, M.; Matsuzaki, T.; Hashimoto, S.; Nagaoka, M.; Zhang, R.; Takayama, H. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 204-209. c) Wu, Y.; Kitajima, M.; Kogure, N.; Wang, Y.; Zhang, R.; Takayama, H. *J. Nat. Med.* **2009**, *63*, 283-289. d) Wu, Y.; Kitajima, M.; Kogure, N.; Wang, Y.; Zhang, R.; Takayama, H.; *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58*, 961-963. e) Kogure, N.; Suzuki, Y.; Wu, Y.; Kitajima, M.; Zhang, R.; Takayama, H. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6523-6526. f) Hsu, S. W.; Cheng, H. Y.; Huang, A. C.; Ho, T. L.; Hou, D. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *15*, 3109-3115. g) Kitajima, M.; Murakami, Y.; Takahashi, N.; Wu, Y.; Kogure, N.; Zhang, R. P.; Takayama, H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5000-5003. h) Kitajima, M.; Koyama, T.; Wu, Y.; Kogure, N.; Zhang, R.; Takayama, H. *Nat. Prod. Commun.* **2015**, *19*, 49-51. i) Tokuda, R.; Okamoto, Y.; Koyama, T.; Kogure, N.; Kitajima, M.; Takayama, H. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3490-3493. j) Kitajima, M.; Nakazawa, M.; Wu, Y.; Kogure, N.; Zhang, R. P.; Takayama, H. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 6692-6696.

humà i HT29 d'adenocarcinoma grau II de còlon humà. La kopsiyunnanina D no va presentar activitat en cap dels dos casos (>30 μM).

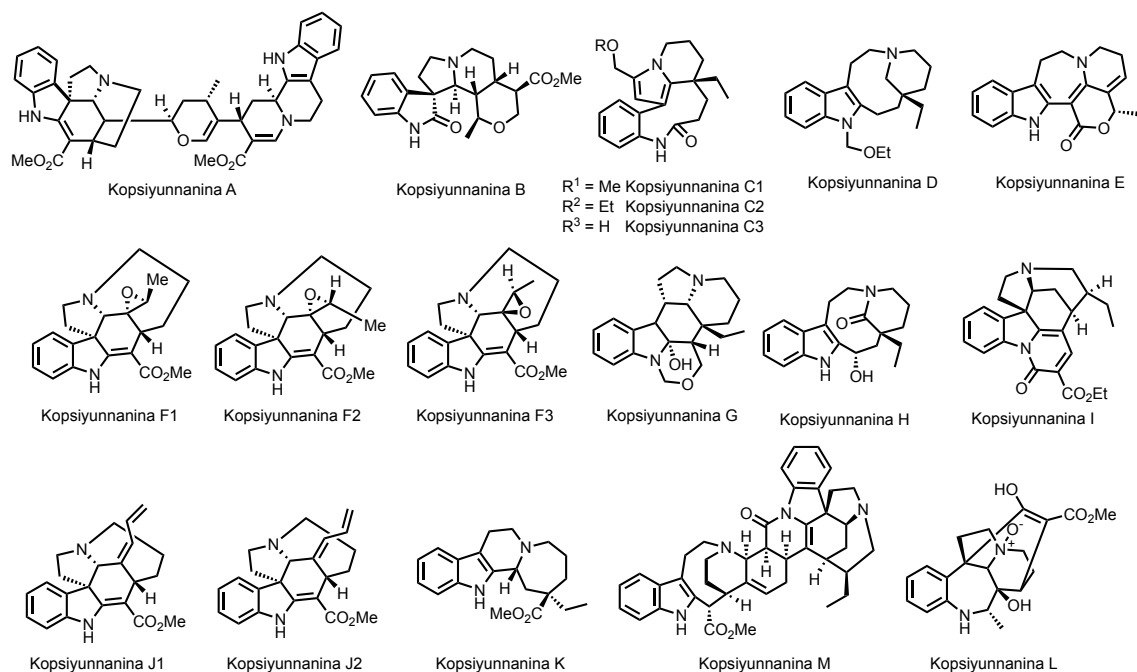


Figura 3

Recentment, l'any 2016¹⁷ⁱ, es van publicar les estructures de les kopsiyunnanines K, M (alcaloide bisindòlic) i L. La kopsiyunnanina K presenta una estructura particular, ja que el seu esquelet està format per un anell d'azepina fusionat amb un dels anells de tetrahidro- β -carbolina, unitat estructural que no s'havia trobat mai en alcaloides indòlics monoterpènics. També cal destacar que l'anell d'azepina presenta un estereocentre quaternari de quatre carbonis en el seu esquelet, fet que augmenta la complexitat estructural d'aquests productes naturals.¹⁷

La ruta biogenètica per la formació de la kopsiyunnanina K podria trobar el seu origen en la (-)-eburnamonina donat a que coexisteixen en *Kopsia Arborea*. La protonació de la posició 2 de l'indole pot induir un trencament entre els carbonis de les posicions C-2 i C-21, promovent l'obertura dels cicles C i E, proporcionant l'intermedi **2**. La hidròlisi de la sal d'imini de **2** proporcionaria l'aldehid **4**. La posterior oxidació de l'alcohol de la posició C-16 a aldehid i de l'aldehid a ester donaria lloc al precursor immediat **5**, el qual

¹⁷ Prusov, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *129*, 14548–14550.

a través d'una reacció de Pictet-Spengler proporcionaria l'alcaloide indòlic monoterpènic, kopsiyunnanina K.

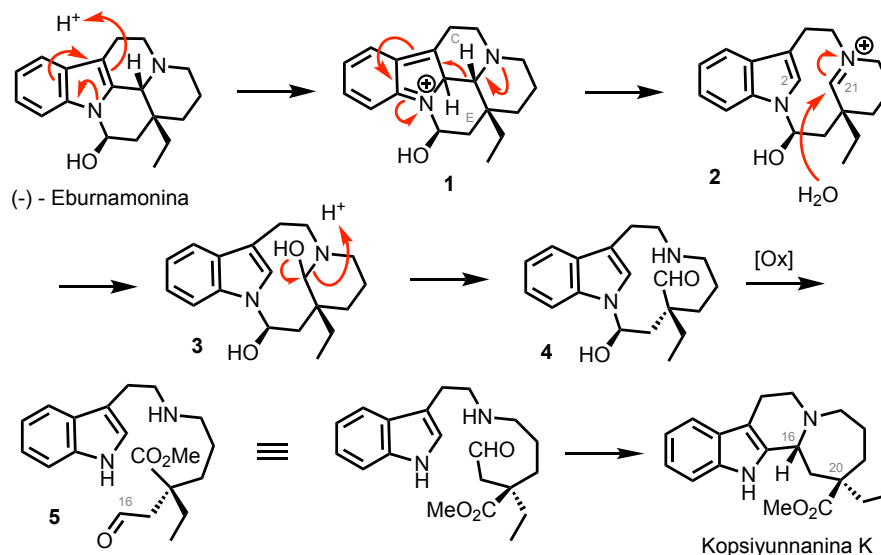


Figura 4

Takayama i col·laboradors¹⁷ⁱ van descriure la primera i única síntesi total enantioselectiva descrita fins el present per la kopsiyunnanina K, corroborant així la configuració absoluta dels carbonis C-16 i C-20. L'alquilació de l'enolat de la δ -valerolactona amb iodur d'etil seguit d'una reacció de metanòlisi sota catàlisi àcida i posterior protecció de l'alcohol format amb el grup MEM (2-metoxietoximetil) va proporcionar l'èster **6** amb rendiments quantitatius. La posterior hidròlisi alcalina va rendir el corresponent àcid carboxílic l'esterificació del qual amb l'alcohol quiral **7** va rendir l'èster **8**. La transposició de Ireland-Claisen del producte **8** per tractament amb KHMDS i clorur TMSCl, i posterior metilació de l'àcid carboxílic format durant la transposició amb TMSCH₂N₂ va proporcionar l'èster **9** amb un excel·lent rendiment i un excés enantiomèric del 92%.

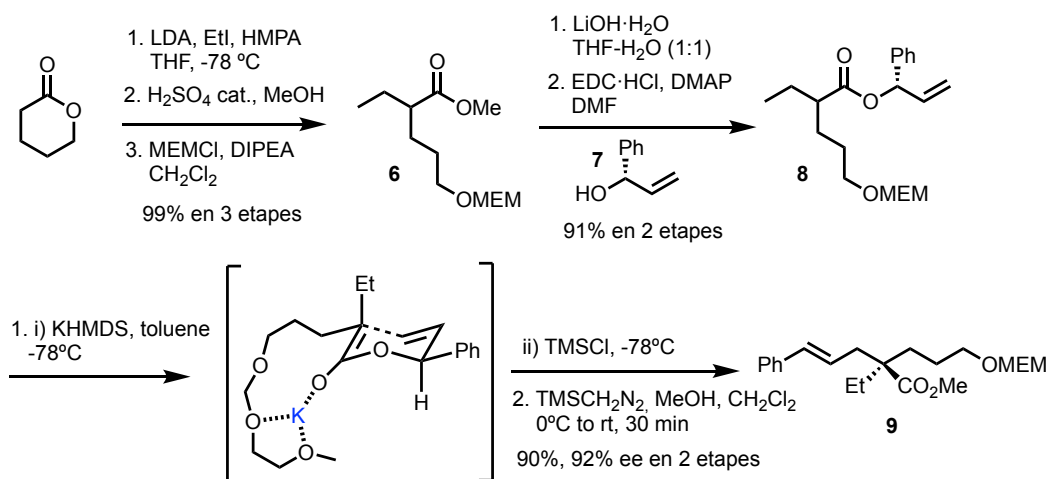


Figura 5

Els autors atribueixen l'elevat excés enantiomèric a la formació de l'estat de transició representat en la Figura 5. L'alcohol protegit amb el grup MEM es troba en posició pseudoequatorial en l'estat de transició de tipus cadira i els dos àtoms d'oxigen del grup protector MEM es troben coordinant amb el catió de potassi, juntament amb l'oxigen derivat de la formació de l'enolat. Aquesta quelació amb el catió de potassi afavoreix que la transposició transcorri preferiblement cap a l'enantiòmer, presumptament, necessari per a la síntesi total enantioselectiva de la kopsiyunnanina K.

La desprotecció de l'alcohol present en **9** seguit d'una reacció de Mitsunobu amb NsNH₂, va proporcionar l'amina **10** amb un excel·lent rendiment químic. El tractament de **10** sota condicions d'ozonòlisi reductiva i posterior alquilació de l'amina primària formada amb l'indol **11**, va permetre introduir la unitat de triptamina a la molècula. La posterior desprotecció del grup nosil, seguit de tractament amb àcid trifluoroacètic va provocar la desprotecció del grup *tert*-butoxicarbonil present en ell nitrogen de l'indole i una ciclació intramolecular estereoselectiva de tipus Pictet-Spengler, obtenint-se la (-)-kopsiyunnanina K com a únic diastereòmer. La recristal·lització del producte obtingut va proporcionar l'alcaloide monoterpènic òpticament pur, amb quasi idèntic valor i signe de rotació òptica al del producte natural {sintètic: $[\alpha]_D^{23}$ -68.1 (c 0.04, MeOH), natural: $[\alpha]_D^{24}$ -60.0 (c 0.02, MeOH)}. L'anàlisi cristal·logràfic per raigs-X va confirmar l'estereoquímica dels carbonis C-16 i C-20.

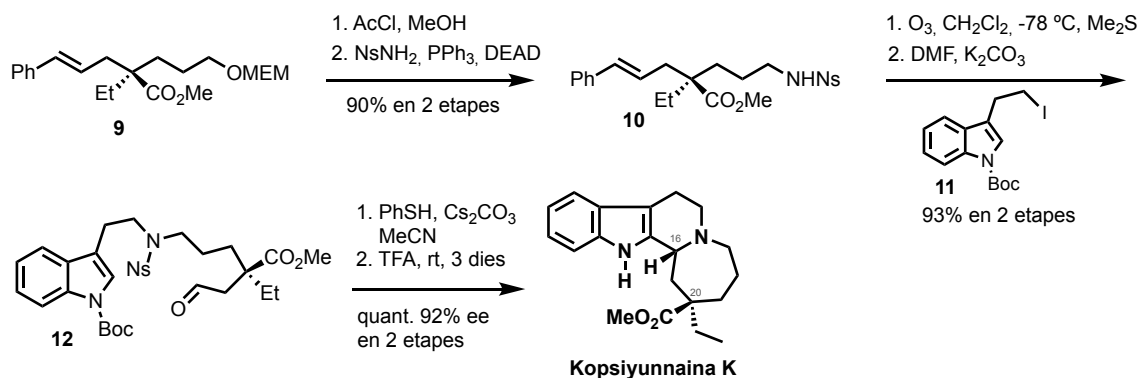


Figura 6

Aquesta síntesi total enantioselectiva de la kopsiyunnaina K realitzada per H. Takayama *et al.* es va dur a terme en 13 etapes, un 62% de rendiment global i un excés enantiomèric del 99%.

1.3 Mersicarpina

La mersicarpina és un alcaloide indòlic aïllat com a producte natural minoritari de la tija i l'escorça de les plantes de *Kopsia arborea* i *Kopsia fruticosa*.¹⁸ Els extractes bàsics obtinguts amb etanol van permetre l'aïllament i l'elucidació estructural d'aquest derivat de dihidroindole, el qual té una estructura poc comuna formada per un carbo-esquelet tetracíclic amb un anell de set membres que incorpora una imina.⁹

És altament probable que la ruta biogenètica de la mersicarpina provingui del leuconolam, ja que altres compostos presents en els extractes de la *K. arborea* i *K. fruticosa* són derivats de la família del grup rhazinilam-leuconolam. A diferència del leuconolam, i de la majoria d'alcaloides indòlics monoterpènics, els carbonis pont de la unitat de triptamina, C-5 i C-6, no es troben presents en l'estructura de la mersicarpina. Si aquesta hipòtesi és correcte i la ruta biogenètica de la mersicarpina s'inicia a partir del leuconolam (o el seu epímer en el carboni 21), un atac transanular del nitrogen de l'indole al catió imini, C-21, formaria el derivat de dehidroleuconoxina **14**. La protonació de **14** produiria el carbocatió benzílic **15a**, el qual experimenta una transposició 1,2-alquílica resultant en l'ió imini **16** (alternativament, **16** també podria produir-se a partir del carbonil protonat **15b**) caracteritzat per la presència d'un anell β-lactàmic al N-4. L'atac nucleofílic d'una

¹⁸ Kam, T.-S.; Subramaniam, G.; Lim, K.-H.; Choo, Y.-M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5995-5998.

molècula d'aigua al carboni del catió imini, C-21, el qual s'espera que tingui lloc per la cara α del sistema pentacíclic, cara menys impedida, produiria l'alcohol terciari **17**. Una ruptura de la unitat β -lactàmica, seguit d'una hidròlisi de la resultant sal d'acil imini **18**, rendiria l'alcaloide indòlic monoterpènic, (-)-mersicarpina.

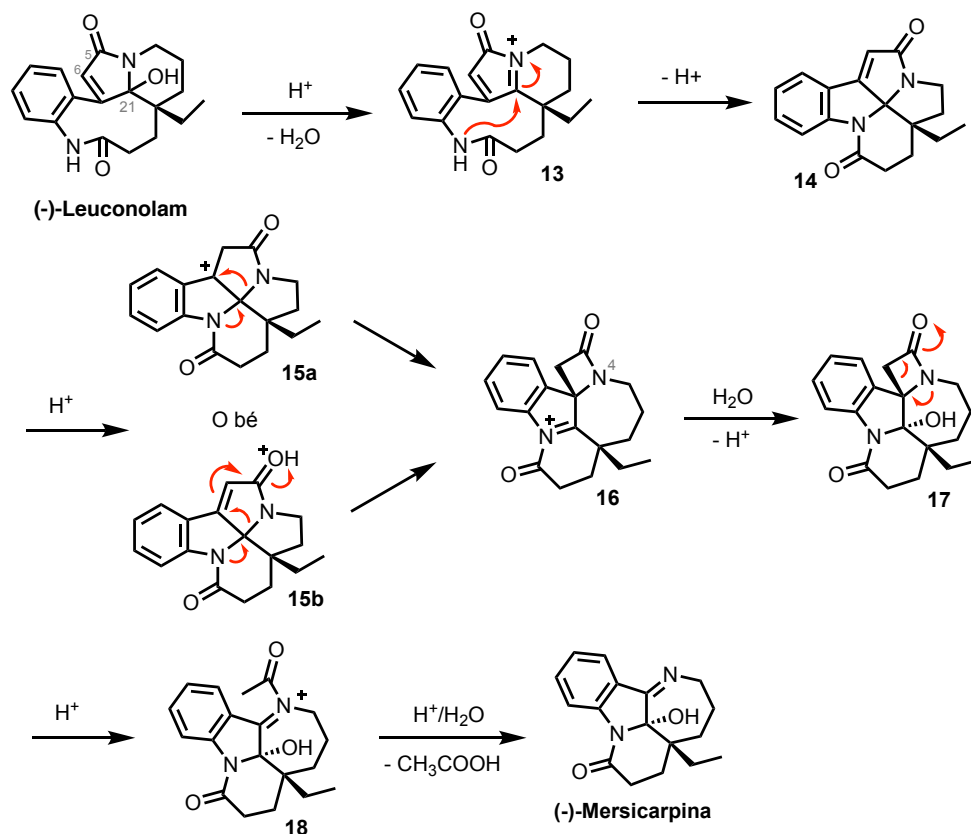


Figura 7

La primera síntesi total racèmica de la mersicarpina va ser descrita l'any 2008 per Michael A. Kerr *et al.*¹⁹ Els autors van realitzar la síntesi en 14 etapes i un 11% de rendiment global.

L'aproximació que segueixen els autors en aquesta primera síntesi total de la mersicarpina parteix de l'indolina **19**, la qual per reacció d'acilació amb clorur d'acrilòil seguit d'aromatització, posterior addició 1,4 d'acetilacetona i tractament amb $Mn(OAc)_3$ i àcid acètic (per tal de promoure la ciclació de l'anell lactàmic) proporciona la dicetona **21**. La monocetona **22** s'obté per condensació de retro-claisen amb un excel·lent rendiment

¹⁹ Magolan, J.; Carson, C. A.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1437-1440.

químic. La incorporació d'una unitat d'acrilonitril a la posició α -carbonílica permet la formació del centre quaternari present en el compost **23**. La reducció de la cetona **23** amb NaBH_4 va proporcionar l'alcohol **24**, el qual per eliminació de Chugaev va rendir l'alquè **25**.

La hidrogenació catalítica de **25** utilitzant el catalitzador d'Adam va reduir el doble enllaç i el grup nitril, proporcionant la corresponent amina primària que per tractament amb un anhídrid de *tert*-butoxicarbonil rendí el compost **26** amb un elevat rendiment químic. L'oxidació de l'*N*-acetilindole es va dur a terme amb dimetil dioxirà, generat *in situ* a partir d'acetona i oxone®. El compost **27** es va obtenir com una mescla de diastereòmers en proporció 1:1. Finalment, la desprotecció de l'amina i formació de la imina va rendir la mersicarpina racèmica. La naturalesa epimeritzable del grup hemiaminal va provocar que només s'obtingués un dels dos diastereòmers formats durant la reacció d'oxidació de l'*N*-acetilindole.

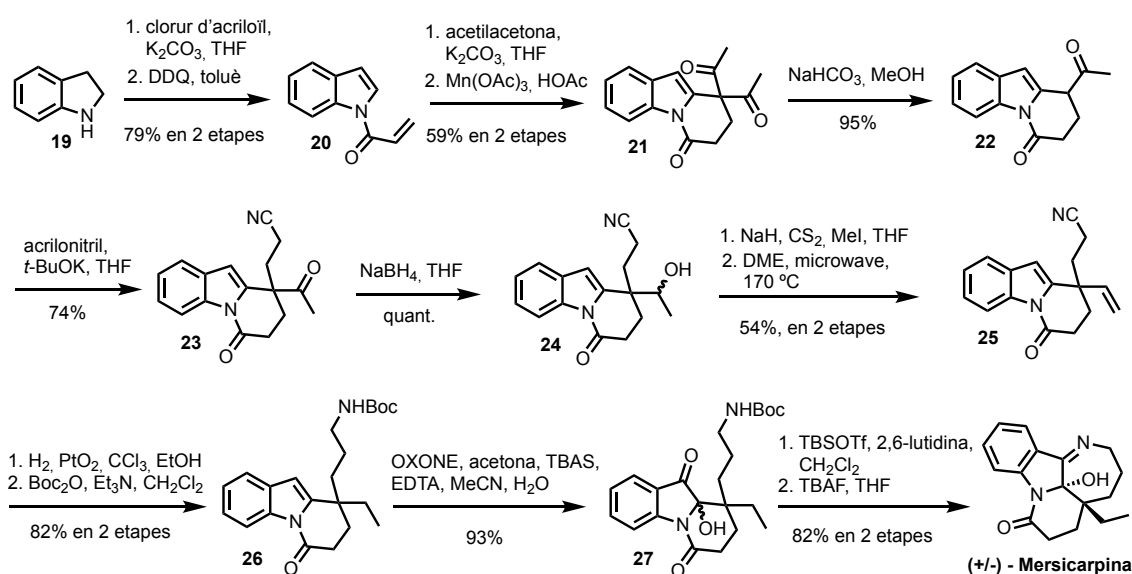


Figura 8

1.4 Intermedi de Kerr

En aquesta síntesi de la mersicarpina, Kerr i col·laboradors no només van descriure la primera síntesi total de l'alcaloide sinó que van establir les bases per a la síntesi de varis alcaloides indòlics monoterpènics de la família de les apocinàcies. El compost **26** ha estat utilitzat com a intermedi comú per a la síntesi dels alcaloides indòlics leuconoxina i

melodinina E. La multitud de síntesis que s'han dut a terme d'aquest compost **26** han provocat que s'identifiqui aquest compost indòlic com a intermedi de Kerr.

A continuació es presentaran les diferents síntesis de l'intermedi de Kerr publicades fins el present en la literatura. Cal destacar que totes elles són racèmiques a excepció de la realitzada per T. Kawasaki *et al.* amb un 74% d'excés enantiomèric.

1.4.1 Síntesi de l'intermedi de Kerr per Zard, S. Z. i Blechy, A.²⁰

A mitjans del 2009 Zard i Blechy varen publicar la síntesi formal de la mersicarpina, també de forma racèmica, a través de l'intermedi de Kerr.

Es tracta d'una síntesi convergent que parteix de l'olefina **28**, compost prèviament descrit per Magnus i col·laboradors²¹ en la síntesi de l'alcaloide aspidospermidina, La reducció de l'amida **28** i posterior protecció de l'amina obtinguda amb un grup Boc va rendir el l'alquè **29**, primer fragment de l'intermedi de Kerr.

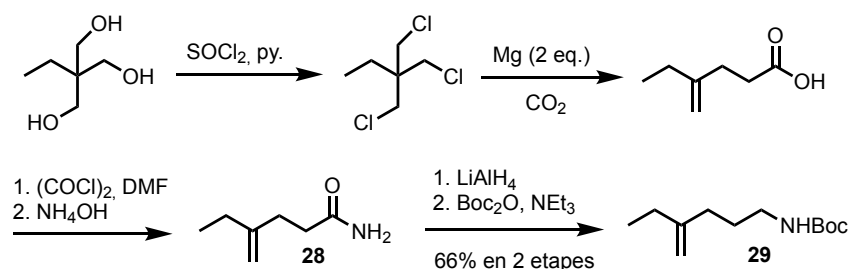


Figura 9

El xantat **31**, que conté un grup *tert*-butoxicarbonil a la posició 3, es va preparar a partir del *tert*-butilindole-3-carboxilat **30**, el qual és fàcilment accessible per reacció de l'àcid 3-carboxilindòlic amb clorur d'oxalil utilitzant *tert*-butòxid potàssic en *tert*-butanol per tal d'atrapar el clorur d'àcid que es forma.

La unió dels fragments **29** i **31**, així com la ciclació intramolecular per formar l'anell lactàmic, es va realitzar de forma radicalària utilitzant peròxid de lauril (DLP) com a iniciador radicalari. La utilització d'un excés de MnO_2 permet recuperar l'aromaticitat de l'anell de pirrole de la unitat d'indole present en **32**. Finalment, el tractament amb àcid trifluoroacètic provoca la hidròlisi de l'èster i la descarboxilació de l'àcid carboxílic

²⁰ Blechy, A.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2800-2803.

²¹ Exon, C.; Gallagher, T.; Magnus, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4739-4749.

format. Seguidament, la protecció de l'amina primària amb un grup *tert*-butoxicarbonil va permetre l'obtenció l'intermedi de Kerr en la seva forma racèmica en 12 etapes sintètiques.

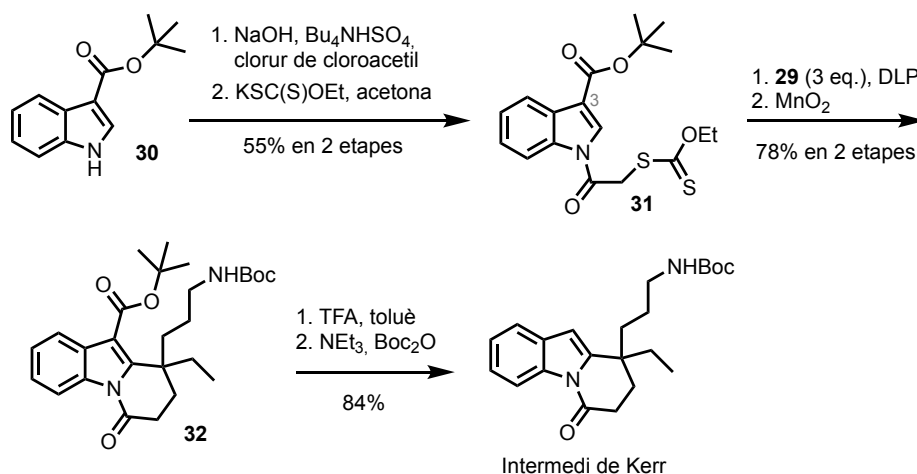


Figura 10

1.4.2 Síntesi de l'intermedi de Kerr per Han, F-S. *et al.*²²

L'any 2012, Han *et al.* van publicar la tercera síntesi de l'intermedi de Kerr, també en la sèrie racèmica.

La reacció d'amidació entre l'indole **33** i l'anhídrid **34**, tot i la baixa nucleofília del nitrogen indòlic i l'estabilitat de l'anhídrid cíclic, va proporcionar l'àcid carboxílic **35** de forma quantitativa. Seguidament, es va procedir a la formació de l'anell C per formació del clorur d'àcid i posterior ciclació intramolecular promoguda pel AlCl₃ obtenint-se la δ -cetolactama tricíclica **36** amb un excel·lent rendiment químic. Finalment, l'alquilació de la cetona present a **36** amb un reactiu de Grignard (clorur d'etilmagnesi) en presència de quantitats catalítiques de ZnEt₂ va proporcionar el derivat indòlic **37**. La presència de ZnEt₂ en quantitats catalítiques va contribuir a que l'atac de l'agent alquilant es produís de forma regioselectiva al carbonil de la cetona en lloc del lactàmic.

²² Zhong, X.; Li, Y.; Han, F. S. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9784-9788.

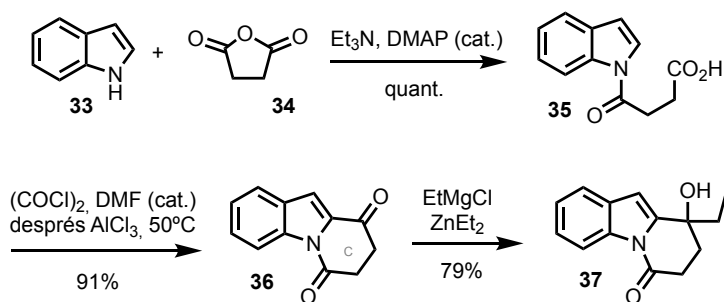


Figura 11

La reacció de Mitsunobu entre la hidroxiketona **37** i el carbamat **38** va proporcionar el compost **39**, el qual incorpora els grups protectors Boc i *o*-Ns, a partir del qual es va sintetitzar el vinil silil èter **40** amb un rendiment global del 94%.

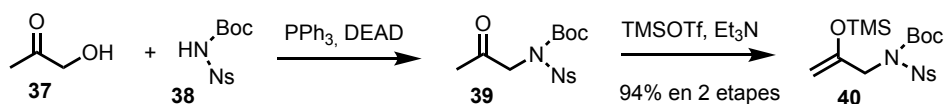


Figura 12

La reacció del vinil silil èter **40** amb el derivat indòlic **37** en presència de triflat d'alumini rendí el tricicle **41** que incorpora el centre quaternari. Seguidament, la desprotecció del grup nosil i la reducció regioselectiva de Wolff-Kishner va proporcionar l'intermedi de Kerr de forma racèmica en 8 etapes i un 23% de rendiment global.

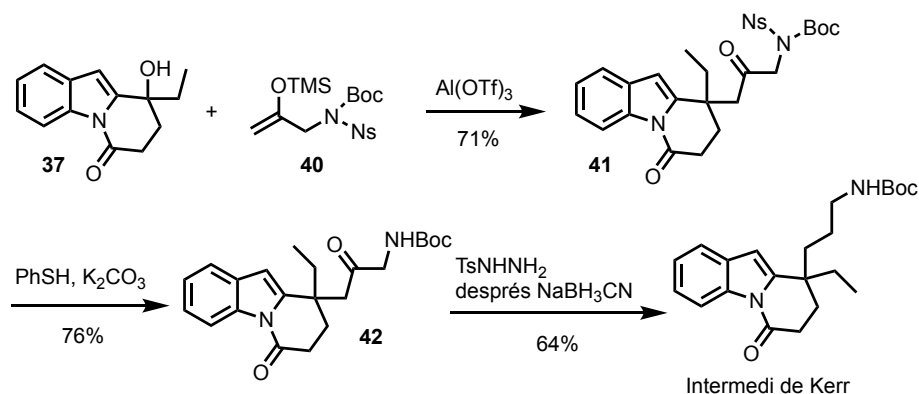


Figura 13

1.4.3 Síntesi de l'intermedi de Kerr per M. Pfaffenbach i T. Gaich²³

Al 2015, Gaich *et al.* van publicar una altra ruta sintètica per a la preparació de l'intermedi de Kerr a partir d'un precursor utilitzat en la síntesi de la (-)-leuconoxina.²⁴

L'alquilació del 2-etilacetoacetat d'etil **43** amb bromur d'al·lil, seguit de bromació amb NBS de la posició α de la metil cetona i un tractament amb SMe_2 va proporcionar el racemat del β -cetosulfur **44**. El protocol de Gassman va permetre la conversió del β -cetosulfur en una unitat d'indole, obtenint-se el 3-(metiltiol)indole **45** amb un rendiment del 77%. L'eliminació selectiva del metiltiol, en front del doble enllaç terminal, amb àcid tiosalicílic en TFA va proporcionar l'indole **46** amb un 88% de rendiment. La reducció de l'èster etílic a alcohol, seguit d'una oxidació de Parikh-Doering a aldehyd i una olefinació de Wittig, va generar el nitril α,β -insaturat **47**, el qual es va reduir regioselectivament utilitzant Mg/MeOH per obtenir l'intermedi avançat **48**.

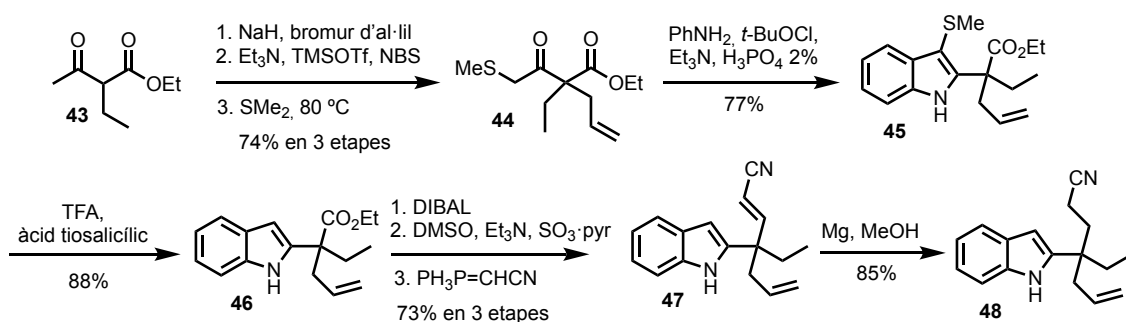


Figura 14

Per últim, la reducció del grup nitril present a **48** amb LiAlH_4 , seguit de la protecció de l'amina amb Boc, hidroboració-oxidació amb BMS/NaBO_3 i oxidació de l'alcohol primari obtingut amb TPAP/NMO a àcid carboxílic va proporcionar l'intermedi de Kerr esperat per reacció de ciclació intramolecular entre l'amina de l'indole i l'àcid carboxílic. La síntesi es va dur a terme en 13 etapes i amb un rendiment global del 6%.

²³ Pfaffenbach, M.; Gaich, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *16*, 3427-3429.

²⁴ Pfaffenbach, M.; Gaich, T. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 6355-6357.

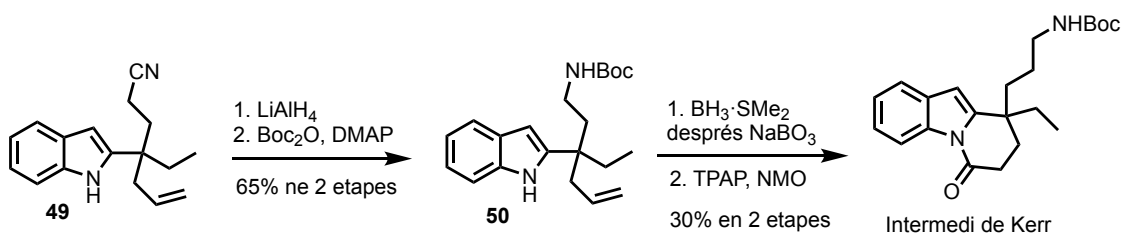


Figura 15

1.4.4 Síntesi de l'intermedi de Kerr per T. Kawasaki *et al.*²⁵

En el mateix any 2015, T. Kawasaki i col·laboradors van descriure la primera síntesi enantioselectiva de l'intermedi de Kerr.

L'acilació del clorur d'àcid de **51** sota condicions bàsiques va proporcionar l'èster **52** a partir del qual es va sintetitzar la β -dicetona **53** per reacció de descarboxilació en presència de TFA. El β -dicetoèster **54** es va obtenir per addició de Michael amb acrilat de metil amb rendiments moderats. Finalment, el grup nitro es va reduir a amina en condicions d'hidrogenació catalítica permetent així la formació de l'anell de pirrole de la unitat d'indole de **55**.

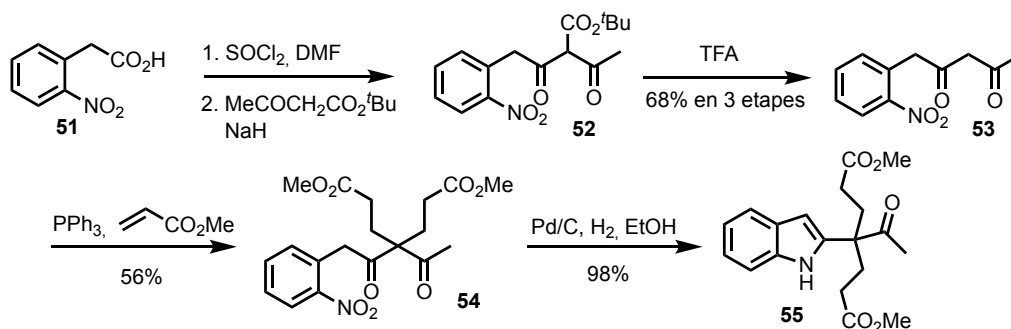


Figura 16

Un cop sintetitzat el dièster proquiral **55**, els autors van dur a terme una reacció de dessimetrització utilitzant VAPOL (**56**) provocant la formació de l'anell C per lactamització intramolecular amb un 74% d'excés enantiomèric. La reducció de la cetona present a **57**, seguit d'una halogenació per intercanviar la funció hidròxid per un clor i posterior reducció amb Bu_3SnH va proporcionar el compost **58** amb bons rendiments

²⁵ Higuchi, K.; Suzuki, S.; Ueda, R.; Oshima, N.; Kobayashi, E.; Tayu, M.; Kawasaki, T. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 154-157.

químics i bona estereoselectivitat. Per tal d'obtenir l'intermedi avançat **59** es va dur a terme una reacció d'hidròlisi de l'èster. Posteriorment, la formació d'un anhidrid mixte i reducció d'aquest amb NaBH₄, formació de la corresponent azida utilitzant difenilfosforil azida (DPPA), azida de sodi i DBU, reducció de Staudinger i protecció de la subsegüent amina amb un grup Boc, va proporcionar l'intermedi de Kerr en 15 etapes, un 18% de rendiment i un 74% d'excés enantiomèric.

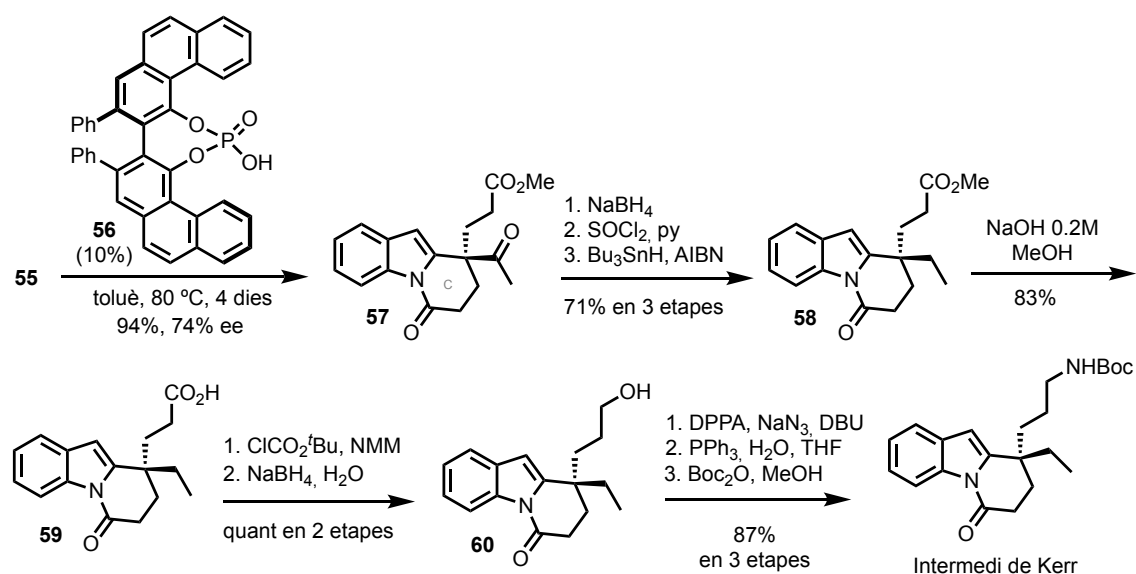


Figura 17

1.5 Melodinina E i leuconoxina

Kawasaki i col·laboradors varen descriure les síntesis totals enantioselectives de la (+)-melodinina E i de la (-)-leuconoxina a partir de l'intermedi de Kerr. Aquest fet implica un augment substancial del valor sintètic l'intermedi de Kerr, doncs s'estableix com un precursor avançat per a la síntesi de tres alcaloides indòlics monoterpènics diferents.

1.5.1 Síntesi de la melodinina E i la leuconoxina per T. Kawasaki *et al.*²⁶

Les síntesis de la (+)-melodinina E i de la (-)-leuconoxina, realitzades per T. Kawasaki i col·laboradors, es varen dur a terme en 3 i 4 etapes a partir de l'intermedi de Kerr, respectivament. En el cas de la (+)-melodinina E, la seva síntesi es va assolir amb un total de 18 etapes, un rendiment global del 7% i un excés enantiomèric del 74%. Pel que fa a

la (-)-leuconoxina, la seva síntesi es va realitzar amb un total de 19 etapes, un rendiment global del 6% i un excés enantiomèric del 74%.

L'oxidació de l'intermedi de Kerr utilitzant oxone®, seguint la mateixa metodologia que descriuen Kerr *et al.* per a la síntesi de la mersicarpina, va proporcionar el compost **61**, el qual es va tractar amb anhídrid trifluorometansulfònic i 2,6-lutidina promovent la ciclació intramolecular per formar el nou anell de piperidina present a **62**. Finalment, la formació de l'anell de pirrole utilitzant un ilur de Bestmann va rendir la (+)-melodinina E. La (-)-leuconoxina es va sintetitzar amb un 90% de rendiment per reacció d'hidrogenació catalítica de la melodinina E.

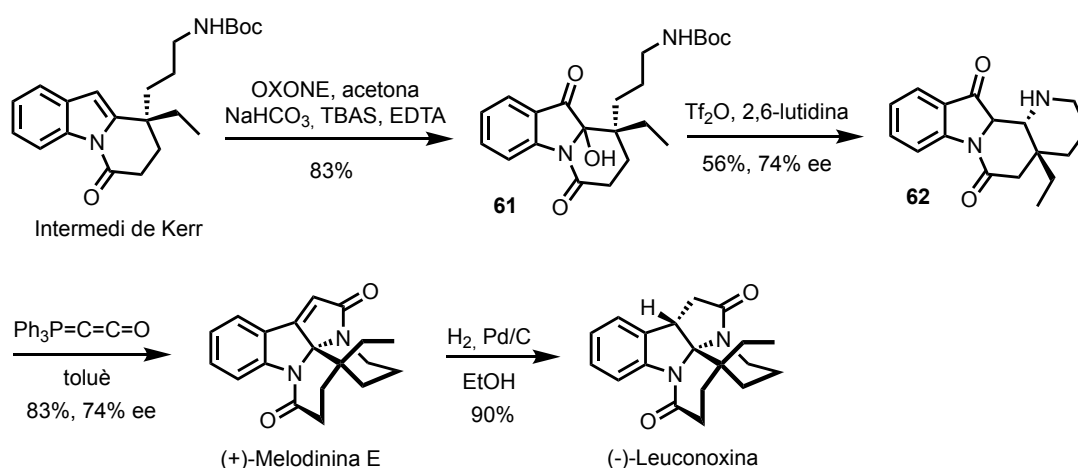


Figura 12

1.6 Precedents sintètics en la formació estereoselectiva de centres quaternaris

Tal i com s'ha mencionat al principi d'aquesta introducció, la importància dels productes naturals, i dels seus derivats, recau en la seva heterogènia activitat biològica i en les seves propietats característiques. El principal factor limitant per a l'ús en investigació d'aquests compostos és la seva complexa estructura molecular fet que en dificulta la seva síntesi al laboratori. Aquesta dificultat es veu augmentada quan el compost diana conté un o més centres estereogènics. Per tal de poder assolir amb èxit aquestes síntesis de forma asimètrica cal fer ús de metodologies sintètiques que permetin la generació estereocontrolada d'un centre estereogènic de quatre carbonis.

1.6.1 Lactames d'oxazolopiperidona

En el context de la síntesi asimètrica, les lactames d'oxazolopiperidona són excel·lents precursors per a la síntesi estereoselectiva de productes naturals.²⁶ Aquestes lactames són fàcilment accessibles a través d'una reacció de ciclocondensació entre un derivat de δ -oxoàcid i un aminoalcohol enantiopur, usualment (*R*)-fenilglicinol. Ambdós enantiòmers del compost final són accessibles segons s'utilitzi (*R*) o (*S*)-fenilglicinol com a inductor quiral. Degut a la seva versatilitat a l'hora de funcionalitzar la lactama i a la seva rigidesa conformacional és possible introduir substituents a diferents posicions de l'anell de piperidina de forma regio- i estereocontrolada.²⁷ De tal manera, les lactames d'oxazolopiperidona permeten derivatitzar la molècula a través d'alquilacions nucleofíliques,²⁸ alquilacions via enolat,²⁹ formació d'un doble enllaç entre els carbonis C6-C7 seguit d'una addició conjugada,^{28b,30} una reacció tipus Diels-Alder³¹ o epoxidació i una α -amidoalquilació.³²

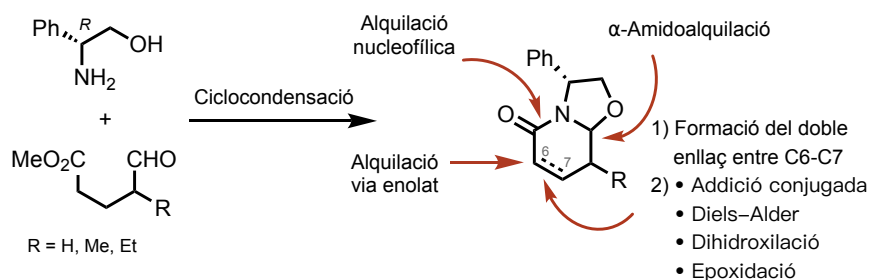


Figura 13

En síntesi asimètrica, la preparació d'un sol enantiòmer a partir d'un racemat es pot aconseguir amb una resolució convencional o bé fent ús de les diferències en la reactivitat de la molècula (resolució cinètica). Normalment l'obtenció d'un sol enantiòmer

²⁶ a) Guignard, G.; Llor, N.; Urbina, A.; Bosch, J.; Amat, M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1788-1791. b) Amat, M.; Guignard, G.; Llor, N.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2792-2802.

²⁷ a) Amat, M.; Basas, O.; Llor, N.; Cantó, M.; Pérez, M.; Molins, E.; Bosch, J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *12*, 7872-7881. b) Amat, M.; Pérez, M.; Bosch, J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7724-7732. c) Amat, M.; Pérez, M.; Bosch, J. *Synlett* **2011**, *2011*, 143-160. d) Amat, M.; Llor, N.; Griera, R.; Pérez, M.; Bosch, J. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *6*, 515-526.

²⁸ Escolano, C.; Amat, M.; Bosch, J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8198-8207.

²⁹ Amat, M.; Lozano, O.; Escolano, C.; Molins, E.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4431-4439.

³⁰ Amat, M.; Pérez, M.; Llor, N.; Escolano, C.; Luque, F. J.; Molins, E.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8681-8693.

³¹ Casamitjana, N.; Amat, M.; Llor, N.; Carreras, M.; Pujol, X.; Montserrat Fernández, M.; López, V.; Molins, E.; Miravittles, C.; Bosch, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2033-2039.

³² Amat, M.; Llor, N.; Hidalgo, J.; Escolano, C.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1919-1928.

s'aconsegueix amb l'ús de reaccions catalitzades per enzims, però, de igual manera que per la resolució convencional, només es pot obtenir un rendiment màxim del 50%. En canvi, per aquells compostos que contenen un centre estereogènic que pot racemitzar-se *in situ* és possible obtenir un dels dos enantiòmers en major proporció, procés que es coneix amb el nom de resolució cinètica dinàmica (DKR).

En la reacció de ciclocondensació entre el fenilglicinol enantiopur i un substrat racèmic, incloent derivats de γ -alquil (o -aril)- δ -oxoàcids, δ -cetoàcids, δ -cetoèsters (racèmics o proquirals), s'obté de forma majoritària un dels diferents possibles diastereòmers de forma enantiopura i amb bon rendiment químic. La formació preferencial d'un diastereòmer en major proporció és degut a la resolució cinètica dinàmica del substrat racèmic i a la diferenciació enantiotòpica o diastereotòpica dels grups èster.³³

1.6.2 Alquilació diastereoselectiva de les lactames d'oxazolopiperidona derivades del fenilglicinol

En treballs previs,³⁴ el nostre grup de recerca va descriure l'alquilació via enolat de lactames derivades de fenilglicinol, permetent la introducció diastereoselectiva de diferents substituents (alquil, benzil, al·lil, prenil i *tert*-butoxicarbonilmetil) a la posició C-6 del sistema bicíclic. Després de la funcionalització de la lactama i l'eliminació de l'inductor quiral, aquesta metodologia permet l'accés a piperidines enantiopures polisubstituïdes.

La reacció d'alquilació de les oxazolopiperidones esdevé de forma estereocontrolada degut a la rigidesa conformacional que presenta la seva estructura. D'aquesta forma, l'agent alquilant s'introdueix preferentment per la cara més accessible del sistema bicíclic, obtenint-se un dels possibles diastereòmer de forma majoritària. La generació del centre quaternari a la posició C-6 pot modular-se en funció de l'enantiòmer que s'utilitzi de l'inductor quiral A més, aquestes lactames d'oxazolopiperidona poden incorporar uns substituent metil o etil a la posició C-8, contenint així un estereocentre addicional.

³³ Amat, M.; Bassas, O.; Llor, N.; Cantó, M.; Pérez, M.; Molins, E.; Bosch, J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7872-7881.

³⁴ Amat, M.; Escolano, C.; Lozano, O.; Gómez-Esqué, A.; Griera, R.; Molins, E.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3804-3815.

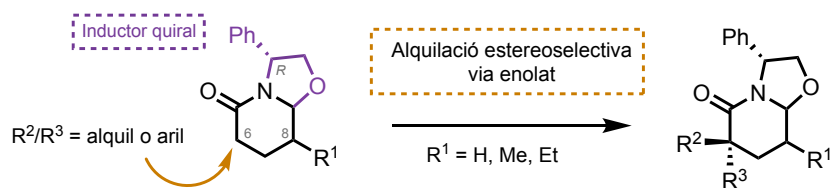


Figura 14

1.6.3 Eliminació de l'inductor quiral i generació de *building blocks* lineals

L'eliminació de l'inductor quiral de les lactames d'oxazolopiperidona derivades del fenilglicinol es pot dur a terme de diverses maneres. La hidròlisi de la 2-piperidona es pot realitzar amb el trencament de l'enllaç C-O de l'anell d'oxazolidina, seguit de l'eliminació reductiva del fragment de feniletanol, degut al caràcter benzílic de l'enllaç exocíclic C-N, proporcionant piperidines i piperidones enantiopures diferentment substituïdes.^{28c,28d}

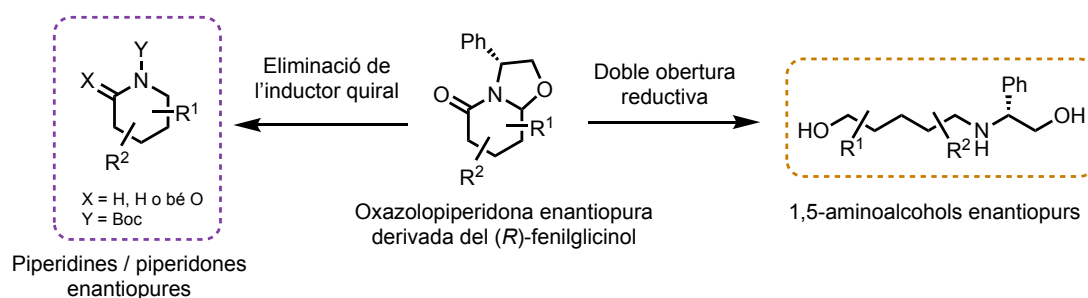


Figura 15

Altrament, és possible dur a terme una doble obertura reductiva dels anells de piperidona i d'oxazolidina obtenint-se una cadena lineal, diferentment substituïda, de forma enantiopura. Aquests cadenes lineals enantiopures són fruit del tractament de la lactama d'oxazolopiperidona amb un complex d'aminoborohidru de liti (LiNH_2BH_3), el qual es genera *in situ* per desprotonació del complex d'amino-borà. El trencament dels dos anells de l'oxazolopiperidona es pot racionalitzar a través d'una fragmentació de tipus Grob generant, així, 1,5-aminoalcohols (Figura 15).

La versatilitat de les lactames d'oxazolopiperidona torna a posar-se de manifest en l'eliminació de l'inductor quiral, ja que es pot dur a terme de forma reductiva o oxidativa, proporcionant compostos diferentment funcionalitzats. L'eliminació de la resta de feniletanol present en els aminodiols sota condicions reductores (hidrogenació catalítica) permet l'obtenció d'una ampla col·lecció d'*N*-Boc aminopentanol mono- i disubstituïts. Per altra banda, l'eliminació oxidativa de l'inductor quiral amb àcid *meta*-cloroperbenzoic proporciona 5-hidroxiàcids, prèvia protecció dels alcohols amb un grup TBDPS. La utilització de iode molecular i amoníac, també prèvia protecció dels grups alcohol, proporciona 5-hidroxinitrils.

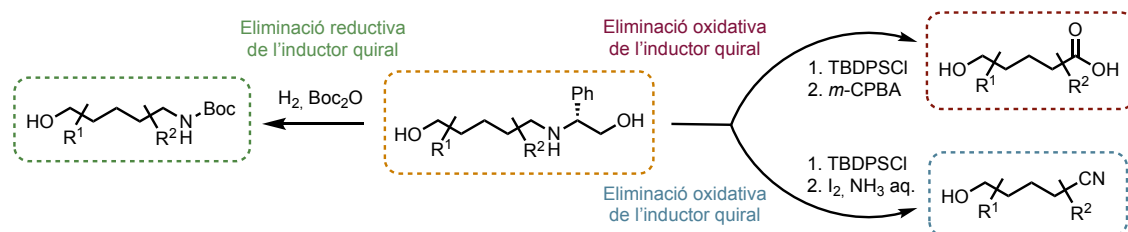


Figura 16

El potencial i versatilitat d'aquesta metodologia, la qual inclou la formació estereoselectiva de centres quirals i la diferent funcionalització de *building blocks* lineals, ha quedat demostrada amb les síntesis de diferents productes naturals, com l'haliclorensina, l'haliclorensina C i la Fluviricinina B₁.^{27a,35}

³⁵ Guignard, G.; Llor, N.; Urbina, A.; Bosch, J.; Amat, M. *J. Org. Chem.* **2016**, *4*, 693-703.

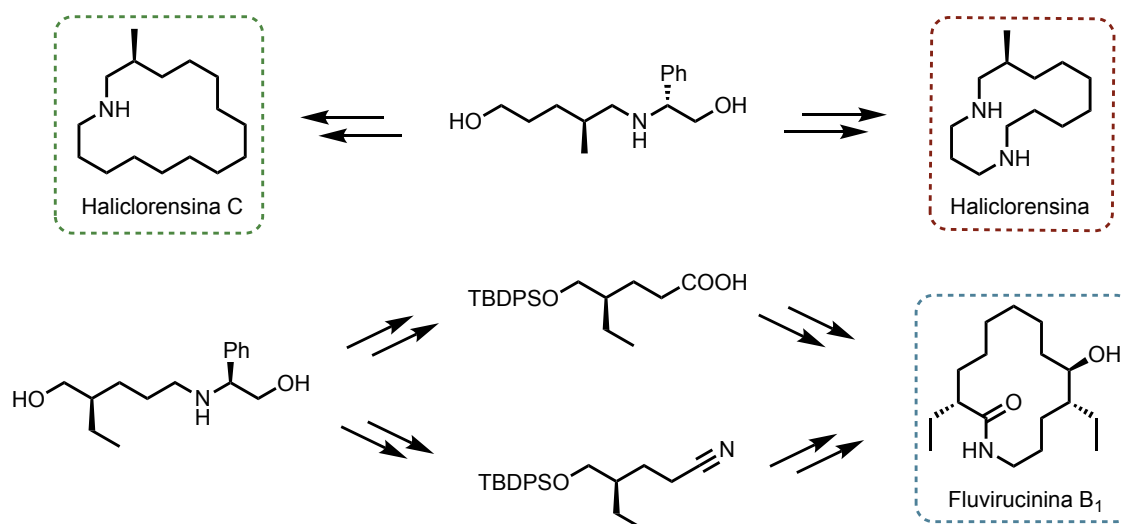


Figura 17

1.7 Objectius i plantejament sintètic

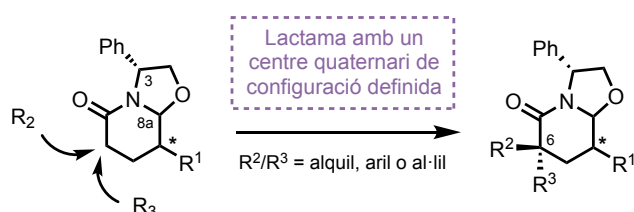
Aprofitant l'experiència adquirida pel nostre grup de recerca en la funcionalització estereoselectiva de lactames d'oxazolopiperidona, ens vàrem proposar estudiar l'alquilació de lactames derivades de fenilglicinol per tal de formar un centre quaternari de forma estereocontrolada. Addicionalment, per tal de demostrar el potencial sintètic d'aquesta metodologia vam plantejar la síntesi de diferents alcaloides indòlics monoterpènics a partir d'una de les lactames sintetitzades derivada de l'(*S*)-fenilglicinol.

La formació estereoselectiva de centres quaternaris en lactames derivades de l'(*R*)-fenilglicinol es pretén estudiar a partir d'oxazolopiperidones que mantinguin una relació, ja sigui *cis* o *trans* entre les posicions H-3/H-8a. A més a més, les lactames d'oxazolopiperidona poden tenir la posició C-8 ocupada amb un substituent hidrogen, metil o etil. El sistema bicíclic d'aquests compostos pot patir una doble obertura reductiva, obtenint-se el compost acíclic amb un o dos centres estereogènics al llarg de la cadena. L'eliminació de l'inductor quiral es pot dur a terme de forma reductiva, proporcionant 1,5-aminoalcohols, o de forma oxidativa, proporcionant, 5-hidroxi nitrils o 5-hidroxiàcids. Una limitació de la metodologia és la presència d'insaturacions, ja que les condicions utilitzades per eliminar el feniletanol hidrogenen el doble enllaç (condicions reductores) o be reaccionen amb ell (condicions oxidatives). En aquest punt ens vam

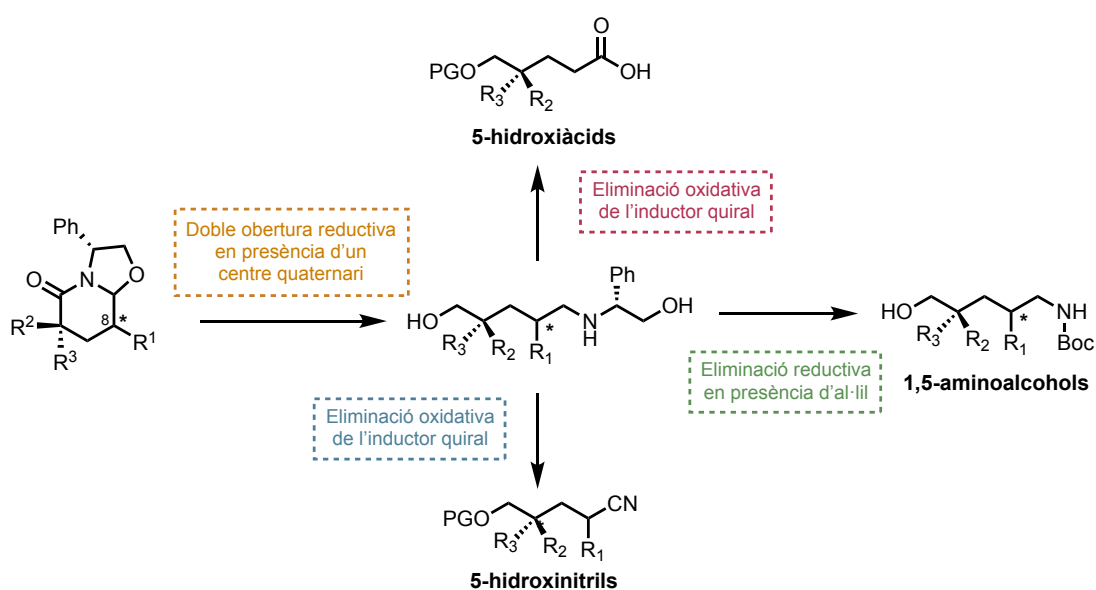
proposar trobar unes condicions que ens permetessin eliminar l'inductor quiral en presència de dobles enllaços.

Els objectius relacionats amb l'estudi de la metodologia sintètica es presenten al Capítol 2 de la present Memòria:

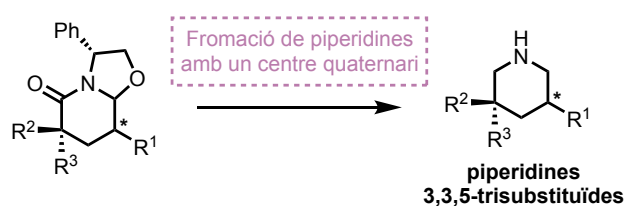
- Estudi de l'alquilació estereoselectiva de lactames derivades del fenilglicinol amb configuracions relatives *cis* o *trans* H-3/H-8a per tal de generar un centre quaternari en posició C-6.



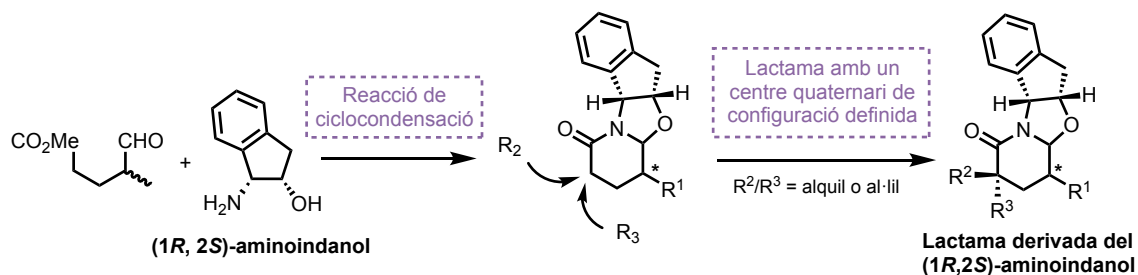
- Obertura del sistema bicíclic de les lactames d'oxazolopiperidona i eliminació de l'inductor quiral en presència de dobles enllaços de forma reductiva o oxidativa per obtenir *Building blocks* lineals enantiopurs amb 1 o 2 estereocentres, un d'ells quaternari.



- Preparació enantioselectiva de piperidines 3,5-substituídes continent un estereocentre quaternari.



- Preparació de lactames derivades de l'(*1R,2S*)-aminoindanol i estudi del seu comportament en les reaccions de dialquilació.



El segon objectiu que ens vam plantejar va ser la síntesi estereoselectiva d'alcaloides indòlics monoterpènics a partir d'una de les lactames enantiopures preparades anteriorment que incorpores la configuració adequada als seus estereocentres. Així vem abordar la síntesi formal asimètrica del grup de productes naturals (-)-mersicarpina, (-)-leuconoxina i (+)-melodinina E, i de la kopsiyunnanina K.

La síntesi formal enantiopura dels alcaloides del grup de la (-)-mersicarpina es va plantejar a partir de la lactama derivada del (*S*)-fenilglicinol representada a la Figura 19. La doble obertura reductiva dels 2 anells seguit de l'eliminació oxidativa de l'inductor quiral permet sintetitzar el 5-hidroxipentannitril representat, *building block* que conté la funcionalització i la configuració adequades per a l'obtenció enantiopura de l'intermedi de Kerr, descrivint així la síntesi formal dels tres alcaloides indòlics monoterpènics mencionats anteriorment.

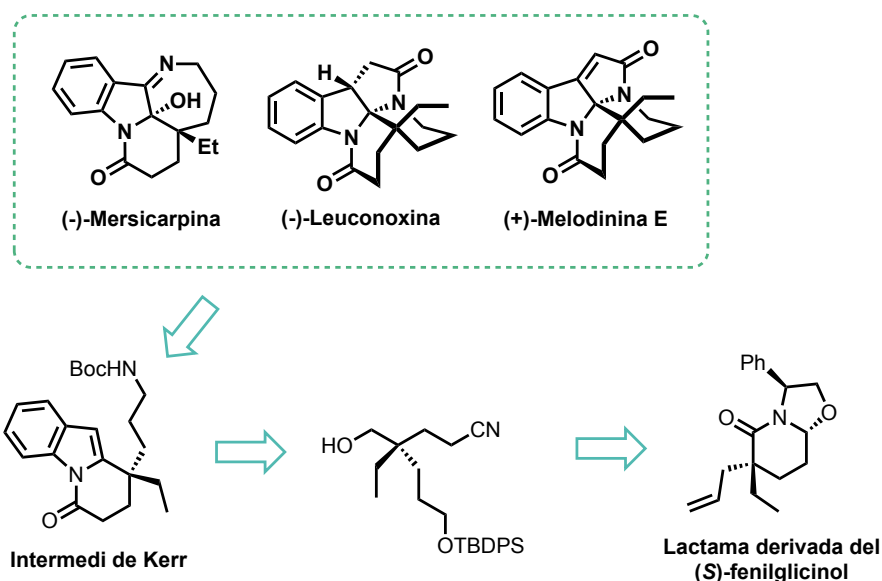


Figura 18

La síntesi formal asimètrica de la kopsiyunnanina K va plantejar-se a partir de la mateixa lactama derivada de l'(*S*)-fenilglicinol utilitzada en la síntesi anterior. En aquest cas, posteriorment a la doble obertura reductiva, l'eliminació en condicions reductores de l'inductor quiral permet obtenir el corresponent 1,5-aminopentanol, a partir del qual es pot sintetitzar l'intermedi indòlic representat en la Figura 20, descrivint la síntesi formal de la kopsiyunnanina K.

