



รายงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการการสังเคราะห์อินโดโลควิโนลิซินและเบนโซควิโนลิซินอัลคาลอยด์

โดย ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. พัลลภ คันธิยงค์ และคณะ

เมษายน พ.ศ. 2561

รายงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการการสังเคราะห์อินโดโลควิโนลิซินและเบนโซควิโนลิซินอัลคาลอยด์

ผู้วิจัย

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. พัลลภ คั่นธิยงค์

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์

สนับสนุนโดยสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัยและ มหาวิทยาลัยศิลปากร

(ความเห็นในรายงานนี้เป็นของผู้วิจัย สกว. และมหาวิทยาลัยศิลปากร ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป)

ชื่อเรื่อง : การสังเคราะห์อินโดโลควิโนลิซินและเบนโซควิโนลิซินอัลคาลอยด์

ผู้วิจัย : ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. พัลลภ คันธิยังค์

หน่วยงาน : ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

เดือน ปี ที่แล้วเสร็จ : เมษายน พ.ศ. 2561

แหล่งทุนสนับสนุน : สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัยและมหาวิทยาลัยศิลปากร

บทคัดย่อ

การศึกษาการสังเคราะห์แบบสมบูรณของอินโดโลควิโนลิซินอัลคาลอยด์ เช่น เฮอร์ซูนิน และ เบนโซควิโนลิซินอัลคาลอยด์ เช่น เตตระเบนนาซีนทำให้เกิดการพัฒนากระบวนการสังเคราะห์ที่สามารถสังเคราะห์ระบบเริลควิโนลิซินแบบสมมาตรได้ทั้งสองอิแนนธิโอเมอร์ โดยเริ่มจาก กรด L-กลูตามิค จึงทำให้การสังเคราะห์เป็นแบบหลากหลายเชิงอิแนนธิโอเมอร์ ปฏิริยาหลักที่ใช้ ได้แก่ ปฏิริยาการปิดวงของไครัล *N*-เอซิลอิมิเนียม ไอออน ที่ได้จากไฮดรอกซีแลคแทมที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 3 ที่เป็นไดอะสเตอร์ไอโอเมอร์กันที่เกิดจากปฏิริยาอัลดอล นอกจากนั้นเมื่อนำกระบวนการสังเคราะห์ดังกล่าวไปปรับใช้กับอัลคาลอยด์ในกลุ่มอินโดลิซิน ได้แก่ คริสปีน เอ และ กลุ่มอีรีทรินา ได้แก่ อีรีโซทรามิน โดยเริ่มการสังเคราะห์จาก กรด L-แอสปาดิก พบว่าการสังเคราะห์เกิดขึ้นแบบหลากหลายทาง อิแนนธิโอเมอร์เช่นกัน ทำให้สามารถสังเคราะห์ทั้งสองอิแนนธิโอเมอร์ของ เมทิล และ โพรพิล อนุาลอก ของคริสปีน เอ และ โครงสร้างหลักของอีรีทรินาอัลคาลอยด์ได้

คำสำคัญ : การสังเคราะห์แบบสมบูรณ ควิโนลิซิน อัลคาลอยด์ เฮอร์ซูนิน เตตระเบนนาซีน

Title : Total synthesis of indoloquinolizidine and benzoquinolizidine alkaloids

Researcher : Assistant Professor Dr. Punlop Kuntiyong

Address: Department of Chemistry, Faculty of Science

Year : April 2018

Funding Agency: The Thailand Research Fund (TRF) and Silpakorn University

Abstract

Our synthetic study of indoloquinolizidine alkaloid, hirsutine and benzoquinolizidine alkaloid tetrabenazine led to the development of an asymmetric synthetic procedure that produces both enantiomers of arylquinolizidine system from L-glutamic acid thus making the synthetic route enantiodivergent. The key reaction was cyclization of chiral *N*-acyliminium ion derived from diastereomeric hydroxylactams with a substituent on the C3 position installed by an aldol reaction. Application of this procedure to synthesis of an indolizidine alkaloid, crispine A and an *Erythrina* alkaloid, erysotramidine starting from L-aspartic acid also resulted in an enantioselective procedure that produced both enantiomers of methyl and propyl analogs of crispine A as well as a tetracyclic core of *Erythrina* alkaloids.

Keywords : Total Synthesis, Quinolizidine Alkaloids, Hirsutine, Tetrabenazine

สารบัญ

	Page
บทคัดย่อไทย	I
English Abstract	II
สารบัญภาพ	IV
สารบัญแผนภาพ	V
คำย่อ	VIII
กิตติกรรมประกาศ	IX
คำนำ	X
บทนำ	1
การตรวจเอกสาร	4
อุปกรณ์และวิธีการ	10
ผลและวิจารณ์ผลการทดลอง	15
สรุปผลการทดลอง	35
เอกสารอ้างอิง	36
ภาคผนวก	38

สารบัญภาพ

รูป	หน้า
รูปที่ 1 Quinolizidine และ indolizidine alkaloid	2
รูปที่ 2 Uncaria Rhynchophylla	3
รูปที่ 3 Tetrabenazine	4
รูปที่ 4 Allangium Lamarkii	22
รูปที่ 5 <i>Carduus crispus</i>	28
รูปที่ 6 <i>Erythrina variegata</i> ทองหลางลาย	32

สารบัญแผนภาพ

แผนภาพ	หน้า
แผนภาพที่ 1 การสังเคราะห์ indoloquinolizidine โดย Wenkert <i>et al.</i>	5
แผนภาพที่ 2 การสังเคราะห์ indoloquinolizidine โดย Lounasmaa <i>et al.</i>	
แผนภาพที่ 3 การสังเคราะห์ hirsutine โดย Lounasmaa <i>et al.</i>	
แผนภาพที่ 4 การสังเคราะห์ dihydrocorynantheol โดย Ihara <i>et al.</i>	
แผนภาพที่ 5 การสังเคราะห์ 3-epi-dihydrocorynantheol โดย d'Angelo	6
แผนภาพที่ 6 การสังเคราะห์ geissoschizine โดย Overman	
แผนภาพที่ 7 การสังเคราะห์ hirsutine โดย Kwon	7
แผนภาพที่ 8 การสังเคราะห์ hirsutine โดย Tietze	
แผนภาพที่ 9 การสังเคราะห์ hirsutine โดย Brown	8
แผนภาพที่ 10 การสังเคราะห์ Tetrabenazine โดย Cho และ Min	9
แผนภาพที่ 11 การสังเคราะห์ Tetrabenazine โดย Greig	
แผนภาพที่ 12 การสังเคราะห์ Tetrabenazine โดย Rishel	10
แผนภาพที่ 13 การสังเคราะห์ (+)-Tetrabenazine โดย Altmann	
แผนภาพที่ 14 แผนการสังเคราะห์ benzoquinolizidine แบบ one-pot	11
แผนภาพที่ 15 แผนการทำ selective hydride reduction ของหมู่ carbonyl ที่อยู่ติดกับ stereocenter ที่มีหมู่ dibenzylamino	12
แผนภาพที่ 16 การสังเคราะห์ hydroxylactam 5 จาก 1-benzyl- <i>N,N</i> -dibenzylglutamic acid	13
แผนภาพที่ 17 แผนการสังเคราะห์ (+)-Tetrabenazine	14
แผนภาพที่ 18 แผนการสังเคราะห์ Hirsutine	
แผนภาพที่ 19 การสังเคราะห์ tricyclic enamide 10	15

สารบัญแผนภาพ

แผนภาพ	หน้า
แผนภาพที่ 20 การสังเคราะห์ benzoquinolizidinone 4 แบบ one-pot	16
แผนภาพที่ 21 ผลการทดลอง Michael addition ของ tricyclic enamide 10 และ	17
แผนการสังเคราะห์ dihydrotetrabenazine ขั้นที่เหลือ	
แผนภาพที่ 22 แผนการสังเคราะห์ (retrosynthesis) ของ dihydrotetrabenazine แบบที่ 2	
แผนภาพที่ 23 ปฏิกิริยา aldol ของ glutarimide 2 กับ isobutyraldehyde	18
แผนภาพที่ 24 transition state ของการเกิด aldol adduct 22a	
แผนภาพที่ 25 transition state ของการเกิด aldol adduct 22b	19
แผนภาพที่ 26 การสังเคราะห์ tricyclic α,β -unsaturated lactam 27a	20
แผนภาพที่ 27 การสังเคราะห์ tricyclic α,β -unsaturated lactam 27b	21
แผนภาพที่ 28 แผนการสังเคราะห์ dihydrotetrabenazine จาก tricyclic α,β -unsaturated lactam	
แผนภาพที่ 29 ผลการทำ Michael addition ของ tricyclic enamide 10 ด้วย allylmagnesium	23
bromide และขั้นตอนที่เหลือในการสังเคราะห์ ent-protoemetinol	
แผนภาพที่ 30 แผนการสังเคราะห์ protoemetinol แบบที่ 2	
แผนภาพที่ 31 การสังเคราะห์ tricyclic α,β -unsaturated lactam 39a	24
แผนภาพที่ 32 การสังเคราะห์ tricyclic α,β -unsaturated lactam 39b	
แผนภาพที่ 33 แผนการสังเคราะห์ protoemetinol จาก malonate ester 39	25
แผนภาพที่ 34 การสังเคราะห์ tetracyclic enamide 15 จาก L-glutamic acid	26
แผนภาพที่ 35 ปฏิกิริยา aldol ของ indole-glutarimide 44 กับ acetaldehyde	27
แผนภาพที่ 36 การสังเคราะห์ tetracyclic α,β -unsaturated lactam 52a	
แผนภาพที่ 37 แผนการสังเคราะห์ hirsutine จาก tetracyclic	28

สารบัญแผนภาพ

แผนภาพ	หน้า
แผนภาพที่ 38 ความพยายามในการสังเคราะห์ <i>crispine A</i>	29
แผนภาพที่ 39 การสังเคราะห์ dibenzylamino-benzoindolizidine 66 และ 67	30
แผนภาพที่ 40 การอธิบาย diastereoselectivity ของการสังเคราะห์ 66 และ 67	
แผนภาพที่ 41 Cope elimination ของ benzoindolizidine	31
แผนภาพที่ 42 การสังเคราะห์ methyl analog ของ <i>crispine A</i>	
แผนภาพที่ 43 การสังเคราะห์ allylbenzoindolizidine	32
แผนภาพที่ 44 <i>N</i> -acyliminium ion cyclization โดยใช้ $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$	33
แผนภาพที่ 45 การสังเคราะห์ propyl analog ของ <i>crispine A</i>	
แผนภาพที่ 46 การสังเคราะห์ <i>Erythrina</i> core	34

คำอธิบายสัญลักษณ์ คำย่อ และอักษรย่อ

DCC	dicyclohexylcarbodiimide
DMAP	<i>N,N</i> -dimethylamino pyridine
LAH	lithium aluminium hydride
THF	tetrahydrofuran
LDA	lithium diisopropylamide
TBSOTf	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate
DIBALH	diisobutylaluminium hydride
TMSOTf	trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate
BF ₃ -OEt ₂	boron trifluoride diethyl etherate
dr	diastereomeric ratio
<i>m</i> -CPBA	3-chloroperoxybenzoic acid
Et ₂ O	diethyl ether
EtOAc	ethyl acetate
Ac ₂ O	acetic anhydride
TLC	thin layer chromatography
NMR	nuclear magnetic resonance spectroscopy
rt	room temperature
UV	ultraviolet
IR	infrared

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณแหล่งทุนวิจัย สำนักงานกองทุนส่งเสริมการวิจัยแห่งชาติ (สกว.) และมหาวิทยาลัยศิลปากร สำหรับทุนวิจัย และ ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากรสำหรับทุนการศึกษาให้นักศึกษาระดับปริญญาโท และที่สำคัญอย่างยิ่งขอขอบคุณนักศึกษาที่ร่วมทำวิจัยในโครงการทั้งระดับปริญญาตรีและปริญญาโททุกคนในช่วงสิบกว่าปีที่ผ่านมา (2547-2560) ที่ช่วยกันทำงานจนทำให้เกิดความรู้ความเข้าใจอย่างลึกซึ้งในโครงการการสังเคราะห์อัลคาลอยด์ชนิดต่างๆที่กำลังดำเนินการอยู่จนถึงปัจจุบัน

คำนำ

งานวิจัยนี้เป็นงานประเภทการสังเคราะห์ทางเคมีอินทรีย์ โมเลกุลเป้าหมายของโครงการนี้เป็นอัลคาลอยด์ที่มีความสำคัญทางยาและมีโครงสร้างซับซ้อน มีหลายหมู่ฟังก์ชัน และหลายสเตอริโอเซนเตอร์ งานวิจัยด้านเคมีอินทรีย์สังเคราะห์แบบมุ่งโมเลกุลเป้าหมายเป็นสาขาขาดแคลนอย่างรุนแรงในประเทศไทย ถึงแม้จะมีนักวิจัยที่มีความรู้ความสามารถพอที่จะทำงานวิจัยในสาขานี้ได้ดี แต่ด้วยข้อจำกัดด้านต่างๆ เช่น เวลา กำลังคน เงินทุน สารเคมี ความกดดันในการผลิตผลงานวิจัยให้ทันเวลาในปริมาณมากพอ นโยบายขององค์กร หน่วยงานให้ทุน และ รัฐบาล ที่มุ่งเน้นผลงานที่จับต้องได้และเป็นประโยชน์ในเชิงพาณิชย์มากกว่าการสร้างองค์ความรู้ใหม่ นักวิจัยในสาขาเคมีในสถาบันการศึกษาและสถาบันวิจัยในกำกับของรัฐปัจจุบันหันไปให้ความสำคัญกับการประยุกต์ใช้โมเลกุลของสารอินทรีย์มากกว่าการพัฒนาความสามารถในการสังเคราะห์โครงสร้างใหม่ที่มีความซับซ้อนและการพัฒนาปฏิกิริยาใหม่ๆเพื่อการสังเคราะห์ที่มีประสิทธิภาพมากขึ้น ความเห็นส่วนตัวของผู้วิจัยในโครงการนี้ นี่เป็นแนวโน้มที่อันตรายต่อพัฒนาการด้านเคมีอินทรีย์ในฐานะวิทยาศาสตร์พื้นฐาน ที่มักถูกเรียกว่า “งานวิจัยขั้นหิ้ง” แต่ในปัจจุบัน ด้วยความสามารถในการเข้าถึงฐานข้อมูลที่ง่ายขึ้นในระบบอินเทอร์เน็ตทำให้การสืบค้นทำได้ง่ายขึ้น องค์ความรู้ต่างๆที่ดูเหมือนไม่มีผลทางปฏิบัติอาจถูกค้นพบ นำไปอ้างอิงและประยุกต์ใช้ประโยชน์ได้จริงในที่สุด นอกจากนั้นคุณค่าของงานวิจัยในสาขานี้ในการฝึกฝน ฝึกหัดและพัฒนาลักษณะอันพึงประสงค์ของนักวิจัยและนักวิทยาศาสตร์เหมือนถูกมองข้ามไปอย่างสิ้นเชิง ผู้วิจัยหวังเป็นอย่างยิ่งว่าจะมีผู้เห็นความสำคัญของงานวิจัยด้านนี้และงานวิจัยพื้นฐานในสาขาอื่นๆจะยังได้รับการสนับสนุนด้านทุนวิจัยต่อไปอย่างต่อเนื่อง เพื่อผลิตนักศึกษาและนักวิจัยรุ่นใหม่ในสาขานี้ต่อไป

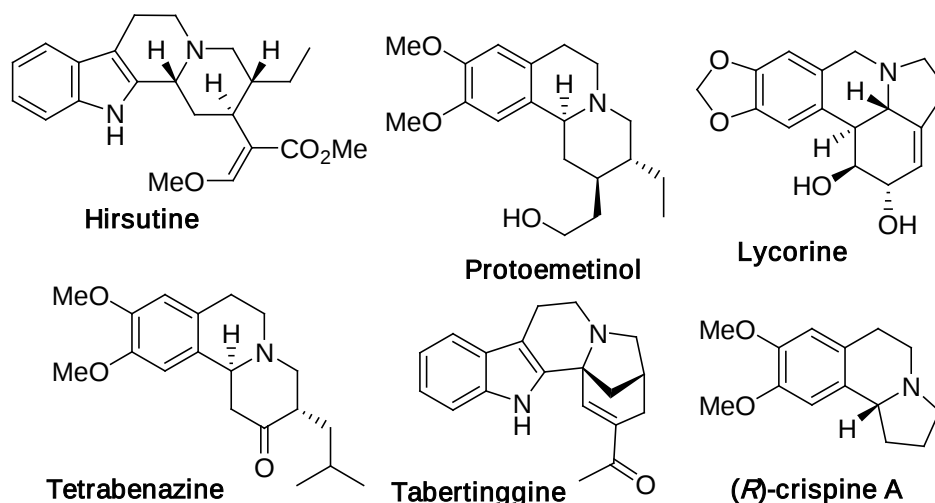
1. บทนำ

อัลคาลอยด์เป็นสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่สำคัญ มีสมบัติทั่วไปเป็นด่างและมีไนโตรเจนอะตอมเป็นส่วนประกอบสำคัญในโครงสร้าง อัลคาลอยด์สามารถถูกแบ่งเป็นกลุ่มย่อยได้อีกหลายกลุ่มขึ้นอยู่กับลักษณะทางโครงสร้างและแหล่งที่มาจากธรรมชาติ อัลคาลอยด์หลายๆชนิดมีฤทธิ์ทางชีวภาพที่น่าสนใจและสามารถนำมาใช้เป็นยารักษาโรคต่างๆได้ซึ่งปรากฏในตำรายาโบราณและภูมิปัญญาท้องถิ่นในทุกภูมิภาคของโลกในของรูปยาสมุนไพรที่มีมากอยู่ในรูปของสารสกัดที่มีสารประกอบหลายชนิดผสมกัน ในปัจจุบันด้วยความก้าวหน้าทางเทคโนโลยีและความรู้ทางเคมีและทางการแพทย์นักวิทยาศาสตร์สามารถพิสูจน์ทราบชนิดของสารออกฤทธิ์ และ แยกออกมาให้อยู่ในรูปของสารบริสุทธิ์ได้ แต่สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่แยกได้ในรูปสารบริสุทธิ์จากแหล่งธรรมชาตินั้นอาจมีปริมาณไม่มากพอต่อการพัฒนาเพื่อนำไปใช้ประโยชน์ต่อไป ในกรณีดังกล่าว การสังเคราะห์ทางเคมี (Chemical Synthesis หรือ Total Synthesis) จะเป็นแหล่งที่สำคัญของสารเหล่านั้น นอกจากนั้นสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติอาจไม่ได้มีโครงสร้างที่ออกฤทธิ์ดีที่สุด การปรับเปลี่ยนโครงสร้างบางส่วนให้ได้อนุพันธ์ (Derivatization or Semi-synthesis) หรือการออกแบบและสังเคราะห์สารที่มีโครงสร้างคล้ายคลึงกัน (Design and Total Synthesis of Non-natural analog) อาจสามารถช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการทำงานต่อการรักษาโรคหรือวัตถุประสงค์ที่ต้องการได้ อีกทั้งโมเลกุลที่เป็นไครัลที่จะนำมาใช้เป็นยารักษาโรคหรือการประยุกต์ใช้งานใดๆในระบบของสิ่งมีชีวิต มักจะมีเพียง enantiomer เดียวเท่านั้นที่มีฤทธิ์ตามที่ต้องการ ในขณะที่อีก enantiomer หนึ่งอาจไม่มีฤทธิ์หรือทำให้เกิดผลข้างเคียงอื่นที่ไม่พึงประสงค์ ดังนั้นโมเลกุลเหล่านี้จะต้องถูกสังเคราะห์ขึ้นในรูปที่มีความบริสุทธิ์เชิงแสง (optical purity หรือ enantiomeric purity) ซึ่งสามารถทำได้หลายวิธีได้แก่ การสังเคราะห์แบบ racemic แล้วทำการแยกสอง enantiomer ออกจากกัน การสังเคราะห์แบบอสมมาตรโดยใช้สารตั้งต้นที่เป็นไครัล และการสังเคราะห์แบบอสมมาตรโดยใช้รีเอเจนต์หรือตัวเร่งปฏิกิริยาที่เป็นไครัล การสังเคราะห์แบบอสมมาตรโดยใช้สารตั้งต้นเป็นตัวควบคุม (Substrate-Controlled Asymmetric Synthesis) มักมีข้อเสียคือ stereoselectivity ของปฏิกิริยาในบางกรณีไม่สูงมาก และผลิตภัณฑ์ที่ได้มักจะมี diastereomer หลักได้เพียงชนิดเดียวขึ้นอยู่กับรูปทรง (configuration) ของสารตั้งต้น หากต้องการอีก diastereomer หนึ่งจะต้องกลับไปเปลี่ยนใช้สารตั้งต้นที่เป็น enantiomer ตรงข้าม ในงานวิจัยนี้ ผู้วิจัยเลือก ควินอลิซิดีนอัลคาลอยด์ (Quinolizidine alkaloids) 2 ชนิดมาเป็นโมเลกุลเป้าหมาย

และจากผลการศึกษาที่ได้ยังได้ขยายขอบเขตของการศึกษาไปสังเคราะห์ อินโดลิซิดีนอัลคาลอยด์ (indolizidine alkaloids) และ อีร์ทรินาอัลคาลอยด์ (*Erythrina* alkaloids) ด้วย

Quinolizidine และ Indolizidine alkaloid

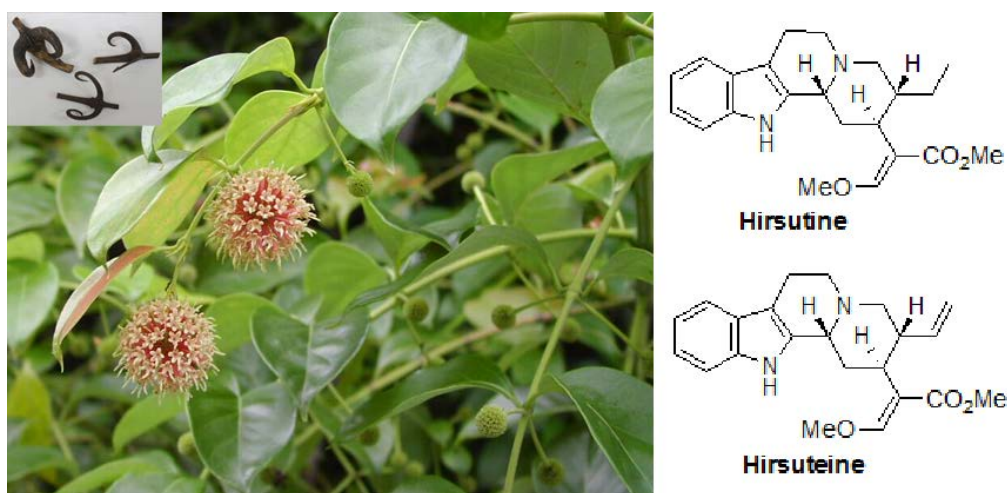
quinolizidine เป็นอัลคาลอยด์ที่มีหน่วยโครงสร้างหลักเป็นวงหกเหลี่ยมสองวงเชื่อมต่อกันโดยมี Nitrogen atom ที่บริเวณรอยต่อของวง (1-azabicyclo[4.4.0]decane หรือ octahydro-1*H*-quinolizine) ในขณะที่ indolizidine alkaloid มีโครงสร้างหลักเป็นวงห้าเหลี่ยมกับหกเหลี่ยมเชื่อมต่อกันและมี Nitrogen atom ที่รอยต่อของวง (1-azabicyclo[4.3.0]octane หรือ octahydroindolizine) การเชื่อมต่อของสองระบบนี้เข้ากับวงอื่นๆ เช่น วง aromatic indole หรือ benzene จะทำให้ได้โครงสร้างที่ซับซ้อนขึ้นและเกิดเป็นกลุ่มย่อยของ alkaloid เหล่านี้ได้แก่ indoloquinolizidine เช่น hirsutine indoloindolizidine เช่น tabertingine benzoquinolizidine เช่น tetrabenazine และ protoemetinol benzoindolizidine เช่น lycorine (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 Quinolizidine และ indolizidine alkaloid

Hirsutine เป็น indoloquinolizidine alkaloid ที่สกัดแยกได้จากพืชตระกูล *Hirsutus* และ *Uncaria* (รูปที่ 2) ซึ่งเป็นพืชที่ใช้เป็นยาแผนโบราณในประเทศจีนเพื่อรักษาอาการชักกระตุก แก้ปวด และยากล่อมประสาทสำหรับบรรเทาอาการเครียดที่เกิดจากความผิดปกติเกี่ยวกับระบบเส้นเลือดในสมอง hirsutine เป็นสารที่มีโครงสร้างอยู่ในกลุ่ม *Corynanthe* alkaloid ถูกแยกออกมาพร้อมกับ hirsutine แสดงฤทธิ์กดระบบประสาทส่วนกลางและ ขยายหลอดเลือดและป้องกันการ

ตายของเซลล์สมองของหนู นอกจากนั้น hirsutine ยังสามารถลดความดันโลหิต แก่การทำงานผิดปกติของลิ้นหัวใจ การเต้นผิดจังหวะของหัวใจ ปัจจุบัน hirsutine ยังได้รับความสนใจ จากวงการแพทย์เนื่องจากมันมีความสามารถในการยับยั้งการเติบโตของ ไวรัสไข้หวัดใหญ่ influenza A virus (subtype H3N2) โดยมี EC50 เท่ากับ 0.40-0.57 μ g/mL ดังนั้น hirsutine จึงมี ประสิทธิภาพสูงกว่ายา ribavirin ที่ใช้รักษาอยู่ในปัจจุบันถึง 10-20 เท่า กลุ่มวิจัยหลายกลุ่มจึงได้ เริ่มศึกษาการสังเคราะห์ hirsutine โดยคาดหวังว่าสารประกอบชนิดนี้จะมีประโยชน์ทางยาใน อนาคต

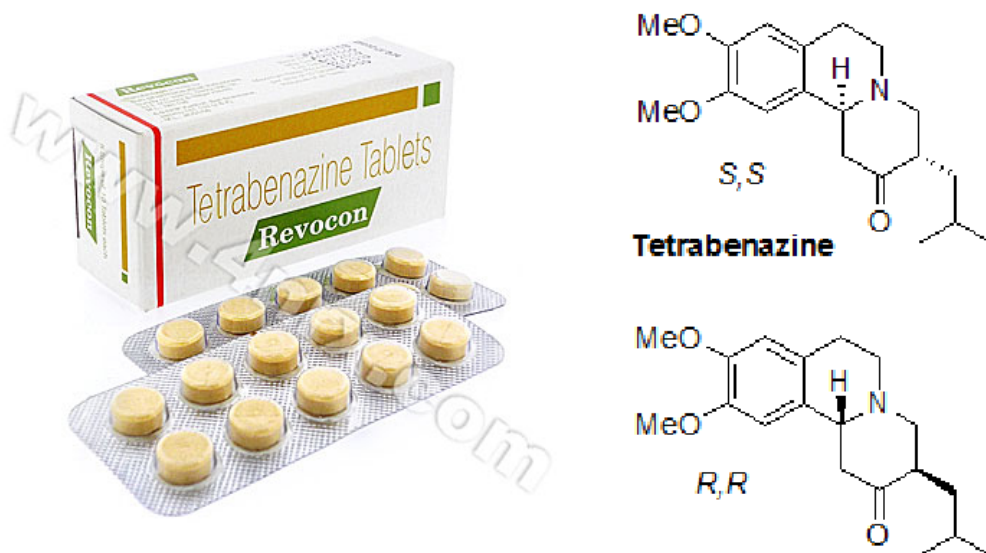


รูปที่ 2

รูปของ *Uncaria Rhynchophylla* จาก <http://www.e Pharmacognosy.com/2012/07/uncaria-stem-gouteng-uncaria.html>

Tetrabenazine เป็นอนุพันธ์ benzoquinolizidine สังเคราะห์ และมีโครงสร้างคล้ายคลึงกับ อัลคาลอยด์กลุ่ม protoberberine และ ipecac Tetrabenazine เป็นยาที่ใช้รักษาอาการทางประสาทในประเทศยุโรปในช่วงปี ค.ศ. 1960 ก่อนจะถูกยกเลิกในปี 1966 ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2008 Tetrabenazine เป็นยาเพียงชนิดเดียวที่ได้รับการอนุมัติจาก องค์การอาหารและยาของ สหรัฐอเมริกาเพื่อใช้ในการรักษาอาการโคเรีย (chorea) ซึ่งเป็นความผิดปกติทางการเคลื่อนไหวของร่างกายที่พบในผู้ป่วยโรค Huntington (HD) และยังใช้ในการรักษาอาการผิดปกติทางการเคลื่อนไหวของร่างกายชนิดต่างๆในหลายประเทศ (รูปที่ 3) Tetrabenazine เป็น prodrug ที่เกิด metabolism ที่ตับได้เป็น dihydrotetrabenazine ที่มีหมู่ hydroxyl ที่ C2 ถึงแม้ว่า

Tetrabenazine ที่ได้รับอนุมัติและใช้ในการรักษาในปัจจุบันจะอยู่ในรูปของผสม racemic แต่จากการศึกษาของ Yao *et al* (2011) พบว่า dihydrotetrabenazine ที่ได้มาจาก (+)-Tetrabenazine สามารถจับยึดกับ target VMAT2 ได้ดีกว่า dihydrotetrabenazine ที่ได้จาก (-)-Tetrabenazine มาก ดังนั้นการสังเคราะห์ Tetrabenazine แบบ asymmetric จึงเป็นสิ่งที่กำลังได้รับความสนใจจากนักเคมีสังเคราะห์ มีรายงาน asymmetric synthesis ของ (+)-Tetrabenazine 2 ฉบับ



รูปที่ 3

รูปของ Tetrabenazine จาก <http://hqprods.com/?wm=17403&tr=8051>

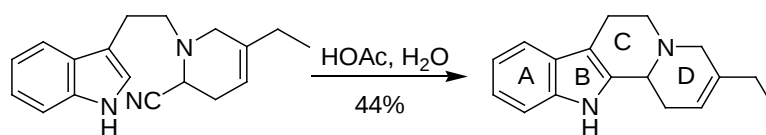
2. การตรวจเอกสาร (Literature Review)

2.1 การสังเคราะห์ Hirsutine ที่มีรายงานไว้มีหลายฉบับ รายงานการสังเคราะห์ chiral hirsutine ที่เป็น partial synthesis โดย Sakai (1972) และ Brown (1974) การสังเคราะห์อื่นๆส่วนใหญ่เป็น racemic syntheses และมีการสังเคราะห์แบบ asymmetric เพียง 2 รายงานเท่านั้น

การสังเคราะห์ Hirsutine แบบ Racemic

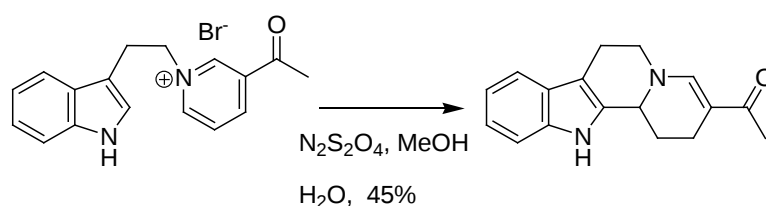
ในบรรดา racemic synthesis ของ hirsutine และอัลคาลอยด์ต่างๆที่มีโครงสร้างคล้ายคลึงกันส่วนหนึ่งใช้การสร้างพันธะระหว่าง C2 ของวง indole และ C2 ของวง dihydropyridine/pyridinium ผ่านการเกิด *N*-alkyliminium ion พร้อมกับการปิดวง C (แผนภาพที่

1-3) หรือใช้ปฏิกิริยา Bischler Napieralski (แผนภาพที่ 4) ทำให้ได้เป็น racemic quinolizidine intermediate



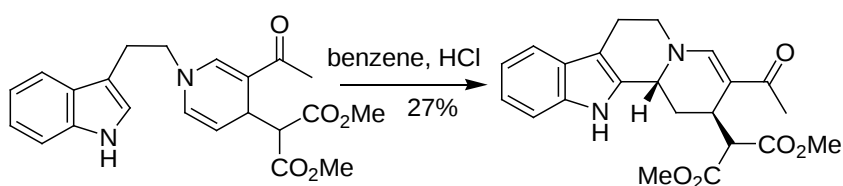
แผนภาพที่ 1 การสังเคราะห์ indoloquinolizidine โดย Wenkert *et al.*

Wenkert, E.; Yashwant, D. V.; Yadav, J. S. "Short Synthesis of Hirsutine" *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7972-7972.



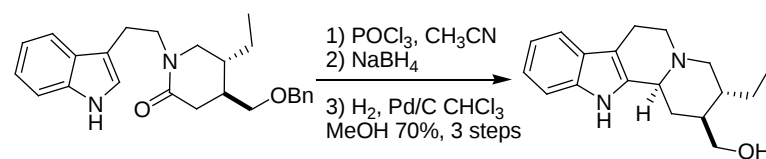
แผนภาพที่ 2 การสังเคราะห์ indoloquinolizidine โดย Lounasmaa *et al.*

Lounasmaa, M.; Miettinen, J.; Hanhinen, P.; Jokela, R. "Short Synthesis of ($\pm$)-Hirsutine: Direct Addition of Dimethyl Malonate Anion to a 1,4-conjugate Iminium Salt of Appropriate 3-Ethylindolo[2,3-a]quinolizidine" *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1455-1458.



แผนภาพที่ 3 การสังเคราะห์ hirsutine โดย Lounasmaa *et al.*

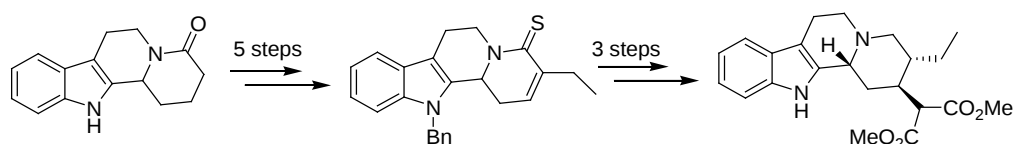
Lounasmaa, M.; Jokela, R.; Laine, C.; Hanhinen, P.; "Preparation of ($\pm$)-Hirsutine and (+)-3-Isocorynantheidine" *Heterocycles*, **1998**, *49*, 445-450.



แผนภาพที่ 4 การสังเคราะห์ dihydrocorynantheol โดย Ihara *et al.*

Ihara, M.; Taniguchi, N.; Fukumoto, K.; Kaetani, T. "A Stereoselective Total Synthesis of (+)-Dihydrocorynantheol via Radical Cyclisation" *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1987, 1438-1439.