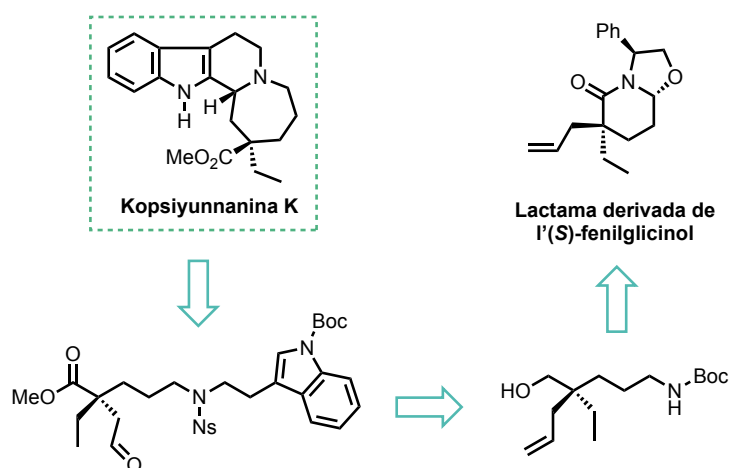


Figura 19

Per últim, en el context d'una col·laboració interdisciplinària amb l'Institut de Recerca Mèdica de Rega a Bèlgica (projecte COST Action CM-1407), ens vam proposar la síntesi enantioselectiva de diversos compostos indòlics, tots ells contenint en la seva estructura una unitat de lactama diferentment substituïda. La finalitat de l'estudi és avaluar la capacitat inhibidora dels virus del Zika i el Denge per part dels derivats indòlics preparats.

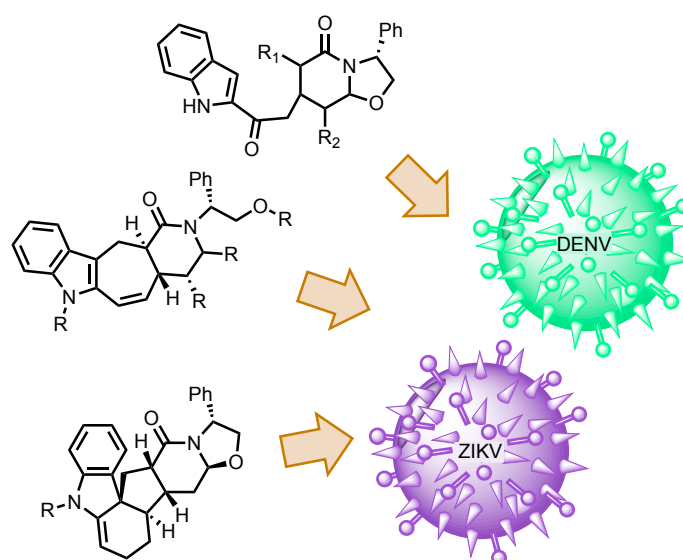


Figura 20

Capítol 2. Síntesi de *building blocks* quirals acíclics a partir de lactames d'oxazolopiperidona

Com a primer objectiu de la present tesi doctoral ens vàrem proposar explorar les reaccions d'alquilació de les lactames derivades del fenilglicinol i de l'aminoindanol per tal de formar centres estereogènics de quatre carbonis. Addicionalment, com ja s'ha comentat en el capítol I, aquestes lactames poden contenir un altre centre estereogènic a la posició C-8.

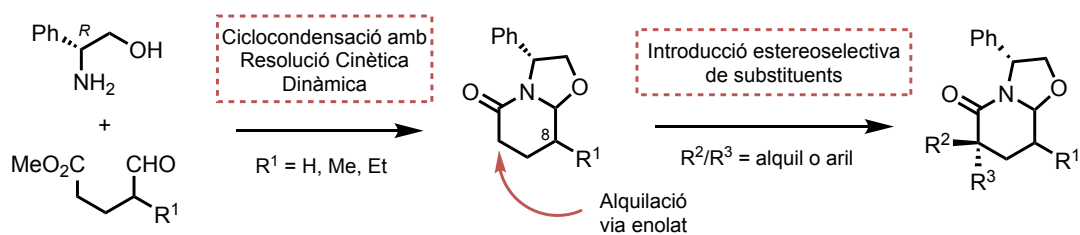


Figura 21

2.1 Preparació de les lactames d'oxazolopiperidona

2.1.1 Lactames d'oxazolopiperidona derivades del fenilglicinol

Per a la preparació estereoselectiva de la lactama **1**²⁹ es parteix de la δ -valerolactona, la qual per catàlisi àcida i posterior reacció d'oxidació amb PCC proporciona el 5-

oxopentanoat de metil amb un rendiment del 88% en dues etapes. La reacció de ciclocondensació d'una mescla equimolar d'(*R*)-fenilglicinol amb l'oxoèster proveeix les lactames **1a** (configuració relativa *cis* H-3/H-8a) i **1b** (configuració relativa *trans* H-3/H-8a) com a una mescla diastereomèrica (proporció **1a:1b**, 85:15) i un 92% de rendiment. El tractament d'aquesta mescla diastereomèrica de lactames **1a** (producte de control cinètic) i **1b** (producte de control termodinàmic) amb àcid trifluoroacètic durant 72 hores provoca la isomerització de l'estereocentre C-8a (Figura 2), proveint una mescla diastereomèrica (proporció **1a:1b**, 5:95) on el producte majoritari és la lactama amb configuració relativa *trans* H-3/H-8a **1b**.

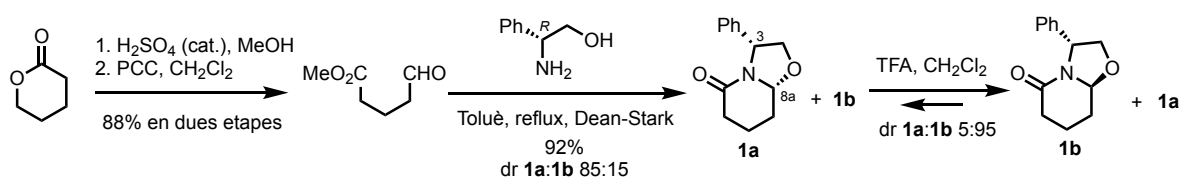


Figura 22

Les lactames bicíclics **2** i **3**,³⁶ amb un substituent metil o etil a la posició C-8, son accessibles per reacció de ciclocondensació entre l'(*R*)-fenilglicinol i una mescla racèmica del 4-metil o 4-etil-5-oxopentanoat de metil respectivament. La reacció transcorre per resolució cinètica dinàmica obtenint-se les lactames **2b** i **3b** de forma majoritària tal i com s'indica a la Figura 3.

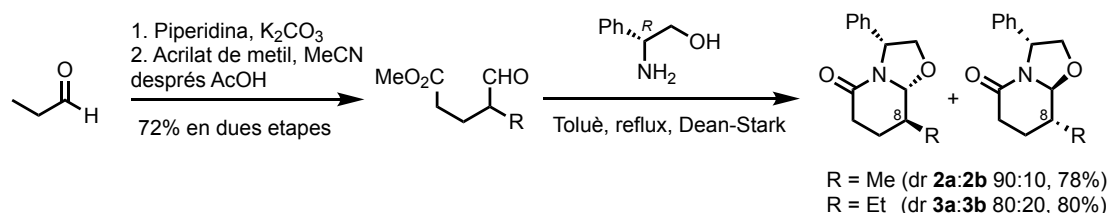


Figura 23

La resolució cinètica dinàmica pot racionalitzar-se de la següent manera, la mescla diastereomèrica de l'imina **A**, inicialment formada per la reacció de l'(*R*)-fenilglicinol i el corresponent δ-oxoèster, es troba en equilibri amb l'enamina **B**. L'enamina **B** pot evolucionar cap a quatre oxazolidines diferents, **C-F**, trobant-se en equilibri entre elles. El procés de lactamització només pot ocórrer a través dels estats de transició on el grup metil es troba en posició equatorial, **C** i **D**, en la conformació de pseudo-cadira, prèvia a la formació de l'oxazolopiperidona. Així doncs, de les quatre possibles

³⁶ Amat, M.; Cantó, M.; Llor, N.; Ponzo, V.; Pérez, M.; Bosch, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 335-338.

oxazolopiperidones només se n'obtenen dues, **2a** o **3a** de forma majoritària i **2b** o **3b** de forma minoritària. La formació preferencial de les lactames **a**, producte de control cinètic, és degut a que l'oxazolidina **C** permet una aproximació menys impedida de l'èster cap al nitrogen de l'amina, degut a que els seus substituents es troben en posició pseudoequatorial.

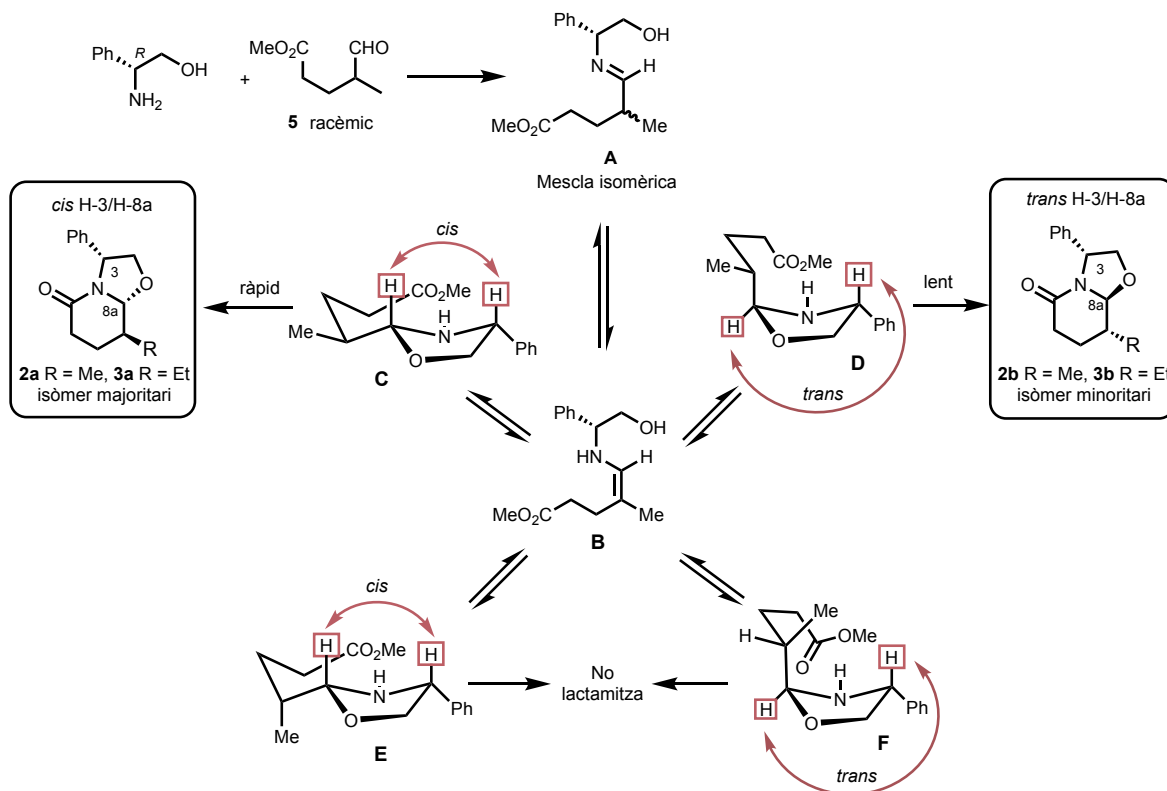


Figura 24

Per tal d'aconseguir la lactama de control termodinàmic **2b** es va tractar amb TFA una mescla de les lactames **2a** i **2b** (proporció 90:10) amb les mateixes condicions (entrada 1, Taula 1) que les utilitzades per a la isomerització de la posició C-8a de la lactama **1a**. Transcorregudes 70 h es va obtenir una mescla diastereomèrica de les lactames **2a**, **2b** i **2c** amb una proporció de 50:29:21, respectivament, on continuava predominant el producte de control cinètic. Els millors resultats es van obtenir quan es va utilitzar una dissolució 3 M de HCl en *tert*-BuOH (entrada 8, Taula 1), obtenint-se les oxazolopiperidones **2a**, **2b** i **2c** amb una proporció del 20:73:7 respectivament.

El tractament d'una mescla de les lactames **3a** i **3b** (proporció 80:20) amb MeOH·HCl 3N durant 24 hores³⁷ va proporcionar una barreja de les lactames **3a** i **3b** en una proporció de 30:70 (juntament amb traces de **3c**) obtenint-se forma majoritària la lactama de control termodinàmic.

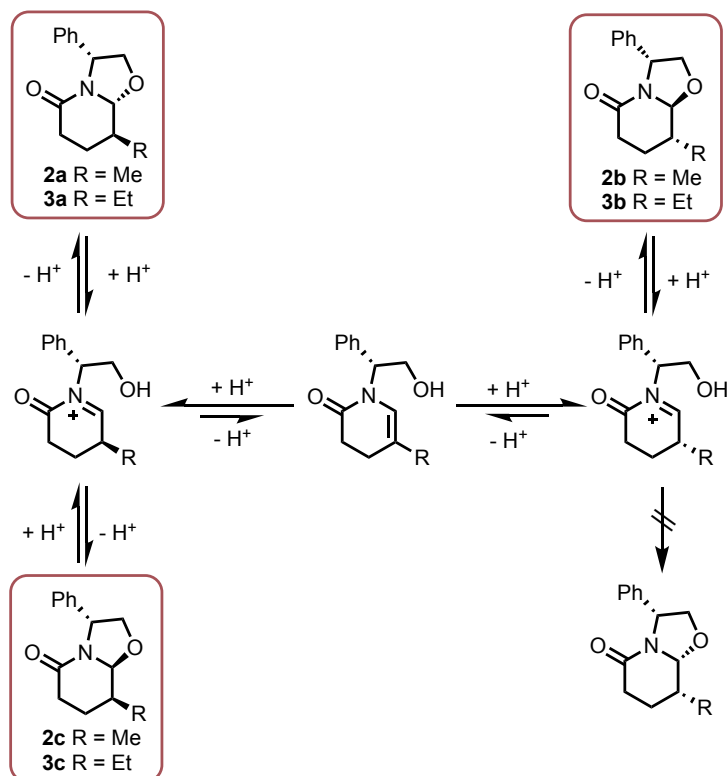


Figura 25

Entrada	Àcid	Escala	Temps	2a	2b	2c
1	TFA	20g	72h	50	29	21
2	HCl·MeOH	2.9g	24h	74	8	18
3	1.25M	3.3g	24h	81	4	15
4		0.5g	24h	53	32	15
5	HCl·MeOH	0.5g	88h	32	58	10
6	8.7M	9g	100h	27	65	8
7		4.0g	117h	22	67	11
8	HCl·tBuOH	3.3g	138h	20	73	7

Taula 1

³⁷ Amat, M.; Escolano, C.; Lozano, O.; Llor, N.; Bosch, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3139-3142.

2.1.2 Lactames derivades del (1R, 2S)-(+)-*cis*-1-amino-2-indanol

De forma similar al fenilglicinol, l'aminoindanol confereix rigidesa conformational a la lactama d'oxazolopiperidona. De fet, el grau de rigidesa que exhibeix la lactama derivada de l'aminoindanol hauria d'ésser superior com a conseqüència de la presència de diversos anells fusionats en la seva estructura.

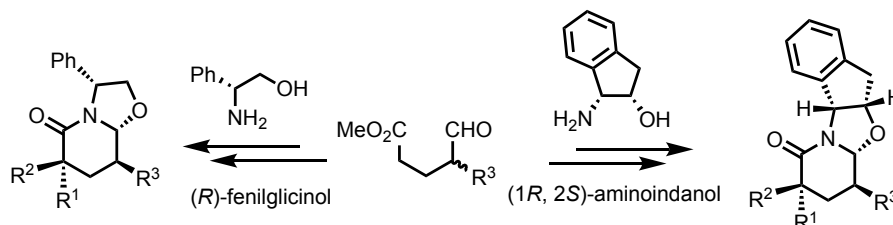
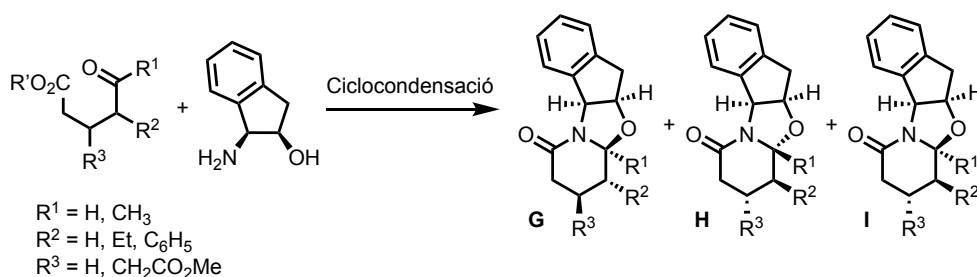


Figura 26

2.1.3 Estudis previs en la reacció de ciclocondensació amb (1R, 2S)-(+)-*cis*-1-amino-2-indanol

En estudis previs realitzats en el nostre grup de recerca,³⁸ es va estudiar la reacció de ciclocondensació entre diferents derivats de δ -oxoàcid i el (1R,2S)-(+)-*cis*-1-amino-2-indanol com a inductor quiral. A la taula 2 es mostren els diferents resultats obtinguts en els quals es posa de manifest que la utilització d'un cetoàcid (entrades 3 i 4) en lloc d'un oxoèster (entrades 1 i 2) augmenta l'estereoselectivitat de la reacció de ciclocondensació, afavorint la formació del diastereòmer **H**.



Entrada	R'	R ¹	R ²	R ³	Proporció G:H:I	Rendiment
1	Me	H	Et	H	7:5:3	87%
2	Me	H	H	CH ₂ CO ₂ Me	4:1:0	78%
3	H	Me	Et	H	1:8:0	74%
4	H	Me	C ₆ H ₅	H	1:13:0	86%

³⁸ Amat, M.; Bassas, O.; Pericàs, M. A.; Pastó, M.; Bosch, J. *Chem. Commun.* **2005**, *10*, 1327–1329.

2.1.4 Resultats propis en la preparació de la lactama **4** derivada del (1*R*, 2*S*)-(+)-*cis*-1-amino-2-indanol

Per tal d'obtenir la lactama d'oxazolopiperidona **4** derivada del (1*R*, 2*S*)-aminoindanol que incorpora un substituent metil a la posició C-1, es va realitzar la reacció de ciclocondensació entre el 4-metil-5-oxopentanoat de metil i el (1*R*, 2*S*)-(+)-*cis*-1-amino-2-indanol. La reacció es va dur a terme en toluè, a temperatura de reflux durant 24 hores i amb un aparell Dean-Stark promovent l'eliminació azeotropa de l'aigua. Es van obtenir els diastereòmers **4a** (H-10a/H-11a; H-11a/H-1 *cis/trans*), **4b** (H-10a/H-11a; H-11a/H-1 *trans/trans*) i **4c** (H-10a/H-11a; H-11a/H-1 *cis/cis*) en proporció 54:23:23 respectivament, i amb excel·lent rendiment químic.

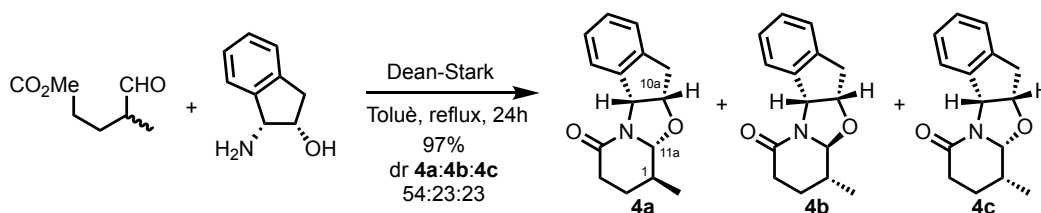


Figura 27

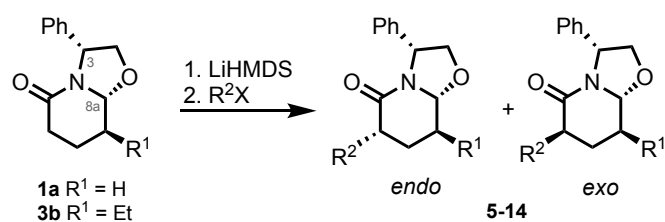
2.2 Estudis previs en l'alquilació de lactames

2.2.1 Precedents en la monoalquilació de les lactames derivades del fenilglicinol

Previ a la realització de la present Tesi Doctoral, en el grup de recerca es varen realitzar diversos estudis de monoalquilació i dialquilació de lactames derivades del fenilglicinol.^{30,35}

Les alquilacions dels enolats de les *cis* H-3/H-8a lactames d'oxazolopiperidona derivades de l'(*R*)-fenilglicinol **1a** i **3a** (substituïda amb un grup etil a la posició C-8) es van dur a terme amb els agents alquilants iodur de metil, iodur d'etil i bromoacetat de *tert*-butil (entrades 1-3, 7 i 8 de la Taula 3).³⁵ Aquesta reacció de monoalquilació va proporcionar les corresponents lactames **5a-7a**, **11a** i **12a**, substituïdes a la posició C-6, amb rendiments químics moderats i excel·lents (68%-94%) i una formació preferencial de les lactames *endo*. La utilització de bromur d'al·lil (entrades 4 i 9) i d'1-bromo-3-metil-2-butè (entrada 5) com agents alquilants van proporcionar una barreja pràcticament equimolar dels

diastereòmers *endo/exo*. Per últim, l'alquilació amb bromur de benzil (entrades 6 i 10) de les lactames **1a** i **3a** va proporcionar, en ambdós casos, el diastereòmer *exo* com a producte majoritari. L'oposada diastereoselectivitat π -facial que observem en aquesta reacció d'alquilació amb bromur de benzil fou estudiada amb càlculs teòrics i atribuïda a la interacció entre els enllaços π – C-H entre l'enolat i l'anell de benzè que s'apropa al reactiu. Fruit d'aquest estudis es posa de manifest que l'estereoselectivitat de la reacció depèn de la naturalesa de l'agent alquilant.



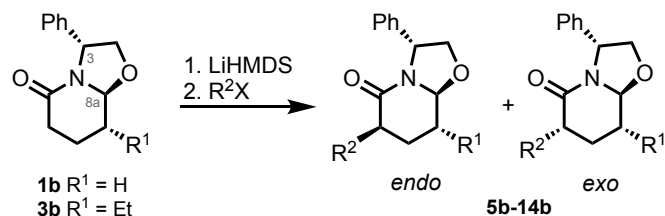
Entrada	Lactama	R ² X	Producte	<i>endo/exo</i>	Rendiment
1	1a	MeI	5a	76:24	68%
2	1a	EtI	6a	68:32	76%
3	1a		7a	88:12	75%
4	1a		8a	48:52	80%*
5	1a		9a	45:55	49%
6	1a		10a	8:92	71%
7	3a	MeI	11a	71:29	94%
8	3a		12a	83:17	85%
9	3a		13a	48:52	82%
10	3a		14a	10:90	93%

* Quantitats variables del producte dialquilat varen ser aïllades

Taula 3

L'alquilació de les lactames **1b** i **3b**, amb una relació *trans* H-3/H-8a, amb iodur de metil, iodur d'etil, bromoacetat de *tert*-butil, bromur d'al·lil i bromur de benzil va proporcionar en tots els casos (lactames **5b-14b**) el diastereòmer *exo* com a producte majoritari, fet que

indica que la posició 8a juga un paper fonamental en l'estereoselectivitat de la reacció. Cal assenyalar l'elevada estereoselectivitat amb la qual s'obtenen les lactames *exo* **6b**, **8b** i **11b** (entrades 2, 4 i 6) fet que posa de manifest que la presència d'un substituent etil en posició 8 de l'oxazolopiperidona no modifica la diastereoselectivitat de la reacció d'alquilació.



Entrada	Lactama	R ² X	Producte	<i>endo/exo</i>	Rendiment
1	1b	MeI	5b	15:85	89%
2	1b	EtI	6b	0:100	83%
3	1b		7b	32:68	45%
4	1b		8b	10:90	65%*
5	1b		10b	23:77	65%*
6	3b	MeI	11b	5:95	85%
7	3b		12b	23:77	77%
8	3b		13b	17:83	78%*
9	3b		14b	31:69	72%*

* Quantitats variables del producte dialquilat varen ser aïllades

Taula 4

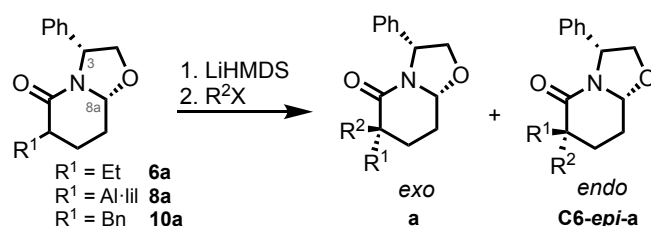
2.2.2 Precedents en la dialquilació de les lactames derivades del fenilglicinol

Les lactames amb configuració relativa *cis* H-3/H-8a que ja contenen un substituent a la posició C-6, **5a-14a**, poden patir una segona reacció alquilació α -carbonílica generant de forma estereocontrolada un centre quaternari de quatre carbonis. En concret, es va realitzar la reacció de dialquilació de les lactames **6a**, **8a** i **10a** (barreja d'epimers *endo/exo*) per tal d'estudiar si un canvi en l'ordre d'introducció dels agents alquilants provocava una variació en la diastereoselectivitat de la reacció. L'alquilació de la lactama

6a (mescla d'isòmers *endo/exo*) amb bromur de benzil va proporcionar el compost **15a** com una barreja 5:95 d'isòmers *endo/exo*, respectivament, i un rendiment global del 60%. Quan el mateix compost **15a** va ser preparat a través de l'alquilació amb iodur d'etil de la lactama **10a**, es va obtenir amb un rendiment del 76% i una proporció diastereomèrica de 33:67, essent l'isòmer *exo* el majoritari

De la mateixa manera, es va estudiar la dialquilació de les lactames **6a** i **8a** per a obtenir la lactama **16a**. En funció de l'ordre d'addició dels agents alquilants (entrades 3 i 4, Taula 5) es van obtenir els corresponents isòmers *endo/exo* amb diferent estereoselectivitat.

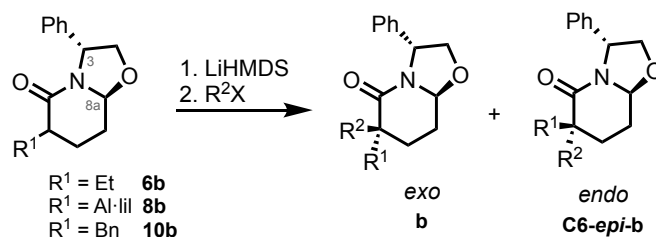
Es conclou que la dialquilació de les lactames **a**, amb una relació *cis* H-3/H-8a, té lloc majoritàriament per la cara diastereofacial *exo* de l'enolat, excepte quan la lactama d'oxazolopiperidona conté un grup al·lil a la posició C-6 (entrada 4), doncs s'obté una mescla equimolecular de les lactames *exo/endo*.



Entrada	Lactama	R ¹	R ² X	Producte	<i>exo/endo</i>	Rendiment
1	6a	Et		15a	95:5	60%
2	10a	C ₆ H ₅ CH ₂	EtI	C6-epi-15a	67:33	76%
3	6a	Et		16a	71:29	69%
4	8a	CH ₂ =CHCH ₂	EtI	C6-epi-16a	50:50	62%

Taula 5

La reacció de dialquilació de les lactames **b**, amb una relació *trans* H-3/H-8a, també esdevé preferencialment per la cara diastereofacial *exo* del sistema bicíclic, doncs és la cara més accessible. La dialquilació de les lactames **6b**, **8b** i **10b** va proporcionar el diastereòmer *exo* com a producte majoritari amb rendiments químics moderats i estereoselectivitats que varien entre moderades i excel·lents, tal i com s'observa a la Taula 6. Tal i com és d'esperar s'obté un canvi en la proporció diastereomèrica segons l'ordre en que s'introdueixen els dos agents alquilants.



Entrada	Lactama	R ¹	R ² X	Producte	exo/endo	Rendiment
1	6b	Et		15b	67:33	57%
2	10b	C ₆ H ₅ CH ₂	EtI	C6-epi-15b	96:4	64%
3	6b	Et		16b	70:30	65%
4	8b	CH ₂ =CHCH ₂	EtI	C6-epi-16b	91:9	72%

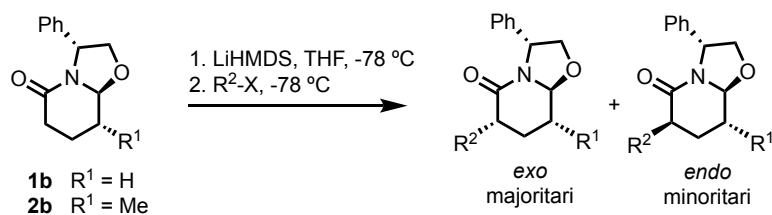
Taula 6

2.3 Resultats propis en la monoalquilació de lactames derivades del fenilglicinol i aminoindanol

2.3.1 Monoalquilació de lactames derivades del fenilglicinol amb configuració relativa *trans* H-3/H-8a

Per tal d'aprofundir i ampliar els estudis sobre la dialquilació de les lactames bicícliques derivades del fenilglicinol, i amb la finalitat última de preparar compostos lineals amb estereocentres quaternaris, es van sintetitzar de nou les lactames **5b**, **6b** i l'enantiòmer de **8b** (a partir de la lactama **ent-1b**). Per a l'obtenció dels compostos es va formar l'enolat de la corresponent lactama d'oxazolopiperidona a baixa temperatura (-78 °C, 1h) i posteriorment es va addicionar l'agent alquilant (-78 °C, 2h).

La lactama **17b** (entrada 4, Taula 7) es va sintetitzar, per primera vegada, utilitzant el 3-bromo-1-(trimetilsilil)-1-propí com agent alquilant amb un rendiment del 71% i moderada diastereoselectivitat (proporció **17b**:**C6-epi-17b**, 60:40).



Entrada	Lactama	R ² X	Producte	<i>endo/exo</i>	Rendiment
1	1b	MeI	5b	10:90	75%
2	1b	EtI	6b	0:100	85%
3	ent-1b		ent-8b	10:90	70%*
4	1b		17b	40:60	71%*
5	2b	MeI	18b	15:85	87%
6	2b		19b	4:96	70%*

*Quantitats variables de producte dialquilat varen ser aïllades

Taula 7

L'alquilació de la lactama **2b**, que incorpora un grup metil a la posició C-8, es va dur a terme amb iodur de metil i bromur d'al·lil com a agents alquilants, obtenint-se les lactames **18b** i **19b** amb bons rendiments químics i excel·lent diastereoselectivitat. De nou, s'obté de forma majoritària l'isòmer resultant de l'alquilació per la cara *exo* de l'oxazolopiperidona.

Cal mencionar que en les reaccions realitzades amb bromur d'al·lil i 3-bromo-1-(trimetilsilil)-1-propí com a agents alquilants (entrades 3, 4 i 6) es van obtenir els compostos dialquilats **20**, **21** i **22** en petites proporcions (<10%).

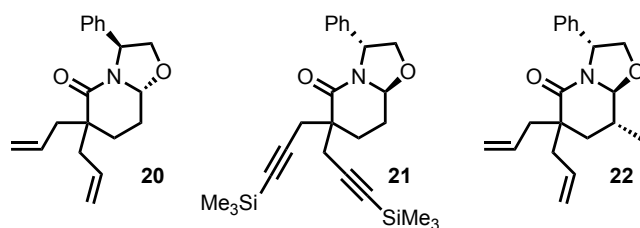


Figura 28

Aquests experiments tornen a posar de manifest que la presència d'un substituent metil o etil en la posició C-8 no modifica el curs estereoquímic de la reacció d'alquilació.

2.3.2 Monoalquilació de lactames derivades del fenilglicinol amb configuració relativa *cis* H-3/H-8a

Anteriorment en el grup de recerca es varen dur a terme reaccions de dialquilació amb lactames derivades del fenilglicinol amb configuració relativa *cis* H-3/H-8a i sense cap substituent a la posició C-8, tal i com s'ha exemplificat a la secció 2.2.1 d'aquest capítol. En aquest apartat, ens vàrem proposar ampliar l'estudi en la monoalquilació de lactames derivades del fenilglicinol amb configuració relativa *cis* H-3/H-8a que contenen la posició C-8 ocupada per un substituent metil o etil.

Quan es va realitzar la reacció d'alquilació de la lactama amb configuració relativa *cis* H-3/H-8a **2a** amb iodur de metil, s'obtingueren les lactames substituïdes a la posició C-6 **18a** i **C6-*epi*-18a** amb un rendiment del 70% i una alta proporció diastereomèrica de 90:10 respectivament.

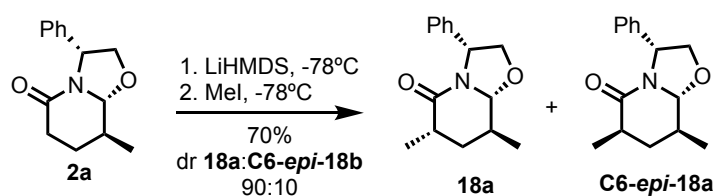


Figura 29

En el cas de la reacció d'alquilació de la lactama **2a** que es realitzà amb bromur d'al·lil com a agent alquilant, s'obtingueren les lactames **19a** i **C6-*epi*-19a** amb alt rendiment i bona proporció diastereomèrica, 80:20 respectivament.

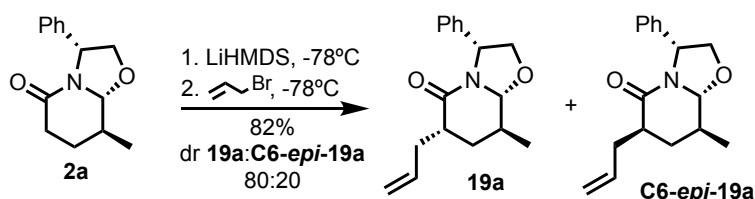


Figura 30

Paral·lelament es va dur a terme la reacció de monoalquilació de la lactama **3a**, la qual conté un substituent etil a la posició C-6, amb bromur d'al·lil per tal de veure la influència del substituent a la posició C-8 en la diastereoselectivitat de la reacció. La monoalquilació amb bromur de d'al·lil de la lactama **3a** va esdevenir amb baix rendiment però bona diastereoselectivitat. La comparació d'aquests resultats amb els obtinguts per la lactama **2a** posen en evidència la influència que té el substituent de la posició C-8 durant el

desenvolupament de la reacció. Igual que en el cas anterior, també es va obtenir el producte derivat de la dialquilació **23**.

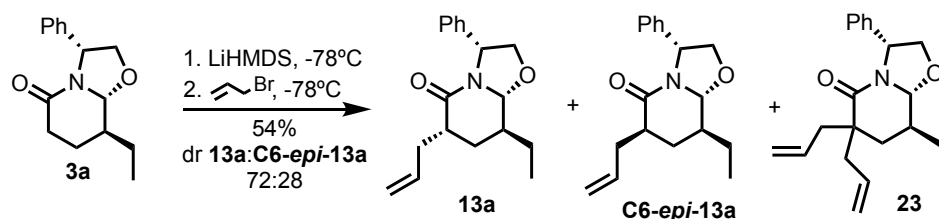


Figura 31

En els tres casos de monoalquilació que es van estudiar el diastereòmer majoritari que es va obtenir va ser el derivat de l'atac diastereofacial *exo* per part de l'agent alquilant.

2.3.3 Primera reacció d'alquilació de lactames derivades del (1*R*, 2*S*)-(+)-*cis*-1-amino-2-indanol

L'alquilació de la lactama derivada del (1*R*, 2*S*)-aminoindanol amb configuració relativa *cis* H-5a/H-11a **4a**, es va dur a terme en les mateixes condicions de reacció que en el cas de les lactames derivades de l'(*R*)-fenilglicinol. Es varen realitzar dues primeres reaccions d'alquilació, una amb iodur de metil i l'altra amb bromur d'al·lil, partint de la lactama **4a**, la qual es va dissoldre en THF i refredar a -78°C per tal de formar l'enolat amb LiHMDS durant 1 hora. Seguidament, s'addicionà l'agent alquilant i després de 2 hores s'obtingueren les lactames corresponents amb un substituent a la posició α -carbonílica.

En el cas de la reacció d'alquilació realitzada amb iodur de metil, s'obtingueren les lactames **24a** i **C3-epi-24a** amb un 75% de rendiment global i una diastereoselectivitat moderada de 68:32, respectivament. La configuració absoluta de la lactama **24a** va ser definida per difracció de raigs-X.

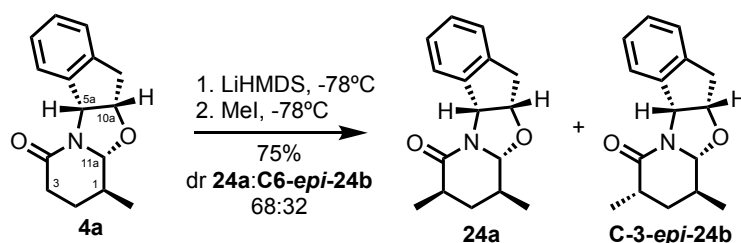


Figura 32

Per altra banda, quan la reacció es dur a terme amb bromur d'al·lil com agent alquilant s'observa una disminució de l'estereoselectivitat, obtenint-se els diastereòmers **25a** i **C6-epi-25a**, amb proporció gairebé equimolar. Addicionalment, es varen aïllar dos

subproductes, el compost dialquilat **26** i el compost hidroxilat **27**, amb un 10% i 2% de rendiment respectivament.

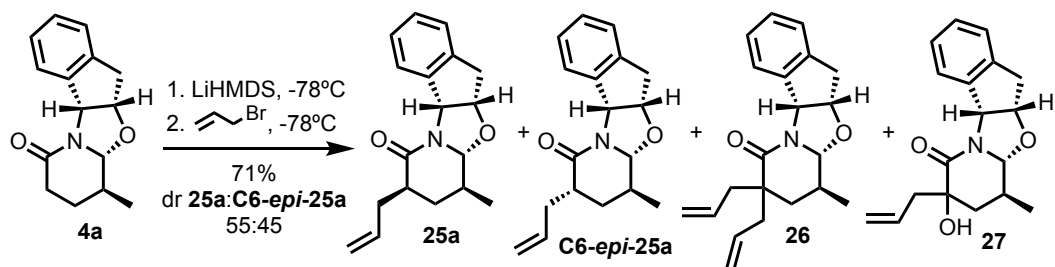


Figura 33

En ambdós casos el producte majoritari de la reacció va ser el compost derivat de l'entrada diastereofacial *exo* de l'agent alquilant. Si comparem aquests resultats amb els obtinguts per les lactames derivades de l'aminoindanol amb configuració relativa *cis* H-3/H-8a de la secció 2.3.2, s'observa una preferència oposada en l'entrada del substituent.

2.4 Resultats propis en la dialquilació de lactames derivades del fenilglicinol i aminoindanol

2.4.1 Dialquilació de les lactames derivades del fenilglicinol amb configuració relativa *trans* H-3/H-8a

En la segona reacció d'alquilació es genera el centre quaternari de quatre carbonis i, per tant, es defineix la configuració de l'estereocentre que construïm. La preferent introducció de l'agent alquilant per la cara més accessible del sistema bicíclic ens permet generar el centre quaternari de forma diastereocontrolada.

Les reaccions d'alquilació que es varen realitzar amb les lactames de configuració relativa *trans* H-3/H-8a van esdevenir preferiblement per la cara *exo* diastereofacial del sistema bicíclic, proporcionant de forma majoritària el diastereòmer *exo*.

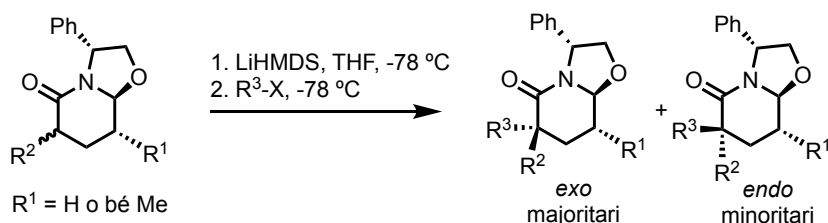
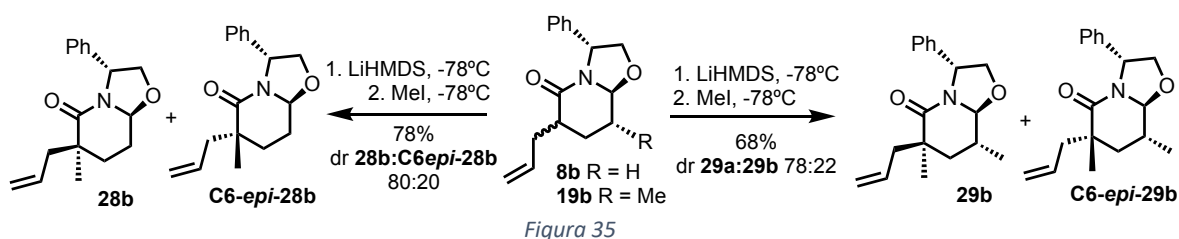


Figura 34

Les condicions en les que es desenvolupa la reacció són similars a les utilitzades per a la reacció de monoalquilació descrita en l'apartat 2.3.1. Una mescla diastereomèrica de les

lactames substituïdes en la posició C-6 es va tractar amb LiHMDS per formar-ne l'enolat a -78°C , en THF i sota atmosfera d'argó. Després de 2h es va addicionar l'agent alquilant i la reacció es va deixar agitant a la mateixa temperatura durant 3h més.

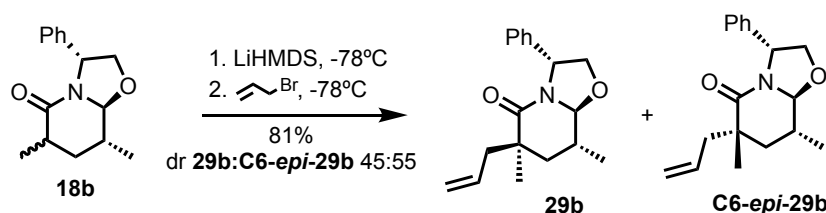
La lactama **8b**, amb un substituent al·lil a la posició C-6 i una configuració relativa *trans* H-3/H-8a, fou subjecte a les condicions prèviament descrites per tal d'introduir un substituent metil a la posició α -carbonílica. El centre quaternari es va formar de manera estereocontrolada obtenint els productes **28b** i **C6-*epi*-28b** amb alt rendiment i una proporció diastereomèrica de 80:20 respectivament.



La reacció d'alquilació de la lactama **19b**, la qual conté un substituent al·lil en la posició C-6 i un substituent metil a la posició C-8, es va dur a terme seguint les mateixes condicions que per la lactama **8b**. La introducció d'un substituent etil a la posició C-6 va proporcionar les lactames **29b** i **C6-*epi*-29b** amb bon rendiment i proporció una diastereomèrica de 78:22 respectivament.

Tal i com succeïa amb la primera reacció d'alquilació, el fet que una lactama contingui un substituent metil a la posició C-8 no afecta al resultat de la reacció, doncs el rendiment i la proporció diastereomèrica no presenten canvis significatius.

Quan es va realitzar la reacció d'alquilació de la lactama **18b** amb bromur d'al·lil es va generar el centre quaternari de les lactames **29b** i **C6-*epi*-29b** amb una proporció diastereomèrica de 45:55, respectivament. Al invertir l'ordre d'introducció dels substituents, respecte el mostrat a la Figura 15, s'observa un canvi en l'estereoselectivitat, obtenint-se una mescla gairebé equimolar dels diastereòmers **29b** i **C6-*epi*-29b**.



substituent etil a la posició C-8 es pot apreciar un augment del rendiment, però una disminució en l'estereoselectivitat de la reacció (proporció **34b**:**C6-epi-34b**, 85:15).

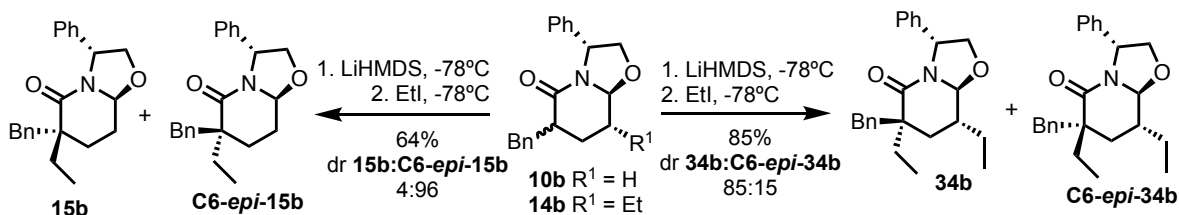


Figura 39

L'enolat d'una mescla diastereomèrica de les lactames derivades del (*R*)-fenilglicinol **6b**, la qual conté un substituent etil a la posició C-6, fou tractada amb bromur d'al·lil per generar el centre quaternari de les lactames **16b** i **C6-epi-16b** amb bon rendiment i diastereoselectivitat (proporció **16b**:**C6-epi-16b**, 70:30). Quan l'enolat de la mescla de lactames C-6 al·líliques derivades del (*S*)-fenilglicinol **ent-8b** es tracte amb iodur d'etil s'obté la lactama *exo* **ent-16b** de forma majoritària (proporció **ent-16b**: **ent-C6-epi-16b**, 10:90) i amb excel·lent rendiment. Aquest parell d'experiments tornen a deixar palès que el resultat de la reacció depèn de la naturalesa de l'agent alquilant, i per tant, l'ordre d'introducció dels substituents és un factor decisiu en el rendiment i estereoselectivitat de la reacció.

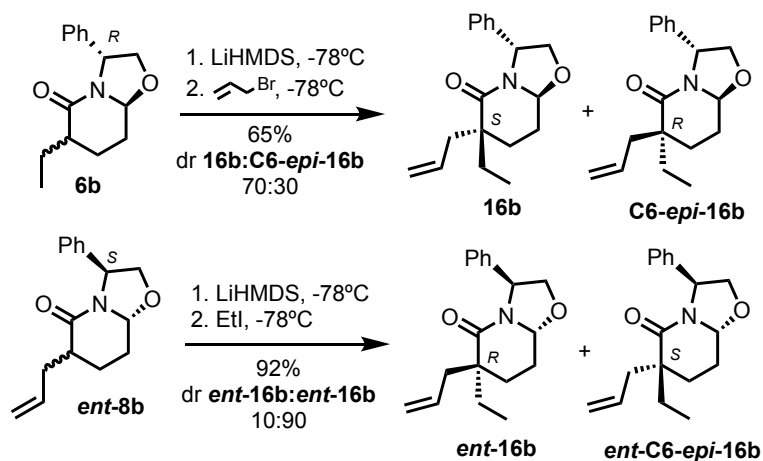


Figura 40

Finalment, l'alquilació amb iodur de metil de la mescla de diastereòmers de les lactames **17b** substituïdes amb trimetilsililpropí a la posició C-6, va proporcionar les oxazolopiperidones **35b** i **C6-epi-35b** amb bon rendiment però baixa diastereoselectivitat, 60:40 respectivament.

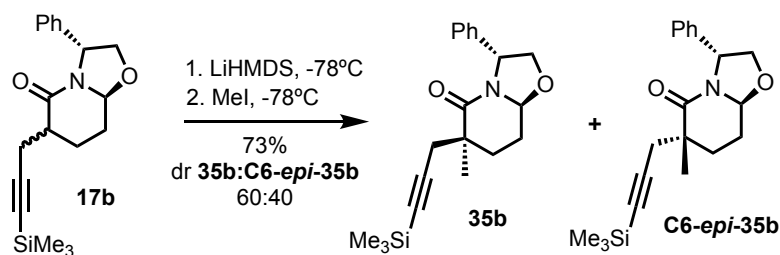


Figura 41

2.4.2 Dialquilació de les lactames derivades del fenilglicinol amb configuració relativa *cis* H-3/H-8a

La mescla diastereomèrica de lactames **18a** va ser tractada per a obtenir la corresponent oxazolopiperidona dialquilada, es van obtenir els diastereòmers **24a** i **C6-epi-24a** amb excel·lent rendiment i alta proporció diastereomèrica (proporció **24a**:**C6-epi-24a**, 82:18), essent l'isòmer *exo* el majoritari. Addicionalment, es varen identificar traces del compost **34**, derivat de la introducció d'un hidroxil a la posició C-6.

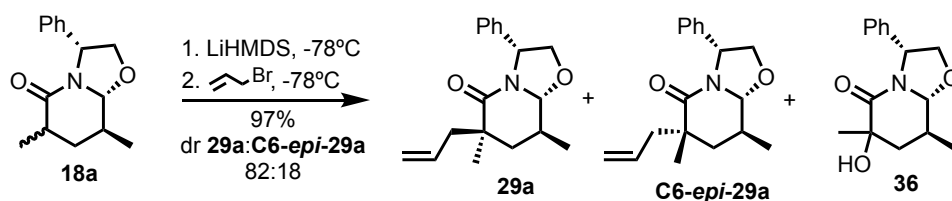


Figura 42

Quan es va dur a terme la dialquilació de la lactama **19a** amb iodur de metil es varen obtenir les lactames **29a** i **C6-epi-29a** amb baix rendiment però alta diastereoselectivitat, 90:10 respectivament. Sorprenentment, el diastereòmer majoritari va ser el compost **29a** i no el **c6-epi-29a** com havíem esperat. Aquest fet inusual implica que, de forma contrària a les anteriors reaccions de dialquilació, la reacció esdevé preferencialment per la cara *endo* diastereofacial del sistema bicíclic. La configuració absoluta de la lactama **24a** va ser confirmada per difracció de raigs-X.

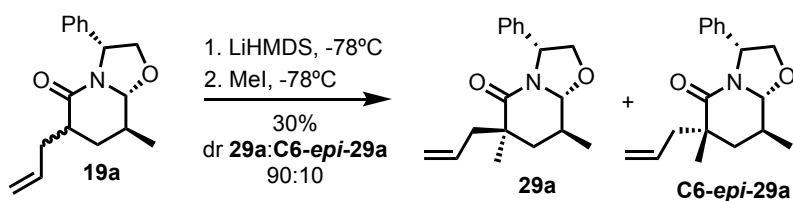


Figura 43

La lactama **13a**, la qual conté un grup etil a la posició C-8, va ser subjecte a les mateixes condicions de dialquilació que la lactama **19a**, la qual conté un metil a la posició C-8. En aquest cas, també es va obtenir de forma majoritària el diastereòmer *endo*, **37a**. Aquesta segona anomalia en la preferència d'entrada de l'agent alquilant assenyalava una excepció en les lactames derivades del fenilglicinol amb configuració relativa *cis* H-3/H-8a que contenen un substituent al·lil a la posició C-6 i la posició C-8 ocupada i són alquilades amb iodur de metil.

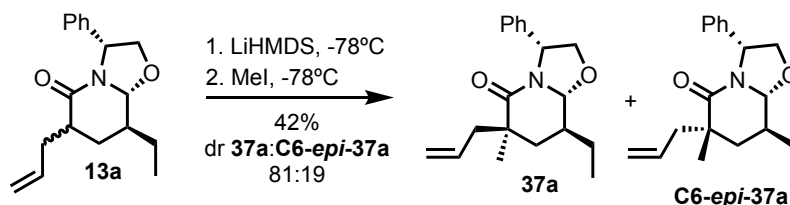


Figura 44

2.4.3 Segona reacció d'alquilació de les lactames derivades del (1*R*, 2*S*)-(+)-*cis*-1-amino-2-indanol

Les condicions de la segona reacció d'alquilació de les lactames derivades del (*R*)-aminoindanol foren les mateixes que les utilitzades per a la dialquilació de les lactames derivades del (*R*)-fenilglicinol amb un substituent a la posició C-6. Una primera etapa de formació de l'enolat de l'oxazolopiperidona a -78°C amb LiHMDS, en THF i atmosfera d'argó durant 2 hores. Seguit de la generació del centre quaternari amb l'addició de l'agent alquilant, que, després de 3 hores, procuraria els dos diastereòmers corresponents.

Quan aquestes condicions foren aplicades a la mescla diastereomèrica de lactames derivades de l'aminoindanol **24a** i **C6-epi-24b**, amb tosilat d'al·lil com agent alquilant, s'obtingueren els compostos **38a** i **C6-epi-38a** amb un rendiment del 50% i proporció diastereomèrica de 37:64, respectivament. Addicionalment, es va aïllar el producte **39**, derivat de la hidroxilació en la posició C-3 amb un 21% de rendiment.

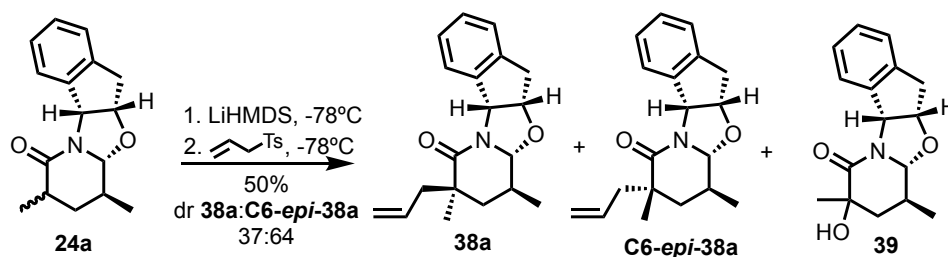


Figura 45

La reacció de dialquilació de la lactama **24a** va proporcionar el producte *endo*, **C6-*epi*-38a**, de forma majoritària. Aquests resultats, són contraris als obtinguts per les lactames homologues derivades del fenilglicinol amb configuració relativa *cis* H-3/H-8a, doncs la seva alquilació proporcionava el diastereòmer *exo* en la majoria de casos.

La reacció d'alquilació de la mescla diastereomèrica de les oxazolopiperidones **24a** i **C6-*epi*-24a** amb iodur de metil com agent alquilant, varen proporcionar les lactames amb un centre quaternari **38a** i **C6-*epi*-38a**, amb un rendiment del 62% i bona estereoselectivitat, proporció 74:26, respectivament. De la mateixa forma que en el cas anterior, el producte majoritari fou el derivat de l'entrada del substituent per la cara *endo* del sistema bicíclic, obtenint-se en major proporció el compost **38a**. Addicionalment, es va formar el subproducte derivat de la hidroxilació a la posició C-3, **40**, amb un 11% de rendiment.

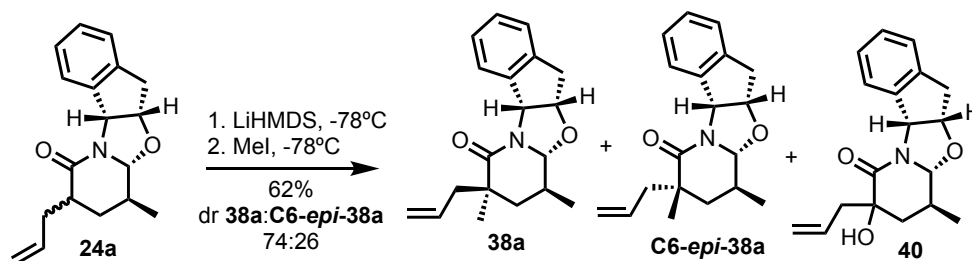


Figura 46

Tal i com succeïa a la primera reacció d'alquilació, la introducció de l'agent alquilant esdevé preferencialment per la cara diastereofacial *endo* del sistema bicíclic. Aquest fet, no concorda amb els resultats obtinguts per les reaccions d'alquilació de les lactames derivades del fenilglicinol, on s'obté de forma preferencial el diastereòmer *exo*.

Cal destacar que en el cas de la lactama derivada de l'aminoindanol **24a** no s'observa una inversió en la preferència d'entrada del substituent respecte a l'alquilació de les altres lactames derivades de l'aminoindanol. Aquest fet demostra que l'anomalia observada per les lactames derivades del fenilglicinol amb configuració relativa *cis* H-3/H-8a, **13a** i **19a**, és exclusiva de les lactames que contenen fenilglicinol com a inductor quiral.

La identificació dels diastereòmers **38a** i **C6-*epi*-38a** es va dur a terme per analogia amb el desplaçament químic de ¹H-RMN del CH₂ diastereotòpic del grup al·lil dels compostos **29a** i **C6-*epi*-29a**. Tot i així, per assegurar aquesta suposició vam dur a terme l'experiment descrit a la secció 2.6.4.

2.5 Obertura reductiva de lactames d'oxazolopiperidona 6,6-disubstituídes i 6,6,8-trisubstituídes

2.5.1 Introducció

Com ja s'ha esmentat al Capítol I, és possible realitzar una doble obertura reductiva dels dos anells que conformen les lactames d'oxazolopiperidona, obtenint-se el producte lineal de forma enantiopura. Aquesta reacció pot ocórrer si es tracte la lactama derivada del fenilglicinol amb un excés de complex d'aminoborhidrur de liti, LiNH_2BH_3 , el qual redueix el grup carbonil i promou de forma simultània l'obertura dels anells d'oxazolidina i de piperidona.

Aquesta reacció de doble obertura reductiva es pot racionalitzar considerant que l'intermedi **J**, el qual es forma després de l'atac d'un hidrur al carbonil de la lactama, pateix una fragmentació de tipus Grobb amb un trencament dels enllaços B-O, C-N i C-O, facilitat per la complexació de l'espècie de borà als heteroàtoms de l'oxazolidina. La subsegüent reducció de les funcionalitats aldehid i imina de l'intermedi **K** produeix el corresponent producte lineal (Figura 27).

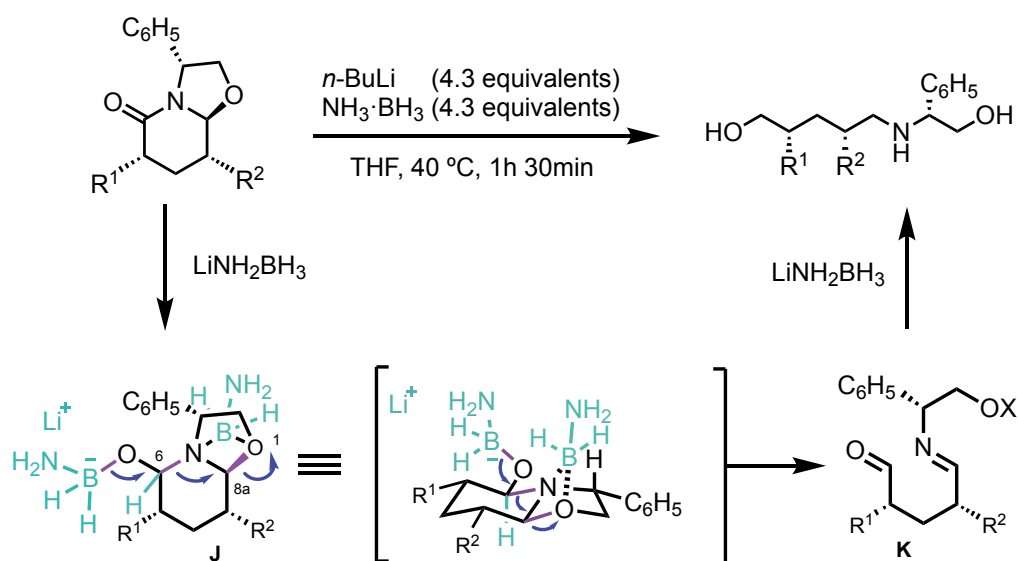


Figura 47

De forma alternativa, l'expulsió del dihidridoamino-borinat de liti de l'intermedi **L** (Figura 28) pot ser promoguda pel parell d'electrons del nitrogen, procurant l'espècie de tetrahidropiridini **M** que, al trobar-nos en condicions reductores, formaria un compost de tipus piperidínic. Aquest compost amb estructura de piperidina no pot evolucionar cap al

producte lineal, doncs no és possible promoure una segona reacció d'obertura, i per tant s'obté com a subproducte de la reacció.

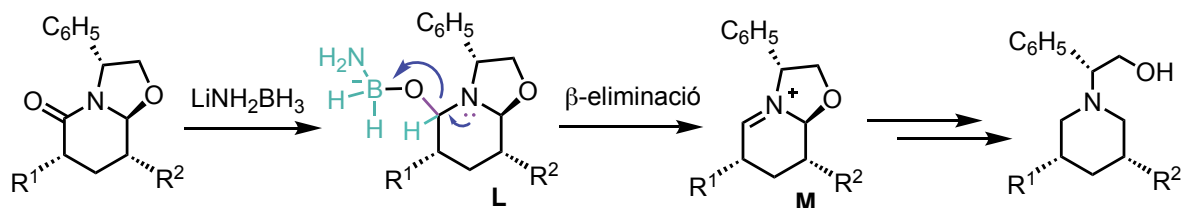


Figura 48

2.5.2 Obertura reductiva de lactames d'oxazolopiperidones 6,6-disubstituïdes

Es va dur a terme l'obertura reductiva de les lactames **15b**, *ent*-**16b**, **28b**, **30b** i **35b** per tal d'obtenir els corresponents compostos lineals, **41-45**, contenint un estereocentre quaternari en la seva estructura.

La reacció inicia amb la formació del complex d'aminoborhidrur de liti, el qual es genera amb una mescla equimolar (4.3 equivalents) de *n*-BuLi i complex de amino-borà en THF a 0°C i després a temperatura ambient. Seguidament, aquesta mescla es transfereix a una solució de la lactama d'oxazolopiperidona enantiopura en THF anhidre i s'agita a 40 °C durant 1 hora i 30 minuts, produint el corresponent compost acíclic.

A la Figura 29 es mostren els rendiments obtinguts dels compostos **41-45**, resultants de la reacció de doble obertura reductiva de les lactames corresponents. Cal notar que el compost **45** prové de la lactama d'oxazolopiperidona derivada del (*S*)-fenilglicinol, a diferència de la resta que provenen de la lactama derivada del (*R*)-fenilglicinol.

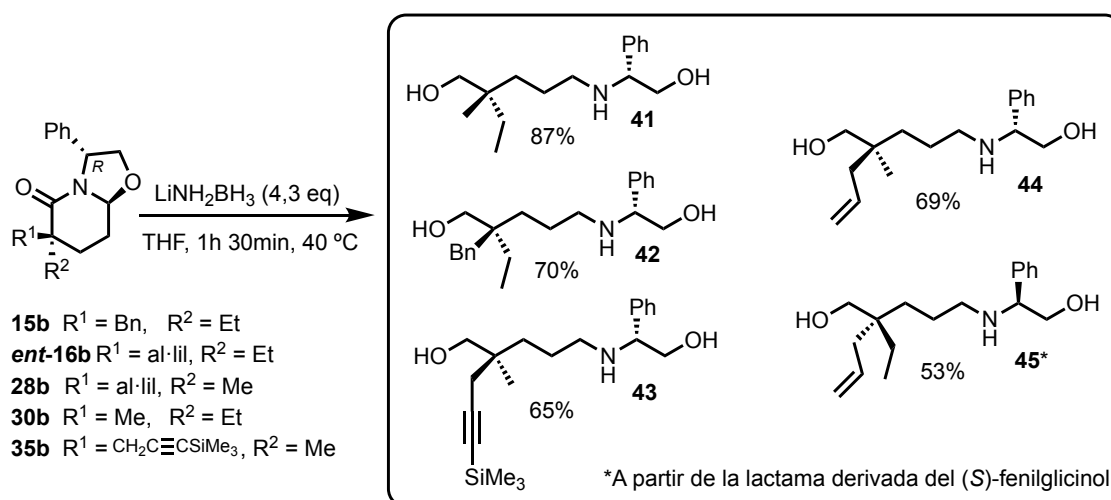


Figura 49

2.5.3 Obertura reductiva de lactames d'oxazolopiperidona 6,6,8-trisubstituïdes

La reacció de doble obertura reductiva de les lactames 6,6,8-trisubstituïdes **29b**, **C2-epi-29b**, **31b** i **34b** es va dur a terme en les mateixes condicions utilitzades per a l'obertura de les lactames 6,6-disubstituïdes. En aquest cas, es varen obtenir de forma enantiopura els compostos lineals **46-48** contenint un estereocentre quaternari a la posició C-2 i un altre centre estereogènic, metil o etil, a la posició C-4.

A la Figura 30 es mostren els compostos acíclics derivats de l'(*R*)-fenilglicinol, juntament amb el seu rendiment, a partir de la reacció de doble obertura reductiva dels dos anells de l'oxazolopiperidona.

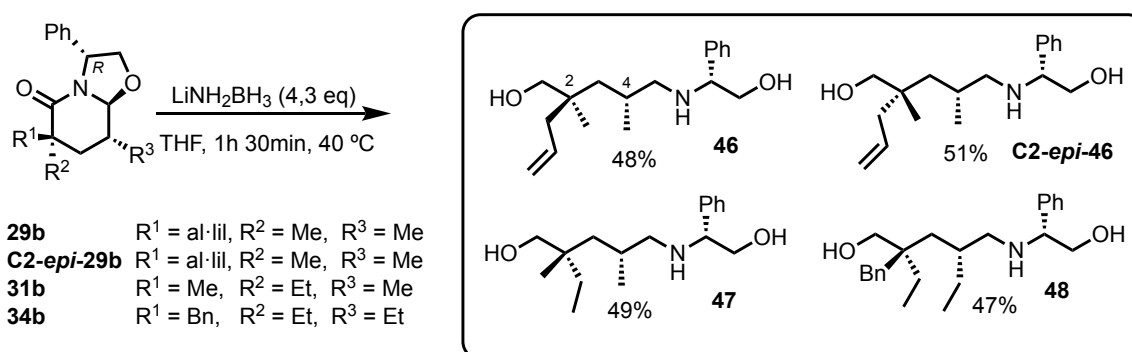


Figura 50

2.5.4 Obertura de lactames derivades del (1*R*, 2*S*)-(+)-*cis*-1-amino-2-indanol

Després de dur a terme les diferents alquilacions de les lactames derivades de l'aminoindanol, ens vàrem plantejar si era possible realitzar una doble obertura reductiva dels anells de piperidona i oxazolidina, per tal d'obtenir el compost acíclic.

Les condicions de reacció foren les mateixes que les utilitzades per les obertures reductives de les lactames derivades del fenilglicinol, l'única diferència fou el temps de reacció, doncs es va augmentar a 3 hores. La reacció d'obertura es va realitzar amb la lactama **4a**, la qual només conté un substituent metil a la posició C-8. La reacció va esdevenir amb un baix rendiment, obtenint-se un 15% de producte **49** i 85% de producte de partida **4a**. Tot i la poca eficiència de la reacció, es va comprovar que aquesta pot succeir i, per tant, hi ha la possibilitat de seguir-ne el seu estudi per tal de millorar-ne el rendiment.

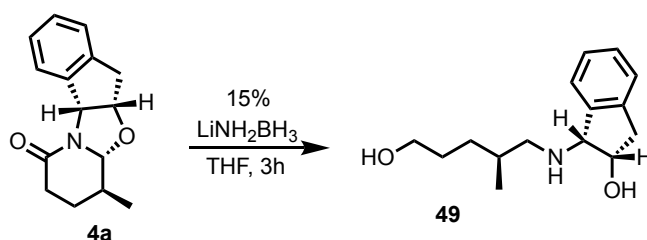


Figura 51

2.6 Eliminació de l'inductor quiral dels *building blocks* lineals derivats del fenilglicinol

Una vegada obtinguts els *building blocks* lineals derivats del fenilglicinol, es poden seguir funcionalitzant a través de l'eliminació de la part de feniletanol, la qual actuava com a inductor quiral en les reaccions d'alquilació. Aquesta eliminació es pot dur a terme de manera oxidativa o reductiva, segons l'interès en funcionalitzar el compost d'una forma determinada.

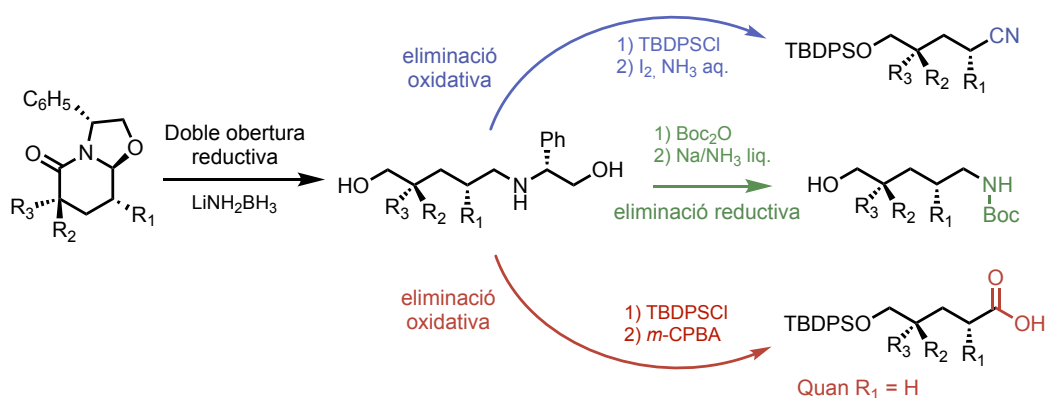


Figura 52

2.6.1 Preparació de 1,5-aminoalcohols a través de l'eliminació reductiva de l'inductor quiral

Per tal de dur a terme l'eliminació de l'inductor quiral de forma reductiva el nitrogen del compost acíclic ha d'esser protegit amb un grup *tert*-butoxicarbonil. Aquesta reacció prèvia a l'eliminació de l'inductor quiral no té tant sols la funció de protegir l'amina de la molècula, sinó també empobrir electrònicament el nitrogen, afavorint la reacció de desbenzilació.

El procediment experimental que es va utilitzar per tal de preparar els compostos protegits **41-46** és el següent. Es va afegir el *tert*-butoxidicarbonat a una solució del compost

acíclic enantiopur en metanol sota atmosfera d'argó, la mescla es va agitar durant 18 hores per proporcionar el corresponent compost protegit.

A la Figura 33 es mostren els productes obtinguts de la reacció de protecció amb *tert*-butoxicarbonil juntament amb els corresponents rendiment.

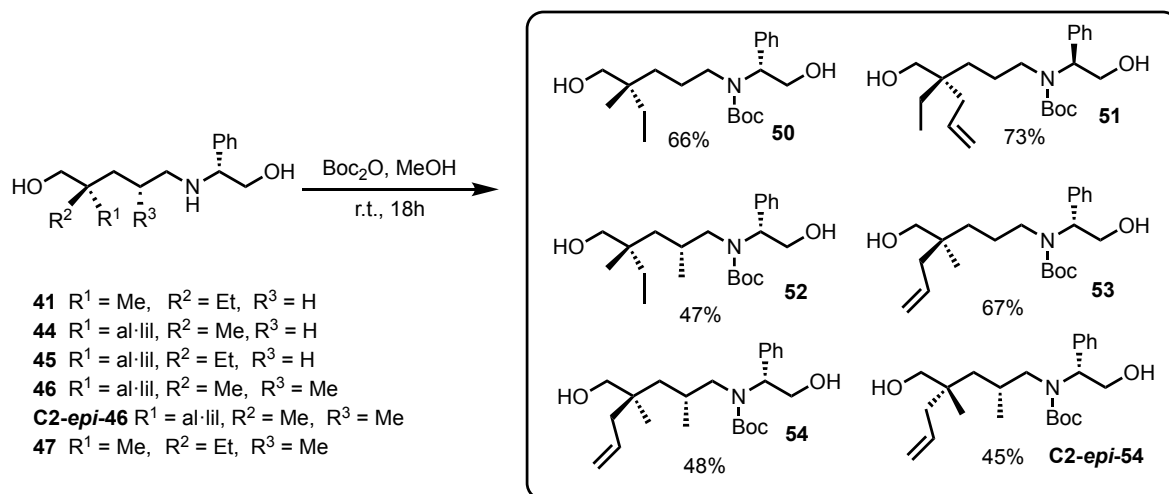


Figura 53

La reacció d'eliminació de l'inductor quiral de forma reductiva es va realitzar amb un tractament de sodi metàl·lic en amoníac líquid. El primer pas de la reacció va ser la condensació de l'amoníac gas a -78°C, posteriorment la temperatura es va augmentar a -33°C i es va afegir el sodi metàl·lic, formant un complex que colora la reacció de color blau indigo. S'afegeix el producte, prèviament protegit amb *tert*-butoxicarbonil, i s'agita la reacció durant 1 minut per proveir el compost acíclic desbenzilat. Es van obtenir els 1,5-aminopentanol 55-59 amb un centre quaternari, i en alguns casos un segon centre estereogènic, a les seves estructures amb rendiments entre moderats i excel·lents.

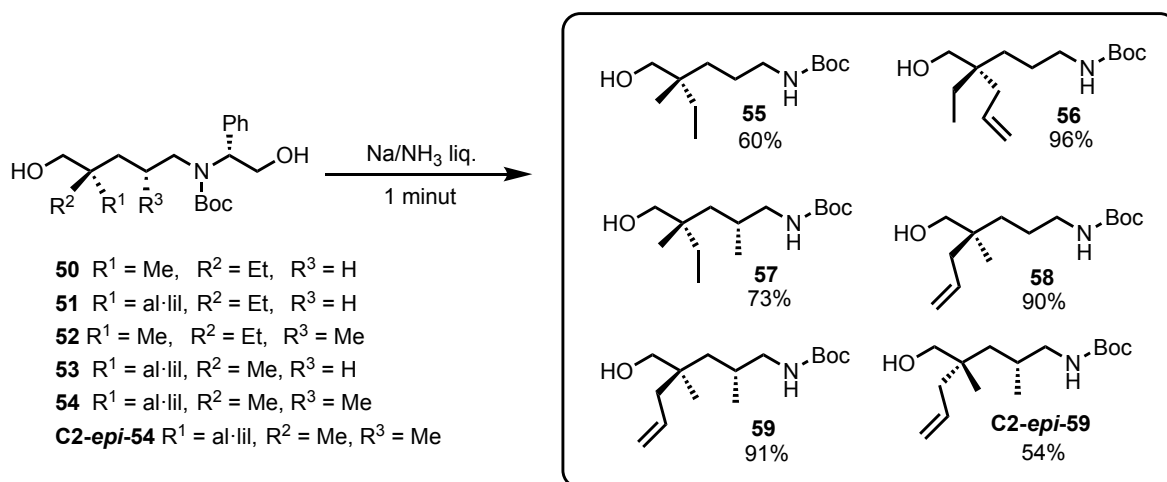


Figura 54

Cal destacar que en els cas de la reacció del producte **53** es va aïllar el subproducte **60** derivat de la reducció del doble enllaç del grup al·lil. Per tal de minimitzar aquest subproducte es varen escurçar els temps de reacció, l'assaig que va proporcionar millor resultat fou amb 8 segons de reacció (90% de rendiment).

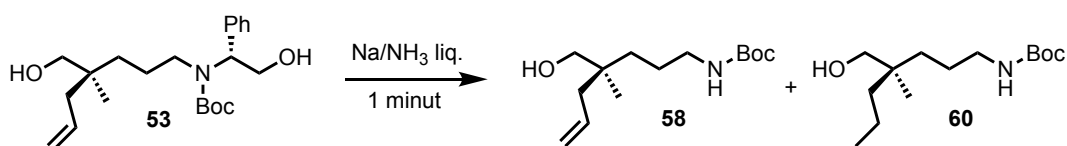


Figura 55

En el cas del producte **42** la reacció de desbenzilació no es podia dur a terme en sodi amoníac, doncs es produiria una reacció de Birch al substituent benzil de la posició C-2, reduint parcialment l'anell aromàtic. Vam optar per realitzar una hidrogenació sobre pal·ladi per tal d'eliminar l'inductor quiral. El compost **42** es va dissoldre en metanol anhidre juntament amb dicarbonat de di-*tert*-butil i pal·ladi sobre carboni en atmosfera d'hidrogen. Després de 24 hores la reacció va proveir el compost **61**, desbenzil·tat i protegit amb *tert*-butoxicarbonil.

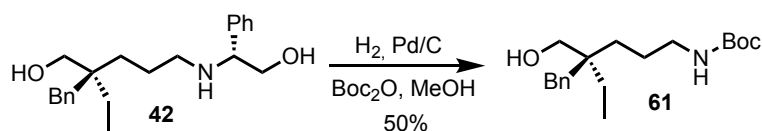


Figura 56

2.6.2 Preparació de 5-hidroxinitrils a través de l'eliminació oxidativa de l'inductor quiral

L'eliminació oxidativa de l'inductor quiral dels *building blocks* acíclics també necessita una protecció prèvia, en aquest cas una doble protecció dels alcohols terminals amb *tert*-butildifenilsilil.

El procediment experimental per a dur a terme la doble protecció es realitza amb l'addició de clorur de *tert*-butildifenilsilil i imidazole a una solució del producte acíclic en diclorometà. Després de 16 hores a temperatura de reflux la reacció proporcionà els productes diprotegits **62-45**.

A la Figura 37 es mostren els compostos obtinguts de la reacció de doble protecció juntament amb els seus rendiments corresponents.

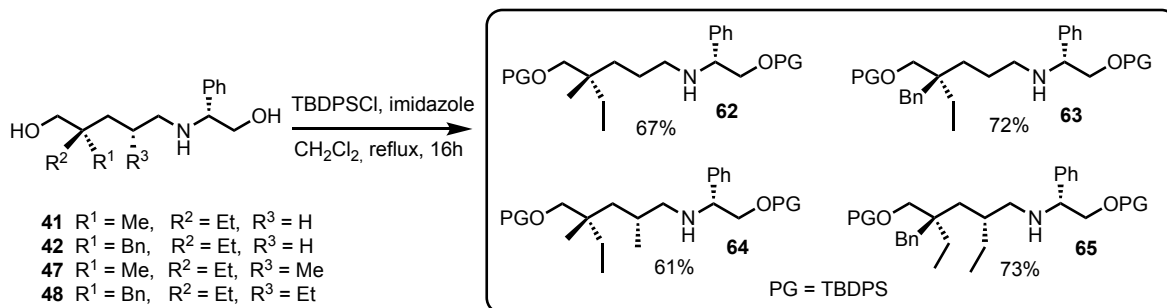


Figura 57

A continuació es va realitzar l'eliminació oxidativa de l'inductor quiral amb un tractament de iode en un medi d'amoniac aquós. Aquesta reacció fou descrita per H. Togo *et al*³⁹ i permet la conversió oxidativa d'alcohols primaris i amines primàries, secundàries o terciàries en els corresponents nitrils utilitzant iode molecular i amoniac aquós com a font de nitrogen.

El mecanisme de la reacció inicia amb una primera etapa on el producte diprotegit **N** evoluciona cap a la formació de la iodoamina **O**. Seguidament, la β -eliminació de iodur d'hidrogen de **L** pot virar en dues direccions diferents, *a* o *b*, ambdós finalitzant en el mateix compost.

En el cas del camí *a*, la β -eliminació proporciona la imina **P**, la qual es troba menys conjugada, i pot reaccionar amb una molècula d'amoniac per procurar l'aminal **Q**. La

³⁹ a) Mori, N.; Togo, H. *Synlett* **2005**, 1456-1458. (b) Iida, S.; Togo, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8274-8281.

inestabilitat de **Q** provoca la descomposició de la molècula en la imina **S** i l'amina primària **R**. La N-iodació de l'imina **S**, seguit d'una segona β -eliminació de iodur d'hidrogen, facilitaria el compost final, nitril **Y**. Paral·lelament, l'amina primària **R** és convertida a la cetona **T** a través d'una seqüència de tres etapes involucrant una N-iodació, β -eliminació i la subsegüent hidròlisi.

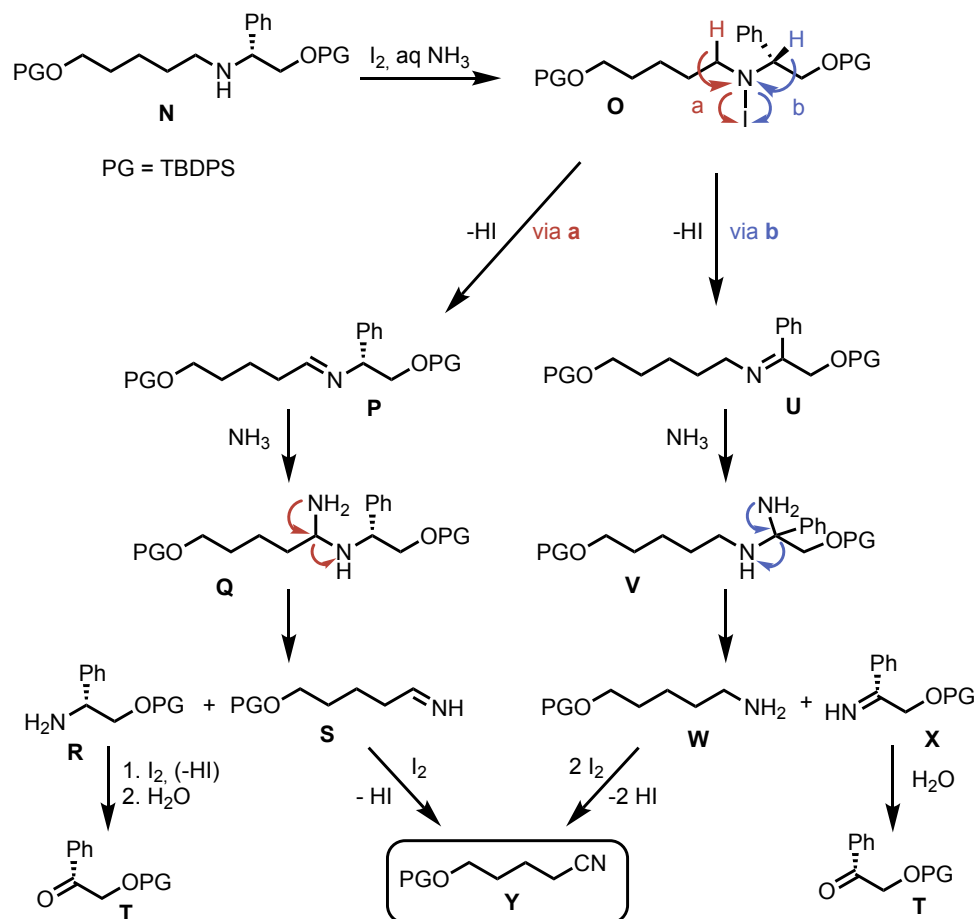


Figura 58

Per altra banda, l'eliminació de HI a través del camí *b* proporciona la imina conjugada **U**, la qual reacciona amb amoníac per proporcionar l'aminal inestable **V** que descomposa en l'amina **W** i l'imina **X**. L'amina primària **W** evoluciona cap al compost final **Y** a través la iteració de les reaccions de N-iodació i β -eliminació, mentre que l'imina **X** evoluciona cap al subproducte cetònic **T** a través d'una reacció d'hidròlisi.

Així doncs, l'eliminació oxidativa de l'inductor quiral es va dur a terme en iode molecular i amoníac aquós, proporcionant els corresponents *building blocks* lineals, **66-69**, de forma enantiopura amb un centre quaternari a la posició C-4, i en alguns casos amb un segon

estereocentre a la posició C-2. A la Figura 39 es mostren els diferents compostos obtinguts juntament amb el seu rendiment.

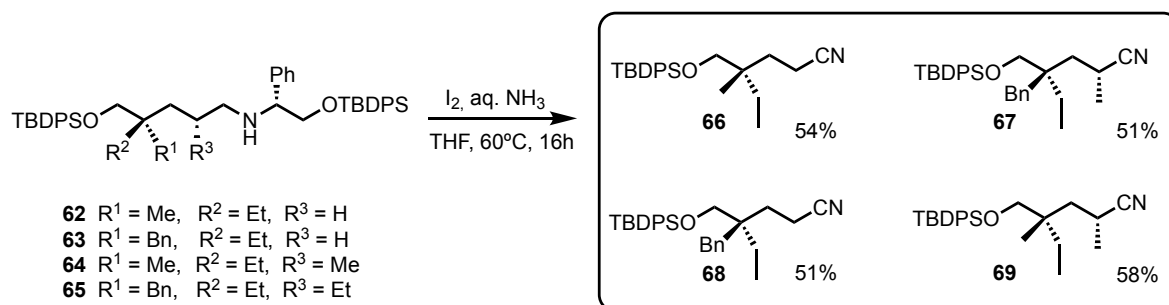


Figura 59

Cal destacar que el rendiment de la reacció no es veu afectat quan el compost incorpora un segon centre estereogènic com en el cas dels productes **67** i **69**.

2.6.3 Preparació de 5-hidroxiàcids a través de l'eliminació oxidativa de l'inductor quiral

Una via alternativa per a l'eliminació de l'inductor quiral de forma oxidativa permetria obtenir els *building blocks* lineals funcionalitzats amb un grup àcid carboxílic, obtenint-se 5-hidroxiàcids.

Tot i així, l'obtenció d'àcids carboxílics no fou l'objectiu principal quan es va començar a treballar en aquesta reacció de desbenzilació. És àmpliament conegut que el tractament d'àcid *m*-cloroperbenzoic en amines primàries, ja siguin alifàtiques o aromàtiques, evoca a la seva conversió a compostos nitro.⁴⁰ Tal i com es mostra a la Figura 40, l'amina **Z** es transforma al corresponent derivat nitroso **B'** a través de l'intermedi d'hidroxilamina **A'**. Seguidament, segons les condicions de reacció (temperatura, concentració de peroxiàcid) el derivat nitroso **B'** pot evolucionar formant el dímer **C'** si la concentració de peroxiàcid és baixa, o bé formant l'oxima **D'** a través d'una transposició catalitzada per àcid, o bé formant el derivat nitro **E'** si la reacció es realitza en temperatures elevades.⁴¹

⁴⁰ Gilbert, K. E.; Borden, W. T. J. *Org. Chem.* **1979**, *44*, 659-661.

⁴¹ Gilchrist, T. L. in *Comprehensive Organic Synthesis*, vol. 7; Ed. Trost, B. M.; Fleming, I.; Pergamon Press, Oxford, 1991, 736-737.

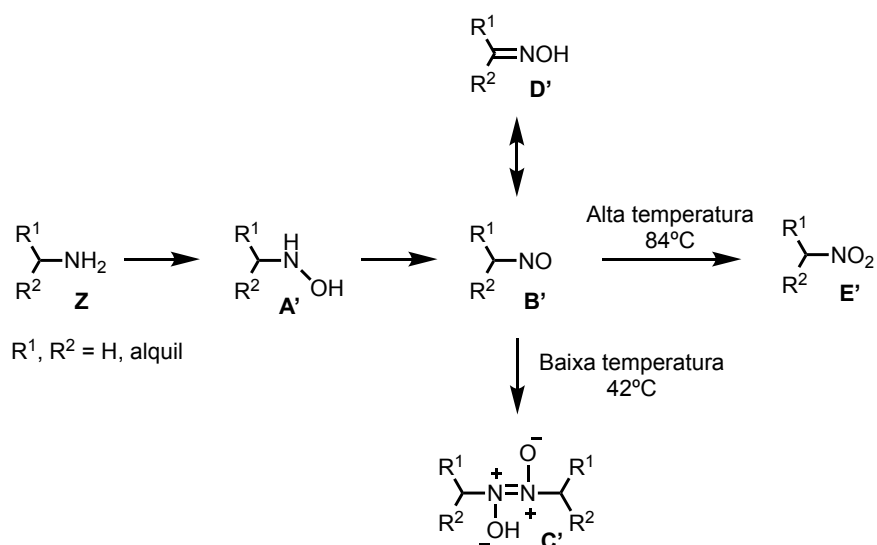


Figura 60

Quan aquest experiment fou dut a terme amb les amines secundàries desenvolupades en el nostre grup de recerca es varen obtenir els corresponents àcids carboxílics en lloc dels derivats nitro. Aquests resultats es poden justificar amb el següent mecanisme de reacció.

El mecanisme inicia amb la generació de l'hidroxilamina **F'**, la qual s'oxida de forma regioselectiva a la nitrona no-conjugada **G'**. El trencament oxidatiu de **G'** promogut per *m*-CPBA a través de l'addició nucleòfila del peràcid procura l'aldehid **J'** i el derivat nitroso **K'**. Finalment, l'oxidació de **J'** proporciona l'àcid carboxílic **L'** i el compost nitro **M'** (si la reacció es desenvolupa a altes temperatures; 84°C) o bé el dímer **N'** (si la reacció es desenvolupa a baixes temperatures; 42°C).

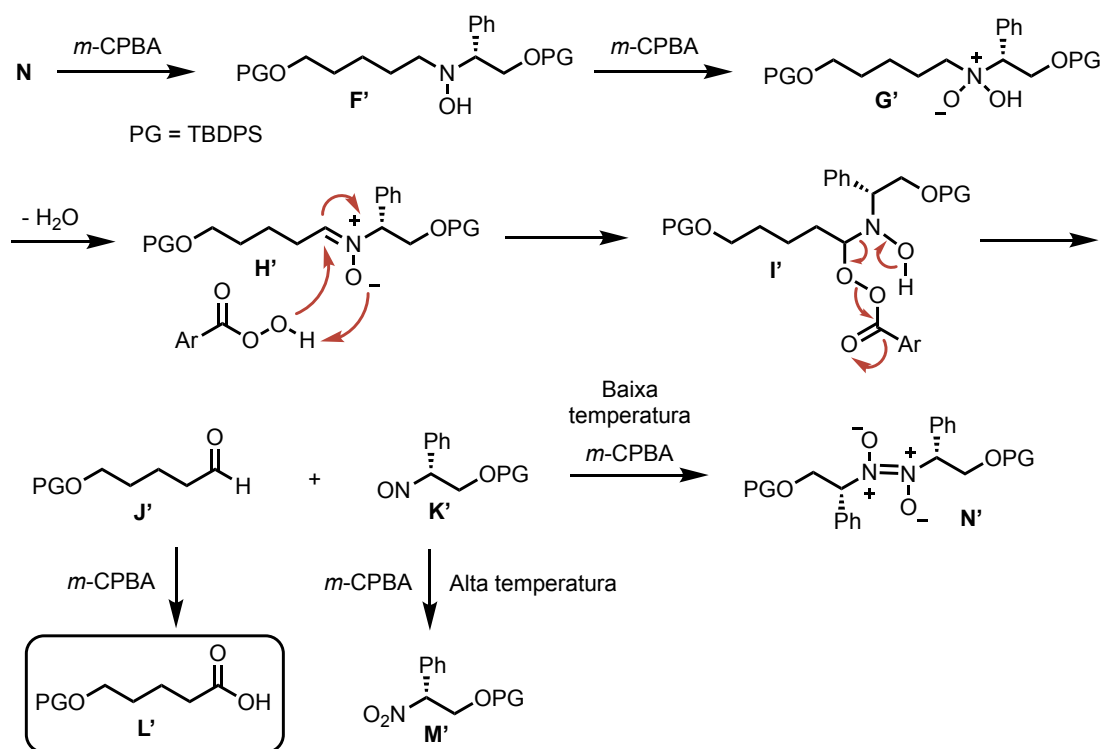


Figura 61

Per tal de dur a terme la reacció d'eliminació oxidativa de l'inductor quiral utilitzant àcid *meta*-cloroperbenzoic també es varen utilitzar els productes ja protegits amb *tert*-butildifenilsilil. Quan els compostos **62** i **63** es varen tractar en aquestes condicions a temperatura de reflux durant 3 hores es varen obtenir els corresponents àcids carboxílics **70** i **71** contint un centre quaternari a la posició C-4, tal i com es mostra a la Figura 42.

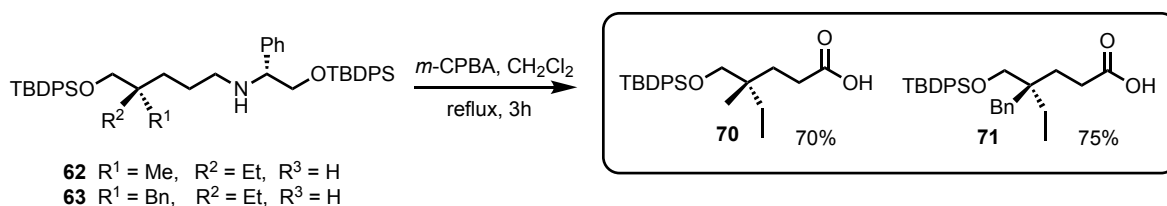


Figura 62

Cal notar que l'eliminació de l'inductor quiral amb àcid *meta*-cloroperbenzoic no pot dur-se a terme amb els productes que contenen un estereocentre a la posició C-4 (veure Figura 43). Quan el compost acíclic conté un substituent en aquesta posició, es promou una reacció alternativa durant l'oxidació que deriva en un adducte de formiat d'èster.

Aquest mecanisme es pensa que es desenvolupa a través d'una transposició de Bayer-Villiger la qual involucra el peràcid **O'**, provinent de l'aldehid **N'**, i una nova molècula d'aldehid **N'**. Seguidament, l'intermedi aldehid-peroxiàcid **P'** pot evolucionar per dues

vies diferents. El camí *a*, on el compost **P'** experimenta una transposició catalitzada per àcid proveint dues molècules del compost desitjat **Q'**, o alternativament el camí *b*, on **P'** pateix una transposició del substituent alquílic produint una molècula d'àcid **Q'** i una altra de formiat d'èster **R'**. La preferència per un camí o un altre dependrà de la capacitat migratòria del substituent alquil R^1 cap al carboni del grup aldehyd.

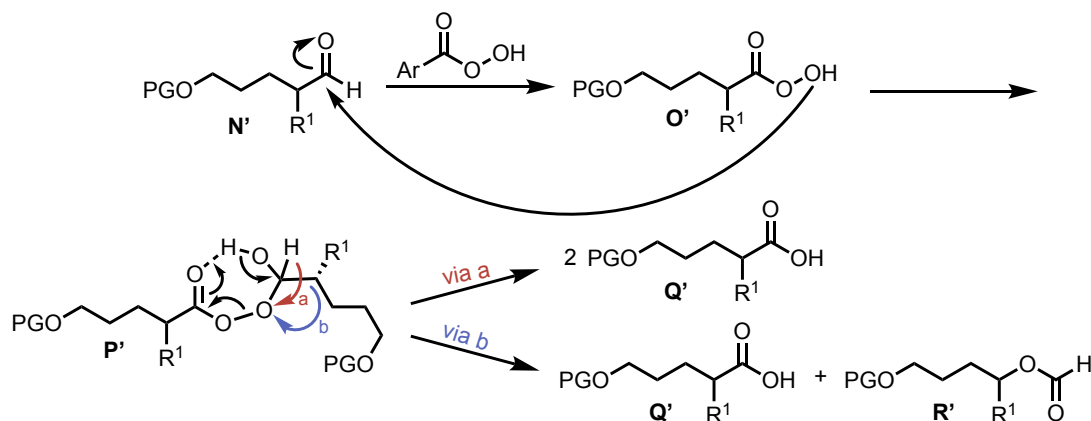


Figura 63

2.6.4 Eliminació de l'inductor quiral de lactames derivades del fenilglicinol i l'aminoindanol per formar piperidines amb un centre quaternari

Amb l'objecte de definir la configuració absoluta del centre quaternari de les lactames derivades de l'aminoindanol **38a** i **C6-*epi*-38a** varem eliminar l'inductor quiral de la lactama **C6-*epi*-38a**, obtenint la corresponent piperidona **74**. El mateix procés es va seguir amb la lactama derivada del fenilglicinol **29a**, de la qual en coneixem la configuració absoluta de forma inequívoca, amb la fi de comparar-les i veure si efectivament es tracte de productes diferents.

Les lactames **29a** i **C6-*epi*-38a** varen ésser subjectes a una reducció amb alà, el qual es va generar *in situ* amb $LiAlH_4$ en presència de $AlCl_3$. Aquesta reacció va reduir els grups carbonil i va induir el trencament dels anells d'oxazolidina, obtenint-se les lactames **72** i **73**, respectivament.⁴²

Seguidament, una reacció d'hidrogenació amb pal·ladi sobre carboni i una protecció del grup amina amb *tert*-butoxicarbonil va procurar el diastereòmer provinent de la lactama

⁴² Amat, M.; Ghirardi, E.; Navío, L.; Griera, R.; Llor, N.; Molins, E.; Bosch, J. *Chem. - A Eur. J.* **2013**, *19*, 47, 16044–16049.

derivada de l'aminoindanol **74** i el diastereòmer provinent de la lactama derivada del fenilglicinol **C6-*epi*-74**.

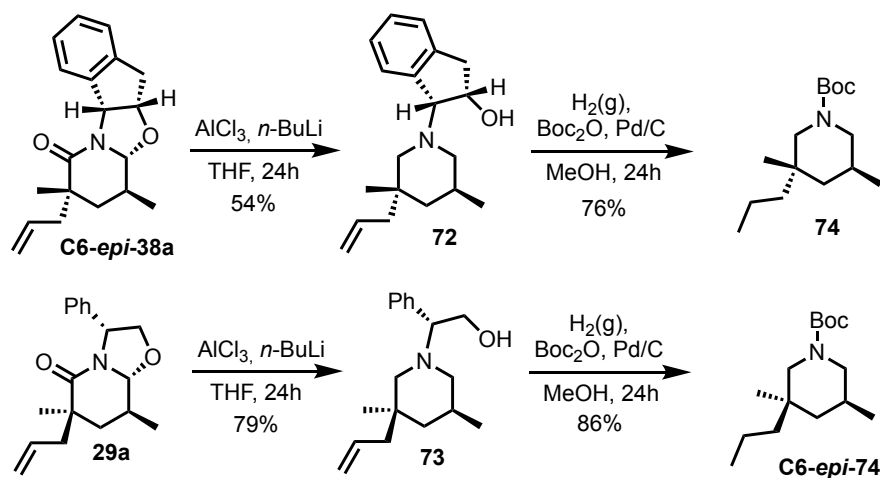
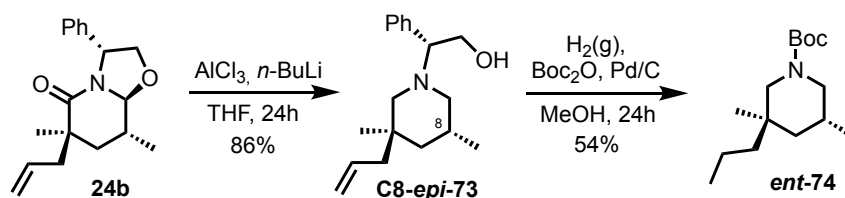


Figura 64

Després de la caracterització i elucidació estructural dels compostos **74** i **C6-*epi*-74** es va poder afirmar que la hi havia una relació diastereomèrica entre ells. D'aquesta manera vàrem determinar la configuració absoluta de la lactama **38a**, confirmant així que la introducció del substituent en la segona reacció d'alquilació de la lactama derivada de l'aminoindanol esdevé preferencialment per la cara diastereofacial *endo* del sistema bicíclic. Addicionalment, es va confirmar que la relació entre les senyals de $^1\text{H-NMR}$ dels protons diastereotòpics CH_2 del substituent al·lil en les lactames derivades de l'aminoindanol **38a** i **C6-*epi*-38a** és consistent amb la descrita per les lactames derivades del fenilglicinol **29a** i **C6-*epi*-29a**.

Addicionalment, es va dur a terme l'eliminació de l'inductor quiral del compost **24b**, per tal d'ampliar el ventall d'isòmers que es poden obtenir de la piperidina **ent-74**. La lactama **24b** va ser subjecte a les mateixes condicions que les lactames **29a** i **C6-*epi*-38a**, obtenint-se la corresponent piperidina **ent-74**.



Capítol 3. Síntesi enantioselectiva d'alcaloides indòlics monoterpènics a partir d'una lactama derivada del (*S*)-fenilglicinol

El segon objectiu de la present Tesi s'ha centrat en la síntesi enantioselectiva de l'intermedi de Kerr, descrivint així les síntesis formals de la (-)-mersicarpina, (-)-leuconoxina i (+)-melodinina E. La ruta sintètica per aconseguir tal propòsit involucra l'ús d'un *building block* acíclic enantiopur que contingui un estereocentre quaternari en la seva estructura amb la configuració adequada. Per tal de demostrar el potencial sintètic de la metodologia descrita en el Capítol II de la present Tesi Doctoral, vàrem proposar-nos dur a terme la síntesi de l'intermedi de Kerr a partir de la lactama derivada de l'(*S*)-fenilglicinol que es mostra a la Figura 1.

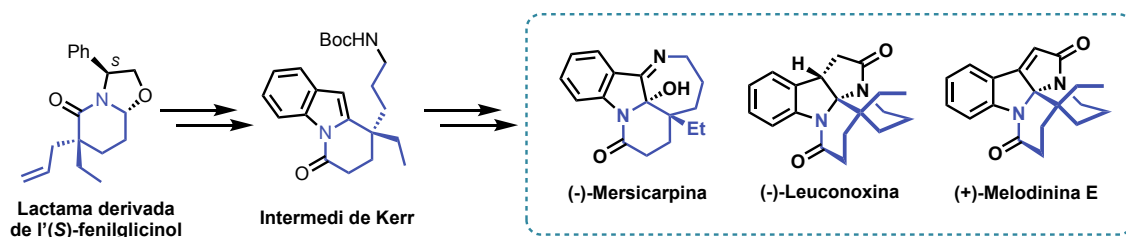


Figura 65

3.1.1 Primera aproximació a la síntesi de l'intermedi de Kerr

El primer plantejament sintètic contempla com etapa clau l'eliminació oxidativa de l'inductor quiral de la lactama de partida que incorpora l'estereocentre quaternari amb la configuració adequada per a la síntesi de l'intermedi de Kerr. Un cop sintetitzat el nitril lineal enantiopur es pretén realitzar una homologació per incorporar un grup alquí. Finalment, una ciclació indòlica intramolecular i una lactamització permetrien obtenir l'intermedi de Kerr.

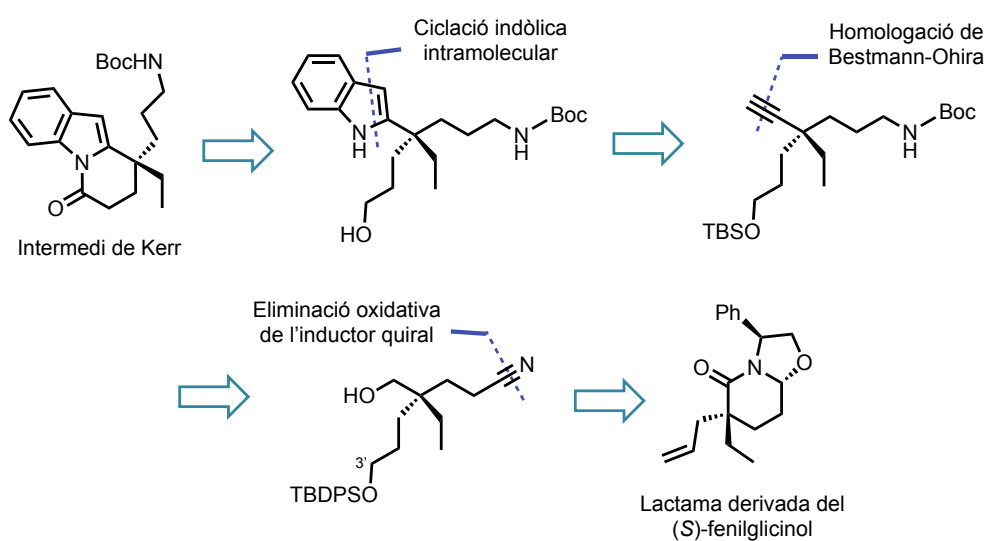


Figura 66

Partint de la lactama derivada de l'(*S*)-fenilglicinol **ent-1b** es va dur a terme una primera reacció d'alquilació amb bromur d'al·lil, obtenint-se els diastereòmers **ent-8b** i **ent-C6-epi-8b** amb bon rendiment químic i excel·lent diastereoselectivitat, 90:10 respectivament. La segona reacció d'alquilació a través de l'enolat d'una mescla de les lactames **ent-8b** i **ent-C6-epi-8b** amb iodur d'etil com a agent alquilant, va proporcionar les lactames **ent-C6-epi-16b** i **ent-16b** amb excel·lent rendiment (92%) i de nou elevada diastereoselectivitat, 90:10 respectivament. Tal i com era d'esperar, el producte majoritari és el derivat de l'entrada de l'agent alquilant per la cara diastereofacial *exo*, isòmer que conté el centre quaternari amb la configuració adequada per a la síntesi de l'intermedi de Kerr. El procediment seguit per a les reaccions d'alquilació s'ha explicat a l'apartat 2.3 del Capítol II de la present Tesi Doctoral.

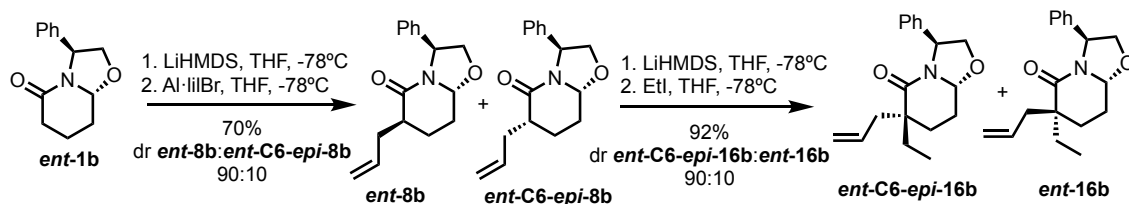


Figura 67

Amb el diastereòmer **ent-C6-epi-16b** en mà, es realitzà una reacció d'hidroboració-oxidació amb 9-BBN (0.5M en THF) i H₂O₂ per tal d'oxidar la posició terminal del doble enllaç present a la molècula.⁴³ Seguidament, el grup alcohol de **75** es va protegir amb *tert*-butildimetilsili en presència de trietilamina, obtenint-se el compost **76** amb bons rendiments. El silil èter **76** es va tractar amb un complex d'amino-borhidrur de liti, format *in situ* a partir de *n*-butil liti i borà, per tal de dur a terme la doble obertura reductiva dels anells de piperidina i d'oxazolidina, obtenint-se l'aminodiòl **77** amb un 62% de rendiment. Les condicions en que transcorre aquesta reacció, així com el seu mecanisme, s'explica a la secció 2.5 del Capítol II.

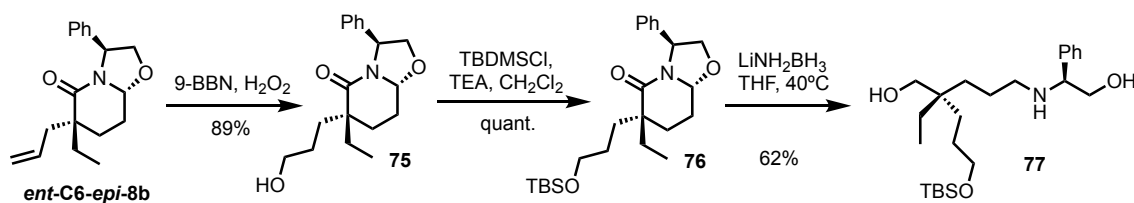


Figura 68

Alternativament, es va estudiar la reacció de formació de **75** amb borà (1M en THF), hidròxid de sodi i peròxid d'hidrogen. Tot i que la hidroboració-oxidació va tenir lloc de forma satisfactòria incorporant un grup hidroxil en la posició antimarkonikov del doble enllaç, el BH₃ va reduir l'enllaç C-O de la posició C-8a, obrint l'anell d'oxazolidina, obtenint-se el compost **78**.

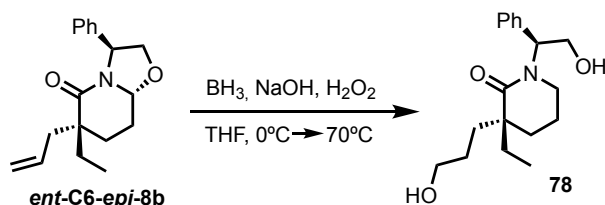


Figura 69

⁴³ Kabalka, G. W.; Shoup, T. M.; Goudgaon, N. M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5930-5933.

Amb la intenció de dur a terme l'eliminació oxidativa de l'inductor quiral, es varen protegir els dos grups alcohol de **77** amb de *tert*-butildifenilsilil. El posterior tractament amb iode molecular en presència d'amoniac aquós va proporcionar el nitril **80** amb un rendiment moderat del 67%.

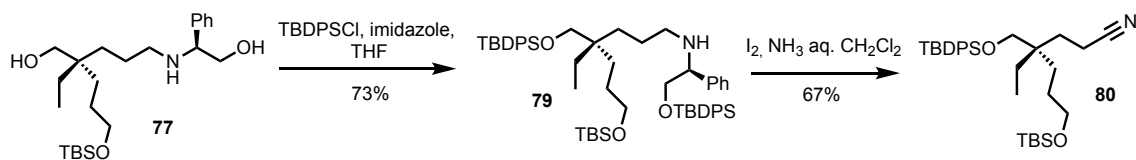


Figura 70

El següent pas de la síntesi fou la desprotecció ortogonal del grup *tert*-butildifenilsilil del grup hidroxil de la posició C-1 en front al *tert*-butildimetilsilil èter. El tractament del nitril **80** amb una mescla d'hidròxid de sodi 5% en metanol, durant 7 hores a la temperatura de reflux va proporcionar una mescla de productes en la qual el compost majoritari fou l'alcohol no esperat **82**. El producte **81**, necessari per a continuar amb la síntesi de l'intermedi de Kerr es va obtenir amb tan sols un 7% de rendiment. Els diferents assajos realitzats en que es van canviar els equivalents de NaOH i els temps d'addició no van millorar el rendiment en l'obtenció de l'alcohol **81**.

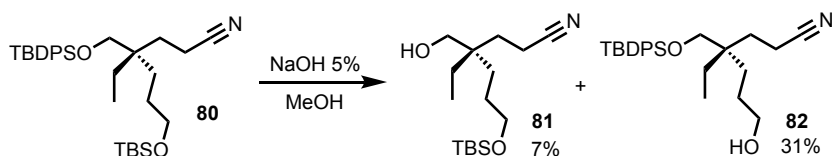


Figura 71

En vista d'aquests resultats vàrem reconsiderar l'esquema sintètic inicial.

3.1.2 Segona aproximació de la síntesi de l'intermedi de Kerr

Aquesta nova estratègia sintètica substitueix l'eliminació oxidativa de l'inductor quiral de la lactama de partida per una eliminació reductiva, d'aquesta forma el grup amina present a l'intermedi de Kerr ja es trobarà present en el *building block* acíclic. També vàrem decidir utilitzar *tert*-butildifenilsilil com a grup protector de l'alcohol de la posició C-3' per ser aquest un grup més robust. Els últims estadis de la síntesi no es veurien afectats per aquestes variacions i serien els mateixos que en els plantejats inicialment.

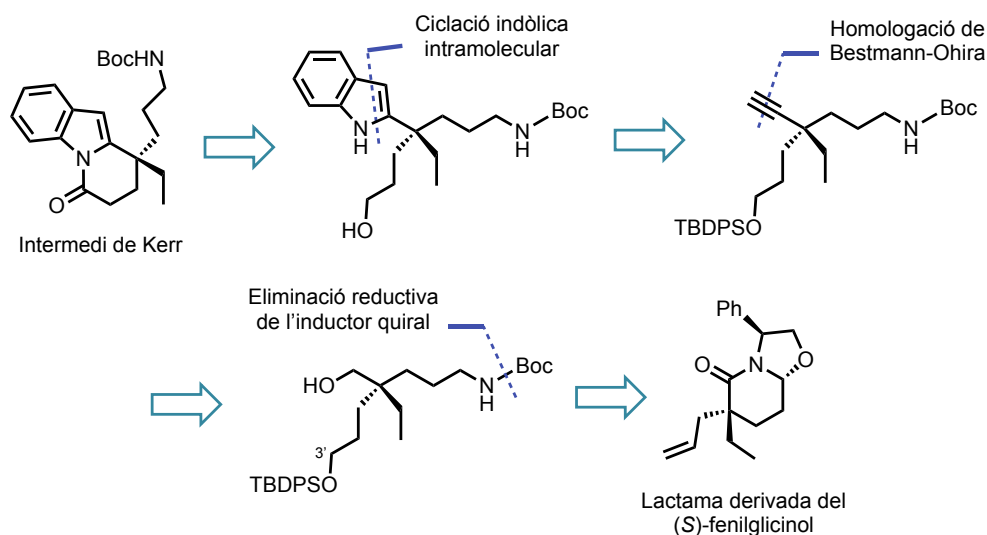


Figura 72

El grup hidroxil de la lactama **75** es va protegir amb *tert*-butildifenilsilil, utilitzant imidazole com a base i diclorometà com a dissolvent. Seguidament es va dur a terme la doble obertura reductiva de l'oxazolopiperidona obtenint-se el compost **84** amb un rendiment químic moderat. Posteriorment, la protecció de l'amina secundària amb un grup *tert*-butoxicarbonil va proporcionar el carbamat **85** amb bons rendiments.

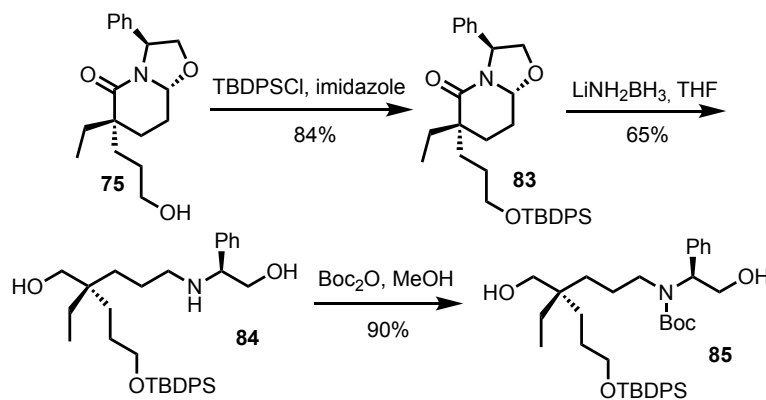


Figura 73

L'eliminació de l'inductor quiral del compost **85** es va realitzar de forma reductiva utilitzant sodi en amoníac líquid (secció 2.6.1 del Capítol II). Malauradament, sota aquestes condicions, es va produir una reducció de Birch dels anells benzènics del grup *tert*-butildifenilsilil, obtenint-se mesclades de difícil separació.

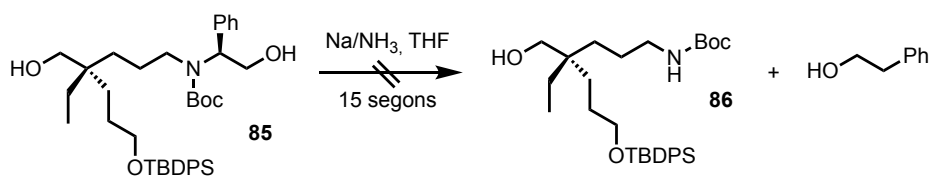


Figura 74

La reducció de Birch esdevé a través de la incorporació d'un electró a l'anell aromàtic, creant un anió i un radical que poden deslocalitzar-se i d'aquesta forma estabilitzar-se. L'anió pot capturar un àtom d'hidrogen del feniletanol, subproducte que es forma a l'eliminar l'inductor quiral i que actua com a font d'hidrogen. Finalment, el procés es repeteix incorporant un altre electró i capturant l'hidrogen d'una altra molècula de feniletanol, produint ciclohexadiens com el que es mostra a la Figura 11.

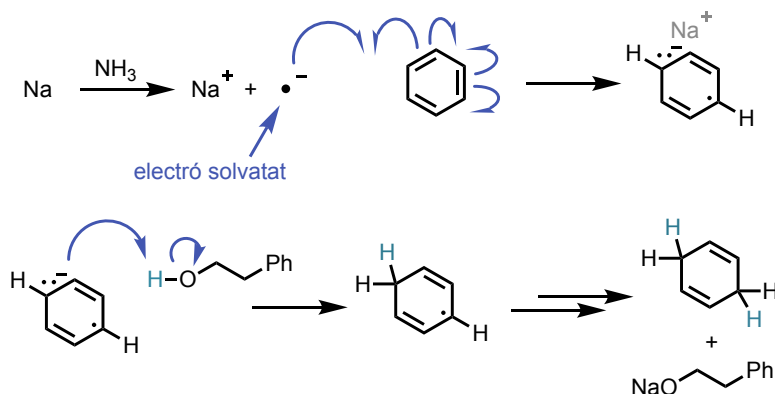


Figura 75

Alternativament, es va realitzar una reacció de desbenzilació amb hidrogen molecular en presència de pal·ladi sobre carboni, seguit d'una protecció de l'amina amb *tert*-butoxicarbonil. Les elevades condicions de pressió (5 bar) i temperatura (75°C) que es requereixen per aquesta desbenzilació van provocar, de nou, la reducció parcial dels anells aromàtics presents a l'èter de silil, obtenint-se una mescla complexa de productes.

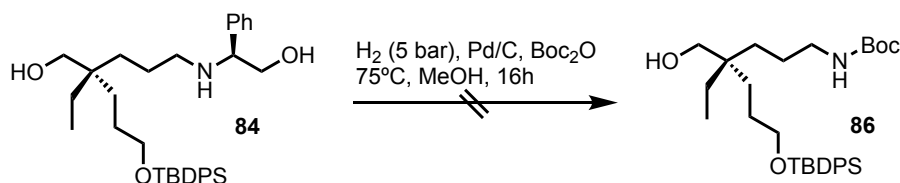


Figura 76

3.1.3 Tercera aproximació de la síntesi de l'intermedi de Kerr

En aquesta nova aproximació per a la síntesi de l'intermedi de Kerr vàrem canviar el grup protector de l'alcohol de la posició 3' per *tert*-butildimetilsilil, d'aquesta forma evitariem la reacció secundària de Birch durant l'eliminació reductiva de l'inductor quiral. La resta de reaccions no es varen veure alterades per aquesta variació en la síntesi.

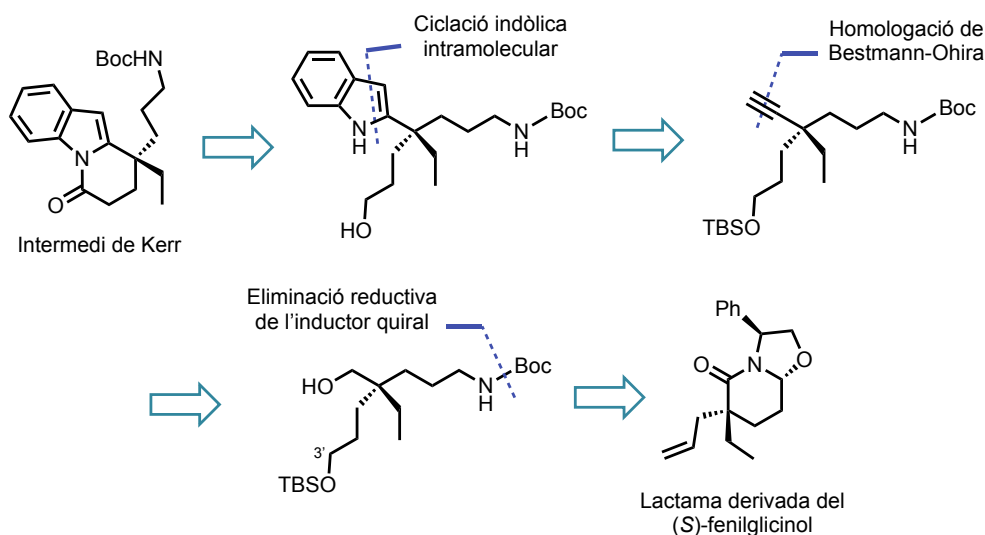


Figura 77

Davant dels resultats obtinguts vam decidir reprendre la síntesi des del producte **77**, derivat de la reacció d'obertura de l'oxazolopiperidona. L'aminoalcohol **87** es va obtenir forma satisfactòria per protecció de l'amina **77** amb un grup *tert*-butoxicarbonil i posterior eliminació de l'inductor quiral per tractament amb sodi en presència d'amoniac líquid. Seguidament, l'aminoalcohol **88** es va sotmetre a condicions oxidatives amb el reactiu de periodinà de Dess-Martin, al cru de reacció no s'observà cap aldehyd i, en canvi, es van identificar els diastereòmers en el C-2 de l'hemiaminal de tipus piperidínic **90**, format per ciclació intramolecular entre el nitrogen del carbamat terminal i l'aldehyd. En aquest punt vam postular que molt probablement la formació de l'adducte de piperidina estava afavorit per les condicions àcides en les que es desenvolupa l'oxidació de Dess-Martin, ja que es desprèn àcid acètic com a subproducte de la reacció.

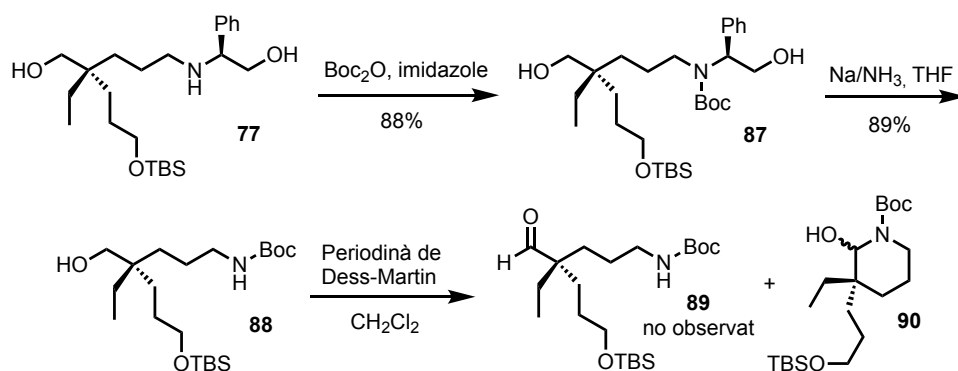
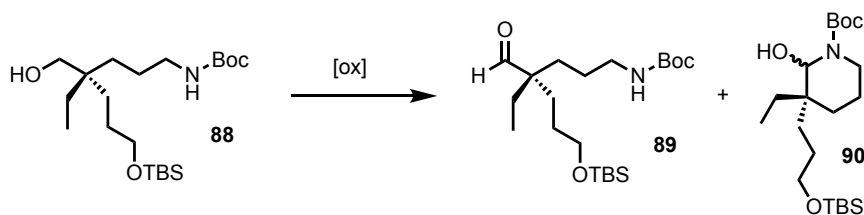


Figura 78

En aquest punt de la síntesi vàrem decidir modificar la reacció d'oxidació de l'alcohol **88** a l'aldehyd **89**. Una mostra dels diferents assajos realitzats es troba resumida a la Taula 3.1. L'oxidació amb el reactiu de Dess-Martin reduint la quantitat d'agent oxidant i disminuint el temps de reacció va rendir de nou la piperidina **90**. De la mateixa manera, l'hemiaminal **90** es va obtenir de forma única en l'oxidació de Swern i en l'oxidació amb PCC, com a conseqüència, probablement, de la formació d'àcid clorhídric i de catió piridini, respectivament. Les oxidacions realitzades amb TEMPO⁴⁴ (quantitats catalítiques) i BAIB o l'oxidació de Corey-Kim,⁴⁵ en condicions suaus (*N*-clorosuccinimida, dimetilsulfur i trietilamina) van resultar infructuoses, recuperant-se en ambdós casos l'alcohol **88**. Finalment, l'aldehyd **89** es va obtenir de forma majoritària sota les condicions de reacció de Corey-Kim utilitzant un augment substancial dels equivalents dels reactius. Probablement, la quantitat de trietilamina utilitzada (17 eq) neutralitza l'àcid clorhídric que es forma durant la reacció evitant el medi de reacció àcid i la formació de la piperidina **90**.

⁴⁴ Reddipalli, G.; Venkataiah, M.; Fadnavis, N. W. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 320-324.

⁴⁵ Yin, W.; Kabir, S.; Wang, Z.; Rallapalli, S. K.; Ma, J.; Cook, J. M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3339-3349.



Oxidació	Agent oxidant	Temperatura	Temps	Compost obtingut
Dess-Martin	DMPI (3eq)	25 °C	3 h	90
	DMPI (2eq)	25 °C	2 h	90
	DMPI (2eq)	25 °C	1,5 h	90
Swern	(COCl) ₂ (2eq), DMSO (4eq), TEA (6eq)	25 °C	5 h	90
PCC	PCC (5 eq)	25 °C	1 h	90
TEMPO	TEMPO (0.07eq), BAIB (1.6eq)	25 °C	4 h	88
Corey-Kim	NCS (3eq), DMS (5eq), TEA (4eq)	- 78 °C	3,5 h	88
	NCS (5eq), DMS (25eq), TEA (17eq)	- 78 °C	3 h	89

Taula 8

L'abstracció de l'àtom de clor de la *N*-clorosuccinimida per part de la molècula de dimetilsulfur evoluciona cap a l'espècia activa **C''**, la qual reacciona amb l'alcohol que es vol oxidar proporcionant succinimida i l'intermedi **D''**. L'addició de trietilamina resulta en la desprotonació d'un dels grups metil del dimetilsulfur formant l'espècie zwitteriònica **E''**, i alliberant àcid clorhídric. Tal i com s'ha comentat anteriorment, l'augment de pH és esmorteït per la gran quantitat de trietilamina de la reacció. Finalment, l'espècie **E''** pateix un reordenament, produint dimetilsulfur gas i l'aldehid o cetona corresponent.

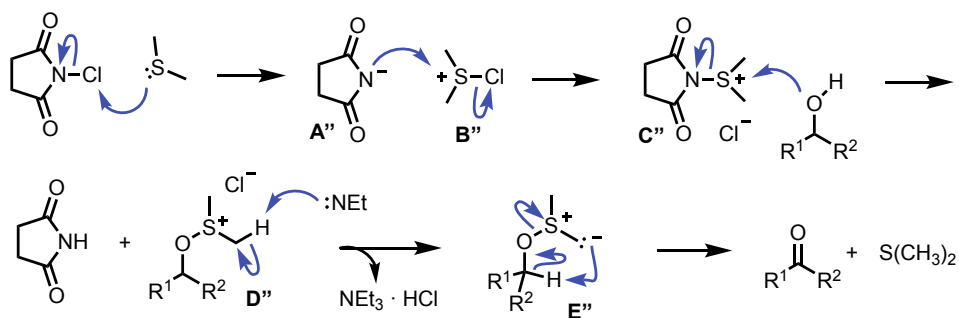


Figura 79

El següent pas de la seqüència requeria l'homologació de la funció aldehyd de **89** a aquí, transformació que ens vam plantejar realitzar utilitzant el reactiu de Bestmann-Ohira o DAMP (acrònim del seu nom en anglès *dimethyldiazomethylphosphonate*). L'homologació de Bestmann-Ohira (modificació de la Seyferth-Gilbert) és àmpliament utilitzada per a dur a terme aquest tipus de reaccions degut a la seva senzilla manipulació i a les condicions suaus de la reacció.⁴⁶

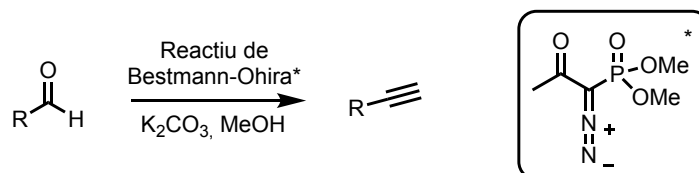


Figura 80

La reacció d'homologació d'aldehyd a aquí s'inicia amb l'atac nucleofílic del metoxi al grup carbonil del reactiu de Bestmann-Ohira, desprenent acetat de metil i formant l'anió **A**, espècie reactiva del DAMP. L'espècie **S'** ataca al carbonil de l'aldehyd o cetona per formar l'oxafosfetà **V'**, el qual evoluciona eliminant el dimetilfosfat **W'** i generant l'intermedi vinil-diazo **Y'**. L'eliminació de nitrogen gas promou la formació del vinil carbè **Z'**, que via una migració 1,2 d'hidrogen forma el corresponent alquí.

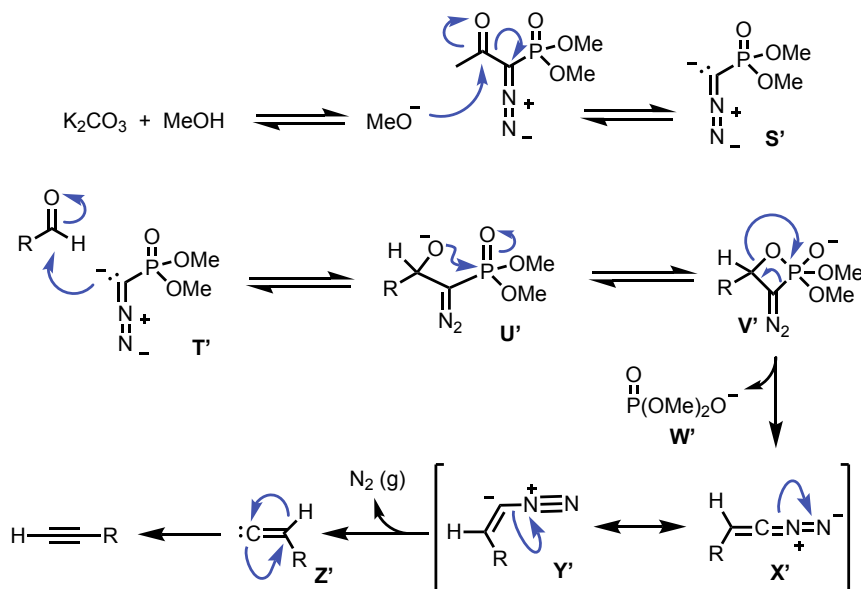


Figura 81

⁴⁶ a) Ohira, S. *Synth. Comm.* **1989**, *19*, 561-564. b) Müller, S.; Liepold, B.; Roth, G.-J.; Bestmann, H.-J. *Synlett* **1996**, 521-522.

Tot i realitzar diferents assaigs de la reacció d'homologació (modificant equivalents i condicions de reacció) en cap cas es va observar la formació de l'alquí **91**. Del cru de reacció obtingut es van identificar els diastereòmers en el C-2 de l'hemiactal de tipus piperidínic **90**, format per ciclació intramolecular entre el nitrogen del carbamat terminal i l'aldehid. A la llum dels resultats vam postular que molt probablement la formació de l'adducte de piperidina estava afavorit per les condicions bàsiques en les que es desenvolupa la reacció d'homologació de Bestmann-Ohira.