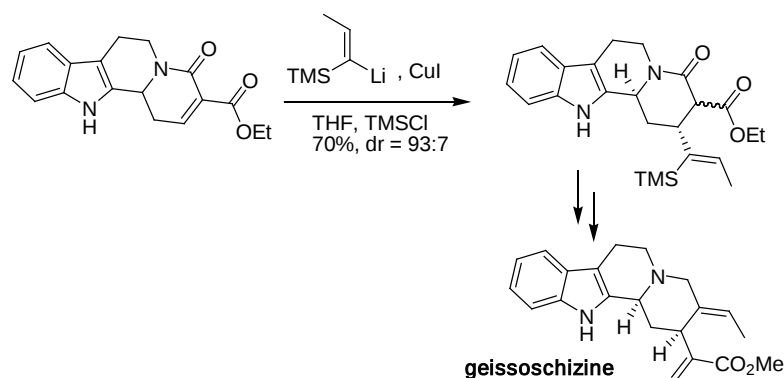
ในขณะที่ formal racemic synthesis ของ d'Angelo ใช้ racemic quinolizidinone intermediate เปลี่ยนเป็น □□□-unsaturated thiolactam แล้วทำปฏิกิริยา 1,4-addition ด้วย malonate (แผนภาพที่ 5)



แผนภาพที่ 5 การสังเคราะห์ 3-epi-dihydrocorynantheol โดย d'Angelo

Gome-Pardo, D.; Desmal le D.; d'Angelo, J. "New Approaches to Corynanthe Alkaloids Involving the Conjugate Addition of Dialkyl Malonates to Unsaturated Thiolactams: Synthesis of (+)-3-epi-Dihydrocorynantheol" *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 6633-6636.

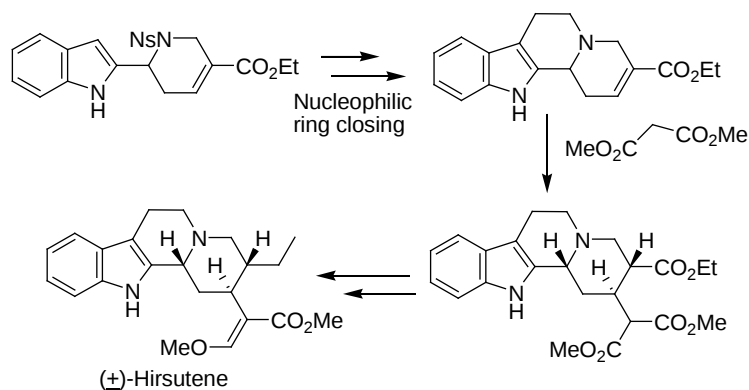
จากการสังเคราะห์ racemic geissoschizine โดย Overman และ racemic Hirsutine โดย Kwon จะเห็นความเป็นไปได้ในการใช้ 1,4-addition ของ cyclic enamide กับ malonate anion ในการสังเคราะห์ hirsutine (แผนภาพที่ 6 และ 7) ดังนั้นหากใช้ chiral indoloquinolizidinone ที่เราสังเคราะห์ขึ้นได้กับปฏิกิริยานี้จะทำให้ได้การสังเคราะห์แบบอสมมาตรวิธีใหม่



แผนภาพที่ 6 การสังเคราะห์ geissoschizine โดย Overman

Overman, L. E.; Robichaud, A. J. "Total Syntheses of (+)-Geissoschizine, (±)-Geissoschizine, and (±)-(Z)-Isositsirikine. Stereocontrolled Synthesis of Exocyclic

Double Bonds by Stereospecific Iminium Ion-Vinylsilane Cyclizations” *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 300-308.

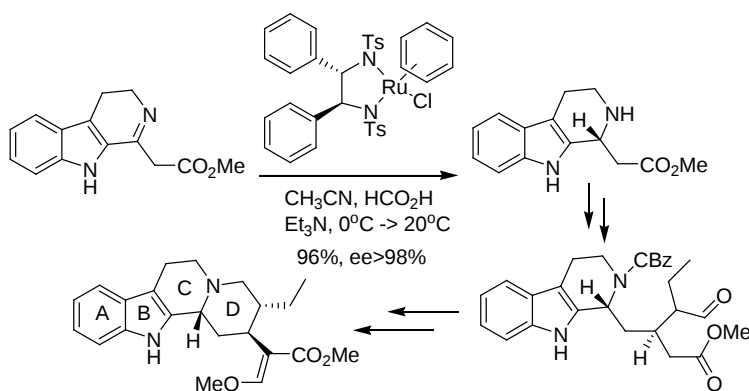


แผนภาพที่ 7 การสังเคราะห์ hirsutene โดย Kwon

Reymundo A. Villa, Qihai Xu, and Ohyun Kwon “Total Synthesis of (±)-Hirsutene: Application of Phosphine-Catalyzed Imine–Allene [4 + 2] Annulation” *Org. Lett.*, 2012, 14, 4634–4637.

การสังเคราะห์ Hirsutene แบบ Asymmetric

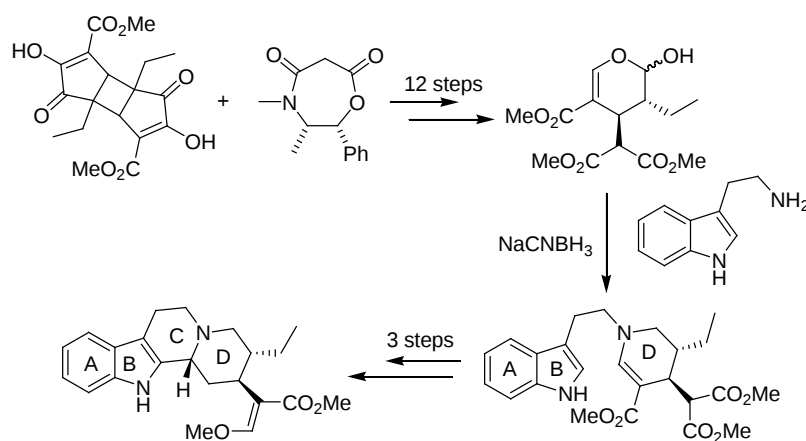
การสังเคราะห์แบบ enantioselective ที่รายงานไว้โดย Tietze ใช้ปฏิกิริยา enantioselective hydrogenation ของ dihydro- α -carboline เพื่อสร้าง stereocenter ที่ C1 ซึ่งจะใช้ควบคุมการสร้าง stereocenter อื่นๆของวง D (แผนภาพที่ 8)



แผนภาพที่ 8 การสังเคราะห์ hirsutene โดย Tietze

Tietze, L. F.; Zhou, Y. "Highly Efficient Enantioselective Total Synthesis of the Active Anti-Influenza A Virus Indole Alkaloid Hirsutine and Related Compounds by Domino Reactions" *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2045-2047.

การสังเคราะห์แบบ enantioselective ของ Brown ใช้ tryptamine ทำปฏิกิริยากับ chiral secologanine ที่เป็นส่วนของโครงสร้างของวง D (แผนภาพที่ 9)



แผนภาพที่ 9 การสังเคราะห์ hirsutine โดย Brown

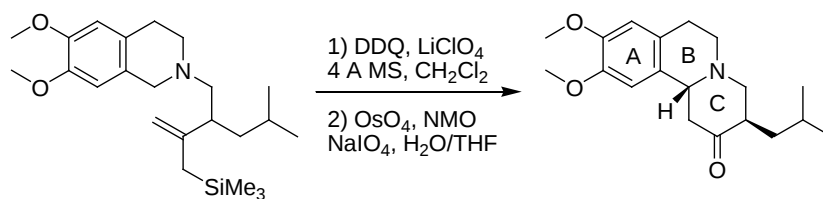
Brown, R. T.; Ford, M. J.; Wingfield, M. "Stereoselective Total Synthesis of (+)-Hirsutine and Related Corynanthe Alkaloids" *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 847-848.

2.2 การสังเคราะห์ Tetrabenazine

การสังเคราะห์ที่ผ่านมาหลายรายงานเป็นการสังเคราะห์แบบ racemic ในขณะที่มีการสังเคราะห์แบบ asymmetric เพียง 2 รายงานเท่านั้น

การสังเคราะห์ Tetrabenazine แบบ racemic

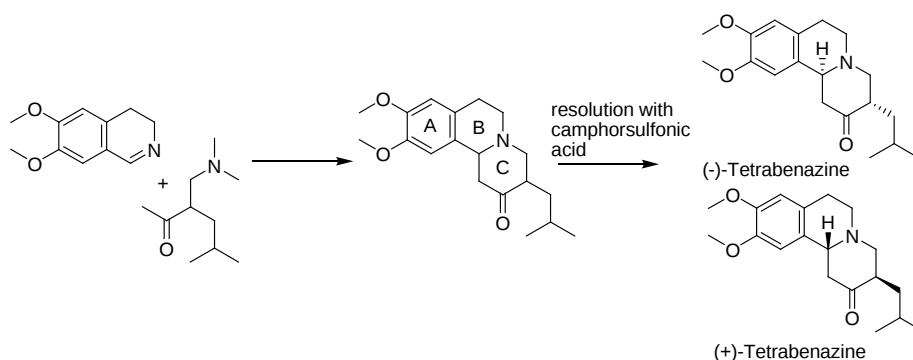
การสังเคราะห์แบบ racemic โดย Cho และ Min ใช้สารตั้งต้นเป็น tetrahydroisoquinoline (A B ring) แล้วสร้างวง C ขึ้นมาหลังจากด้วยปฏิกิริยา Intramolecular Aza-Prins Type Cyclization via Oxidative C-H Activation (แผนภาพที่ 10)



แผนภาพที่ 10 การสังเคราะห์ Tetrabenazine โดย Cho และ Min

Young Wook Son, Tae Hui Kwon, Jae Kyun Lee, Ae Nim Pae, Jae Yeol Lee, Yong Seo Cho, and Sun-Joon Min “A Concise Synthesis of Tetrabenazine: An Intramolecular Aza-Prins-Type Cyclization via Oxidative C–H Activation” *Org. Lett.*, 2011, 13, 6500–6503

การสังเคราะห์ Tetrabenazine แบบ racemic synthesis โดย Greig ใช้ปฏิกิริยา imine aldol/nucleophilic substitution ของ dihydroisoquinoline กับ dimethylamino-methyl ketone แล้วทำ resolution (แผนภาพที่ 11)

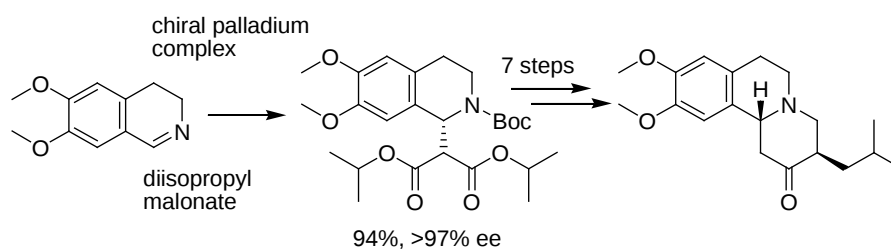


แผนภาพที่ 11 การสังเคราะห์ Tetrabenazine โดย Greig

Qian-sheng Yu, Weiming Luo, Jeffery Deschamps, Harold W. Holloway, Theresa Kopajtic, Jonathan L. Katz, Arnold Brossi and Nigel H. Greig “Preparation and Characterization of Tetrabenazine Enantiomers against Vesicular Monoamine Transporter 2” *ACS Med. Chem. Lett.*, 2010, 1, 105–109.

การสังเคราะห์ Tetrabenazine แบบ asymmetric

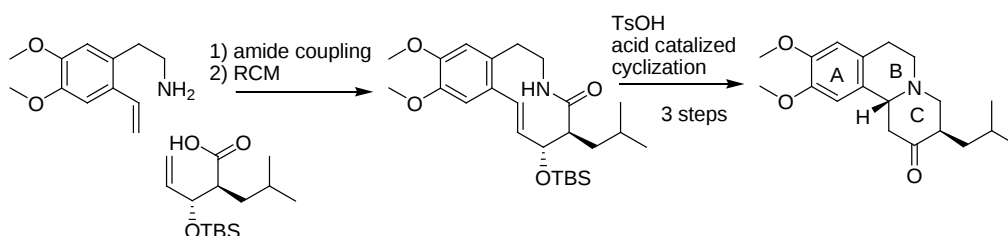
การสังเคราะห์แบบ asymmetric โดย Rishel ใช้ปฏิกิริยา Pd-catalyzed enantioselective Malonate addition เข้าที่ imine carbon ของ dihydroisoquinoline เพื่อสร้าง stereocenter ที่ C1 ซึ่งจะใช้ควบคุมการสร้าง stereocenter อื่นๆของวง C (แผนภาพที่ 12)



แผนภาพที่ 12 การสังเคราะห์ Tetrabenazine โดย Rishel

Michael J. Rishel, Kande K. D. Amarasinghe, Sean R. Dinn and Bruce F. Johnson
 “Asymmetric Synthesis of Tetrabenazine and Dihydratetrabenazine” *J. Org. Chem.*, 2009,
 74, 4001–4004.

การสังเคราะห์ (+)-Tetrabenazine โดย Altmann ใช้ Ring-Closing Metathesis และ Acid catalyzed cyclization เป็นปฏิกิริยาหลัก vinyl-homoveratrylamine กับ chiral carboxylic acid ที่เป็นส่วนโครงสร้างของวง C ด้วยปฏิกิริยา amide formation และ ring closing metathesis แล้วสร้างวง B C พร้อมๆกันด้วยปฏิกิริยา acid induced ring closing (แผนภาพที่ 13)



แผนภาพที่ 13 การสังเคราะห์ (+)-Tetrabenazine โดย Altmann

Manuel Johannes and Karl-Heinz Altmann “A Ring-Closing Metathesis-Based Approach to the Synthesis of (+)-Tetrabenazine” *Org. Lett.*, 2012, 14, 3752–3755.

3. อุปกรณ์และวิธีการ

3.1 วัสดุและอุปกรณ์

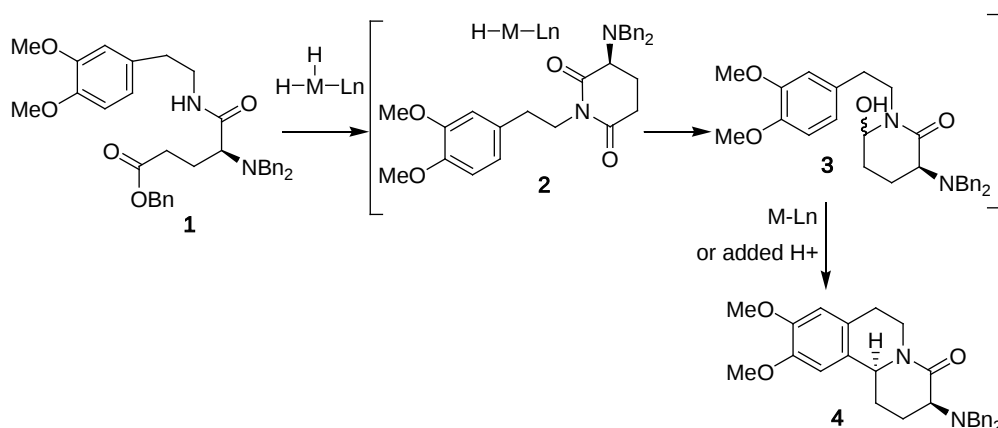
เครื่องแก้วที่มีอยู่แล้วในห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ขวดก้นกลม ขวดรูปกรวย กรวยแยก หลอดทดลอง คอลัมน์แก้วสำหรับแยกด้วยวิธีโครมาโตกราฟี เครื่องวิเคราะห์ที่มีอยู่แล้ว ได้แก่ Nuclear Magnetic Resonance Spectrometer Infrared spectrometer Polarimeter

สำหรับวัดค่า optical rotation เครื่องวิเคราะห์ที่ไม่มีและต้องส่งตัวอย่างเพื่อวิเคราะห์ที่หน่วยงานภายนอกมหาวิทยาลัย ได้แก่ Mass Spectrometer อุปกรณ์ที่ต้องซื้อ ได้แก่ กระบอกฉีดยา syringe เข็ม จุกยาง septum สารเคมีทุกชนิดที่กล่าวถึงในการทดลอง รวมทั้งตัวทำละลาย

3. 2 วิธีการ

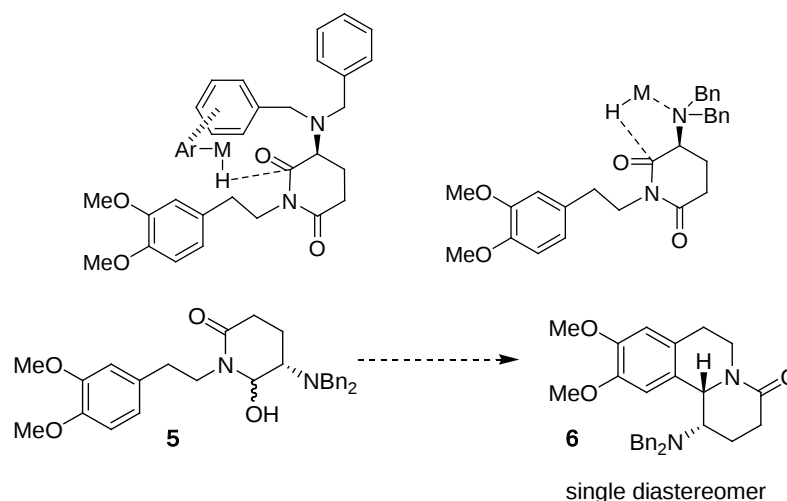
3.2.1 พัฒนารูปแบบการสังเคราะห์ quinolizidinone จาก L-glutamic acid และ tryptamine หรือ homoveratrylamine แบบ one-pot

เราวางแผนการสังเคราะห์ quinolizidinone จาก amide ด้วยกระบวนการแบบ one-pot จากผลการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า lithium aluminum hydride ทำหน้าที่ในการ abstract proton ของ amide 1 ทำให้เกิดการปิดวงได้เป็น glutarimide 2 ซึ่งส่วนหนึ่งเกิด hydride reduction ต่อไปได้เป็น hydroxylactam 3 ปั่นกันออกมากับ glutarimide 2 หลังจากแยกออกจากกันด้วย chromatography แล้วจึงทำ reduction ของ glutarimide 2 ที่เหลือด้วย DIBALH ได้เป็น hydroxylactam 3 ซึ่งทำปฏิกิริยากับ Lewis acid เช่น TMSOTf หรือ $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ เกิด *N*-acyliminium ion cyclization ได้เป็น quinolizidinone 4 ดังนั้นจึงเป็นไปได้ที่จะทำปฏิกิริยาให้ hydroxylactam 3 โดยตรงจาก amide 1 แล้วเกิด *N*-acyliminium ion cyclization ในแบบ one-pot ด้วยการทำปฏิกิริยากับ metal center ใน reducing agent ในฐานะ Lewis acid หรืออาจเติมกรดที่เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาตามลงไปภายหลัง (แผนภาพที่ 14)



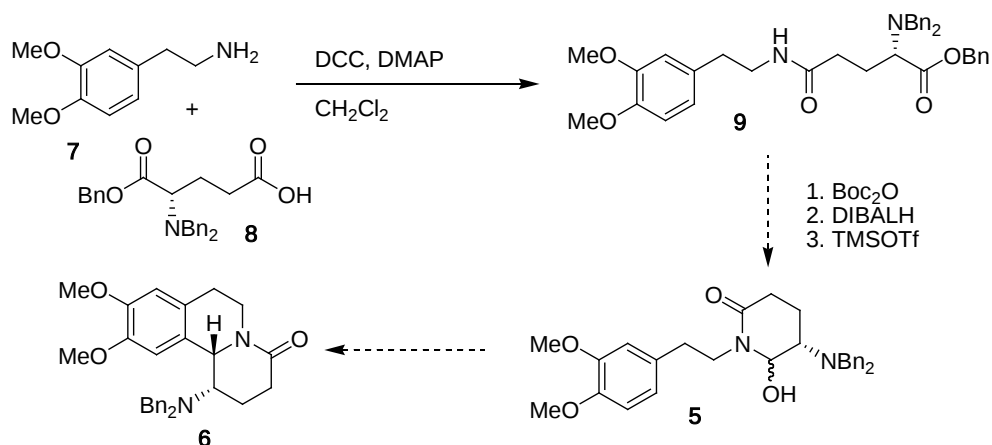
แผนภาพที่ 14 แผนการสังเคราะห์ benzoquinolizidine แบบ one-pot

3.2.2 การพยายามสังเคราะห์ hydroxylactam 5 ด้วยการทำให้ selective hydride reduction ของหมู่ carbonyl ที่อยู่ติดกับ stereocenter โดยใช้ π - π interaction หรือ chelation ของ metal hydride กับ nitrogen atom ใน dibenzylamino เป็น directing effect โดยคาดว่าหมู่ dibenzylamino ที่อยู่บน carbon atom ที่อยู่ติดกับ iminium carbon จะทำให้เกิด 1,2-stereocontrol ทำให้ได้ benzoquinolizidinone 6 แบบที่มี diastereoselectivity สูง หรือเป็น single diastereomer (แผนภาพที่ 15)



แผนภาพที่ 15 แผนการทำ selective hydride reduction ของหมู่ carbonyl ที่อยู่ติดกับ stereocenter ที่มีหมู่ dibenzylamino

นอกจากนี้ยังมีแผนการสังเคราะห์ hydroxylactam 5 โดยเริ่มจาก 1-benzyl-*N,N*-dibenzylglutamic acid 8 ซึ่งเมื่อทำให้เป็น amide 9 กับ homoveratrylamine แล้วจะมี benzyl ester อยู่ข้างๆ stereocenter เมื่อทำ DIBALH reduction แล้วควรจะได้ aldehyde ที่จะปัดวงได้เป็น hydroxylactam 5 (แผนภาพที่ 16)

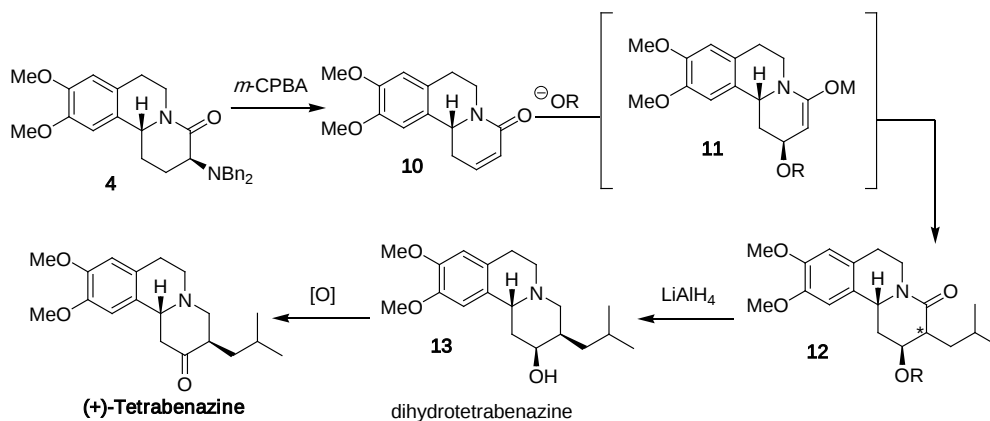


แผนภาพที่ 16 การสังเคราะห์ hydroxylactam 5 จาก 1-benzyl-*N,N*-dibenzylglutamic acid

การสังเคราะห์ hirsutine และ Tetrabenazine จาก quinolizidinone ในแผนการสังเคราะห์ที่นำเสนอเบื้องต้น หมู่ dibenzylamino ทำหน้าที่เป็น chiral auxiliary เพื่อทำให้เกิด stereocontrol ในปฏิกิริยาที่ต้องการและไม่ได้เป็นส่วนหนึ่งของโครงสร้างของโมเลกุล เมื่อทำปฏิกิริยา elimination เพื่อกำจัดออกจะได้เป็น cyclic enamide ซึ่งจะใช้เป็นหมู่ฟังก์ชันในการสังเคราะห์ hirsutine และ Tetrabenazine ต่อไป

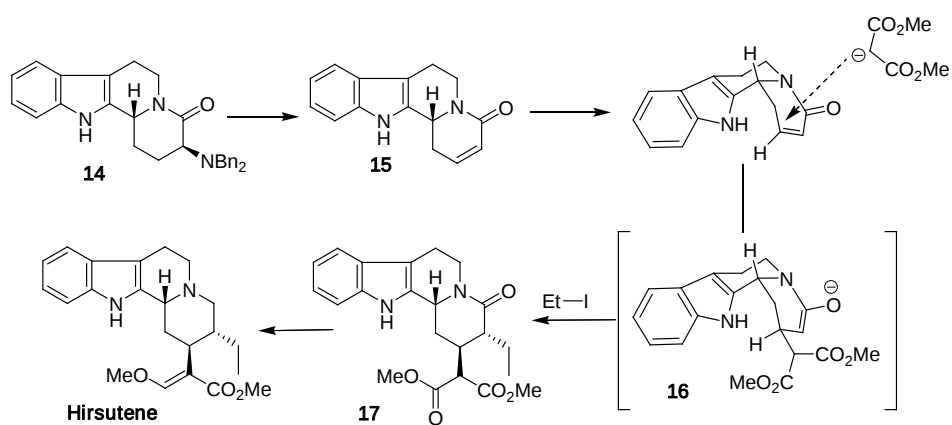
แผนการสังเคราะห์ Tetrabenazine

ปฏิกิริยา Cope หรือ Hoffmann elimination ของ quinolizidinone 4 ทำให้ได้ cyclic enamide 10 ซึ่งจะเกิดปฏิกิริยา Michael addition ด้วย alkoxylic nucleophile เกิดเป็น enolate 11 ซึ่งจะไปทำปฏิกิริยากับ isobutyl halide จากนั้น lactam reduction และ oxidation จะทำให้ได้เป็น (+)-Tetrabenazine (แผนภาพที่ 17)



แผนภาพที่ 17 แผนการสังเคราะห์ (+)-Tetrabenazine

ในทำนองเดียวกัน indoloquinolizidinone 14 ถูกเปลี่ยนให้เป็น cyclic enamide 15 ซึ่งจะเกิด Michael addition จากทางด้าน convex เกิดเป็น enolate 16 ที่จะถูก trap ด้วย ethyl iodide จากนั้น lactam carbonyl และ malonate ester 17 จะเกิด reduction ให้ได้เป็น hirsutine (แผนภาพที่ 18)

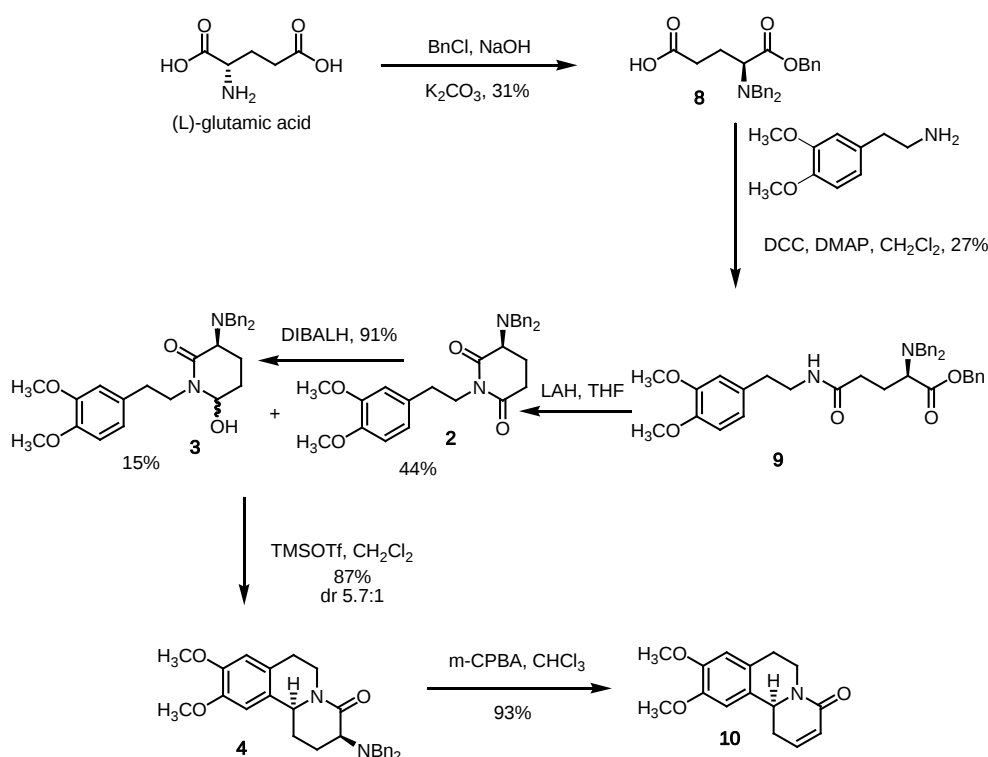


แผนภาพที่ 18 แผนการสังเคราะห์ Hirsutine

4. ผลและวิจารณ์ผลการทดลอง

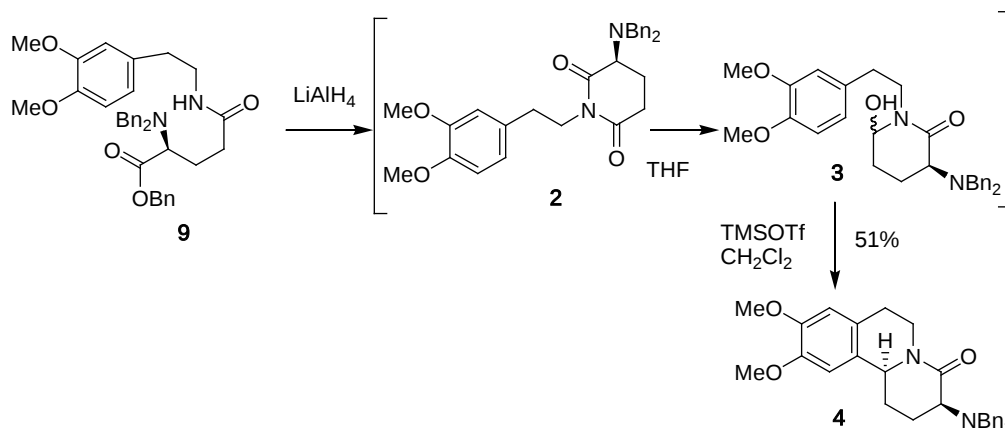
การศึกษาการสังเคราะห์ Tetrabenazine

ผู้วิจัยสามารถสังเคราะห์ tricyclic benzoquinolizidine core ที่มีหมู่ฟังก์ชันเป็น cyclic enamide 10 ได้ใน 5 ขั้นตอน โดยเริ่มจาก L-glutamic acid ด้วยปฏิกิริยา benzylation ได้ benzyl *N,N*-dibenzylglutamate 8 แล้วเกิดปฏิกิริยา amide formation กับ homoveratrylamine ได้ amido-ester 9 ซึ่งเปลี่ยนไปเป็น glutarimide 2 และ hydroxylactam 3 เมื่อทำปฏิกิริยากับ LAH glutarimide 2 สามารถเปลี่ยนไปเป็น hydroxylactam 3 ด้วยการทำปฏิกิริยากับ DIBALH ปฏิกิริยาของ hydroxylactam 3 กับ TMSOTf ทำให้เกิด *N*-acyliminium ion cyclization ได้เป็น dibenzylamino-benzoquinolizidinone 4 ซึ่งเมื่อทำปฏิกิริยากับ *m*-CPBA จะเกิด Cope elimination ได้เป็น tricyclic enamide 10



แผนภาพที่ 19 การสังเคราะห์ tricyclic enamide 10

นอกจากนั้นเราสามารถทำการสังเคราะห์ tricyclic benzoquinolizidinone 4 แบบ one-pot จาก amide 9 โดยทำปฏิกิริยากับ LAH เกิดผ่าน hydroxylactam ซึ่งเมื่อเติม TMSOTf โดยไม่ต้องแยกออกมาก่อน ทำให้เกิด imide formation/reduction/*N*-acyliminium ion cyclization ในขั้นตอนเดียวกัน



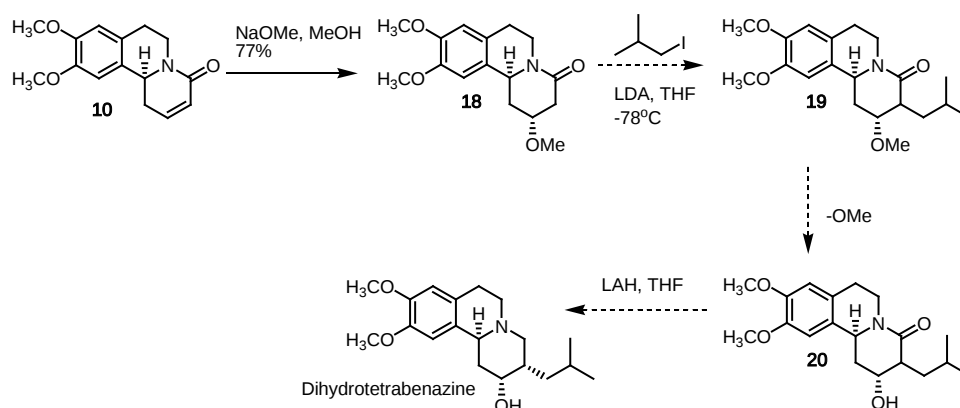
แผนภาพที่ 20 การสังเคราะห์ benzoquinolizidinone 4 แบบ one-pot

Kuntiyong, P.; Piboonsrinakara, N.; Bunrod, P.; Namborisut, D.; Akkarasamiyo, S.; Songthammawat, P.; Hemmara, C.; Buaphan, A.; Kongkathip, B. *Heterocycles*, “Synthesis of quinolizidinone and indolizidinone systems using N-acyliminium ion cyclization and a one-pot procedure for preparation of benzoquinolizidinone” 2014, 89, 437-452.