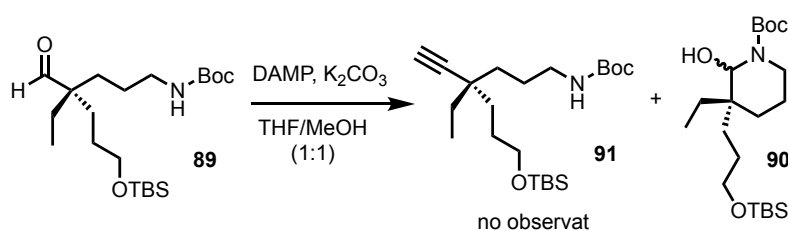


Figura 82

Així doncs, aprofitant que érem capaços de sintetitzar l'aldehid **89**, vàrem dur a terme una reacció alternativa per a la introducció del grup alquí, la qual no requeria condicions àcides o bàsiques per a la seva realització.

Donat a que l'homologació de Corey-Fuchs⁴⁷ no transcórrer sota condicions àcides ni bàsiques vam pensar en utilitzar aquestes condicions per tal de sintetitzar l'alquí **91** a partir de l'aldehid **89**. Aquesta homologació consta de dues etapes, una primera etapa en la que es forma una 1,1-dibromoolefina i una segona etapa en la que es forma el corresponent alquí, a través d'una transposició de Fritsch-Buttenberg-Wiechell.

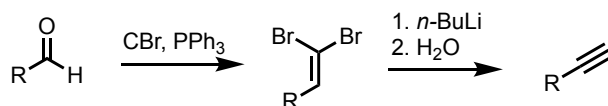


Figura 83

En el procés de formació de l'ilur **F''** a partir del CBr₄ es troben involucrats dos equivalents de trifenilfosfina, un s'utilitza per a l'activació de l'espècie **G''**, mentre que l'altre actua com a agent reductor i atrapa un àtom de brom. Seguidament, l'ilur s'addiciona a l'aldehid i es realitza una cicloaddició [2+2] formant un anell de quatre membres formant l'oxofosfetà **H''** que evoluciona cap a l'intermedi de dibromoalquè **I''**

⁴⁷ Corey, E.J.; Fuchs, P.L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3769-3772.

i allibera òxid de trifenilfosfina. En la segona part de la reacció, el brom que es troba més impedit estericament pateix un intercanvi halogen-metall promocióat pel *n*-butilliti present a la reacció. Seguidament, l' α -eliminació de bromur de liti produeix el carbè **K''**, el qual evoluciona cap a l'alquí **L''** a través d'una migració 1,2-hidrur, altrament coneguda com una transposició de Fritsch-Buttenberg-Wiechell.

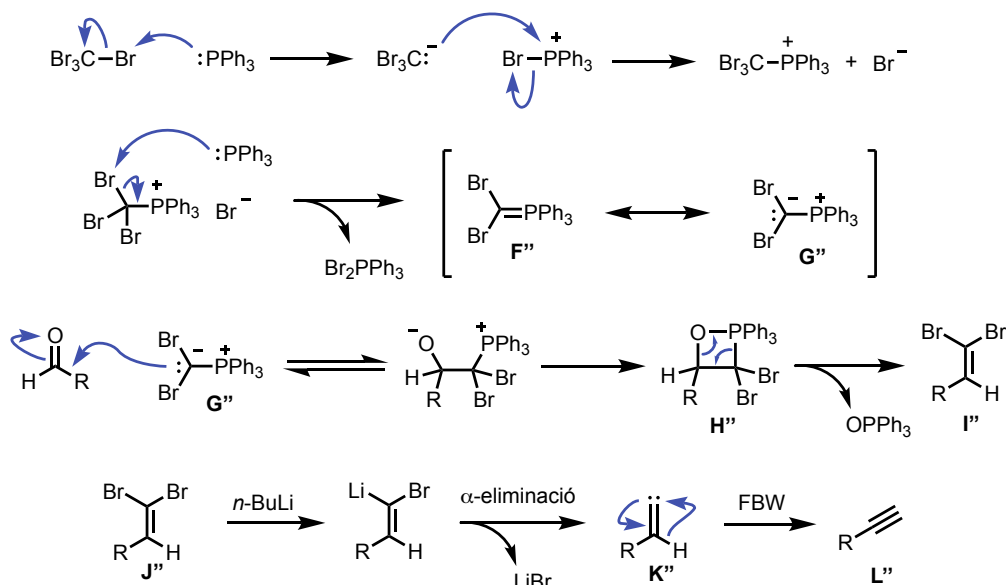


Figura 84

La reacció d'homologació de Corey-Fuchs de l'aldehyd **89**, utilitzant les condicions de reacció descrites a la literatura,⁴⁸ va rendir una mescla complexa de subproductes, entre ells la piperidina **90**, no observant-se la formació de l'alquí **91**.

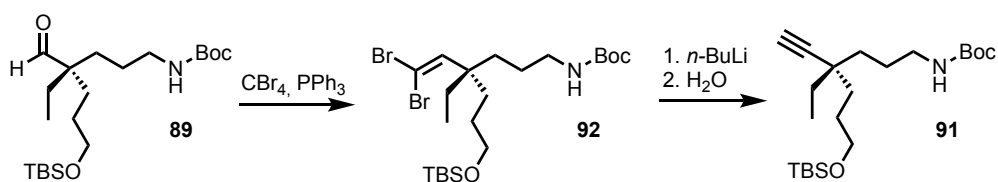


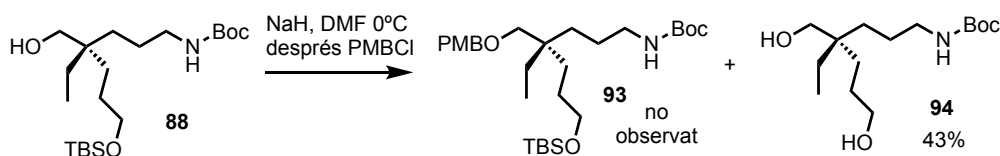
Figura 85

Per tal d'evitar la formació de l'adducte **90** i poder dur a terme la reacció d'homologació, vàrem decidir protegir l'amina secundària del compost **88**, prèvia protecció de l'alcohol terminal de la posició C-1.

Per tal de facilitar en les etapes posteriors de la síntesi la desprotecció selectiva dels diferents grups es va pensar en el grup *p*-metoxibenzil com a protector de l'alcohol **88**, la

⁴⁸ Va, P.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 15960-15961.

desprotecció del qual es pot realitzar de manera selectiva amb DDQ. Malauradament, el tractament de l'alcòxid de **88** amb clorur de *p*-metoxibenzil en DMF va proporcionar el diol no esperat **94**.



En vista d'aquests resultats, l'alcohol **88** es va protegir amb clorur de trietilsilil, silil derivat més làbil que el *tert*-butildimetilsilil per tal de poder-los diferenciar més endavant.⁴⁹ El producte **95** es va obtenir amb un 91% de rendiment (Figura 22). El tractament de **95** amb *n*-BuLi, seguit de l'addició de carbonat de di-*tert*-butil en THF, va rendir el compost **96** amb excel·lent rendiment.

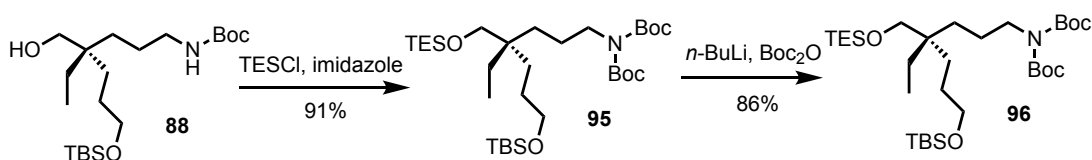


Figura 86

Per a la desprotecció selectiva del grup trietilsilil front el *tert*-butildimetilsilil de **96** vam estudiar l'ús d'agents oxidants, descrit a la literatura, per tal de provocar l'oxidació de l'alcohol a aldehyd en la mateixa etapa de desprotecció. Malauradament, en cap dels diferents assajos realitzats (condicions d'oxidació de Swern⁵⁰, IBX⁵¹, CSA⁵², DDQ⁵³) es va obtenir l'aldehyd esperat **97**, obtenint-se mescleres de productes resultants de la desprotecció d'un o d'ambdós alcohols i/o pèrdua d'un grup dels grups *tert*-butoxicarbonil del nitrogen, dels quals es van caracteritzar els productes **100** i **101**.

⁴⁹ Himmelbauer, M.; Farcet, J.-B.; Gagnepain, J.; Mulzer, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 8214-8244.

⁵⁰ a) Helmbold, H.; Köhler, D.; Hiersmann, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1573-1576. b) Rodríguez, A.; Nomen, M.; Spur, B. W.; Godfroid, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5161-5164.

⁵¹ a) Wu, Y.; Huang, J.-H.; Shen, X.; Hu, Q.; Tang, C.-J.; Li, L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2141-2144. b) Zhang, M.; Huang, X.; Shen, L.; Qin, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6013-6020.

⁵² Castagner, B.; Leighton, J. L. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5895-5902.

⁵³ Hatakeyama, S.; Irie, H.; Shintani, T.; Noguchi, Y.; Yamada, H.; Nishizawa, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13369-13376.

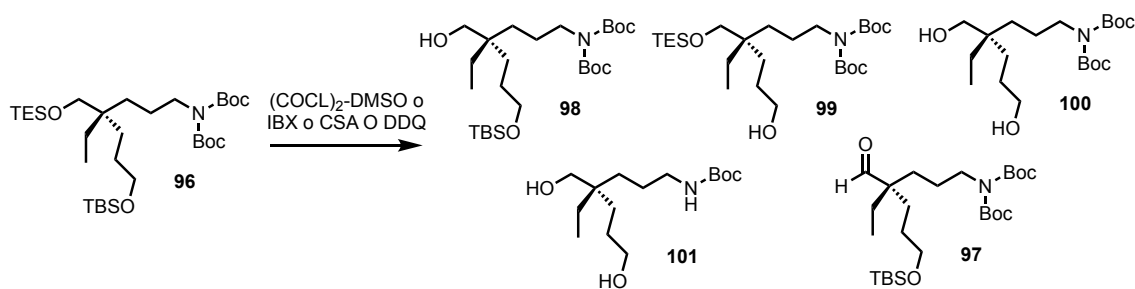
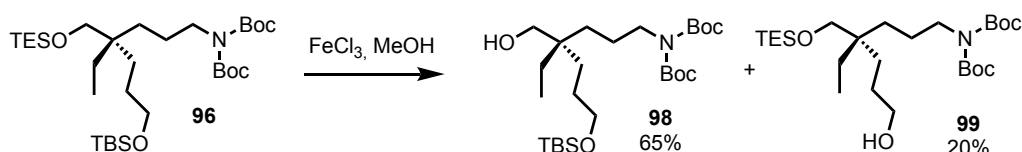


Figura 87

Davant d'aquests resultats vàrem decidir realitzar la reacció de desprotecció i d'oxidació en 2 etapes diferents. Quan el compost **96** es va tractar amb hidrogen en presència de pal·ladi sobre carboni⁵⁴ es va recuperar el producte de partida inalterat, mentre que el tractament de **96** amb triclorur de ferro (III) va proporcionar traces del producte esperat **98**. Després d'un exhaustiu estudi, les millors condicions de reacció trobades per a l'obtenció de **98** van ser l'ús d'una dissolució $7.2 \cdot 10^{-3}$ M de FeCl_3 en metanol, a temperatura ambient i agitació durant 1 hora i 45 minuts. Així, el tractament de **96** en aquestes condicions va proporcionar l'alcohol **98** amb un 65% de rendiment, junt amb un 20% del compost **99** i recuperant-se un 15% del producte de partida.



L'oxidació de l'alcohol **98** amb el periodinà de Dess-Martin va proporcionar l'aldehid **97** de forma satisfactòria. Seguidament es va realitzar l'homologació de Bestmann-Ohira, obtenint-se l'alquí **102** amb un rendiment del 53% en dues etapes.

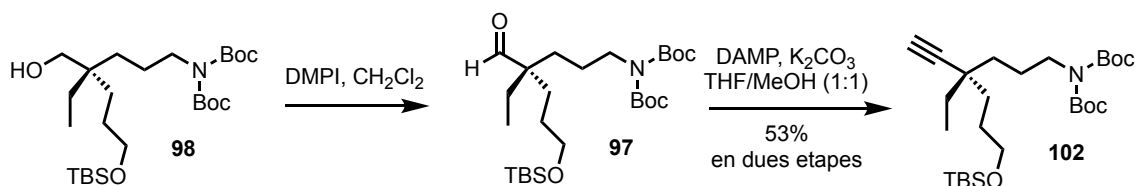


Figura 88

Per tal d'incorporar la unitat d'anilina a **102** es van escollir les reaccions de Sonogashira. No obstant, el tractament de l'alquí **102** amb 2-iodoanilina, diclorur de

⁵⁴ a) Kim, S.; Jacobo, S. M.; Chang, C.-T.; Bellone, S.; Powell, W. S.; Rokach, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1973-1976. b) Rotulo-Sims, D.; Prunet, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4701-4704.

bis(trifenilfosfina)pal·ladi, iodur de coure i dietilamina en èter anhidre,⁵⁵ no va proporcionar el compost esperat **103**, sinó que es va recuperar producte de partida en la seva totalitat.

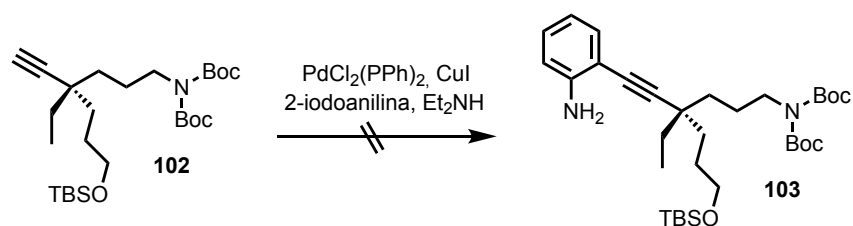


Figura 89

Seguint un procediment alternatiu descrit a la literatura⁵⁶ vàrem modificar les condicions utilitzades anteriorment per a la reacció d'acoblament entre l'anilina i el triple enllaç. Així, l'ús de tetrakis(trifenilfosfina)pal·ladi i iodur de coure en el si d'una mescla 1:1 de dimetilformamida i trimetilamina, a 80 °C va rendir el compost **103** amb un excel·lent rendiment químic.

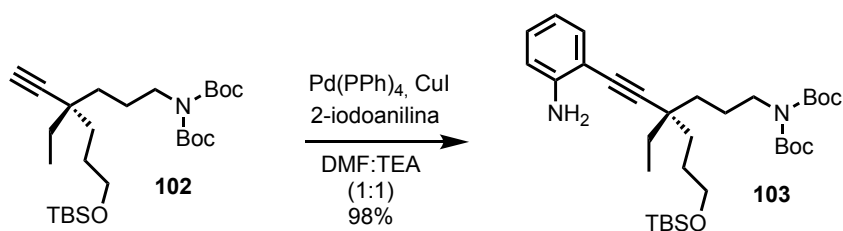


Figura 90

Seguidament a la incorporació de la unitat d'anilina, la ciclació intramolecular entre l'amina de l'anell aromàtic i el triple enllaç genera la unitat d'indole. Per a dur a terme aquesta ciclació vàrem utilitzar triflat de plata com a agent catalitzador de la reacció.¹⁵

Junt amb el producte esperat **104** (18%) es va obtenir de forma majoritària (58%) el compost **105**, precursor més avançat de l'intermedi de Kerr, en el qual a més de la formació de l'indole s'ha perdut un dels grups *tert*-butoxicarbonil del nitrogen.

⁵⁵ Van Esseveldt, B. C. J.; Van Delft, F. L.; Smits, J. M. M.; Gelder, J.; Schoemaker, H. E.; Rutjes, F. P. J. T. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 823-834.

⁵⁶ Nakajima, R.; Ogino, T.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1236-1237.

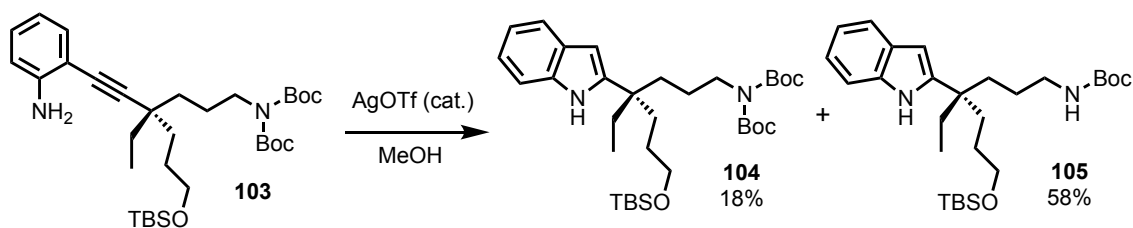


Figura 91

El tractament del silil èter **105** amb una dissolució 1.0 M de TBAF en THF va proporcionar l'alcohol **106** amb un 86% de rendiment. Finalment, l'oxidació de **106** amb *N*-òxid de *N*-metilmorfolina⁵⁷ i TPAP va provocar l'oxidació del grup alcohol a àcid carboxílic i la posterior ciclació d'aquest amb el grup amina de l'indole formant l'anell lactàmic obtenint-se així l'intermedi de Kerr amb un 47% de rendiment.

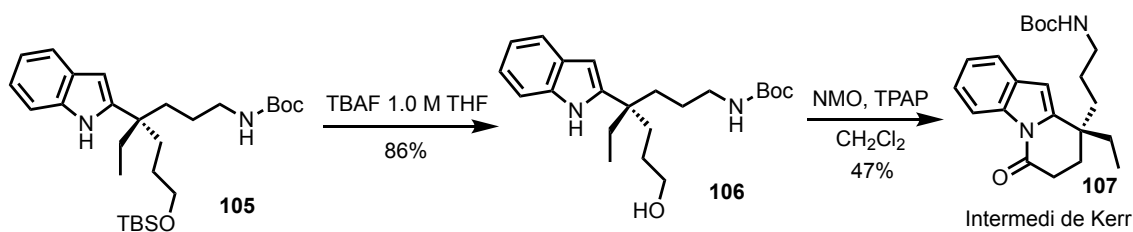


Figura 92

L'intermedi de Kerr s'ha sintetitzat en 14 etapes des de la lactama *ent*-C6-*epi*-**8b** amb un rendiment global del 2,7%. A diferència de la resta de síntesis publicades en la literatura per aquest intermedi, aquesta és l'única que s'ha desenvolupat de forma totalment enantiopura. En la següent figura s'esquematitza la ruta sintètica desenvolupada.

⁵⁷ Schultz, A. G.; Pettus, L. J. *Org. Chem.* **1997**, *62*, 6855-6861.

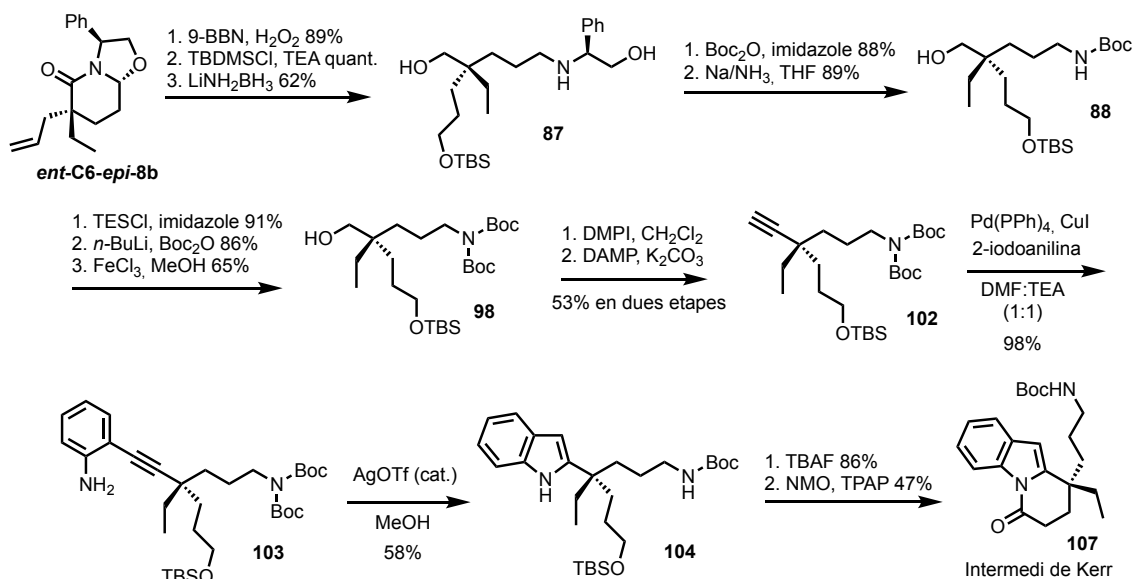


Figura 93

La síntesi de l'intermedi de Kerr representa les síntesis formals dels alcaloides indòlics monoterpènics (-)-mersicarpina,¹⁹ (-)-leuconoxina i (+)-melodinina E²⁵ mostrats a la Figura 30.

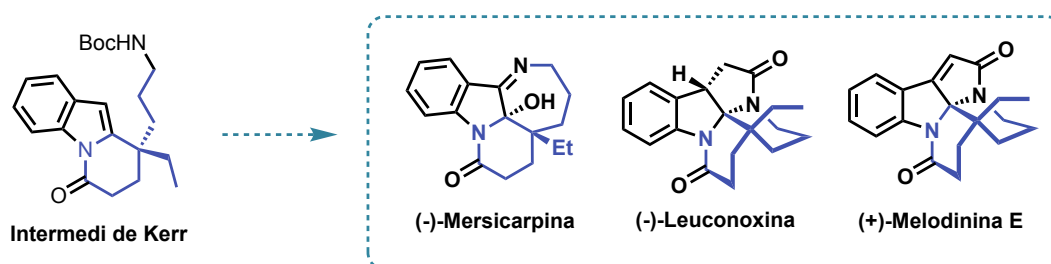


Figura 94

3.2 Síntesi formal de la kopsiyunnanina K

El següent objectiu de la present Tesi Doctoral és la síntesi formal enantioselectiva de la kopsiyunnanina K, de la qual, fins el present, només se n'ha publicat una síntesi total.¹⁶ⁱ Per tal de demostrar el potencial sintètic de la metodologia descrita al Capítol II, varem proposar-nos preparar l'alcaloide indòlic kopsiyunnanina K utilitzant el *building block* lineal que es mostra a la Figura 1.

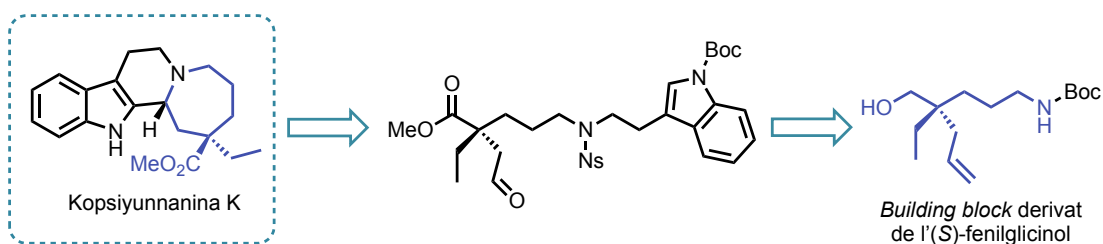


Figura 95

3.2.1 Síntesi del *building block* acíclic derivat de l'(*S*)-fenilglicinol

L'estratègia sintètica plantejada per a la síntesi enantioselectiva de la kopsiyunnanina K implica, com a primera etapa clau, la formació del 2-al·lil-2-etil-5-aminopentanol lineal representat a la figura 2 provinent de la doble apertura reductiva de la lactama derivada de l'(*S*)-fenilglicinol **22a** (veure capítol 2) seguit de l'eliminació reductiva de l'inductor quiral. La incorporació d'una unitat de triptamina a través d'una reacció de substitució nucleòfila, seguit de l'oxidació de les posicions C-1 i C-3' permet assolir la síntesi formal de la kopsiyunnanina K. Finalment, a través d'una reacció de Pictet-Spengler (formació dels anells de 6 i 7 baules) es descriu la síntesi total enantioselectiva de l'anomenat alcaloide.

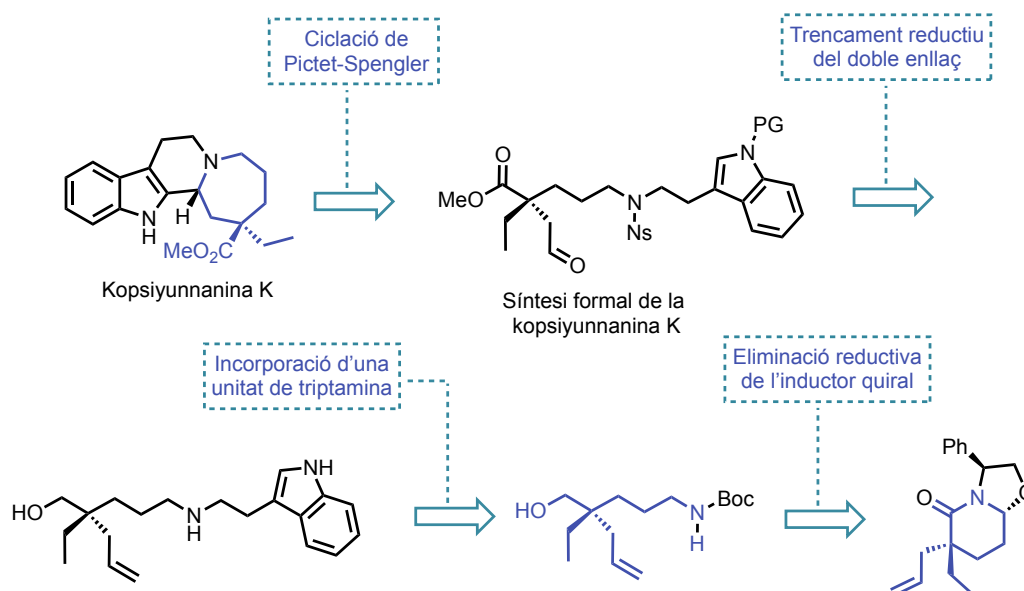


Figura 96

Donat a que el compost objectiu per a la síntesi formal incorpora un grup Nosil en el nitrogen de tipus amina, ens vam plantejar introduir aquest grup protector un cop realitzada la doble apertura reductiva de la lactama. El tractament de la lactama derivada de l'(*S*)-fenilglicinol **22a** amb LiNH_2BH_3 va rendir l'aminodiol C2-*epi*-C6-*epi*-**45** amb un rendiment del 72%. Seguidament, es va procedir a protegir l'amina amb clorur de nosil,⁵⁸ recuperant-se en tots els assajos realitzats el producte de partida inalterat.

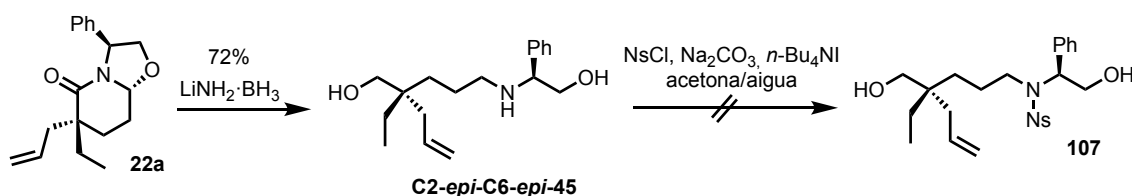


Figura 97

Davant els resultats obtinguts ens vam plantejar realitzar el bescanvi del grup protector Boc present en el compost **56** per un grup Ns. La desprotecció del grup *tert*-butoxicarbonil amb TFA es va dur a terme de forma satisfactòria però, malauradament, la posterior protecció amb nosil no va proporcionar el producte esperat **108**, sinó el compost **109** en el qual s'ha protegit el grup alcohol amb Boc.

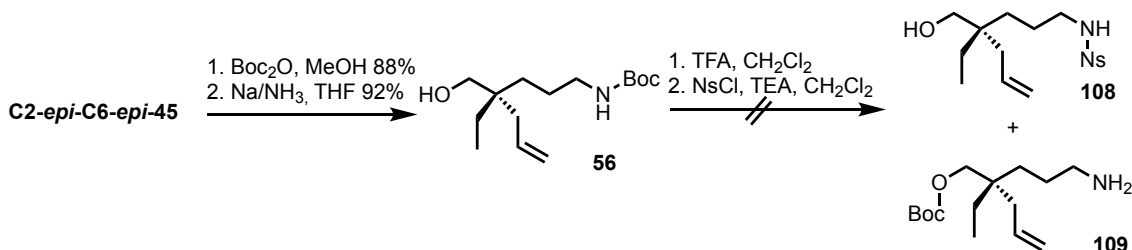


Figura 98

Finalment, l'aminoalcohol **108** es va obtenir de forma satisfactòria (76% de rendiment) utilitzant àcid clorhídric en THF per a la desprotecció del Boc i carbonat de sodi en lloc de trietilamina per a la protecció amb clorur de nosil.⁵⁹

⁵⁸ Bradshaw, B.; Evans, P.; Fletcher, J.; Lee, T. L. A.; Mwashimba, G.; Oehlich, D.; Thomas, E. J.; Davies, R. H.; Allen, B. C. P.; Broadley, K. J.; Hamrouni, A.; Escargueil, C. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2138-2157.

⁵⁹ Kelley, B. T.; Joullié, M. M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4244-4247.

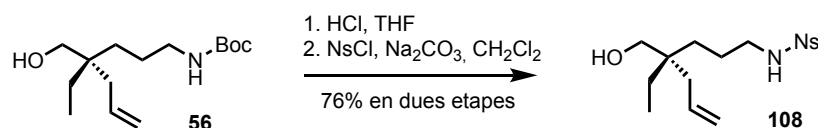


Figura 99

3.2.2 Estudis en la incorporació de la unitat de triptamina

La següent etapa sintètica a realitzar és la introducció de la unitat de triptamina a través d'una reacció de substitució nucleòfila entre l'amina del compost **108** i el derivat d'indole **112** (il·lustrat a la Figura 6).

La preparació del compost **113** es va dur a terme en dues etapes. La iodació del 3-(2-hidroxiethyl)indole comercial **110** amb iode molecular en presència de trifenilfosfina,⁶⁰ seguit de la protecció del nitrogen indòlic amb Boc₂O, va rendir l'indole **112** amb un rendiment global del 37%.

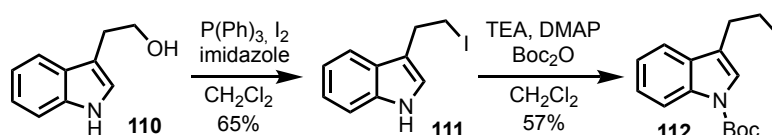


Figura 100

Amb l'indole **112** en mà, ens disposarem a realitzar la reacció d'alquilació de l'amina seguint les condicions descrites a la literatura.¹⁶ⁱ La reacció entre l'amina **56** i l'indole **112** en presència de carbonat de potassi va rendir l'alquè **114** juntament amb el compost **56** que es va recuperar de forma inalterada. Aquest resultat posa de manifest que la reacció d'eliminació del iode per formar l'alquè és més ràpida que la reacció de substitució nucleòfila. La reacció d'alquilació del derivat de nosil **108** amb el derivat d'indole **112** utilitzant CsCO₃ com a base⁶¹ va proporcionar el mateix resultat.

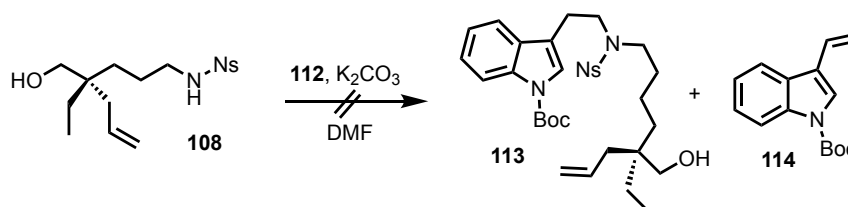


Figura 101

⁶⁰ Menozzi, C.; Dalko, P. I.; Cossy, J. *Chem. Commun.* **2006**, 4638-4640.

⁶¹ Amat, M.; Guignard, G.; Llor, N.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 2792-2802.

Davant d'aquests resultats ens vàrem plantejar utilitzar el derivat de brom en lloc del de iode, per tal de disminuir la velocitat en la que esdevé la reacció d'eliminació. La preparació de l'agent alquilant **116** es va dur a terme de forma similar a la del iodur **110**.⁶²

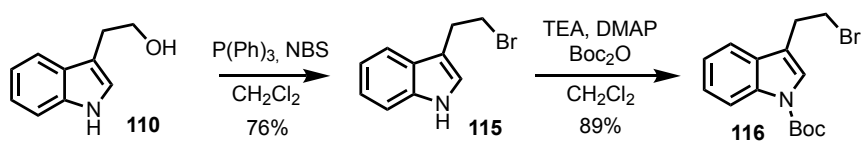


Figura 102

La reacció d'alquilació es va dur a terme a partir del derivat d'*N*-Boc **56** seguint les condicions prèviament utilitzades al grup de recerca per una alquilació anàloga.⁶¹ Malauradament, el tractament de **56** amb carbonat de potassi i 1 equivalent del bromo indole **116** va proporcionar de forma majoritària el producte dialquilat **118**. Unes noves condicions en absència⁶³ de base van proporcionar el compost esperat **117** tot i que en baix rendiment.

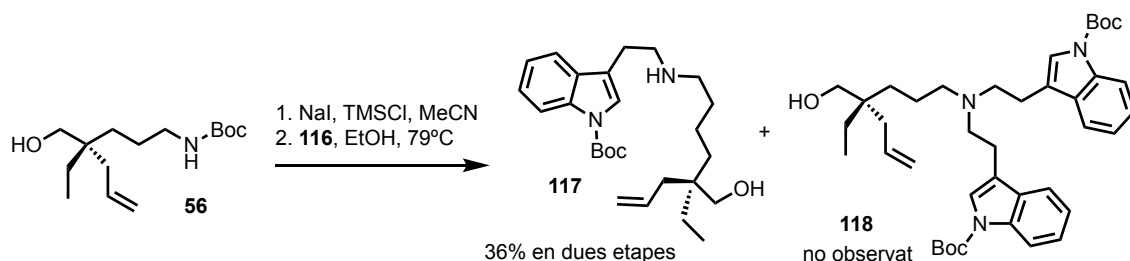


Figura 103

Alternativament es va dur a terme la reacció d'aminació reductiva⁶⁴ entre **56** i l'aldehid **119**, el qual es prepara per oxidació del triptòfol amb IBX⁶⁵ ja que és inestable. En tots els assaigs realitzats es va recuperar producte de partida **56**.

⁶² Yang, J.; Song, H.; Xiao, X.; Wang, J.; Qin, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2187-2190.

⁶³ Chu, U. B.; Vorperian, S. K.; Satyshur, K.; Eickstaedt, K.; Cozzi, N. V.; Mavlyutov, T.; Hajipour, A. R.; Ruoho, A. E. *Biochemistry* **2014**, *53*, 2956-2965.

⁶⁴ Zhang, S.; Pozo, J.; Romiti, F.; Mu, Y.; Hoveyda, A. *Science* **2019**, *364*, 45-51.

⁶⁵ Younai, A.; Zheng, B.-S.; Meltzer, A. I.; Scheidt, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6900-6904.

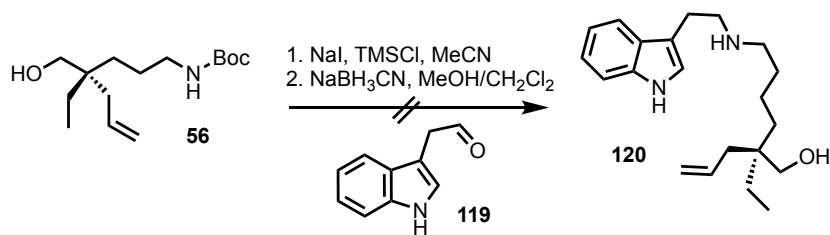


Figura 104

Davant els resultats obtinguts ens vam plantejar realitzar una reacció d'amidació per a incorporar la fracció de triptamina i abordar en la següent etapa de la ruta sintètica la reducció de l'amida. La desprotecció del grup Boc de **56** en absència de NaI⁶⁶ i l'addició de DIPEA⁶⁷ en la reacció d'amidació amb l'àcid carboxílic comercial **121** va proporcionar el compost esperat **122** amb un 92% de rendiment en dues etapes.

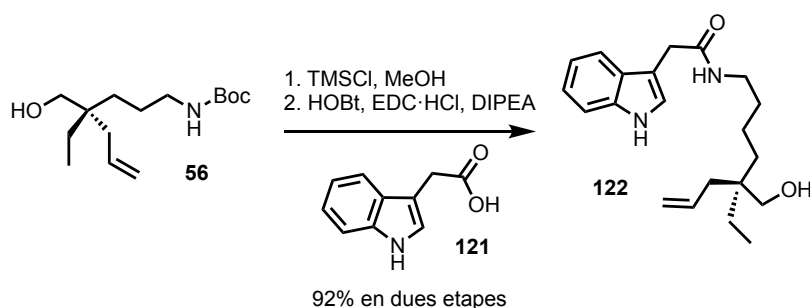


Figura 105

3.2.3 Estudis en el trencament oxidatiu del doble enllaç terminal i posterior ciclació de Pictet-Spengler

Un cop sintetitzat el compost **122**, i per tal d'assolir la síntesi de la kopsiyunnanina K, ens vam plantejar realitzar el trencament oxidatiu del doble enllaç terminal, mitjançant una oxidació de Lemieux-Johnson, per tal de formar el corresponent aldehyd prèvia reducció del grup amida de **122** a amina. La posterior ciclació de Pictet-Spengler per formar els anells de 6 i 7 baules i l'oxidació de l'alcohol primari a èster metílic permetria assolir la síntesi total enantioselectiva de l'esmentat producte natural.

⁶⁶ a) Schiedler, D.; Velluci, J. K.; Beaudry, C. M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 23, 6092-6095. b) Smith, J. J.; Best, D.; Kam, H. W. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 3770-3772.

⁶⁷ Vasudevan, N.; Jachak, G. R.; Reddy, D. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 7433-7437.

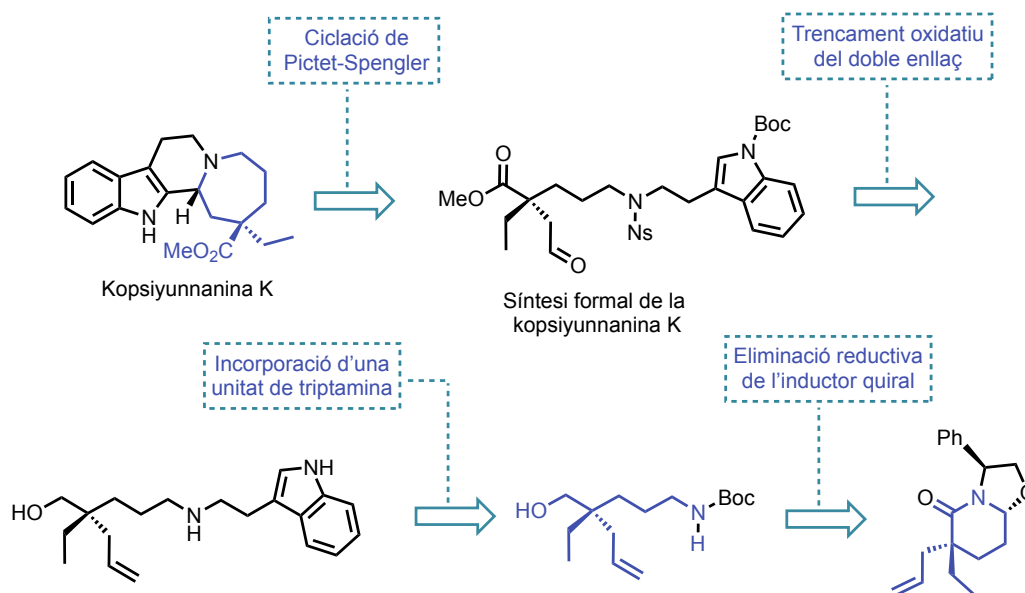


Figura 106

L'oxidació de Lemieux-Johnson transcorre a través de l'intermedi **A** format per reacció cicloaddició 1,3-dipolar entre l'alquè o el OsO_4 que interaccionen amb una disposició *syn*. Aquesta addició va ser qüestionada degut a la possibilitat d'efectuar-se una addició (2+2) seguit d'una expansió del metal·locicle. Aquesta disquisició va ser aclarida gràcies als càlculs teòrics⁶⁸ realitzats que van mostrar una menor energia d'activació per a l'addició (3+2). L'etapa d'eliminació per addició de dues molècules d'aigua seguit d'una transferència de protó proporciona el producte dihidroxilat i $\text{OsO}_2(\text{OH})_2$ que és oxidat a Os (VIII) per una molècula d'*N*-òxid *N*-metilmorfolina. La segona etapa de l'oxidació de Lemieux-Johnson s'inicia amb l'addició nucleòfila dels dos àtoms d'oxigen al iode del periodat de sodi, formant un èster iodat cíclic. La reordenació electrònica del complex **C** finalitza amb la formació de l'aldehid esperat, formaldehid i $\text{NaIO}_2(\text{OH})_2$, el qual descomposa en NaIO_3 i aigua.

⁶⁸ Deubel, D. B.; Frenking, G. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 645-651.

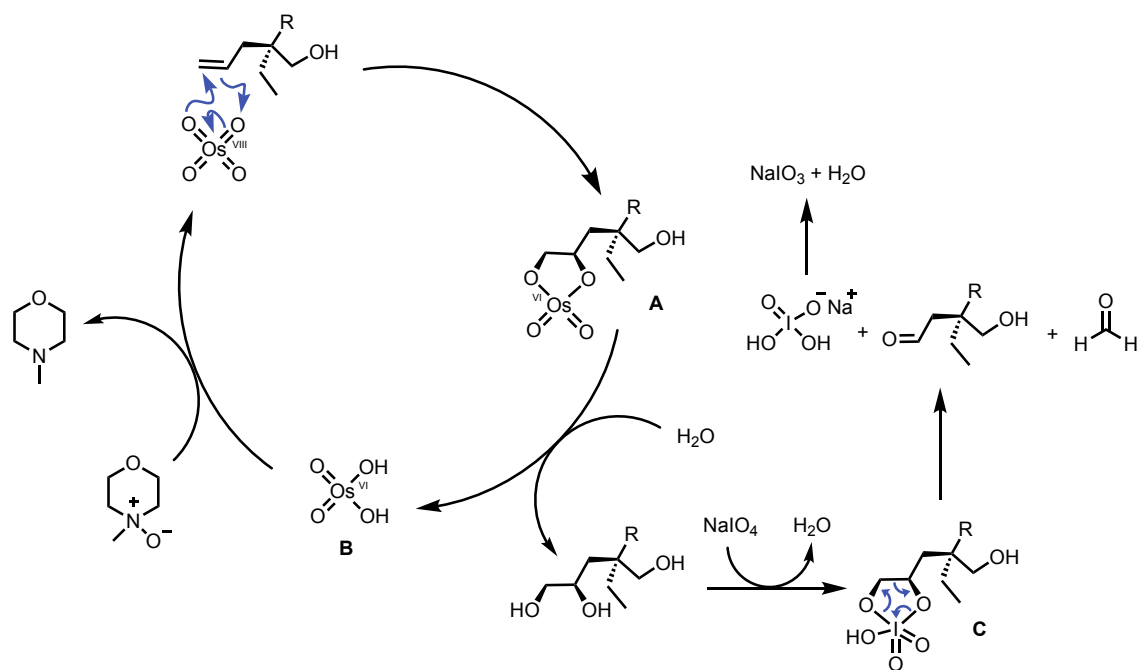


Figura 107

La reducció de l'amida **122** es va dur a terme amb hidrur d'alumini liti en THF a la temperatura de reflux, obtenint-se l'amina **120** de forma quantitativa. L'oxidació de Lemieux-Johnson de l'alquè present a **120**, utilitzant quantitats catalítiques de tetròxid d'osmi i NMO⁶⁹ no va rendir l'aldehyd esperat **123**, recuperant-se l'alquè de partida inalterat.

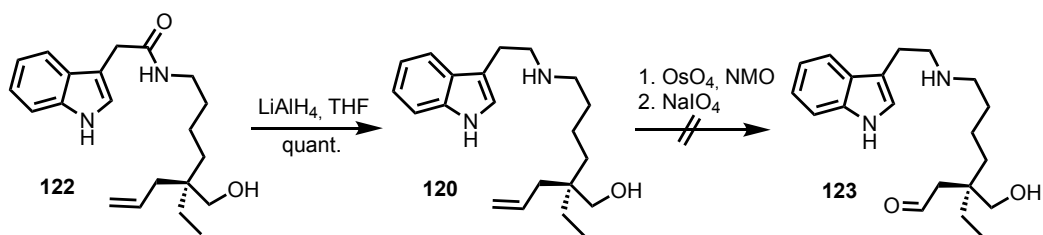


Figura 108

La possible desactivació del catalitzador d'osmi en presència de l'amina lliure present al compost **120** podria ser la responsable de que la reacció d'oxidació no funcionés, motiu pel qual ens vem plantejar la protecció tant de l'amina secundària com del nitrogen indòlic amb un grup Boc.

⁶⁹ a) Kalshetti, M. G.; Argade, N. P. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11126-11133. b) Jiricek, J.; Blechert, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3534-3538.

Tots els assajos realitzats amb la finalitat de protegir de forma selectiva els 2 nitrògens presents a **120**, utilitzant di-*tert*-butildicarbonat i DMAP en diferents proporcions i variant les condicions de reacció, van resultar infructuosos, obtenint-se en tots els casos barreges dels compostos mono-i diprotegits i observant-se també en el cru de reacció la protecció de l'alcohol primari. Donada la dificultat en la diferenciació dels 2 nitrògens i del grup alcohol ens vam plantejar sintetitzar el compost **123**, ja que la protecció del grup alcohol, *a priori*, no hauria d'interferir en el desenvolupament de la ruta sintètica prevista per a la síntesi de la kopsiyunnanina K. La utilització d'un excés de Boc₂O (5 equivalents) i de DMAP (2 equivalents) va proporcionar de forma majoritària i amb un rendiment moderat el compost triplement protegit **123**.

L'oxidació de Lemieux-Johnson de **123** va proporcionar l'aldehid **124** amb un rendiment moderat. Per tal de millorar el rendiment de la formació de l'aldehid, el compost **123** va ser sotmès a condicions d'ozonòlisi reductiva.⁷⁰ El cru de reacció va posar de manifest la formació de l'aldehid esperat **124** juntament amb la formació de diversos subproductes. La difícil purificació en cromatografia en columna, juntament amb la inestabilitat de l'aldehid **124** en les condicions de purificació ens van fer descartar l'ozonòlisi. La ruta sintètica va continuar a partir de l'aldehid **124** obtingut en la reacció d'oxidació de Lemieux-Johnson sense posterior purificació.

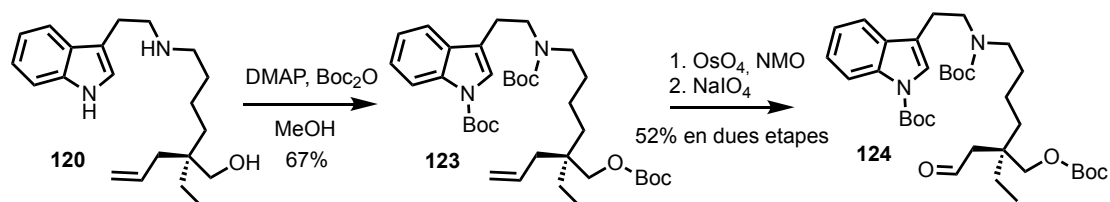


Figura 109

Arribat en aquest punt de la síntesi vam abordar la ciclació de Pictet-Spengler, per a la formació intramolecular dels dos anells de 6 i 7 baules de la kopsiyunnanina K, promoguda per un excés d'àcid trifluoroacètic.

El mecanisme pel qual esdevé la ciclació involucra l'hemiaminal **B**, que prové de l'atac nucleofilic de l'amina secundària al carbonil protonat per una molècula de TFA, promovent una ciclació 7-*exo*-trig. L'eliminació de l'hidroxil del grup hemiaminal, eliminant una molècula d'aigua, forma el catió imini **D**, el qual evoluciona cap a la

⁷⁰ Crifar, C.; Ducker, F. L.; Thanh, S. N.; Kairouz, V.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 10929-10937.

formació del segon anell a través d'una ciclació 6-*endo*-trig per l'atac del doble enllaç de la posició C-2 de l'indole al carboni del catí i imini. Per últim, la recuperació de l'aromaticitat per eliminació del protó del carboni C-2 de l'indole finalitza en el producte esperat.

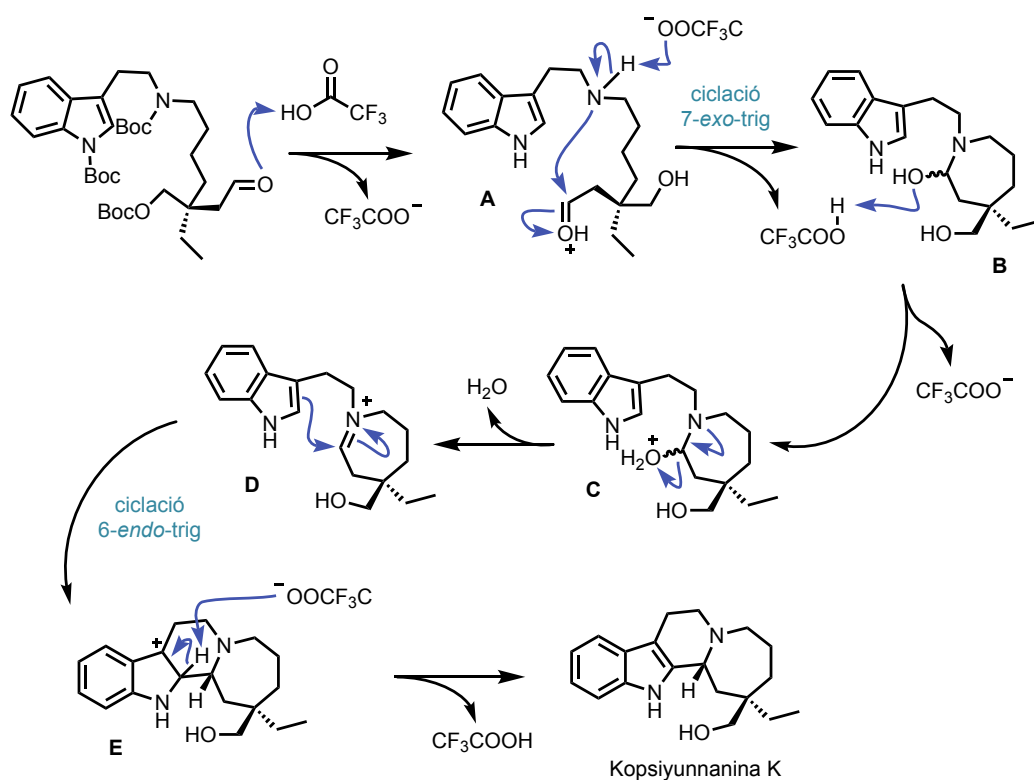


Figura 110

Els múltiples assajos realitzats amb diferents quantitats de TFA (6,0-19,5 equivalents) i sota diferents condicions de temps (16h-72h), dissolvent (CH₂Cl₂, toluè) i temperatura (ambient o reflux) per tal de provocar la ciclació de Pictet-Spengler a partir de l'aldehid **124** van resultar infructuosos, obtenint-se en tots els casos barreges de productes que no es van poder identificar.

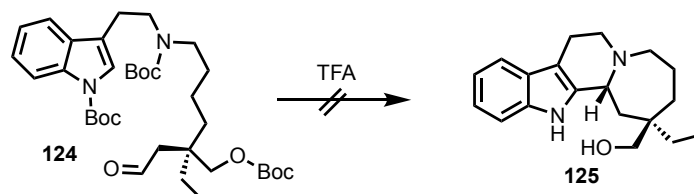


Figura 111

Davant els resultats negatius obtinguts es va abandonar aquesta via i ens vam plantejar abordar la ciclació de Pictet-Spengler a partir del compost **122** que conté la agrupació amida enlloc de la amina i intentar la ciclació amb el nitrogen indòlic no protegit. Prèviament a la formació del corresponent aldehyd per trencament oxidatiu de l'alquè de **122** calia protegir l'alcohol primari. El tractament de **122** amb TBDPSCI en presència d'imidazole va proporcionar l'indole **126**, el qual per oxidació de Lemieux-Johnson va rendir l'aldehyd **127** en baix rendiment químic. Els diferents assajos realitzats per tal de provocar la reacció de Pictet-Spengler (TFA 6,0-19,5 equivalents; 16h-72h, CH₂Cl₂ o toluè; temperatura ambient o reflux) a partir de l'aldehyd **127** van resultar infructuosos, obtenint-se com en el cas anterior barreges de productes de difícil identificació.

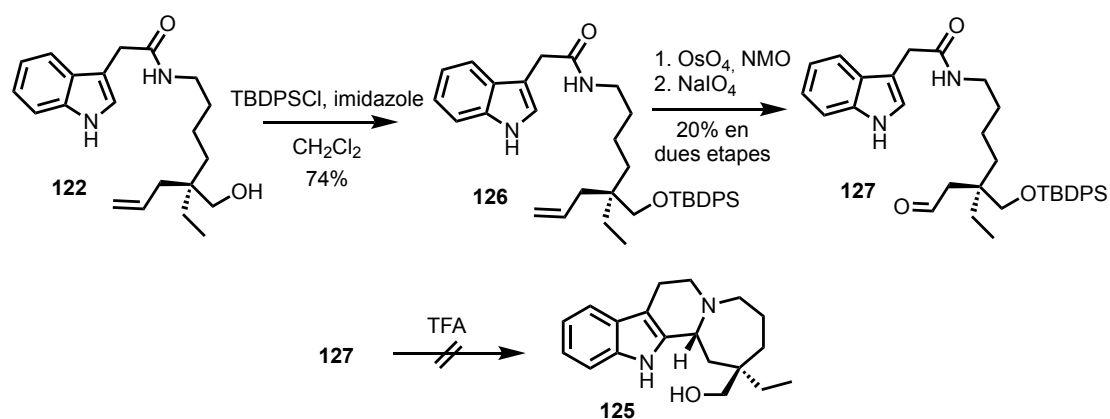


Figura 112

Aquests resultats ens van fer pensar que la ciclació s'hauria de dur a terme amb l'amina protegida en lloc de l'amida i amb el nitrogen indòlic protegit. Per tant, ens vam plantejar sintetitzar el derivat indòlic **129** seguint el procediment descrit a la literatura a partir de l'àcid carboxílic **121**. El compost **129** es va obtenir amb un elevat rendiment en 3 etapes de síntesi tal i com es mostra a la següent figura.

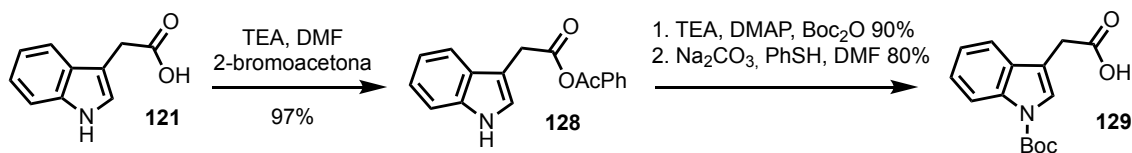


Figura 113

Seguint les condicions de reacció optimitzades prèviament per a la síntesi de **122**, el compost indòlic **130** es va obtenir amb un 75 % de rendiment a partir de **56**. En tots els assaigs realitzats per tal de reduir selectivament la amida utilitzant diferents agents

reductors tals com Red-Al[®],⁷¹ LiEt₃BH⁷² i NaBH₄ amb Tf₂O,⁷³ es va recuperar l'amida de partida observant-se en alguns assaigs traces del producte **120** resultant de la desprotecció del nitrogen indòlic.

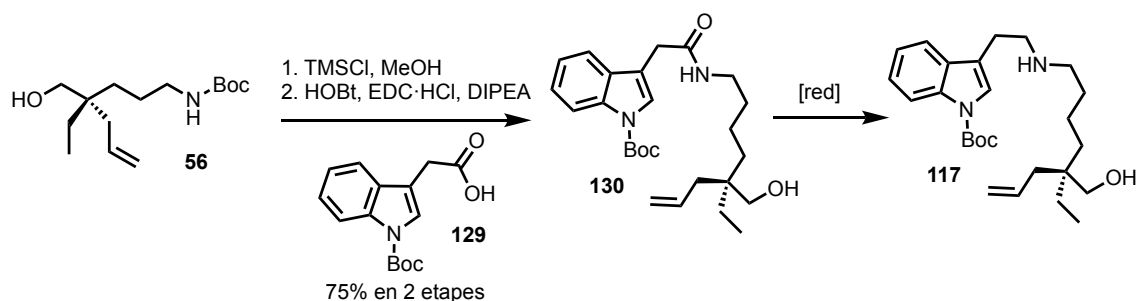


Figura 114

En aquest punt de la síntesi ens vam replantejar la ruta sintètica a partir del compost **120** (obtingut amb bons rendiments químics) invertint l'ordre de les reaccions de manera que vam afrontar l'oxidació de l'alcohol primari a èster metílic previ a la ruptura oxidativa de l'alquè terminal (figura 19).

3.2.4 Estudi en l'oxidació de l'alcohol de la posició C-1

Previ a l'oxidació de l'alcohol present al compost **120** vam realitzar la protecció selectiva de l'amina utilitzant 1 sol equivalent de Boc₂O per tal d'evitar la seva oxidació. El carbamat **131** es va sintetitzar amb un rendiment moderat. La ruta més idònia per a oxidat l'alcohol primari a èster metílic passa per l'oxidació a aldehyd, formació de l'àcid carboxílic i posterior esterificació.

L'oxidació de l'alcohol a aldehyd es va assajar amb diferents agents oxidants, tals com PCC⁷⁴, BAIB/TEMPO⁷⁵ i oxidació de Parikh-Doering,⁷⁶ essent aquesta última l'única que va proveir l'aldehyd **132**.

⁷¹ Voight, E. A.; Bodenstern, M. S.; Ikemoto, N.; Kress, M. H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1717-1720.

⁷² Mijangos, M. V.; Miranda, L. D. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 9409-9419.

⁷³ Huang, P.-Q.; Geng, H. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 150-158.

⁷⁴ Tamura, O.; Shiro, T.; Ogasawara, M.; Toyao, A.; Ishibashi, H. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4569-4577.

⁷⁵ Martin, N. I.; Woodward, J. J.; Winter, M. B.; Marletta, M. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1758-1762.

⁷⁶ Ferreira, F. P.; Marturano, E. H.; Carollo, C. A.; Oliveira, D. C. R. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 297-299.

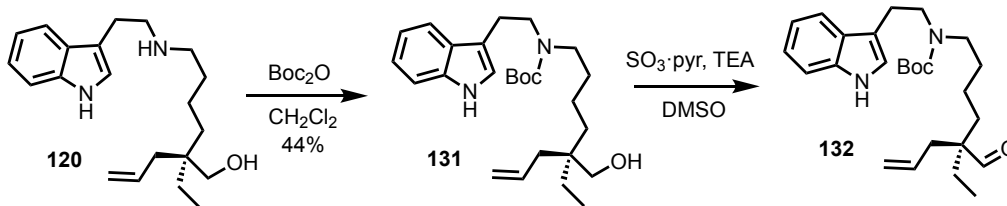


Figura 115

Les condicions de l'oxidació de Pinnick aplicades a l'aldehyd **132** no van proveir l'àcid carboxílic esperat **133**.

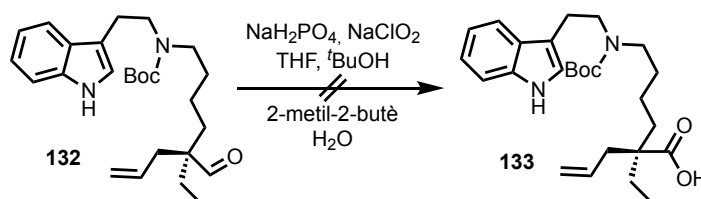


Figura 116

Degut als mals resultats obtinguts vam replantejar de nou l'esquema sintètic, novament a partir de **120**, amb l'objectiu de realitzar la síntesi formal estereoselectiva de la kopsiyunnanina K, incorporant per tant els grups protectors descrits a la literatura Ns al nitrogen de la amina i Boc al nitrogen indòlic.

3.2.5 Síntesi formal de la kopsiyunnanina K

L'última estratègia dissenyada per accedir a la síntesi formal de l'alcaloide indòlic monoterpènic kopsiyunnanina K va ser la protecció de l'amina secundària amb un grup nosil i del nitrogen indòlic amb Boc. Per tal de poder protegir el nitrogen de l'indole de forma satisfactòria ens vam plantejar la protecció prèvia de l'alcohol amb un grup trietilsilil.

La reacció de protecció de l'amina secundària **120** amb clorur de nosil es va produir de forma satisfactòria (Figura 21) obtenint-se el derivat nosilat **134** amb un rendiment del 85%. Seguidament, l'alcohol es va protegir amb clorur de trietilsilil en presència d'imidezol proporcionant el silil éter **135**. El posterior tractament amb Boc₂O seguit de la desprotecció del grup TES amb TBAF va proporcionar el precursor avançat **137** amb excel·lents rendiments.

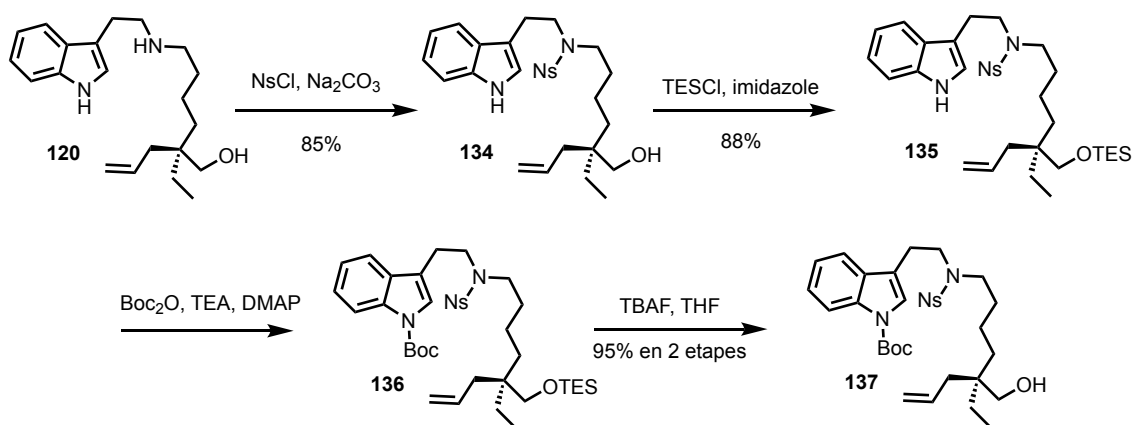


Figura 117

El producte **137** va ser tractar amb reactiu de Dess-Martin, l'aldehyd va sotmetre's a condicions d'oxidació de Pinnick i el corresponent àcid carboxílic va ser convertit a l'èster metílic, obtenint el producte **140** amb un 73% de rendiment en 3 etapes. Finalment, la oxidació del doble enllaç a través d'una reacció de Lemieux-Johnson va procurar el l'aldehyd **141**. L'obtenció enantiopura del compost **141** implica l'assoliment de la síntesi formal asimètrica de la kopsiyunnanina K.

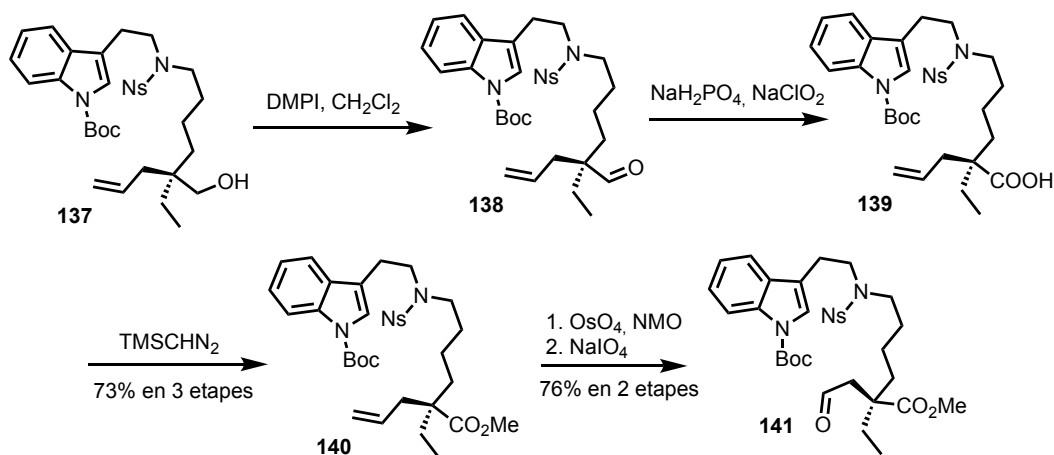


Figura 118

El procediment descrit a la literatura¹⁶ⁱ segueix amb una desprotecció de l'amina de **139** amb tiofenol en presència de carbonat de cesi, seguit de tractament àcid per promoure la ciclació diastereoselectiva intramolecular de Pictet-Spengler proporciona l'alcaloide kopsiyunnanina K.

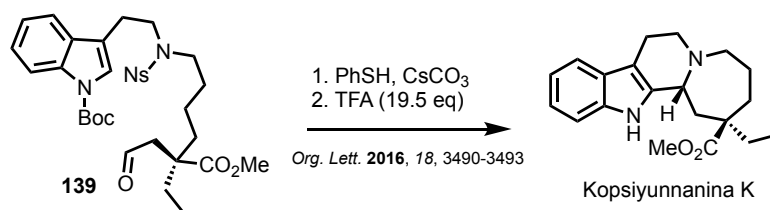


Figura 119

A continuació s'esquematitza la síntesi formal enantioselectiva de la kopsiyunnanina K, descrita en la present tesi doctoral.

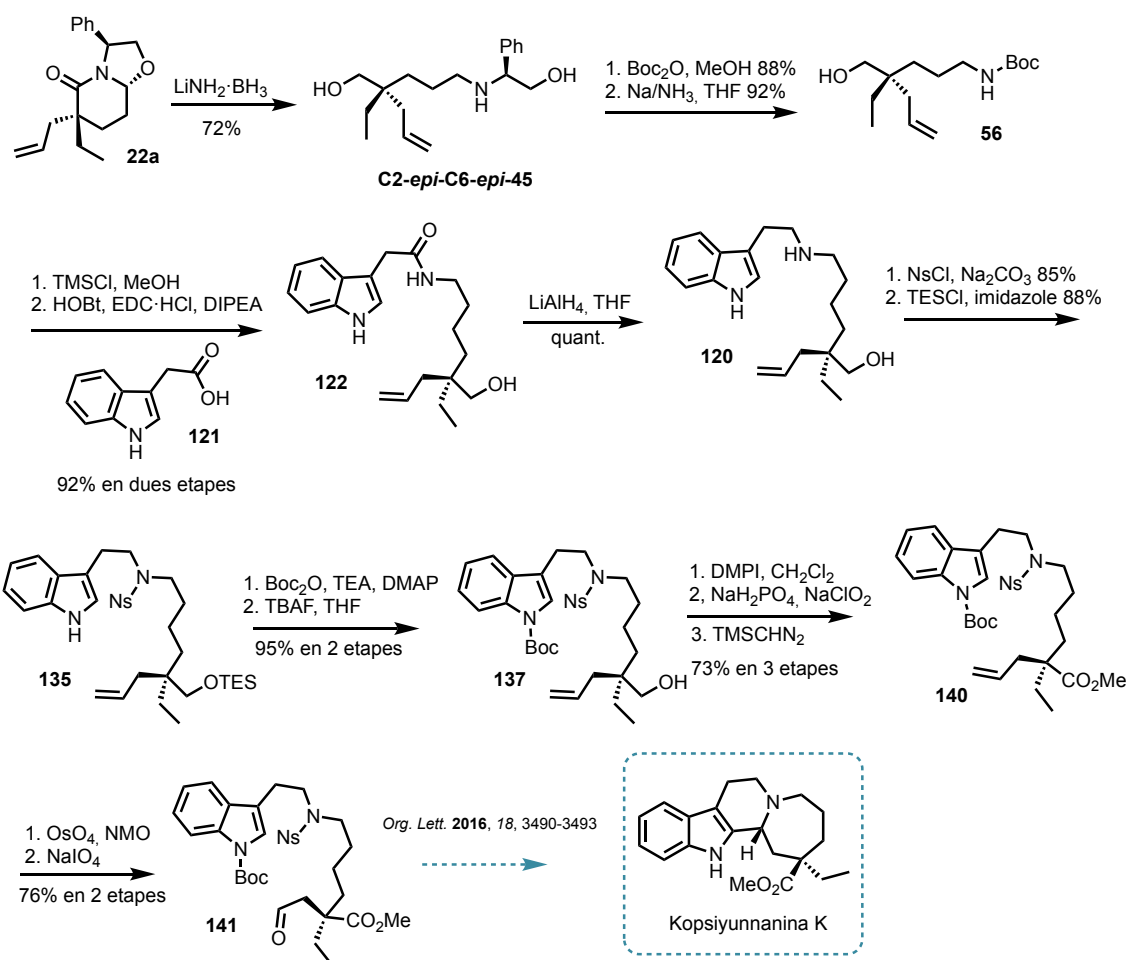


Figura 120

3.3 Inhibició dels virus del Zika i el Dengue utilitzant derivats d'alcaloides indòlics

Els flavivirus, pertanyents a la família de *Flaviviridae*, són virus de dimensió petita que presenten una estructura embolcallada, és a dir, formen una membrana que envolta la cèl·lula hoste al infectar-la. Dos dels patògens humans més significatius actualment formen part d'aquesta família, els virus del dengue (DENV) i del Zika (ZIKV). La seva

transmissió ocórrer a través d'un artròpode infectat, principalment el mosquit *Aedes*, que es troba present en zones com Àfrica, sud-est asiàtic, Amèrica i illes del Pacífic.⁷⁷ Addicionalment, s'han reportat altres formes de propagació del virus com la transmissió sexual⁷⁸ o a través de la llet materna.⁷⁹

El DENV, un dels arbovirus (virus transmesos per artròpodes) més notoris, és responsable de més de 300 milions d'infeccions anuals⁸⁰ i es troba de forma més comú en les àrees tropicals i subtropicals. En la majoria de casos el virus causa símptomes com cefalees, febre, artràlgia i miàlgia. Tot i així, en condicions extremes pot causar la febre hemorràgica del dengue, la qual pot evolucionar cap el síndrome de xoc del dengue i la mort.⁸¹ Existeixen quatre serotips virals de dengue (DENV1, DENV2, DENV3 i DENV4) els quals circulen juntament amb altres flavivirus, incloent el ZIKV.⁸²

El virus del ZIKV es va aïllar per primer cop el 1947 a un bosc tropical d'Uganda i ha estat el responsable de tres grans brots epidèmics (illes de Yap 2007, polinèsia francesa 2013 i Brasil 2015) arribant a nivells d'infecció pandèmics. L'1 de febrer de 2016 la OMS va considerar el virus del Zika com a una Emergència de Salut Pública d'Importància Internacional (ESPII).⁸³ Tot i que el virus causa infeccions asimptomàtiques en la majoria de casos, el seu contagi s'ha relacionat amb desordres neurològics, incloent microcefàlies i la malaltia autoimmune del síndrome de Guillain-Barré.⁸⁴

Actualment, existeix una vacuna aprovada contra el DENV, coneguda com dengvaxia, que ha demostrat millorar la resposta immunològica en persones prèviament infectades pel virus. Nogensmenys, aquesta vacuna presenta grans limitacions, doncs si és aplicada en persones que no han patit el dengue anteriorment, i s'infecten amb el virus per primer cop, augmenta el risc d'experimentar els símptomes severos de la malaltia.⁸⁵

⁷⁷ Kazmi, S. S.; Ali, W.; Bibi, N.; Nouroz, F. *J. Biol. Res.-Thessaloniki* **2020**, *27*, 5.

⁷⁸ Ferdousi, T.; Cohnstaedt, L. W.; McVey, D. S.; Scoclio, C. M. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 7253.

⁷⁹ Blohm, G. M.; Lednicky, J. A.; Márquez, M.; White, S. K.; Loeb, J. C.; Pacheco, C. A.; Nolan, D. J.; Paisie, T.; Salemi, M.; Rodriguez-Morales, A. J.; Morris, J. G.; Jr Pulliam, J. R. C.; Paniz-Mondolfi, A. E. *Clin. Infect. Dis.* **2018**, *66*, 1120-1121.

⁸⁰ Begum, F.; Das, S.; Mukherjee, D.; Mal, S.; Ray, U. *Viruses*, **2019**, *11*, 1136-1154.

⁸¹ a) Pang, X.; Zhang, R.; Cheng, G. *Virol. Sin.* **2017**, *32*, 16-22. b) Hott, E. D.; Oliveira, M. F.; Nunes, P. C. G.; Nogueira, R. M. R.; Valls-de-Souza, R.; Da Poian, A. T.; Weyrich, A. S.; Zimmerman, G. A.; Bozza, F. A. *J. Thromb. Haemost.* **2013**, *11*, 951-962.

⁸² Borchering, R. K.; Huang, A. T.; Mier-y-Teran-Romero, L.; Rojas, D. P.; Rodriguez-Barraguer, I.; Katzelnick, L. C.; Martinez, S. D.; King, G. D.; Clinkovich, S. T.; Lessler, J.; Cummings, D. A. T. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 5730.

⁸³ Baud, D.; Gubler, D. J.; Schaub, B.; Lanteri, M. C.; Musso, D. *Lancet*, **2017**, *390*, 2099-2109.

⁸⁴ Leung, C. *J. Med. Virol.* **2020**, *92*, 2938-2945.

⁸⁵ Thomas, D. J.; Yoon, I. K. *Hum. Vaccin. Immunother.* **2019**, *15*, 2295-2314.

Per altra banda, a dia d'avui no existeix cap vacuna contra el virus del Zika. Tal i com s'ha comentat anteriorment, les infeccions de ZIKV es produeixen en àrees endèmiques de DENV, fet que dificulta el desenvolupament de vacunes degut a la reactivitat serològica creuada entre els dos virus.

Per tant, desenvolupar un tractament efectiu contra els dos flavivirus és de vital importància per a la lluita contra el DENV i el ZIKV. Durant els últims anys, la comunitat científica ha bolcat els seus esforços en identificar potents molècules antivirals contra els dos virus. Aquests compostos poden tenir com a objectiu proteïnes virals (actuació directe contra el virus) o bé factors cel·lulars (actuació a través de la cèl·lula hoste).⁸⁶

Diversos estudis de cribratge⁸⁷ varen demostrar que certs compostos eren capaços d'interaccionar amb varies proteïnes virals. Tot i els resultats prometedors, s'han de tenir en consideració les limitacions que presenta l'ús d'aquests compostos, doncs és recurrent que esdevinguin mutacions del genoma viral que deriven en soques del virus resistents al potencial fàrmac. D'altra banda, l'ús de molècules que actuen a través de la cèl·lula hoste permet evitar que el virus generi resistència contra el compost utilitzat per combatre'l.⁸⁸ Diferents compostos com la cloroquina, el bertozim i el lovastatin han mostrat activitat antiviral contra els virus del ZIKV i el DENV, tot i així, la seva administració en pacients durant assaigs clínics no va resultar en la millora dels símptomes.⁸⁹ Considerant tot l'exposat és evident la necessitat de desenvolupar nous compostos capaços de combatre aquests dos flavivirus de forma eficaç.

Durant les últimes dècades la ciència ha evolucionat cap a una major interdisciplinarietat, interconnexió i col·laboració. Dins d'aquest context de recerca la *European Cooperation Science and Technology (COST)* ha creat un espai on permet als investigadors acadèmics, d'indústria i de sectors públics i privats treballar conjuntament per tal de trobar solucions

⁸⁶ Per a més informació sobre les interaccions cèl·lula hoste-virus veure: Hoenen, T.; Groseth, A. *Cell* **2022**, *11*, 804.

⁸⁷ a) Sacramento, C. Q.; Melo, G. R.; Freitas, C. S.; Rocha, N.; Hoelz, L. V. B.; Miranda, M.; Fintelman-Rodrigues, N.; Marttorelli, A.; Ferreira, A. C.; Barbosa-Lima, G.; Abrantes, J. L.; Vieira, Y. R.; Bastos, M. M.; Volotao, E. M.; Nunes, E. P.; Tschoeke, D. A.; Leomil, L.; Loiola, E. C.; Trindade, P.; Rehen, S. K.; Bozza, F. A.; Bozza, P. T.; Boechat, N.; Thompson, F. L.; Filippis, A. M. B.; Brüning, K.; Souza, T. M. L. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 40920. b) Whitby, K.; Pierson, T. C.; Geiss, B.; Lane, K.; Engle, M.; Zhou, Y.; Doms, T. W.; Diamond, M. S.; *J. Virol.* **2005**, *79*, 8698-8706.

⁸⁸ Plummer, E.; Buck, M. D.; Sanchez, M.; Greenbaum, J. A.; Turner, J.; Grewal, R.; Klose, R.; Sampath, A.; Warfield, K. L.; Peters, B.; Ramstedt, U.; Shresta, S. *J. Virol.* **2015**, *89*, 5594-5601.

⁸⁹ a) Low, J. G. H.; Ooi, E. E.; Vasudevan, S. G. *J. Infect. Dis.* **2017**, *215*, S96-S102. b) Choy, M. M.; Zhang, S. L.; Costa, V. V.; Tang, H. C.; Horrevorts, S.; Ooi, E. E. *PLoS. Negl. Trop.* **2015**, *9*, e0004058.

als problemes que causen un major impacte a la població. Segons les últimes dades s'han finançat 669 projectes dels quals se n'han beneficiat 92.280 de participants. Un d'aquests projectes va ser el "COST Action CM - 1407 Challenging Organic Synthesis Inspired by Nature: from Natural Product Chemistry to Drug Discovery", en el qual hi participaven diferents grups de recerca de disciplines variades.

El nostre grup de recerca, participant del projecte COST Action CM-1407, va proveir compostos derivats d'alcaloides indòlics que contenen una estructura d'oxazolopiperidona diferentment substituïda a l'Institut de Recerca Mèdica de Rega a Bèlgica per a que es portessin a terme assaigs contra els virus del ZIKV i el DENV. Es varen realitzar diferents assaigs antivirals *in vitro*, en els quals varis compostos varen mostrar una possible interferència de la replicació de RNA dels virus.

Els compostos indòlics que varen ser testats contra els virus del DENV i el ZIKV es van sintetitzar en la Tesis Doctoral de Begoña Checa en el context de la síntesi enantioselectiva d'alcaloides pertanyents al grup de l'ervatamina-silicina⁹⁰ a partir de lactames d'oxazolopiperidona derivades de l'(*R*)-fenilglicinol.

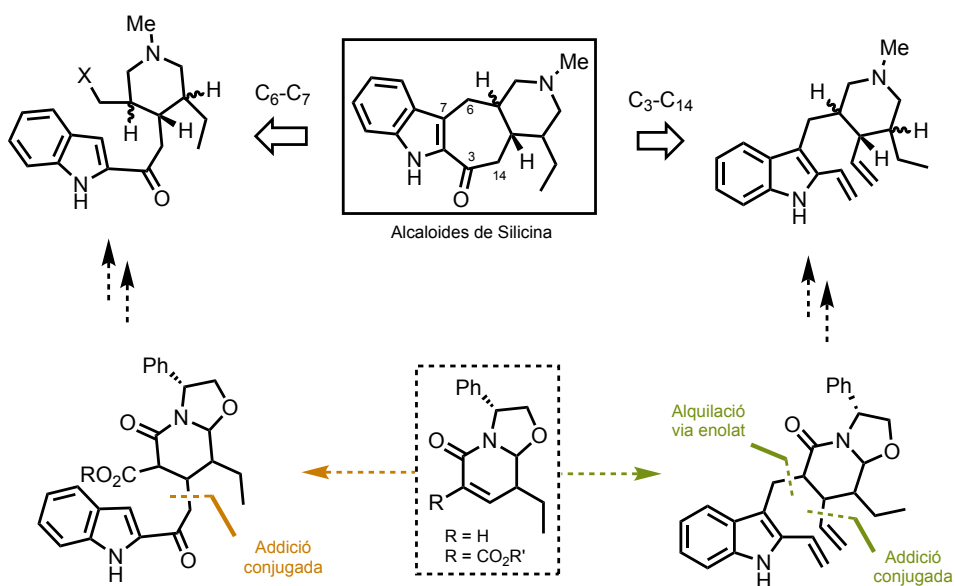


Figura 121

⁹⁰ a) Amat, M.; Checa, B.; Llor, N.; Pérez, M.; Bosch, J. *European J. Org. Chem.* **2011**, 5:898-907. b) Amat, M.; Checa, B.; Llor, N.; Molins, E.; Bosch, J. *Chem. Comm. (Camb)* **2009**, 20:2935-7. c) Amat, M.; Llor, N.; Checa, B.; Molins, E.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2010**, 75:178-89.

En la següent figura es mostren els compostos avaluats:

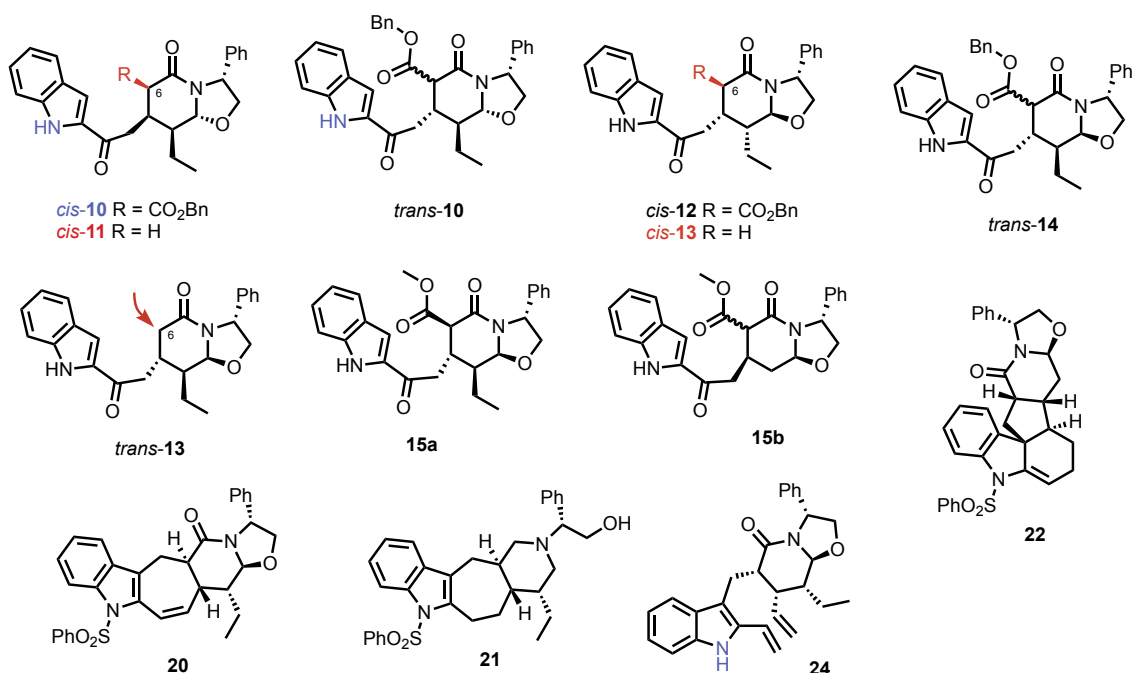


Figura 122

El primer assaig biològic es va realitzar amb la intenció d'avaluar la citotoxicitat i l'activitat antivírica dels compostos derivats d'alcaloides indòlics. Per a poder-ho dur a terme es van utilitzar cèl·lules (Vero) de ronyó de mono verd africà i es varen infectar amb soques de DENV2 NGC i ZIKV MR766 en presència dels compostos sintetitzats. Els assaigs de citotoxicitat els varen dur a terme en paral·lel a aquests. Els compostos es varen poder dividir en tres grups diferents segons la seva activitat antivírica i perfil citotòxic. Els compostos **22**, **20**, *trans-14* i *cis-12* varen mostres bona activitat contra el DENV2 (EC_{50} , 0.3-5.9 μM) però baixa, o cap, inhibició pel ZIKV ($36.2 \pm 6.5 \mu\text{M}$). Per altra banda, els compostos *trans-13*, *cis-13* i *cis-11*, als quals els hi manca un substituent benziloxi a la posició C-6 (evidenciat en vermell a la Figura X), van presentar activitat contra el DENV (1.1-10.9 μM) i el ZIKV (3.3-7.3 μM) però també una pronunciada citotoxicitat ($CC_{50} < 40 \mu\text{M}$). Finalment, els compostos *cis-10* i *trans-10* varen presentar bona activitat contra els dos virus (0.4-2.7 μM i 0.2-12.0 μM pel DENV i el ZIKV respectivament) i no van mostrar citotoxicitat durant els assaigs realitzats. El compost **24**, anàleg de *cis-10* i *trans-10* sense el grup sulfonamida al nitrogen de l'indole (evidenciat en blau a la Figura X), va mostrar resultats similars. En el cas de l'anàleg **21**, el qual ha patit una reacció d'obertura de l'anell d'oxazolidina, presenta una menor activitat contra el virus del DENV ($37.1 \pm 6.0 \mu\text{M}$). A més a més, els compostos **15a** i **15b**, anàlegs de

cis-**12** i *trans*-**14** als qual els hi manca el grup etil i tenen un grup èster metílic a la posició C-6 en lloc de l'èster benzílic, varen mostrar una citotoxicitat més elevada i una menor activitat antiviral contra el DENV. L'estereoquímica de la posició C-7 sembla afectar als nivells de citotoxicitat de les molècules **15a** (50% concentració citotòxica [CC₅₀] > 100 μM) i **15b** (CC₅₀: 41.8 ± 9.8 μM). Finalment, els compostos *cis*-**10** i *cis*-**12** amb configuracions relatives C-7/C-8 *cis* i C-8/C-8a *trans* (evidenciat en taronja a la Figura X) va mostrar una millor activitat antivírica per la disposició dels substituents de *cis*-**12**.

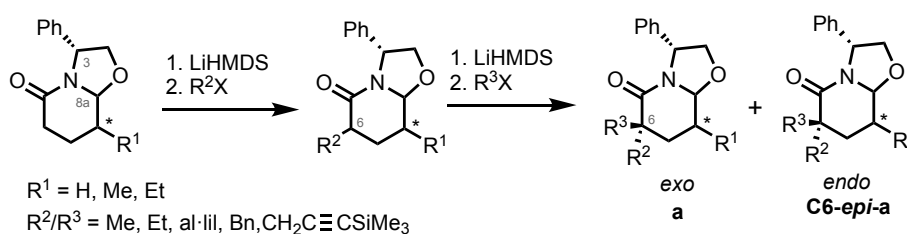
Per tal d'aprofundir en l'estudi d'aquests derivats indòlics es varen seleccionar els compostos **22** i *trans*-**14** per realitzar més assaigs biològics. Es varen escollir aquests dos compostos pel seu bon índex de selectivitat i l'absència de problemes de solubilitat. Ambdós compostos no varen presentar citotoxicitat cel·lular en les diferents cèl·lules que varen ser testades i varen inhibir la replicació viral a baix nivell micro-molar.

Per tal de determinar l'espectre d'activitat, els compostos **22** i *trans*-**14** es varen testar contra diferents soques de clíniques i de laboratori de DENV en cèl·lules Vero. Ambdues molècules varen presentar una millor activitat en vers als experiments provinents de l'aïllament clínic (EC₅₀, 0.6-0.9 μM) que a les soques provinents del laboratori (EC₅₀, 2.2-6.0 μM). També es varen realitzar assaigs per determinar l'activitat antivírica dels dos compostos contra tres soques de ZIKV (la línia de laboratori MR766 i les clínicament aïllades PRVAVC59 i FLR). Els assaigs van resultar negatius en quant a activitat antivírica realitzats amb cèl·lules Vero (EC₅₀ > 100 μM). Quan els compostos **22** i *trans*-**14** es van avaluar en les línies cel·lulars derivades d'humans els resultats foren una alta activitat antivírica per les cèl·lules Jeg3 (EC₅₀ 0.2-1.2 μM) i A549 (EC₅₀ 0.1-0.6 μM) a nivell micro-molar. En el cas de les cèl·lules Huh (EC₅₀ > 100 μM) no es va observar activitat contra el virus del ZIKV, suggerint un perfil víric dependent del tipus de cèl·lula.

A mode de recapitulació, s'ha desenvolupat un estudi per determinar els perfils d'activitat antivírica de diferents derivats d'alcaloides indòlics contra els virus del dengue i el zika. Varis d'aquets compostos han mostrat una prometedora activitat contra els diferents serotipus del DENV en varies línies de tipus cèl·lula-hoste. Addicionalment, es va observar una activitat inhibidòria amb dependència cel·lular en diferents soques de ZIKV. No es va observar activitat en altres tipus de virus com VIH, grip comú o coronavirus, fet que indica que aquest tipus de molècules són inhibidors específics per aquests dos tipus de flavivirus.

Capítol IV. Conclusions

1. S'ha realitzat un estudi en la formació estereoselectiva de centres quaternaris a la posició C-6 de lactames derivades del fenilglicinol amb configuracions relatives *cis/trans* H-3/H-8a, amb la possibilitat de contenir un altre estereocentre a la posició C-8 d'un grup metil o etil. En ambdós casos la reacció d'alquilació esdevé preferencialment per la cara diastereofacial *exo* del sistema bicíclic, excepcionalment l'alquilació de les lactames **13a** i **19b**, contenint un al·lil a la posició C-6, esdevé per la cara *endo* del sistema bicíclic.

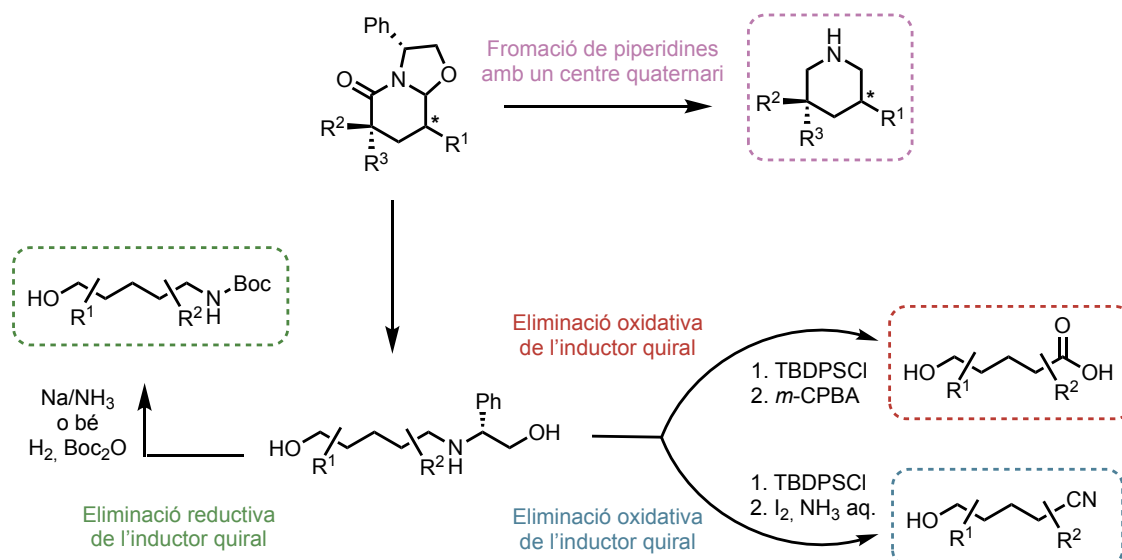


2. Es va dur a terme la doble obertura reductiva, així com la corresponent eliminació de l'inductor quiral per tal d'obtenir *building blocks* lineals contenint un estereocentre quaternari a la seva estructura.

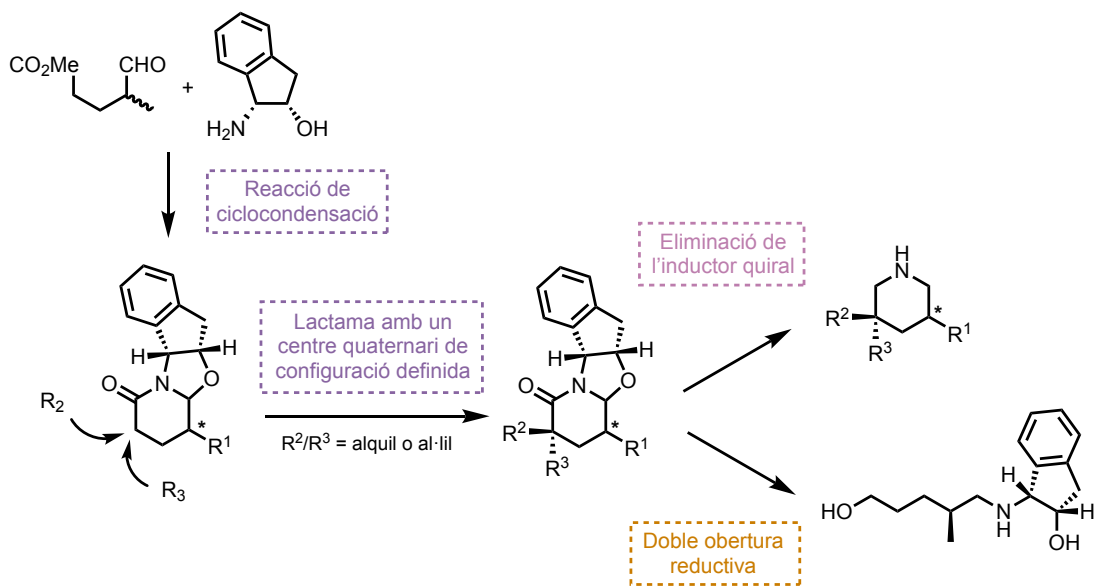
L'eliminació reductiva de l'inductor quiral es va realitzar amb un tractament de sodi metàl·lic en amoníac per tal de poder mantenir les possibles insaturacions dels compostos. En els casos en els que el compost conté un grup benzil es va dur a terme l'eliminació reductiva a través d'una reacció d'hidrogenació en pal·ladi sobre carboni.

L'eliminació oxidativa de l'inductor quiral va proporcionar de 5-hidroxinitrils, quan es realitzava un tractament amb iode molecular i amoníac, i 5-hidroxiàcids, quan reaccionava amb àcid *meta*-cloroperbenzoic, diferentment funcionalitzats.

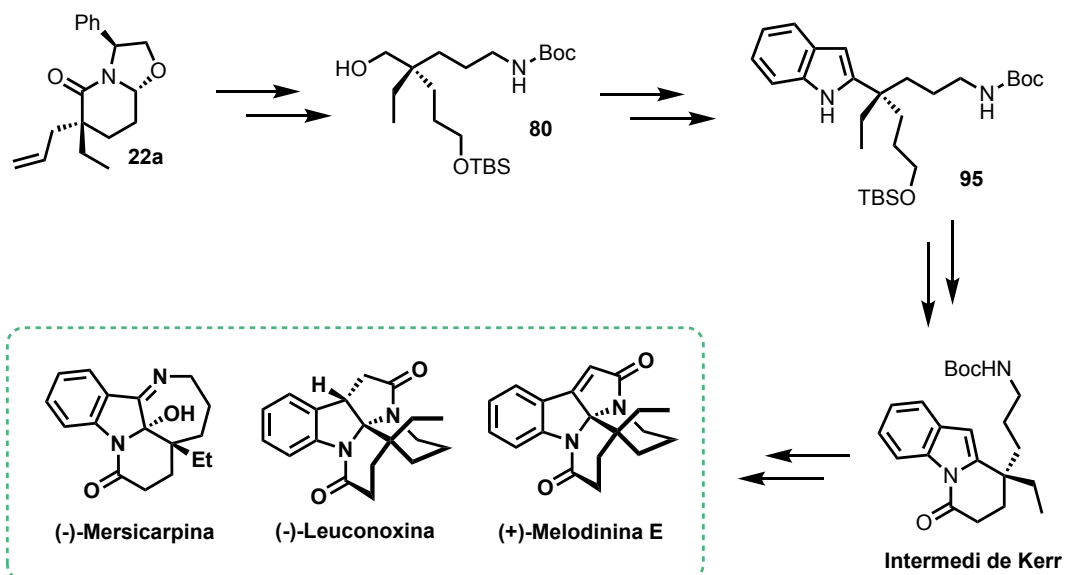
3. Es van preparar diversos isòmers d'una piperidina la qual contenia un centre quaternari a la posició C-3 i un segon estereocentre a la posició C-5 a partir de lactames derivades del fenilglicinol.



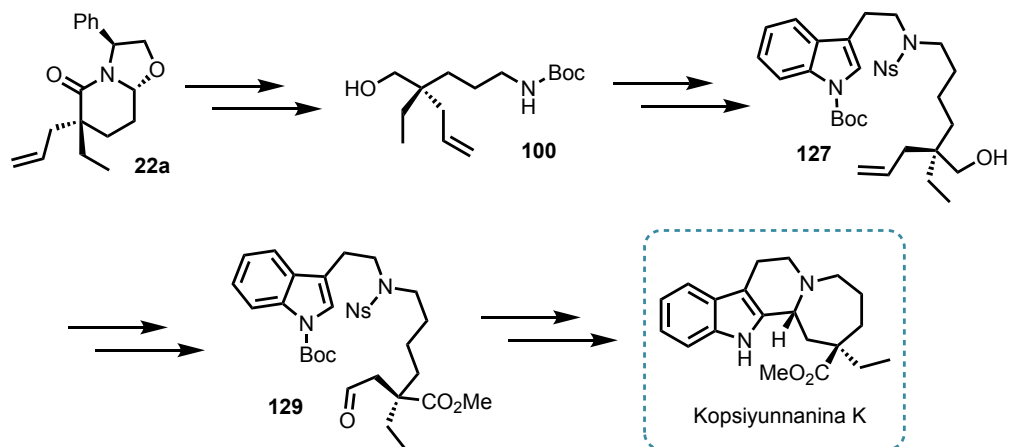
4. Es van preparar diverses lactames derivades de l'(1*R*, 2*S*)-aminoindanol i es va realitzar un estudi sobre el seu comportament en reaccions d'alquilació estereoselectiva, observant-se una preferència de l'agent alquilant per entrar per la cara *endo* de la lactama. Addicionalment, es va realitzar una eliminació reductiva de l'inductor quiral per tal d'obtenir la corresponent piperidina diferentment substituïda. A més a més, es va dur a terme una reacció de doble obertura reductiva obtenint-se el compost lineal.



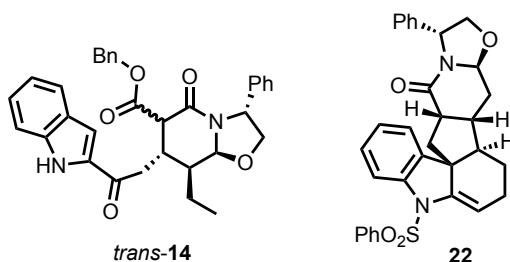
5. El valor sintètic dels *building blocks* acíclics contenint un estereocentre quaternari es va posar de manifest al completar la síntesi asimètrica de l'intermedi de Kerr de manera satisfactòria a partir d'una lactama derivada de l'(*S*)-fenilglicinol. L'obtenció de l'intermedi de Kerr implica també l'assoliment de les síntesis formals dels alcaloides indòlics monoterpènics (-)-mersicarpina, (-)-leuconoxina i (+)-melodinina E.



6. A partir de la mateixa lactama derivada de l'(*S*)-fenilglicinol **22a** es va dur a terme la síntesi formal asimètrica de la kopsiyunnanina K. Demostrant, una altra vegada, el potencial sintètic de les lactames derivades del fenilglicinol i els seus corresponents *building blocks* acíclics.

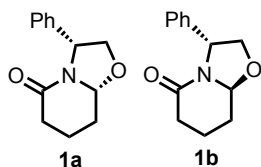


7. Es varen proveir i sintetitzar diversos compostos derivats d'alcaloides indòlics per tal d'analitzar contra els virus del DENV i el ZIKV. Dos d'ells, els compostos *trans*-**14** i **22**, varen mostrar en una interessant activitat biològica contra els dos virus i una baixa citotoxicitat en els diferents estudis que es van realitzar.



Capítol V. Part experimental

[3*R*,8*aR*(and 8*aS*)]-5-Oxo-3-phenyl-2,3,6,7,8,8*a*-hexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (**1a** and **1b**)



A solution of *R*-phenylglycinol (8.71 g, 63.5 mmol) and methyl 4-methyl-5-oxopentanoate (9.92 g, 76.2 mmol) in toluene (175 mL) with molecular sieves 4Å (6.2 g) was heated to reflux (110°C) for 24 h, using a Dean-Stark apparatus. After cooling to room temperature, the molecular sieves 4Å were decanted and the solution was concentrated. Then, diethyl ether was added and washed with saturated aqueous NH₄Cl and saturated aqueous NaCl. The solution was then extracted with diethyl ether and the combined organic extracts were dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated to give an isomeric mixture (8:2 ratio) of lactams *cis*-**1a** and *trans*-**1b** (12.7 g) as a brown oil.

To a solution of the isomeric lactams **1a** and **1b** (12.7 g, 58.3 mmol) in CH₂Cl₂ (865 mL), trifluoroacetic acid (31.6 mL, 554 mmol) was added and the resulting mixture was stirred at room temperature for 72 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO₃. Then, the mixture was extracted three times with CH₂Cl₂ and the combined organic extracts were dried over anhydrous MgSO₄ and filtered. Finally, the solution was concentrated and the resulting residue was purified by chromatography on silica gel (gradient from 3:7 hexane/EtOAc to 9:1 hexane/EtOAc) to give pure *trans*-**2b** (10.6 g, 84%) and *cis*-**1b** (600 mg, 5%).

Spectroscopic data for **1a**:

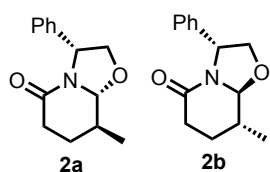
IR (film) ν 1653 (NCO) cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, COSY, g-HSQC) δ 1.77 (m, 2H, H-7 and H-8), 2.05 (m, 1H, H-7), 2.26 (ddd, J = 18.5, 11.0, 7.0 Hz, 1H, H-6), 2.36 (m, 2H, H-6, H-8), 4.01 (dd, J = 9.0, 1.5 Hz, 1H, H-2), 4.15 (dd, J = 9.0, 7.0 Hz, 1H, H-2), 4.85 (dd, J = 9.5, 3.4 Hz, 1H, H-8*a*), 4.92 (dd, J = 7.0, 1.5 Hz, 1H, H-3), 7.30 (m, 5H, ArH); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 17.6 (C-7), 28.0 (C-8), 30.8 (C-6), 58.7 (C-3), 73.7 (C-2), 88.9 (C-8*a*), 126.4 and 128.6 (C-*o*, C-*m*), 127.6 (C-*p*), 141.6 (C-*ipso*), 167.6 (NCO); $[\alpha]^{22}_{\text{D}}$ -66.3 (c 1.0, EtOH); $[\alpha]^{22}_{\text{D}}$ -45.8 (c 2.2, CH₂Cl₂).

Spectroscopic data for **1b**:

IR (film) ν 1646 (NCO) cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, COSY, g-HSQC) δ 1.53 (dddd, J = 13.5, 12.5, 9.0, 3.5 Hz, 1H, H-8), 1.75 (m, 1H, H-7), 1.98 (m, 1H, H-7), 2.34 (ddd, J = 18.0, 11.5, 6.5 Hz, 1H, H-6), 2.36 (m, 1H, H-8), 2.51 (dd, J = 18.0, 6.0 Hz, 1H,

H-6), 3.76 (dd, $J = 9.0, 8.0$ Hz, 1H, H-2), 4.50 (dd, $J = 9.0, 8.0$ Hz, 1H, H-2), 5.02 (dd, $J = 9.0, 5.0$ Hz, 1H, H-8a), 5.28 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-3), 7.32 (m, 5H, ArH); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 16.7 (C-7), 28.1 (C-8), 31.0 (C-6), 57.8 (C-3), 72.2 (C-2), 88.5 (C-8a), 126.0 and 128.7 (C-*o*, C-*m*), 127.5 (C-*p*), 139.6 (C-*ipso*), 169.0 (NCO); $[\alpha]^{22}_{\text{D}} - 122.0$ (c 1.0, EtOH); $[\alpha]^{22}_{\text{D}} - 90.8$ (c 0.6, CH_2Cl_2).

[3*R*,8*S*,8*aR*(and 8*aS*)]-8-Methyl-5-oxo-3-phenyl-2,3,6,7,8,8*a*-hexahydro-5*H*-oxazol[3,2-*a*]pyridine (**2a** and **2b**)



A mixture of racemic oxoester **1**¹³ (565 mg, 3.92 mmol), (*R*)-phenylglycinol (537 mg, 3.92 mmol) and anhydrous Na_2SO_4 (2.17 g, 15.3 mmol) in Et_2O (10 mL) was stirred at 0 °C for 5 h. The resulting suspension was filtered, and the filtrate was concentrated. The residue was heated at 90°C for 5 h under vacuum (10-15 mm Hg). Flash column chromatography on deactivated silica gel (deactivation hexane/ Et_3N 7:3; gradient from 7:3 hexane/ EtOAc to 100% EtOAc) of the residue afforded lactam **2a** (670 mg, 74%) and its diastereoisomer **2b** (85 mg, 9%; ratio 89:11 *exo/endo*).

Spectroscopic data for **2a**:

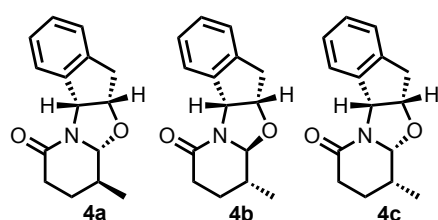
IR (film) ν 1658 (NCO) cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC) δ 1.20 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH_3), 1.46-1.58 (m, 1H, H-7), 1.88-1.94 (m, 1H, H-7), 1.95-2.00 (m, 1H, H-8), 2.28-2.44 (m, 2H, H-6), 4.00 (dd, $J = 8.8, 1.2$ Hz, 1H, H-2), 4.13 (dd, $J = 8.8, 6.4$ Hz, 1H, H-2), 4.43 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-8a), 4.92 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-3), 7.21-7.40 (m, 5H, ArH); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 16.6 (CH_3), 26.9 (C-7), 31.4 (C-6), 34.5 (C-8), 59.1 (C-3), 73.7 (C-2), 93.5 (C-8a), 126.3 and 128.4 (C-*o*, C-*m*), 127.4 (C-*p*), 141.5 (C-*ipso*), 167.3 (NCO); $[\alpha]^{22}_{\text{D}} - 43.7$ (c 1.0, MeOH); **HRMS** (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 232.1332; found 232.1325; **Anal.** Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: C, 72.70; H, 7.41; N, 6.06. Found: C, 72.66; H, 7.20; N, 5.98.

Spectroscopic data for **2a**:

IR (film) ν 1658 (NCO) cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC) δ 1.18 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, CH_3), 1.42-1.63 (m, 1H, H-7), 1.65-1.71 (m, 1H, H-8), 1.80-1.85 (m, 1H, H-7), 2.34-2.44 (m, 1H, H-6), 2.53 (dd, $J = 18.0, 6.0$ Hz, 1H, H-6), 3.75 (dd, $J = 9.0, 7.8$

Hz, 1H, H-2), 4.47 (dd, $J = 9.0, 7.8$ Hz, 1H, H-2), 4.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-8a), 5.25 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-3), 7.20-7.45 (m, 5H, ArH); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 17.1 (CH_3), 25.9 (C-7), 31.5 (C-6), 34.9 (C-8), 58.4 (C-3), 72.4 (C-2), 93.7 (C-8a), 126.1 and 128.7 (C-*o*, C-*m*), 127.5 (C-*p*), 139.5 (C-*ipso*), 168.7 (NCO); $[\alpha]_D^{22}$ -115.3 (c 1.0, MeOH); **Anal.** Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: C, 72.70; H, 7.41; N, 6.06. Found: C, 72.56; H, 7.35; N, 5.81.

(1*S*,5*aR*,10*aS*,11*aR*)-, (1*R*,5*aR*,10*aS*,11*aS*)- and (1*R*,5*aR*,10*aS*,11*aR*)-1-Methyl-4-oxo-1,2,3,4,5*a*,10,10*a*,11*a*-octahydroindeno[1',2':4,5]oxazolo[3,2-*a*]pyridine (**4a**, **4b** and **4c**)



A solution of (1*R*,2*S*)-(+)-*cis*-1-amino-2-indanol (3.04 g, 20.62 mmol) and methyl 4-methyl-5-oxopentanoate, 2.97 g, 20.62 mmol) in toluene (100 mL) was heated at 125°C for 24 h, using a Dean-Stark

apparatus. After cooling to room temperature, the solvent of the reaction was evaporated. Then, CH_2Cl_2 (80 mL) was added, and the organic phase was washed with a saturated NaHCO_3 solution and brine. The organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated. The resulting mixture was purified by flash column chromatography on deactivated silica gel (deactivation; hexane/ Et_3N 9:1; gradient from 8:2 hexane/ EtOAc to 100% EtOAc) to give pure lactam **4a** (2.63 g, 53%) as a light-yellow oil, lactam **4b** (1.13 g, 22%) as greenish-white crystals and lactam **4c** (1.13 g, 22%) as a dark green oil. Total yield 97%, d.r. **4a**:**4b**:**4c** of 54:23:23.

Spectroscopic data for **4a**:

IR (film) ν 2926, 1647, 753 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC) δ 1.04 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH_3), 1.34-1.49 (m, 1H, H-2), 1.56-1.65 (m, 1H, H-1), 1.79-1.86 (m, 1H, H-2), 2.35-2.49 (m, 2H, H-3), 3.19 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H, H-10), 4.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-11a), 4.76 (m, 1H, H-10a), 5.48 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, H-5a), 7.16-7.26 (m, 3H, H-Ar), 7.97 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-Ar); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 16.4 (CH_3), 26.9 (C-2), 31.4 (C-3), 34.1 (C-1), 36.4 (C-10), 64.6 (C-5a), 81.1 (C-10a), 93.1 (C-11a), 124.8 (C-Ar), 127.3 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.6 (C-Ar), 140.2 (C-Ar), 141.4 (C-Ar), 168.3 (CO); $[\alpha]_D^{22}$ -19.1 (c 1.0, CHCl_3); **HRMS** (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_2$, 244.1332; found, 244.1327.

Spectroscopic data for **4a**:

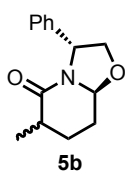
IR (film) ν 2927, 1651, 757 cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC) δ 1.08 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH_3), 1.34-1.45 (m, 1H, H-2), 1.59-1.77 (m, 3H, H-1, H-2), 2.35-2.53 (m, 2H, H-3), 3.15 (dd, $J = 17.6, 2.4$ Hz, 1H, H-10), 3.33 (dd, $J = 17.6, 7.0$ Hz, 1H, H-10), 4.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-11a), 5.04 (ddd, $J = 7.0, 6.8, 2.4$ Hz, 1H, H-10a), 5.89 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, H-5a), 7.29-7.30 (m, 3H, H-Ar), 7.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-Ar).

$^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 17.2 (CH_3), 26.1 (C-2), 31.4 (C-3), 34.9 (C-1), 38.7 (C-10), 62.7 (C-5a), 79.3 (C-10a), 90.1 (C-11a), 124.6 (C-Ar), 126.7 (C-Ar), 127.6 (C-Ar), 128.9 (C-Ar), 139.7 (C-Ar), 141.4 (C-Ar), 167.4 (CO); $[\alpha]^{22}_{\text{D}} -21.5$ (c 1.0, CHCl_3); **HRMS** (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_2$, 244.1332; found, 244.1328; **Mp** 105-106°C.

Spectroscopic data for **4a**:

IR (film) ν 2927, 1645, 750 cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC) δ 0.54 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.67-1.74 (m, 1H, H-2), 1.82-1.91 (m, 1H, H-2), 2.24-2.31 (m, 1H, H-1), 2.35-2.40 (m, 2H, H-3), 3.17 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H, H-10), 4.81 (ddd, $J = 5.6, 3.2, 2.4$ Hz, 1H, H-10a), 4.98 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, H-11a), 5.53 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, H-5a), 7.18-7.26 (m, 3H, H-Ar), 7.91-7.93 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-Ar); **$^{13}\text{C NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 9.1 (CH_3), 24.4 (C-2), 27.4 (C-3), 31.4 (C-1), 36.4 (C-10), 64.2 (C-5a), 81.1 (C-10a), 90.1 (C-11a), 124.7 (C-Ar), 127.3 (C-Ar), 128.3 (C-Ar), 128.3 (C-Ar), 140.2 (C-Ar), 141.2 (C-Ar), 168.1 (CO); $[\alpha]^{22}_{\text{D}} -19.2$ (c 1.0, CHCl_3); **HRMS** (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_2$, 244.1332; found, 244.1327.

(3*R*,6*S*,8*aS*)-6-Methyl-5-oxo-3-phenyl-2,3,6,7,8,8*a*-hexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]-pyridine (**5b**)



Operating as described for preparation of lactam **17b**, lactam **1b** (2.02 g, 9.28 mmol) in anhydrous THF (23.8 mL), LiHMDS (13.9 mL of a 1.0 M solution in THF, 13.9 mmol) in THF (77.1 mL) and methyl iodide (1.44 mL, 23.2 mmol) gave lactam **5b** (1.26 g, 59%) and its (**3*R*,6*R*,8*aS***) diastereoisomer C6-*epi*-**5b** (222 mg, 10%; ratio 85:15 *exo/endo*) after flash column chromatography (gradient from 9:1 hexane/EtOAc to 6:4 hexane/EtOAc).

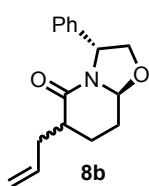
Spectroscopic data for **5b**:

IR (film) ν 1648 (NCO) cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC) δ 1.25 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3), 1.44-1.62 (m, 2H, H-7, H-8), 2.03 (m, 1H, H-7), 2.31-2.41 (m, 2H, H-6, H-8), 3.73 (dd, $J = 9.0, 8.1$ Hz, 1H, H-2), 4.48 (dd, $J = 9.0, 8.4$ Hz, 1H, H-2), 5.01 (dd, $J = 8.7, 4.5$ Hz, 1H, H-8a), 5.24 (t_{ap} , $J = 8.1$ Hz, 1H, H-3), 7.21-7.32 (m, 5H, ArH); **$^{13}\text{C NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 18.2 (CH_3), 26.0 (C-7), 28.2 (C-8), 37.0 (C-6), 58.0 (C-3), 72.7 (C-2), 88.7 (C-8a), 125.7 and 128.6 (C-*o*, C-*m*), 127.3 (C-*p*), 139.5 (C-*ipso*), 172.0 (NCO); $[\alpha]^{22}_{\text{D}} -104.7$ (*c* 1.0, MeOH); **Anal.** Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: C, 72.70; H, 7.41; N, 6.06. Found C, 72.31; H, 7.46; N, 5.97.

Spectroscopic data for C6-*epi*-**5b**:

IR (film) ν 1648 (NCO) cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC) δ 1.26 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3), 1.68 (m, 1H, H-7), 1.75 (m, 1H, H-8), 1.95 (m, 1H, H-7), 2.21 (m, 1H, H-8), 2.53 (m, 1H, H-6), 3.78 (dd, $J = 9.2, 8.0$ Hz, 1H, H-2), 4.46 (t_{ap} , $J = 8.5$ Hz, 1H, H-2), 5.00 (dd, $J = 7.6, 4.8$ Hz, 1H, H-8a), 5.26 (t_{ap} , $J = 8.0$ Hz, 1H, H-3), 7.23-7.35 (m, 5H, ArH); **$^{13}\text{C NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 17.6 (CH_3), 24.7 (C-7), 25.5 (C-8), 35.0 (C-6), 58.4 (C-3), 72.5 (C-2), 88.7 (C-8a), 126.4 and 128.9 (C-*o*, C-*m*), 127.7 (C-*p*), 140.0 (C-*ipso*), 172.6 (NCO); $[\alpha]^{22}_{\text{D}} -39.1$ (*c* 0.54, MeOH); **Anal.** Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: C, 72.70; H, 7.41; N, 6.06. Found: C, 72.33; H, 7.65; N, 5.85.

(*3R,6R,8aS*)-6-Allyl-5-oxo-3-phenyl-2,3,6,7,8,8a-hexahydro-5H-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (**8b**)



Cooled (-78°C) solution of LiHMDS (2.74 mL of a 1.0 M solution in THF, 2.74 mmol) in THF (15.2 mL) under an argon atmosphere. After, the solution was stirred at -78°C for 1 h, allyl bromide (0.4 mL, 4.57 mmol) was added, and stirring was continued at -78°C for 2h. The reaction mixture

was quenched with saturated aqueous NaCl. Then, the aqueous phase was extracted with EtOAc and CH_2Cl_2 , dried over MgSO_4 and concentrated. Flash column chromatography (gradient from 9:1 hexane/EtOAc to 8:2 hexane/EtOAc) of the residue delivered **8b** (231 mg, 49%), its (*3R,6S,8aS*) diastereoisomer C6-*epi*-**8b** (95 mg, 20%; ratio 7:3 *exo/endo*), and dialkylated compound **20**, (*3R,8aS*)-6,6-diallyl-5-oxo-3-phenyl-2,3,6,7,8,8a-hexahydro-5H-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (59 mg, 11 %).

Spectroscopic data for **8b**:

IR (film) ν 1650 (NCO) cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC) δ 1.46- 1.64 (m, 2H, H-7, H-8), 1.97 (m, 1H, H-7), 2.31-2.47 (m, 3H, H-6, H-8, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$), 2.60 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$), 3.70 (dd, $J = 9.0, 8.1$ Hz, 1H, H-2), 4.49 (dd, $J = 9.0, 8.1$ Hz, 1H, H-2), 4.98 (dd, $J = 8.8, 4.5$ Hz, 1H, H-8a), 5.03-5.12 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{}$), 5.25 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-3), 5.72 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 7.21-7.30 (m, 5H, ArH); **$^{13}\text{C NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 22.4 (C-7), 28.0 (C-8), 36.7 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$), 41.3 (C-6), 58.2 (C-3), 72.7 (C-2), 88.8 (C-8a), 117.4 ($\text{CH}_2=\text{}$), 125.7 and 128.6 (C-*o*, C-*m*), 127.3 (C-*p*), 135.0 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 139.4 (C-*ipso*), 170.8 (NCO); $[\alpha]^{22}_{\text{D}} -55.3$ (*c* 0.5, MeOH).

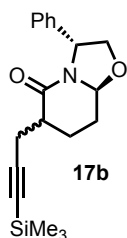
Spectroscopic data for C6-*epi*-**8b**:

IR (film) ν 1647 (NCO) cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC) δ 1.70 (m, 1H, H-8), 1.80-1.86 (m, 2H, H-7), 2.15-2.25 (m, 2H, H-8, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$), 2.45 (m, 1H, H-6), 2.69 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$), 3.77 (dd, $J = 9.0, 7.8$ Hz, 1H, H-2), 4.47 (dd, $J = 9.0, 7.8$ Hz, 1H, H-2), 5.01 (dd, $J = 7.8, 4.5$ Hz, 1H, H-8a), 5.04-5.14 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{}$), 5.25 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-3), 5.79 (dddd, $J = 16.8, 10.8, 8.4, 6.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 7.20-7.36 (m, 5H, ArH); **$^{13}\text{C NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 20.6 (C-7), 25.3 (C-8), 35.6 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$), 39.4 (C-6), 58.2 (C-3), 72.3 (C-2), 88.3 (C-8a), 117.0 ($\text{CH}_2=\text{}$), 126.1 and 128.6 (C-*o*, C-*m*), 127.4 (C-*p*), 136.4 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 139.5 (C-*ipso*), 171.0 (NCO); $[\alpha]^{22}_{\text{D}} -138.8$ (*c* 0.5, MeOH).

Spectroscopic data for **20**:

IR (film) ν 1643 (NCO) cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC) δ 1.58-1.78 (m, 2H, H-7, H-8), 1.83 (td, $J = 14.0, 2.7$ Hz, 1H, H-7), 2.03 (dd, $J = 13.5, 8.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$), 2.18 (dddd, $J = 12.6, 4.5, 4.5, 3.0$ Hz, 1H, H-8), 2.32 (dd, $J = 13.8, 7.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$), 2.47 (dm, $J = 13.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$), 2.52 (dm, $J = 13.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$), 3.71 (dd, $J = 9.0, 8.4$ Hz, 1H, H-2), 4.47 (dd, $J = 9.0, 7.8$ Hz, 1H, H-2), 4.87 (dd, $J = 9.0, 4.2$ Hz, 1H, H-8a), 5.04-5.13 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2=\text{}$), 5.19 (t_{ap} , $J = 8.1$ Hz, 1H, H-3), 5.58 (dddd, $J = 17.0, 10.2, 9.0, 6.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.80 (dddd, $J = 17.0, 9.0, 8.0, 8.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 7.24-7.32 (m, 5H, ArH); **$^{13}\text{C NMR}$** (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 24.9 (C-7), 25.8 (C-8), 42.7 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 43.6 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 44.8 (C-6), 58.7 (C-3), 73.0 (C-2), 89.0 (C-8a), 118.2 ($\text{CH}_2=\text{}$), 118.7 ($\text{CH}_2=\text{}$), 126.1 and 128.6 (C-*o*, C-*m*), 127.4 (C-*p*), 133.7 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 134.0 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 139.6 (C-*ipso*), 172.5 (NCO); $[\alpha]^{22}_{\text{D}} -14.5$ (*c* 0.5, MeOH).

(3*R*,6*R*,8*aS*)-5-Oxo-3-phenyl-6-[3-(trimethylsilyl)-2-propynyl]-2,3,6,7,8,8*a*-hexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (**17b**)



To a cooled (-78°C) solution of LiHMDS (7.03 mL of a 1.0 M solution in THF, 7.03 mmol) in THF (39 mL) was added a solution of lactam **1b** (1.02 g, 1.83 mmol) in THF (12 mL) under an argon atmosphere. After, the solution was stirred at -78°C for 1 h, 3-bromo-1-(trimethylsilyl)-1-propyne (1.92 mL, 11.7 mmol) was added, and stirring was continued at -78°C for 2h. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaCl. Then, the aqueous phase was extracted with EtOAc and CH₂Cl₂, dried over MgSO₄ and concentrated. Purification by flash column chromatography (gradient from 100% hexane to 7:3 hexane/EtOAc) gave lactam **17b** (811 mg, 53%), its (3*R*,6*S*,8*aS*) diastereoisomer C6-*epi*-**17b** (138 mg, 9%; ratio 85:15 *exo/endo*) and dialkylated compound (3*R*,8*aS*)-5-oxo-3-phenyl-6,6-bis[3-(trimethylsilyl)-2-propynyl]-2,3,6,7,8,8*a*-hexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine **21** (91 mg, 4%).

Spectroscopic data for **17b**:

IR (film) ν 2174 (C≡C), 1657 (NCO) cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC) δ 0.16 [s, 9H, (CH₃)₃], 1.54-1.64 (m, 1H, H-8), 1.91 (dddd, *J* = 14.1, 14.1, 11.5, 2.5 Hz, 1H, H-7), 2.11-2.18 (m, 1H, H-7), 2.40-2.46 (m, 1H, H-8), 2.46-2.53 (m, 1H, H-6), 2.69-2.71 (m, 2H, CH₂C≡), 3.73 (*t*_{ap}, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-2), 4.52 (*t*_{ap}, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-2), 5.02 (dd, *J* = 9.4, 4.4 Hz, 1H, H-8*a*), 5.25 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-3), 7.24-7.27 (m, 3H, ArH), 7.31-7.35 (m, 2H, ArH); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 0.1 [(CH₃)₃], 22.4 (C-7), 23.2 (CH₂C≡), 28.1 (C-8), 40.8 (C-6), 58.5 (C-3), 72.9 (C-2), 87.0 (≡CCH₂), 88.8 (C-8*a*), 103.9 (≡CSi), 125.7 and 128.8 (C-*o*, C-*m*), 127.5 (C-*p*), 139.3 (C-*ipso*), 169.7 (NCO); [α]²²_D +23.1 (*c* 1.01, MeOH); **HRMS** (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺ Calcd for C₁₉H₂₆NO₂Si 328.1727; found 328.1729.

Spectroscopic data for C6-*epi*-**17b**:

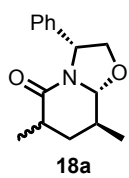
IR (film) ν 2174 (C≡C), 1655 (NCO) cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC) δ 0.15 [s, 9H, (CH₃)₃], 1.80-1.89 (m, 1H, H-8), 1.96-2.10 (m, 2H, H-7), 2.21-2.28 (m, 1H, H-8), 2.45 (dd, *J* = 16.9, 10.2 Hz, 1H, CH₂C≡), 2.54-2.60 (m, 1H, H-6), 2.83 (dd,

$J = 16.9, 3.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv$), 3.79 (dd, $J = 8.9, 7.9$ Hz, 1H, H-2), 4.47 (dd, $J = 8.9, 7.9$ Hz, 1H, H-2), 5.03 (dd, $J = 7.8, 4.6$ Hz, 1H, H-8a), 5.24 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-3), 7.24-7.28 (m, 3H, ArH), 7.32-7.3 (m, 2H, ArH); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 0.05 [$(\text{CH}_3)_3$], 21.2 (C-7), 22.2 ($\text{CH}_2\text{C}\equiv$), 25.7 (C-8), 39.2 (C-6), 58.4 (C-3), 72.4 (C-2), 86.5 ($\equiv\text{CCH}_2$), 88.5 (C-8a), 104.9 ($\equiv\text{CSi}$), 126.3 and 128.8 (C-*o*, C-*m*), 127.7 (C-*p*), 139.5 (C-*ipso*), 170.0 (NCO); $[\alpha]^{22}_{\text{D}} -179.3$ (c 1.02, MeOH); HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{Si}$ 328.1727; found 328.1731.

Spectroscopic data for **21**:

IR (film) ν 2175 (C=C), 1656 (NCO) cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , COSY, g-HSQC) δ 0.12 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$], 0.13 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$], 1.72-1.82 (m, 1H, H-8), 2.10-2.15 (m, 1H, H-7), 2.20-2.30 (m, 2H, H-7, H-8), 2.52-2.53 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv$), 2.54 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv$), 2.66 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv$), 3.67 (t_{ap} , $J = 8.4$ Hz, 1H, H-2), 4.46 (t_{ap} , $J = 8.4$ Hz, 1H, H-2), 4.99 (dd, $J = 9.6, 4.0$ Hz, 1H, H-8a), 5.13 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-3), 7.19-7.30 (m, 5H, ArH); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 0.01 [$(\text{CH}_3)_3$], 0.20 [$(\text{CH}_3)_3$], 25.0 (C-7), 26.0 (C-8), 28.7 ($\text{CH}_2\text{C}\equiv$), 29.7 ($\text{CH}_2\text{C}\equiv$), 45.0 (C-6), 59.3 (C-3), 73.0 (C-2), 87.8 ($\equiv\text{CCH}_2$), 88.7 ($\equiv\text{CCH}_2$), 89.0 (C-8a), 102.5 ($\equiv\text{CSi}$), 103.4 ($\equiv\text{CSi}$), 125.8 and 128.8 (C-*o*, C-*m*), 127.5 (C-*p*), 138.9 (C-*ipso*), 171.0 (NCO); $[\alpha]^{22}_{\text{D}} -42.3$ (c 0.63, MeOH); HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{NO}_2\text{Si}_2$ 438.2279; found 438.2281.

(3*R*,6*S*,8*S*,8*aR*)-6,8-Dimethyl-5-oxo-3-phenyl-2,3,6,7,8,8*a*-hexahydro-5*H*-oxazolo [3,2-*a*]pyridine (**18a**)

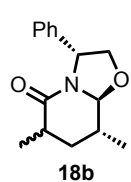


Operating as described for lactam **17b**, lactam **2a** (1.89 g, 8.15 mmol) in anhydrous THF (21 mL), LiHMDS (12.2 mL of a 1.0 M solution in THF, 12.23 mmol) in THF (68 mL) and iodomethane (1.3 mL, 20.38 mmol) gave lactams **18a** (1.14 g, 57%) as a dark yellow oil and a mixture of **18a** and its diastereomer C6-*epi*-**18a** (260 mg, 13%) as a light yellow oil after flash column chromatography on deactivated silica gel (deactivation; hexane/ Et_3N 9:1; 9:1 hexane/ EtOAc). Total yield 70%, d.r. was calculated via the NMR of the crude **18a**:C6-*epi*-**18a** 9:1.

Spectroscopic data for **18a**:

IR (film) ν 2930, 1657, 697 cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC) δ 1.16 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H, C6- CH_3), 1.19 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, C8- CH_3), 1.68-1.72 (m, 2H, H-7), 2.04-2.18 (m, 1H, H-8), 2.42-2.50 (m, 1H, H-6), 4.0 (dd, $J = 8.8, 1.2$ Hz, 1H, H-2), 4.13 (dd, $J = 8.8, 6.8$ Hz, 1H, H-2), 4.45 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-8a), 4.91 (dd, $J = 6.8, 1.2$ Hz, 1H, H-3), 7.21-7.33 (m, 5H, H-Ar); **$^{13}\text{C NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 16.9 (C8- CH_3), 18.8 (C6- CH_3), 31.0 (C-8), 34.7 (C-7), 35.2 (C-6), 58.8 (C-3), 74.0 (C-2), 93.6 (C-8a), 126.2 (C-Ar), 126.2 (C-Ar), 127.4 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 141.7 (C-Ar), 170.9 (CO); $[\alpha]^{22}_{\text{D}}$ -3.3 (*c* 1.0, CHCl_3); **HRMS** (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_2$, 246.1498; found, 246.1491.