สำหรับความพยายามในการทำ regioselective carbonyl reduction ให้เกิดปฏิกิริยาที่หมู่ carbonyl ที่อยู่ข้างๆ stereogenic center ที่มีหมู่ dibenzylamino นั้น การศึกษาปฏิกิริยาของ glutarimide 2 กับตัวรีดิวซ์ที่มีอยู่คือ LAH และ DIBALH พบว่าเกิดปฏิกิริยาที่ C11b carbonyl เท่านั้น ในขณะที่ NaBH_4 สามารถทำปฏิกิริยาได้ทั้งสองตำแหน่ง แต่ผลิตภัณฑ์ที่ได้เป็นของผสมของสารประกอบหลายชนิดและมี over-reduction ของหมู่ carbonyl ไปเป็น CH_2 รวมถึงการเปิดวงเกิดขึ้นด้วย ส่วนการสังเคราะห์ผ่าน NH-Boc ของ amido ester 9 นั้นก็ยังเป็นทางเลือกที่น่าสนใจ และผู้วิจัยยังทำการศึกษาอยู่ อย่างไรก็ตามเราพบว่า การเติมหมู่แทนที่เข้าไปที่ C1 ของ glutarimide จะทำให้ปฏิกิริยา reduction ในขั้นตอนมาเกิดขึ้นที่ C4 carbonyl ที่อยู่ข้าง stereogenic center ที่มีหมู่ dibenzylamino ได้ ซึ่งจะได้กล่าวถึงในผลการทดลองขั้นตอนต่อไป

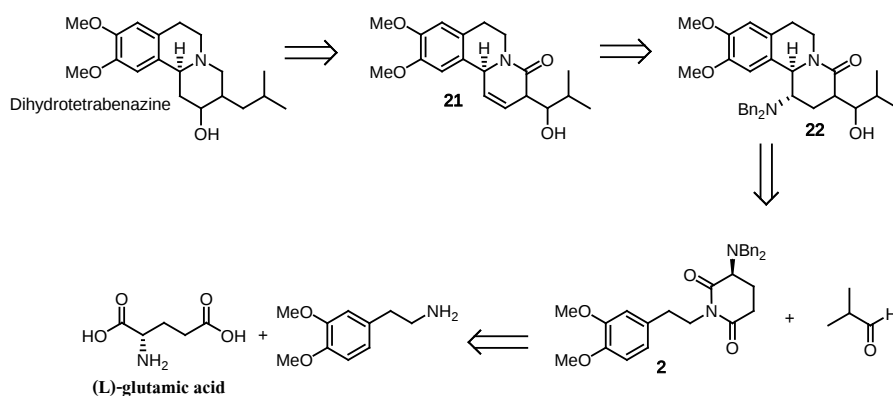
ขั้นตอนต่อไปในการสังเคราะห์ Tetrabenazine คือการเติมหมู่แทนที่ isobutyl ที่ C3 และการ oxidize C2 ให้เป็น ketone ผู้วิจัยได้ทำปฏิกิริยา hetero-Michael addition เข้าที่หมู่ฟังก์ชัน enamide ซึ่งเป็นตำแหน่ง C2 ด้วย NaOMe ทำให้ได้หมู่แทนที่ที่มี oxygen ที่ตำแหน่งนี้ ขั้นตอนต่อไปได้แก่การทำ α -alkylation ของ lactam ด้วย isobutyl iodide แต่ผลการทดลองที่ได้ยังไม่เป็นที่น่าพอใจ และยังไม่สามารถผลิตผลิตภัณฑ์มากพอที่จะนำไปทำการทดลองในขั้นตอนต่อไปได้ ซึ่งเป็นการ

ทำ demethylation ของ methyl ether และ reduction ของ lactam carbonyl ให้ได้ dihydrotetrabenazine



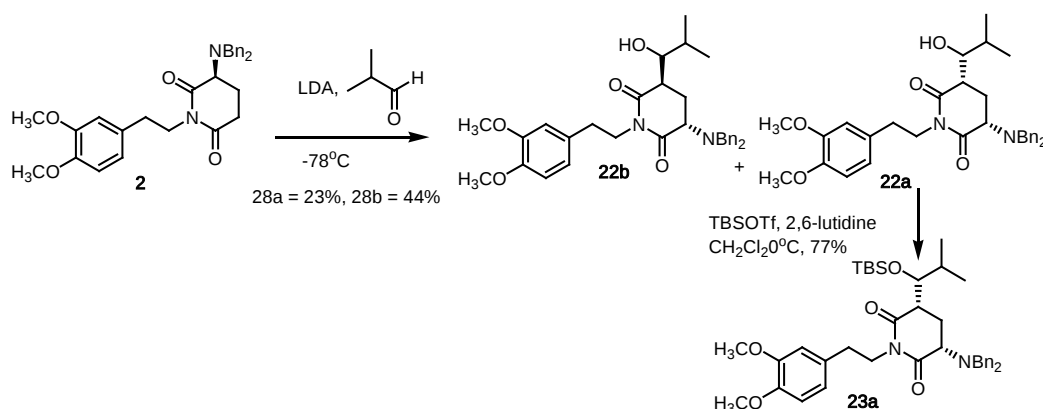
แผนภาพที่ 21 ผลการทดลอง Michael addition ของ tricyclic enamide 10 และแผนการสังเคราะห์ dihydrotetrabenazine ขั้นที่เหลือ

จากผลการทดลองข้างต้น เราตั้งสมมุติฐานว่าการใส่หมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง □ ของ lactam 18 ให้ผลไม่เป็นที่น่าพอใจ น่าจะเกิดจากความไม่ว่องไวต่อปฏิกิริยาของ lactam และ steric effect ของหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง C2 ที่เติมเข้าไปก่อน ดังนั้นเราจึงเปลี่ยนแผนการสังเคราะห์เป็นดังแสดงในแผนภาพที่ 21 dihydrotetrabenazine จะถูกสังเคราะห์จาก □, □-unsaturated lactam 21 ซึ่งมีหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง □ เป็น isobutanol-1-yl เราคาดว่าหมู่ hydroxy ที่อยู่บนหมู่แทนที่นี้จะช่วยนำ (direct) การเติมหมู่แทนที่บน C2 เข้าที่ C=C ของ unsaturated lactam 21 ซึ่ง C=C bond จะได้มาจาก Cope elimination ของ dibenzylamino intermediate 22 ซึ่งจะถูกสังเคราะห์ขึ้นจาก glutarimide 2 และ isobutyraldehyde (แผนภาพที่ 22)



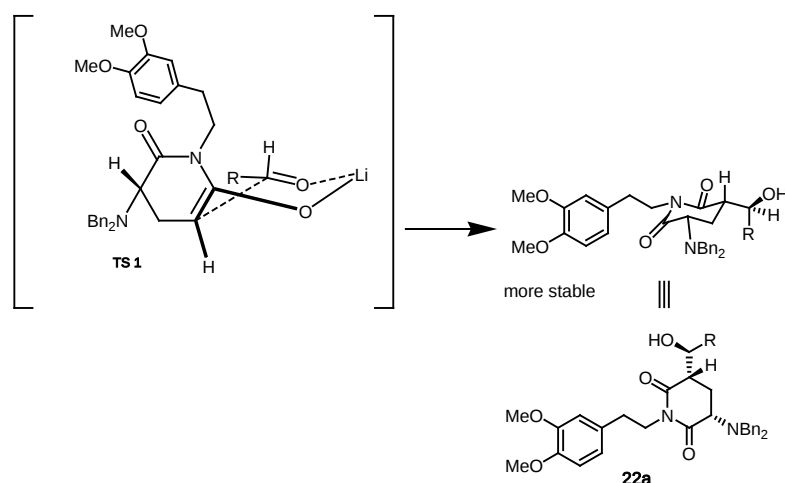
แผนภาพที่ 22 แผนการสังเคราะห์ (retrosynthesis) ของ dihydrotetrabenazine แบบที่ 2

ผลการทดลองตามแผนข้างต้นเป็นดังนี้ ปฏิกริยา aldol ของ glutarimide 2 กับ isobutyraldehyde เมื่อใช้ LDA เป็นเบสให้ผลิตภัณฑ์เป็น aldol adduct 22a และ 22b ในอัตราส่วนประมาณ 1:2 หลังจากแยกทั้งสอง diastereomer ออกจากกันแล้ว secondary alcohol ถูก protect ให้เป็น TBS silyl ether 23a เพื่อเพิ่ม steric hindrance ที่จะช่วยควบคุม regioselectivity ในขั้น DIBALH reduction ต่อไป



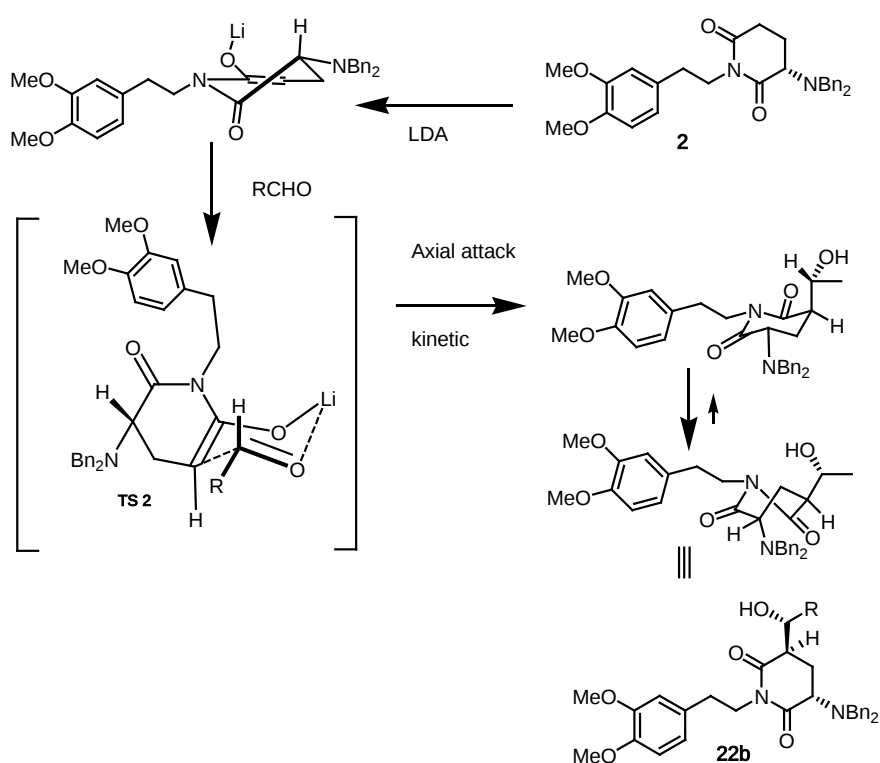
แผนภาพที่ 23 ปฏิกริยา aldol ของ glutarimide 2 กับ isobutyraldehyde

แผนภาพ 24 แสดง transition state ของการเกิด aldol adduct 22a เราตั้งสมมติฐานว่า ปฏิกริยาเกิดผ่าน 6-membered Zimmerman-Traxler transition state TS1 ของ Li-enolate และ isobutyraldehyde โดย isobutyraldehyde เติมเข้าจากทาง equatorial ของ enolate ได้ aldol adduct ที่มีหมู่แทนที่ขนาดใหญ่ทั้งสองบนวง glutarimide ในตำแหน่ง equatorial และมี relative configuration เป็น syn ซึ่งเป็น thermodynamic product



แผนภาพที่ 24 transition state ของการเกิด aldol adduct 22a

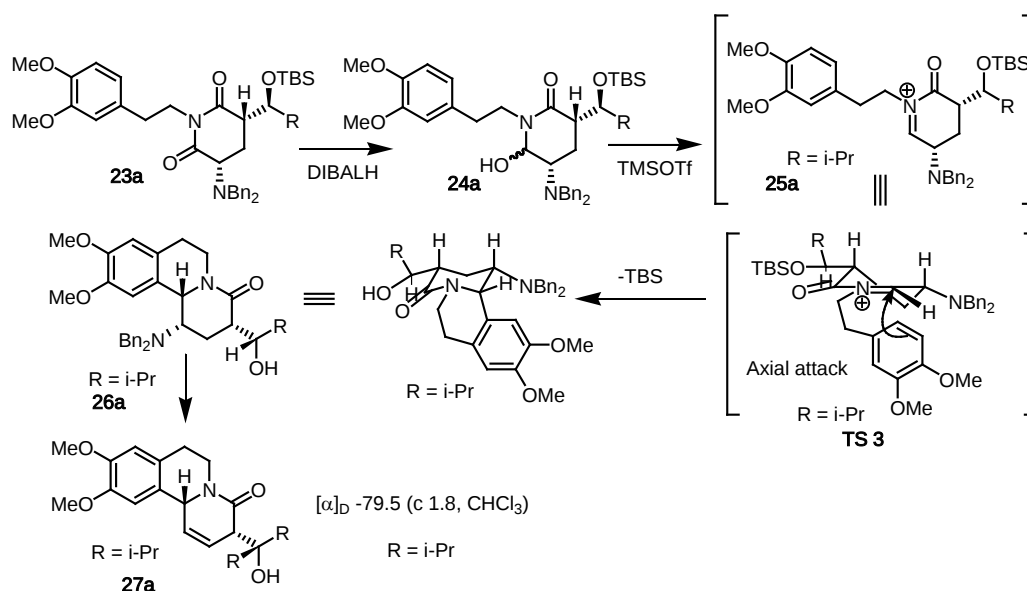
แผนภาพ 25 แสดง transition state ของการเกิด aldol adduct **22b** ใน 6-membered Zimmerman-Traxler transition state TS2 ของ Li-enolate และ isobutyraldehyde isobutyraldehyde เติมเข้าจากทาง axial ของ enolate ได้ aldol adduct ที่มีหมู่แทนที่ขนาดใหญ่ ทั้งสองบนวง glutarimide ในตำแหน่ง equatorial และ axial ใน chair conformation ทำให้โมเลกุลเปลี่ยนไปอยู่ใน twisted-chair conformation และหมู่แทนที่ทั้งสองมี relative configuration เป็น *anti* การเข้าทำปฏิกิริยาจากทางด้าน axial เกิดได้เร็วกว่า เรียกได้ว่าเป็น kinetic product



แผนภาพที่ 25 transition state ของการเกิด aldol adduct **22b**

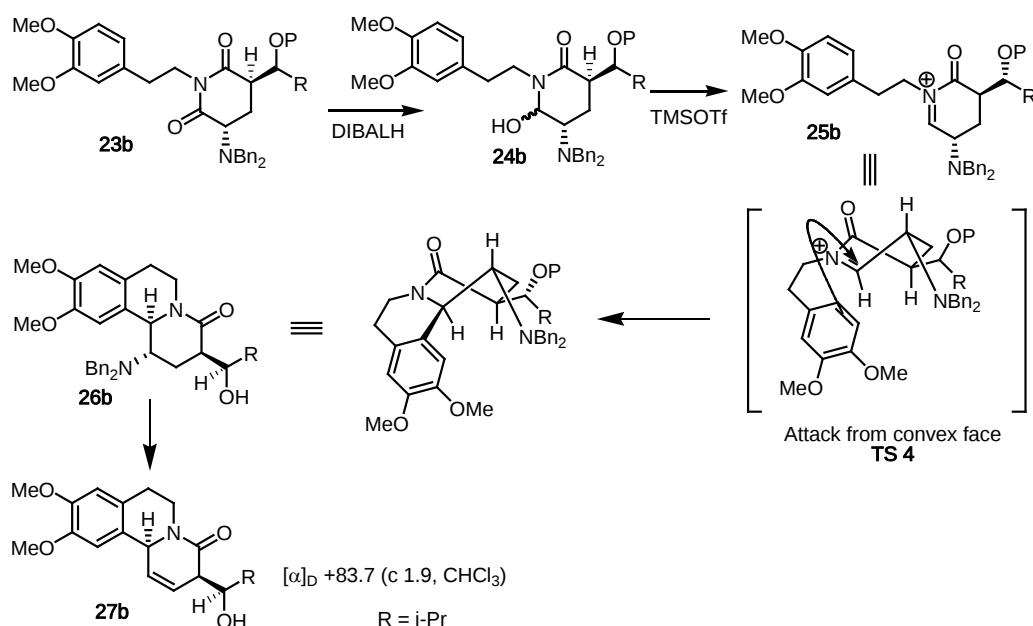
แผนภาพที่ 26 แสดงขั้นตอนต่อไปในการสังเคราะห์ DIBALH reduction ของ glutarimide **23a** เกิดขึ้นที่ carbonyl group ที่อยู่ติดกับ stereogenic center ที่มีหมู่ *N,N*-dibenzylamino เพียงอย่างเดียว ซึ่งต่างจากการทำ reduction ของ glutarimide **2** ที่ไม่มีหมู่ isopropanolyl แทนที่อยู่ที่เกิด reduction ที่หมู่ carbonyl ที่ไม่มีหมู่แทนที่ที่อยู่ใกล้ๆ ปฏิกิริยาของ hydroxylactam **24a** ที่เกิดขึ้นกับ TMSOTf ทำให้ได้ *N*-acyliminium ion **25a** ที่อยู่ใน half-chair conformation ใน transition state TS3 ของปฏิกิริยา และมีหมู่แทนที่ทั้งสองอยู่ในตำแหน่ง *pseudo-equatorial*

แล้วเกิด cyclization จากด้าน axial ของ iminium carbon ทำให้ได้ tricyclic core **26a** ที่มี configuration ที่ stereogenic center ที่เกิดใหม่เป็น *R* จากนั้นปฏิกิริยา Cope elimination ของหมู่ dibenzylamino ด้วย *m*-CPBA ทำให้ได้ tricyclic quinolizidine core **27a** ที่มีวง $\square,\square$ -unsaturated lactam ที่มีหมู่แทนที่ที่ C3 ของ Tetrabenazine



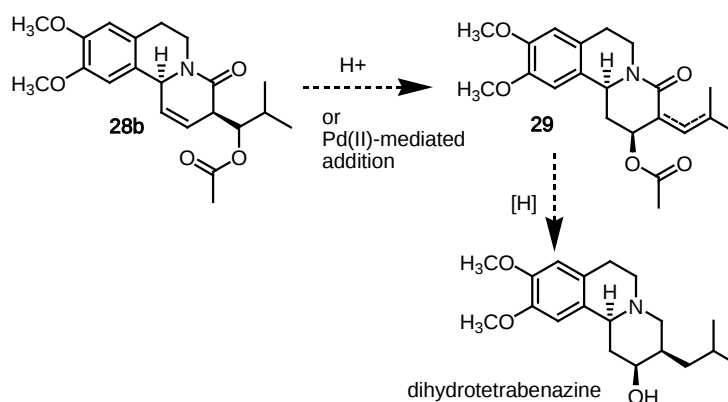
แผนภาพที่ 26 การสังเคราะห์ tricyclic $\square,\square$ -unsaturated lactam **27a**

แผนภาพที่ 27 แสดงขั้นตอนต่อไปในการสังเคราะห์ที่เริ่มจาก aldol adduct **23b** ที่มี relative configuration ของหมู่แทนที่บนวงเป็น *anti* DIBALH reduction ของ glutarimide เกิดขึ้นที่ carbonyl group ที่อยู่ติดกับ stereogenic center ที่มีหมู่ *N,N*-dibenzylamino เช่นเดียวกัน ปฏิกิริยาของ hydroxylactam **24b** ที่เกิดขึ้นกับ TMSOTf ทำให้ได้ *N*-acyliminium ion **25b** ที่อยู่ใน twisted-chair conformation ใน transition state **TS4** ของปฏิกิริยา เพื่อให้หมู่แทนที่ทั้งสองไม่อยู่ในตำแหน่ง *pseudo*-axial แล้วเกิด cyclization จากด้าน convex ของโมเลกุล ทำให้ได้ tricyclic core **26b** ที่มี configuration ที่ stereogenic center ที่เกิดใหม่เป็น *S* จากนั้นปฏิกิริยา Cope elimination ของหมู่ dibenzylamino ด้วย *m*-CPBA ทำให้ได้ tricyclic quinolizidine core **27b** ที่มีวง $\square,\square$ -unsaturated lactam ที่มีหมู่แทนที่ที่ C3 ของ Tetrabenazine ซึ่งพบว่าโมเลกุลที่สังเคราะห์ได้เป็น enantiomer กับ tricyclic system **27a** ที่สังเคราะห์ได้จาก *syn* aldol adduct โดยมี ¹H และ ¹³C NMR spectra เหมือนกัน แต่มีค่า optical rotation ใกล้เคียงกัน แต่มีเครื่องหมายตรงข้ามกัน



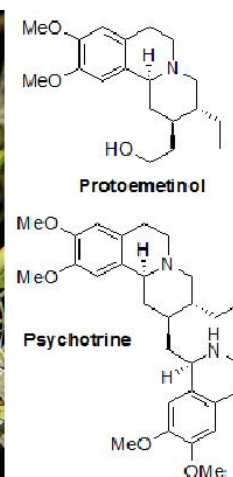
แผนภาพที่ 27 การสังเคราะห์ tricyclic α,β -unsaturated lactam 27b

หมู่ฟังก์ชัน hydroxyl ของทั้งสอง enantiomer ถูกเปลี่ยนให้เป็น acetate ขั้นตอนที่เหลือในการสังเคราะห์ Tetrabenazine ได้แก่ การเติมหมู่แทนที่มี oxygen atom เข้าที่ C2 ซึ่งอาจเกิดขึ้นในลักษณะ Neighboring group participation ด้วย acetate ในปฏิกิริยา oxygenation ของ C=C bond ที่อาจเกิดใน acidic condition หรือ Pd(II)-mediated (Wacker-typed reaction) ซึ่งหากทำปฏิกิริยาดังกล่าวได้ ขั้นตอนที่เหลือต่อไปจากนั้นจะเป็นปฏิกิริยา hydrogenation และ reduction เพื่อให้ได้ dihydrotetrabenazine



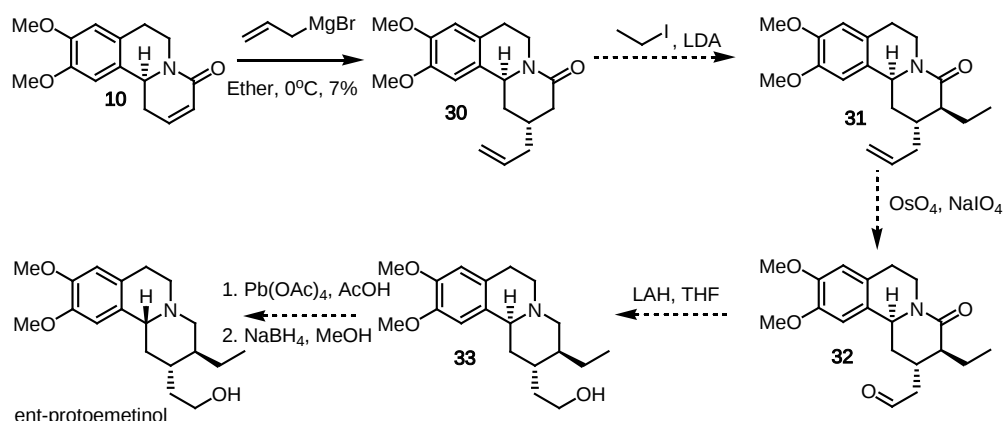
แผนภาพที่ 28 แผนการสังเคราะห์ dihydrotetrabenazine จาก tricyclic α,β -unsaturated lactam

จากผลการทดลองที่ได้ในการสังเคราะห์ Tetrabenazine เราจะใช้วิธีเดียวกันนี้ในการสังเคราะห์ protoemetinol ซึ่งมีโครงสร้างหลักเหมือนกับ Tetrabenazine คือ 9,10-dimethoxybenzoquinolizidine ซึ่งเป็นอัลคาลอยด์ที่สกัดได้จากต้นปรู่ *Allangium Lamarkii* และเป็นโครงสร้างหลักของอัลคาลอยด์ที่สำคัญอื่นๆในกลุ่มนี้เช่น psychotrine ซึ่งมีฤทธิ์ anti-HIV



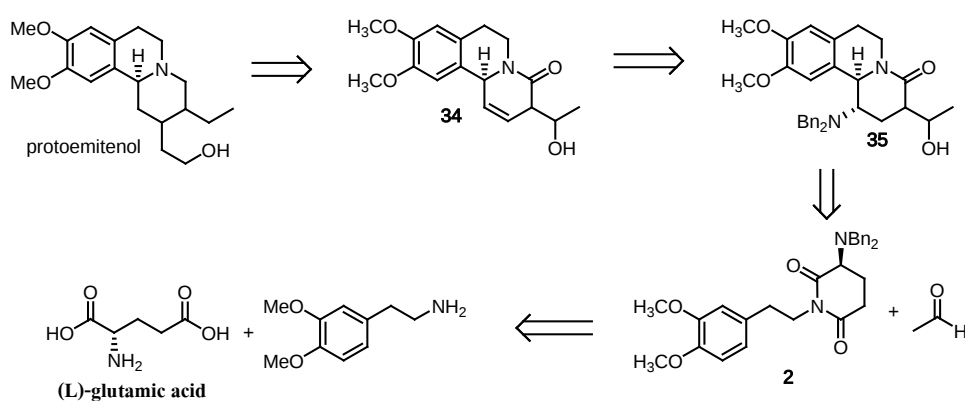
รูปที่ 4 รูปของ *Allangium Lamarkii* จาก <http://www.dnp.go.th/botany/detail.aspx?words = ปรู่&typeword=group>

แผนการสังเคราะห์เริ่มแรกของ protoemetinol คล้ายกับแผนการสังเคราะห์เริ่มต้นของ Tetrabenazine คือสังเคราะห์โดยใช้ tricyclic enamide 10 เป็นตัวกลางที่สำคัญ ปฏิกิริยา Michael addition ของ enamide 10 จะเติมหมู่แทนที่ที่ C2 ซึ่งเป็น 2-ethanolyl ผลการทดลองปรากฏว่าเราสามารถทำปฏิกิริยา Michael addition ได้โดยใช้ allylmagnesium bromide ได้เป็น 2-allylbenzoquinolizidine 30 แต่ในปริมาณน้อยและปฏิกิริยา α -alkylation ของ lactam ที่เกิดขึ้นไม่ประสบผลสำเร็จ



แผนภาพที่ 29 ผลการทำ Michael addition ของ tricyclic enamide **10** ด้วย allylmagnesium bromide และขั้นตอนที่เหลือในการสังเคราะห์ *ent*-protoemetinol

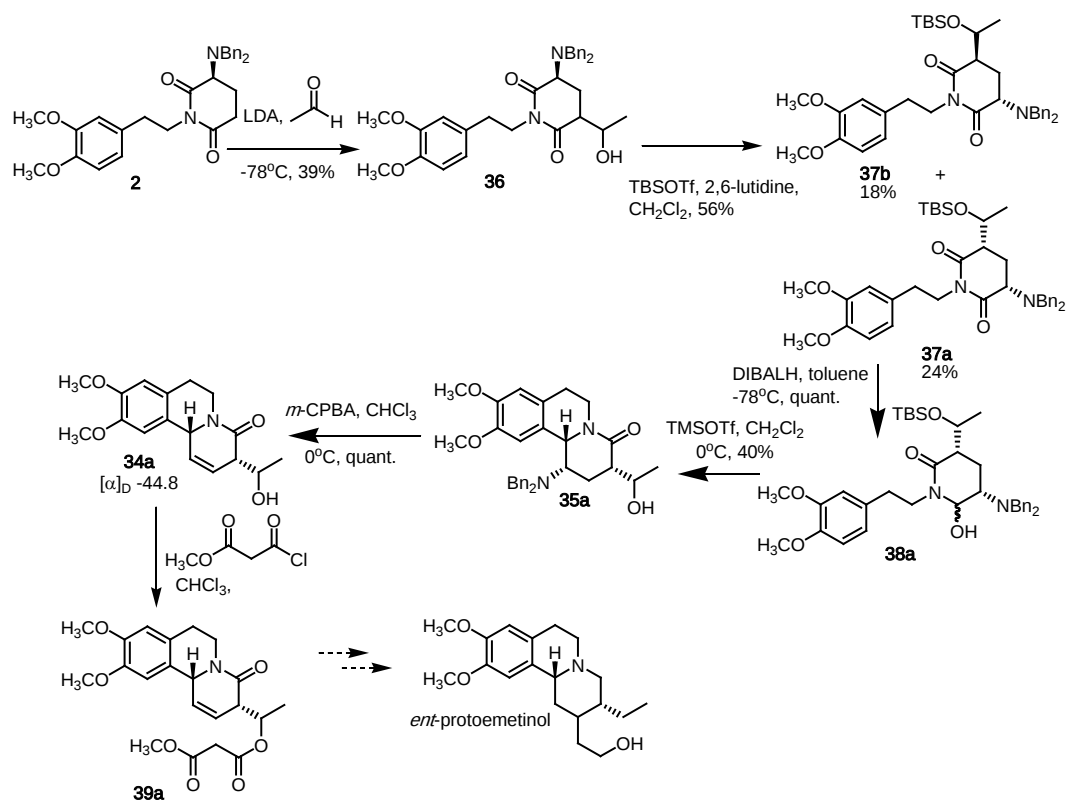
จากผลการทดลองข้างต้นและผลการศึกษาการสังเคราะห์ Tetrabenazine เราจึงเปลี่ยนแผนการสังเคราะห์ protoemetinol เป็นดัง retrosynthetic analysis ในแผนภาพที่ 30 protoemetinol จะสังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาการเติม nucleophile ที่เป็น synthetic equivalent ของหมู่ 2-ethanolyl เข้าที่ C=C ด้วยการนำของหมู่แทนที่ที่ C3 คือหมู่ 1-ethanolyl ใน tricyclic enamide **34** ซึ่งเกิดปฏิกิริยา Cope elimination ของ dibenzylamino-benzoquinolizidine **35** ซึ่งเป็นสารตัวกลางสำคัญในการสังเคราะห์นี้ได้มาจากการปฏิกิริยา 4 ขั้นตอนที่เริ่มจาก glutarimide **2** และ acetaldehyde



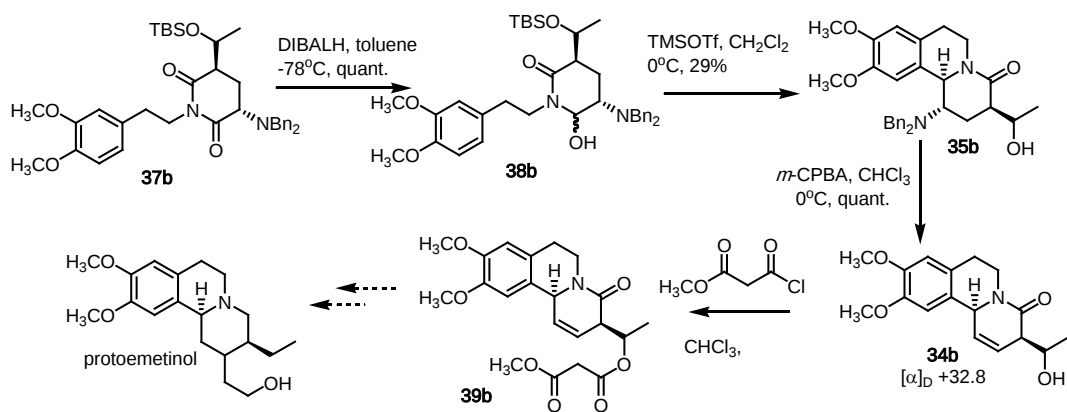
แผนภาพที่ 30 แผนการสังเคราะห์ protoemetinol แบบที่ 2

ผลการทดลองเป็นไปในแนวทางเดียวกับปฏิกิริยาในการสังเคราะห์ Tetrabenazine ปฏิกิริยา aldol ของ glutarimide **2** และ acetaldehyde โดยใช้ LDA เป็นเบสให้ aldol adduct ที่เป็นของผสมของ diastereomer ซึ่งถูกเปลี่ยนให้อยู่ในรูป TBS silyl ether **37a** และ **37b** ในอัตราส่วน

1.3:1 ซึ่งเมื่อแยกออกจากกันแล้วนำไปทำปฏิกิริยาต่อไปอีก 3 ขั้นตอนได้แก่ปฏิกิริยา DIBALH reduction *N*-acyliminium ion cyclization และ Cope elimination ได้เป็น tricyclic enamide **34a** และ **34b** ที่เป็น enantiomer กัน (แผนภาพที่ 31 และ 32)

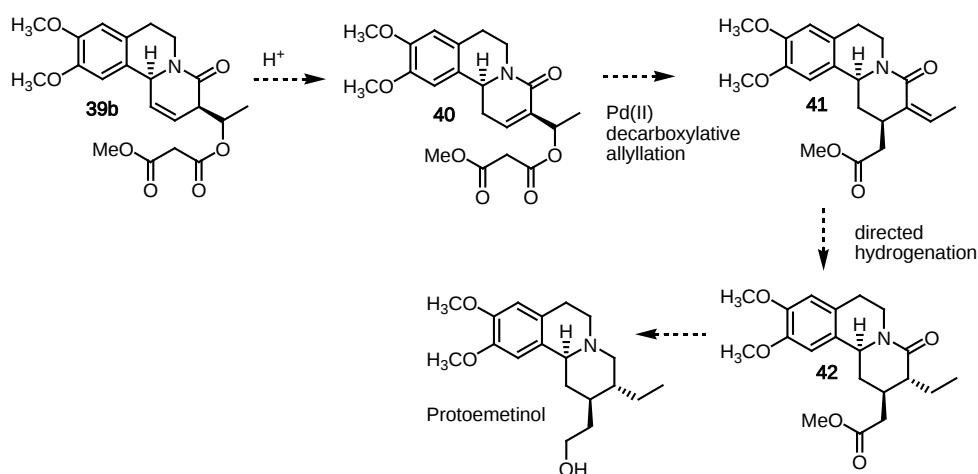


แผนภาพที่ 31 การสังเคราะห์ tricyclic α,β -unsaturated lactam **39a**



แผนภาพที่ 32 การสังเคราะห์ tricyclic α,β -unsaturated lactam **39b**

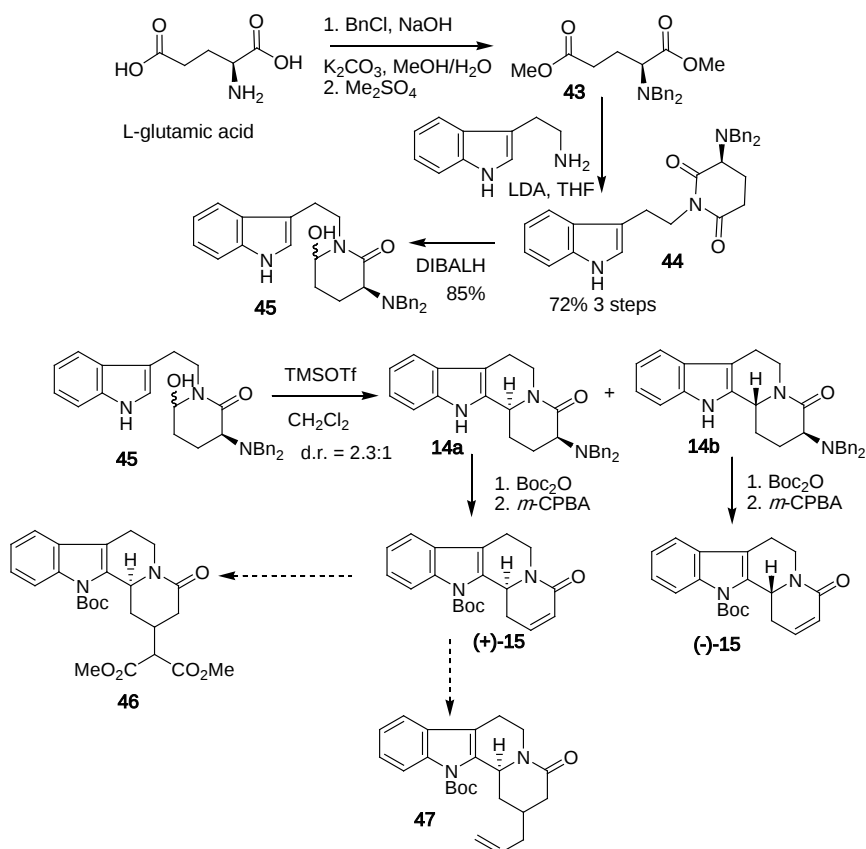
Tricyclic enamide ทั้งสอง enantiomer ถูกเปลี่ยนให้เป็น malonate ester **39a** และ **39b** ด้วยการทำปฏิกิริยากับ methyl malonyl chloride ซึ่งจะได้ทดลองปฏิกิริยาที่ใช้ในการเติมหมู่แทนที่ที่ C2 ได้แก่ palladium catalyzed isomerization/decarboxylative allylation หรือ Carrol rearrangement หรือ intramolecular Michael addition (แผนภาพที่ 33)



แผนภาพที่ 33 แผนการสังเคราะห์ protoemetinol จาก malonate ester **39**

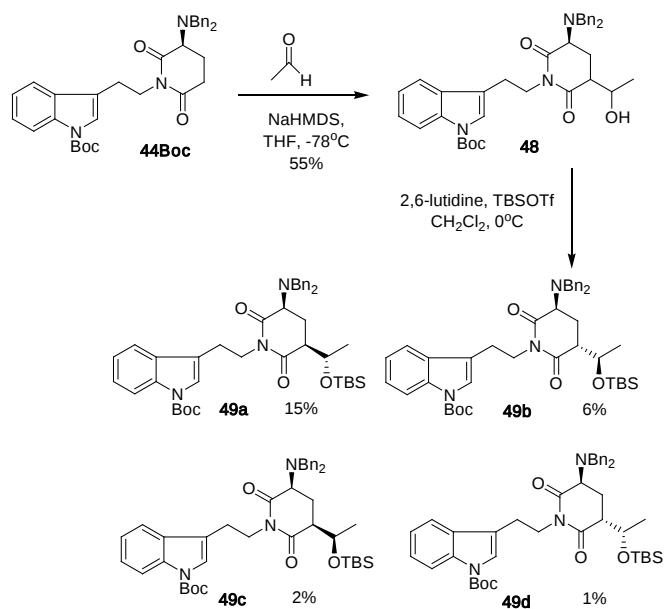
การศึกษาการสังเคราะห์ Hirsutine

การสังเคราะห์ hirsutine ตามแผนการสังเคราะห์แบบแรกออกแบบไว้ในแนวทางเดียวกันกับการสังเคราะห์ Tetrabenazine ในแบบแรก คือการสังเคราะห์ tetracyclic enamide แล้วเติม malonate nucleophile เราพบว่าประสบปัญหาในลักษณะเดียวกับการสังเคราะห์ Tetrabenazine กล่าวคือ การสังเคราะห์ tetracyclic enamide สามารถทำได้อย่างราบรื่นใน 6 ขั้นตอน ได้แก่ การเปลี่ยน L-glutamic acid ให้เป็น dimethyl *N,N*-dibenzylglutamate **43** ใน 2 ขั้นตอน glutarimide **44** formation กับ tryptamine ในสภาวะที่มี LDA เป็นเบส ปฏิกิริยา DIBALH reduction เกิดขึ้นเฉพาะที่หมู่ carbonyl ที่มี steric hindrance น้อยกว่าได้เป็น hydroxylactam **45** ที่เกิดปฏิกิริยา *N*-acyliminium ion cyclization เมื่อทำปฏิกิริยากับ TMSOTf ผลิตภัณฑ์ของปฏิกิริยานี้เป็น tetracyclic indoloquinolizidine 2 diastereomer ในอัตราส่วน **14a:14b** = 2.3:1 ที่สามารถแยกออกจากกันได้ หลังจากปฏิกิริยาการป้องกัน indole Nitrogen ด้วย *t*-butyl carbamate (Boc) ปฏิกิริยา Cope elimination ของทั้งสอง diastereomer ทำให้ได้ tetracyclic enamide (+)-**15** และ (-)-**15** ที่เป็น enantiomer กัน แต่อย่างไรก็ตามปฏิกิริยา Michael addition ด้วย nucleophile ทั้ง malonate anion และ allylmagnesium bromide ยังให้ผลไม่เป็นที่น่าพอใจ (แผนภาพที่ 34)



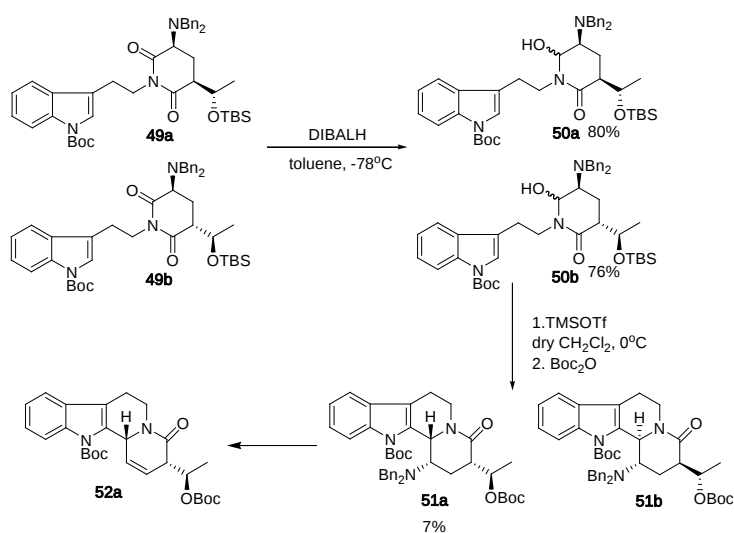
แผนภาพที่ 34 การสังเคราะห์ tetracyclic enamide **15** จาก L-glutamic acid

จากผลการทดลองที่ไม่ประสบความสำเร็จข้างต้น และ ผลที่ได้จากการศึกษาการสังเคราะห์ Tetrabenazine และ protoemetinol เราจึงพยายามใช้วิธีการสังเคราะห์ในแบบที่สองใน กระบวนการแบบเดียวกัน คือการทำปฏิกิริยา aldol เพื่อเติมหมู่แทนที่เข้าที่ C3 ก่อนการทำการปิด วงด้วย *N*-acyliminium ion cyclization ผลการทดลองแสดงดังในแผนภาพที่ 35 และ 36 ปฏิกิริยา aldol ของ indole-glutarimide **44** กับ acetaldehyde ได้ผลิตภัณฑ์เป็น mixture ของ diastereomer ของ aldol adduct ซึ่งเมื่อเปลี่ยนหมู่ alcohol ให้เป็น TBS silyl ether จะสามารถ แยกทั้ง 4 diastereomer ออกจากกันได้ดังแสดงในแผนภาพที่ 35



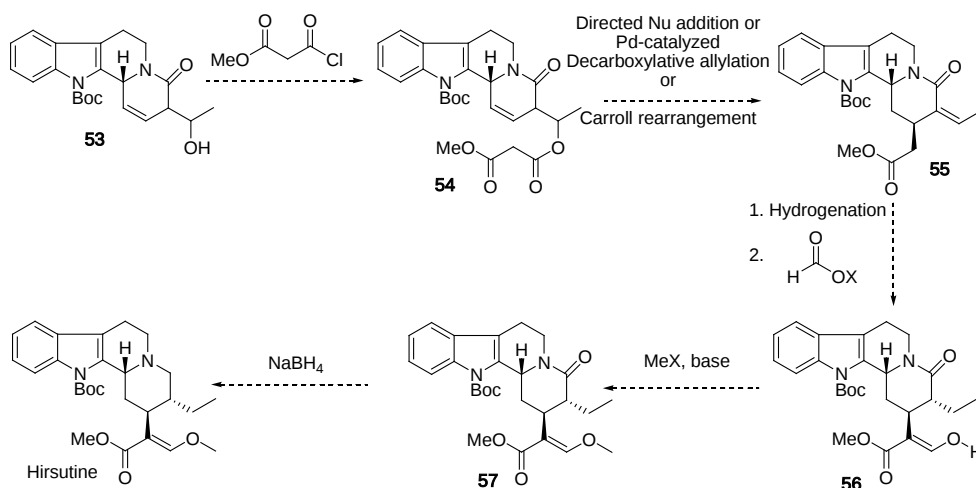
แผนภาพที่ 35 ปฏิกิริยา aldol ของ indole-glutarimide **44** กับ acetaldehyde

ในขั้นตอนต่อไปผลิตภัณฑ์หลัก 2 diastereomer **49a** และ **49b** หลังจากถูกแยกออกจากกันแล้วถูกนำไปปฏิกิริยา DIBALH reduction ได้ hydroxylactam **50a** และ **50b** ซึ่งเมื่อทำปฏิกิริยากับ TMSOTf ได้ tetracyclic indoloquinolizidine **51a** และ **51b** ปฏิกิริยาของ indole system มีความซับซ้อนกว่ากรณีของ benzo analog ทำให้ผลิตภัณฑ์ที่ได้มีปริมาณน้อย อย่างไรก็ตาม dibenzylamino-indoloquinolizidine **51a** ถูกเปลี่ยนไปเป็น tetracyclic enamide **52a** เมื่อทำปฏิกิริยากับ *m*-CPBA



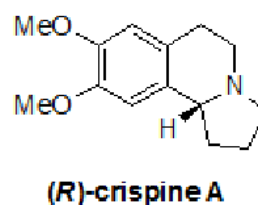
แผนภาพที่ 36 การสังเคราะห์ tetracyclic $\square, \square$ -unsaturated lactam **52a**

ขั้นตอนที่เหลือในการทำการสังเคราะห์ hirsutine ได้แก่ การเติมหมู่แทนที่ที่เป็น malonate equivalent ด้วยปฏิกิริยาต่างๆ ได้แก่ directed nucleophilic addition หรือ palladium-catalyzed decarboxylative allylation หรือ Carroll rearrangement ซึ่งจะเป็นการเติมหมู่แทนที่ carbomethoxymethyl บนวง lactam จากนั้นปฏิกิริยา hydrogenation และ formylation น่าจะทำให้ได้ conjugated enol ether 56 ซึ่งจะถูกเปลี่ยนไปเป็น hirsutine ด้วยปฏิกิริยา O-methylation และ lactam reduction (แผนภาพ 37)



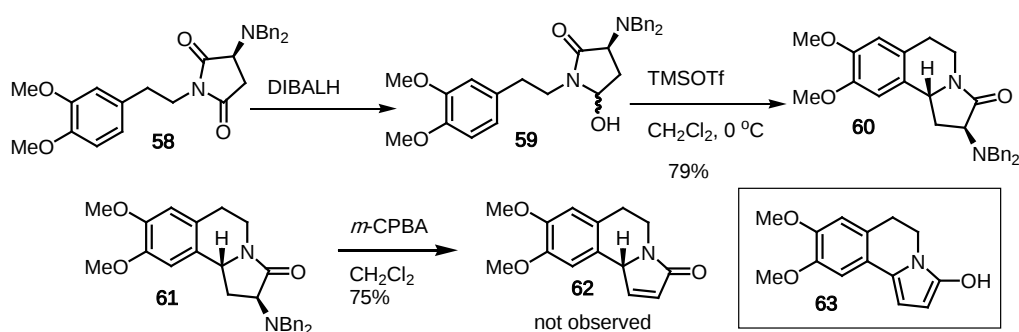
แผนภาพที่ 37 แผนการสังเคราะห์ hirsutine จาก tetracyclic

นอกจากนั้นเรายังใช้กระบวนการสังเคราะห์ในลักษณะเดียวกันนี้ในการสังเคราะห์ indolizidine alkaloid ได้แก่ crispine A ซึ่งเป็น benzoquinolizidine alkaloid ที่มีฤทธิ์ด้านการเติบโตของเซลล์มะเร็ง (cytotoxic) สกัดได้จากพืช *Carduus crispus* ที่พบทั่วไปในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ (รูปที่ 5)



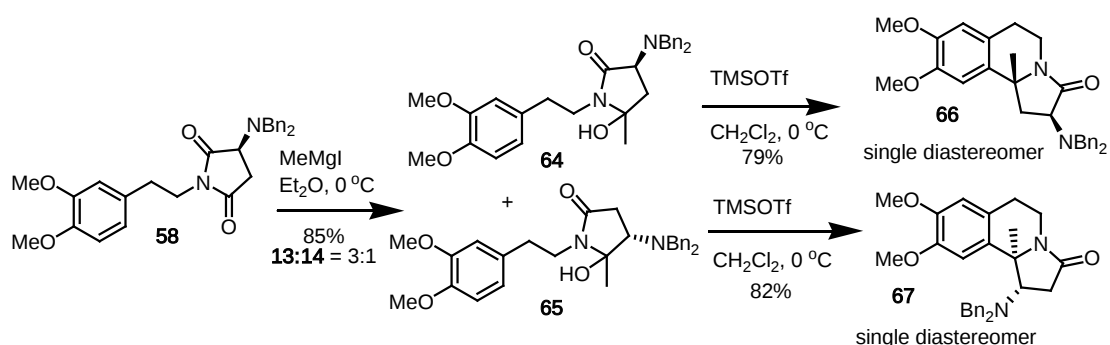
รูปที่ 5 รูปของ *Carduus crispus* จาก https://en.wikipedia.org/wiki/Carduus_crispus

Succinimide **58** เตรียมจาก homoveratrylamine และ L-aspartic acid เกิดปฏิกิริยา DIBALH reduction เฉพาะที่หมู่ carbonyl ตำแหน่งที่มี steric hindrance น้อยกว่า ได้ hydroxylactam **59** ที่เกิดปฏิกิริยา *N*-acyliminium ion cyclization ได้เป็น dibenzylamino-benzoindolizidine **60** แต่ปฏิกิริยา Cope elimination ของโมเลกุลนี้ ไม่ได้ผลิตภัณฑ์เป็น tricyclic enamide **62** ตามที่เราต้องการ แต่ได้เป็นสารประกอบสีน้ำเงินเข้ม ผู้วิจัยคาดว่า tricyclic enamide ที่เกิดขึ้นน่าจะเกิดปฏิกิริยาต่อไป เช่น oxidation ของ benzylic C-H หรือ aromatization ไปเป็นวง hydroxypyrrole **63** (แผนภาพที่ 38)



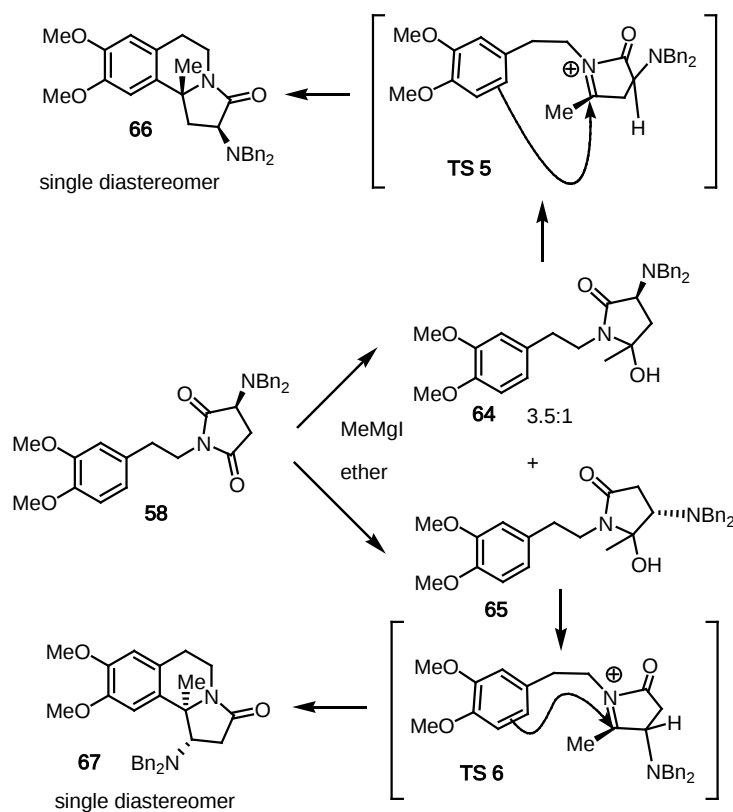
แผนภาพที่ 38 ความพยายามในการสังเคราะห์ crispine A

ผู้วิจัยตั้งสมมติฐานว่าหากแทนที่ C-H ที่ตำแหน่ง benzylic ด้วยหมู่ alkyl เมื่อทำ Cope elimination ด้วย *m*-CPBA ได้เป็น 5-membered cyclic enamide จะไม่สามารถเกิด elimination หรือ aromatization ได้ เพื่อเป็นการพิสูจน์สมมติฐานดังกล่าว เราได้ทำปฏิกิริยาระหว่าง succinimide **58** กับ methylmagnesium bromide และพบว่าปฏิกิริยาเกิดขึ้นได้ที่หมู่ carbonyl ทั้งสองหมู่ได้ผลิตภัณฑ์เป็น hydroxylactam 2 regioisomer **64** และ **65** ซึ่งหลังจากแยกออกจากกันแล้วนำมาทำปฏิกิริยากับ TMSOTf เกิด *N*-acyliminium ion cyclization ได้ benzoindolizidine **66** และ **67** ซึ่งเป็น regioisomer กัน (แผนภาพที่ 39)



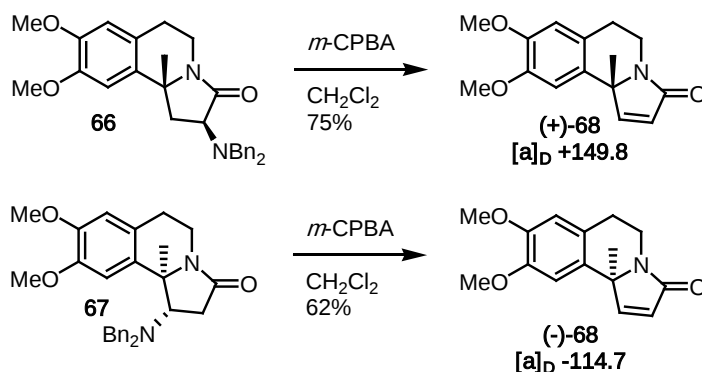
แผนภาพที่ 39 การสังเคราะห์ dibenzylamino-benzoindolizidine 66 และ 67

Absolute configuration ของ stereogenic center ที่เกิดขึ้นในปฏิกิริยา *N*-acyliminium ion cyclization ของ 66 และ 67 เป็น *R* และ *S* ตามลำดับ โดยอธิบายได้ด้วย transition state TS5 และ TS6 ซึ่งแสดงให้เห็นว่าวง aromatic เข้ามาสร้างพันธะกับ iminium carbon ทางด้านตรงข้ามกับหมู่ dibenzylamino ทำให้ได้ relative configuration ของผลิตภัณฑ์ที่มีหมู่ methyl เป็นแบบ *syn* กับหมู่ dibenzylamino และปฏิกิริยามี diastereoselectivity สูงมากคือให้ผลิตภัณฑ์ที่เป็น diastereomer เดียว (แผนภาพที่ 40)



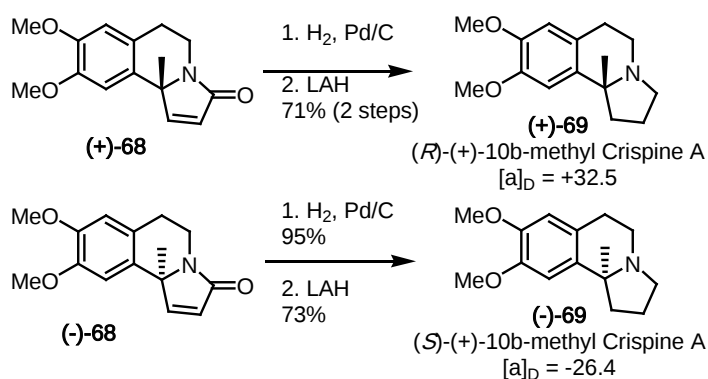
แผนภาพที่ 40 การอธิบาย diastereoselectivity ของการสังเคราะห์ 66 และ 67

เมื่อนำ dibenzylamino-benzoindolizidine **66** และ **67** มาทำปฏิกิริยา Cope elimination กับ *m*-CPBA พบว่าได้ enamide (+)-**68** และ (-)-**68** ซึ่งเป็น enantiomer กันตามลำดับ (แผนภาพที่ 41) และไม่เกิด oxidation หรือ aromatization แบบในกรณีของ benzoindolizidine **61** ในการพยายามสังเคราะห์ crispine A



แผนภาพที่ 41 Cope elimination ของ benzoindolizidine

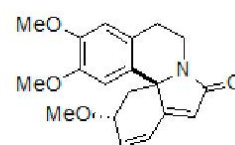
เมื่อนำ tricyclic enamide **17** มาทำ hydrogenation และ lactam reduction จะได้ methyl analog ของ crispine A (+)-**69** และ (-)-**69** ตามลำดับ และ absolute configuration ของทั้งสอง enantiomer ได้รับการยืนยันโดยการเทียบกับค่า optical rotation ของโมเลกุลเดียวกันที่มีรายงานไว้แล้ว (แผนภาพที่ 42)



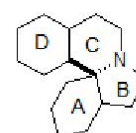
แผนภาพที่ 42 การสังเคราะห์ methyl analog ของ crispine A

จากนั้นเราพยายามที่จะใช้วิธีการเดียวกันนี้ในการสังเคราะห์ alkaloid ที่มีโครงสร้างซับซ้อนมากยิ่งขึ้นได้แก่ *Erythrina* alkaloid ซึ่งสกัดแยกได้จากพืชตระกูล *Erythrina* และมีโครงสร้างหลักร่วมกันของกลุ่มนี้เป็น tetracyclic spiro ABCD system โดยที่วง BC เป็น indolizidine สมาชิก

ของกลุ่มนี้หลายชนิดมีสมบัติทางยา ได้แก่ การต้านการอักเสบ เช่น rheumatoid การรักษาโรคเกี่ยวกับระบบทางเดินหายใจ ตัวอย่างเช่น erysotramidine (รูปที่ 6)



Erysotramidine

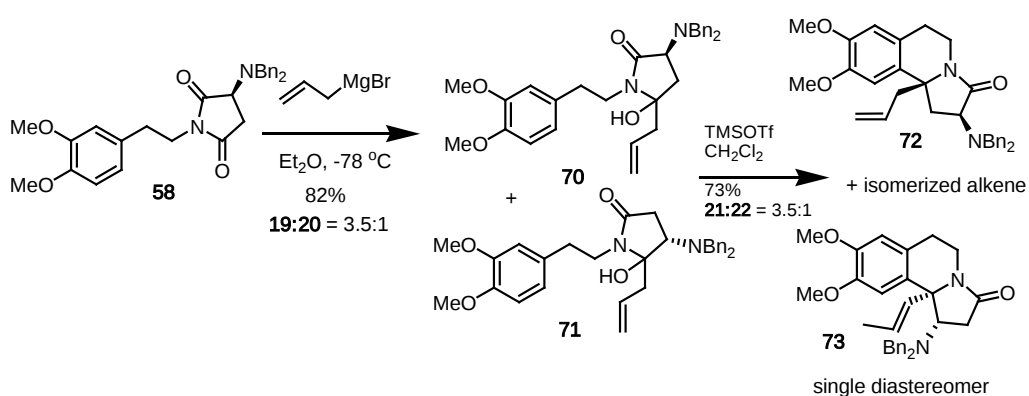


Erythrina Core

รูปที่ 6 รูปของ *Erythrina variegata* ทองหลวงลาย

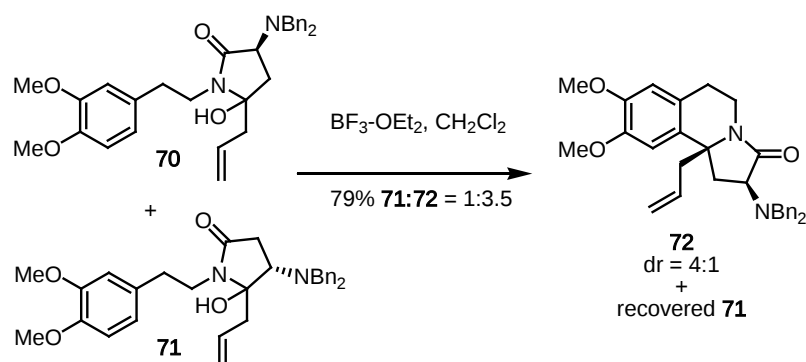
จาก https://species.wikimedia.org/wiki/Erythrina_variegata

การสังเคราะห์ *Erythrina* core เริ่มจากปฏิกิริยาของ succinimide **58** กับ allylmagnesium bromide ซึ่งเกิดปฏิกิริยาได้ที่หมู่ carbonyl ทั้งสองตำแหน่งเช่นเดียวกับในกรณีของการสังเคราะห์ methyl analog ได้เป็น hydroxylactam **70** และ **71** ที่เป็น regioisomer กันและไม่สามารถแยกออกจากกันได้ เมื่อทำปฏิกิริยากับ TMSOTf hydroxylactam **70** เกิด cyclization ได้เป็น (3-allyl)-benzoindolizidine **72** ในขณะที่ **71** เกิด cyclization และ C=C isomerization เปลี่ยนไปเป็น (1-allyl)benzoindolizidine **73** ซึ่งสามารถแยก **72** และ **73** ออกจากกันด้วย Column Chromatography (แผนภาพที่ 43)



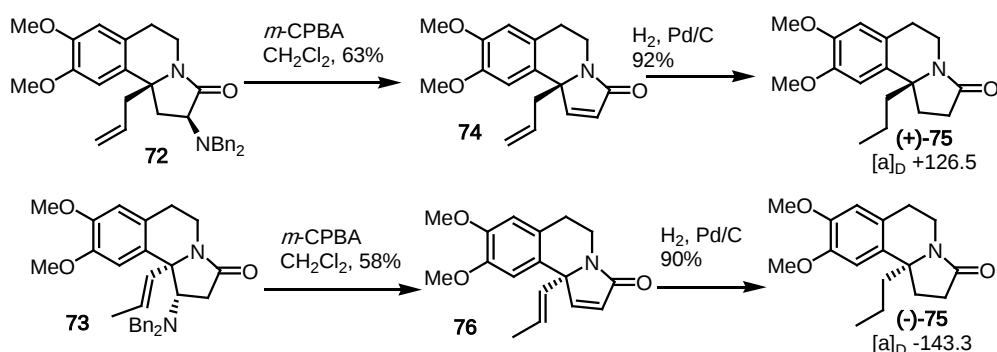
แผนภาพที่ 43 การสังเคราะห์ allylbenzoindolizidine

ปฏิกิริยา *N*-acyliminium ion cyclization ของ hydroxylactam **70** ด้วย TMSOTf ได้ผลิตภัณฑ์เป็น allylbenzoindolizidine **72** พร้อมกับผลิตภัณฑ์ที่มี C=C isomerization ปนมาด้วย และไม่สามารถแยกออกจากกันได้ แต่เมื่อนำ mixture ของ hydroxylactam มาทำปฏิกิริยากับ $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ จะทำให้ hydroxylactam **70** เปลี่ยนไปเป็น allylbenzoindolizidine **72** โดยไม่เกิด C=C isomerization ในขณะที่ hydroxylactam **71** ไม่เกิดปฏิกิริยาและสามารถแยกกลับคืนมาได้



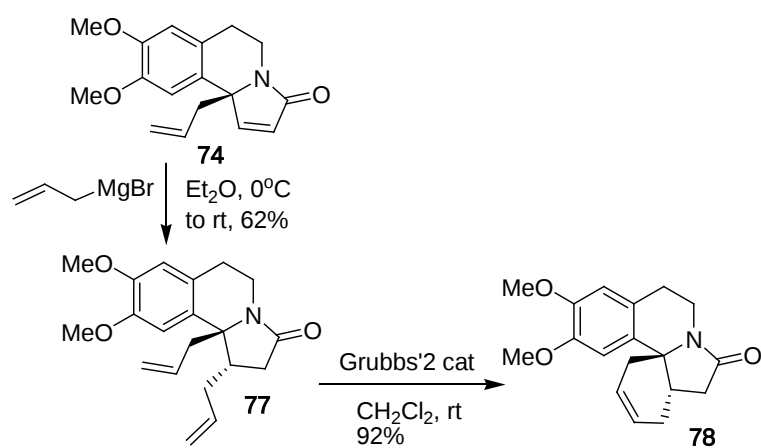
แผนภาพที่ 44 *N*-acyliminium ion cyclization โดยใช้ $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$

เมื่อนำ allylbenzoindolizidine **72** และ **73** มาทำ Cope elimination ได้เป็น enamide **74** และ **76** จากนั้นทำ hydrogenation จะได้ 3-oxo-10b-propylcrispine A (+)-**75** และ (-)-**75** ซึ่งเป็น enantiomer กันตามลำดับ (แผนภาพที่ 45)



แผนภาพที่ 45 การสังเคราะห์ propyl analog ของ crispine A

ในการสังเคราะห์ *Erythrina* core เรานำ allylenamide **74** มาทำปฏิกิริยา Michael addition ด้วย allylmagnesium bromide ได้ bisallylbenzoindolizidine **77** ซึ่งเกิดปฏิกิริยา ring closing metathesis ด้วย Grubbs second generation catalyst ได้เป็น *Erythrina* core **78** (แผนภาพที่ 46)



แผนภาพที่ 46 การสังเคราะห์ *Erythrina* core

5. สรุปผลการทดลอง

การศึกษากการสังเคราะห์แบบสมมาตรของอัลคาลอยด์ hirsutine และ Tetrabenazine ทำให้เกิดการพัฒนากระบวนการสังเคราะห์ที่สามารถสังเคราะห์ระบบ arylquinolizidine แบบอสมมาตรได้ทั้งสอง enantiomer โดยเริ่มจาก L-glutamic acid จึงทำให้การสังเคราะห์เป็นแบบหลากหลายเชิงอีแนนทิโอเมอร์ (enantiodivergent) ปฏิริยาหลักที่ใช้ ได้แก่ ปฏิริยาการปิดวงของ chiral *N*-acyliminium ion ที่ได้จาก hydroxylactam ที่มีหมู่แทนที่ที่ตำแหน่งที่ 3 ที่เป็น diastereomer กันที่เกิดจากปฏิริยาอัลดอล นอกจากนั้นเมื่อนำกระบวนการสังเคราะห์ดังกล่าวไปปรับใช้กับอัลคาลอยด์ในกลุ่ม indolizidine ได้แก่ crispine A และ กลุ่ม *Erythrina* ได้แก่ erysotramidine โดยเริ่มการสังเคราะห์จาก L-aspartic acid พบว่าการสังเคราะห์เกิดขึ้นแบบ enantiodivergent เช่นกัน ทำให้สามารถสังเคราะห์ทั้งสอง enantiomer ของ methyl และ propyl analog ของ crispine A และ โครงสร้างหลักของ *Erythrina* alkaloids ได้ กระบวนการสังเคราะห์นี้จะสามารถนำไปประยุกต์ใช้กับการสังเคราะห์อัลคาลอยด์ชนิดอื่นๆได้ต่อไป โดยใช้ L-glutamic acid กับ L-glutamine และ L-aspartic acid กับ L-asparagine เป็น 4-carbon และ 5-carbon chiral synthon ตามลำดับ

เอกสารอ้างอิง

1. Assimomytis, N.; Sariyannis, Y.; Stavropoulos, G.; Tsoungas, P. G.; Varvounis, G.; Cordopatis, P. *SYNLETT*, **2009**, 17, 2777-2782.
2. Barker, G.; McGrath, J. L.; Klapars, A.; Stead, D.; Zhou, G.; Campos, K. R.; O'Brien, P. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 5936-5953.
3. Brown, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1987**, 26, 190-203.
4. Brown, R. T.; Happle, C. L. *J.C.S. CHEM. COMM.*, **1974**.
5. Byrd, K. M. *Beilstein J. Org. Chem.*, **2015**, 11, 530-562.
6. Chang, J.; Chang, B.; Chuang, Y.; Chang, N. *Tetrahedron*, **64**, 9685-9688.
7. Diana, P. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **2007**:3(5) 545-551.
8. Gurram, M.; Gyimothy, B.; Wang, R.; Lam, S. Q.; Ahmed, F.; Herr R. J. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 1605-1613.
9. Itoh, A.; Ikuta, Y.; Tanahashi, T.; Nagakura, N. *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 723-725.
10. Jung, M. E.; Lyster, M. A. *Organic Syntheses, Coll*, **1988**, 6, 353; **1979**, 59, 35.
11. Kapat, A.; Kumar, P. S.; Baskaran, S. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, **2007**, 49, 3.
12. Kuntiyong, P.; Akkarasamiyo, S.; Piboonsrinakara, N.; Hemmara, C.; Songthammawat P. *Tetrahedron*, **2011**, 67, 8034-8040.
13. Kuntiyong, P.; Bunrod, P.; Namborisut, D.; Inprung, N.; Sathongjin, J.; Sae-guay, C.; Thongteerapab, S.; Khemthong, P. *Tetrahedron*, **2017** (manuscript)
14. Kuntiyong, P.; Piboonsrinakara, N.; Bunrod, P.; Namborisut, D.; Akkarasamiyo, S.; Songthammawat, P.; Hemmara, C.; Buaphan, A.; Kongkathip, B. *Heterocycles*, **2014**, 89, 437-452.
15. Ledovskaya, M. S.; Molchanov, A. P.; Boitsov, V. M.; Kostikov, R. R.; Stepanov, A. V., *Tetrahedron*, **2015**, 71, 1952-1958.
16. Li, C.; Li, X.; Hong, R. *Org. Lett.*, **2009**, 11, 18, 4036-4039.
17. Li, J.; Yang, W.; Yan, F.; Liu, .; Wang P.; Li, Y. Zhao, Y.; Dong, Y.; Liu, H. *J. Name.*, **2013**, 00, 1-3.
18. Li, X.; Chen, Z.; Liu, C.; Tang, J. *CIESC Journal*. **2012**, 63, 571.
19. Maryanoff, B. E.; Zhang, H.; Cohen, J. H., Turchi, I. J.; Maryanoff, C. A. *Chem. Rev.*, **2004**, 104, 1431-1628.
20. Meyers, A. I.; Gonzalez, M. A.; Struzka, V.; Akahane, A.; Guiles, J.; Warmus, J. S. *Tetrahedron Letters*, **1991**, 40, 32, 5501-5504.
21. Michel, J.P.; *Nat. Prod. Rep.*, **2008**, 25, 139.
22. Montgomery, T. D.; Zhu, Y.; Kagawa, N. Rawal V. H. *Org. Lett.*, **2013**, 15, 5.
23. Moon, H.; An, H.; Sim, J.; Kim, K.; Paek, S.; Suh, Y. *Tetrahedron Letters*, **2015**, 56, 608-611.
24. Okamoto, S.; Teng, X.; Fujii, S.; Takayama, Y.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3462-347
25. Remen, L.; Vasella, A. *HELVETICA CHIMICA ACTA*, **2002**, 85.
26. Schultz, A. G.; Malachowski, W. P.; Pan, Y. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 1223-1229.

27. Schultz, A. G.; Pettus, L. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6855-6861
28. Shirakawa, E.; Uchiyama, N.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 25-34.
29. Son, Y.; Kwon, T.; Lee, J.; Pae, A.; Lee, J.; Cho, Y.; and Min, S. *Org. Lett.*, **2011**, 13, 6500-6503.
30. Takayama, H.; Arai, M.; Kitajima, M.; Aimi, N. *Chem. Pharm. Bull.*, **2002**, 50(8), 1141-1143.
31. Van Tamelen, E. E.; Dolby, L. J.; Lawton, R. G. *Tetrahedron Lett.*, **1960**, 19, 30.
32. Van Tamelen, E. E.; Shamma, M.; Burgstahler, A. W.; Wolinsky, J.; Tamm, R.; Aldrich, P. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, 80, 5006.
33. Van Tamelen, E. E.; Shamma, M.; Burgstahler, A. W.; Wolinsky, J.; Tamm, R.; Aldrich, P. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 7315.
34. Yokoyama, A.; Ohwada, T.; Shudo, K. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 611-617.
35. Yu, W.; Mei, Y.; Kang, Y.; Hua, Z.; Jin, Z. *Org. Lett.*, **2004**, 6, 19.
36. Zhang, Q. Y.; Tu, G. Z.; Zhao, Y. Y.; Cheng, T. M. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 6795.