(3*R*,6*S*,8*R*,8*aS*)-6,8-Dimethyl-5-oxo-3-phenyl-2,3,6,7,8,8*a*-hexahydro-5*H*-oxazolo-[3,2-*a*]pyridine (**18b**)

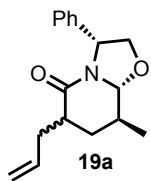


Operating as described for preparation of lactam **17b**, lactam **2b** (1.86 g, 8.03 mmol) in anhydrous THF (20.6 mL), LiHMDS (12.0 mL of a 1.0 M solution in THF, 12.0 mmol) in THF (66.8 mL) and methyl iodide (1.25 mL, 20.1 mmol) gave **18b** (295 mg, 15%) and a mixture of **18b** and its (3*R*,6*R*,8*R*,8*aS*) diastereoisomer *C6-epi-18b* (1.38 g, 70%; ratio 8:2 *exo/endo*) after flash column chromatography on deactivated silica gel (deactivation hexane/ Et_3N 9:1; gradient from 9:1 hexane/ EtOAc to 7:3 hexane/ EtOAc).

Spectroscopic data for **18b**:

IR (film) ν 1656 (NCO) cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC) δ 1.17 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{C-8}$), 1.25 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{C-6}$), 1.36 (m, 1H, H-7), 1.74 (m, 1H, H-8), 1.90 (ddd, $J = 13.7, 6.2, 2.9$ Hz, 1H, H-7), 2.45 (ddd, $J = 18.4, 13.7, 7.0$ Hz, 1H, H-6), 3.74 (dd, $J = 9.0, 7.8$ Hz, 1H, H-2), 4.47 (dd, $J = 9.0, 7.8$ Hz, 1H, H-2), 4.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-8a), 5.24 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-3), 7.23-7.27 (m, 3H, ArH), 7.31-7.35 (m, 2H, ArH); **$^{13}\text{C NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 17.1 ($\text{CH}_3\text{C-8}$), 18.3 ($\text{CH}_3\text{C-6}$), 34.6 (C-8), 35.0 (C-7), 37.2 (C-6), 58.4 (C-3), 72.7 (C-2), 93.9 (C-8a), 125.9 and 128.8 (C-*o*, C-*m*), 127.5 (C-*p*), 139.7 (C-*ipso*), 172.1 (NCO); $[\alpha]^{22}_{\text{D}}$ -136.1 (*c* 1.05, MeOH); **HRMS** (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ 246.1489; found 246.1489.

(3*R*,6*S*,8*R*,8*aS*)-6-Allyl-8-methyl-5-oxo-3-phenyl-2,3,6,7,8,8*a*-hexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (**19a**)



Operating as described for preparation of lactam **17b**, lactam **1a** (1.8 g, 7.8 mmol) in anhydrous THF (20 mL), LiHMDS (11.7 mL of a 1.0 M solution in THF, 12.0 mmol) in THF (65 mL) and MeI (1.21 mL, 19.5 mmol) gave **19a** (623 mg, 30%) and its (3*R*,6*R*,8*R*,8*aS*) diastereoisomer C6-*epi*-**19a** (142 mg, 7%; ratio 78:22 *exo/endo*) after flash column chromatography on deactivated silica gel (deactivation hexane/Et₃N 9:1; gradient from 9:1 hexane/EtOAc to 1:1 hexane/EtOAc). Additionally, compound (3*R*,8*S*,8*aR*)-6,6-diallyl-8-methyl-5-oxo-3-phenyl-2,3,6,7,8,8*a*-hexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (**22a**) was also obtained (16%) as a brownish-yellow oil.

Spectroscopic data for **19a**:

IR (film) ν 2922, 1656, 699 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC) δ 1.20 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH₃), 1.27-1.37 (m, 1H, H-7), 1.91-1.98 (m, 1H, H-7), 1.99-2.04 (m, 1H, H-8), 2.22-2.29 (m, 1H, =CHCH₂), 2.33-2.41 (m, 1H, C-6), 2.57-2.63 (m, 1H, =CHCH₂), 4.02 (dd, *J* = 9.2, 1.2 Hz, 1H, H-2), 4.15 (dd, *J* = 9.2, 6.8 Hz, 1H, H-2), 4.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-8*a*), 4.89 (dd, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 1H, H-3), 5.03-5.08 (m, 2H, CH₂=), 5.67-5.77 (m, 1H, CH₂=CH), 7.21-7.35 (m, 5H, H-Ar); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 16.0 (CH₃), 32.9 (C-7), 34.4 (C-8), 35.8 (=CHCH₂), 41.3 (C-6), 59.4 (C-3), 73.8 (C-2), 93.4 (C-8*a*), 117.2 (CH₂=), 126.4 (C-Ar), 126.4 (C-Ar), 127.5 (C-Ar), 128.3 (C-Ar), 128.3 (C-Ar), 135.8 (CH₂=CH), 141.6 (C-Ar), 168.9 (CO); [α]_D²² – 4.0 (*c* 1.3, CHCl₃); **HRMS** (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺ calcd. for C₁₇H₂₂NO₂, 272.1645; found, 272.1644.

Spectroscopic data for C6-*epi*-**19a**:

IR (film) ν 2933, 1651, 701 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC) δ 1.17 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH₃), 1.53-1.61 (m, 1H, H-7), 1.81-1.86 (m, 1H, H-7), 2.04-2.10 (m, 1H, H-8), 2.13-2.21 (m, 1H, =CHCH₂), 2.36-2.40 (m, 1H, H-6), 2.40-2.48 (m, 1H, =CHCH₂), 4.02 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H-2), 4.15 (dd, *J* = 9.2, 6.8 Hz, 1H, H-2), 4.45 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-8*a*), 4.92 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H-3), 4.99-5.03 (m, 2H, CH₂=), 5.63-5.73 (m, 1H, CH₂=CH), 7.22-7.33 (m, 5H, H-Ar).

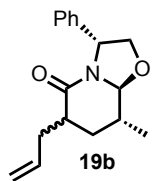
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 16.8 (CH₃), 31.0 (C-7), 31.3 (C-8), 37.1 (=CHCH₂), 39.9 (C-6), 59.1 (C-3), 74.0 (C-2), 93.5 (C-8*a*), 117.1 (CH₂=), 126.3 (C-Ar), 126.3 (C-

Ar), 127.5 (C-Ar), 128.6 (C-Ar), 128.6 (C-Ar), 136.2 (CH₂=CH), 141.6 (C-Ar), 169.7 (CO); [α]^{22D} +3.6 (*c* 1.6, CHCl₃); HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺ calcd. for C₁₇H₂₂NO₂, 272.1645; found, 272.1647; Mp 73-80°C.

Spectroscopic data for **22a**:

IR (film) ν 2933, 1651, 699 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, g-HSQC) δ 1.13 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH₃), 1.52-1.59 (dd, *J* = 14.4, 0.2 Hz, 1H, H-7), 1.64-1.68 (dd, *J* = 14.4, 4.0 Hz, 1H, H-7), 1.94-2.00 (dd, *J* = 13.6, 8.8 Hz, 1H, =CHCH₂), 2.05-2.09 (m, 1H, H-8), 2.10-2.18 (m, 1H, =CHCH₂), 2.31-2.38 (dd, *J* = 13.6, 7.2 Hz, 1H, =CHCH₂), 2.46-2.51 (m, 1H, =CHCH₂), 4.03 (dd, *J* = 9.0, 1.2 Hz, 1H, H-2), 4.14 (dd, *J* = 9.0, 6.8 Hz, 1H, H-2), 4.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-8a), 4.88 (dd, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 1H, H-3), 4.92-4.98 (m, 2H, CH₂=), 5.04-5.10 (m, 2H, CH₂=), 5.48-5.58 (m, 1H, CH₂=CH), 5.66-5.76 (m, 1H, CH₂=CH), 7.21-7.35 (m, 5H, H-Ar); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 16.5 (CH₃), 31.8 (C-8), 35.9 (C-7), 43.0 (=CHCH₃), 44.5 (=CHCH₃), 45.4 (C-6), 59.4 (C-3), 73.9 (C-2), 93.3 (C-8a), 118.1 (CH₂=CH), 118.7 (CH₂=CH), 126.7 (C-Ar), 126.7 (C-Ar), 127.4 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 133.9 (CH₂=), 134.3 (CH₂=), 141.8 (C-Ar), 171.0 (CO); [α]^{22D} - 2.2 (*c* 1.3, CHCl₃); HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺ calcd. for C₂₀H₂₆NO₂, 312.1958 found, 312.1957.

(3*R*,6*S*,8*R*,8*aS*)-6-Allyl-8-methyl-5-oxo-3-phenyl-2,3,6,7,8,8*a*-hexahydro-5*H*-oxazolo [3,2-*a*]pyridine (**19b**)



Operating as described for preparation of lactam **17b**, lactam **1b** (1.8 g, 7.8 mmol) in anhydrous THF (20 mL), LiHMDS (11.7 mL of a 1.0 M solution in THF, 12.0 mmol) in THF (65 mL) and MeI (1.21 mL, 19.5 mmol) gave **19b** (623 mg, 30%) and a diastereomeric mixture of **19b** and its (3*R*,6*R*,8*R*,8*aS*) diastereoisomer C6-*epi*-**19b** (142 mg, 7%; ratio 78:22 *exo/endo*) after flash column chromatography on deactivated silica gel (deactivation hexane/Et₃N 9:1; gradient from 9:1 hexane/EtOAc to 1:1 hexane/EtOAc).

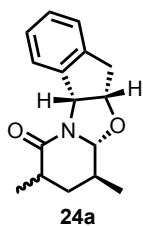
Spectroscopic data for **19b**:

IR (film) ν 1657 (NCO) cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, g-HSQC) δ 1.17 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H, CH₃), 1.40 (m, 1H, H-7), 1.71 (m, 1H, H-8), 1.84 (ddd, *J* = 13.8, 6.4, 2.8 Hz, 1H, H-7), 2.37 (m, 1H, CH₂C-6), 2.49 (m, 1H, H-6), 2.58 (m, 1H, CH₂C-6), 3.72 (dd, *J* = 8.8, 8.0 Hz, 1H, H-2), 4.48 (dd, *J* = 8.8, 8.0 Hz, 1H, H-2), 4.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H,

H-8a), 5.05-5.10 (m, 2H, H₂C=), 5.25 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-3), 5.67-5.77 (m, 1H, CH=), 7.22-7.28 (m, 3H, ArH), 7.32-7.35 (m, 2H, ArH); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 17.1 (CH₃C-8), 31.6 (C-7), 34.5 (C-8), 36.8 (CH₂C-6), 41.6 (C-6), 58.7 (C-3), 72.8 (C-2), 93.9 (C-8a), 117.5 (CH₂=), 125.9 and 128.8 (C-*o*, C-*m*), 127.5 (C-*p*), 135.3 (CH=) 139.6 (C-*ipso*), 170.9 (NCO); [α]²²_D -62.78 (*c* 1.16, MeOH); HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺ Calcd for C₁₇H₂₂NO₂ 272.1645; found 272.1654.

(1*S*,3*R*,5*aR*,10*aS*,11*aR*)-1,3-Dimethyl-4-oxo-1,2,3,4,5*a*,10,
octahydroindeno[1',2':4,5]oxazolo[3,2-*a*]pyridine (**24a**)

10*a*,11*a*-



Operating as described for lactam **17b**, lactam **4a** (470 mg, 1.93 mmol) in anhydrous THF (5.0 mL), LiHMDS (2.90 mL of a 1.0 M solution in THF, 2.90 mmol) in THF (16 mL) and iodomethane (0.31 mL, 4.83 mmol) gave lactams **24a** (252 mg, 51%) as a white solid and its 6*R*-diastereomer C3-*epi*-**24a** (119 mg, 24%) as a white solid after flash column chromatography on deactivated silica gel (deactivation; hexane/Et₃N 9:1; gradient 95:5 hexane/EtOAc to 7:3 hexane/EtOAc). Total yield 75%, d.r. **24a**: C3-*epi*-**24a** 68:32.

Spectroscopic data for **24a**:

IR (film) ν 2924, 1648, 1467 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, g-HSQC) δ 1.09 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, C1-CH₃), 1.28 (d, *J* = 7.2, 3H, C3-CH₃), 1.63-1.68 (m, 2H, H-2), 1.74-1.81 (m, 1H, H-1), 2.52-2.59 (m, 1H, H-3), 3.25 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H, H-10), 4.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-11*a*), 4.84 (m, 1H, H-10*a*), 5.53 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H-5*a*), 7.21-7.32 (m, 3H, H-Ar), 7.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-5).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 16.8 (C1-CH₃), 19.2 (C3-CH₃), 31.0 (C-1), 34.7 (C-2), 35.4 (C-3), 36.4 (C-10), 64.4 (C-5*a*), 81.4 (C-10*a*), 93.2 (C-11*a*), 124.8 (C-Ar), 127.4 (C-Ar), 128.1 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 140.1 (C-Ar), 141.8 (C-Ar), 172.2 (CO).

[α]²²_D -17.3 (*c* 1.0, CHCl₃); HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺ calcd. for C₁₆H₂₀NO₂, 258.1489; found, 258.1486; Mp 143-147°C.

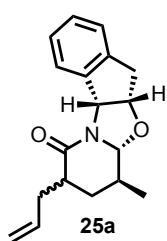
Spectroscopic data for C3-*epi*-**24a**:

IR (film) ν 2926, 1649, 1465 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, g-HSQC) δ 1.04 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, C1-CH₃), 1.17-1.24 (m, 1H, H-2), 1.27 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, C3-CH₃), 1.67-1.74 (m, 1H, H-1), 1.92-1.96 (m, 1H, H-2), 2.38-2.48 (m, 1H, H-3), 3.20 (d, 2H, *J* = 3.2 Hz, H-10), 4.43 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz, H-11*a*), 4.79 (m, 1H, H-10*a*), 5.48 (d, 1H, *J* =

5.6 Hz, H-5a), 7.16-7.25 (m, 3H, H-Ar), 8.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-Ar); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 16.4 (C1- CH_3), 17.1 (C3- CH_3), 34.2 (C-1), 36.4 (C-2), 36.5 (C-10), 36.7 (C-3), 64.7 (C-5a), 81.4 (C-10a), 93.3 (C-11a), 124.8 (C-Ar), 127.3 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.8 (C-Ar), 140.3 (C-Ar), 141.5 (C-Ar), 171.2 (CO).

$[\alpha]^{22}_{\text{D}} - 16.9$ (c 1.0, CHCl_3); HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_2$, 258.1489; found, 258.1493; Mp 115-117°C.

(1*S*,3*R*,5*aR*,10*aS*,11*aR*)-3-Allyl-1-methyl-4-oxo-1,2,3,4,5*a*,10,10*a*,11*a*-octahydroindeno[1',2':4,5]oxazolo[3,2-*a*]pyridine (**25a**)



Operating as described for lactam **17b**, lactam **4a** (803 mg, 3.30 mmol) in anhydrous THF (8.5 mL), LiHMDS (4.95 mL of a 1.0 M solution in THF, 4.95 mmol) in THF (27 mL) and allyl bromide (0.71 mL, 8.25 mmol) gave lactams **25a** (388 mg, 41%) as a brownish-yellow oil and its 3*S*-diastereomer C6-*epi*-**25b** (260 mg, 30%) as a brownish-yellow oil after flash column chromatography on deactivated silica gel (deactivation; hexane/ Et_3N 9:1; gradient 95:5 hexane/ EtOAc to 1:1 hexane/ EtOAc). Total yield 71%, d.r. **25a**: C6-*epi*-**25b** 55:45. Additionally, compound (1*S*,5*aR*,10*aS*,11*aR*)-3,3-diallyl-1-methyl-4-oxo-1,2,3,4,5*a*,10,10*a*,11*a*-octahydroindeno[1',2':4,5]oxazolo[3,2-*a*]pyridine (**26**) was also obtained (10%) as a brownish-yellow oil, and traces of compound (1*S*,5*aR*,10*aS*,11*aR*)-3-allyl-3-hydroxy-1-methyl-4-oxo-1,2,3,4,5*a*,10,10*a*,11*a*-octahydroindeno[1',2':4,5]oxazolo[3,2-*a*]pyridine (**27**) were also isolated (2%) as a brownish-yellow oil.

Spectroscopic data for **25a**:

IR (film) ν 2922, 1648, 753 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , COSY, g -HSQC) δ 1.02 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, CH_3), 1.46-1.54 (m, 1H, H-2), 1.65-1.70 (m, 2H, H-1, H-2), 2.17-2.25 (m, 1H, $=\text{CHCH}_2$), 2.43-2.46 (m, 1H, H-3), 2.57-2.63 (m, 1H, $=\text{CHCH}_2$), 3.20 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H, H-10), 4.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-11*a*), 4.79 (m, 1H, H-10*a*), 4.99-5.03 (m, 2H, $\text{CH}_2=$), 5.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, H-5*a*), 5.69-5.79 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 7.17-7.27 (m, 3H, H-Ar), 7.90 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-Ar); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 16.7 (CH_3), 31.0 (C-1/2), 31.2 (C-1/2), 36.5 (C-10), 37.6 ($=\text{CHCH}_2$), 40.0 (C-3), 64.5 (C-5*a*), 81.4 (C-10*a*), 93.2 (C-11*a*), 117.1 ($\text{CH}_2=$), 124.8 (C-Ar), 127.4 (C-Ar), 128.2 (C-Ar), 128.4 (C-Ar),

136.3 (CH₂=CH), 140.1 (C-Ar), 141.8 (C-Ar), 170.1 (CO); [α]²²_D – 12.5 (*c* 0.8, CHCl₃); **HRMS** (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺ calcd. for C₁₈H₂₂NO₂, 284.1645 found, 284.1643.

Spectroscopic data for **C6-epi-25b**:

IR (film) ν 2917, 1648, 751 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC) δ 1.04 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH₃), 1.19-1.29 (q, *J* = 11.6 Hz, 1H, H-2), 1.63-1.71 (m, 1H, H-1), 1.84-1.90 (ddd, *J* = 14.0, 6.8, 3.2 Hz, 1H, H-2), 2.31-2.38 (m, 1H, =CHCH₂), 2.42-2.50 (m, 1H, H-3), 2.68-2.74 (m, 1H, =CHCH₂), 3.20 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H, H-10), 4.42 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H-11a), 4.77 (m, 1H, H-10a), 5.06-5.13 (m, 2H, CH₂=), 5.49 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H-5a), 5.72-5.83 (m, 1H, CH₂=CH), 7.16-7.30 (m, 3H, H-Ar), 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-Ar); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 16.4 (CH₃), 33.0 (C-2), 34.1 (C-1), 35.9 (=CHCH₂), 36.5 (C-10), 41.1 (C-3), 64.9 (C-5a), 81.3 (C-10a), 93.1 (C-11a), 117.3 (CH₂=), 124.9 (C-Ar), 127.4 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.8 (C-Ar), 135.8 (CH₂=CH), 140.3 (C-Ar), 141.5 (C-Ar), 169.8 (CO); [α]²²_D – 18.2 (*c* 1.3, CHCl₃); **HRMS** (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺ calcd. for C₁₈H₂₂NO₂, 284.1645; found, 284.1644.

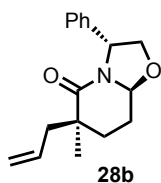
Spectroscopic data for **26**:

IR (film) ν 2928, 1645, 752 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC) δ 0.98 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH₃), 1.52 (dd, *J* = 14.0, 12.0 Hz, 1H, H-2), 1.60 (dd, *J* = 14.0, 3.6 Hz, 1H, H-2), 1.71-1.81 (m, 1H, H-1), 2.05 (dd, *J* = 14.0, 8.8 Hz, 1H, =CHCH₂), 2.23 (dd, *J* = 13.6, 8.0 Hz, 1H, =CHCH₂), 2.47 (dd, *J* = 13.6, 7.2 Hz, 1H, =CHCH₂), 2.63 (dd, *J* = 14.0, 5.6 Hz, 1H, =CHCH₂), 3.19 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H, H-10), 4.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-11a), 4.78 (m, 1H, H-10a), 4.94-5.01 (m, 2H, CH₂=), 5.09-5.14 (m, 2H, CH₂=), 5.50 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, H-5a), 5.50-5.82 (m, 2H, CH₂=CH), 7.17-7.27 (m, 3H, H-Ar), 7.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-Ar); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 16.3 (CH₃), 31.7 (C-1), 36.0 (C-2), 36.4 (C-10), 42.7 (=CHCH₂), 45.2 (=CHCH₂), 45.5 (C-3), 64.7 (C-5a), 81.4 (C-10a), 93.0 (C-11a), 118.1 (CH₂=), 118.7 (CH₂=), 124.8 (C-Ar), 127.4 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 133.9 (CH₂=CH), 134.3 (CH₂=CH), 140.1 (C-Ar), 141.9 (C-Ar), 172.2 (CO); [α]²²_D – 12.1 (*c* 1.2, CHCl₃); **HRMS** (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺ calcd. for C₂₁H₂₆NO₂, 324.1958; found, 324.1962.

Spectroscopic data for **27**:

IR (film) ν 3410, 2927, 1642, 754 cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC) δ 1.06 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH_3), 1.63 (t, $J = 13.6$ Hz, 1H, H-2), 1.86 (br.s, 2H, H-1, OH), 2.03 (dd, $J = 13.6, 1.5$ Hz, 1H, H-2), 2.23-2.28 (dd, $J = 14.2, 8.8$ Hz, 1H, $=\text{CHCH}_2$), 2.46-2.51 (dd, $J = 14.2, 6.0$ Hz, 1H, $=\text{CHCH}_2$), 3.22 (s, 2H, H-10), 4.51 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, H-11a), 4.86 (m, 1H, H-10a), 4.99-5.13 (m, 2H, $\text{CH}_2=$), 5.48 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, H-5a), 5.77-5.87 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 7.18-7.29 (m, 3H, H-Ar), 7.80 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-Ar); **^{13}C NMR** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 16.5 (CH_3), 31.8 (C-1), 36.6 (C-10), 38.0 (C-2), 45.1 ($=\text{CHCH}_2$), 64.0 (C-5a), 72.9 (C-3), 82.0 (C-10a), 93.7 (C-11a), 119.2 ($\text{CH}_2=$), 125.0 (C-Ar), 127.5 (C-Ar), 127.6 (C-Ar), 128.7 (C-Ar), 132.1 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 140.2 (C-Ar), 141.0 (C-Ar), 172.1 (CO); **$[\alpha]^{22}_{\text{D}}$** -9.9 (c 1.0, CHCl_3); **HRMS** (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_3$, 300.1594; found, 300.1590.

(*3R,6S,8aS*)-6-Allyl-6-methyl-5-oxo-3-phenyl-2,3,6,7,8,8a-hexahydro-5H-oxazolo-[3,2-*a*]pyridine (**28b**)



A solution of epimeric lactams **8b** and C6-*epi*-**8b** (601 mg, 2.34 mmol) in anhydrous THF (6.2 mL) was added over a cooled (-55°C) solution of LiHMDS (6.77 mL of a 1.0 M solution in THF, 6.77 mmol) in THF (25.8 mL) under an argon atmosphere. After, the solution was stirred at -55°C for 2 h, methyl iodide (0.49 mL, 7.87 mmol) was added and stirred at -78°C for 3 h. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaCl. Then, the aqueous phase was extracted with EtOAc and CH_2Cl_2 , dried over MgSO_4 and concentrated. Flash column chromatography (gradient from 9:1 hexane/EtOAc to 8:2 hexane/EtOAc) of the residue provided **28b** (400 mg, 63%) and its (*3R,6R,8aS*) diastereoisomer C6-*epi*-**28b** (97 mg, 15%; ratio 8:2 *exo/endo*).

Spectroscopic data for **28b**:

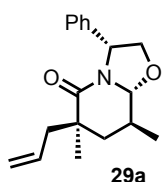
IR (film) ν 1641 (NCO) cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC) δ 1.18 (s, 3H, CH_3), 1.52-1.60 (m, 1H, H-7), 1.64-1.73 (m, 1H, H-8), 1.94 (ddd, $J = 13.6, 4.6, 2.9$ Hz, 1H, H-7), 2.16-2.22 (m, 1H, H-8), 2.34 (dd, $J = 13.6, 7.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$), 2.43 (dd, $J = 13.6, 7.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$), 3.75 (dd, $J = 8.8, 8.0$ Hz, 1H, H-2), 4.49 (dd, $J = 8.8, 8.0$ Hz, 1H, H-2), 5.01 (dd, $J = 8.4, 4.6$ Hz, 1H, H-8a), 5.07-5.12 (m, 2H, $\text{CH}_2=$), 5.23 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-3), 5.75-5.86 (m, 1H, $\text{CH}=\text{}$), 7.23-7.28 (m, 3H, ArH), 7.31-7.35 (m, 2H, ArH); **^{13}C NMR** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 25.6 (C-8), 26.2 (CH_3), 28.6 (C-7), 41.3

(C-6), 42.2 (CH₂CH=), 58.3 (C-3), 72.9 (C-2), 88.8 (C-8a), 118.3 (CH₂=), 125.9 and 128.8 (C-*o*, C-*m*), 127.5 (C-*p*), 134.0 (CH=), 139.7 (C-*ipso*), 174.3 (NCO); [α]²²_D -167.9 (*c* 1.04, MeOH); **HRMS** (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺ Calcd for C₁₇H₂₂NO₂ 272.1645; found 272.1642.

Spectroscopic data for C6-*epi*-**28b**:

IR (film) ν 1652 (NCO) cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC) δ 1.24 (s, 3H, CH₃), 1.55-1.62 (m, 1H, H-7), 1.64-1.71 (m, 1H, H-8), 1.93 (td_{ap}, *J* = 13.6, 2.7 Hz, 1H, H-7), 2.11 (dd, *J* = 13.6, 8.8 Hz, 1H, CH₂CH=), 2.23-2.29 (m, 1H, H-8), 2.52 (ddt, *J* = 13.6, 6.4, 1.2 Hz, 1H, CH₂CH=), 3.72 (dd, *J* = 9.0, 8.0 Hz, 1H, H-2), 4.49 (dd, *J* = 9.0, 8.0 Hz, 1H, H-2), 4.98 (dd, *J* = 9.0, 4.6 Hz, 1H, H-8a), 5.02-5.10 (m, 2H, CH₂=), 5.21 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-3), 5.63 (dddd, *J* = 16.8, 10.4, 8.8, 6.4 Hz, 1H, CH=), 7.24-7.28 (m, 3H, ArH), 7.31-7.35 (m, 2H, ArH); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 25.0 (CH₃), 25.4 (C-8), 28.5 (C-7), 41.8 (C-6), 45.2 (CH₂CH=), 58.5 (C-3), 73.0 (C-2), 89.0 (C-8a), 118.6 (CH₂=), 126.0 and 128.7 (C-*o*, C-*m*), 127.5 (C-*p*), 133.8 (CH=), 139.7 (C-*ipso*), 173.6 (NCO); [α]²²_D -65.7 (*c* 0.83, MeOH); **HRMS** (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺ Calcd for C₁₇H₂₂NO₂ 272.1645; found 272.1643.

(3*R*,6*R*,8*S*,8*aR*)-6-Allyl-6,8-dimethyl-5-oxo-3-phenyl-2,3,6,7,8,8*a*-hexahydro-5*H*-oxazolo [3,2-*a*]pyridine (**29a**)



Operating as described for lactam **28a**, lactam **2a** (99 mg, 0.41 mmol) in anhydrous THF (1.1 mL), LiHMDS (1.18 mL of a 1.0 M solution in THF, 1.18 mmol) in THF (6.6 mL) and allyl tosylate (0.23 mL, 1.23 mmol) gave lactams **28a** (35 mg, 30%) as pinkish-white solid and its 6*R*-diastereomer C6-*epi*-**28b** (21 mg, 18%) as a light yellow oil after flash column chromatography on deactivated silica gel (deactivation; hexane/Et₃N 9:1; gradient 9:1 hexane/EtOAc to 1:1 hexane/EtOAc). Total yield 48% d.r. 63:37 *exo/endo*. Additionally, compound **(3*R*,8*S*,8*aS*)-6-hydroxy-6,8-dimethyl-5-oxo-3-phenyl-2,3,6,7,8,8*a*-hexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (36)** was also obtained (22%) as a brown oil.

Spectroscopic data for **29a**:

IR (film) ν 2924, 1653, 699 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC) δ 1.10 (s, 3H, C6-CH₃), 1.18 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, C8-CH₃), 1.47 (dd, *J* = 3.6, 8 Hz, 1H, H-7),

1.66 (dd, $J = 14.0, 14.0$ Hz, 1H, H-7), 2.01-2.10 (m, 1H, =CHCH₂), 2.14 (m, 1H, H-8), 2.46-2.51 (dd, $J = 6.4, 13.6$ Hz, 1H, =CHCH₂), 3.99 (dd, $J = 10.4, 1.2$ Hz, 1H, H-2), 4.12 (dd, $J = 10.4, 6.8$ Hz, 1H, H-2), 4.38 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-8a), 4.87 (dd, $J = 6.8, 1.2$ Hz, 1H, H-3), 5.03-5.09 (m, 2H, =CH₂), 5.66-5.77 (m, 1H, CH₂=CH), 7.21-7.30 (m, 5H, H-Ar); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 16.7 (C8-CH₃), 26.4 (C6-CH₃), 31.3 (C-8), 39.1 (C-7), 42.3 (C-6), 43.9 (=CHCH₂), 59.2 (C-3), 73.9 (C-2), 93.6 (C-6), 118.4 (CH₂=), 126.2 (C-Ar), 126.2 (C-Ar), 127.4 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 134.4 (CH₂=CH), 141.8 (C-Ar), 171.9 (CO); [α]²²_D -6.5 (c 1.0, CHCl₃); HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ calcd. for C₁₈H₂₄NO₂, 286.1802; found, 286.1801; Mp 68-70°C.

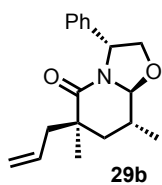
Spectroscopic data for C6-*epi*-29a:

IR (film) ν 2924, 1651, 698 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC) δ 1.12 (s, 3H, C6-CH₃), 1.14 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, C8-CH₃), 1.34 (dd, $J = 14.4, 13.2$ Hz, 1H, H-7), 1.85 (dd, $J = 14.4, 3.6$ Hz, 1H, H-7), 2.10 (dd, $J = 13.6, 7.6$ Hz, 1H, =CHCH₂), 2.12-2.18 (m, 1H, H-8), 2.26 (dd, $J = 13.6, 7.6$ Hz, 1H, =CHCH₂), 4.04 (dd, $J = 9.0, 1.2$ Hz, 1H, H-2), 4.15 (dd, $J = 9.0, 6.8$ Hz, 1H, H-2), 4.42 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, H-8a), 4.85 (dd, $J = 6.8, 1.2$ Hz, 1H, H-3), 4.92 (m, 1H, CH₂=), 4.96-5.01 (m, 1H, CH₂=), 5.52-5.63 (m, 1H, CH₂=CH), 7.21-7.34 (m, 5H, H-Ar); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 16.6 (C8-CH₃), 25.2 (C6-CH₃), 31.5 (C-8), 39.5 (C-7), 41.8 (C-6), 44.1 (=CHCH₂), 59.3 (C-3), 73.9 (C-2), 93.6 (C-8a), 118.2 (CH₂=), 126.6 (C-Ar), 126.6 (C-Ar), 127.4 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 133.8 (CH₂=CH), 141.8 (C-Ar), 172.4 (CO); [α]²²_D + 1.6 (c 1.0, CHCl₃); HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ calcd. for C₁₈H₂₄NO₂, 286.1802; found, 286.1800.

Spectroscopic data for 36:

IR (film) ν 3404, 2929, 1655, 699 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC) δ 1.22 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, C8-CH₃), 1.31 (s, 3H, C6-CH₃), 1.78-1.85 (t, $J = 13.6$ Hz, 1H, H-7), 1.97-2.04 (dd, $J = 13.6, 3.2$ Hz, 1H, H-7), 2.12-2.23 (m, 1H, H-8), 2.74 (brs, 1H, OH), 4.06 (dd, $J = 9.2, 2.0$ Hz, 1H, H-2), 4.21 (dd, $J = 9.2, 7.2$ Hz, 1H, H-2), 4.50 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-8a), 4.87 (dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 1H, H-3), 7.24-7.33 (m, 5H, H-Ar). ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 16.7 (C8-CH₃), 28.4 (C6-CH₃), 32.6 (C-8), 40.9 (C-7), 58.5 (C-3), 71.3 (C-6), 74.4 (C-2), 94.0 (C-8a), 126.4 (C-Ar), 126.4 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 140.8 (C-Ar), 171.5 (CO); [α]²²_D -1.9 (c 1.4, CHCl₃); HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ calcd. for C₁₅H₂₀NO₃, 262.1438; found, 262.1436.

(3*R*,6*S*,8*R*,8*aS*)-6-Allyl-6,8-dimethyl-5-oxo-3-phenyl-2,3,6,7,8,8*a*-hexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (**29b**)



Operating as described for the preparation of lactam **28b**, an epimeric mixture of lactams **19b** and C6-*epi*-**19b** (547 mg, 2.02 mmol) in THF (12 mL) LiHMDS (5.86 mL of a 1.0 M solution in THF, 5.86 mmol) in THF (20 mL) and methyl iodide (0.36 mL, 5.86 mmol) gave **29b** (218 mg, 38%) and a diastereomeric mixture of **29b** and the (3*R*,6*S*,8*R*,8*aS*) diastereomer C6-*epi*-**29b** (109 mg, 19%; ratio 6:94 *exo/endo*) after flash column chromatography on deactivated silica gel (deactivation hexane/Et₃N 9:1; gradient from 95:5 hexane/Et₂O to 100% EtOAc).

Spectroscopic data for **29b**:

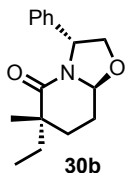
IR (film) ν 1654 (NCO) cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC) δ 1.11 (d, J = 6.4 Hz, 3H, CH₃C-8), 1.17 (s, 3H, CH₃C-6), 1.37 (m, 1H, H-7), 1.78-1.86 (m, 2H, H-7, H-8), 2.37 (dd, J = 13.6, 7.6 Hz, 1H, CH₂C-6), 2.49 (dd, J = 13.6, 7.6 Hz, 1H, CH₂, C-6), 3.74 (dd, J = 9.2, 8.0 Hz, 1H, H-2), 4.48 (dd, J = 9.2, 8.0 Hz, 1H, H-2), 4.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-8*a*), 5.05-5.11 (m, 2H, H₂C=), 5.21 (t, J = 8.0 Hz, 1H, H-3), 5.74-5.85 (m, 1H, CH=), 7.22-7.28 (m, 3H, ArH), 7.32-7.35 (m, 2H, ArH); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 17.1 (CH₃C-8), 26.6 (CH₃C-6), 31.8 (C-8), 37.9 (C-7), 41.9 (CH₂C-6), 42.8 (C-6), 58.7 (C-3), 72.9 (C-2), 93.9 (C-8*a*), 118.2 (CH₂=), 125.9 and 128.8 (C-*o*, C-*m*), 127.5 (C-*p*), 134.1 (CH=) 139.7 (C-*ipso*), 174.2 (NCO); **[α]²²_D** -160.5 (*c* 1.15, MeOH); **HRMS** (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ Calcd for C₁₈H₂₄NO₂ 286.1802; found 286.1810.

Spectroscopic data for C6-*epi*-**29b**:

IR (film) ν 1655 (NCO) cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC) δ 1.15 (d, J = 6.4 Hz, 3H, CH₃C-8), 1.24 (s, 3H, CH₃C-6), 1.42 (dd, J = 13.4, 2.0 Hz, 1H, H-7), 1.73 (t, J = 13.2 Hz, 1H, H-7), 1.80 (m, 1H, H-8), 2.06 (dd, J = 13.4, 8.4 Hz, 1H, CH₂C-6), 2.49 (dd, J = 13.4, 8.4 Hz, 1H, CH₂C-6), 3.70 (dd, J = 9.2, 8.0 Hz, 1H, H-2), 4.46 (dd, J = 9.2, 8.0 Hz, 1H, H-2), 4.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-8*a*), 5.00-5.10 (m, 2H, H₂C=), 5.19 (t, J = 8.0 Hz, 1H, H-3), 5.56-5.67 (m, 1H, CH=), 7.23-7.26 (m, 3H, ArH), 7.30-7.34 (m, 2H, ArH); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 17.0 (CH₃C-8), 25.6 (CH₃C-6), 31.6 (C-8), 37.6 (C-7), 42.3 (C-6), 45.3 (CH₂C-6), 58.9 (C-3), 72.9 (C-2), 94.0 (C-8*a*), 118.6 (CH₂=), 126.0 and 128.6 (C-*o*, C-*m*), 127.4 (C-*p*), 133.7 (CH=) 139.7 (C-*ipso*), 173.5 (NCO);

$[\alpha]^{22}_{\text{D}}$ -30.55 (*c* 1.29, CHCl₃); **HRMS** (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺ Calcd for C₁₈H₂₄NO₂ 286.1802; found 286.1810.

3R,6S,8aS-6-Ethyl-6-methyl-5-oxo-3-phenyl-2,3,6,7,8,8a-hexahydro-5H-oxazolo-[3,2-*a*]pyridine (**30b**)



Operating as for preparation of lactam **28b**, epimeric mixture of lactams **7a** and **7b** (526 mg, 2.27 mmol) in anhydrous THF (6 mL), LiHMDS (6.59 mL of a 1.0 M solution in THF, 6.59 mmol) in THF (25 mL) and ethyl iodide (0.53 mL, 6.59 mmol) gave **30b** (340 mg, 58%) and its (**3R,6R,8aS**) diastereoisomer *C6-epi-30b* (77 mg, 13%; ratio 82:18 *exo/endo*) after flash column chromatography (gradient from 9:1 hexane/EtOAc to 7:3 hexane/EtOAc). In some assays, small amounts of compounds (**3R,6S,8aS**)- and (**3R,6R,8aS**)-6-hydroxy-6-methyl-5-oxo-3-phenyl-2,3,6,7,8,8a-hexahydro-5H-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (**13a** and **13b**) were also obtained.

Spectroscopic data for **30b**:

IR (film) ν 1654 (NCO) cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC) δ 0.80 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃CH₂), 1.20 (s, 3H, CH₃), 1.37-1.46 (m, 1H, CH₂CH₃), 1.56 (ddd, *J* = 14.0, 4.6, 3.0 Hz, 1H, H-7), 1.64-1.69 (m, 1H, H-8), 1.72-1.81 (m, 1H, CH₃CH₂), 1.88 (ddd, *J* = 14.0, 13.2, 2.5 Hz, 1H, H-7), 2.27 (dddd, *J* = 13.2, 4.6, 4.4, 2.7 Hz, 1H, H-8), 3.72 (dd, *J* = 9.0, 8.1 Hz, 1H, H-2), 4.48 (dd, *J* = 9.0, 8.1 Hz, 1H, H-2), 5.01 (dd, *J* = 9.2, 4.4 Hz, 1H, H-8a), 5.21 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-3), 7.22-7.27 (m, 3H, ArH), 7.30-7.34 (m, 2H, ArH); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 8.6 (CH₃CH₂), 25.0 (CH₃), 25.6 (C-8), 28.2 (C-7), 33.5 (CH₂CH₃), 42.2 (C-6), 58.6 (C-3), 73.0 (C-2), 89.2 (C-8a), 126.0 and 128.7 (C-*o*, C-*m*), 127.4 (C-*p*), 139.9 (C-*ipso*), 174.3 (NCO); $[\alpha]^{22}_{\text{D}}$ -112.6 (*c* 1.31, MeOH); **HRMS** (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺ Calcd for C₁₆H₂₂NO₂ 260.1645; found 260.1642.

Spectroscopic data for *C6-epi-30b*:

IR (film) ν 1651 (NCO) cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC) δ 0.90 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃CH₂), 1.15 (s, 3H, CH₃), 1.54-1.74 (m, 4H, CH₂CH₃, H-7, H-8), 1.90-1.95 (m, 1H, H-7), 2.18-2.24 (m, 1H, H-8), 3.75 (dd, *J* = 8.8, 8.1 Hz, 1H, H-2), 4.49 (dd, *J* = 8.8, 8.1 Hz, 1H, H-2), 5.01 (dd, *J* = 8.6, 4.6 Hz, 1H, H-8a), 5.23 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-3), 7.23-7.27 (m, 3H, ArH), 7.31-7.35 (m, 2H, ArH); **¹³C NMR** (CDCl₃, 100.6 MHz)

δ 8.6 (CH₃CH₂), 25.8 (CH₃), 25.8 (C-8), 28.4 (C-7), 30.4 (CH₂CH₃), 41.4 (C-6), 58.3 (C-3), 72.9 (C-2), 88.8 (C-8a), 125.9 and 128.8 (C-*o*, C-*m*), 127.5 (C-*p*), 139.9 (C-*ipso*), 175.0 (NCO); [α]²²_D -128.5 (*c* 0.48, MeOH); **HRMS** (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺ Calcd for C₁₆H₂₂NO₂ 260.1645; found 260.1646.

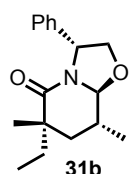
Spectroscopic data for **32b**:

IR (film) ν 3419 (OH), 1657 (NCO) cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC) δ 1.48 (s, 3H, CH₃), 1.65-1.75 (m, 1H, H-8), 2.02-2.06 (m, 2H, H-7), 2.35-2.41 (m, 1H, H-8), 2.99 (br.s, 1H, OH), 3.82 (dd, *J* = 8.9, 7.7 Hz, 1H, H-2), 4.54 (dd, *J* = 8.9, 7.7 Hz, 1H, H-2), 5.05 (dd, *J* = 9.2, 4.8 Hz, 1H, H-8a), 5.15 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-3), 7.24-7.30 (m, 3H, ArH), 7.33-7.37 (m, 2H, ArH); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 26.0 (C-8), 27.0 (CH₃), 31.1 (C-7), 58.2 (C-3), 71.1 (C-6), 73.3 (C-2), 88.2 (C-8a), 125.9 and 128.9 (C-*o*, C-*m*), 127.8 (C-*p*), 139.0 (C-*ipso*), 172.1 (NCO); [α]²²_D -163.9 (*c* 0.95, MeOH); **HRMS** (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺ Calcd for C₁₄H₁₈NO₃ 248.1281; found 248.1279.

Spectroscopic data for C6-*epi*-**32b**:

IR (film) ν 3418 (OH), 1651 (NCO) cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC) δ 1.41 (s, 3H, CH₃), 1.76-1.83 (m, 1H, H-7), 1.86-1.95 (m, 1H, H-8), 2.08-2.14 (m, 1H, H-7), 2.19-2.25 (m, 1H, H-8), 3.15 (br.s, 1H, OH), 3.75 (dd, *J* = 8.9, 8.0 Hz, 1H, H-2), 4.52 (dd, *J* = 8.9, 8.0 Hz, 1H, H-2), 5.02 (dd, *J* = 7.8, 4.6 Hz, 1H, H-8a), 5.25 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-3), 7.22-7.30 (m, 3H, ArH), 7.33-7.37 (m, 2H, ArH); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 25.3 (C-8), 27.9 (CH₃), 30.9 (C-7), 58.4 (C-3), 70.1 (C-6), 72.7 (C-2), 89.2 (C-8a), 125.9 and 128.9 (C-*o*, C-*m*), 127.7 (C-*p*), 138.9 (C-*ipso*), 173.4 (NCO); [α]²²_D -135.3 (*c* 1.01, MeOH); **HRMS** (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺ Calcd for C₁₄H₁₈NO₃ 248.1281; found 248.1279.

(3*R*,6*S*,8*R*,8*aS*)-6-Ethyl-6,8-dimethyl-5-oxo-3-phenyl-2,3,6,7,8,8*a*-hexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (**31b**)



Operating as described for the preparation of lactam **28b**, an epimeric mixture of lactams **18b** and C6-*epi*-**18b** (1.11 g, 4.51 mmol) in THF (12 mL), LiHMDS (13.1 mL of a 1.0 M solution in THF, 13.1 mmol) in THF (50 mL) and ethyl iodide (1.1 mL, 13.1 mmol) gave **31b** (591 mg, 48%) and its (3*R*,6*R*,8*R*,8*aS*) diastereoisomer C6-*epi*-**31b** (140 mg, 11%; ratio 8:2 *exo/endo*) after

flash column chromatography on deactivated silica gel (deactivation hexane/Et₃N 9:1; gradient from 9:1 hexane/Et₂O to 85:15 hexane/Et₂O). In some assays, small amounts of compounds **(3R,6S,8R,8aS)-** and **(3R,6R,8R,8aS)-6-hydroxy-6,8-dimethyl-5-oxo-3-phenyl-2,3,6,7,8,8a-hexahydro-5H-oxazolo[3,2-a]pyridine (33b** and **C6-*epi*-33b**) were also obtained.

Spectroscopic data for **31b**:

IR (film) ν 1651 (NCO) cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, COSY, g-HSQC) δ 0.79 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH₃CH₂), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 3H, CH₃CH), 1.21 (s, 3H, CH₃), 1.34-1.44 (m, 2H, H-7, CH₂CH₃), 1.61-1.80 (m, 2H, H-7, CH₂CH₃), 1.80-1.88 (m, 1H, H-8), 3.72 (dd, J = 8.9, 8.0 Hz, 1H, H-2), 4.46 (dd, J = 8.9, 8.0 Hz, 1H, H-2), 4.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-8a), 5.19 (t, J = 8.0 Hz, 1H, H-3), 7.22-7.26 (m, 3H, ArH), 7.30-7.34 (m, 2H, ArH); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 8.6 (CH₃CH₂), 17.2 (CH₃), 25.7 (CH₃CH), 31.8 (C-8), 33.7 (CH₂CH₃), 37.5 (C-7), 42.8 (C-6), 59.0 (C-3), 73.0 (C-2), 94.2 (C-8a), 126.1 and 128.7 (C-*o*, C-*m*), 127.5 (C-*p*), 139.8 (C-*ipso*), 174.3 (NCO); [α]_D²² -128.6 (c 0.97, MeOH); **HRMS** (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ Calcd for C₁₇H₂₄NO₂ 274.1802; found 274.1807.

Spectroscopic data for **C6-*epi*-31b**:

IR (film) ν 1655 (NCO) cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, COSY, g-HSQC) δ 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH₃CH₂), 1.14 (s, 3H, CH₃), 1.15 (d, J = 5.6 Hz, 3H, CH₃CH), 1.35-1.42 (m, 1H, H-7), 1.59-1.76 (m, 2H, CH₂CH₃), 1.77-1.84 (m, 2H, H-7, H-8), 3.74 (dd, J = 8.8, 8.0 Hz, 1H, H-2), 4.47 (dd, J = 8.8, 8.0 Hz, 1H, H-2), 4.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-8a), 5.21 (t, J = 8.0 Hz, 1H, H-3), 7.23-7.27 (m, 3H, ArH), 7.31-7.35 (m, 2H, ArH); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 8.8 (CH₃CH₂), 17.2 (CH₃CH), 26.2 (CH₃), 31.0 (CH₂CH₃), 32.1 (C-8), 37.9 (C-7), 42.1 (C-6), 58.6 (C-3), 72.9 (C-2), 93.9 (C-8a), 126.0 and 128.8 (C-*o*, C-*m*), 127.5 (C-*p*), 139.8 (C-*ipso*), 174.9 (NCO); [α]_D²² -132.2 (c 0.86, MeOH); **HRMS** (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ Calcd for C₁₇H₂₄NO₂ 274.1802; found 274.1801.

Spectroscopic data for **33b**:

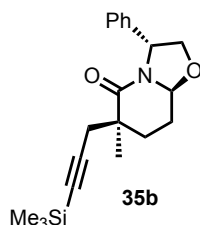
IR (film) ν 3424 (OH), 1657 (NCO) cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, COSY, g-HSQC) δ 1.20 (d, J = 6.0 Hz, 3H, CH₃CH), 1.48 (s, 3H, CH₃), 1.85-1.94 (m, 3H, H-7, H-8), 3.01 (br.s, 1H, OH), 3.81 (dd, J = 8.9, 7.7 Hz, 1H, H-2), 4.52 (dd, J = 8.9, 7.7 Hz, 1H, H-2),

4.64 (m, 1H, H-8a), 5.14 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-3), 7.24-7.29 (m, 3H, ArH), 7.33-7.37 (m, 2H, ArH); $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 17.1 (CH_3CH), 27.5 (CH_3), 32.5 (C-8), 40.0 (C-7), 58.5 (C-3), 71.4 (C-6), 73.1 (C-2), 93.4 (C-8a), 126.0 and 128.8 (C-*o*, C-*m*), 127.7 (C-*p*), 138.9 (C-*ipso*), 172.0 (NCO); $[\alpha]^{22}_{\text{D}}$ -153.7 (c 1.07, CHCl_3); **HRMS** (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ 262.1438; found 262.1441.

Spectroscopic data for C6-*epi*-**33b**:

IR (film) ν 3425 (OH), 1651 (NCO) cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC) δ 1.16 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH_3CH), 1.40 (s, 3H, CH_3), 1.58 (dd, $J = 14.1, 13.0$ Hz, 1H, H-7), 1.93-2.01 (m, 1H, H-8), 2.04 (dd, $J = 14.1, 3.2$ Hz, 1H, H-7), 3.75 (dd, $J = 8.9, 8.0$ Hz, 1H, H-2), 4.52 (dd, $J = 8.9, 8.0$ Hz, 1H, H-2), 4.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-8a), 5.21 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-3), 7.22-7.30 (m, 3H, ArH), 7.33-7.37 (m, 2H, ArH); $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 16.4 (CH_3CH), 28.8 (CH_3), 32.2 (C-8), 40.0 (C-7), 58.8 (C-3), 70.9 (C-6), 73.0 (C-2), 94.5 (C-8a), 126.0 and 128.9 (C-*o*, C-*m*), 127.8 (C-*p*), 138.8 (C-*ipso*), 173.1 (NCO); $[\alpha]^{22}_{\text{D}}$ -106.0 (c 0.52, CHCl_3); **HRMS** (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ 262.1438; found 262.1438.

(3*R*,6*S*,8*aS*)-6-Methyl-5-oxo-3-phenyl-6-[3-(trimethylsilyl)-2-propynyl]-2,3,6,7,8,-8*a*-hexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (**35b**)



Operating as described for the preparation of lactam **28b**, a mixture of epimeric lactams **18a** and C6-*epi*-**18b** (316 mg, 0.97 mmol) in anhydrous THF (2.56 mL), LiHMDS (2.8 mL of a 1.0 M solution in THF, 2.8 mmol) in THF (10.7 mL) and methyl iodide (0.17 mL, 2.8 mmol) gave **35b** (142 mg, 43%) and its (3*R*,6*R*,8*aS*)

diastereoisomer C6-*epi*-**35b** (92 mg, 28%; ratio 6:4 *exo/endo*) after flash column chromatography (gradient from 100% hexane to 85:15 hexane/EtOAc).

Spectroscopic data for **35b**:

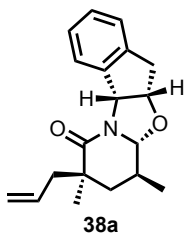
IR (film) ν 2174 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1651 (NCO) cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC) δ 0.16 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$], 1.27 (s, 3H, CH_3), 1.57-1.66 (m, 1H, H-7), 1.72-1.82 (m, 1H, H-8), 2.21-2.28 (m, 2H, H-7, H-8), 2.54 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv$), 2.59 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv$), 3.75 (dd, $J = 9.1, 8.0$ Hz, 1H, H-2), 4.49 (dd, $J = 9.1, 8.0$ Hz, 1H, H-2), 5.03 (dd, $J = 9.0, 4.2$ Hz, 1H, H-8a), 5.20 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-3), 7.22-7.36 (m,

5H, ArH); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 0.05 [$(\text{CH}_3)_3$], 25.7 (C-8), 26.0 (CH_3), 28.6 (C-7), 28.9 ($\text{CH}_2\text{C}\equiv$), 41.3 (C-6), 58.4 (C-3), 72.9 (C-2), 87.6 ($\equiv\text{CCH}_2$), 89.0 (C-8a), 103.5 ($\equiv\text{CSi}$), 126.0 and 128.8 (C-*o*, C-*m*), 127.6 (C-*p*), 139.5 (C-*ipso*), 173.4 (NCO); $[\alpha]^{22}_{\text{D}}$ -163.0 (*c* 1.12, MeOH); HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{Si}$ 342.1884; found 342.1886.

Spectroscopic data for C6-*epi*-**35b**:

IR (film) ν 2171 (C \equiv C), 1635 (NCO) cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC) δ 0.16 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$], 1.26 (s, 3H, CH_3), 1.64-1.72 (m, 1H, H-8), 1.74-1.79 (m, 1H, H-7), 2.21 (td, $J = 14.1, 2.7$ Hz, 1H, H-7), 2.29-2.34 (m, 1H, H-8), 2.37 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv$), 2.68 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv$), 3.73 (dd, $J = 9.1, 8.0$ Hz, 1H, H-2), 4.51 (dd, $J = 9.1, 8.0$ Hz, 1H, H-2), 5.01 (dd, $J = 9.0, 4.6$ Hz, 1H, H-8a), 5.20 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-3), 7.23-7.28 (m, 3H, ArH), 7.30-7.35 (m, 2H, ArH); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 0.1 [$(\text{CH}_3)_3$], 24.7 (CH_3), 25.6 (C-8), 28.8 (C-7), 31.8 ($\text{CH}_2\text{C}\equiv$), 41.9 (C-6), 58.9 (C-3), 73.0 (C-2), 87.4 ($\equiv\text{CCH}_2$), 88.9 (C-8a), 103.5 ($\equiv\text{CSi}$), 125.8 and 128.8 (C-*o*, C-*m*), 127.5 (C-*p*), 139.3 (C-*ipso*), 172.7 (NCO); $[\alpha]^{22}_{\text{D}}$ +11.5 (*c* 1.05, MeOH); HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{Si}$ 342.1884; found 342.1888.

(1*S*,3*S*,5*aR*,10*aS*,11*aR*)-3-Allyl-1,3-dimethyl-4-oxo-1,2,3,4,5*a*,10,10*a*,11*a*-octahydroindeno[1',2':4,5]oxazolo[3,2-*a*]pyridine (**38a**)



Operating as described for lactam **28b**, lactam **7a** (439 mg, 1.71 mmol) in anhydrous THF (4.5 mL), LiHMDS (4.95 mL of a 1.0 M solution in THF, 4.95 mmol) in THF (19 mL) and allyl tosylate (0.94 mL, 4.95 mmol) gave lactams **38a** (158 mg, 31%) as a light yellow oil and an inseparable mixture of **38a** and its 6*R*-diastereomer C6-*epi*-**38a** (94 mg,

19%) as a light yellow oil after flash column chromatography on deactivated silica gel (deactivation; hexane/Et₃N 9:1; gradient 95:5 hexane/EtOAc to 1:1 hexane/EtOAc). Total yield 50%, d.r. **8a:8b** 63:37. Additionally, compound (1*S*,5*aR*,10*aS*,11*aR*)-3-hydroxy-1,3-dimethyl-4-oxo-1,2,3,4,5*a*,10,10*a*,11*a*-octahydroindeno[1',2':4,5]oxazolo[3,2-*a*]pyridine (**39**) was also obtained (21%) as a white solid.

Spectroscopic data for **38a**:

IR (film) ν 2924, 1645, 751 cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC) δ 0.98 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, C1- CH_3), 1.21 (s, 3H, C3- CH_3), 1.25-1.32 (m, 1H, H-2), 1.75-1.80 (m, 2H, H-1, H-2), 2.25 (dd, $J = 14.0, 7.6$ Hz, 1H, $=\text{CHCH}_2$), 2.33 (dd, $J = 14.0, 7.6$ Hz, 1H, $=\text{CHCH}_2$), 3.20 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H, H-10), 4.43 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-11a), 4.77-4.80 (m, 1H, H-10a), 4.96-4.97 (dm, $J = 5.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2=$), 4.99 (s, 1H, $\text{CH}_2=$), 5.49 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, H-5a), 5.64-5.74 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 7.16-7.27 (m, 3H, H-Ar), 7.92 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-Ar); **$^{13}\text{C NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 16.4 (C1- CH_3), 24.9 (C3- CH_3), 31.4 (C-1), 36.4 (C-10), 39.6 (C-2), 41.8 (C-3), 44.8 ($=\text{CHCH}_2$), 64.6 (C-5a), 81.4 (C-10a), 93.3 (C-11a), 118.2 ($\text{CH}_2=$), 124.8 (C-Ar), 127.4 (C-Ar), 128.3 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 133.7 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 140.1 (C-Ar), 141.9 (C-Ar), 173.6 (CO); **$[\alpha]^{22}_{\text{D}}$** -11.8 (c 1.1, CHCl_3); **HRMS** (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_2$, 298.1802; found, 298.1803.

Spectroscopic data for *C6-epi-38a*:

IR (film) ν 2928, 1651, 750 cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC) δ 1.02 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, C1- CH_3), 1.19 (s, 3H, C3- CH_3), 1.41-1.45 (m, 1H, H-2), 1.57-1.63 (m, 1H, H-2), 1.73-1.81 (m, 1H, H-1), 2.13-2.18 (dd, $J = 13.6, 8.4$ Hz, 1H, $=\text{CHCH}_2$), 2.59-2.64 (dd, $J = 13.6, 6.0$ Hz, 1H, $=\text{CHCH}_2$), 3.20 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H, H-10), 4.39 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-11a), 4.77-4.80 (m, 1H, H-10a), 5.09-5.13 (m, 2H, $=\text{CH}_2$), 5.49 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, H-5a), 5.71-5.86 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 7.17-7.27 (m, 3H, H-Ar), 7.93 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-Ar); **$^{13}\text{C NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 16.4 (C1- CH_3), 27.2 (C3- CH_3), 31.2 (C-1), 36.4 (C-10), 39.2 (C-2), 42.3 (C-3), 43.8 ($=\text{CHCH}_2$), 64.6 (C-5a), 81.4 (C-10a), 93.3 (C-11a), 118.4 ($=\text{CH}_2$), 124.9 (C-Ar), 127.5 (C-Ar), 128.3 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 134.5 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 140.1 (C-Ar), 141.9 (C-Ar), 173.2 (CO); **$[\alpha]^{22}_{\text{D}}$** -16.5 (c 0.9, CHCl_3); **HRMS** (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_2$, 298.1802; found, 298.1798.

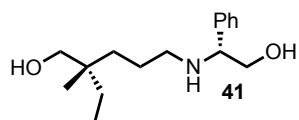
Spectroscopic data for **39**:

IR (film) ν 3405, 2929, 1642, 751 cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC) δ 1.08 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, C1- CH_3), 1.38 (s, 3H, C3- CH_3), 1.72-1.78 (dd, $J = 12.8, 9.2$ Hz, 1H, H-2), 1.78-1.87 (m, 1H, H-1), 1.91-1.94 (dd, $J = 12.4, 2.0$ Hz, 1H, H-2), 3.06 (brs, 1H, OH), 3.21 (s, 2H, H-10), 4.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-11a), 4.85 (m, 1H, H-10a), 5.47 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, H-5a), 7.17-7.28 (m, 3H, H-Ar), 7.80 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-Ar); **$^{13}\text{C NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 16.5 (C1- CH_3), 29.0 (C3- CH_3), 32.5 (C-1), 36.6 (C-

10), 41.1 (C-2), 64.0 (C-5a), 71.5 (C-3), 82.0 (C-10a), 93.7 (C-11a), 125.0 (C-Ar), 127.6 (C-Ar), 127.6 (C-Ar), 128.7 (C-Ar), 140.2 (C-Ar), 141.1 (C-Ar), 172.7 (CO).

$[\alpha]^{22}_{\text{D}} - 10.3$ (c 1.0, CHCl_3); **HRMS** (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_3$, 274.1438; found, 274.1445; **Mp** 134-141°C.

(S)-2-Ethyl-5- $\{[(R)$ -2-hydroxy-1-phenylethyl]amino $\}$ -2-methyl-1-pentanol (**41**)

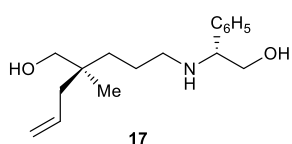


Operating as described for the preparation of aminodiol **17**, from lactam **30b** (1.54 g, 5.95 mmol) in anhydrous THF (14.5 mL), *n*-BuLi (15.98 mL of a 1.6 M solution in hexanes, 25.57 mmol) and $\text{NH}_3 \cdot \text{BH}_3$ (1.64 g, 25.57 mmol) in THF (7.5 mL), 1,5-aminodiol **41** (1.31 g, 83%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography on silica gel (gradient from 1:1 hexane/EtOAc to 9:1 EtOAc/MeOH).

Spectroscopic data for **41**:

IR (film) ν 3346 (OH, NH) cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC) δ 0.79 (s, 3H, CH_3), 0.80 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.22-1.27 (m, 4H, CH_2CH_3 , H-3), 1.37-1.49 (m, 2H, H-4), 2.46-2.55 (m, 2H, H-5), 2.97 (br.s, 3H, OH, NH), 3.29 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, H-1), 3.35 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, H-1), 3.61 (br.t, $J = 10.4$ Hz, 1H, CH_2O), 3.72 (dd, $J = 10.4, 4.3$ Hz, 1H, CH_2O), 3.79 (dd, $J = 8.8, 4.3$ Hz, 1H, C-Ar), 7.26-7.37 (m, 5H, ArH); **^{13}C NMR** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 7.8 (CH_3CH_2), 21.3 (CH_3), 23.5 (C-4), 28.8 (CH_2CH_3), 33.0 (C-3), 37.3 (C-2), 47.9 (C-5), 64.7 (C-Ar), 66.4 (CH_2O), 68.5 (C-1), 127.3 and 128.7 (C-*o*, C-*m*), 127.7 (C-*p*), 140.0 (C-*ipso*); $[\alpha]^{22}_{\text{D}} -33.9$ (c 0.99, MeOH); **HRMS** (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{NO}_2$ 266.2115; found 266.2111.

(S)-2-Allyl-5- $\{[(R)$ -2-hydroxy-1-phenylethyl]amino $\}$ -2-methyl-1-pentanol (**17**)



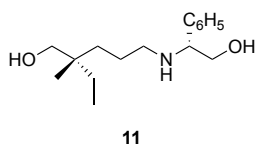
n-BuLi (4.6 mL of a 1.6 M solution in hexanes, 7.35 mmol) was added to a solution of $\text{NH}_3 \cdot \text{BH}_3$ (227 mg, 7.35 mmol) in anhydrous THF (4.2 mL) at 0 °C under an argon atmosphere, and the resulting mixture was stirred at this temperature for 10 min and at room temperature for 15 min. Then, the resulting solution was added to a solution of lactam **11a** (464 mg, 1.71 mmol) in THF (2.15 mL), and the stirring was continued at 40 °C for 3 h. The reaction mixture was quenched with H_2O , and the resulting solution was

extracted with diethyl ether. The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. 1,5-Aminodiol **17** (326 mg, 69%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography on silica gel (gradient from 2:8 hexane/EtOAc to 9:1 EtOAc/MeOH).

Spectroscopic data for **17**:

IR (film) ν 3355 (OH, NH) cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, COSY, g-HSQC) δ 0.81 (s, 3H, CH₃), 1.21-1.33 (m, 2H, H-3), 1.41-1.53 (m, 2H, H-4), 1.99 (d, J = 7.2 Hz, 2H, CH₂CH=), 2.51 (t, J = 6.6 Hz, 2H, H-5), 3.33 (s, 2H, H-1), 3.36 (br.s, 3H, NH and OH), 3.63 (dd, J = 10.9, 9.0 Hz, 1H, CH₂CH), 3.73 (dd, J = 10.9, 4.1 Hz, 1H, CH₂CH), 3.81 (dd, J = 9.0, 4.1 Hz, 1H, CH), 5.01 (s, 1H, CH₂=), 5.04 (s, 1H, CH₂=), 5.74-5.85 (m, 1H, CH=), 7.27-7.37 (m, 5H, ArH); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 21.4 (CH₃), 23.3 (C-4), 33.5 (C-3), 37.8 (C-2), 41.7 (CH₂CH=), 47.7 (C-5), 64.7 (CH), 66.2 (CH₂CH), 68.5 (C-1), 117.2 (CH₂=), 127.3 and 128.7 (C-*o*, C-*m*), 127.8 (C-*p*), 134.9 (CH=), 139.5 (C-*ipso*); $[\alpha]^{22}_{\text{D}}$ -41.3 (c 0.79, MeOH); **HRMS** (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ Calcd for C₁₇H₂₈NO₂ 278.2115; found 278.2108.