ภาคผนวก

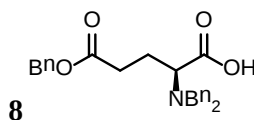
EXPERIMENTAL PROCEDURES

General methods

All commercially available reagents were used without purification. Moisture and air-sensitive compound were used under an argon atmosphere with oven-dried glasswares. Nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were obtained in CDCl_3 on a 300 MHz Bruker spectrometer. Chemical shift are in δ (ppm) with trimethylsilane as an internal standard. Coupling constant are reported in Hertz (Hz). Absorption spectra were collected on a Hewett Packard 8453 spectrometer. Infrared spectra (IR) were recorded by Perkin Elmer spectrum GX FI-IR system. Major bands (ν_{max}) were recorded in wave number (cm^{-1}). Optical rotations were measured in chloroform solution with sodium D line (590 nm) on JASCO P-1010 Polarimeter. Thin layer chromatography (TLC) was performed on Fluka aluminum backed silics gel plates with 0.2 mm thickness. Ultraviolet (UV) active compounds were visualized with a UV light at 254 nm and vanillin stain. Column chromatography was performed using silica gel 60, 230-400 mesh

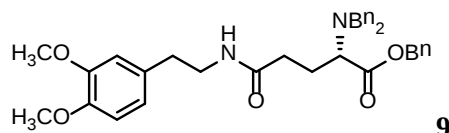
SYNTHETIC STUDY OF DIHYDROTETRABENAZINE

1-benzyl-N,N-dibenzyl glutamate



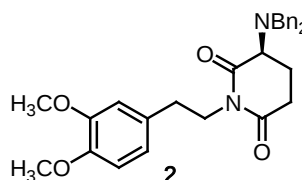
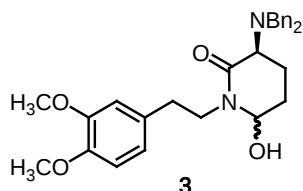
L-glutamic acid (5 g, 33.98 mmol) was dissolved in 100 mL of 1:1 $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$. To this solution was added benzyl chloride (15.6 mL, 118.9 mmol), NaOH (3.06 g, 79.60 mmol) and K_2CO_3 (10.56 g, 79.60 mol). The mixture was heated to reflux overnight. The reaction was quenched with 1M HCl (50 mL) and H_2O and the mixture was then extracted with CH_2Cl_2 (3x150 mL). The combined organic layers were dried over $\text{anh. Na}_2\text{SO}_4$, filtered and concentrated to give the acid as a yellow oil. The crude product was purified by column chromatography (silica gel, 4:1 hexane/ethyl acetate) to give the benzyl glutamate **8** (4.4 g, 31 %) as a light yellow oil. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.12 (m, 15H); 5.2 (dd, 2H, $J=12.2$ Hz, $J=37.4$ Hz); 3.9 (d, 2H, $J=13.6$ Hz); 3.48 (d, 2H, $J=13.6$ Hz); 3.38 (t, 1H, $J=6.9$ Hz); 2.37 (m, 2H); 2.09 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 178.9; 172.1; 138.9; 128.9; 128.7; 128.6; 128.4; 128.3; 127.1; 66.3; 59.8; 54.4; 30.7; 23.9; $[\alpha]_{\text{D}}^{25.0}$ -74.7° ($c=1.50$, CHCl_3); IR (film) 3066, 2959, 1951, 1714, 1603, 1496, 1456, 1420, 1373, 1217, 1162 cm^{-1}

Amide 2



To a solution of glutamate **8** (1.57 g, 3.76 mmol) in CH_2Cl_2 was added DMAP (55.1 mg), homoveratrylamine (2.04 ml, 11.28 mmol) and DCC (1.16 g, 5.64 mmol) was stirred vigorously at room temperature overnight and the mixture was then filtered to remove urea by-product. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the crude material was purified by flash column chromatography (silica gel, 2:1 hexane/ethyl acetate) to give amide **9** (582.3 mg, 27 %) as a yellow oil. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.60-7.10 (m, 15H), 6.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.65-6.75 (m, 2H), 5.29 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 5.18 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.55 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 3.47-3.31 (m, 2H), 3.25 (ddd, J = 20.1, 13.1, 6.7 Hz, 1H), 2.65 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.32-2.18 (m, 1H), 2.18-1.95 (m, 3H).

Hydroxylactam 3 and glutarimide 7

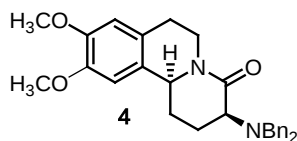


To a solution of amide **9** (316.2 mg, 0.55 mmol) in dry THF (5 mL) was added LiAlH_4 at 0°C under an argon atmosphere. The resulting suspension was stirred vigorously. Upon completion adjudged by TLC (30 min), the reaction was quenched by drop-wise addition of sat aq NaHCO_3 into the reaction. The mixture was extracted with EtOAc (3x30 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and evaporated under reduced pressure. Purification of the crude material by flash column chromatography (silica gel, 10:1 hexane/ethyl acetate) produced hydroxylactam **3** (40.3 mg, 14 %) as a yellow oil and glutarimide **2** (114.6 mg, 44%) as a yellow oil.

hydroxylactam **3** ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.03 (m, 10H), 6.75 (brs, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.59 (brs, 1H), 4.03 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 3.75-3.72 (m, 1H), 3.65-3.40 (m, 2H), 3.35-3.20 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 1H), 1.91-1.77 (m, 2H), 1.52-1.72 (m, 1H).

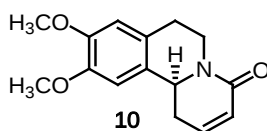
glutarimide **2** ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.58-7.12 (m, 10H), 6.88-6.65 (m, 3H), 4.10 (m, 2H), 3.93 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.63 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.42 (dd, J = 7.0, 3.0 Hz, 1H), 2.75 (t, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 1.96 (m, 2H).

Benzoquinolizidine 4



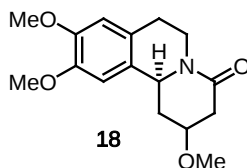
To a solution of hydroxylactam **3** (49.8 mg, 0.11 mmol) in dry CH_2Cl_2 (5 mL) was added TMSOTf (0.06 mL, 0.32 mmol) at 0°C under an argon atmosphere and stirred for 3 hours. The reaction was quenched with sat aq NaHCO_3 and extracted with CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (silica gel, 4:1 hexane/ethyl acetate) to give 2 inseparable diastereomers of the benzoquinolizidinone **4** (43.7 mg, 87%) as a colorless oil. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.70-7.15 (m, 10H), 6.64 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.82 (dd, J = 9.7, 1.8 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 3.46 (dd, J = 10.0, 6.6 Hz, 1H), 3.02-2.76 (m, 2H), 2.67 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.24-1.80 (m, 4H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) 171.5, 147.9, 147.7, 140.7, 128.6, 128.5, 128.2, 127.8, 126.8, 111.8, 108.1, 57.7, 56.1, 55.9, 55.4, 55.1, 40.4, 28.7, 28.5, 23.9.

Enamide 5



To a solution of tricyclic **4** (44.3 mg, 0.11 mmol) in CHCl_3 (5 mL) was added *m*-CPBA (0.06 mg, 0.32 mmol) at 0°C and stirred for 1 hours. The reaction was quenched with sat aq NaHCO_3 and extracted with CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (silica gel, 1:1 hexane/ethyl acetate) to give tricyclic enamide **10** (24.0 mg, 93%) as a colorless oil. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.70-6.60 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.10 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 4.91-4.58 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.08-2.55 (m, 4H), 2.31 (dddd, J = 16.7, 14.0, 2.3, 2.3 Hz, 1H).

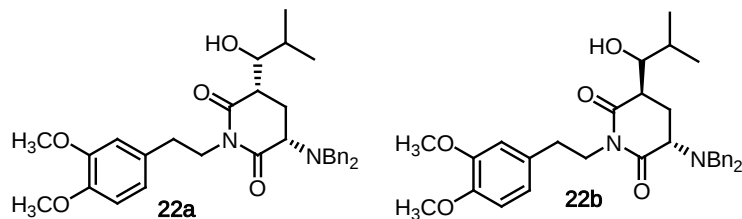
□-OMe-lactam 8



To a solution of tricyclic enamide **10** (24 mg, 0.093 mmol) in MeOH (3 mL) was added NaOMe (2.13 mg, 0.093 mmol) at room temperature under an argon atmosphere and stirred overnight. The reaction was quenched with 1 M HCl (5 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). The combined

organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and evaporated under reduced pressure to give the product **18** (20.8 mg, 77%) as a yellow oil. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.70-6.60 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.91-4.58 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.08-2.55 (m, 4H), 2.31 (ddd, J = 16.7, 14.0, 2.3 Hz, 1H).

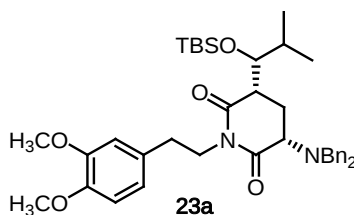
(3S)-3-(dibenzylamino)-1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-5-(1-hydroxy-2-methylpropyl)piperidine-2,6-dione 28a and 28b



To a solution of glutarimide **2** (1.0528g, 2.228 mmol) in dry THF (5 mL) was added LDA (3.34 mL, 6.68 mmol) at -78°C under an argon atmosphere and stirred for 15 min. The mixture was added isobutyraldehyde (0.30 mL, 3.34 mmol) and stirred for 1 hour. The reaction was quenched by saturated aqueous NH_4Cl into the reaction. The mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3x30 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and evaporated under reduced pressure. Purification of the crude material by flash column chromatography (silica gel, 10:1 hexane/ethyl acetate) produced imide isobutyl (**22a** = 277.3 mg, 23%, **22b** = 530.8 mg, 44%) as a yellow oil. **22a** ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.58-7.20 (m, 10H), 6.82-6.69 (m, 3H), 4.08 (m, 2H), 3.90 (m, 5H), 3.78 (s, 3H), 3.70-3.52 (m, 3H), 3.45 (dd, J = 7.0, 3.0 Hz, 1H), 2.36 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.75 (dd, J = 7.0, 3.0 Hz, 1H), 1.05 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 7.0 Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 175.90, 172.72, 148.89, 147.77, 139.33, 130.60, 129.88, 128.70, 128.48, 128.41, 127.24, 121.08, 120.62, 116.18, 113.90, 112.36, 111.03, 59.01, 55.89, 55.76, 55.59, 55.51, 53.08, 44.69, 41.00, 33.54, 30.94, 30.73, 29.83, 29.68, 25.62, 18.78, 14.94.

22b ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.42-7.18 (m, 10H), 6.80-6.70 (m, 3H), 4.07-3.82 (m, 2H), 3.90-3.80 (m, 6H), 3.75 (s, 3H), 3.68-3.52 (m, 3H), 3.15 (m, 1H), 2.79 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.40 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.12 (td, J = 7.0, 3.0 Hz, 1H), 1.79 (td, J = 7.0, 3.0 Hz, 1H), 1.47 (m, 1H), 0.85 (m, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 174.33, 173.00, 148.82, 147.70, 139.56, 139.32, 130.83, 130.73, 129.13, 128.66, 128.55, 128.52, 128.38, 128.26, 127.24, 121.11, 112.39, 111.65, 110.98, 75.81, 55.88, 55.78, 55.13, 44.73, 40.68, 33.36, 30.85, 30.24, 26.30, 19.75, 18.69, 14.81.

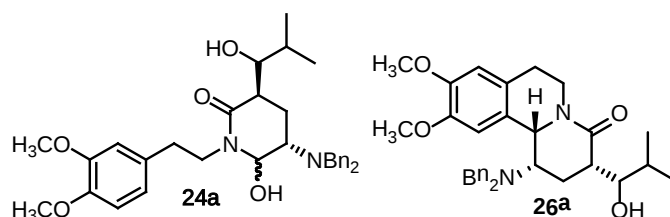
(5S)-3-(1-((tert-butyldimethylsilyloxy)-2-methylpropyl)-5-(dibenzylamino)-1-(3,4-dimethoxyphenethyl)piperidine-2,6-dione (23a)



To a solution of alcohol **22a** (191 mg, 0.35 mmol) in dry CH_2Cl_2 (5 mL) was added 2,6-lutidine (0.05 mL, 0.42 mmol) and TBSOTf (0.10 mL, 0.42 mmol) at 0°C under an argon atmosphere and stirred

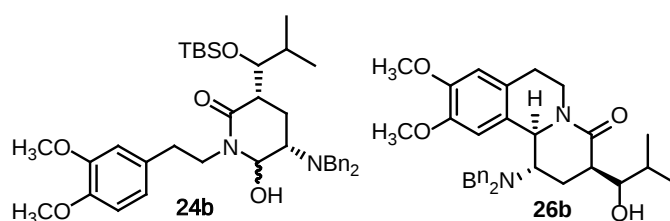
for 3 hours. The reaction was quenched with sat. aq. NaHCO_3 and extracted with CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). The combined organic layers were dried over anh. Na_2SO_4 , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (silica gel, 10:1 hexane/ethyl acetate) to give silyl ether **23a** (177.65mg, 77%) as a yellow oil. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.53-7.20 (m, 10H), 6.86-6.70 (m, 3H), 4.18 (m, 2H), 4.10-3.95 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.73 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.44 (dd, J = 7.0, 3.0 Hz, 1H), 2.79 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.90 (dd, J = 7.0, 3.0 Hz, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.00 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.77 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.05 (s, 3H).

Benzoquinolizidine 26a



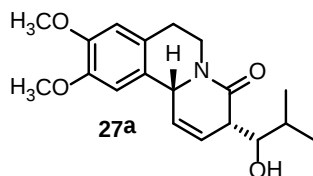
To a solution of imide **22b** (530.8 mg, 0.97 mmol) in dry toluene (5 mL) was added DIBALH (1.95mL, 1M in toluene, 1.95 mmol) under an argon atmosphere at -78°C . Upon completion adjudged by TLC (1 h). The reaction quenched with MeOH. The resulting mixture was allowed to warm to room temperature and sat. aq. NaHCO_3 was added. The mixture was extracted with EtOAc (3x5 mL) and the combined organic layer were dried over anh. Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to give hydroxylactam **24a** (quantitative yield) as a light yellow oil. To a solution of hydroxylactam **24a** (186.8 mg, 0.28 mmol) in dry CH_2Cl_2 (5 mL) was added TMSOTf (0.15mL, 0.85 mmol) at 0°C under an argon atmosphere and stirred for 3 hours. The reaction was quenched with sat. aq. NaHCO_3 and extracted with CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). The combined organic layers were dried over anh. Na_2SO_4 , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative thin layer chromatography (silica gel, 2:1 hexane/ethyl acetate) to give benzoquinolizidinone **26a** (69.3 mg, 46%) as a colorless oil. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.48-7.12 (m, 10H), 7.06 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.58 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.10 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.92-3.80 (m, 8H), 3.53 (dd, J = 7.0, 3.0 Hz, 1H), 3.20-3.00 (m, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.07 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 7.0 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 172.43, 147.87, 146.86, 140.52, 131.82, 128.48, 128.16, 127.83, 126.71, 111.44, 110.23, 80.12, 57.83, 57.71, 55.94, 55.32, 42.80, 40.41, 29.99, 29.19, 27.30, 20.51, 14.61.

Benzoquinolizidine 26b



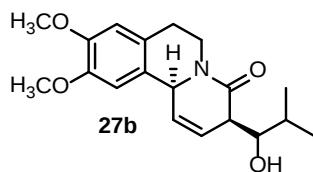
To a solution of silyl ether **23b** (176.5 mg, 0.27 mmol) in dry toluene (5 mL) was added DIBALH (0.54 mL, 1M in toluene, 0.54mmol) under an argon atmosphere at -78°C. Upon completion adjudged by TLC (1 h). The reaction quenched with MeOH. The resulting mixture was allowed to warm to room temperature and sat. aq. NaHCO₃ was added. The mixture was extracted with EtOAc (3x5 mL) and the combined organic layer were dried over anh. Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give hydroxylactam **24b** (quantitative yield) as a yellow oil. To a solution of hydroxylactam **24b** (532.4 mg, 0.97 mmol) in dry CH₂Cl₂ (5 mL) was added TMSOTf (0.53mL, 2.92mmol) at 0°C under an argon atmosphere and stirred for 3 hours. The reaction was quenched with sat aq. NaHCO₃ and extracted with CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). The combined organic layers were dried over anh. Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative thin layer chromatography (silica gel, 2:1 hexane/ethyl acetate) to give benzoquinolizidinone **26b** (221.8mg, 43%) as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.48-7.15 (m, 10H), 6.69 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.85 (m, 1H), 3.98 (d, *J*=13.0 Hz, 2H), 3.48 (d, 1H), 3.20 (dd, *J*=7.0, 3.0 Hz, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.85 (td, 1H), 2.65 (dd, *J*=7.0, 3.0 Hz, 1H), 2.36 (m, 1H), 1.80 (td, *J*=7.0, 3.0 Hz, 1H), 1.70 (m, 1H), 0.86 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.70 (d, *J*=7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 171.06, 148.13, 147.46, 140.46, 129.50, 129.22, 129.15, 128.80, 128.65, 128.63, 128.60, 128.57, 128.17, 128.10, 127.37, 126.84, 126.77, 112.42, 107.56, 73.72, 58.54, 56.35, 55.84, 55.29, 54.30, 53.70, 42.67, 39.21, 28.87, 28.61, 25.57, 20.37, 13.20.

Tricyclic □□□-unsaturated lactam **27a**



To a solution of tricyclic **26a** (69.3 mg, 0.13 mmol) in CHCl₃ (5 mL) was added *m*-CPBA (96.9 mg, 0.39 mmol) at 0°C and stirred for 1 hours. The reaction was quenched with sat. aq. NaHCO₃ and extracted with CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). The combined organic layers were dried over anh. Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by Thin layer chromatography (silica gel, 40 : 1 CH₂Cl₂/MeOH) to give unsaturated lactam **27a** (20.5 mg, 48%) as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.70 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.42 (dd, *J*=8.0, 3.0 Hz 1H), 5.90 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.67 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (m, 1H), 3.30-3.08 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.73 (brs, 1H), 1.06 (d, *J*=7.0 Hz, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 164.40, 148.24, 147.03, 138.30, 129.22, 128.61, 125.69, 112.67, 107.56, 75.97, 57.09, 56.40, 55.92, 43.23, 40.15, 29.70, 27.08, 20.42, 14.47; [α]_D²⁵ -79.5 (c 1.8, CHCl₃).

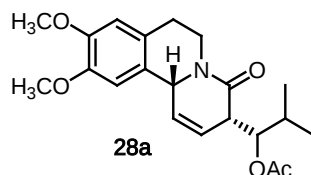
Tricyclic □□□-unsaturated lactam **27b**



To a solution of tricyclic **26b** (221.8mg, 0.42 mmol) in CHCl₃ (5 mL) was added *m*-CPBA (310.3 mg, 1.26mmol) at 0°C and stirred for 1 hours. The reaction was quenched with sat. aq. NaHCO₃ and extracted with CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). The combined organic layers were dried over anh. Na₂SO₄,

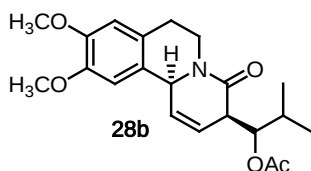
filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative thin layer chromatography (silica gel, 40:1 CH₂Cl₂/MeOH) to give unsaturated lactam **27b** (60.3 mg, 43%) as a colorless oil. All spectral data are identical with those of **27a**; [α]_D²⁵ +83.7 (c 1.9, CHCl₃).

1-((11bS)-9,10-dimethoxy-4-oxo-4,6,7,11b-tetrahydro-3H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-3-yl)-2-methylpropyl acetate 28a



To a solution of tricyclic unsaturated lactam-alcohol **27a** (46.5 mg, 0.14 mmol) in dry CH₂Cl₂ (1 mL) was added pyridine (1 drop) under an argon atmosphere. To this mixture was added excess Ac₂O (0.50 mL) and stirred for overnight. The reaction was quenched with sat. aq. NaHCO₃ and extracted with CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). The combined organic layers were dried over anh. Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure to give acetate **28a** (quantitative yield) as a yellow oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.70 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.40 (dd, *J* = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 5.95 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5.18 (dd, *J* = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 4.68 (dd, *J* = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.05 (td, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.08 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 0.98 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H).

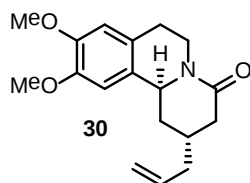
Acetate 29b



To a solution of tricyclic unsaturated lactam-alcohol **27b** (20.2 mg, 0.06 mmol) in dry CH₂Cl₂ (1 mL) was added pyridine (1 drop) under an argon atmosphere. The mixture reaction was added excess Ac₂O (0.50 mL) and stirred for overnight. The reaction was quenched with sat. aq. NaHCO₃ and extracted with CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). The combined organic layers were dried over anh. Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure to acetate **28b** (quantitative yield) as a yellow oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.70 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.40 (dd, *J* = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 5.95 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5.18 (dd, *J* = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 4.68 (dd, *J* = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.05 (td, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.08 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 0.98 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H).

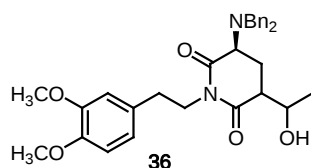
SYNTHETIC STUDY OF PROTOEMETINOL

(2R,11bS)-2-allyl-9,10-dimethoxy-2,3,6,7-tetrahydro-1H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-4(11bH)-one 30



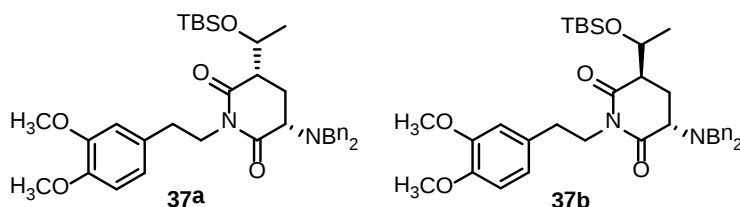
To a solution of tricyclic enamide **10** (41.9 mg, 0.16 mmol) in dry ether (3 mL) was added allylMgBr (freshly prepared from Mg (34.9 mg, 1.46 mmol) and allyl bromide (0.04 mL, 0.48 mmol) in dry Et₂O) at room temperature under an argon atmosphere and the mixture was stirred overnight. The reaction was quenched with sat. aq. NH₄Cl (5 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative thin layer chromatography (1:1 hexane/ethyl acetate) to allyl-lactam **30** (9.0 mg, 7%) as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.65 (m, 2H), 5.90 – 5.70 (m, 1H), 5.13 (m, 2H), 4.85 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.90 (s, 6H), 3.06–2.80 (m, 2H), 2.67 (m, 1H), 2.51 (dd, *J* = 13.1, 7.0 Hz, 1H), 2.37–2.08 (m, 6H).

(3S)-3-(dibenzylamino)-1-(3,4-dimethoxyphenethyl)piperidine-2,6-dione **36**



To a solution of glutarimide **2** (787.2 mg, 1.66 mmol) in dry THF (5 mL) was added LDA (2.50 mL, 4.99 mmol) at -78 °C under an argon atmosphere and stirred for 15 min. To this mixture was added acetaldehyde (0.94 mL, 16.64 mmol) and stirred for 1 hour. The reaction was quenched by adding sat. aq. NH₄Cl (5 mL) into the reaction. The mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3x30 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. Purification of the crude material by flash column chromatography (silica gel, 6:1 hexane/ethyl acetate) produced a mixture of diastereomers of aldol adduct **36** (334 mg, 39 % yield) as a yellow oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.49–7.12 (m, 10H), 6.85–6.61 (m, 3H), 4.25–4.05 (m, 2H), 3.90 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 6H), 3.64 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 3.50 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.83 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.52–2.36 (m, 1H), 2.35–2.21 (m, 1H), 1.75–1.59 (m, 1H).

Silyl enol ethers **37a** and **37b**



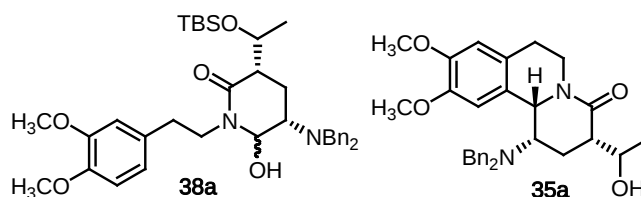
To a solution of alcohol **36** (196.6 mg, 0.38 mmol) in dry CH₂Cl₂ (5 mL) was added 2,6-lutidine (0.05 mL, 0.46 mmol) and TBSOTf (0.11 mL, 0.46 mmol) at 0 °C under an argon atmosphere and stirred for 3 hours. The reaction was quenched with sat. aq. NaHCO₃ and extracted with CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced

pressure. The crude product was purified by preparative thin layer chromatography (silica gel, 4:1 hexane/EtOAc) to give silyl ether (**37a** = 56.5 mg, 24%, **37b** = 42.6 mg, 18%) as a yellow oil.

37a: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.45-7.19 (m, 10H), 6.81-6.64 (m, 3H), 3.96-3.88 (m, 4H), 3.85 (s, 6H), 3.60 (d, $J=13.0$ Hz, 2H), 3.40 (dd, $J=7.0, 3.0$ Hz, 1H), 2.75 (t, 2H), 2.51 (dt, $J=7.0, 3.0$ Hz, 1H), 2.28-2.18 (m, 1H), 1.75 (dd, $J=7.0, 3.0$ Hz, 1H), 1.05 (d, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).

37b: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.48-7.15 (m, 10H), 6.84-6.68 (m, 3H), 4.80-4.54 (m, 1H), 4.15-3.89 (m, 4H), 3.85 (s, 6H), 3.78 (d, $J=13.0$ Hz, 2H), 3.49-3.37 (m, 1H), 2.75 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.26-2.10 (m, 1H), 1.89-1.69 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 1H), 1.28-0.96 (m, 3H), 0.90-0.70 (m, 9H), 0.11-(-0.09) (m, 6H).

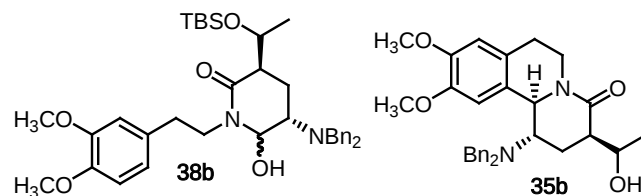
Benzoquinolizidine 34a



To a solution of glutarimide **37a** (56.5mg, 0.09 mmol) in dry toluene (5 mL) was added DIBALH (0.18 mL, 1M in toluene, 0.18 mmol) under an argon atmosphere at -78°C . Upon completion adjudged by TLC (1 h), the reaction was quenched with MeOH (1.0 mL). The resulting mixture was allowed to warm to room temperature and sat. aq. NaHCO_3 (5.0 mL) was added. The mixture was extracted with EtOAc (3x5 mL) and the combined organic layers were dried over anhyd. Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to give hydroxylactam **38a** (quantitative yield) as a yellow oil.

To a solution of hydroxylactam **38a** (63.9 mg, 0.10 mmol) in dry CH_2Cl_2 (5 mL) was added TMSOTf (0.05mL, 0.30 mmol) at 0°C under an argon atmosphere and stirred for 3 hours. The reaction was quenched with sat. aq. NaHCO_3 and extracted with CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). The combined organic layers were dried over anhyd. Na_2SO_4 , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative thin layer chromatography (silica gel, 1:1 hexane/EtOAc) to give benzoquinolizidine **35a** (18.1 mg, 40%) as a yellow oil. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.41-7.16 (m, 10H), 6.89 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.23 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.16-4.04 (m, 1H), 3.89-3.79 (m, 6H), 3.89-3.71 (m, 2H), 3.39-3.28 (m, 1H), 3.24 (dd, $J=7.0, 3.0$ Hz, 1H), 3.08-2.91 (m, 1H), 2.80-2.68 (m, 1H), 2.42-2.30 (m, 1H), 1.94-1.75 (m, 2H), 1.30 (d, $J=7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 171.71, 148.29, 147.24, 140.55, 130.13, 129.36, 128.74, 128.59, 128.19, 126.74, 111.39, 109.44, 108.93, 69.63, 57.96, 56.61, 56.27, 56.13, 55.99, 55.42, 43.72, 43.17, 42.52, 41.86, 28.25, 27.55, 26.54, 24.14, 21.70, 20.01; $[\alpha]_{25}^{25} -14.3$ (c 0.9, CHCl_3).

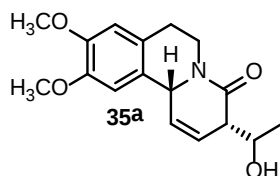
Benzoquinolizidine 34b



To a solution of glutarimide **37b** (42.6 mg, 0.07mmol) in dry toluene (5 mL) was added DIBALH (0.14 mL, 1M in toluene, 0.14 mmol) under an argon atmosphere at -78°C. Upon completion adjudged by TLC (1 h), the reaction was quenched with MeOH. The resulting mixture was allowed to warm to room temperature and sat. aq. NaHCO₃ was added. The mixture was extracted with EtOAc (3x5 mL) and the combined organic layers were dried over anh. Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give hydroxylactam **38b** (quantitative yield) as a yellow oil.

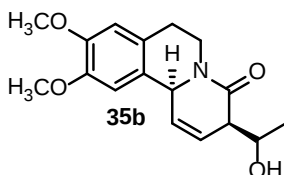
To a solution of hydroxylactam **38b** (45.0 mg, 0.07 mmol) in dry CH₂Cl₂ (5 mL) was added TMSOTf (0.04mL, 0.21mmol) at 0°C under an argon atmosphere and stirred for 3 hours. The reaction was quenched with sat. aq. NaHCO₃ and extracted with CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). The combined organic layers were dried over anh. Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative thin layer chromatography (silica gel, 1:1 hexane/EtOAc) to give benzoquinolizidinone **35b** (9.3 mg, 29%) as a yellow oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.50-7.13 (m, 10H), 6.67 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.00 (d, *J*=13.0 Hz, 2H), 3.92-3.73 (m, 8H), 3.58 (d, *J*=13.0 Hz, 2H), 3.25 (dd, *J*= 12.1, 7.0 Hz, 1H), 3.12-3.10 (m, 1H), 2.88 (td, *J*= 12.1, 7 Hz, 1H), 2.65 (dt, *J*= 12.1, 7 Hz, 1H), 2.25-2.20 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.02 (d, *J*=7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): □ 170.01, 148.08, 147.47, 140.52, 140.34, 130.06, 129.22, 129.10, 128.74, 128.65, 128.53, 128.20, 128.14, 126.82, 112.38, 107.28, 76.60, 58.01, 56.62, 56.23, 55.96, 55.44, 55.25, 53.73, 42.63, 41.84, 29.70, 28.87, 28.25, 25.94, 21.34; [□]₂₅ -74.7 (c 0.8, CHCl₃).

Tricyclic α,β-unsaturated lactam **35a**



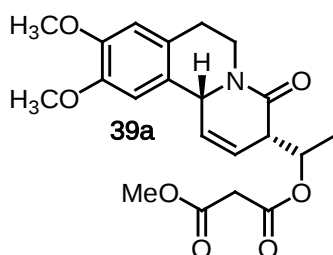
To a solution of tricyclic **34a** (18.1 mg, 0.04 mmol) in CHCl₃ (5 mL) was added *m*-CPBA (26.7 mg, 0.11mmol) at 0 °C and stirred for 1 hour. The reaction was quenched with sat. aq. NaHCO₃ and extracted with CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). The combined organic layers were dried over anh. Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative thin layer chromatography (silica gel, 20:1 CH₂Cl₂/MeOH) to give unsaturated lactam **35a** (12.1mg, quantitative yield) as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.68 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.54 (dd, *J*= 9.0 Hz, 1H), 6.00 (d, *J*= 7.0 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.05 (p, *J*= 7.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 6H), 3.22-3.12 (m, 1H), 3.12-2.98 (m, 1H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.70-2.56 (m, 1H), 1.75-1.60 (brs, 1H), 1.40 (d, *J*= 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): □ 161.62, 145.82, 144.73, 136.06, 126.30, 126.16, 123.27, 110.10, 105.22, 66.21, 54.43, 53.88, 53.51, 42.19, 40.22, 25.10, 18.78; [□]₂₅ -44.8 (c 0.9, CHCl₃).

Tricyclic α,β-unsaturated lactam **35b**



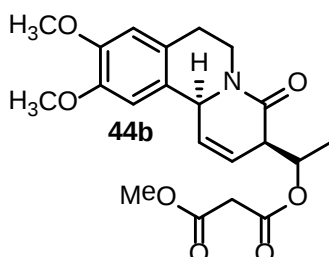
To a solution of tricyclic **34b** (9.3 mg, 0.02 mmol) in CHCl_3 (5 mL) was added *m*-CPBA (14.8 mg, 0.06 mmol) at 0°C and stirred for 1 hour. The reaction was quenched with sat. aq. NaHCO_3 and extracted with CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). The combined organic layers were dried over anh. Na_2SO_4 , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative thin layer chromatography (silica gel, 20:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) to give unsaturated lactam **35b** (4.3 mg, 71%) as a colorless oil. All spectral data are identical with those of **35a**; $[\alpha]_{25}^{25} +32.8$ (c 0.7, CHCl_3)

(R)-1-((3S,11bR)-9,10-dimethoxy-4-oxo-4,6,7,11b-tetrahydro-3H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-3-yl)ethyl methyl malonate (39a)



Malonic acid (95.6 mg, 0.81 mmol) was dissolved in HCl/MeOH and the solution was stirred overnight and concentrated under reduced pressure. To the residue were added CHCl_3 (5 mL) and pyridine (0.07 mL) at 0°C . To the resulting solution was added dropwise thionyl chloride (0.07 mL, 0.98 mmol) and the resulting mixture was stirred for 6 hours. The resulting solution of malonyl chloride (1 mL) was added to a solution of alcohol **35a** (30.2 mg, 0.07 mmol) in CHCl_3 (10 mL) and the mixture was stirred for 3 hours. The reaction was quenched with solution of 5N HCl (25 mL) and washed with 5N HCl (3x5mL), water (2x5mL), 10% Na_2CO_3 (3x5mL), water (2x5mL) and brine. The combined organic phase was dried over anh. Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to give crude product **39a** (24.9 mg, 67%) as a brown oil. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.77 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), (dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.06 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.24 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.66-4.62 (m, 1H), 4.60-4.58 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.25-3.10 (m, 1H), 3.06-3.00 (m, 2H), 2.66-2.50 (m, 1H), 1.39 (d, $J=7.0$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 166.86, 165.84, 163.32, 148.30, 147.46, 136.66, 128.54, 127.95, 126.16, 112.34, 107.55, 72.81, 56.72, 56.34, 55.94, 52.62, 42.27, 41.93, 41.51, 27.67, 16.64.

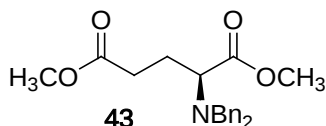
(S)-1-((3R,11bS)-9,10-dimethoxy-4-oxo-4,6,7,11b-tetrahydro-3H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-3-yl)ethyl methyl malonate (39b)



Malonic acid (95.6 mg, 0.81 mmol) was dissolved in HCl/MeOH and the solution was stirred overnight and concentrated under reduced pressure. To the residue were added CHCl₃ (5 mL) and pyridine (0.07 mL) at 0°C. To the resulting solution was added dropwise thionyl chloride (0.07 mL, 0.98 mmol) and the resulting mixture was stirred for 6 hours. The resulting solution of malonyl chloride (0.5 mL) was added to a solution of alcohol **35b** (4.3 mg, 0.01 mmol) in CHCl₃ (3 mL) and the mixture was stirred for 3 hours. The reaction was quenched with solution of 5N HCl (25 mL) and washed with 5N HCl (3x5mL), water (2x5mL), 10% Na₂CO₃ (3x5mL), water (2x5mL) and brine. The combined organic phase was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give crude product **39b** (4.9 mg, 88%) as a brown oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.77 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), (dd, *J*=8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.06 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 5.24 (t, *J*= 6.0 Hz, 1H), 4.66-4.62 (m, 1H), 4.60-4.58 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.25-3.10 (m, 1H), 3.06-3.00 (m, 2H), 2.66-2.50 (m, 1H), 1.39 (d, *J*= 7.0 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 166.86, 165.84, 163.32, 148.30, 147.46, 136.66, 128.54, 127.95, 126.16, 112.34, 107.55, 72.81, 56.72, 56.34, 55.94, 52.62, 42.27, 41.93, 41.51, 27.67, 16.64. All spectral data are identical with those of **39a**.

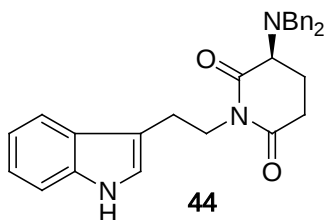
SYNTHETIC STUDY OF HIRSUTINE

Dimethyl *N,N*-dibenzylglutamate **43**



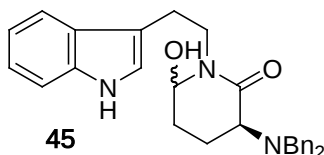
To a solution of L-glutamic acid (7.36 g, 0.05 mol) in methanol (50 mL) and water (50 mL) were added benzyl chloride (23 mL, 0.2 mol), NaOH (5.0 g, 0.125 mol) and K₂CO₃ (17.3 g, 0.125 mol). The resulting mixture was heated to reflux and stirred for 16 hours. The mixture was allowed to cool to room temperature and CH₂Cl₂ (100 mL) was added. The phases were separated and the aqueous phase was acidified by HCl (5N, 60 mL). *N,N*-dibenzylglutamic acid precipitated from the aqueous solution and was filtered under reduced pressure as a white solid (12.79 g, 78%). The di-acid (12.79 g, 0.039 mol) was dissolved in acetone (600 mL) and MeOH (300 mL) and to the resulting solution were added Me₂SO₄ (8.19 mL, 0.086 mol) and K₂CO₃ (8.11 g, 0.058 mol). The mixture was stirred overnight and the base was removed by filtration. Sat. NH₄Cl (100 mL) was added and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3x100 mL). The combined organic phase was washed with 5% NaOH (3x50 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography (silica gel, hexane : EtOAc 4:1) gave dimethyl *N,N*-dibenzylglutamate **43** as a clear oil (9.85 g, 71%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38 – 7.18 (m, 10H), 3.89 (d, *J*= 13.1 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.49 (d, *J*= 13.1 Hz, 2H), 3.32 (t, *J*= 7.1 Hz, 1H), 2.50 (dt, *J*= 12.1, 7.0 Hz, 1H), 2.39 (dt, *J*= 12.1, 7.0 Hz, 1H); 2.00 (q, *J*= 7.0 Hz, 2H).

Indole-glutarimide **44**



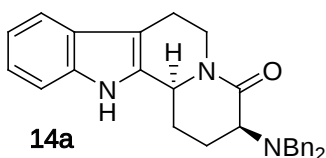
To a solution of tryptamine (1.0 g, 6.24 mmol) in THF (5.00 mL) under argon atmosphere at -78°C was added LDA (7.85 mL, 12.48 mmol) and the mixture was stirred for 30 minutes. To this mixture was added a solution of dimethyl glutamate 43 (1.4768 g, 4.16 mmol) in THF (5.00 mL) and the reaction mixture was stirred for 3 hours at -78 °C. Sat. NH₄Cl (10 mL) was added and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3×20 mL). The combined organic phase was dried over anh. Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography (silica gel, hexane : EtOAc, 4:1) gave indole-glutarimide **44** as a clear oil (1.7143 g, 92%) ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (s, 1H), 7.71 (d, *J*= 7.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.01 (m, 14H), 4.19 - 4.06 (m, 1H), 4.06 - 3.92 (m, 1H), 3.84 (d, *J*= 13.1 Hz, 2H), 3.55 (d, *J*= 13.1 Hz, 2H), 3.39 (dd, *J*= 7.1, 5.0 Hz, 1H), 3.08 - 2.89 (m, 2H), 2.76 (dt, *J*=12.1, 2.3 Hz, 1H); 2.44 - 2.24 (td, *J*=12.1, 7.1 Hz, 1H); 2.00 - 1.80 (m, 2H).

Hydroxylactam 45



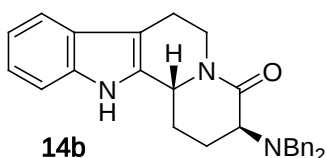
To a solution of glutarimide **44** (191 mg, 0.423 mmol) in toluene (10.0 mL) was added DIBALH (0.63 mL, 1.0M in toluene, 0.63 mmol) via syringe at -78 °C. The mixture was stirred for 45 minutes and sat. aq. potassium sodium tartrate (5.0 mL) was added dropwise. The mixture was stirred at room temperature for 45 minutes and extracted with EtOAc (3x20 mL). The combined organic layers were dried (anh. Na₂SO₄), filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica, hexane:EtOAc, 2:1) to give hydroxylactam **45** (188 mg, 98%) as clear oil; *R_f* (2:1 hexane/ethyl acetate) 0.55; ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (brs, 1H), 7.67 (d, *J*= 7.8 Hz, 1H), 7.50-7.13 (m, 12H), 7.13-7.03 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.67 (t, *J*= 7.2 Hz, 1H), 4.00 (d, *J*= 14.0 Hz, 2H), 3.94-3.70 (m, 2H), 3.64 (d, *J*= 14.0 Hz, 2H), 3.38-3.22 (m, 1H), 3.17-3.02 (m, 1H), 2.20-2.00 (m, 2H), 2.00-1.71 (m, 2H); ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 171.7, 140.5, 136.2, 128.8, 128.6, 128.5, 128.2, 126.9, 122.3, 119.0, 118.9, 113.6, 111.2, 80.7, 58.1, 55.5, 44.0, 31.4, 23.9, 23.2; [α]_D²⁵ -11.37 (c 0.83, CHCl₃); ²IR_{max}(film) 3300, 3060, 3025, 2928, 2853, 1723, 1671, 1455 cm⁻¹; HRMS (ESI) 454.2494 calculated for C₂₉H₃₂N₃O₂ [M+H]⁺ found 454.2494.

DibenzylaminoInodoloquinolizidinone 14a



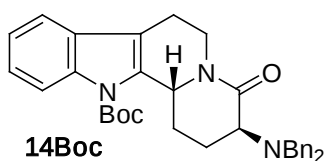
To a solution of hydroxylactam **45** (204 mg, 0.450 mmol) in CH_2Cl_2 (10.0 mL) at 0 °C was added TMSOTf (0.122 mL, 0.675 mmol) via syringe. The mixture was stirred at this temperature for 3h. CH_2Cl_2 (5.0 mL) and sat. aq. NaHCO_3 (5.0 mL) were added and phases were separated. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3x10 mL). The combined organic layers were dried (anh. Na_2SO_4), filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica, hexane:EtOAc, 4:1) to provide the tetracyclic **14a** (102 mg, 52%) and **14b** (43 mg, 22%) as clear oil; R_f (2:1 hexane/ethyl acetate) 0.55; δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (brs, 1H), 7.50 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.42 (m, 13H), 5.03 (dd, $J=12.0, 3.2$ Hz, 1H), 4.75 (brs, 1H), 4.04 (d, $J=13.9$ Hz, 2H), 3.65 (d, $J=13.9$ Hz, 2H), 3.41 (dd, $J=10.1, 6.8$ Hz, 1H), 3.07-2.82 (m, 2H), 2.73 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 2.30-2.10 (m, 2H), 2.00-1.77 (m, 2H); δ_{C} (75 MHz, CDCl_3) δ 171.4, 140.6, 136.0, 132.9, 131.3, 128.6, 128.1, 127.3, 126.7, 122.2, 119.9, 118.3, 111.0, 58.4, 55.7, 53.7, 42.0, 26.0, 24.3, 21.2; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -43.29 (c 1.50, CHCl_3); ν_{max} (film) 3319, 2925, 2852, 1728, 1624, 1454, 1303 cm^{-1} ; HRMS (ESI) 436.2389 calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ found 436.2409.

DibenzylaminoIndoloquinolizidinone **14b**



R_f (2:1 hexane/ethyl acetate) 0.55; δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (brs, 1H), 7.60-7.02 (m, 14H), 5.22 (dt, $J=16.0, 8.0$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J=14.0$ Hz, 2H), 3.83 (d, $J=14.0$ Hz, 2H), 3.39 (dd, $J=11.6, 6.3$ Hz, 1H), 2.94-2.70 (m, 3H), 2.40 (dq, $J=13.2, 3.5$ Hz, 1H), 2.20-2.02 (m, 1H), 2.06-1.91 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 1H); δ_{C} (75MHz, CDCl_3) δ 170.6, 140.5, 136.2, 133.2, 128.7, 128.2, 126.9, 122.2, 119.9, 118.4, 110.9, 109.5, 58.6, 55.7, 54.1, 39.6, 31.9, 29.7, 28.5, 26.0, 21.0; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ 34.14 (c 0.50, CHCl_3); ν_{max} (film) 3284, 3026, 2921, 1617, 1493, 1428, 1352, 1302; HRMS (ESI) 436.2389 calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ found 436.2397.

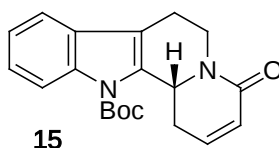
N-Boc dibenzylamino indoloquinolizidinone **14Boc**



To a solution of tetracyclic indolizidinone **14b** (45 mg, 0.103 mmol) in CH_2Cl_2 (3.0 mL) was added Boc_2O (112 mg in CH_2Cl_2 x mL, 0.515 mmol), Et_3N (72 μL , 0.515 mmol) and DMAP (1.3 mg,

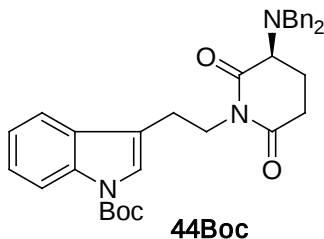
0.0103 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 6 h. Water (3.0 mL) and CH₂Cl₂ were added and phases were separated. The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (2x10 mL) and the combined organic layers were dried (anh. Na₂SO₄), filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica, hexane:EtOAc, 4:1) to provide the *N*-Boc tetracyclic indoloquinolizidinone **14Boc** (55 mg, quantitative) as clear oil; *R*_f (2:1 hexane/ethyl acetate) 0.55; δ_H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50-7.10 (m, 10H), 5.20 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 13.9 Hz, 2H), 3.83 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 3.39 (dd, *J* = 11.3, 7.6 Hz, 1H), 2.90-2.69 (m, 3H), 2.59 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.15-1.90 (m, 2H), 1.65 (s, 9H); δ_C (75 MHz, CDCl₃) δ 170.9, 150.2, 140.8, 136.8, 128.7, 128.5, 128.2, 127.2, 126.8, 124.6, 123.0, 118.3, 115.5, 84.3, 58.7, 56.2, 55.4, 38.7, 29.7, 28.2, 26.4, 21.6; [α]_D²⁵ +71.80 (c 1.56, CHCl₃); ν_{max}(film) 3417, 2924, 2853, 1730, 1644, 1455, 1368, 1141, 737, 699 cm⁻¹; HRMS (ESI) 536.2913 calculated for C₃₄H₃₈N₃O₃ [M+H]⁺ found 536.2903.

(S)-tert-butyl 1,6,7,12b-tetrahydro-4-oxoindolo[2,3-a]quinolizine-12(4H)-carboxylate 15



To a solution of *N*-Boc dibenzylamino-indoloquinolizidinone **14Boc** (48 mg, 0.0901 mmol) in CHCl₃ (5.0 mL) was added *m*-CPBA (33.3 mg, 70%, 0.135 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min. CH₂Cl₂ (10 mL) and sat. aq. NaHCO₃ (10 mL) were added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (2x10 mL) and the combined organic layers were dried (anh. Na₂SO₄), filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica, hexane:EtOAc, 4:1) to provide the *N*-Boc tetracyclic enone **20** (18 mg, 59%) as clear oil; *R*_f (2:1 hexane/ethyl acetate) 0.55; δ_H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.64-7.23 (m, 3H), 6.72 (ddd, *J* = 9.1, 6.7, 2.0 Hz, 1H), 6.13 (dd, *J* = 9.7, 2.9 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 5.05 (dd, *J* = 12.7, 3.4 Hz, 1H), 3.06 (ddd, *J* = 17.1, 6.5, 3.5 Hz, 1H), 2.96-2.71 (m, 3H), 2.28-2.12 (m, 1H), 2.20 (t, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.70 (s, 9H), 1.90-1.40 (m, 1H); δ_C (75 MHz, CDCl₃) δ 164.9, 150.1, 139.1, 133.4, 130.5, 130.1, 128.5, 125.5, 124.8, 123.1, 118.4, 118.0, 115.8, 84.5, 53.3, 37.6, 31.7, 28.2, 21.6; [α]_D²⁵ +110.12 (c 0.93, CHCl₃); ν_{max}(film) 3422, 2924, 2853, 1727, 1660, 1613 1456, 1422, 1369, 1145cm⁻¹; HRMS (ESI) 361.1528 calculated for C₂₀H₂₂N₂O₃Na [M+Na]⁺ found 361.1532.

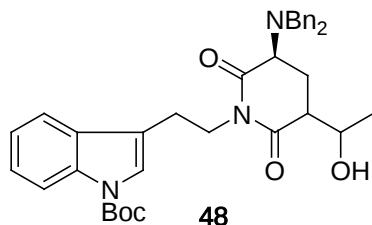
***N*-Boc-Indole-glutarimide 44Boc**



To a solution of indole-imide **44Boc** (341 mg, 0.76 mmol) in CH₂Cl₂ (10.0 mL) was added Boc₂O (826 mg in CH₂Cl₂ 3 mL, 3.78 mmol), Et₃N (0.53 mL, 3.78 mmol) and DMAP (9 mg, 0.076 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 6 h. Water (5.0 mL) and CH₂Cl₂ (5.0 mL) were added and phases were separated. The aqueous phase was extracted

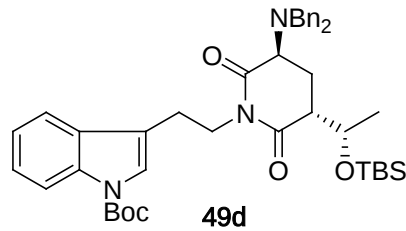
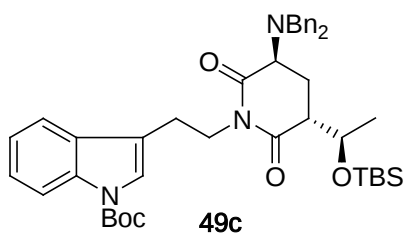
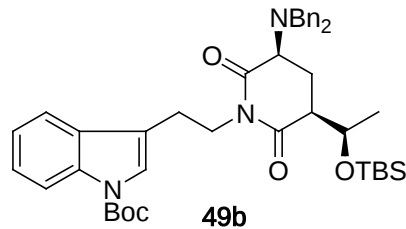
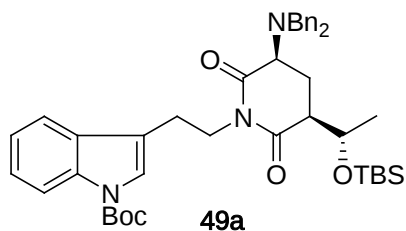
with CH₂Cl₂ (2x10 mL) and the combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (silica, hexane:EtOAc, 4:1) to provide *N*-Boc indole-glutarimide **44Boc** as clear oil (344 mg, 82%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (s, 1H), 7.46 - 7.11 (m, 14H), 4.28 - 3.95 (m, 2H), 3.90 (d, *J*=13.1 Hz, 2H), 3.60 (d, *J*=13.1 Hz, 2H), 3.44 (dt, *J*=7.1, 5.2 Hz, 1H), 2.95 - 2.84 (m, 2H), 2.79 (dt, *J*=12.1, 3.0 Hz, 1H), 2.48 - 2.30 (m, 1H), 2.04 - 1.90 (m, 2H), 1.60 (s, 9H).

(Ethan-1-yl)-glutarimide **48**



To a solution of *N*-Boc-glutarimide **44Boc** (0.28 g, 0.51 mmol) in THF (3 mL) under argon atmosphere at -78 °C was added NaHMDS (0.77 mL, 1.5376 mmol) and the mixture was stirred for 15 minutes. Acetaldehyde (0.29 mL, 5.1252 mmol) was added and the mixture was stirred for 3 hours. Sat. NH₄Cl was added and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3x20 mL). The combined organic phase was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography (silica gel, hexane:EtOAc, 4:1) gave the aldol adduct **48** as a mixture of diastereomers as a yellow oil (169.9 mg, 55%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (brs, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.48 - 7.16 (m, 13H), 4.20 - 3.99 (m, 3H), 3.88 (d, *J*=13.1 Hz, 2H), 3.71 - 3.59 (m, 3H), 3.55 - 3.42 (m, 1H), 3.00 - 2.80 (m, 2H), 2.35 - 2.22 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 1H), 1.65 (s, 9H), 1.25 (d, *J*=7.0 Hz, 3H).

Silyl ether **49** of (Ethan-1-yl)-glutarimide



To a solution of (Ethan-1-yl)-glutarimide **48** (0.57 g, 0.96 mmol) in CH₂Cl₂ (8 mL) under argon atmosphere at 0 °C were added 2,6-lutidine (0.13 mL, 1.1468 mmol) and *tert*-butyldimethyl-silyl trifluoromethanesulfonate (0.26 mL, 1.1468 mmol) and the mixture was stirred for 3 hours. Sat. NaHCO₃ (10 mL) was added and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3x20 mL). The combined

organic phase was dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography (silica gel, hexane:EtOAc, 4:1) gave the silyl ethers as clear oils (9a = 88.4 mg, 15%, 9b = 37.3 mg, 6%, 9c = 12.7 mg, 2%, 9d = 7.4 mg, 1%).

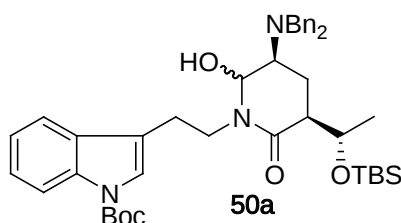
10a ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.45 – 7.15 (m, 13H), 4.59 – 4.46 (m, 1H), 4.10 – 3.96 (m, 2H), 3.91 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.60 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.45 (dd, J = 7.0, 2.4 Hz, 1H), 2.85 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.52 (dt, J = 12.2, 3.0 Hz, 1H), 2.32 (dt, J = 12.2, 3.0 Hz, 1H), 1.85 (dd, J = 16.0, 10.0 Hz, 1H), 1.65 (s, 9), 1.05 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) 173.20, 171.42, 149.57, 139.52, 135.47, 130.49, 128.57, 128.51, 128.37, 127.12, 124.39, 123.44, 122.53, 119.18, 117.32, 115.22, 83.35, 77.45, 77.22, 77.02, 76.60, 69.72, 66.67, 59.82, 54.71, 49.06, 39.72, 29.70, 28.44, 28.16, 27.78, 25.77, 25.70, 25.65, 23.61, 22.69, 21.06, 18.61, 17.95, 1.03, 0.00

10b ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.45 – 7.10 (m, 13H), 4.68 – 4.59 (m, 1H), 4.04 – 3.82 (m, 4H), 3.70 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.50–3.45 (m, 1H), 2.85 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.31–2.25 (m, 2H), 2.10–2.00 (m, 1H), 1.68 (s, 9), 1.20 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.80 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.05 (s, 3H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) 173.26, 172.67, 149.69, 139.83, 139.55, 139.32, 135.56, 130.51, 128.64, 128.52, 128.38, 127.11, 124.36, 123.34, 122.58, 119.35, 119.19, 117.54, 117.34, 115.20, 83.36, 76.59, 66.68, 58.87, 54.92, 54.75, 49.38, 40.27, 39.74, 29.71, 28.22, 25.76, 23.89, 21.67, 21.38, 17.93, 0.00, -0.34, -4.27, -4.35

10c ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.45 – 7.10 (m, 13H), 4.20 – 4.10 (m, 1H), 4.10 – 3.89 (m, 2H), 3.82 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.73–3.70 (m, 1H), 3.66 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 2.92–2.80 (m, 2H), 2.31–2.25 (m, 1H), 2.10–2.00 (m, 1H), 1.68 (s, 9), 1.07 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.80 (s, 9H), 0.05 (s, 6H)

10d ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.45 – 7.10 (m, 13H), 4.52 – 4.49 (m, 1H), 4.21 – 4.02 (m, 2H), 4.00–3.86 (m, 1H), 3.79 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.66 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.01–3.89 (m, 3H), 2.66 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 2.29–2.15 (m, 1H), 2.09–1.90 (m, 1H), 1.68 (s, 9), 1.10 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.59 (s, 9H), -0.21 (s, 3H), -0.22 (s, 3H).

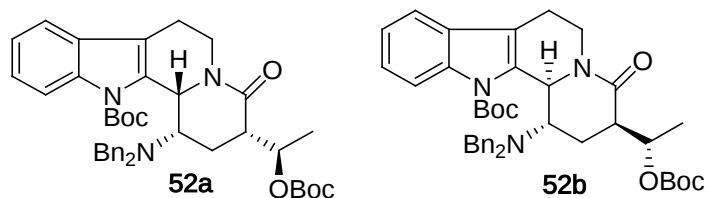
Hydroxylactam 50a



To a solution of glutarimide **49a** (46 mg, 0.065 mmol) in toluene (5.00 mL) under argon atmosphere at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added DIBALH (0.20 mL, 0.20 mmol) and the solution was stirred for 1 hour. MeOH (1.00 mL) and sat. NaHCO_3 (5 mL) were added and the mixture was extracted with EtOAc (3×5 mL). The combined organic phase was dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to give hydroxylactam **50a** as a yellow oil (37.7 mg, 80%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.45 – 7.10 (m, 13H), 4.76 – 4.40 (m, 2H), 4.11 – 3.90

(m, 4H), 3.85 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.52-3.40 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.20-3.03 (m, 1H), 3.01-2.82 (m, 1H), 2.31 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.65 (s, 9H), 0.95 (d, J = 7 Hz, 3H), 0.80 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.05 (s, 3H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) 173.26, 149.69, 135.56, 130.51, 128.64, 128.52, 127.11, 124.36, 122.58, 119.35, 115.20, 83.36, 81.55, 72.10, 58.87, 54.92, 47.38, 42.27, 29.04, 26.71, 23.89, 21.67, 18.93, -4.27, -4.35.



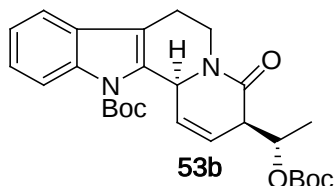


To a solution of tetracyclic indoloquinolizidine **51** (15 mg, 0.032 mmol) in CH₂Cl₂ (5.0 mL) at room temperature under argon atmosphere were added Et₃N (0.22 mL, 0.16 mmol), DMAP (0.4 mg, 0.076 mmol) and Boc₂O (0.37 mL, 0.1604 mmol) and the mixture was stirred for 3 hours. Water (5 mL) and CH₂Cl₂ (3×15 mL) were added. The phases were separated and the organic phase was dried (anh. Na₂SO₄), filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica, hexane) to provide the tetracyclic **52** (**52a** = 1.6 mg, 8%, **52b** = 5.8 mg, 31%) as clear oil.

52a ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 7.45 – 7.18 (m, 13H), 5.49 (m, 1H), 4.20 – 4.40 (m, 2H), 3.88 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 3.65 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 3.50 (dd, *J* = 7.1, 3.0 Hz, 1H), 3.00–2.80 (m, 3H), 2.18–2.05 (m, 1H), 1.89 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.70 (s, 9H), 1.62 (s, 9H), 1.20 (d, *J* = 7 Hz, 3H)

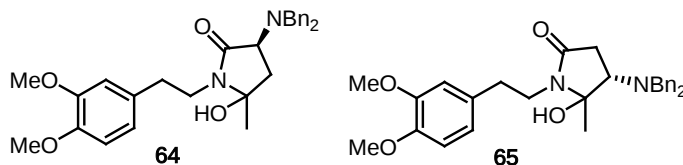
52b ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (brs, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.62 – 7.00 (m, 12H), 5.51 (p, *J* = 7 Hz, 1H), 4.85–4.75 (m, 1H), 4.10 – 3.90 (m, 1H), 3.80 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 3.65 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 3.48 (dd, *J* = 8.5, 3.5 Hz, 1H), 3.26 – 3.16 (m, 1H), 2.98 – 2.82 (m, 3H), 2.50 – 2.36 (m, 1H), 2.10–2.00 (m, 2H), 1.63 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.30 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

Tetracyclic □,□-unsaturated lactam **53b**



To a solution of tetracyclic indoloquinolizidine **52b** (6 mg, 0.011 mmol) in CH₃Cl (1.00 mL) at 0 °C was added *m*-CPBA (3 mg, 0.016 mmol) and the mixture was stirred for 1 hour. Sat. Na₂CO₃ (5 mL) and CH₂Cl₂ (5 mL) were added. The phases were separated and the organic phase was washed with sat. Na₂CO₃ (3×5 mL), dried over anh. Na₂SO₄ filtered and concentrated under reduced pressure to give □,□-unsaturated lactam **53b** as clear oil (3.1 mg, 90%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (brs, 1H), 7.50 – 7.08 (m, 13H), 6.71–6.59 (m, 1H), 5.92 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.30–2.70 (m, 4H), 1.70 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 0.90 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

Hydroxylactams **64** and **65**

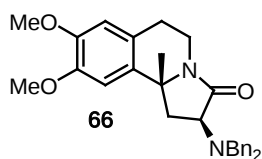


To a solution of succinimide **58** (602 mg, 1.32 mmol) in Et₂O (10 mL) was added freshly prepared MeMgI (MeI 0.57 mL, 9.2 mmol, Mg 1.10 g, 45.8 mmol) at 0 °C and the mixture was stirred for 1h. To this mixture was added dropwise sat. aq. NH₄Cl (20 mL) and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 20 mL). The combined organic layers were dried over anhyd Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, 2:1 hexane/EtOAc) to give a mixture of regioisomeric hydroxylactams **13** (401 mg, 64%) and **14** (133 mg, 21%) as colorless oils after separation with flash chromatography (silica gel, 2:1 hexane/EtOAc);

Hydroxylactam **64**; R_f (2:1 hexane/EtOAc) 0.29; ¹H (300 MHz, CDCl₃) 7.50-7.13 (m, 10H), 6.88-6.62 (m, 3H), 3.91 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 3.62-3.48 (m, 2H), 3.34-3.20 (m, 1H), 2.95 (ddd, *J* = 13.3, 9.4, 6.3 Hz, 1H), 2.80 (ddd, *J* = 13.5, 9.4, 5.8 Hz, 1H), 2.28 (dd, *J* = 13.4, 8.8 Hz, 1H), 1.94 (dd, *J* = 13.4, 8.1 Hz, 1H), 1.27 (s, 3H); ¹³C (75 MHz, CDCl₃) 172.7, 148.9, 147.7, 139.3 (2C), 131.7, 128.8 (4C), 128.3 (4C), 127.1 (2C), 120.9, 112.2, 111.2, 87.0, 59.3 (2C), 55.9 (2C), 54.9, 40.9, 40.2, 34.5, 25.8; [α]_D²⁵ -38.5 (c 1.1, CH₂Cl₂); ν _{max} (film) 3347, 2935, 2836, 1663, 1516, 1263, 1156, 738, 700 cm⁻¹; ESI-HRMS calculated for C₂₉H₃₅N₂O₄ [M+H]⁺ 475.2591, found 475.2592.

Hydroxylactam **65**; R_f (2:1 hexane/EtOAc) 0.16; ¹H (300 MHz, CDCl₃) 7.50-7.21 (m, 10H), 6.79 (s, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.00 (brs, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.75-3.59 (m, 1H), 3.45 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.75-3.59 (m, 1H), 3.45 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 3.41-3.26 (m, 2H), 3.20-2.84 (m, 2H), 2.65 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 2.48 (dd, *J* = 17.8, 8.1 Hz, 1H), 1.20 (s, 3H); ¹³C (75 MHz, CDCl₃) 171.6, 148.8, 147.4, 137.5 (2C), 131.7, 128.7 (4C), 128.6 (4C), 127.6 (2C), 120.8, 112.0, 111.1, 88.5, 61.1, 55.8, 55.7, 54.8 (2C), 41.0, 34.8, 29.6, 25.6; [α]_D²⁵ +18.6 (c 1.0, CH₂Cl₂); ν _{max} (film) 3356, 2935, 2835, 1668, 1516, 1263, 1150, 1029, 700 cm⁻¹; ESI-HRMS calculated for C₂₉H₃₄N₂O₄Na [M+Na]⁺ 497.2411, found 497.2407.

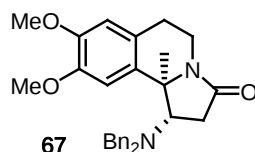
Benzoindolizidine **66**



To a solution of hydroxylactam **64** (371 mg, 0.781 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) at 0 °C was added TMSOTf (0.24 mL, 1.2 mmol) via syringe. The mixture was stirred at this temperature for 3 h. CH₂Cl₂ (10.0 mL) and sat. aq. NaHCO₃ (5 mL) were added and phases were separated. The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over anhyd Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, 2:1 hexane/EtOAc) to give benzoindolizidine **66** (282 mg, 79%) as a colorless oil; R_f (2:1 hexane/EtOAc) 0.48; ¹H (300 MHz, CDCl₃) 7.46 (d, *J* = 7.3 Hz, 4H), 7.39-7.16 (m, 6H), 6.59 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.36 (dd, *J* = 13.1, 6.7 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H), 3.63 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.22 (ddd, *J* = 12.7, 12.5, 4.8 Hz, 1H), 2.95 (ddd, *J* = 16.2, 12.2, 6.9 Hz, 1H), 2.64 (dd, *J* = 13.5, 10.7 Hz, 1H), 2.55 (dd, *J* = 16.5, 4.6 Hz, 1H), 2.23 (dd, *J* = 13.6, 8.1 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H); ¹³C (75 MHz, CDCl₃) 173.6, 148.0, 147.8, 139.6 (2C), 134.3, 128.7 (4C), 128.3 (4C), 127.0 (2C), 125.1, 111.7, 108.3, 59.6, 58.5, 56.1, 55.9, 54.7, 37.7, 34.9,

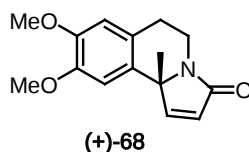
31.8, 27.3; [α]_D²⁵ +85.9 (c 1.1, CH₂Cl₂); ν_{max} (film) 2933, 2843, 1685, 1514, 1262, 1217, 746, 699 cm⁻¹; ESI-HRMS calculated for C₂₉H₃₂N₂O₃Na [M+Na]⁺ 479.2305, found 479.2307.

Benzoindolizidine **67**



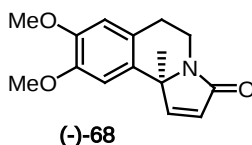
To a solution of hydroxylactam **65** (101 mg, 0.213 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) at 0 °C was added TMSOTf (82 μ L, 0.426 mmol) via syringe. The mixture was stirred at this temperature for 3 h. CH₂Cl₂ (10.0 mL) and sat. aq. NaHCO₃ (5 mL) were added and phases were separated. The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over anhyd Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, 2:1 hexane/EtOAc) to provide benzoindolizidine **67** (80 mg, 82%) as a colorless oil; R_f (1:1 hexane/EtOAc) 0.63; ^1H (300 MHz, CDCl₃) 7.44 (d, *J* = 7.1 Hz, 4H), 7.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 4H), 7.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.30 (dd, *J* = 12.5, 6.0 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 14.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (dd, *J* = 8.4, 7.0 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.57 (d, *J* = 14.2 Hz, 2H), 3.10 (ddd, *J* = 12.5, 12.2, 4.0 Hz, 1H), 2.95 (ddd, *J* = 15.6, 12.2, 6.5 Hz, 1H), 2.64 (dd, *J* = 17.0, 6.9 Hz, 1H), 2.54 (dd, *J* = 15.9, 3.7 Hz, 1H), 2.13 (dd, *J* = 17.0, 8.5 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H); ^{13}C (75 MHz, CDCl₃) 173.2, 147.7, 147.6, 138.6 (2C), 134.6, 128.7 (4C), 128.6 (4C), 127.3 (2C), 124.4, 111.6, 107.8, 64.9, 63.7, 55.8 (2C), 55.8, 55.3, 34.7, 30.1, 27.4, 24.1; [α]_D²⁵ +18.8 (c 2.4, CHCl₃); ν_{max} (film) 2930, 2852, 1693, 1513, 1455, 1260, 1213, 749, 700 cm⁻¹; ESI-HRMS calculated for C₂₉H₃₂N₂O₃Na [M+Na]⁺ 479.2305, found 479.2308.

Enamide (+)-**68**



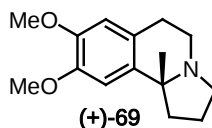
To a solution of benzoindolizidine **66** (260 mg, 0.569 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) at 0 °C was added *m*-CPBA (210 mg, 0.854 mmol) and the mixture was stirred for 1 h. To this mixture was added sat. aq. Na₂CO₃ (10 mL) and the mixture was stirred for 15 min. The phases were separated and the organic layer was dried over anhyd Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, 2:1 hexane/EtOAc) to give enamide (+)-**68** (111 mg, 75%) as a colorless oil; R_f (1:1 hexane/EtOAc) 0.15; ^1H (300 MHz, CDCl₃) 7.36 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.12 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.44 (dd, *J* = 13.3, 6.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.25 (ddd, *J* = 13.2, 12.0, 4.4 Hz, 1H), 2.95 (ddd, *J* = 16.1, 11.9, 6.5 Hz, 1H), 2.67 (dd, *J* = 15.9, 4.0 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H); ^{13}C (75 MHz, CDCl₃) 170.2, 153.2, 148.2, 147.8, 129.3, 125.3, 125.1, 112.1, 109.1, 65.6, 56.2, 55.9, 34.6, 29.2, 26.8 [α]_D²⁵ +149.8 (c 1.3, CHCl₃); ν_{max} (film) 3056, 2931, 1712, 1686, 1269, 1262, 754, 704 cm⁻¹; ESI-HRMS calculated for C₁₅H₁₇NO₃Na [M+Na]⁺ 282.1101, found 282.1101.