(S)-2-Ethyl-5- $\{[(R)$ -2-hydroxy-1-phenylethyl]amino $\}$ -2-methyl-1-pentanol (**18**)



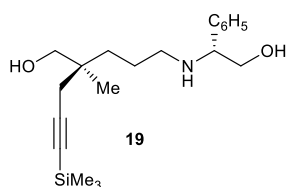
Operating as described for the preparation of aminodiol **17**, from lactam **8a** (1.54 g, 5.95 mmol) in anhydrous THF (14.5 mL), *n*-BuLi (15.98 mL of a 1.6 M solution in hexanes, 25.57 mmol) and NH₃·BH₃ (1.64 g, 25.57 mmol) in THF (7.5 mL), 1,5-aminodiol **19** (1.31 g, 83%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography on silica gel (gradient from 1:1 hexane/EtOAc to 9:1 EtOAc/MeOH).

Spectroscopic data for **11**:

IR (film) ν 3346 (OH, NH) cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, COSY, g-HSQC) δ 0.79 (s, 3H, CH₃), 0.80 (t, J = 7.6 Hz, 3H, CH₃CH₂), 1.22-1.27 (m, 4H, CH₂CH₃, H-3), 1.37-1.49 (m, 2H, H-4), 2.46-2.55 (m, 2H, H-5), 2.97 (br.s, 3H, OH, NH), 3.29 (d, J = 11.0 Hz, 1H, H-1), 3.35 (d, J = 11.0 Hz, 1H, H-1), 3.61 (br.t, J = 10.4 Hz, 1H, CH₂O), 3.72 (dd, J = 10.4, 4.3 Hz, 1H, CH₂O), 3.79 (dd, J = 8.8, 4.3 Hz, 1H, C-Ar), 7.26-7.37 (m, 5H, ArH); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 7.8 (CH₃CH₂), 21.3 (CH₃), 23.5 (C-4), 28.8 (CH₂CH₃), 33.0 (C-3), 37.3 (C-2), 47.9 (C-5), 64.7 (C-Ar), 66.4 (CH₂O), 68.5 (C-1),

127.3 and 128.7 (C-*o*, C-*m*), 127.7 (C-*p*), 140.0 (C-*ipso*); $[\alpha]^{22}_D$ -33.9 (*c* 0.99, MeOH); **HRMS** (ESI-TOF) m/z $[M+H]^+$ Calcd for C₁₆H₂₈NO₂ 266.2115; found 266.2111.

(*S*)-5-{[(*R*)-2-Hydroxy-1-phenylethyl]amino}-2-methyl-2-[3-(trimethylsilyl)-2-propynyl]-1-pentanol (**19**)

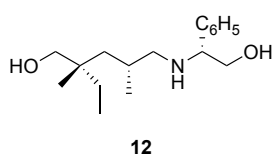


Operating as described for the preparation of aminodiol **17**, from lactam **14a** (312 mg, 0.91 mmol) in anhydrous THF (1.14 mL), *n*-BuLi (2.45 mL of a 1.6 M solution in hexanes, 3.93 mmol) and NH₃·BH₃ (121 mg, 3.93 mmol) in THF (2.25 mL), 1,5-aminodiol **19** (197 mg, 65%) was obtained as a brown oil after flash column chromatography on silica gel (gradient from 2:8 hexane/EtOAc to 9:1 EtOAc/MeOH). Attempts to obtain pure compound **19** (successive chromatographic columns) have so far proven unsuccessful.

Spectroscopic data for **19**:

IR (film) ν 3312 (OH, NH), 2172 (C≡C) cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, COSY, g-HSQC) δ 0.13 [s, 9H, (CH₃)₃], 0.90 (s, 3H, CH₃), 1.27-1.50 (m, 4H, H-4 and CH₂C≡), 2.15 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H, H-3), 2.54 (br.m, 2H, H-5), 2.82 (br.s, 3H, OH, NH), 3.43 (s, 2H, H-1), 3.63-3.80 (m, 3H, CH₂CHO), 7.23-7.38 (m, 5H, ArH); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 0.11 [Si(CH₃)₃], 14.0 (CH₃), 23.6 (C-4); 25.7 (C-3); 28.5 (CH₂C≡); 37.8 (C-2); 47.8 (C-5); 62.6 (C-Ar); 66.4 (CH₂O); 68.4 (C-1); 86.9 (C≡CH₂); 104.7 (≡CSi), 127.3 and 128.7 (C-*o*, C-*m*), 127.6 (C-*p*), 139.5 (C-*ipso*); **HRMS** (ESI-TOF) m/z $[M+H]^+$ Calcd for C₂₀H₃₄NO₂Si 348.2353; found 348.2368.

(2*S*,4*R*)-2-Ethyl-5-{[(*R*)-2-hydroxy-1-phenylethyl]amino}-2,4-dimethyl-1-pentanol (**20**)

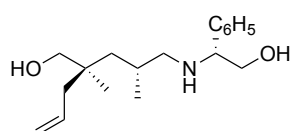


Operating as described for the preparation of aminodiol **17**, from lactam **9a** (491 mg, 1.8 mmol) in anhydrous THF (2.25 mL), *n*-BuLi (4.83 mL of a 1.6 M solution in hexanes, 7.72 mmol), and NH₃·BH₃ (246 mg, 7.72 mmol) in THF (4.4 mL), 1,5-aminodiol **12** (235 mg, 47%) was obtained as a colorless oil after flash column chromatography on silica gel (gradient from 1:1 hexane/EtOAc to 100% EtOAc).

Spectroscopic data for **12**:

IR (film) ν 3315 (OH, NH) cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC) δ 0.70 (s, 3H, CH_3), 0.84 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 0.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{C}-4$), 1.01 (dd, $J = 14.2, 5.6$ Hz, 1H, H-3), 1.24-1.33 (m, 1H, CH_2CH_3), 1.35-1.44 (m, 1H, CH_2CH_3), 1.50-1.59 (m, 2H, H-3, H-4), 2.16 (dd, $J = 12.0, 9.2$ Hz, 1H, H-5), 2.52 (dd, $J = 12.0, 4.0$ Hz, 1H, H-5), 3.24 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, H-1), 3.40 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, H-1), 3.65-3.77 (m, 3H, CH_2CHO), 7.27-7.38 (m, 5H, ArH); **$^{13}\text{C NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 8.0 (CH_3CH_2), 19.5 (CH_3), 22.0 (CH_3CH), 28.8 (C-4), 31.4 (CH_2CH_3), 38.0 (C-2), 41.8 (C-3), 55.7 (C-5), 65.6 (C-Ar), 66.4 (CH_2O), 66.6 (C-1), 127.3 and 128.6 (C-*o*, C-*m*), 127.5 (C-*p*), 140.2 (C-*ipso*); **$[\alpha]^{22}_{\text{D}}$** -44.9 (*c* 1.02, CHCl_3); **HRMS** (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{NO}_2$ 280.2271; found 280.2276.

(2*S*,4*R*)-2-Allyl-5- $\{[(R)$ -2-hydroxy-1-phenylethyl]amino $\}$ -2,4-dimethyl-1-pentanol (**13**)

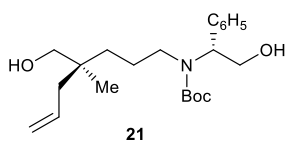


Operating as described for the preparation of aminodiol **11**, from lactam **10a** (200 mg, 0.7 mmol) in anhydrous THF (1 mL), *n*-BuLi (1.21 mL of a 1.6 M solution in hexanes, 3.01 mmol), and $\text{NH}_3 \cdot \text{BH}_3$ (93 mg, 3.01 mmol) in THF (2 mL), 1,5-aminodiol **2** (97 mg, 48%) was obtained as a yellowish oil after flash column chromatography on silica gel (gradient from 1:1 hexane/EtOAc to 100% EtOAc).

Spectroscopic data for **13**:

IR (film) ν 3316 (OH, NH) cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC) δ 0.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{C}-4$), 0.88 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}-2$), 1.05 (dd, $J = 14.6, 2.4$ Hz, 1H, H-3), 1.50-1.54 (m, 1H, H-3), 1.59 (m, 1H, H-4), 1.85-1.97 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}-2$), 2.20 (m, 1H, H-5), 2.46 (dd, $J = 12.0, 4.4$ Hz, 1H, H-5), 3.19 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H-1), 3.44 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H-1), 3.69 – 3.77 (m, 3H, CHNH , CH_2O), 5.0 – 5.02 (m, 2H, $\text{CH}_2=$), 5.73 – 5.83 (m, 1H, $\text{CH}=$), 7.27 – 7.36 (m, 5H, ArH); **$^{13}\text{C NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 21.6 ($\text{CH}_3\text{C}-4$), 23.6 ($\text{CH}_3\text{C}-2$), 28.6 (C-4), 38.5 (C-2), 40.8 ($\text{CH}_2\text{C}-2$), 41.5 (C-3), 55.5 (C-5), 65.5 (C-Ar), 66.3 (CH_2O), 68.3 (C-1), 117.9 ($\text{CH}_2=$), 127.4 and 128.6 (C-*o*, C-*m*), 127.7 (C-*p*), 134.6 ($-\text{CH}=$), 139.8 (C-*ipso*); **$[\alpha]^{22}_{\text{D}}$** -46.1 (*c* 1.87, CHCl_3); **HRMS** (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{NO}_2$ 292.2271; found 292.2271.

(S)-2-Allyl-5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-{[(*R*)-2-hydroxy-1-phenylethyl]-amino}-2-methyl-1-pentanol (**21**)

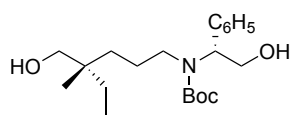


A solution of aminodiol **17** (326 mg, 1.17 mmol) and Boc₂O (513 mg, 2.35 mmol) in anhydrous MeOH (50 mL) was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaCl, and the resulting solution was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. Aminodiol **21** (298 mg, 67%) was obtained as a brown oil after flash column chromatography on silica gel (gradient from 6:4 hexane/EtOAc to 1:1 hexane/EtOAc).

Spectroscopic data for **21**:

IR (film) ν 3426 (OH), 1667 (NCO) cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, COSY, g-HSQC) δ 0.74 (s, 3H, CH₃), 0.99-1.13 (m, 2H, H-3), 1.20-1.29 (m, 1H, H-4), 1.35-1.40 (m, 1H, H-4), 1.46 [s, 9H, (CH₃)₃], 1.91 (d, J = 7.6 Hz, 2H, CH₂CH=), 2.93 (br.m, 1H, H-5), 3.05 (br.m, 1H, H-5), 3.24 (s, 2H, H-1), 4.03-4.12 (m, 2H, CH₂CH), 4.96-4.99 (m, 1H, CH₂=), 5.01 (s, 1H, CH₂=), 5.08 (br.s, 1H, CH), 5.67-5.78 (m, 1H, CH=), 7.24-7.27 (m, 3H, ArH), 7.30-7.34 (m, 2H, ArH); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 21.4 (CH₃), 23.4 (C-4), 28.4 [(CH₃)₃], 33.3 (C-3), 37.6 (C-2), 41.5 (CH₂CH=), 46.2 (C-5), 61.4 (CH), 63.1 (CH₂CH), 69.0 (C-1), 80.1 [C(CH₃)₃], 117.2 (CH₂=), 127.6 and 128.5 (C-*o*, C-*m*, C-*p*), 134.9 (CH=), 138.2 (C-*ipso*), 156.7 (CO); [α]_D²² -52.8 (c 1.17, MeOH); **HRMS** (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ Calcd for C₂₂H₃₆NO₄ 378.2639; found 378.2651.

(S)-5-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-2-ethyl-5-{[(*R*)-2-hydroxy-1-phenylethyl]amino}-2-methyl-1-pentanol (**14**)

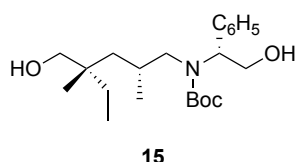


Operating as described for the preparation of diol **21**, from aminodiol **11** (548 mg, 1.99 mmol) and Boc₂O (696 mg, 3.18 mmol) in anhydrous MeOH (40 mL), aminodiol **15** (500 mg, 66%) was obtained as a colorless after flash column chromatography on silica gel (gradient from 9:1 hexane/EtOAc to 1:1 hexane/EtOAc).

Spectroscopic data for **14**:

IR (film) ν 3418 (OH), 1667 (NCO) cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC) δ 0.71 (s, 3H, CH_3), 0.75 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.05 (m, 2H, H-3), 1.18 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 1.18 (ms, 1H, H-4), 1.38 (m, 1H, H-4), 1.48 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$], 2.95 (m, 1H, H-5), 3.23 (m, 1H, H-5), 3.24 (m, 2H, H-1), 4.10 (m, 2H, CH_2O), 5.09 (m, 1H, C-Ar), 7.26-7.36 (m, 5H, ArH); **$^{13}\text{C NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 7.8 ($\text{CH}_3\text{C-2}$), 21.2 (CH_3CH_2), 23.4 (C-4), 28.4 [$(\text{CH}_3)_3$], 28.6 (CH_2CH_3), 32.8 (C-3), 37.1 (C-2), 46.4 (C-5), 61.6 (C-Ar), 63.2 (CH_2O), 68.9 (C-1), 80.2 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 127.6 and 128.6 (C-Ar); **$[\alpha]^{22}_{\text{D}}$** -32.4 (*c* 1.12, CHCl_3); **HRMS** (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{NO}_4$ 366.2639; found 366.2639.

(2*S*,4*R*)-5-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-2-ethyl-{[(*R*)-2-hydroxy-1-phenylethyl]amino}-2,4-dimethyl-1-pentanol (**15**)



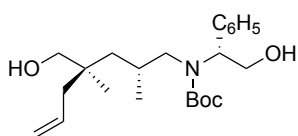
15

Operating as described for the preparation of diol **21**, from aminodiol **12** (98 mg, 0.35 mmol) and Boc_2O (115 mg, 0.53 mmol) in anhydrous MeOH (14 mL), aminodiol **15** (61.5 mg, 38%) was obtained as a yellowish oil after flash column chromatography on silica gel (gradient from 9:1 hexane/EtOAc to 1:1 hexane/EtOAc).

Spectroscopic data for **15**:

IR (film) ν 3417 (OH, NH), 1668 (NCO) cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC) δ 0.74 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C-2}$), 0.79 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 0.87 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{C-4}$), 0.93 (m, 1H, H-3), 1.18 – 1.32 (m, 3H, CH_2CH_3 & H-3), 1.48 [s, 9H $(\text{CH}_3)_3$], 1.73 (m, 1H, H-4), 2.80 (dd, $J = 14.2, 7.2$ Hz, 1H, H-1), 3.07 (dd, $J = 14.4, 8.0$ Hz, 1H, H-1), 3.25 (m, 2H, H-5), 4.07 (dd, $J = 11.2, 4.8$ Hz, 1H, CH_2O), 4.22 (t_{br}, $J = 10.8$ Hz, 1H, CH_2O), 4.91 (dd, $J = 8.8, 4.4$ Hz, C-Ar), 7.26 – 7.30 (m, 3H, ArH), 7.32 – 7.36 (m, 2H, ArH); **$^{13}\text{C NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 7.9 (CH_3CH_2), 20.3 ($\text{CH}_3\text{C-4}$), 21.2 ($\text{CH}_3\text{C-2}$), 28.3 [$(\text{CH}_3)_3$], 28.4 (C-4), 30.2 (CH_2CH_3), 37.7 (C-2), 40.1 (C-3), 54.2 (C-1), 63.5 (C-Ar), 63.7 (CH_2O), 68.6 (C-5), 80.3 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 127.5 and 128.5 (C-*o*, C-*m*, C-*p*), 138.3 (C-*ipso*), 157.3 (C=O); **$[\alpha]^{22}_{\text{D}}$** -2.41 (*c* 2.83, CHCl_3); **HRMS** (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{NO}_4$ 380.2795; found 380.2794.

(2*S*,4*R*)-2-Allyl-5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-{[(*R*)-2-hydroxy-1-phenylethyl]-amino}-2,4-dimethyl-1-pentanol (**16**)

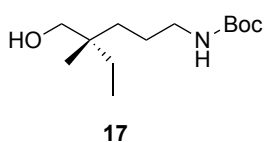


Operating as described for the preparation of diol **21**, from aminodiol **13** (86.7 mg, 0.3 mmol) and Boc₂O (104 mg, 0.48 mmol) in anhydrous MeOH (12 mL), aminodiol **16** (56 mg, 48%) was obtained as a yellowish oil after flash column chromatography on silica gel (gradient from hexane/EtOAc 9:1 to 1:1 hexane/EtOAc).

Spectroscopic data for **16**:

IR (film) ν 3423 (OH), 1670 (NCO) cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC) δ 0.79 (s, 3H, CH₃C-2), 0.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃C-4), 0.96 (dd, *J* = 14.4, 7.6 Hz, 1H, H-3), 1.19-1.28 (m, 1H, H-3), 1.48 [s, 9H (CH₃)₃], 1.73 (m, 1H, H-4) 1.93 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂C-2), 2.20 (m, 1H, H-5), 2.49 (m, 2H, OH), 2.77 (dd, *J* = 13.6, 5.6 Hz, 1H, H-5), 3.13 (dd, *J* = 14, 7.2 Hz, 1H, H-5), 3.24 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-1), 3.31 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-1), 4.07 (dd, *J* = 11.8, 5.0 Hz, 1H, CH₂O), 4.21 (dd, *J* = 11.8, 8.0 Hz, 1H, CH₂O), 4.86 (dd, *J* = 8.0, 5.0 Hz, 1H, C-Ar), 5.00 – 5.05 (m, 2H, CH₂=), 5.72 – 5.83 (m, 1H, CH=), 7.27 – 7.36 (m, 5H, ArH); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 20.1 (CH₃C-4), 22.2 (CH₃C-2), 28.2 (C-4), 28.4 [(CH₃)₃], 38.3 (C-2), 40.9 (C-3), 41.8 (CH₂C-2), 54.2 (C-5), 63.5 (C-Ar), 63.8 (CH₂O), 69.4 (C-1), 80.4 [C(CH₃)₃] 117.3 (CH₂=), 127.6 and 128.5 (C-*o*, C-*m*), 127.6 (C-*p*), 135.0 (CH=), 138.3 (C-*ipso*), 157.3 (C=O); [α]_D²² +0.9 (*c* 0.85, CHCl₃); **HRMS** (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺ Calcd for C₂₃H₃₈NO₄ 392.2795; found 392.2800.

(*S*)-5-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-2-ethyl-2-methyl-1-pentanol (**24**)

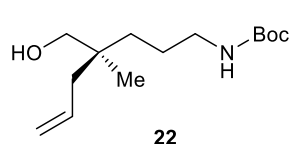


Aminodiol **14** (332.3 mg, 0.91 mmol) in anhydrous THF (5 mL) was added to a solution of liquid ammonia (20 mL) at -33°C under an argon atmosphere. Sodium was added until a persistent blue color appeared, the reaction mixture was stirred for 1 minute and quenched with NH₄Cl. The solution was allowed to evaporate to dryness. The resulting residue was dissolved in CH₂Cl₂, filtered through Celite[®] and concentrated. Compound **24** (134 mg, 60%) was obtained after flash column chromatography on silica gel (gradient from 9:1 hexane/EtOAc to 8:2 hexane/EtOAc).

Spectroscopic data for **10a**:

IR (film) ν 3354 (OH, NH), 1693 (NCO) cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC) δ 0.81 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}-2$), 0.81 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.21 – 1.31 (m, 4H, CH_2CH_3 , H-4), 1.41 (m, 2H, H-3) 1.48 [s, 9H (CH_3)₃], 3.08 (m, 2H, H-5), 3.34 (m, 2H, H-1); **$^{13}\text{C NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 7.9 (CH_3CH_2), 21.2 ($\text{CH}_3\text{C}-4$), 24.1 (C-3), 28.4 [(CH_3)₃], 28.5 (C-4), 32.8 (CH_2CH_3), 37.1 (C-2), 41.4 (C-5), 69.0 (C-1), 79.1 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 157.3 (C=O); $[\alpha]^{22}_{\text{D}} +0.5$ (*c* 1.56, CHCl_3); **HRMS** (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{NO}_3$ 246.2064; found 246.2069.

(S)-2-Allyl-5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-methyl-1-pentanol (**22**)

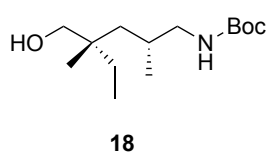


Operating as described for the preparation of alcohol **24**, compound **22** (80 mg, 0.21 mmol) in anhydrous THF (6 mL), liquid ammonia (20 mL) and then sodium was added until a persistent blue color appeared (reaction time: 1 min 30 sec). Alcohol **22** (49 mg, 90%) was obtained as a yellowish oil after flash column chromatography on silica gel (gradient from 9:1 hexane/EtOAc to 8:2 hexane/EtOAc).

Spectroscopic data for **10a**:

IR (film) ν 3357 (OH, NH), 1693 (NCO) cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC, *g*-HMBC) δ 0.84 (s, 3H, CH_3), 1.23-1.27 (m, 2H, H-3), 1.41-1.49 (m, 2H, H-4), 1.43 [s, 9H, (CH_3)₃], 1.87 (br. s, 1H, NH), 2.01 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$), 3.07 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-5), 3.34 (s, 2H, H-1), 4.59 (br. s, 1H, OH), 5.03 (br. s, 1H, $\text{CH}_2=\text{}$), 5.05-5.08 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{}$), 5.76-5.86 (m, 1H, $\text{CH}=\text{}$); **$^{13}\text{C NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 21.5 (CH_3), 24.1 (C-4), 28.4 [(CH_3)₃], 33.3 (C-3), 37.7 (C-2, C-5), 41.4 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$), 69.3 (C-1), 79.2 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 117.3 ($\text{CH}_2=\text{}$), 134.9 ($\text{CH}=\text{}$), 156.1 (CO); $[\alpha]^{22}_{\text{D}} +0.3$ (*c* 1.63, MeOH); **HRMS** (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{NO}_3$ 258.2063; found 258.2064.

(2S,4R)-5-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-2-ethyl-2,4-dimethyl-1-pentanol (**18**)

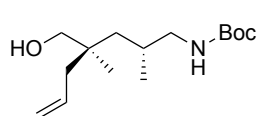


Operating as described for the preparation of alcohol **24**, compound **15** (56 mg, 0.15 mmol) in anhydrous THF (5 mL) was added in a solution of liquid ammonia (20 mL) and then sodium was added until a persistent blue color appeared (reaction time: 1 min 30 sec). Alcohol **18** (28 mg, 73%) was obtained as a yellowish oil after flash column chromatography on silica gel (gradient from 9:1 hexane/EtOAc to 7:3 hexane/EtOAc).

Spectroscopic data for **10a**:

IR (film) ν 3365 (OH, NH), 1691 (NCO) cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC) δ 0.80 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C-2}$), 0.82 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 0.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{C-4}$), 1.00 (dd, $J = 14.4, 5.6$ Hz, 1H, H-3), 1.43 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$], 1.65-1.73 (m, 1H, H-4), 3.32 (s, $J = 11.2$ Hz, 1H, H-1), 3.37 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H-1); **^{13}C NMR** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 7.9 (CH_3CH_2), 18.4 [$(\text{CH}_3)_3$], 20.9 ($\text{CH}_3\text{C-2}$), 20.9 ($\text{CH}_3\text{-C4}$), 28.8 (C-4), 30.0 (CH_2CH_3), 37.9 (C-2), 40.2 (C-3), 48.2 (C-5), 68.4 (C-1), 79.2 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 156.4 (CO); $[\alpha]^{22}_{\text{D}} + 8.04$ (*c* 1.17, CHCl_3); **HRMS** Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 260.2220; found 260.2222.

(2*S*,4*R*)-5-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-2-ethyl-2,4-dimethyl-1-pentanol (**19**)

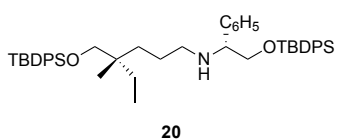


Operating as described for the preparation of alcohol **21**, compound **16** (54.1 mg, 0.14 mmol) in anhydrous THF (5 mL) was added in a solution of liquid ammonia (20 mL) and then sodium was added until a persistent blue color appeared (reaction time: 20 sec). Alcohol **19** (34.1 mg, 91%) was obtained as a yellowish oil after flash column chromatography on silica gel (gradient from 100% hexane to 8:2 hexane/EtOAc).

Spectroscopic data for **19**:

IR (film) ν 3364 (OH, NH), 1693 (NCO) cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC) δ 0.88 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C-2}$), 0.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{C-4}$), 1.05 (dd, $J = 14.5, 6.0$ Hz, 1H, H-3), 1.33 (dd, $J = 14.5, 4$ Hz, 1H, H-3), 1.43 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$], 1.71 – 1.76 (m, 1H, H-4), 2.02 – 2.04 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C-2}$), 2.94 – 3.02 (m, 2H, H-5), 3.33 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, H-1), 3.37 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, H-1) 5.03 – 5.08 (m, 2H, $\text{CH}_2=$), 5.77 – 5.88 (m, 1H, $\text{CH}=\text{}$); **^{13}C NMR** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 20.6 ($\text{CH}_3\text{C-4}$), 22.3 ($\text{CH}_3\text{C-2}$), 28.4 [$(\text{CH}_3)_3$], 28.9 (C-4), 38.4 (C-2), 40.5 (C-3), 41.6 ($\text{CH}_2\text{C-2}$), 47.9 (C-5), 69.3 (C-1), 79.1 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 117.4 ($\text{CH}_2=$), 135.0 ($\text{CH}=\text{}$), 156.3 (CO); $[\alpha]^{22}_{\text{D}} + 7.7$ (*c* 0.97, CHCl_3); **HRMS** (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{NO}_3$ 272.2220; found 272.2223.

(4S)-5-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-*N*-{(*R*)-2-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-1-phenylethyl}-4-ethyl-4-methyl-1-pentanamine (**20**)

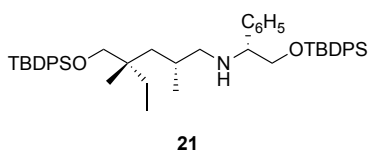


tert-Butyldiphenylsilyl chloride (1.76 mL, 98%, 6.65 mmol) and imidazole (453 mg, 6.65 mmol) were added to a solution of aminodiol **11** (706 mg, 2.66 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (20 mL), and the mixture was heated to reflux for 16 hours. Saturated aqueous NH₄Cl was added, and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried, filtered and concentrated. The resulting residue was purified with flash column chromatography (gradient from 99:1 hexane/EtOAc to 95:5 hexane/EtOAc) affording pure compound **20** (1.27 g, 67%) as a colorless oil.

Spectroscopic data for **10a**:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC) δ 0.75 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃CH₂), 0.82 (s, 3H, CH₃C-4), 1.04 [s, 9H, (CH₃)₃], 1.05 [s, 9H, (CH₃)₃], 1.18 – 1.41 (m, 6H, CH₂CH₃, H-2, H-3), 2.37 – 2.47 (m, 2H, H-1), 3.30 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, H-5), 3.40 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, H-5), 3.66 – 3.69 (m, 2H, CH₂O), 3.75 – 3.78 (m, 1H, H-Ar), 7.21 (m, 5H, ArH), 7.31 - 7.43 (m, 12H, ArH), 7.59 – 7.66 (m, 8H, ArH); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 7.9 (CH₃CH₂), 19.2 [C(CH₃)₃], 19.4 [C(CH₃)₃], 21.7 (CH₃C-4), 24.2 (C-2), 26.8 [(CH₃)₃], 26.9 [(CH₃)₃], 28.7 (CH₂CH₃), 33.6 (C-3), 37.8 (C-4), 48.8 (C-1), 65.2 (C-Ar), 68.9 (CH₂O), 69.8 (C-5), 127.2 (C-Ar), 127.5 (C-Ar), 127.6 (C-Ar), 128.2 (C-Ar), 129.5 (C-Ar), 129.6 (C-Ar), 129.7 (C-Ar), 133.3 (C-*ipso*), 133.5 (C-*ipso*), 133.9 (C-*ipso*), 135.6 (C-Ar), 135.7 (C-Ar); [α]_D²² -15.1 (*c* 2.15, CHCl₃); HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺ Calcd for C₄₈H₆₄NO₂Si₂ 742.4470; found 742.4464.

(2R,4S)-5-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-*N*-{(*R*)-2-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)-oxy]-1-phenylethyl}-4-ethyl-2,4-dimethyl-1-pentanamine (**21**)

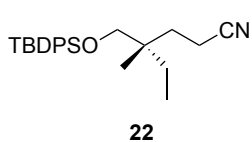


Operating as described for compound **20**, aminodiol **12** (136 mg, 0.49 mmol) with *tert*-butyldiphenylsilyl (0.32 mL, 98%, 1.22 mmol) and imidazole (83.1 mg, 1.22 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ gave pure compound **21** (226 mg, 58%) as a colorless oil after flash column chromatography (gradient from 99:1 hexane/EtOAc to 9:1 hexane/EtOAc).

Spectroscopic data for **10a**:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC) δ 0.76 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃CH₂), 0.86 (s, 3H, CH₃C-4), 1.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃C-2), 1.11 [s, 18H, C(CH₃)₃], 1.20 (dd, *J* = , 2H, H-3), 1.36 (m, 2H, CH₂CH₃), 1.72 (m, 1H, H-2), 2.24 (m, 1H, H-1), 2.45 (dd, *J* = 10.8, 4.0 Hz, 1H, H-1), 3.29 (s, 2H, H-5), 3.72 (m, 2H, CH₂O), 3.79 (m, 1H, C-Ar), 7.23 – 7.28 (m, 5H, ArH), 7.37 – 7.45 (m, 12H, ArH), 7.66 – 7.71 (m, 8H, ArH); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 8.1 (CH₃CH₂), 19.2 [C(CH₃)₃], 19.4 [C(CH₃)₃], 20.8 (CH₃C2), 22.2 (CH₃C4), 26.8 [C(CH₃)₃], 26.9 [(CH₃)₃], 28.3 (C-2), 28.8 (CH₂CH₃), 38.5 (C-4), 41.1 (C-3), 55.5 (C-1), 64.4 (C-Ar), 69.1 (CH₂O), 70.1 (C-5), 127.1 (C-Ar), 127.5 (C-Ar), 127.6 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 128.8 (C-Ar), 129.5(C-Ar), 129.6 (C-Ar), 129.7 (C-Ar), 133.3 (C-*ipso*), 133.5 (C-*ipso*), 133.9 (C-*ipso*), 135.5 (C-Ar), 135.6 (C-Ar), 135.7 (C-Ar); [α]²²_D -16.2 (*c* 2.3, MeOH); **HRMS** (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺ Calcd for C₄₉H₆₆NO₂Si 756.4627; found 756.4637.

(4S)-5-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-4-ethyl-4-methyl-1-pentanenitrile (**22**)

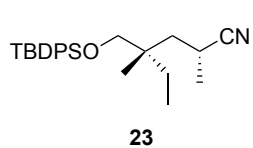


20% Aqueous solution of NH₃ (14 mL) and iodine (875 mg, 3.43 mmol) were added to a solution of amine **20** (320 mg, 0.43 mmol) in anhydrous THF (2 mL) at room temperature, and the resulting mixture was stirred at 60 °C for 16 h. The mixture was washed with saturated aqueous Na₂SO₃ and extracted with Et₂O. The combined organic phases were dried, filtered, and concentrated to give an oil. Flash column chromatography (gradient from 100% hexane to 8:2 hexane/EtOAc) afforded pure nitrile **22** (88 mg, 54%) as a yellow oil.

Spectroscopic data of **22**:

IR (film) ν 2246 (CN) cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC) δ 0.78 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃CH₂), 0.82 (s, 3H, CH₃C-4), 1.08 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.31 (q, *J* = 7.8 Hz, 2H, CH₂CH₃), 1.73 (m, 2H, H-3), 2.19 (m, 2H, H-2), 3.28 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H-5), 3.32 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H-5), 7.39 - 7.47 (m, 6H, ArH), 7.63 – 7.66 (m, 4H, ArH); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 7.7 (CH₃CH₂), 12.0 (C-2) 19.3 [C(CH₃)₃], 20.7 (CH₃C-4), 26.9 [C(CH₃)₃], 28.4 (CH₂CH₃), 32.3 (C-3), 37.8 (C-4), 69.8 (C-5), 120.5 (CN), 127.5 and 129.8 (C-*o*, C-*p*), 133.2 (C-*ipso*), 135.6 (C-*m*); [α]²²_D -2.00 (*c* 1.85, CHCl₃); **HRMS** (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺ Calcd for C₂₄H₃₄NOSi 380.2404; found 380.2406.

(2*R*,4*S*)-5-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-4-ethyl-2,4-dimethylpentanenitrile (**23**)

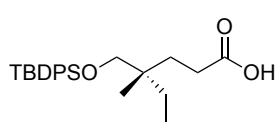


Operating as described for pentanenitrile **22**, 20% aqueous solution of NH₃ (5.27 mL), iodine (309 mg, 1.22 mmol) and amine **21** (115 mg, 0.152 mmol) in THF (1 mL) gave nitrile **23** (35 mg, 58%) after flash column chromatography (95:5 hexane/EtOAc).

Spectroscopic data for **10a**:

IR (film) ν 2238 (CN) cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC) δ 0.78 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃CH₂), 0.93 (s, 3H, CH₃C-4), 1.07 [s, 9H, (CH₃)₃], 1.31 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃C-2), 1.31 (m, 1H, CH₂CH₃), 1.44 – 1.53 (m, 2H, CH₂CH₃, H-3), 1.73 (dd, *J* = 14.4, 10.0 Hz, 1H, H-3), 2.61 (m, 1H, H-2), 3.35 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H-5), 3.40 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H-5), 7.37 – 7.46 (m, 6H, ArH), 7.63 – 7.65 (m, 4H, ArH); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 7.8 (CH₃CH₂), 19.3 [C(CH₃)₃], 20.3 (C-2), 20.6 (CH₃C-2) 22.1 (CH₃C-4), 26.9 [(CH₃)₃], 27.9 (CH₂CH₃), 38.4 (C-4), 40.8 (C-3), 69.7 (C-5), 124.2 (CN), 127.6, 127.6, 129.7 and 129.7 (C-*m*, C-*p*), 133.3 (C-*ipso*), 133.4 (C-*ipso*), 135.6 (C-*o*), 135.7 (C-*o*); **[α]²²_D** -4.0 (*c* 1.3, CHCl₃); **HRMS** (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺ Calcd for C₂₅H₃₅NNaOSi 416.238; found 416.2383.

(4*S*)-5-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-4-ethyl-4-methylpentanoic acid (**25**)



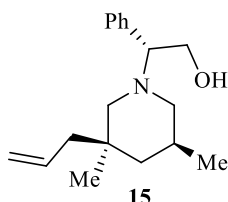
A solution of amine **20** (306 mg, 0.41 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) was added to a solution of *m*-chloroperbenzoic acid (70% purity, 426 mg, 1.73 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL), and the resulting mixture was stirred at reflux temperature for 3 h. The reaction was quenched by addition of saturated aqueous NaHCO₃, and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried, filtered and concentrated, the crude was purified with flash column chromatography (gradient from 1:1 hexane/CH₂Cl₂ to 1:9 hexane/CH₂Cl₂) to afford carboxylic acid **25** (72 mg, 44%) as a colorless oil.

Spectroscopic data for **10a**:

IR (film) ν 1708 (COOH) cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC) δ 0.79 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃CH₂), 0.84 (s, 3H, CH₃C-4), 1.09 [s, 9H, (CH₃)₃], 1.28 – 1.37 (m, 2H, CH₂CH₃), 1.68 (m, 2H, H-3), 2.27 (m, 2H, H-2), 3.33 (m, 2H, H-5), 7.37 – 7.46 (m, 6H, ArH), 7.66 – 7.68 (m, 4H, ArH); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 7.8 (CH₃CH₂),

19.4 [$C(CH_3)_3$], 21.1 (CH_3C-4), 26.9 [$(CH_3)_3$], 28.7 (CH_2CH_3), 28.9 (C-2), 30.9 (C-3), 37.5 (C-4), 69.2 (C-5), 127.6 and 129.6 (C-*m*, C-*p*), 133.6 (C-*ipso*), 135.7 (C-*o*), 180.8 (C=O); $[\alpha]^{22}_D$ -0.53 (*c* 1.23, MeOH); **HRMS** (ESI-TOF) m/z $[M+H]^+$ Calcd for $C_{24}H_{33}O_3Si$ $[M-H]^-$ 397.2204; found 397.2207.

(3R,5S)-3-Allyl-1-[(1R)-2-hydroxy-1-phenylethyl]-3,5-dimethylpiperidine (15)

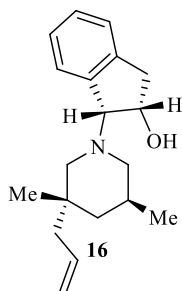


An anhydrous solution of 1.0 M $LiAlH_4$ (4.65 mL, 4.65 mmol) in THF was slowly added to a stirring solution of $AlCl_3$ (191 mg, 1.43 mmol) in THF (9.5 mL) at $0^\circ C$. After one hour, the mixture was cooled to $-78^\circ C$, and a lactam **5a** (204 mg, 0.715 mmol) solution in THF (6.4 mL) was added dropwise. After 90 min the mixture was removed from cooling and left to react for an additional 24 h at room temperature under stirring. Cold water was slowly added until there was no bubbling present. After, 50 mL of EtOAc was added, and the resulting mixture was filtered over Celite[®]. The organic phase was dried over $MgSO_4$, filtered, and evaporated. The resulting mixture was purified by flash column chromatography (gradient from 95:5 hexane/EtOAc to 8:2 hexane/EtOAc) to give pure piperidine **15** (154 mg, 79%) as a colorless oil.

Spectroscopic data for **10a**:

IR (film) ν 3172 cm^{-1} ; **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, COSY, *g*-HSQC) δ 0.60 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H, H-4), 0.80 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, C5- CH_3), 1.06 (s, 3H, C3- CH_3), 1.37 (m, 2H, H-4, H-6), 1.76 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H, H-2), 1.84 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, = $CHCH_2$), 1.90 (br.s, 1H, OH), 1.94 (br.s, 1H, H-5), 2.44 (br.m, $J = 11.2$ Hz, 1H, H-6), 2.82 (br.m, $J = 10.8$ Hz, 1H, H-2), 3.59-3.64 (dd, $J = 10.4$ Hz, 4.4 Hz, 1H, CH_2OH), 3.75 (br.s, 1H, CHN), 3.98 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H, CH_2OH), 4.94-5.02 (m, 2H, $CH_2=$), 5.71-5.82 (m, 1H, $CH_2=CH$), 7.14-7.16 (m, 2H, H-Ar), 7.31-7.36 (m, 3H, H-Ar); **^{13}C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 19.5 (C5- CH_3), 22.6 (C3- CH_3), 27.7 (C-5), 34.0 (C-3), 44.6 (C-4), 47.5 (=CH CH_2), 56.3 (C-6), 60.0 (CHOH), 61.5 (C-2), 69.9 (CHN), 117.3 ($CH_2=$), 127.8 (C-Ar), 128.1 (C-Ar), 128.1 (C-Ar), 129.0 (C-Ar), 129.0 (C-Ar), 134.2 ($CH_2=CH$), 135.1 (C-*ipso*); $[\alpha]^{22}_D$ -2.0 (*c* 1.2, $CHCl_3$); **HRMS** (ESI-TOF) m/z $[M+H]^+$ calcd. for $C_{18}H_{28}NO$, 274.2171; found, 274.2165.

(3*S*,5*S*)-1-[(1*R*,2*S*)-2-Hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-indenyl]-3-allyl-3,5-dimethyl piperidine (16)

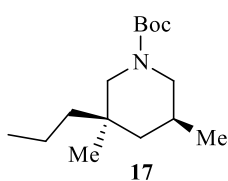


An anhydrous solution of 1.0 M LiAlH₄ (4.90 mL, 4.90 mmol) in THF was slowly added to a stirring solution of AlCl₃ (201 mg, 1.51 mmol) in THF (10 mL) at 0°C. After one hour, the mixture was cooled to -78°C, and a lactam 8a (224 mg, 0.753 mmol) solution in THF (6.7 mL) was added dropwise. After 90 min the mixture was removed from cooling and left to react for an additional 24 h at room temperature under stirring. Cold water was slowly added until there was no bubbling present. After, 50 mL of EtOAc was added, and the resulting mixture was filtered over Celite[®]. The organic phase was dried over MgSO₄, filtered, and evaporated. The resulting mixture was purified by flash column chromatography (gradient from 95:5 hexane/EtOAc to 9:1 hexane/EtOAc) to give pure piperidine **16** (116 mg, 54%) as a colorless oil.

Spectroscopic data for **10a**:

IR (film) ν 3172 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC) δ 0.58 (m, 1H, H-4), 0.64 (s, 3H, C3-CH₃), 0.86 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, C5-CH₃), 1.51 (m, 3H, H-4, H-6), 1.96 (br.s, 1H, OH), 1.96 (m, 1H, H-5), 2.14-2.19 (m, 1H, =CHCH₂), 2.35-2.42 (m, 2H, H-2, =CHCH₂), 2.80 (dd, *J* = 17.0, 8.8 Hz, 1H, CH₂C-Ar), 2.94-3.02 (m, 1H, H-2), 3.26 (dd, *J* = 17.0, 8.4 Hz, 1H, CH₂C-Ar), 4.03-4.13 (m, 1H, CHN), 4.42-4.51 (m, 1H, CHOH), 5.02-5.07 (m, 2H, CH₂=), 5.71-5.81 (m, 1H, CH₂=CH), 7.18-7.31 (m, 4H, H-Ar); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 19.5 (C5-CH₃), 26.4 (C3-CH₃), 27.7 (C-5), 34.3 (C-3), 40.9 (=CHCH₂), 41.6 (CH₂C-Ar), 43.8 (C-4), 59.0 (C-6), 63.2 (C-2), 70.1 (CHOH), 70.2 (CHN), 117.4 (CH₂=), 124.7 (C-Ar), 125.6 (C-Ar), 126.3 (C-Ar), 126.5 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 134.7 (CH₂=CH), 141.7 (C-Ar); [α]_D²² -0.54 (*c* 1.3, CHCl₃); **HRMS** (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺ calcd. for C₁₉H₂₈NO, 286.2162; found, 286.2165.

(3*R*,5*S*)-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3,5-dimethyl-3-propylpiperidine (17)



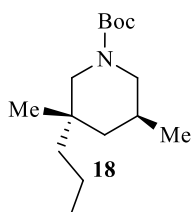
To a round bottom flask were added piperidine **15** (151 mg, 0.55 mmol), Boc₂O (312 mg, 1.43 mmol), Pd/C (60 mg, 40 wt%) and MeOH (12 mL). After attaching the hydrogenation adapter, the air was purged under a vacuum. The vacuum shut off when the solvent started boiling, and H₂ was introduced to the reaction vessel. The atmosphere purging procedure was repeated three more times. The mixture was left to react for 24 h at room

temperature under constant stirring. After, the hydrogen was evacuated, and the mixture was filtered. The solid residue was washed with 100 mL of hot MeOH. The organic phase was evaporated, and the resulting mixture was purified by flash column chromatography (gradient from 98:2 hexane/EtOAc to 9:1 hexane/EtOAc) to give pure piperidine **17** (111 mg, 79%) as a colorless oil.

Spectroscopic data for **10a**:

IR (film) ν 1695 cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC) δ 0.81 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, C5- CH_3), 0.86 (s, 3H, C3- CH_3), 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-4), 1.23-1.33 (m, 2H, CH_2CH_2), 1.44 (s, 9H, C-(CH_3)₃), 1.45-1.50 (m, 2H, C3- CH_2), 1.75 (br.s, 1H, H-5), 2.09 (br.s, 1H, H-2 or H-6), 2.35 (br.s, 1H, H-2 or H-6), 3.73 (br.s, 1H, H-2 or H-6), 4.00 (br.s, 1H, H-2 or H-6); **$^{13}\text{C NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 14.9 (CH_2CH_3), 16.2 (CH_2CH_2), 19.2 (C5- CH_3), 20.9 (C3- CH_3), 26.7 (C-5), 28.4 (C-(CH_3)₃), 34.2 (C-3), 45.4 (C3- CH_2), 44.9 (C-4), 50.9 (C-2 or C-6), 54.6 (C-2 or C-6), 79.0 (CO), 155.0 (COO); $[\alpha]^{22}_{\text{D}} - 8.43$ (c 1.0, CHCl_3); **HRMS** (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{NO}_2$, 255.2198 found, 255.2201.

(3*S*,5*S*)-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3,5-dimethyl-3-propylpiperidine (**18**)



To a round bottom flask were added piperidine **16** (70 mg, 0.25 mmol), Boc_2O (138 mg, 0.63 mmol), Pd/C (28 mg, 40 wt%) and MeOH (5.4 mL). After attaching the hydrogenation adapter, the air was purged under a vacuum. The vacuum shut off when the solvent started boiling,

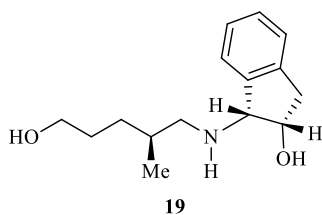
and H_2 was introduced to the reaction vessel. The atmosphere purging procedure was repeated three more times. The mixture was left to react for 24 h at room temperature under constant stirring. After, the hydrogen was evacuated, and the mixture was filtered. The solid residue was washed with 50 mL of hot MeOH. The organic phase was evaporated, and the resulting mixture was purified by flash column chromatography (gradient from 98:2 hexane/EtOAc to 9:1 hexane/EtOAc) to give pure piperidine **18** (48 mg, 76%) as a colorless oil.

Spectroscopic data for **10a**:

IR (film) ν 1696 cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC) δ 0.79 (s, 3H, C3- CH_3), 0.80 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, C5- CH_3), 0.87 (t, $J = 6.0$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.18-1.29 (m, 2H, H-4), 1.22 (m, 4H, CH_2CH_2), 1.45 (s, 9H, C-(CH_3)₃), 1.72 (m, 1H, H-5), 2.06 (br.s,

1H, H-2 or H-6), 2.28 (br.s, 1H, H-2 or H-6), 3.79 (br.s, 1H, H-2 or H-6), 4.10 (brs, 1H, H-2 or H-6); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 15.0 (CH₂CH₃), 16.9 (CH₂CH₂), 19.1 (C5-CH₃), 25.4 (C3-CH₃), 26.4 (C-5), 28.4 (C-(CH₃)₃), 34.0 (C-3), 37.8 (C3-CH₂), 45.4 (C-4), 50.5 (C-2 or C-6), 53.6 (C-2 or C-6), 79.0 (CO), 154.9 (COO); [α]²²_D -6.18 (c 1.0, CHCl₃); HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺ calcd. for C₁₅H₃₀NO₂, 255.2198; found, 255.2194.

(*S*)-5-[(1*R*,2*S*)-2-Hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-indenylamino]-4-methylpentanol (**19**)

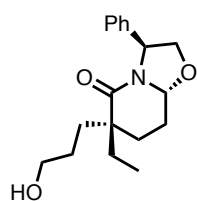


In a round bottom flask, NH₃·BH₃ (72 mg, 2.24 mmol) was dissolved in anhydrous THF (1.3 mL) under an argon atmosphere. The solution was cooled to 0°C, and 1.0 M *n*-BuLi hexane solution (2.24 mL, 2.24 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was stirred firstly at 0°C for 10 min and secondly at room temperature for 15 min. After, a lactam **3a** (240 mg, 0.99 mmol) solution in THF (1.2 mL) was added via transfer. The mixture was heated to 40°C and stirred for 3 h. After cooling to room temperature, 5 mL of H₂O were added slowly. The mixture was extracted using Et₂O (3x40 mL). The combined organic phases were washed with a saturated aqueous NaCl solution, dried over MgSO₄, filtered, and evaporated. The resulting mixture was purified by flash column chromatography (gradient from 8:2 hexane/EtOAc to 9:1 EtOAc/MeOH) to give pure lactam **21** (37 mg, 15%) as a brownish yellow oil.

Spectroscopic data for **10a**:

IR (film) ν 3259 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, g-HSQC) δ 1.00 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH₃), 1.21-1.29 (m, 1H, H-2), 1.51-1.67 (m, 3H, H-2, H-3), 1.71-1.79 (m, 1H, H-4), 2.56-2.60 (dd, *J* = 11.8, 6.8 Hz, 1H, H-5), 2.84-2.88 (dd, *J* = 11.8, 6.4 Hz, 1H, H-5), 2.96-3.01 (dd, *J* = 16.4, 3.2 Hz, 1H, H-10), 3.06-3.11 (dd, *J* = 16.4, 5.6 Hz, 1H, H-10), 3.44 (br.s, 3H, C1-OH, C11-OH, NH), 3.63 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-1), 4.12 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H, H-7), 4.45-4.50 (m, 1H, H-11), 7.20-7.30 (m, 4H, H-Ar); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 18.1 (CH₃), 29.7 (C-3), 30.8 (C-2), 32.9 (C-4), 39.6 (C-10), 54.3 (C-5), 62.6 (C-1), 65.3 (C-7), 70.5 (C-11), 124.1 (C-Ar), 125.6 (C-Ar), 126.8 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 141.0 (C-Ar), 141.3 (C-Ar); [α]²²_D -0.5 (c 0.7, CHCl₃); HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺ calcd. for C₁₅H₂₄NO₂, 250.1805; found, 250.1802.

(3*S*,6*S*,8*aR*)-6-(3-hydroxypropyl)-6-ethyl-5-oxo-3-phenyl-2,3,6,7,8,8*a*-hexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (**B**)

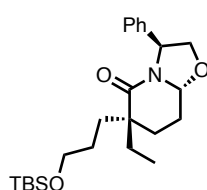


9-BBN (0.5 M in THF, 31.3 mL, 15.6 mmol) was added dropwise to a solution of lactam **A** (2.23 g, 7.82 mmol) in anhydrous THF (91 mL) under an argon atmosphere at 0 °C. The ice-water bath was removed and the mixture was stirred at rt for 2 h. After cooling the mixture to 0 °C, 3 M aqueous NaOH and 30% H₂O₂ were added. Then, the mixture was allowed to slowly warm up until rt, stirred for 3 h, and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated. Flash chromatography (Biotage®, 8:2 hexane/EtOAc) of the residue afforded (3*S*,6*S*,8*aR*)-6-(3-hydroxypropyl)-6-ethyl-5-oxo-3-phenyl-2,3,6,7,8,8*a*-hexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine **B** (2.10 g, 89%) as a white crystalline solid.

Spectroscopic data for **10a**:

IR (film) ν 1644 (CO), 3507 (OH) cm⁻¹; **¹H NMR** (CDCl₃, COSY, *g*-HSQC) δ 0.78 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃CH₂), 1.40-1.50 (m, 1H, CH₂CH₃), 1.50-1.70 (m, 5H, H-8, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₂O), 1.70-1.84 (m, 3H, H-7, CH₂CH₂CH₂O), 2.23 (m, 1H, H-8), 2.26 (ddt, *J* = 12.4, 8.0, 4.0 Hz, 1H, H-8), 3.55-3.59 (m, 2H, CH₂O), 3.73 (dd, *J* = 9.0, 8.0, Hz, 1H, H-2), 4.46 (dd, *J* = 9.0, 8.0 Hz, 1H, H-2), 5.03 (dd, *J* = 8.8, 4.4 Hz, 1H, H-8*a*), 5.18 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-3), 7.24 (m, 3H, ArH), 7.31 (m, 2H, ArH); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 8.6 (CH₂CH₃), 25.6 (C-7), 26.5 (C-8), 27.9 (CH₂CH₂CH₂O), 32.6 (CH₂CH₃), 34.6 (CH₂CH₂O), 44.8 (C-6), 58.9 (C-3), 62.9 (CH₂O), 73.0 (C-2), 89.0 (C-8*a*), 126.2 (C-Ar), 127.5 (C-p), 128.7 (C-Ar), 139.7 (C-i), 173.8 (CO); [α]²²_D +106.0 (*c* 1.0, MeOH); **mp** 106-108°C; **HRMS** (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₈H₂₆NO₃, 304.1907; found, 304.1908.

(3*S*,6*S*,8*aR*)-6-{3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]propyl}-6-ethyl-5-oxo-3-phenyl-2,3,6,7,8,8*a*-hexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (**B**)



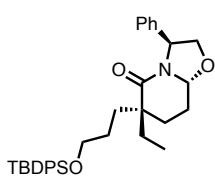
Anhydrous triethylamine (0.18 mL, 1.32 mmol) and *tert*-butyldimethylsilyl chloride were added to a solution of lactam **5** in anhydrous CH₂Cl₂ (3mL) at -78 °C under argon atmosphere. The solution was warmed up to -30 °C and stirred 4h. The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ solution and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried and concentrated. Purification by flash

chromatography (Biotage® 8:2 hexane/EtOAc) afforded lactam **6** (92 mg, quantitative) as a colorless oil.

Spectroscopic data for **10a**:

IR (film) ν 1652 (CO) cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC) δ 0.01 [s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.74 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 0.85 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.32-1.48 (m, 2H, CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.53-1.76 (m, 7H, H-7, H-8, CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.17-2.23 (m, 1H, H-8), 3.54 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, CH_2O), 3.70 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-2), 4.43 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-2), 4.98 (dd, $J = 8.8, 4.4$ Hz, 1H, H-8a), 5.16 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-3), 7.20-7.30 (m, 5H, ArH); **$^{13}\text{C NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 5.3 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 8.6 (CH_3CH_2), 18.3 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 25.3 (C-7), 25.9 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 26.2 (C-8), 27.9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 31.9 (CH_2CH_3), 34.4 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 44.9 (C-6), 58.8 (C-3), 63.5 (CH_2O), 73.0 (C-2), 89.2 (C-8a), 126.2 (C-Ar), 127.4 (C-p), 128.7 (C-Ar), 139.9 (C-*i*), 173.6 (CO); $[\alpha]^{22}_{\text{D}} +121.0$ (*c* 1.1, MeOH); **HRMS** (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{NO}_3\text{Si}$, 418.2772; found, 418.2774.

(3*S*, 6*S*, 8*aR*)-6- $\{3-[(\textit{tert}$ -Butyldiphenylsilyl)-oxy]propyl}-6-ethyl-5-oxo-3-phenyl-2,3,6,7,8,8*a*-hexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (**17b**)



Imidazole (297 mg, 4.36 mmol) and *tert*-butyldiphenylsilyl chloride (1.13 mL, 4.36 mmol) were added to a solution of lactam **5** (883 mg, 2.91 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (21 mL) under argon atmosphere.

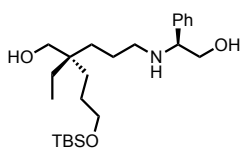
The reaction was stirred over night at room temperature. A saturated solution of NH_4Cl was added and the resulting mixture extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried and concentrated. Purification by flash column chromatography (gradient from 9:1 hexane/EtOAc to 8:2 hexane/EtOAc) afforded lactam **11** (1.41 mg, 92%) as a colorless oil.

Spectroscopic data for **10a**:

IR (film) ν 1652 (CO) cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC) δ 0.77 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.04 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.33-1.42 (dq, $J = 14.1, 7.6$ Hz, 1H, CH_3CH_2), 1.46-1.57 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.59-1.81 (m, 7H, H-7, H-8, CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.19-2.25 (m, 1H, H-8), 3.63 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, CH_2O), 3.73 (dd, $J = 9.2, 8.5$ Hz, 1H, H-2), 4.46 (dd, $J = 9.2, 8.5$ Hz, 1H, H-2), 5.01 (dd, $J = 9.2, 4.4$ Hz, 1H, H-8a), 5.19 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-3), 7.21-7.43 (m, 3H, ArH), 7.64-7.66 (m, 7H, ArH); **$^{13}\text{C NMR}$** (100.6

MHz, CDCl₃) δ 8.7 (CH₃CH₂), 19.2 [C(CH₃)₃], 25.3 (C-7), 26.2 (C-8), 26.9 [C(CH₃)₃], 27.7 (CH₂CH₂CH₂O), 31.9 (CH₂CH₃), 34.3 (CH₂CH₂O), 44.9 (C-6), 58.8 (C-3), 64.3 (CH₂O), 73.0 (C-2), 89.0 (C-8a), 126.2 (C-*o*), 128.7 (C-*m*), 129.5 (C-*o*), 134.0 (C-*p*), 134.0 (C-*i*), 135.0 (C-*m*), 139.9 (C-*i*), 173.6 (CO); [α]²²_D + 87.3 (*c* 1.0, MeOH); **HRMS** (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₃₄H₄₄NO₃Si, 542.3085; found, 542.3079.

(*R*)-2-{3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-propyl}-5-{[(1*S*)-2-hydroxy-1-phenylethyl]amino}-2-ethyl-1-pentanol (**18a**)

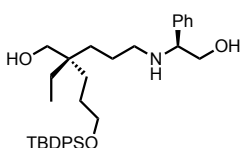


Operating as describe for aminodiols **17**, from lactam **17a** (396 mg, 0.95 mmol) in THF (2 mL), *n*-BuLi (2.55 mL of a 1.6 M solution in hexanes, 4.08 mmol) and NH₃·BH₃ (126 mg, 4.08 mmol) in THF (4 mL), aminoalcohol **18a** (261 mg, 65%) was obtained as a colorless oil after flash column chromatography (gradient from 100% EtOAc to 9:1 EtOAc/MeOH).

Spectroscopic data for **10a**:

IR (film) ν 3355 (OH, NH) cm⁻¹; **¹H NMR** (CDCl₃, COSY, g-HSQC) δ 0.05 [s, 6H, Si(CH₃)₂], 0.77 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃), 0.89 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.17-1.25 (m, 6H, H-3, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₂O), 1.38-1.46 (m, 4H, H-4, CH₂CH₂CH₂O), 2.46-2.57 (m, 2H, H-5), 2.84 (brs, 3H, OH, NH), 3.34 (s, 2H, H-1), 3.57 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂OSi), 3.62 (brd, *J* = 10.6 Hz, 1H, CH₂OH), 3.72 (dd, *J* = 10.6, 4.4 Hz, 1H, CH₂OH), 3.79 (dd, *J* = 8.8, 4.4 Hz, 1H, CHN), 7.29-7.37 (m, 5H, Ar-H); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 5.3 [C(CH₃)₂], 7.4 (CH₃CH₂), 18.4 [C(CH₃)₃], 23.0 (C-4), 25.6 (CH₂CH₃), 26.0 [Si(CH₃)₃], 26.2 (C-3), 29.0 (CH₂CH₂CH₂O), 30.9 (CH₂CH₂O), 39.5 (C-2), 47.9 (CH₂OSi), 63.9 (C-5), 64.7 (CHN), 65.9 (C-1), 66.4 (CH₂OH), 127.3 (C-Ar), 127.8 (C-*p*), 128.7 (C-Ar), 139.9 (C-*i*); [α]²²_D + 3.9 (*c* 1.0, MeOH); **HRMS** (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₄H₄₆NO₃Si, 424.3241; found, 424.3241.

(*R*)-2-{3-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-propyl}-5-{[(1*S*)-2-hydroxy-1-phenylethyl]amino}-2-ethyl-1-pentanol (**18b**)

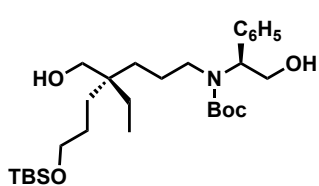


Operating as describe for aminodiols **17**, from lactam **17b** (299 mg, 0.55 mmol) in THF (2 mL), *n*-BuLi (1.45 mL of a 1.6 M solution in hexanes, 2.37 mmol) and NH₃·BH₃ (73 mg, 2.37 mmol) in THF (4 mL), aminoalcohol **18b** (197 mg, 65%) was obtained as a colorless oil after flash column chromatography (gradient from 100% EtOAc to 9:1 EtOAc/MeOH).

Spectroscopic data for **10a**:

IR (film) ν 3346 (OH, NH) cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (CDCl_3 , COSY, g-HSQC) δ 0.77 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.05 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.16-1.26 (m, 6H, H-3, CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.36-1.46 (m, 4H, H-4, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.52 (m, 2H, H-5), 2.67 (brs, 3H, OH, NH), 3.32 (s, 2H, H-1), 3.62 (m, 3H, CH_2OSi , CHN), 3.73-3.80 (m, 2H, CH_2OH), 7.37 (m, 11H, ArH), 7.65 (m, 4H, ArH); **$^{13}\text{C NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 7.4 (CH_3CH_2), 19.2 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 23.0 (C-4), 25.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 26.1 (CH_3CH_2), 26.9 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 28.9 (C-3), 30.9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 39.4 (C-2), 47.9 (C-5), 64.6 (CH_2OSi), 64.7 (CHN), 65.9 (C-1), 66.4 (CH_2OH), 127.3 (C-*p*), 127.6 (C-Ar), 127.8 (C-*i*), 128.7 (C-Ar), 129.5 (C-Ar), 134.0 (C-*p*), 135.6 (C-Ar); $[\alpha]^{22}_{\text{D}} + 21.6$ (c 1.0, MeOH); **HRMS** (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{50}\text{NO}_3\text{Si}$, 548.3554; found, 548.3549.

(*S*)-2- $\{3-[(\text{tert-Butyldiphenylsilyl})\text{oxy}]\text{-propyl}\}$ -5- $[(\text{tert-Butoxycarbonyl})\text{amino}]\text{-2-ethyl-5-}\{[(\text{R})\text{-2-hydroxy-1-phenylethyl}]\text{amino}\}$ -2-methyl-1-pentanol (**14**)

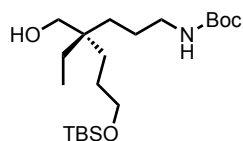


Operating as described for the preparation of diol **21**, from aminodiol **13** (372 mg, 0.88 mmol) and Boc_2O (372 mg, 0.88 mmol) in anhydrous MeOH (35 mL), aminodiol **16** (404 mg, 88%) was obtained as a yellowish oil after flash column chromatography on silica gel (8:2 hexane/EtOAc).

Spectroscopic data for **10a**:

IR (film) ν 3421 (OH), 1669 (CO) cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (CDCl_3 , COSY, g-HSQC) δ 0.05 [s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.72 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 0.89 [s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 0.98-1.07 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.11-1.19 (m, 5H, H-3, H-4, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.32-1.39 (m, 3H, H-4, CH_2CH_3), 1.45 [s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 2.19 (brs, 2H, OH), 2.93 (brs, 1H, H-5), 3.04 (brs, 1H, H-5), 3.25 (s, 2H, H-1), 3.55 (dt, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 2H, CH_2OSi), 4.08 (m, 2H, CH_2OH), 5.11 (brs, 1H, CHN), 7.26 (m, 1H, ArH), 7.26-7.36 (m, 4H, ArH); **$^{13}\text{C NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3) δ -5.3 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 7.3 (CH_3CH_2), 18.9 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 23.0 (C-4), 25.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 26.0 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 28.4 [$\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 29.0 (C-3), 30.5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 39.2 (C-2), 46.2 (C-5), 61.5 (CHN), 63.2 (CH_2OH), 63.9 (CH_2OSi), 66.0 (C-1), 80.1 [$\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 127.6 (C-Ar), 128.5 (C-*p*), 156.0 (CO); $[\alpha]^{22}_{\text{D}} + 39.58$ (c 1.19, MeOH); **HRMS** (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{54}\text{NO}_5\text{Si}$, 524.3766; found, 524.3763.

(*R*)-2- $\{3-[(tert\text{-}Butyldimethylsilyl)oxy]propyl\}$ -5- $[(tert\text{-}butoxycarbonyl)amino]$ -2-ethyl-1-pentanol (**19**)

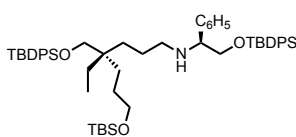


Operating as described for the preparation of diol **21**, from the above *N*-Boc derivative (466 mg, 0.89 mmol) in THF (5 mL), liquid ammonia (20 mL), and sodium (stirring the blue mixture for 20 seconds), compound **19** (337 mg, 89%) was obtained as a colorless oil after flash column chromatography (8:2 hexane/EtOAc).

Spectroscopic data for **10a**:

IR (film) ν 3420 (OH), 1668 (CO) cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC) δ 0.05 [s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.78 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 0.89 [s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 1.18-1.26 (m, 6H, H-3, CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.44 [s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 1.30-1.43 (m, 4H, H-4, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.70 (brs, 1H, OH), 3.07 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, H-5), 3.35 (s, 2H, H-1), 3.58 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH_2OSi), 4.56 (brs, 1H, CH); **$^{13}\text{C NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3) δ - 5.3 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 7.4 (CH_3CH_2), 18.3 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 23.7 (C-4), 25.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 25.8 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 26.1 (CH_2CH_3), 28.5 [$\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 29.1 (C-3), 30.4 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 39.3 (C-2, C-5), 63.8 (CH_2OSi), 66.3 (C-1), 82.0 [$\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 152.5 (CO); **$[\alpha]^{22}_{\text{D}}$** + 8.3 (*c* 1.1, MeOH); **HRMS** (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{46}\text{NO}_4\text{Si}$, 404.3191; found, 404.3198.