Enamide (-)-**68**



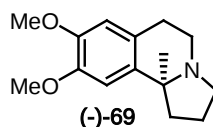
To a solution of benzoindolizidine **67** (62 mg, 0.136 mmol) in CH_2Cl_2 (7 mL) at 0 °C was added *m*-CPBA (168 mg, 0.680 mmol) and the mixture was stirred for 1 h. To this mixture was added sat. aq. Na_2CO_3 (10 mL) and the mixture was stirred for 15 min. The phases were separated and the organic layer was dried over anhyd Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, 2:1 hexane/EtOAc) to give enamide (-)-**68** (22 mg, 62%) as a colorless oil; $[\alpha]_{25}^{25}$ -114.7 (c 0.7, CHCl_3). All spectral data are identical with those of (+)-**68**.

Methyl analog of crispine A (+)-69



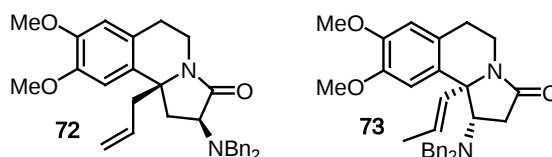
A mixture of enamide (+)-**68** (95 mg, 0.366 mmol) and Palladium on activated carbon (10%, 9.5 mg) in methanol under an atmosphere of hydrogen gas (balloon) was stirred for 1 h at room temperature. The mixture was filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, 2:1 hexane/EtOAc) to give the corresponding lactam (96 mg, quantitative) as a colorless oil; R_f (1:1 hexane/EtOAc) 0.40; ^1H (300 MHz, CDCl_3) 6.58 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.29 (ddd, J = 13.1, 6.4, 1.1 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.07 (dddd, J = 13.1, 12.1, 4.6, 1.0 Hz, 1H), 2.87 (ddd, J = 15.9, 12.1, 6.5 Hz, 1H), 2.67 (dd, J = 16.3, 3.9 Hz, 1H), 2.66-2.54 (m, 1H), 2.48-2.31 (2, 2H), 2.09 (dd, J = 21.9, 11.0 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) 172.3, 148.1, 147.8, 134.7, 124.5, 111.6, 107.9, 61.0, 56.1, 55.9, 34.7, 34.1, 30.7, 28.1, 27.3; $[\alpha]_{25}^{25}$ +111.4 (c 4.6, CHCl_3); ν_{max} (film) 2966, 2936, 1721, 1682, 1515, 1241, 1213, 856 cm^{-1} ; ESI-HRMS calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 284.1257, found 284.1257. The lactam (85 mg, 0.325 mmol) was dissolved in THF (7 mL) and LiAlH_4 (37 mg, 0.975 mmol) was added. The mixture was heated to reflux under argon atmosphere for 6 h. To the reaction mixture were added sat. aq. NaHCO_3 (5 mL) and EtOAc (10.0 mL) and phases were separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over anhyd Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, 2:1 hexane/EtOAc) to give methyl analog of crispine A (+)-**69** (57 mg, 71%) as a colorless oil; R_f (10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) 0.43; ^1H (300 MHz, CDCl_3) 6.64 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.25 (ddd, J = 13.2, 11.0, 4.5 Hz, 1H), 3.17-3.05 (m, 2H), 2.97 (ddd, J = 16.4, 10.9, 5.6 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 17.2, 8.1 Hz, 1H), 2.51 (ddd, J = 16.3, 3.6, 3.1 Hz, 1H), 2.21-2.07 (m, 2H), 1.88 (dddd, J = 15.6, 12.2, 7.8, 7.8 Hz, 1H), 1.75-1.62 (m, 1H), 1.48 (s, 3H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) 147.8, 147.3, 135.1, 125.5, 111.2, 109.6, 63.1, 56.2, 55.9, 50.4, 43.0, 40.2, 29.8, 23.4, 22.2; $[\alpha]_{25}^{25}$ +32.5 (c 2.0, CHCl_3); ν_{max} (film) 2962, 1518, 1227, 1073, 873 cm^{-1} ; ESI-HRMS calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 248.1645, found 248.1648.

Methyl analog of crispine A (-)-69



A mixture of enamide (+)-**68** (12 mg, 46 μ mol) and Palladium on activated carbon (10%, 1.2 mg) in methanol under an atmosphere of hydrogen gas (balloon) was stirred for 1 h at room temperature. The mixture was filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, 2:1 hexane/EtOAc) to give the corresponding lactam (12 mg, 95%) as a colorless oil. The spectral data of this lactam are identical with those of the lactam derived from (+)-**68**. The Lactam (11 mg, 42 μ mol) was dissolved in THF (3 mL) and LiAlH_4 (4 mg, 0.105 mmol) was added. The mixture was heated to reflux under argon atmosphere for 6 h. To the reaction mixture were added sat. aq. NaHCO_3 (5 mL) and EtOAc (10.0 mL) and phases were separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over anhyd Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, 2:1 hexane/EtOAc) to give methyl analog of crispine A (-)-**69** (8 mg, 73%) as a colorless oil; $[\alpha]_{25}^{25}$ -26.4 (c 0.8, CHCl_3). All spectral data of (-)-**69** are identical to those of (+)-**69**.

C10b-allyl benzoindolizidines **72** and **73**

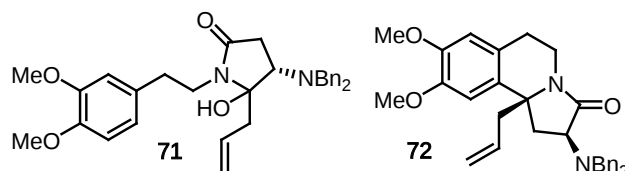


To a solution of succinimide **58** (417 mg, 0.909 mmol) in Et_2O (10 mL) was added freshly prepared allylMgBr (Allyl bromide 0.23 mL, 2.73 mmol, Mg 199 mg, 8.29 mmol) at -78°C and the mixture was stirred for 1h. To this mixture was added dropwise sat. aq. NH_4Cl (20 mL) and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 20 mL). The combined organic layers were dried over anhyd Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, 2:1 hexane/EtOAc) to give a mixture of hydroxylactams **70** and **71** (373 mg, 82%) as a colorless oil. To a solution of this mixture of hydroxylactams **70** and **71** in CH_2Cl_2 (10 mL) at 0°C was added TMSOTf (0.24 mL, 1.24 mmol) via syringe. The mixture was stirred at this temperature for 3 h. CH_2Cl_2 (10.0 mL) and sat. aq. NaHCO_3 (5 mL) were added and phases were separated. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over anhyd Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, 2:1 hexane/EtOAc) to provide C10b-allyl benzoindolizidine **72** along with its isomerized alkene (249 mg, 57%) as a colorless oils and benzoindolizidine **73** (70 mg, 16%)

C10b-allyl benzoindolizidines **73**; R_f (2:1 hexane/EtOAc) 0.20; ^1H (300 MHz, CDCl_3) 7.42 (s, 1H), 7.40-7.19 (m, 10H), 6.56 (s, 1H), 5.86 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 5.37 (dq, $J=15.5, 6.5$ Hz, 1H), 4.27 (ddd, $J=13.0, 5.1, 1.1$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J=14.1$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (dd, $J=9.5, 8.3$ Hz, 1H), 3.57 (d, $J=14.2$ Hz, 2H), 3.00 (ddd, $J=12.2, 12.0, 4.1$ Hz, 1H), 2.90 (ddd, $J=13.0, 11.9, 6.0$ Hz, 1H), 2.69-2.55 (m, 1H), 2.54 (dd, $J=16.4, 9.8$ Hz, 1H), 2.05 (dd, $J=16.5, 8.0$ Hz, 1H), 1.62 (d, $J=6.5$ Hz, 3H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) 172.3, 147.8, 147.6, 138.4 (2C), 131.9, 131.2, 128.8 (4C), 128.4 (4C), 127.3 (2C), 126.1,

125.0, 111.6, 108.7, 67.4, 67.0, 56.0, 55.8, 55.1 (2C), 34.6, 30.3, 28.0, 17.8; $[\alpha]_{25}^{25} +26.8$ (c 3.6, CHCl₃); μ_{max} (film) 2933, 2853, 1694, 1514, 1258, 1108, 750, 700 cm⁻¹; C₃₁H₃₄N₂O₃Na [M+Na]⁺ 505.2462, found 505.2461.

Hydroxylactam **71** and C10b-allyl benzoindolizidines **72**

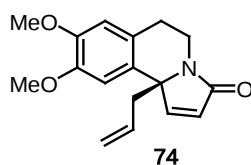


To a solution of this mixture of hydroxylactams **70** and **71** (230 mg, 0.459 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) at 0 °C was added BF₃·OEt₂ (0.11 mL, 0.92 mmol) via syringe. The mixture was stirred at this temperature for 3 h. CH₂Cl₂ (10.0 mL) and sat. aq. NaHCO₃ (5 mL) were added and phases were separated. The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over anhyd Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, 2:1 hexane/EtOAc) to provide C10b-allyl benzoindolizidine **72** (137 mg, dr = 4:1, 62%) as a colorless oils and unreacted hydroxylactam **71** (40 mg, 17%) as a colorless oils.

Hydroxylactam **71**; R_f (2:1 hexane/EtOAc) 0.21; ^1H (300 MHz, CDCl₃) 7.50-7.21 (m, 10H), 6.79 (s, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.30 (brs, 1H), 5.22 (ddd, *J* = 16.0, 10.9, 7.2 Hz, 1H), 4.80 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.69 (ddd, *J* = 13.2, 8.6, 5.4 Hz, 1H), 3.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.39 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 3.05-2.82 (m, 2H), 2.62 (d, *J* = 17.9 Hz, 1H), 2.41 (dd, *J* = 18.1, 8.3 Hz, 1H), 2.35-2.15 (m, 2H); ^{13}C (75 MHz, CDCl₃) 171.9, 148.8, 147.5, 137.4 (2C), 131.6, 128.9 (4C), 127.7 (2C), 127.5, 120.8, 119.3, 112.0, 111.1, 89.6, 64.0, 57.9, 55.9 (2C), 55.8, 54.8, 42.8, 41.2, 34.9, 29.7; $[\alpha]_{25}^{25} +12.5$ (c 3.0, CHCl₃); μ_{max} (film) 3331, 3029, 2937, 2834, 1687, 1516, 1263, 1144, 1029, 700 cm⁻¹; ESI-HRMS calculated for C₃₁H₃₆N₂O₄Na [M+Na]⁺ 523.2567, found 523.2563.

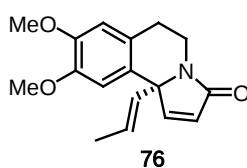
C10b-allyl benzoindolizidine **72**; R_f (2:1 hexane/EtOAc) 0.33; ^1H (300 MHz, CDCl₃) 7.46 (d, *J* = 7.1 Hz, 4H), 7.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 7.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.75 (dddd, *J* = 14.9, 8.8, 6.0, 6.0 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 13.2, 6.9 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 13.9 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (d, *J* = 13.9 Hz, 2H), 3.59 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.24 (ddd, *J* = 12.8, 12.2, 5.0 Hz, 1H), 2.99 (ddd, *J* = 16.4, 12.1, 7.3 Hz, 1H), 2.67 (dd, *J* = 14.4, 5.7 Hz, 1H), 2.56 (dd, *J* = 16.3, 4.6 Hz, 1H), 2.57-2.35 (m, 3H); ^{13}C (75 MHz, CDCl₃) 174.5, 148.1, 147.5, 139.8 (2C), 133.3, 132.2, 128.7 (4C), 128.3 (4C), 126.9 (2C), 125.5, 119.9, 111.8, 108.5, 60.6, 59.4, 56.2, 55.9, 54.9 (2C), 46.7, 35.0, 33.0, 26.9; $[\alpha]_{25}^{25} +48.7$ (c 1.2, CHCl₃); μ_{max} (film) 2929, 2853, 1683, 1516, 1455, 1259, 747, 700 cm⁻¹; ESI-HRMS calculated for C₃₁H₃₄N₂O₃Na [M+Na]⁺ 505.2462, found 505.2461.

Enamide **74**



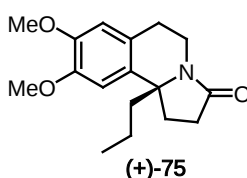
To a solution of C10b-allyl benzoindolizidine **72** (83 mg, 0.173 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) at 0 °C was added *m*-CPBA (45 mg, 0.259 mmol) and the mixture was stirred for 1 h. To this mixture was added sat. aq. Na₂CO₃ (10 mL) and the mixture was stirred for 15 min. The phases were separated and the organic layer was dried over anhyd Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, 2:1 hexane/EtOAc) to give enamide **74** (31 mg, 63%) as a colorless oil; *R*_f (1:1 hexane/EtOAc) 0.29; ¹H (300 MHz, CDCl₃) 7.28 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.18 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.54 (dddd, *J* = 16.9, 9.6, 7.2, 7.2 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.45 (dd, *J* = 13.4, 6.5 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.26 (ddd, *J* = 13.2, 11.9, 4.6 Hz, 1H), 2.96 (ddd, *J* = 16.2, 11.7, 6.7 Hz, 1H), 2.79-2.64 (m, 3H); ¹³C (75 MHz, CDCl₃) 170.7, 151.5, 148.3, 147.6, 131.2, 128.4, 126.3, 125.6, 119.1, 112.1, 109.2, 68.0, 56.2, 55.9, 43.3, 34.8, 29.0; [α]_D²⁵ +150.3 (c 1.6, CHCl₃); ²max (film) 2938, 1685, 1516, 1257, 1228, 810 cm⁻¹; ESI-HRMS calculated for C₁₇H₁₉NO₃Na [M+Na]⁺ 308.1257, found 308.1266.

Enamide **76**



To a solution of C10b-allyl benzoindolizidine **73** (206 mg, 0.428 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) at 0 °C was added *m*-CPBA (738 mg, 4.28 mmol) and the mixture was stirred for 36 h. To this mixture was added sat. aq. Na₂CO₃ (10 mL) and the mixture was stirred for 15 min. The phases were separated and the organic layer was dried over anhyd Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, 2:1 hexane/EtOAc) to give enamide **76** (66 mg, 55%) as a colorless oil; *R*_f (1:1 hexane/EtOAc) 0.25; ¹H (300 MHz, CDCl₃) 7.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.14 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.50-5.40 (m, 2H), 4.33 (ddd, *J* = 13.2, 6.7, 1.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.21 (ddd, *J* = 13.1, 11.5, 4.8 Hz, 1H), 2.95 (ddd, *J* = 16.4, 11.3, 6.5 Hz, 1H), 2.67 (ddd, *J* = 16.0, 4.7, 1.5 Hz, 1H), 1.70 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H); ¹³C (75 MHz, CDCl₃) 170.1, 151.5, 148.4, 147.4, 131.1, 129.1, 126.5, 126.4, 125.3, 112.0, 110.4, 69.4, 56.2, 55.9, 34.6, 29.0, 17.7; [α]_D²⁵ -76.4 (c 0.6, CHCl₃); ²max (film) 2938, 1686, 1516, 1265, 735 cm⁻¹; ESI-HRMS calculated for C₁₇H₂₀NO₃ [M+H]⁺ 286.1438, found 286.1431.

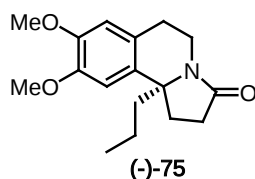
(+)-(R)-10b-propyl-3-oxocrispine A (+)-**75**



A mixture of enamide **74** (20 mg, 70.1 μmol) and Palladium on activated carbon (10%, 2 mg) in methanol under an atmosphere of hydrogen gas (balloon) was stirred for 1 h at room temperature. The mixture was filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, 2:1 hexane/EtOAc) to give (+)-(R)-10b-propyl-3-oxocrispine A (+)-**75** (19 mg, 92%) as a colorless oil; *R*_f (1:1 hexane/EtOAc) 0.15; ¹H (300 MHz, CDCl₃) 7.28 (s, 2H), 4.31 (ddd, *J* = 13.1, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.09 (ddd, *J* = 13.0, 11.9, 4.8 Hz, 1H), 2.91 (ddd, *J* = 15.9, 12.0, 6.8 Hz, 1H), 2.67 (dd, *J* = 16.1, 3.8 Hz, 1H), 2.59 (dd, *J* = 16.8, 9.1 Hz, 1H), 2.51-2.41 (m, 1H), 2.39

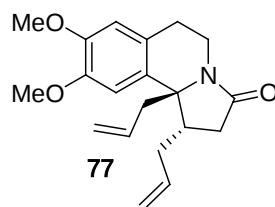
(ddd, $J=12.0, 10.4, 2.2$ Hz, 1H), 2.25-2.10 (m, 2H), 1.91-1.72 (m, 2H), 1.50-1.20 (m, 2H), 0.91 (t, $J=7.2$ Hz, 1H); ^1C (75 MHz, CDCl_3) 173.2, 147.9, 147.8, 135.0, 124.6, 111.6, 108.1, 63.9, 56.2, 55.9, 44.4, 34.5, 32.1, 31.3, 27.7, 17.5, 14.3; $[\alpha]_{25}^{25} +126.5$ (c 1.8, CHCl_3); λ_{max} (film) 2960, 2934, 1682, 1515, 1259, 1022, 800 cm^{-1} ; ESI-HRMS calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 312.1570, found 312.1573.

(-)-(S)-10b-propyl-3-oxocrispine A (-)-75



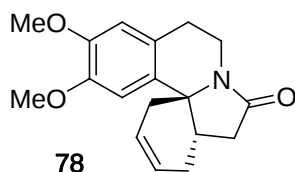
A mixture of enamide **76** (20 mg, 70.1 μmol) and Palladium on activated carbon (10%, 2 mg) in methanol under an atmosphere of hydrogen gas (balloon) was stirred for 1 h at room temperature. The mixture was filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, 2:1 hexane/EtOAc) to give (-)-(S)-10b-propyl-3-oxocrispine A (-)-75 (19 mg, 95%) as a colorless oil; $[\alpha]_{25}^{25} -143.3$ (c 1.6, CHCl_3). All spectral data of (-)-75 are identical to those of (+)-75.

(1S,10bR)-1,10b-diallyl-1,2,5,6-tetrahydro-8,9-dimethoxy-pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-3(10bH)-one (77)



To a solution of enamide **74** (67 mg, 0.234 mmol) in Et_2O (5 mL) was added freshly prepared AllylMgBr (Allyl bromide 80 μL , 0.935 mmol, Mg 113 mg, 4.68 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$ and the mixture was stirred for 16h. To this mixture was added dropwise sat. aq. NH_4Cl (20 mL) and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 20 mL). The combined organic layers were dried over anhyd Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, 2:1 hexane/EtOAc) to give the bis-allylbenzoindolizidine **77** (47 mg, 62%) as a colorless oil; R_f (1:1 hexane/EtOAc) 0.29; ^1H (300 MHz, CDCl_3) 6.61 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.69 (dddd, $J=16.6, 10.0, 8.6, 6.2$ Hz, 1H), 5.54 (dddd, $J=16.3, 10.2, 8.4, 5.6$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J=16.9$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J=17.0$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J=13.6, 8.5$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.12 (ddd, $J=16.3, 12.5, 3.5$ Hz, 1H), 2.89-2.57 (m, 5H), 2.47 (ddd, $J=10.8, 7.4, 3.3$ Hz, 1H), 2.32 (d, $J=17.0$ Hz, 1H), 2.05-1.84 (m, 1H), 1.59-1.38 (m, 1H); ^1C (75 MHz, CDCl_3) 172.5, 147.8, 147.8, 135.2, 133.3, 128.4, 127.3, 119.3, 117.6, 111.7, 109.6, 67.3, 56.3, 55.8, 44.9, 42.3, 36.1, 35.6 (2C), 28.9; $[\alpha]_{25}^{25} +137.8$ (c 1.4, CHCl_3); λ_{max} (film) 2934, 2854, 1681, 1516, 1225, 1101, 1028, 803 cm^{-1} ; ESI-HRMS calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 328.1907, found 328.1908.

(4aS,13bR)-4a,5,8,9-tetrahydro-11,12-dimethoxy-1H-indolo[1-a]isoquinolin-6(4H)-one (78)



To a solution of bis-allylbenzoindolizidine **77** (17 mg, 52.7 μ mol) in CH_2Cl_2 (2 mL) was added Grubbs' 2nd generation catalyst (2 mg, 3 μ mol) and the mixture was stirred at room temperature under argon atmosphere for 16 h. The mixture was filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, 2:1 hexane/EtOAc) to give *Erythrinane* core **78** (14 mg, 92%) as a colorless oil; R_f (1:1 hexane/EtOAc) 0.37; ^1H (300 MHz, CDCl_3) 7.10 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.09 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 5.92 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.18 (dd, $J = 12.7, 6.8$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.36-3.19 (m, 1H), 3.15 (ddd, $J = 12.4, 12.0, 4.3$ Hz, 1H), 2.69-2.50 (m, 5H), 2.49 (dd, $J = 15.7, 4.2$ Hz, 1H), 2.31 (dd, $J = 15.7, 5.5$ Hz, 1H), 1.99-1.80 (m, 1H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) 177.3, 147.9, 146.8, 145.8, 130.1, 129.8, 128.1, 127.5, 128.1, 127.3, 126.9, 127.8, 112.1, 111.3, 110.1, 109.3, 61.2, 55.5, 54.9, 55.5, 54.8, 41.9, 40.4, 39.7, 36.5, 35.7, 35.4, 34.1, 27.3, 28.1, 26.5, 25.7; $[\alpha]_{25}^{20} +144.3$ (c 1.0, CHCl_3); n_{max} (film) 2962, 2910, 2851, 1698, 1513, 1261, 1101, 1036, 797 cm^{-1} ; ESI-HRMS calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 322.1414, found 322.1419.

¹H NMR and ¹³C NMR spectra of compounds

		Page
Compound 8	¹ H NMR spectrum	69
Compound 9	¹ H NMR spectrum.....	70
Compound 2	¹ H NMR spectrum	71
Compound 3	¹ H NMR spectrum.....	72
Compound 4	¹ H NMR spectrum	73
Compound 10	¹ H NMR spectrum.....	74

Compound 18	^1H NMR spectrum	75
Compound 44	^1H NMR spectrum.....	76
	^{13}C NMR spectrum.....	77
Compound 45	^1H NMR spectrum.....	78
Compound 14a	^1H NMR spectrum	79
	^{13}C NMR spectrum	80
Compound 14b	^1H NMR spectrum	81
	^{13}C NMR spectrum	82
Compound 14Boc	^1H NMR spectrum.....	83
	^{13}C NMR spectrum	84
Compound 15	^1H NMR spectrum.....	85
	^{13}C NMR spectrum	86
Compound 44Boc	^1H NMR spectrum	87
Compound 48	^1H NMR spectrum.....	88
	^{13}C NMR spectrum.....	89
Compound(+)-25	^1H NMR spectrum.....	90
	^{13}C NMR spectrum.....	91
Compound(-)-25	^1H NMR spectrum.....	92
	^{13}C NMR spectrum.....	93
Compound 28a	^1H NMR spectrum.....	94
Compound 28b	^1H NMR spectrum.....	95
Silyl enol ether45	^1H NMR spectrum.....	96

Compound 26a	^1H NMR spectrum.....	97
	^{13}C NMR spectrum.....	98
Compound 26b	^1H NMR spectrum.....	99
	^{13}C NMR spectrum.....	100
Compound 27a	^1H NMR spectrum.....	101
	^{13}C NMR spectrum.....	102
Compound 27b	^1H NMR spectrum.....	103
	^{13}C NMR spectrum.....	104
Compound 29a	^1H NMR spectrum.....	105
Compound 29b	^1H NMR spectrum.....	106
Compound 30	^1H NMR spectrum.....	107
Compound 36	^1H NMR spectrum.....	108
Compound 37a	^1H NMR spectrum.....	109
Compound 37b	^1H NMR spectrum.....	110
Compound 34a	^1H NMR spectrum.....	111
	^{13}C NMR spectrum.....	112
Compound 34b	^1H NMR spectrum.....	113
	^{13}C NMR spectrum.....	114
Compound 35a	^1H NMR spectrum.....	115
	^{13}C NMR spectrum.....	116
Compound 35b	^1H NMR spectrum.....	117
	^{13}C NMR spectrum.....	118

Compound 44a	^1H NMR spectrum.....	119
	^{13}C NMR spectrum.....	120
Compound 44b	^1H NMR spectrum.....	121
	^{13}C NMR spectrum.....	122
	^{13}C NMR spectrum.....	123
Compound 26b	^1H NMR spectrum.....	124
	^{13}C NMR spectrum.....	125
Compound 27a	^1H NMR spectrum.....	125
	^{13}C NMR spectrum.....	127
Compound 27b	^1H NMR spectrum.....	128
	^{13}C NMR spectrum.....	129
Compound 29a	^1H NMR spectrum.....	130
Compound 29b	^1H NMR spectrum.....	131
Compound 30	^1H NMR spectrum.....	132
Compound 36	^1H NMR spectrum.....	133
Compound 37a	^1H NMR spectrum.....	134
Compound 37b	^1H NMR spectrum.....	135
Compound 34a	^1H NMR spectrum.....	136
	^{13}C NMR spectrum.....	137
Compound 34b	^1H NMR spectrum.....	138
	^{13}C NMR spectrum.....	139
Compound 35a	^1H NMR spectrum.....	140

¹³ C NMR spectrum.....	141
Compound 35b ¹ H NMR spectrum.....	142
¹³ C NMR spectrum.....	143
Compound 44a ¹ H NMR spectrum.....	144
¹³ C NMR spectrum.....	145
Compound 26b ¹ H NMR spectrum.....	146
¹³ C NMR spectrum.....	147
Compound 27a ¹ H NMR spectrum.....	148
¹³ C NMR spectrum.....	149
Compound 27b ¹ H NMR spectrum.....	150
¹³ C NMR spectrum.....	151
Compound 29a ¹ H NMR spectrum.....	152
Compound 29b ¹ H NMR spectrum.....	153
Compound 30 ¹ H NMR spectrum.....	154
Compound 36 ¹ H NMR spectrum.....	155
Compound 37a ¹ H NMR spectrum.....	156
Compound 37b ¹ H NMR spectrum.....	157
Compound 34a ¹ H NMR spectrum.....	158
¹³ C NMR spectrum.....	159
Compound 34b ¹ H NMR spectrum.....	159
¹³ C NMR spectrum.....	160
Compound 35a ¹ H NMR spectrum.....	161

	¹³ C NMR spectrum.....	162
Compound 34b	¹ H NMR spectrum.....	163
	¹³ C NMR spectrum.....	164
Compound 35a	¹ H NMR spectrum.....	165
	¹³ C NMR spectrum.....	166

F10-19

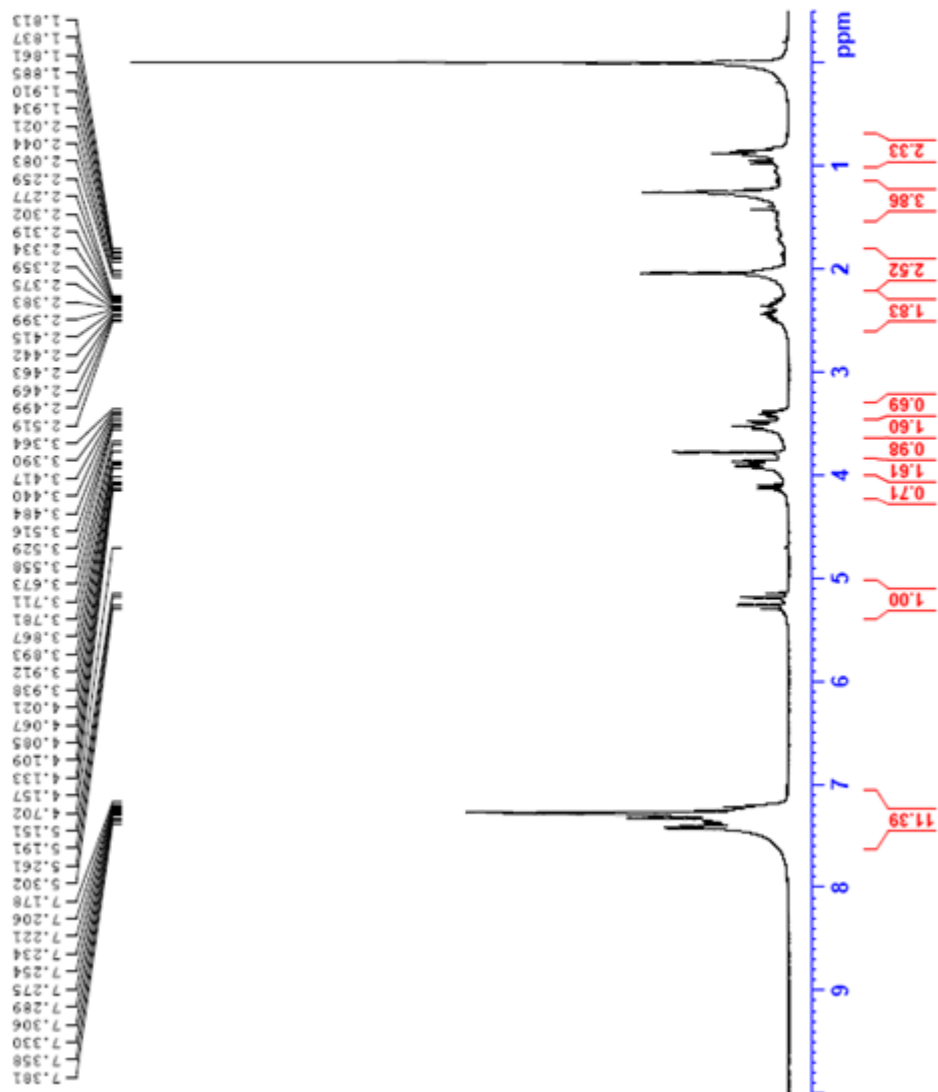


Current Data Parameters
NAME Ceas100001-1
EXPNO 1
PROCNO 1

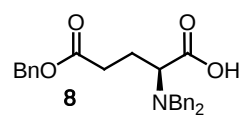
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 201004
Time 10.54
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBO BB-1H
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SWH 6172.839 Hz
FIDRES 0.18380 Hz
AQ 2.654280 sec
RG 203.2
IN 81.000 uses
DE 6.00 uses
TE 300.0 K
D1 1.0000000 sec

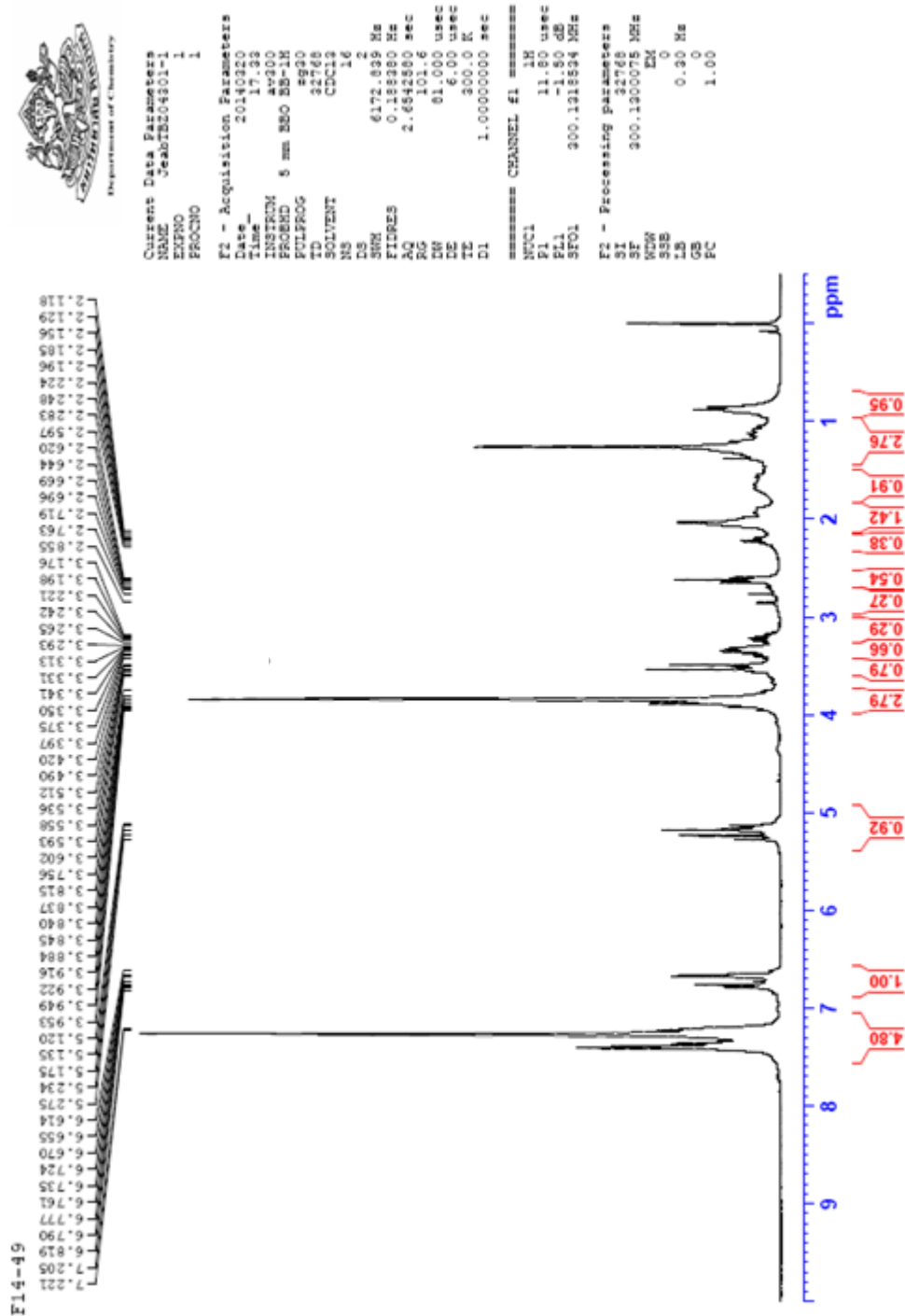
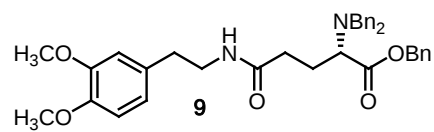
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 11.60 uses
PL1 -1.50 dB
SFO1 300.131834 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 300.130076 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