(*S*)-5- $[(tert\text{-}Butyldiphenylsilyl)oxy]$ -*N*- $\{(R)\text{-}2-[(tert\text{-}butyldiphenylsilyl)oxy]-1\text{-phenylethyl}\}$ -4- $\{3-[(tert\text{-}Butyldimethylsilyl)oxy]propyl\}$ -4-ethyl-pentanitrile (**20**)



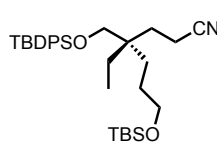
Operating as described for the preparation of diol **20**, from aminodiol **18a** (153 mg, 0.36 mmol), *tert*-butyldiphenylsilyl chloride (0.24 mL, 0.90 mmol) and imidazole (61 mg, 1.02 mmol) in refluxing CH_2Cl_2 (3 mL), the corresponding bis-TBDPS ether (236 mg, 73%) was obtained as a colorless oil after flash column chromatography (Biotage[®] 8:2 hexane/EtOAc).

Spectroscopic data for **10a**:

IR (film) ν 3335 (NH) cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC) δ 0.05 [s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.72 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 0.90 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}(\text{CH}_3)_2$], 1.05 [s, 9H,

(CH₃)₃CSiPh₂], 1.07 [s, 9H, (CH₃)₃CSiPh₂], 1.21-1.42 (m, 10H, H-2, H-3, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₂O), 1.97 (brs, NH), 2.40-2.46 (m, 2H, H-1), 3.32 (s, 2H, H-5), 3.56 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂CH₂OSi), 3.68 (m, 2H, CH₂CH), 3.79 (dd, *J* = 8.8, 4.4 Hz, 1H, CHN), 7.33-7.43 (m, 15H, ArH), 7.61-7.66 (m, 10H, ArH); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ -5.3 [Si(CH₃)₂], 7.5 (CH₃CH₂), 18.4 [(CH₃)₂SiC(CH₃)₃], 19.2 [Ph₂SiC(CH₃)₃], 19.4 [PhSiC(CH₃)₃], 23.7 (CH₂CH₃), 26.0 [MeSiC(CH₃)₃], 26.6 (CH₂CH₂CH₂O, C-3), 26.7 [(CH₃)₃CSiPh], 27.0 [(CH₃)₃CSiPh], 29.4 (C-4), 31.0 (CH₂CH₂O), 39.7 (C-2), 48.7 (C-5), 64.1 (CH₂OSi), 65.1 (CHN), 66.9 (C-1), 69.0 (CH₂CH), 127.2 (C-*p*), 127.6 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 128.1 (C-*p*), 129.5 (C-*p*), 129.6 (C-*p*), 129.7, (C-*p*), 133.3 (C-*i*), 133.5 (C-*i*), 133.9 (C-*i*), 135.3 (C-*i*), 135.6 (C-Ar), 135.7 (C-Ar), 141.0 (C-*i*); [α]²²_D +10.7 (*c* 1.4, CHCl₃); HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₅₆H₈₂NO₃Si₃, 900.5597; found, 900.5589.

(*S*)-4-{3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]propyl}-5-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-4-ethyl-pentanitrile (**20**)

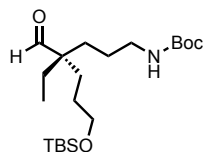


Operating as described in the preparation of nitrile **22**, from a solution of the above bis-TBDPS ether (206.9 mg, 0.23 mmol) in anhydrous THF (1 mL), aqueous NH₃ (8 mL), and iodine (465 mg, 1.83 mmol), nitrile **20** (83 mg, 67%) was obtained after flash column chromatography (9:1 hexane/EtOAc).

Spectroscopic data for **10a**:

IR (film) ν 2247 (CN); ¹H NMR (CDCl₃, COSY, *g*-HSQC) δ 0.03 [s, 6H, Si(CH₃)₂], 0.73 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₂CH₃), 0.88 [s, 9H, (CH₃)₃CSiMe], 1.08 [s, 9H, (CH₃)₃CSiPh], 1.16-1.38 (m, 6H, CH₂CH₃, CH₂CH₂O), 1.67-1.72 (m, 2H, H-3), 2.09-2.41 (m, 2H, H-2), 3.28 (s, 2H, H-5), 3.54 (dt, *J* = 13.6, 1.6 Hz, 2H, CH₂CH₂OSi), 7.38-7.46 (m, 6H, ArH), 7.61-7.64 (4H, ArH); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ -5.3 (SiCH₃), 7.2 (CH₃CH₂), 11.7 (C-2), 18.3 [MeSiC(CH₃)₃], 19.3 [PhSiC(CH₃)₃], 25.4 (CH₂CH₃), 26.0 [MeSiC(CH₃)₃], 26.2 (CH₂CH₂CH₂O), 27.0 [(CH₃)₃CSiPh], 28.2 (CH₂CH₂O), 30.2 (C-3), 39.8 (C-4), 63.4 (CH₂OSi), 66.4 (C-5), 120.5 (C-1), 127.8 (C-Ar), 129.8 (C-*p*), 133.2 (C-*i*), 135.7 (C-Ar); [α]²²_D + 9.7 (*c* 1.0 in MeOH); HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₃₂H₅₂NO₂Si₂, 538.3531; found, 538.3536.

(R)-5-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-2-{3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]propyl}-2-ethyl-pentanal (**21**)

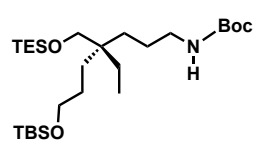


Dimethylsulfide (0.49 mL, 6.63 mmol) was added under an argon atmosphere to a solution of freshly recrystallized *N*-chlorosuccinimide (177 mg, 1.33 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (7 mL) at – 15 °C. After the addition was completed, a white precipitate appeared and the mixture was stirred for an additional 30 min at – 15 °C. The temperature was lowered to – 78 °C and a solution of alcohol **19** (106 mg, 0.27 mmol) in anhydrous CH₂CH₂ (2 mL) was added via a cannula. After 2 h of stirring, anhydrous TEA (0.64 mL) was added, and the mixture was stirred at – 78 °C for 1 h. The mixture was diluted with CH₂Cl₂ and quenched with H₂O. The organic layer was separated, washed with brine, dried, filtered and concentrated to give crude aldehyde **21** (110 mg) as a colorless oil. Due to its instability, further purification was not performed.

Spectroscopic data for **10a**:

¹H NMR (CDCl₃, COSY, *g*-HSQC) δ 0.03 [s, 6H, Si(CH₃)₂], 0.78 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₂CH₃), 0.88 [s, 9H, SiC(CH₃)₃], 1.24-1.37 (m, 6H, H-3, CH₂CH₃, CH₂CH₂O), 1.43-1.65 (m, 4H, H-4, CH₂CH₂CH₂O), 1.43 [s, 9H, OC(CH₃)₃], 3.05-3.11 (m, 2H, H-5), 3.57 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH₂OSi), 9.40 (s, 1H, H-1).

(R)-4-{3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]propyl}-1-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-ethyl-5-[(*triethylsilyl*)oxy]-1-aminopentane (**19**)

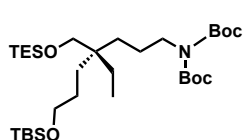


Imidazole (189 mg, 2.77 mmol) was added to a solution of alcohol **1** (559 mg, 1.39 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (10 mL) under argon atmosphere. The resulting mixture was cooled to 0 °C and TES-Cl (0.28 mL, 1.39 mmol) added over 10 minutes. The reaction was allowed to warm up and stirred for 3 hours. Then, NH₄Cl was added and the mixture stirred for 30 minutes. After that time, extractions with CH₂Cl₂ were performed and the collected organic layers were dried, filtered and evaporated. Flash column chromatography (95:5 hexane:EtOAc) gave product **22** (655 mg, 91%) as a colorless oil.

Spectroscopic data for **10a**:

IR (film) ν 1674 (CO) cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC) δ 0.42 [s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.57 [q, $J = 7.6$ Hz, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$], 0.75 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 0.89 [s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 0.94 [t, $J = 7.6$ Hz, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$], 1.24-1.37 (m, 6H, H-3, CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.43-1.65 (m, 4H, H-4, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.43 [s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 3.05-3.11 (m, 2H, H-5), 3.26 (s, 2H, H-1), 3.55 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH_2O); **$^{13}\text{C NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3) δ -5.3 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 4.4 [$\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$], 6.8 [$\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$], 7.4 (CH_3CH_2), 8.3 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 22.9 (C-4), 25.9 (CH_2CH_3), 26.0 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 26.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 28.1 [$\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 29.5 (C-3), 30.4 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 39.2 (C-2), 47.2 (C-5), 64.1 (CH_2O), 66.1 (C-1), 81.1 [$\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 156.1 (CO); $[\alpha]^{22}_{\text{D}} - 1.74$ (*c* 1.75, MeOH), **HRMS** (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{60}\text{NO}_4\text{Si}_2$, 518.4055; found, 518.4049.

(R)-4-{3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]propyl}-1-bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-ethyl-5-[(triethylsilyl)oxy]-1-aminopentane
(19)

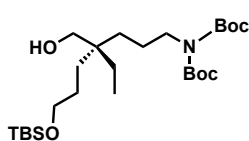


n-BuLi (0.61 mL of a 1.6 M solution in hexanes, 1.52 mmol) was added under an argon atmosphere at 0 °C to a solution of the above *O*-TES ether (655 mg, 1.26 mmol) in anhydrous THF (6 mL), and the resulting solution was stirred at this temperature for 15 min. Then, a solution of Boc_2O (331 mg, 1.52 mmol) in anhydrous THF (2 mL) was added, and the solution was allowed to warm slowly to rt. After stirring for 1 h, Et_2O was added (5 mL) and the solution was washed with H_2O . The organic layer was further washed with brine, dried, filtered, and concentrated. Flash column chromatography (gradient from 98:2 hexane/ EtOAc to 95:5 hexane/ EtOAc) afforded the bis-*N*-Boc derivative (664 mg, 86%) as a colorless oil.

Spectroscopic data for **10a**:

IR (film) ν 1698 (CO), 1749 (CO) cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC) δ 0.30 [s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.57 [q, $J = 7.6$ Hz, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3$], 0.75 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 0.88 [s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 0.94 [t, $J = 7.6$ Hz, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3$], 1.12-1.25 (m, 6H, H-3, CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.37-1.47 (m, 4H, H-4, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.49 [s, 18H, CH_2OSi]; **$^{13}\text{C NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3) δ -5.3 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 4.4 [$\text{Si}(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2$], 6.8 [$\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$], 7.4 (CH_3CH_2), 18.3 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 22.9 (C-4), 25.9 (CH_2CH_3), 26.0 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 26.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 28.1 [$\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 29.5 (C-3), 30.4 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 39.2 (C-2), 47.2 (C-5), 64.1 (CH_2O), 66.1 (C-1), 81.1 [$\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 156.1 (CO); $[\alpha]^{22}_{\text{D}} - 0.42$ (*c* 1.2, MeOH); **HRMS** (ESI-TOF) m/z $[\text{M}-\text{Boc}]^+$ calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{60}\text{NO}_4\text{Si}_2$, 518.4055; found, 518.4048.

(*R*)-2-{3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]propyl}-5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-ethyl-1-pentanol (**19**)



A $6.2 \cdot 10^{-3}$ M solution of FeCl_3 in MeOH (0.27 mL, $1.7 \cdot 10^{-3}$ mmol) was added under an argon atmosphere to a solution of the above bis-*N*-Boc derivative (146 mg, 0.24 mmol) in anhydrous MeOH (2 mL). The mixture was stirred at rt for 1 h 45 min and filtered through silica. The solvent was evaporated, and the residue was purified by flash column chromatography (gradient from 8:2 hexane/EtOAc to 6:4 hexane/EtOAc) to give the aminopentanol (95 mg, 65%) and the aminodiol (19 mg, 20%) derivatives as colorless oils.

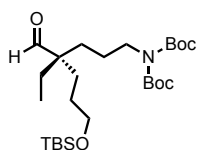
Spectroscopic data for **10a**:

IR (film) ν 1697 (CO), 1732 (CO), 3488 (OH) cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC) δ 0.05 [s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.79 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 0.89 [s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 1.14-1.26 (m, 6H, H-3, CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.37-1.50 (m, 4H, H-4, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.50 {s, 18H, $[\text{OC}(\text{CH}_3)_3]_2$ }, 3.35 (s, 2H, H-1), 3.52 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, H-5), 3.58 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, CH_2O); **$^{13}\text{C NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3) δ -5.3 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 7.4 (CH_3CH_2), 18.3 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 22.7 (C-4), 25.9 (CH_2CH_3), 26.0 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 26.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 28.1 [$\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 29.3 (C-3), 30.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 39.3 (C-2), 47.1 (C-5), 63.9 (CH_2OSi), 66.4 (C-1), 82.0 [$\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 152.7 (CO); **$[\alpha]_D^{22}$** - 9.02 (*c* 2.2, MeOH); **HRMS** (ESI-TOF) m/z [M-Boc] $^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{46}\text{NO}_4\text{Si}_2$, 404.3191; found, 404.3196.

Spectroscopic data for **10a**:

IR (film) ν 1696 (CO), 1731 (CO), 3427 (OH) cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC) δ 0.77 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.11-1.29 (m, 6H, H-3, CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.39-1.44 (m, 4H, H-4, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.44 {s, 18H, $[\text{OC}(\text{CH}_3)_3]_2$ }, 2.44 (brs, 2H, OH), 3.32 (s, 2H, H-1), 3.49 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, H-5), 3.60 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH_2O); **$^{13}\text{C NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 7.3 (CH_3CH_2), 22.5 (C-4), 25.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 25.9 (CH_2CH_3), 28.0 [$\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 29.4 (C-3), 29.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 39.3 (C-2), 47.0 (C-5), 63.2 (CH_2O), 65.7 (C-1), 82.2 [$\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 152.8 (CO); **$[\alpha]_D^{22}$** - 0.26 (*c* 2.2, MeOH); **HRMS** (ESI-TOF) m/z [M+H] $^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{NO}_6$, 390.2850; found, 390.2856.

(*R*)-5,5-bis-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-2-{3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]propyl}-2-ethyl-pentanal (**22**)

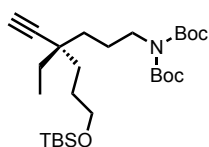


Dess–Martin periodinane (154 mg, 0.36 mmol) was added at rt to a solution of the above aminopentanol (73 mg, 0.18 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (2 mL) and the resulting mixture was stirred for 1 h 30 min. The solution was poured into a saturated aqueous solution (8 mL) of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ and NaHCO_3 (1:1) and the mixture was stirred at rt for 1 h. The layers were separated, and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were washed with brine, dried, filtered, and concentrated to give crude aldehyde **22** (74 mg), which was used in the next step without purification.

Spectroscopic data for **10a**:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC) δ 0.02 [s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.77 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 0.87 [s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 1.32-1.37 (m, 2H, H-3), 1.43 (m, 4H, CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.48 {s, 18H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ }, 1.45-1.57 (m, 4H, H-4, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.51-3.57 (m, 4H, H-5, CH_2O), 9.39 (s, 1H, H-1).

(R)-6,6-bis-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]propyl}-3-ethyl-1-hexyne (**23**)



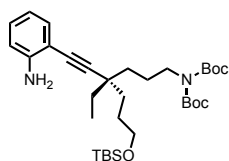
Bestmann–Ohira reagent (40 μL , 0.27 mmol) and K_2CO_3 (62 mg, 0.45 mmol) were successively added at rt under an inert atmosphere to a solution of aldehyde **22** (74 mg) in anhydrous MeOH (1 mL). After stirring for 15 h, the mixture was filtered through a Celite[®] pad, and the organic solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 , and the resulting solution was washed with 5% aqueous NaHCO_3 and brine. The organic layer was dried, filtered, and concentrated. Flash column chromatography (95:5 hexane/EtOAc) of the residue gave alkyne **23** (48 mg, 53%, two steps) as a colorless oil.

Spectroscopic data for **10a**:

IR (film) ν 1699 (CO), 1748 (CO), 3310 (H-Csp) cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC) δ 0.04 [s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.77 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 0.89 [s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 1.37-1.46 (m, 6H, H-4, CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.50 {s, 18H, $[\text{OC}(\text{CH}_3)_3]_2$ }, 1.55-1.70 (m, 4H, H-5, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.07 (s, 1H, H-1), 3.57 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, H-6), 3.57 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH_2O); $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ -5.3 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 8.5

(CH₃CH₂), 18.3 [SiC(CH₃)₃], 24.0 (C-5), 25.9 [SiC(CH₃)₃], 27.7 (CH₂CH₂CH₂O), 28.1 [OC(CH₃)₃], 30.5 (CH₂CH₃), 33.8 (CH₂CH₂O), 34.7 (C-4), 38.0 (C-3), 46.6 (C-6), 63.4 (CH₂O), 69.7 (C-1), 89.8 (C-2), 82.0 [OC(CH₃)₃], 152.5 (CO); [α]²²_D – 2.5 (*c* 2.4, MeOH); **HRMS** (ESI-TOF) *m/z* [M-2Boc+H]⁺ calcd for C₁₇H₃₆NOSi, 298.2561; found, 298.2562.

(R)-1-(2-Aminophenyl)-6,6-bis-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy]propyl}-3-ethyl-1-hexyne (**24**)

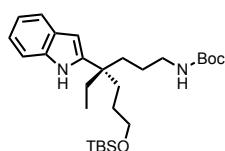


o-Iodoaniline (43 mg, 0.20 mmol), copper iodide (1.5 mg, 0.008 mmol), and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (19 mg, 0.016 mmol) were added at rt under an argon atmosphere to a stirred solution of alkyne **23** (81 mg, 0.16 mmol) in anhydrous DMF (2 mL) and triethylamine (2 mL). After stirring at 80 °C overnight, the mixture was filtered through a Celite[®] pad, and the organic solvent was evaporated. Flash column chromatography (gradient from 98:2 hexane/EtOAc to 9:1 hexane/EtOAc) of the residue gave aniline **24** (94 mg, 98%) as a yellow oil.

Spectroscopic data for **10a**:

IR (film) ν 1695 (CO), 1738 (CO), 3377 (NH), 3478 (NH) cm⁻¹; **¹H NMR** (CDCl₃, COSY, *g*-HSQC) δ 0.04 [s, 6H, Si(CH₃)₂], 0.89 [s, 9H, SiC(CH₃)₃], 0.98 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.48 {s, 18H, [OC(CH₃)₃]₂}, 1.42-1.46 (m, 2H, CH₂CH₃), 1.46-1.56 (m, 4H, H-4, CH₂CH₂CH₂O), 1.57-1.60 (m, 2H, CH₂CH₂O), 1.65-1.73 (m, 2H, H-5), 3.54 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-6), 3.58 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH₂O), 6.57 (ddd, 1H, *J* = 7.2, 7.2, 0.6 Hz, H-5Ar), 6.61 (dt, 1H, *J* = 8.4, 0.6 Hz, H-3Ar), 7.05 (ddd, 1H, *J* = 8.4, 7.2, 1.6 Hz, H-4Ar), 7.20 (dd, 1H, *J* = 7.2, 1.6 Hz, H-6Ar); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ –5.3 [Si(CH₃)₂], 8.8 (CH₃CH₂), 18.3 [SiC(CH₃)₃], 24.3 (C-5), 25.9 [SiC(CH₃)₃], 28.0 [OC(CH₃)₃], 28.1 (CH₂CH₂O), 30.9 (C-4), 34.2 (CH₂CH₂CH₂O), 35.0 (CH₂CH₃), 39.1 (C-3), 46.7 (C-6), 63.5 (CH₂O), 79.0 (C-1), 82.0 [OC(CH₃)₃], 100.9 (C-*i*), 100.9 (C-2), 114.0 (C-3Ar), 117.6 (C-5Ar), 128.7 (C-4Ar), 132.1 (C-6Ar), 147.5 (C-2Ar), 152.5 (CO); [α]²²_D – 0.47 (*c* 1.5, MeOH); **HRMS** (ESI-TOF) *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₃₃H₅₆N₂NaO₅Si, 611.3851; found, 611.3852.

(R)-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-7-[(*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy]-4-ethyl-4-(2-indolyl)-heptane (**25**)

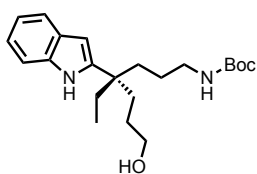


AgOTf (2.7 mg, 20% mmol) was added at rt under an argon atmosphere to a solution of aniline **24** (30 mg, 0.05 mmol) in anhydrous MeCN (1.1 mL), and the resulting mixture was stirred at reflux temperature overnight. The solvent was evaporated and the residue was purified by flash column chromatography (95:5 hexane/EtOAc) to afford indole **25** (17.4 mg, 58%) and alcohol **26** (3.4 mg, 18%) as yellow oils. **25**.

Spectroscopic data for **10a**:

IR (film) ν 1665 (CO), 3345 (NH) cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC) δ 0.04 [s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.76 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 0.90 [s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 1.26-1.38 (m, 4H, H-2, H-3), 1.42 [s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 1.62-1.70 (m, 2H, H-6), 1.70-1.75 (m, 4H, H-5, CH_2CH_3), 3.04 (m, 2H, H-1), 3.57 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, H-7), 4.42 (brs, 1H, NH), 6.26 (s, 1H, H3-ind), 7.09 (ddd, $J = 7.6, 7.2, 1.0$ Hz, 1H, H5-ind), 7.12 (ddd, $J = 8.0, 7.6, 1.0$ Hz, 1H, H6-ind), 7.30 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, H7-ind), 7.51 (dt, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 1H, H4-ind), 8.10 (s, 1H, NH); **$^{13}\text{C NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 7.9 (CH_3CH_2), 23.1 (C-2), 26.7 (C-3), 27.9 [$\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 29.2 (C-5), 32.6 (CH_2CH_3), 33.0 (C-6), 41.0 (C-4), 46.6 (C-1), 63.1 (C-7), 82.2 [$\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 100.3 (C3-ind), 110.5 (C7-ind), 119.4 (C4-ind), 119.8 (C5-ind), 120.9 (C6-ind), 128.3 (C3a-ind), 135.8 (C7a-ind), 144.8 (C2-ind), 152.7 (CO); **$[\alpha]^{22}_{\text{D}}$** -2.6 (*c* 1.2, MeOH); **HRMS** (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}_3$, 489.3507; found, 489.3499.

(R)-7-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-4-ethyl-4-(2-indolyl)-1-heptanol
(**26**)

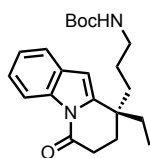


TBAF (0.16 mL, 0.16 mmol, 1.0 M in THF) was added under an inert atmosphere to a solution of indole **25** (44 mg, 0.07 mmol) in anhydrous THF (1.2 mL), and the mixture was stirred at rt for 3 h. Saturated aqueous NH_4Cl was added and the mixture was extracted with EtOAc. The organic extracts were washed with brine, dried, and concentrated. Flash column chromatography (9:1 hexane/EtOAc) of the residue afforded alcohol **26** (24 mg, 86%) as a yellow foam.

Spectroscopic data for **10a**:

IR (film) ν 1693 (CO), 3340 (NH, OH) cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC) δ 0.77 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.26-1.38 (m, 4H, H-5, H-6), 1.42 [s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 1.49-1.77 (m, 6H, H-2, H-3, CH_2CH_3), 3.04 (m, 2H, H-7), 3.58 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, H-1), 4.51 (bs, 1H, NH), 6.27 (s, 1H, H3-ind), 7.04-7.13 (m, 2H, H5-ind, H6-ind), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H7-ind), 7.53 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H4-ind), 8.11 (s, 1H, NH); **$^{13}\text{C NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 7.9 (CH_3CH_2), 24.2 (C-6), 26.8 (C-5), 28.4 [$\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 29.0 (C-3), 32.4 (CH_2CH_3), 33.5 (C-2), 41.0 (masked, C-4), 41.0 (C-7), 63.0 (C-1), 79.2 [$\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 100.2 (C3-ind), 110.5 (C7-ind), 119.3 (C5-ind), 119.8 (C4-ind), 120.9 (C5-ind), 128.3 (C3a-ind), 135.9 (C7a-ind), 145.0 (C2-ind), 156.1 (CO); **$[\alpha]^{22}_{\text{D}}$** -24.2 (c 0.8, MeOH). **HRMS** (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_3$, 375.2642; found, 375.2645.

Kerr's intermediate: (R)-4-{3-[(tert-Butoxy-carbonyl)amino]propyl}-4-ethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[1,2-a]indole (27)



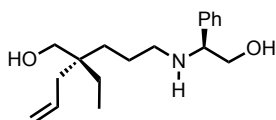
Tetrapropylammonium perruthenate (1.7 mg, 0.005 mmol) was added to a solution of *N*-methylmorpholine *N*-oxide (35 mg, 0.30 mmol) and alcohol **26** (37 mg, 0.10 mmol) in anhydrous acetonitrile (2.5 mL) containing 4Å molecular sieves (60 mg). After stirring for 6 h at rt under argon atmosphere, EtOAc (10 mL) was added and the mixture was filtered. The organic solution was washed with saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, brine, and saturated aqueous CuSO_4 . The organic layer was dried, filtered, and concentrated. Flash column chromatography (gradient from 9:1 hexane/EtOAc to 8:2 hexane/EtOAc) of the residue afforded *Kerr's intermediate 27* (17 mg, 47%) as a yellow oil.

Spectroscopic data for **10a**:

IR (film) ν 1693 (CO), 3340 (NH) cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC) δ 0.90 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.43 [s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 1.47-1.84 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, CH_2CH_3), 1.97 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, H-3), 2.85 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, H-2), 3.11 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H, CH_2N), 4.50 (bs, 1H, NH), 6.29 (s, 1H, C-Ar), 7.23-7.30 (m, 2H, C-Ar), 7.47 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, C-Ar), 8.47 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, C-Ar); **$^{13}\text{C NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 8.0 (CH_3CH_2), 24.5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 28.4 [$\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 30.0 (C-3), 30.0 (CH_3CH_2), 30.3 (C-2), 33.8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 37.4 (C-4), 40.9 (CH_2N), 79.2 [$\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 105.1 (C-Ar), 116.5 (C-Ar), 119.8 (C-Ar), 119.8 (C-Ar), 123.9 (C-Ar), 124.3 (C-Ar), 135.2 (C-Ar), 143.9 (C-Ar), 155.9 (OCO), 169.0 (CH_2CO); **$[\alpha]^{22}_{\text{D}}$** $+5.3$ (c 1.0, CHCl_3), {lit.^{12a} 74% ee; **$[\alpha]^{22}_{\text{D}}$**

+3.0 (*c* 1.0, CHCl₃); **HRMS** (ESI-TOF) *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₂₂H₃₀N₂NaO₃, 393.2149; found, 393.2154.

(R)-2-Allyl-5-{[(*S*)-2-hydroxy-1-phenylethyl]amino}-2-ethyl-1-pentanol (**17**)

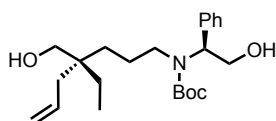


Operating as described for the preparation of aminodiol **7**, from lactam **7** (311 mg, 1.09 mmol) in anhydrous THF (4 mL), *n*-BuLi (2.33 mL of a 2.5 M solution in hexane, 5.86 mmol), and NH₃·BH₃ (181 mg, 5.86 mmol) in THF (2 mL), aminodiol **7** (229 mg, 72%) was obtained as a colorless oil after flash column chromatography (gradient from 1:1 hexane/EtOAc to 100% EtOAc).

Spectroscopic data for **10a**:

IR (film) ν 3333 (OH, NH) cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC) δ 0.80 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃CH₂), 1.25 (t, *J* = 7.2, 2H, CH₂CH₃), 1.43 (m, 2H, H-4), 1.91-2.05 (m, 2H, CH₂CH), 2.51 (m, 2H, H-5), 3.04 (brs, 2H, OH), 3.52 (s, 2H, H-1), 3.62-3.81 (m, 3H, H-6, H-7), 5.02-5.06 (m, 2H, =CH₂), 5.73-5.84 (m, 1H, CH=), 7.29-7.37 (m, 5H, H-Ar). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (CH₃CH₂), 22.9 (CH₂CH₃), 25.6 (C-4), 30.7 (C-3), 38.3 (C-2), 40.3 (CH₂CH₂=), 47.8 (C-5), 64.8 (C-6), 66.1 (C-7), 66.4 (C-1), 117.2 (CH=), 127.3 (C-Ar), 127.8 (C-Ar), 128.7 (C-Ar), 134.9 (CH₂=), 140.0 (C-Ar); [α]²²_D +31.5 (*c* 1.25, CHCl₃); **HRMS** Calcd for C₂₃H₃₄NO₂ [M+H]⁺ 292.2271; found 292.2262.

(R)-2-Allyl-5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-{[(*S*)-2-hydroxy-1-phenylethyl]-amino}-2-ethyl-1-pentanol (**21**)



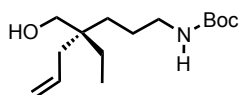
Following the general procedure described in Section 4.6, from aminodiol **9** (153 mg, 0.53 mmol) and Boc₂O (206 mg, 0.95 mmol) in MeOH (21 mL), the *N*-Boc derivative **9** (404 mg, 88%) was obtained as a colorless oil after flash column chromatography (8:2 hexane/EtOAc).

Spectroscopic data for **10a**:

IR (film) ν 1665 (CO), 3424 (OH, NH) cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC) δ 0.73 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃CH₂), 1.25 (t, *J* = , 2H), 1.46 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.43 (m, 2H), 1.91-2.05 (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 3.04 (brs, 2H, OH), 3.52 (s, 2H, H-1), 3.62-3.81 (m, 3H, H-6, H-7), 5.02-5.06 (m, 2H, =CH₂), 5.73-5.84 (m, 1H, CH=), 7.29-7.37 (m,

5H, H-Ar); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 7.3 (CH_3CH_2), 22.9 (CH_2CH_3), 25.6 (C-4), 28.4 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 30.2 (C-2), 38.4 (C-2), 40.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2=$), 46.1 (C-5), 61.3 (C-1), 66.1 (C-6), 66.4 (C-7), 80.1 [$\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 117.1 ($\text{CH}=\text{}$), 127.6 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 134.9 ($\text{CH}_2=$), 138.2 (C-Ar); $[\alpha]^{22}_{\text{D}} +2.5$ (c 1.0, CHCl_3); HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{NO}_4$ 392.2803; found 392.2795.

(R)-2-Allyl-5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-ethyl-1-pentanol (**22**)

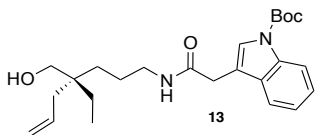


Following the general procedure described in Step 2 of Section 4.6, from the above *N*-product **x** (103 mg, 0.26 mmol) in THF (3 mL), liquid ammonia (20 mL), and sodium (stirring the blue mixture for 8 seconds), aminoalcohol (71 mg, 90%) was obtained as a colorless oil after flash column chromatography (1:1 hexane/EtOAc).

Spectroscopic data for **10a**:

IR (film) ν 1693, 3358 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC) δ 0.81 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.20-1.29 (m, 5H, H3, H-4, CH_2CH_3), 1.43 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 2.01 (d, J = 7.6 Hz, CH_2CH), 3.07 (d, J = 6.0 Hz, H-5), 3.37 (s, 2H, H-1), 4.60 (brs, 1H, OH), 5.04-5.09 (m, 2H, $=\text{CH}_2$), 5.76-5.87 (m, 1H, $\text{CH}=\text{}$); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 7.4 (CH_3CH_2), 23.6 (CH_3CH_2), 25.8 (C-4), 28.4 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 30.2 (C-3), 38.6 (C-2), 40.1 (CH_2CH), 41.3 (C-5), 66.7 (C-1), 79.9 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 117.3 ($\text{CH}=\text{}$), 134.9 ($\text{CH}_2=$), 156.1 (C=O); $[\alpha]^{22}_{\text{D}} +1.2$ (c 1.0, CHCl_3); HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd 272.2220; found 272.2219.

N-{[(*R*)-4-Allyl-4-ethyl-5-hydroxy]pentyl}-2-[*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-3-indolyl]acetamide (**17**)



Step 1: To a stirred solution of pentanol **11** (482 mg, 1.78 mmol) in anhydrous MeOH (18 mL) was added TMS-Cl (1.35 mL, 10.7 mmol). The mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction was concentrated to dryness to yield the aminopentanol **16** (394 mg). The next step was carried without further purification.

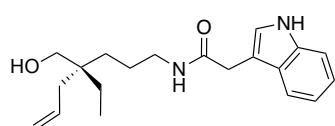
Step 2: Aminopentanol **16** (394 mg, 2.3 mmol) was added to a solution of acetic acid **15** (330 mg, 1.2 mmol) and HOBT (289 mg, 1.78 mmol) in MeCN (23 mL). EDC·HCl (360 mg, 2.14 mmol) and DIPEA (0.93 mL, 5.34 mmol) were added and the resulting mixture

was stirred overnight at room temperature. The crude was concentrated to dryness at reduced pressure and then diluted with EtOAc. The combined organic phase was washed with saturated NaHCO₃ aqueous solution, H₂O and brine, and the aqueous phase was further extracted with EtOAc (3 x 25 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash column chromatography on silica gel (gradient from 8:2 hexane/EtOAc to 1:1 hexane/EtOAc) gives pure acetamide **17** (634 mg, 83%).

Spectroscopic data for **10a**:

IR (film) ν 1649 (CO), 1734 (CO), 3301 (OH) cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC) δ 0.71 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃CH₂), 1.03-1.09 (m, 2H, H-3), 1.13-1.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂CH₃), 1.29-1.37 (m, 2H, H-4), 1.66 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.89-1.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₂CH₂=), 3.15 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H, H-5), 3.25 (s, 2H, H-1), 3.63 (s, 2H, H-7), 4.97-5.02 (m, 2H, CH₂=), 5.63-5.74 (m, 1H, CH=), 5.80 (brs, 1H, NH), 7.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-Ar), 7.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-Ar), 7.50-7.54 (m, 2H, H-Ar), 8.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-Ar); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 7.3 (CH₃CH₂), 22.8 (C-4), 25.7 (CH₂CH₃), 28.1 [C(CH₃)₃], 30.1 (C-3), 33.2 (C-7), 38.4 (CH₂CH=), 39.9 (C-2), 40.2 (C-5), 66.3 (C-1), 83.9 [C(CH₃)₃], 113.9 (C-Ar), 115.3 (C-Ar), 117.1 (CH₂=), 119.0 (C-Ar), 122.9 (C-Ar), 124.8 (C-Ar), 124.9 (C-Ar), 2129.8 (C-Ar), 134.7 (CH=), 135.5 (C-Ar), 149.5 (CO), 170.2 (CO); [α]_D²² -1.47 (*c* 1.0, CHCl₃); **HRMS** (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺ calcd 429.2748 found 429.2751.

N-{[(*R*)-4-Allyl-4-ethyl-5-hydroxy]pentyl}-3-indolylacetamide (**17**)

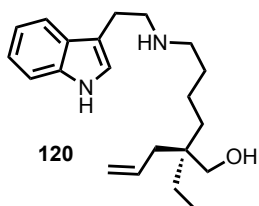


EDC·HCl (217 mg, 1.44 mmol) and DIPEA (0.58 mL, 3.32 mmol) were added into a solution of 1-[(1,1-Dimethylethoxy)carbonyl]-1H-indole-3-acetic acid (233 mg, 1.33 mmol), aminoalcohol **7** and HOBt (180 mg, 1.33 mmol) in MeCN (11 mL). The mixture was stirred at room temperature for 16h. The crude was evaporated, redissolved with AcOEt and washed with NaHCO₃ (sat.), H₂O and Brine (sat.). The organic phase was dried, filtered and concentrated. Flash column chromatography (gradient 1:1 hexane/EtOAc to 1:9 hexane/EtOAc) afforded lactam in (340 mg, 97% in 2 steps) as a colorless oil.

Spectroscopic data for **17**:

IR (film) ν 1644, 3283 cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , COSY, g-HSQC) δ 0.70 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.02-1.06 (m, 2H, H-3), 1.12-1.20 (m, 3H, CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$), 1.25-1.35 (m, 2H, H-4), 1.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$), 3.12-3.18 (m, 2H, H-5), 3.25 (s, 2H, H-1), 3.73 (s, 2H, H-7), 3.78 (brs, 1H, OH), 4.98-5.02 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{}$), 5.67-5.79 (m, 1H, $\text{CH}=\text{}$), 5.79 (brs, 1H, NH), 5.88 (brs, 1H, NH), 7.14 (m, 2H, H-Ar), 7.23 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-Ar), 7.40 (m, 2H, H-Ar), 7.53 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-Ar), 7.79 (m, 2H, H-Ar), 8.37 (s, 1H, NH); **$^{13}\text{C NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 7.3 (CH_3CH_2), 22.8 (C-4), 25.8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2=\text{}$), 30.1 (C-3), 33.3 (C-7), 38.5 (C-2), 40.0 (C-7), 40.2 (C-5), 66.6 (C-1), 108.7 (C-Ar), 111.5 (C-Ar), 117.3 ($\text{CH}_2=\text{}$), 120.2 (C-Ar), 122.7 (C-Ar), 123.9 (C-Ar), 126.6 (C-Ar), 134.7 ($\text{CH}=\text{}$), 136.4 (C-Ar), 185.1 (CO); $[\alpha]^{22}_{\text{D}}$ -1.25 (c 1.5, CHCl_3); **HRMS** (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd 328.2151 found 328.2155.

(*R*)-6-((2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)amino)-2-allylhexan-1-ol (**120**)



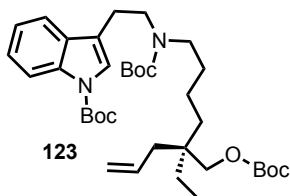
A solution of amide **122** (454 mg, 1.06 mmol) in anhydrous THF (4 mL) was added to a solution of LiAlH_4 (1M in THF, 3.2 mmol) in anhydrous THF (2 mL) under argon atmosphere at 0°C . The ice-water bath was removed, and the reaction was stirred for 18h at reflux temperature. After that time the reaction was cooled to room temperature and a solution of NaOH 10% was added, the crude was filtered over a celite pad and extracted 3 times with EtOAc. Aminoalcohol **120** was obtained as a colorless oil (395 mg, 0.77 mmol) and used without further purification.

Spectroscopic data for **120**:

IR (film) ν 3412, 3280, 1638 cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , COSY, g-HSQC) δ 0.81 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_3CH_2), 1.20-1.29 (m, 4H, H-3, H-4), 1.37-1.45 (m, 2H, CH_2CH_3), 1.91-2.06 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$), 2.60 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, H-5), 2.94-2.98 (dd, $J = 13.6, 5.2$ Hz, 4H, H-6, H-7), 3.32 (s, 2H, H-1), 5.03-5.08 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{}$), 5.74-5.85 (m, 1H, $\text{CH}=\text{}$), 7.00 (s, 1H, H-Ar), 7.11 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-Ar), 7.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-Ar), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-Ar), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-Ar), 8.58 (bs, 1H, NH); **$^{13}\text{C NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 7.3 (CH_3CH_2), 22.7 (C-4), 25.4 (C-7), 25.6 (C-4), 30.7 (C-3), 38.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2=\text{}$), 40.3 (C-2), 49.7 (C-5), 50.2 (C-6), 65.7 (C-1), 111.7 (C-Ar), 113.2 (C-Ar), 117.0 ($\text{CH}_2=\text{}$), 118.7 (C-Ar), 119.1 (C-Ar), 121.8(C-Ar), 122.3 (C-Ar), 127.3 (C-Ar),

134.8 (CH=), 136.4 (C-Ar); $[\alpha]^{22}_{\text{D}}$ -1.7 (*c* 1.0, CHCl₃); **HRMS** (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺ calcd 315.2431 founds 315.2427.

tert-butyl (R)-3-(2-((*tert*-butoxycarbonyl)(5-(((*tert*-butoxycarbonyl)oxy)methyl)-5-ethyloct-7-en-1-yl)amino)ethyl)-1H-indole-1-carboxylate (**123**)

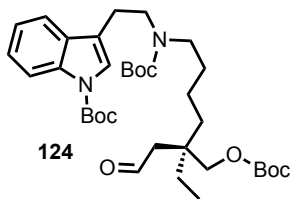


To a solution of alcohol **120** (97 mg, 0.31 mmol) in anhydrous THF (1.2 mL) at 0°C and inert atmosphere was added DMAP (226 mg, 1.85 mmol), triethylamine (0.12 mL, 0.93 mmol) and di-*tert*-butyl dicarbonate (404 mg, 1.85 mmol). The reaction was allowed to warm-up until room temperature and the mixture stirred for 3h. Then the solvent was evaporated and dichloromethane and water were added, the organic phase was extracted, dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated. The resulting crude was purified by flash column chromatography (9:1 hexane/EtOAc) affording pure product **123** (97 mg, 0.16 mmol) as a colorless oil.

Spectroscopic data for **123**:

IR (film) ν 1638, 1660, 1733 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC) δ 0.79 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₃CH₂), 1.18 (m, 2H, H-4), 1.25-1.29 (m, 3H, CH₂CH₃, H-4), 1.43 [s, 18H, COC(CH₃)₃], 1.64 [s, 9H, COC(CH₃)₃], 2.00 (m, 2H, CH₂CH₃), 2.90 (m, 2H, H-7), 3.08-3.19 (m, 2H, H-6), 3.45 (m, 2H, H-5), 3.81 (s, 2H, H-1), 5.01-5.05 (m, 2H, CH₂=), 5.67-5.77 (m, 1H, CH=), 7.23 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz, H-Ar), 7.28-7.32 (m, 1H, H-Ar), 7.34-7.44 (m, 1H, H-Ar), 7.48-7.58 (m, 1H, H-Ar), 8.12 (m, 1H, H-Ar); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 7.4 (CH₃CH₂), 21.5 (CH₂CH₃), 26.2 (C-3), 27.7 [C(CH₃)₃], 28.2 [C(CH₃)₃], 28.2 [C(CH₃)₃], 30.3 (C-4), 33.6 (C-2), 38.3 (CH₂CH₂=), 47.3 (C-5), 48.5 (C-6), 70.1 (C-1), 79.3 [C(CH₃)₃], 81.6 [C(CH₃)₃], 83.3 [C(CH₃)₃], 115.3 (C-Ar), 117.9 (CH₂=), 118.5 (C-Ar), 118.9 (C-Ar), 122.3 (C-Ar), 122.3 (C-Ar), 124.5 (C-Ar), 130.0 (C-Ar), 133.7 (CH=), 135.8 (C-Ar), 149.6 (CO), 153.8 (CO), 155.3 (CO); $[\alpha]^{22}_{\text{D}}$ -13.9 (*c* 1.0, CHCl₃); **HRMS** (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺ calcd 615.3984 found 615.4004.

tert-butyl (R)-3-(2-((tert-butoxycarbonyl)(5-(((tert-butoxycarbonyl)oxy)methyl)-5-ethyl-7-oxoheptyl)amino)ethyl)-1H-indole-1-carboxylate (124)

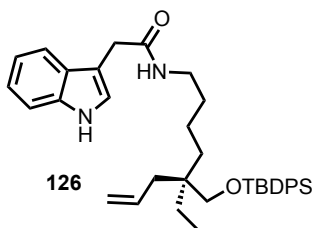


To a stirred solution of product **123** (31 mg, 0.08 mmol) in THF:H₂O (3:1, 1 mL) was added NMO (44 mg, 0.37 mmol) and a catalytic amount of OsO₄ (2.5% in weight, 30 μ L in *t*-BuOH) at room temperature, and the mixture was stirred for 24h. The reaction was quenched by adding a saturated solution of Na₂S₂O₃ and stirred for 30 more minutes. Then, the reaction was extracted three times with EtOAc, the organic layers were collected, dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated. The crude was used in the next reaction without further purification. The crude was dissolved in 3 mL of THF:H₂O (3:1), NaIO₄ (143 mg, 0.67 mmol) was added and the mixture was stirred for 1 h 30 min at room temperature. After that time, the reaction was quenched with brine and extracted three times with EtOAc, the organic layers were collected, dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated. The resulting crude was purified by flash column chromatography (gradient from 3:7 hexane/EtOAc to 100% EtOAc) to afford aldehyd **124** (51 mg, 0.08 mmol) with 52% yield as a colorless oil.

Spectroscopic data for **124**:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, g-HSQC) δ 0.82 (t, J = 7.6 Hz, 2H, CH₃CH₂), 1.24-45 (m, 6H, CH₂CH₃, H-3, H-4), 1.25 [s, 9H, COC(CH₃)₃], 1.44 [s, 9H, COC(CH₃)₃], 1.65 [s, 9H, COC(CH₃)₃], 2.32 (s, 2H, CH₂CO), 2.91 (brs, 2H, H-7), 3.08 (brs 1H, H-5), 3.19 (brs, 1H, H-5), 3.45 (brs, 2H, H-6), 3.96 (s, 2H, H-1), 7.23 (dt, J = 1.2, 7.8 Hz, 1H, H-Ar), 7.30 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H-Ar), 7.40 (brs, 1H, H-Ar), 7.55 (brs, 1H, H-Ar), 8.11 (d, J 6.8 Hz, 1H, H-Ar), 9.80 (t, J = 2.4, 1H, H-Ar). ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 7.4 (CH₃CH₂), 21.8 (CH₂CH₃), 24.4 (C-7), 26.8 (C-4), 27.7 [C(CH₃)₃], 28.2 [C(CH₃)₃], 28.4 [C(CH₃)₃], 47.4 (C-5), 39.5 (C-2), 47.4 (C-6), 48.3 (CH₂CO), 70.4 (C-1), 79.4 [C(CH₃)₃], 82.1 [C(CH₃)₃], 83.4 [C(CH₃)₃], 115.3 (C-Ar), 117.9 (C-Ar), 118.8 (C-Ar), 122.4 (C-Ar), 123.1 (C-Ar), 124.3 (C-Ar), 130.5 (C-Ar), 135.5 (C-Ar), 79.4 [C(CH₃)₃], 82.1 [C(CH₃)₃], 83.4 [C(CH₃)₃], 149.7 (CO), 153.5 (CO), 155.4 (CO).

(R)-*N*-(5-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-5-ethyloct-7-en-1-yl)-2-(1*H*-indol-3-yl)acetamide (**126**)

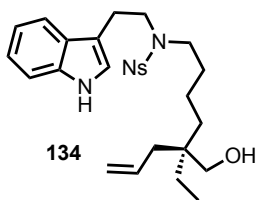


To a solution of alcohol **122** (139 mg, 0.44 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (3 mL) was added imidazole (75 mg, 1.11 mmol) and *tert*-butyldiphenylchlorosilane (0.17 mL, 0.66 mmol) under inert atmosphere, the resulting mixture was stirred for 17 h at reflux temperature. After that time, a saturated solution of NH₄Cl was added to quench the reaction and three extractions with CH₂Cl₂ were performed. The resulting organic layers were collected, dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated. The crude was purified by flash column chromatography (1:1 hexane/EtOAc) affording silane **126** (179 mg, 0.32 mmol) with 74% yield as a colorless oil.

Spectroscopic data for **126a**:

IR (film) ν 1668 (CO) cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC) δ 0.62 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₃CH₂), 0.97-1.01 (m, 2H, H-3), 1.05 [s, 9H, COC(CH₃)₃], 1.07-1.20 (m, 4H, H-4, CH₂CH₃), 1.94 (d, *J* = 7.2 Hz, CH₂CH₃), 3.05 (m, 2H, H-5), 3.22 (s, 2H, H-7), 3.72 (s, 2H, H.1), 4.90-4.96 (m, 2H, CH=CH₂), 5.54-5.64 (m, 1H, CH=CH₂), 7.08 (brs, H-Ar), 7.12 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, HAr), 7.08-7.13 (m, 2H, H-Ar), 7.20-7.23 (m, 1H, H-Ar), 7.29-7.40 (m, 7H, H-Ar), 7.58-7.61 (m, 4H, H-Ar), 8.18 (brs, 1H, NH); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 7.3 (CH₃CH₂), 19.4 [C(CH₃)₃], 22.8 (CH₂CH₃), 25.6 (C-4), 26.9 [C(CH₃)₃], 30.1 (C-3), 33.4 (C-7), 38.1 (CH₂CH=), 40.1 (C-5), 40.3 (C-2), 66.5 (C-1), 109.2 (C-Ar), 111.3 (C-Ar), 117.3 (CH=CH₂), 118.7 (C-Ar), 120.2 (C-Ar), 122.7 (C-Ar), 123.6 (C-Ar), 127.0 (C-Ar), 127.5 (C-Ar), 129.5 (C-Ar), 135.7 (C-Ar), 133.7 (C-Ar), 135.7 (CH=CH₂), 135.7 (C-Ar), 171.3 (CO); $[\alpha]^{22}_{\text{D}}$ -0.4 (c 1.0, CHCl₃); **HRMS** (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺ calcd 552.3536 found 552.3538.

(R)-*N*-(2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)-*N*-(5-ethyl-5-(hydroxymethyl)oct-7-en-1-yl)-4-nitrobenzenesulfonamide (**134**)



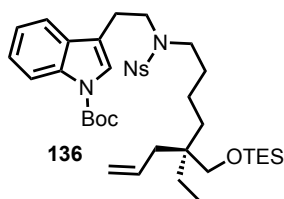
To a stirred solution of the amino-alcohol **120** (290 mg, 0.92 mmol) was added NsCl (204 mg, 0.92 mmol) and Na₂CO₃ (488 mg, 4.6 mmol) until pH 10 was achieved. The reaction was stirred overnight at room temperature. Then, water was added and the

mixture extracted three times with EtOAc, the organic layers were collected, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The resulting crude was purified by flash column chromatography (1:1 hexane/EtOAc) affording the protected amine (208 mg, 85%) as a yellow oil.

Spectroscopic data for **134**:

IR (film) ν 3418 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, COSY, g-HSQC) δ 0.78 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH₃CH₂), 1.12-1.24 (m, 4H, H-3, CH₂CH₃), 1.50 (m, 3H, H-4, OH), 1.95 (d, 2H, J = 8.4 Hz, CH₂CH), 3.03 (t, 2H, J = 8.0 Hz, H-7), 3.30 (s, 2H, H-1), 3.35 (m, 3H, H-5), 3.61 (t, J = 8.0 Hz, H-6), 5.05 (m, 2H, CH=CH₂), 5.71-5.83 (m, 1H, CH=CH₂), 7.03 (s, 1H, H-Ar), 7.10 (t, J = 8.0 Hz, 1H, H-Ar), 7.18 (t, J = 6.8 Hz, 1H, H-Ar), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-Ar), 7.50-7.61 (m, 4H, H-Ar), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, H-Ar), 8.01 (brs, 1H, NH); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 7.4 (CH₃CH₂), 21.9 (C-4), 24.6 (C-7), 25.8 (CH₃CH₂), 30.1 (C-3), 40.0 (C-2), 47.7 (C-6), 48.3 (C-5), 66.7 (C-1), 111.3 (C-Ar), 112.0 (C-Ar), 118.3 (C-Ar), 117.8 (C-Ar), 119.5 (C-Ar), 122.1 (C-Ar), 122.1 (C-Ar), 127.1 (C-Ar), 124.0 (C-Ar), 133.6 (C-Ar), 136.2 (C-Ar), 147.8 (C-Ar); **[α]²²_D** -1.7 (c 1.0, CHCl₃); **HRMS** (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ calcd 500.2214; found 500.2212.

(R)-*N*-(2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)-*N*-(5-ethyl-5-(((triethylsilyl)oxy)methyl)oct-7-en-1-yl)-4-nitrobenzenesulfonamide (**136**)



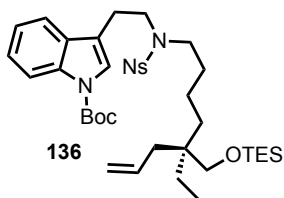
DMAP (11 mg, 0.09 mmol), triethylamine (0.14 mL, 0.98 mmol) and Boc₂O (214 mg, 0.98 mmol) were added to a solution of protected alcohol **135** (395 mg, 0.89 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL) and the reaction was stirred for 1h 30 min. A solution of HCl 1N was added and the mixture extracted three times with CH₂Cl₂, the organic layer was collected, dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated. Flash column chromatography (7:3 hexane/EtOAc) gave protected amine **136** (389 mg, 80%) as a yellow oil.

Spectroscopic data for **136**:

IR (film) ν 3300, 1735, 1649 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, COSY, g-HSQC) δ 0.54 (q, 6H, J = 8.0 Hz, SiCH₂CH₃), 0.68 (t, 3H, J = 7.6 Hz, CH₂CH₃), 0.92 (t, J = 8.0 Hz, 6H, SiCH₂CH₃), 0.95-1.01 (m, 2H, H-3), 1.24-1.38 (m, 2H, H-4), 1.68 [s, 9H, C(CH₃)₃] 1.89-

1.92 (m, 2H, CH₂CH), 3.19 (m, 4H, H-1, H-5), 3.65 (s, 2H, H-7), 4.98-4.93 (m, 2H, CH₂CH), 5.61-5.69 (m, 1H, CH₂CH), 7.26 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz, H-Ar), 7.35 (t, 1H, *J* = 8.4 Hz, H-Ar), 7.51 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, H-Ar), 7.54 (s, 1H, H-Ar), 8.15 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H-Ar); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 4.25 (CH₂CH₃), 6.6 [Si(CH₂CH₃)₃], 7.3 [Si(CH₂CH₃)₃], 22.9 (C-4), 25.7 (CH₂CH₃), 28.1 [C(CH₃)₃], 30.1 (C-3), 33.2 (C-7), 38.1 (CH₂CH=), 39.8 (C-2), 40.3 (C-5), 65.7 (C-1), 83.8 [C(CH₃)₃], 113.9 (C-Ar), 115.2 (C-Ar), 116.8 (CH₂CH), 117.1 (C-Ar), 122.9 (C-Ar), 124.7 (C-Ar), 124.8 (C-Ar), 124.9 (C-Ar), 130.0 (C-Ar), 135.2 (CH₂=CH), 149.4 (CO), 169.9 (C-6); [α]²²_D -0.5 (*c* 1.0, CHCl₃); HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺ calcd 543.3613; found 543.3613.

tert-butyl (R)-3-(2-((N-(5-ethyl-5-(((triethylsilyl)oxy)methyl)oct-7-en-1-yl)-4-nitrophenyl)sulfonamido)ethyl)-1*H*-indole-1-carboxylate (**136**)



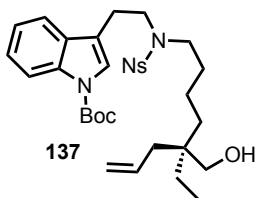
Di-*tert*-butyl dicarboante (66 mg, 0.39 mmol) and triethylamine (54 μL, 0.39 mmol) and DMAP (4.3 mg, 0.04 mmol) were added to a stirred solution of the protected alcohol (156 mg, 0.25 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (2 mL) at room temperature and under argon atmosphere. After 1 hour a solution of HCl 1N was added and extractions with dichloromethane were performed, the organic layers were collected, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. Purification by flash column chromatography (7:3 hexane/EtOAc) afforded the protected indole **136** (173 mg, 97%) as a yellow oil.

Spectroscopic data for **136**:

IR (film) ν 1694 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, g-HSQC) δ 0.56 [q, 6H, *J* = 7.6 Hz, Si(CH₂CH₃)₃], 0.76 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz, CH₃CH₂), 0.94 [t, 9H, *J* = 7.6 Hz, Si(CH₂CH₃)₃], 1.14-1.26 (m, 4H, H-3, CH₂CH₃), 1.54 (m, 2H, H-4), 1.66 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.96 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, CH₂CH), 2.95 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz, H-7), 3.26 (s, 2H, H-1), 3.39 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H-5), 3.61 (t, *J* = 7.2 Hz, H-6), 5.02 (m, 2H, CH=CH₂), 5.74 (m, 1H, CH=CH₂), 7.22 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz, H-Ar), 7.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-Ar), 7.35-7.40 (m, 2H, H-Ar), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-Ar), 7.53 (m, 4H, H-Ar), 7.84 (d, *J* = 7.6 Hz, H-Ar), 8.06 (d, *J* = 8.0 Hz, H-Ar); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 4.3 [Si(CH₂CH₃)₃], 6.8 [Si(CH₂CH₃)₃], 7.4 (CH₃CH₂), 21.8 (C-4), 24.0 (C-7), 25.8 (CH₃CH₂), 28.1 [C(CH₃)₃], 30.2 (C-3), 38.2 (CH₂CH), 40.0 (C-2), 46.5 (C-6), 48.0 (C-5), 65.9 (C-1), 83.5 [C(CH₃)₃], 115.2 (C-Ar), 116.5 (C-Ar), 116.9 (C-Ar), 117.3 (C-Ar), 118.5 (C-Ar), 122.5 (C-Ar), 123.5 (C-Ar), 123.9 (C-Ar), 124.4 (C-Ar), 129.9 (C-Ar),

130.5 (C-Ar), 131.2 (C-Ar), 133.0 (C-Ar), 133.6 (C-Ar), 134.8 (C-Ar), 149.4 (CO); $[\alpha]^{22}_D$ +0.8 (*c* 1.0, CHCl₃); **HRMS** (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺ calcd 714.0060; found 714.0064.

tert-butyl (R)-3-(2-((N-(5-ethyl-5-(hydroxymethyl)oct-7-en-1-yl)-4-nitrophenyl)sulfonamido)ethyl)-1H-indole-1-carboxylate (**137**)

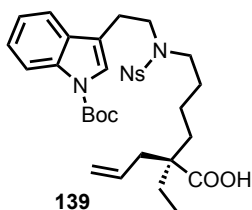


TBAF 1M in THF (0.88 mL, 0.88 mmol) was added to a solution of protected indole (524 mg, 0.73 mmol) in THF (7.3 mL) at room temperature and inert atmosphere. The mixture was stirred for 1 h 30 min and then NH₄Cl was added, extractions with EtOAc were performed and washed with brine. The collected organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. Flash column chromatography (1:1 hexane/EtOAc) afforded the deprotected alcohol **137** (429 mg, 98%) as a yellow oil.

Spectroscopic data for **137**:

IR (film) ν 3296, 1731 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC) δ 0.55 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz, CH₃CH₂), 1.14-1.26 (m, 4H, H-3, CH₂CH₃), 1.54 (m, 2H, H-4), 1.66 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.96 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, CH₂CH), 2.95 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz, H-7), 3.26 (s, 2H, H-1), 3.39 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H-5), 3.61 (t, *J* = 7.2 Hz, H-6), 5.02 (m, 2H, CH=CH₂), 5.74 (m, 1H, CH=CH₂), 7.22 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz, H-Ar), 7.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-Ar), 7.35-7.40 (m, 2H, H-Ar), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-Ar), 7.53 (m, 4H, H-Ar), 7.84 (d, *J* = 7.6 Hz, H-Ar), 8.06 (d, *J* = 8.0 Hz, H-Ar); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 7.4 (CH₃CH₂), 21.8 (C-4), 24.0 (C-7), 25.8 (CH₃CH₂), 30.2 (C-3), 38.2 (CH₂CH), 40.0 (C-2), 46.5 (C-6), 48.0 (C-5), 65.9 (C-1), 115.2 (C-Ar), 116.5 (C-Ar), 116.9 (C-Ar), 117.3 (C-Ar), 118.5 (C-Ar), 122.5 (C-Ar), 123.5 (C-Ar), 123.9 (C-Ar), 124.4 (C-Ar), 129.9 (C-Ar), 130.5 (C-Ar), 131.2 (C-Ar), 133.0 (C-Ar), 133.6 (C-Ar), 134.8 (C-Ar), 149.4 (CO); $[\alpha]^{22}_D$ -1.4 (*c* 1.0, CHCl₃); **HRMS** (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺ calcd 714.3603; found 714.3613.

(R)-2-allyl-6-((*N*-(2-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)-1*H*-indol-3-yl)ethyl)-4-nitrophenyl)sulfonamido)-2-ethylhexanoic acid (**139**)



Step 1: To a stirred solution of alcohol **137** (67 mg, 0.11 mmol) in CH₂Cl₂ (1.0 mL) was added Dess-Martin periodinane (95 mg, 0.22 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature. After 1.5 h, the reaction was quenched with an aqueous solution mixture of NaHCO₃ and Na₂S₂O₃ 1:1 and stirred for 1 h. The aqueous phase was extracted three times with CH₂Cl₂ and the combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure to obtain aldehyde **138** as a colorless oil. Compound **x** was used without further purification.

Step 2: To a solution of the previous crude in THF (0.7 mL), ^tBuOH (0.22 mL), 2-methyl-2-butene 2M in THF (0.22 mL) and H₂O (0.7 mL) was added NaH₂PO₄ (44 mg, 0.32 mmol), NaClO₂ (36 mg, 0.40 mmol). The solution was stirred for 30 min and then NH₄Cl was added. Extractions with EtOAc were performed and the organic layers washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated.

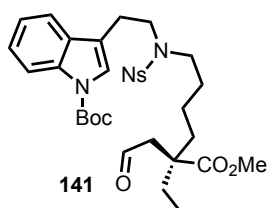
Spectroscopic data for **139**:

IR (film) ν 1731, 1699 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, COSY, g-HSQC) δ 0.82 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH₃CH₂), 1.51-1.60 (m, 6H, H-3, H-4, CH₂CH₃), 1.65 [s, 9H, C(CH₃)₃], 2.30 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz, CH₂CH), 2.92 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz, H-7), 3.42 (m, 2H, H-5), 3.59 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-6), 5.05-5.09 (m, 2H, CH=CH₂), 5.61-5.71 (m, 1H, CH=CH₂), 7.21 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz, H-Ar), 7.27 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-Ar), 7.33 (s, 1H, H-Ar), 7.43 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-Ar), 8.04 (d, $J = 8.0$ Hz, H-Ar); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 8.4 (CH₃CH₂), 22.6 (C-4), 24.0 (C-7), 27.6 (CH₃CH₂), 28.2 [C(CH₃)₃], 30.9 (C-3), 37.9 (CH₂CH), 46.5 (C-6), 47.4 (C-5), 48.9 (C-2), 83.6 [C(CH₃)₃], 115.4 (C-Ar), 116.4 (C-Ar), 118.4 (C-Ar), 118.5 (CHCH₂), 122.6 (C-Ar), 123.6 (C-Ar), 124.4 (C-Ar), 129.9 (C-Ar), 130.5 (C-Ar), 131.3 (C-Ar), 133.0 (C-Ar), 133.2 (C-Ar), 133.4 (CHCH₂), 135.4 (C-Ar), 147.5 (C-Ar), 149.4 (CO), 176.7 (C-1); **[α]²²_D** +4.1 (c 1.0, CHCl₃); **HRMS** (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ calcd 614.2531; found 614.2535.

tert-Butyl

(*R*)-3-(2-((*N*-(5-ethyl-5-(methoxycarbonyl)-7-oxoheptyl)-4-

nitrophenyl)sulfonamido)ethyl)-1*H*-indole-1-carboxylate (**141**)



To a solution of the previous crude in anhydrous CH₂Cl₂ (1.6 mL) and MeOH (0.4 mL) was added TMSCHN₂ 2M in Et₂O (0.2 mL, 0.4 mmol) at 0 °C and under argon atmosphere. After 40 min the reaction was completed, and the crude was evaporated. Flash

column chromatography (gradient from 7:3 hexane/EtOAc to 1:1 hexane/EtOAc) afforded ester **141** (50 mg, 73% over 3 steps) as a yellowish oil.

Spectroscopic data for **141**:

IR (film) ν 1732, 1694 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, COSY, g-HSQC) δ 0.77 (t, 3H, J = 7.6 Hz, CH₃CH₂), 1.49-1.62 (m, 6H, H-3, H-4, CH₂CH₃), 1.66 [s, 9H, C(CH₃)₃], 2.30 (d, 2H, J = 7.2 Hz, CH₂CH), 2.92 (t, 2H, J = 8.0 Hz, H-7), 3.47 (m, 2H, H-5), 3.58 (t, 2H, J = 7.6 Hz, H-6), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 5.06 (m, 2H, CH=CH₂), 5.64 (m, 1H, CH=CH₂), 7.22 (t, 1H, J = 7.2 Hz, H-Ar), 7.29 (t, J = 6.4 Hz, 1H, H-Ar), 7.34 (s, 1H, H-Ar), 7.44 (d, J = 7.2 Hz, 1H, H-Ar), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, H-Ar), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, H-Ar); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 8.4 (CH₃CH₂), 22.8 (C-4), 24.0 (C-7), 27.7 (CH₃CH₂), 28.2 [C(CH₃)₃], 31.2 (C-3), 38.0 (CH₂CH), 46.5 (C-6), 47.4 (C-5), 49.2 (C-2), 51.6 (OCH₃), 83.6 [C(CH₃)₃], 115.4 (C-Ar), 116.4 (C-Ar), 118.5 (C-Ar), 122.6 (C-Ar), 123.6 (C-Ar), 123.9 (C-Ar), 124.4 (C-Ar), 130.6 (C-Ar), 131.3 (C-Ar), 133.1 (C-Ar), 133.5 (C-Ar), 147.5 (C-Ar), 149.4 (CO), 176.7 (C-1); **[α]²²_D** -14.0 (c 1.0, CHCl₃); **HRMS** (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ calcd 627.7810; found 672.7815.