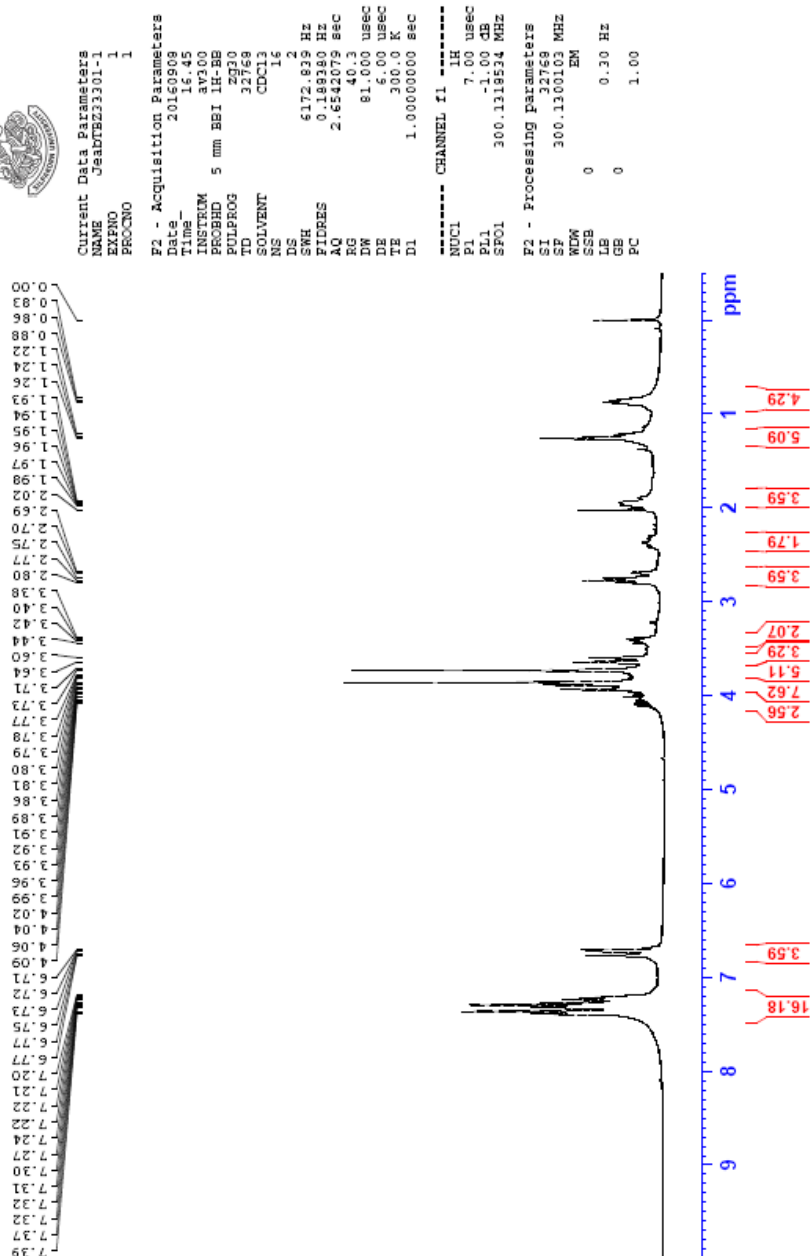
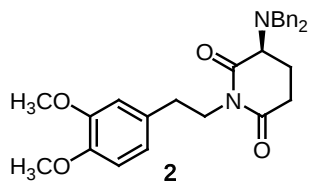
¹H NMR spectrum of Glutamate 8





¹H NMR spectrum of Compound 9

imide f10-28



Current Data Parameters
NAME JsaadTB223301-1
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20160909
Time 16.45
INSTRUM av300
PROBHD 5 mm BBI 1H-BB
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SWH 6172.832 Hz
FIDRES 0.188380 Hz
AQ 2.6544079 sec
RG 40.3
DW 81.000 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec

----- CHANNEL f1 -----
NUC1 1H
P1 7.00 usec
PL1 -1.00 dB
SFO1 300.1318534 MHz

F2 - Processing Parameters
SI 32768
SF 300.1300103 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



Current Data Parameters
NAME Jamb1206201-2
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

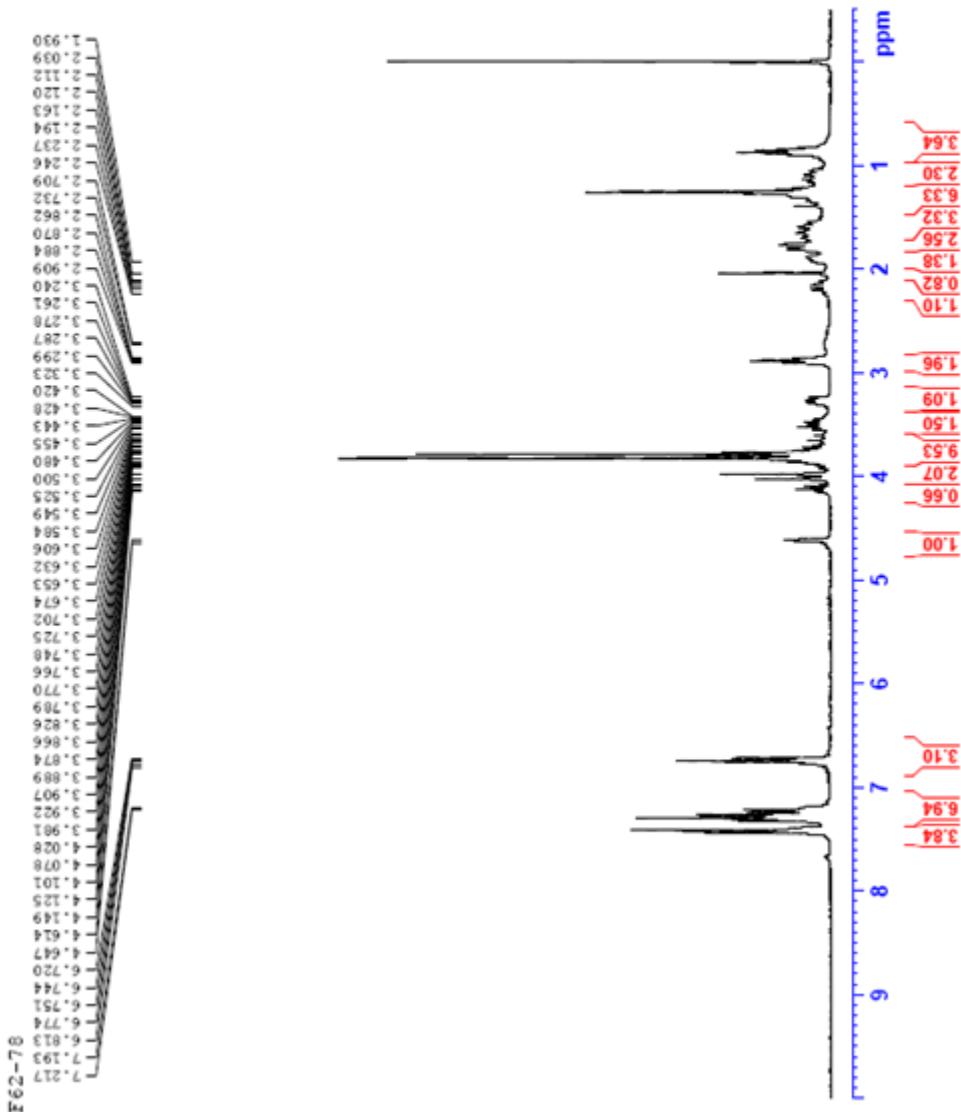
Date_ 20140430
Time 16.48
INSTRUM av-300
PROBHD 5 mm BBO BB-1H
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SWH 6172.839 Hz
FIDRES 0.181260 Hz
AQ 2.654580 sec
RG 1137
PC 81.00 usec
DE 8.00 usec
TE 300.0 K
D1 1.0000000 sec

===== CHANNEL f1 =====

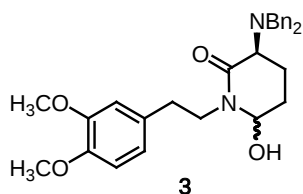
NUC1 1H
P1 11.80 usec
PL1 -1.80 dB
SFO1 300.131834 MHz

F2 - Processing Parameters

SI 32768
SF 300.130061 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



¹H NMR spectrum of Compound 3



F11-20



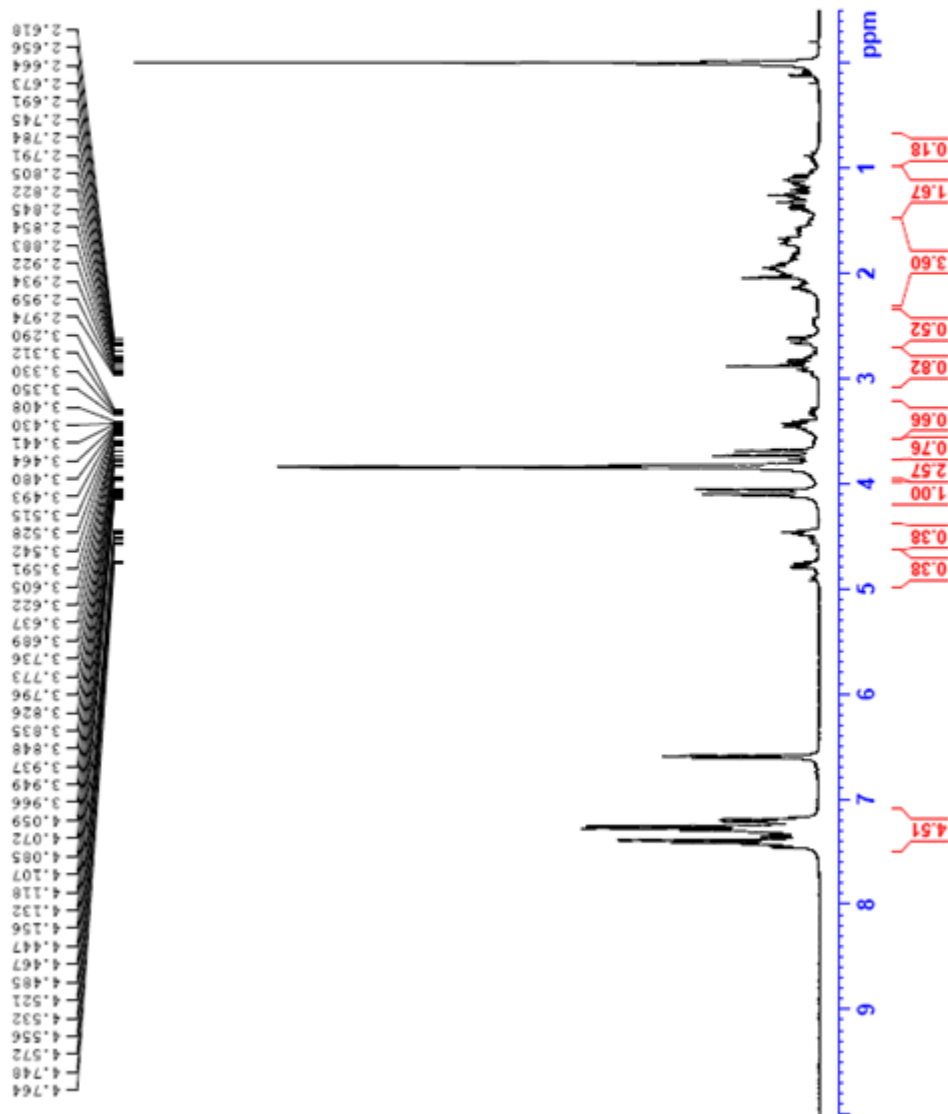
Department of Chemistry

Current Data Parameters
NAME JeabTS020701-1
EXPNO 1
PROCNO 1

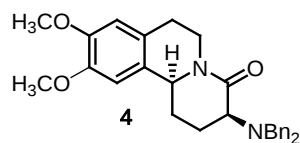
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20131204
Time 17.49
INSTRUM ag300
PROBHD 5 mm BBO BB-M
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SWH 6172.858 Hz
FIDRES 0.163300 Hz
AQ 2.654300 sec
RG 257.4
EW 81.000 uses
EE 6.000 uses
TE 300.0 K
D1 1.0000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 11.80 uses
PL1 -1.80 dB
SFO1 300.131834 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 300.130045 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.00 Hz
GB 0
PC 1.00



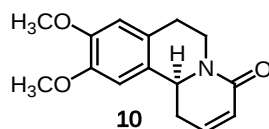
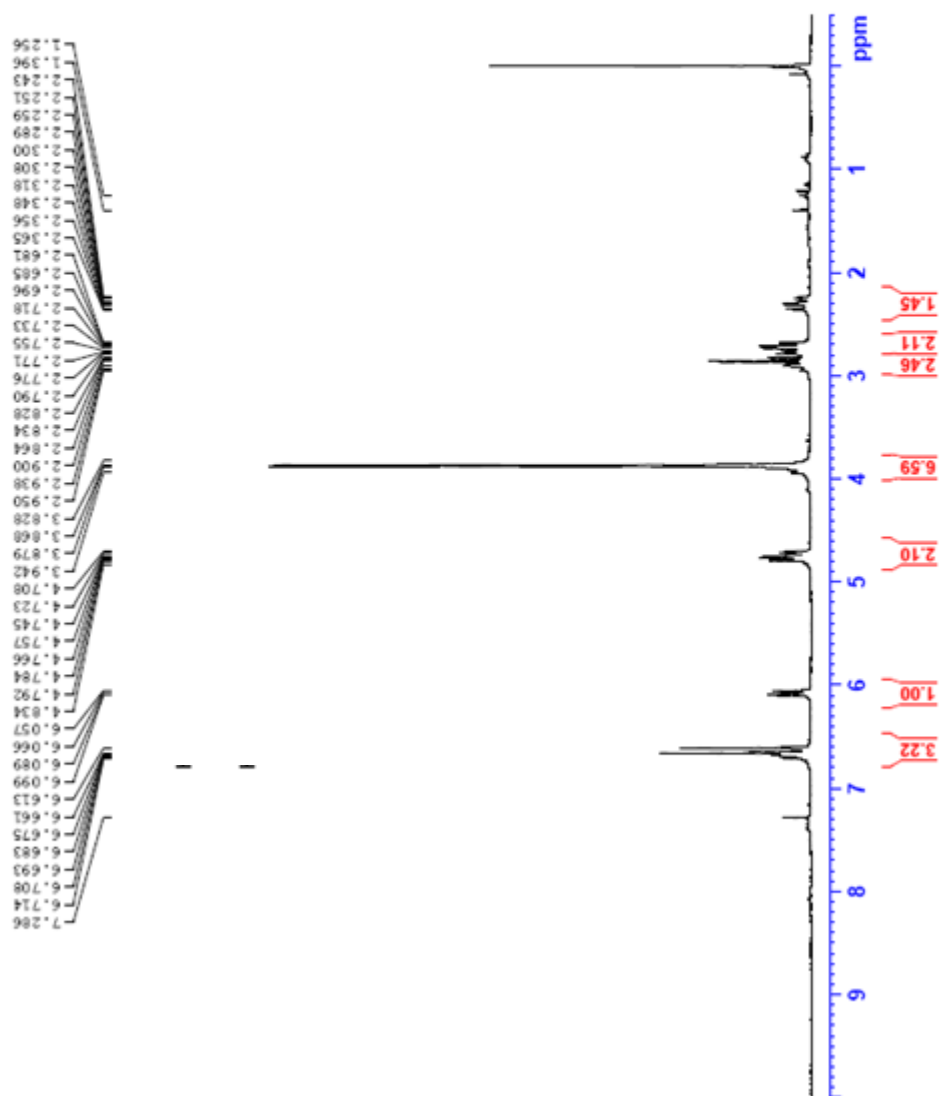
¹H NMR spectrum of Compound 4



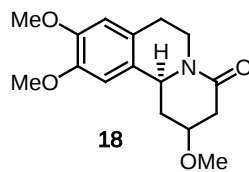
F1-F4-F4



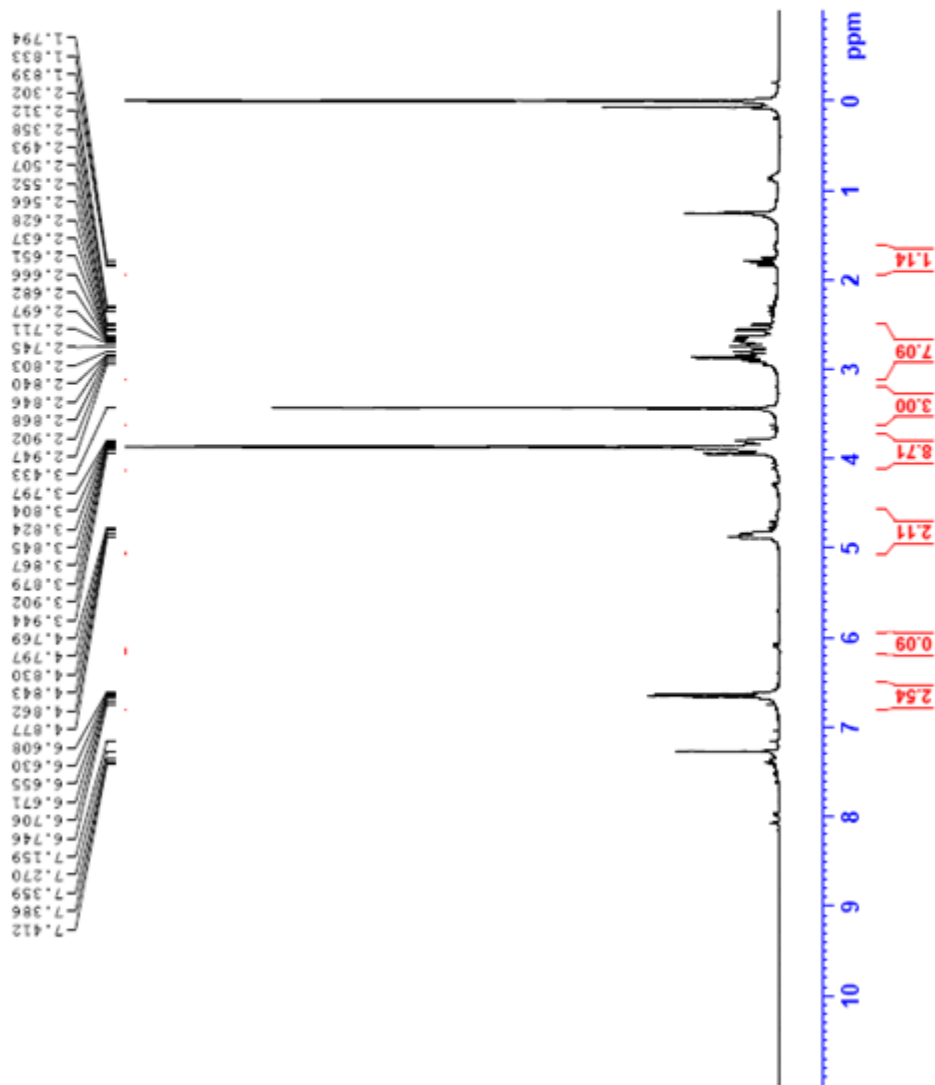
Current Data Parameters
 NAME Jeabts06501-1
 EXPNO 1
 PROCNO 1
 F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20140514
 Time 12.56
 INSTRUM spect
 PROBRND 5 mm BBO BB-1H
 PULPROG zgpg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 16
 DS 2
 SWH 6172.820 Hz
 FIDRES 0.183280 Hz
 AQ 2.657580 sec
 RG 328
 PC 81.000 usec
 CW 6.000 usec
 IE 200.0 K
 IL 1.00000000 sec
 DI 1.00000000 sec
 ===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 11.00 usec
 PL1 -1.50 dB
 SFO1 300.131834 MHz
 F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 300.135958 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00



¹H NMR spectrum of Compound 10



3C + NaOMe crude

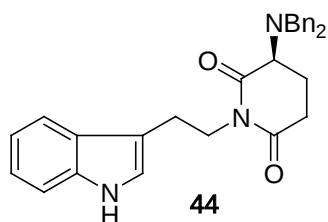


¹H NMR spectrum of Compound 18

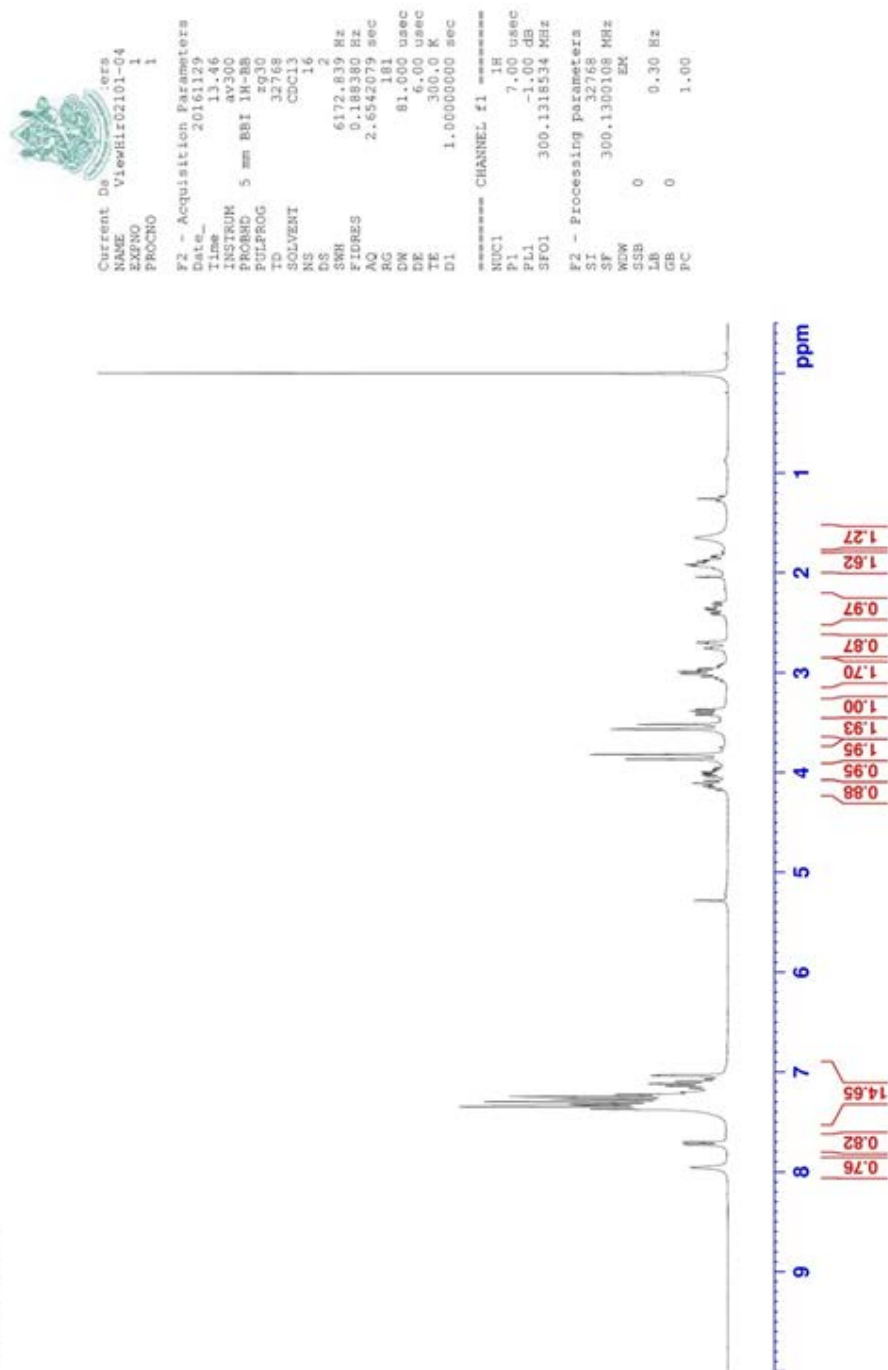


Current Data Parameters
NAME Jeab020701-C2
EXPNO 1
PROCNO 1
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20100616
Time 15.00
INSTRUM av400
PROBHD 5 mm BBO BB-IN
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SH 6172.838 Hz
FIDRES 0.18880 Hz
AQ 2.65280 sec
RG 327.4
IN 61.000 usec
DE 6.000 usec
TE 300.2 K
D1 1.0000000 sec
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 11.00 usec
PL1 -1.00 dB
SFO1 300.131834 MHz
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 300.130032 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

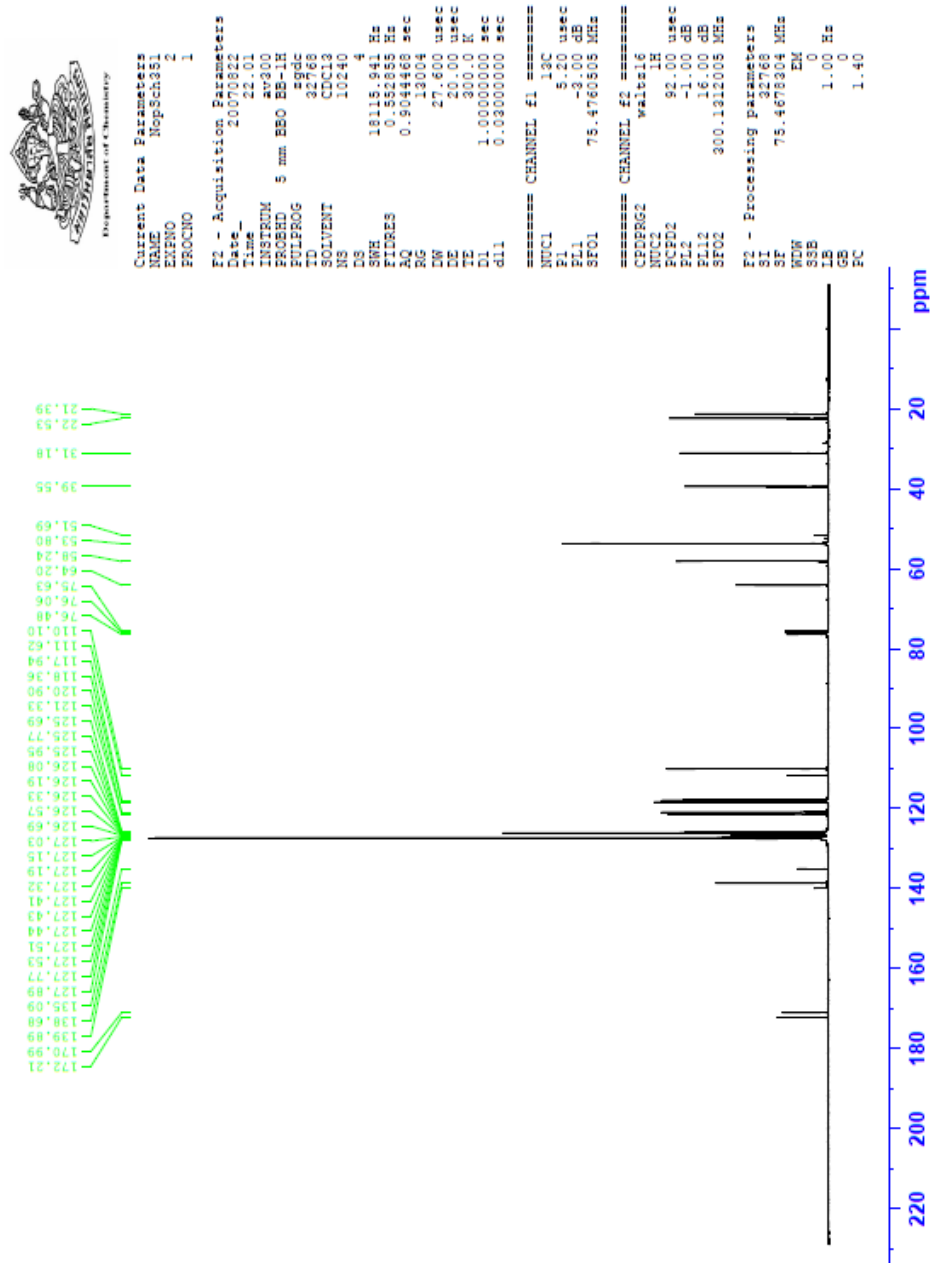
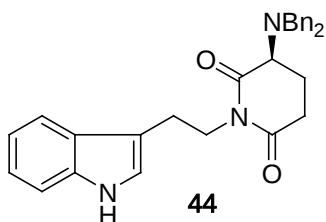
imide fall



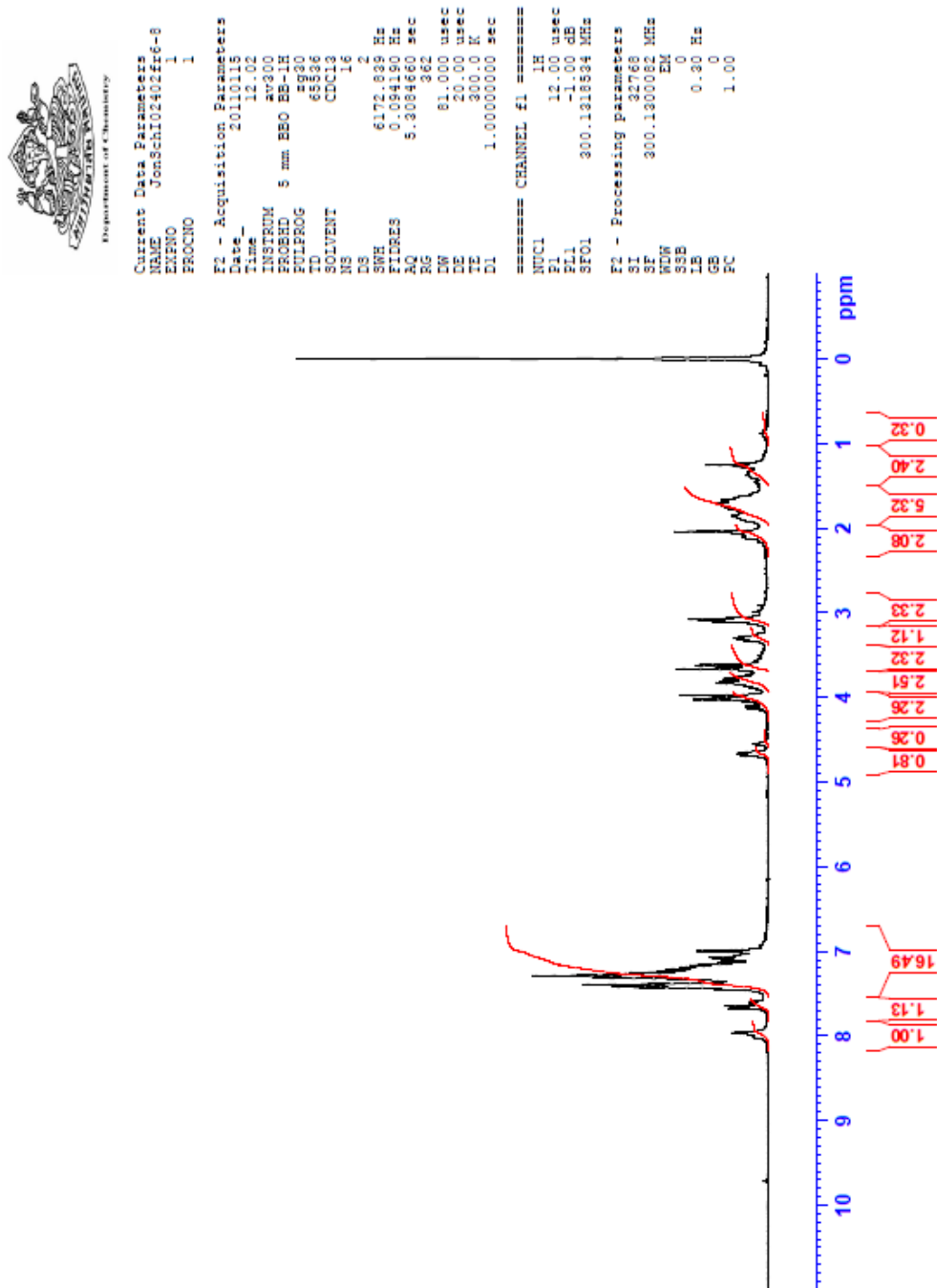
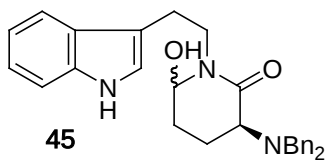
78



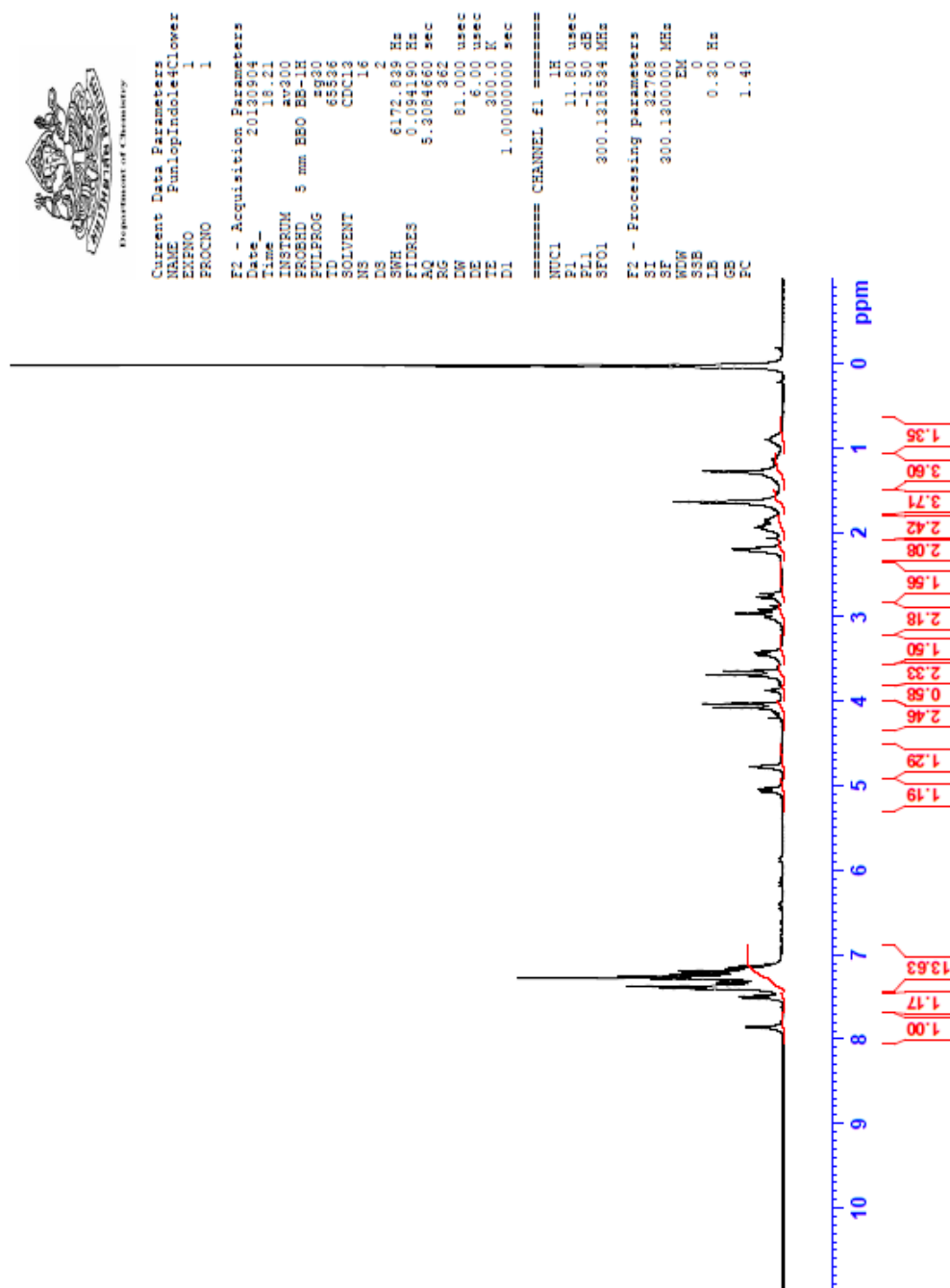
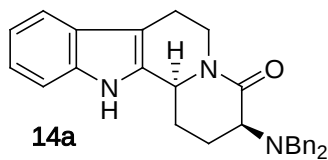
¹H NMR spectrum of Compound 44



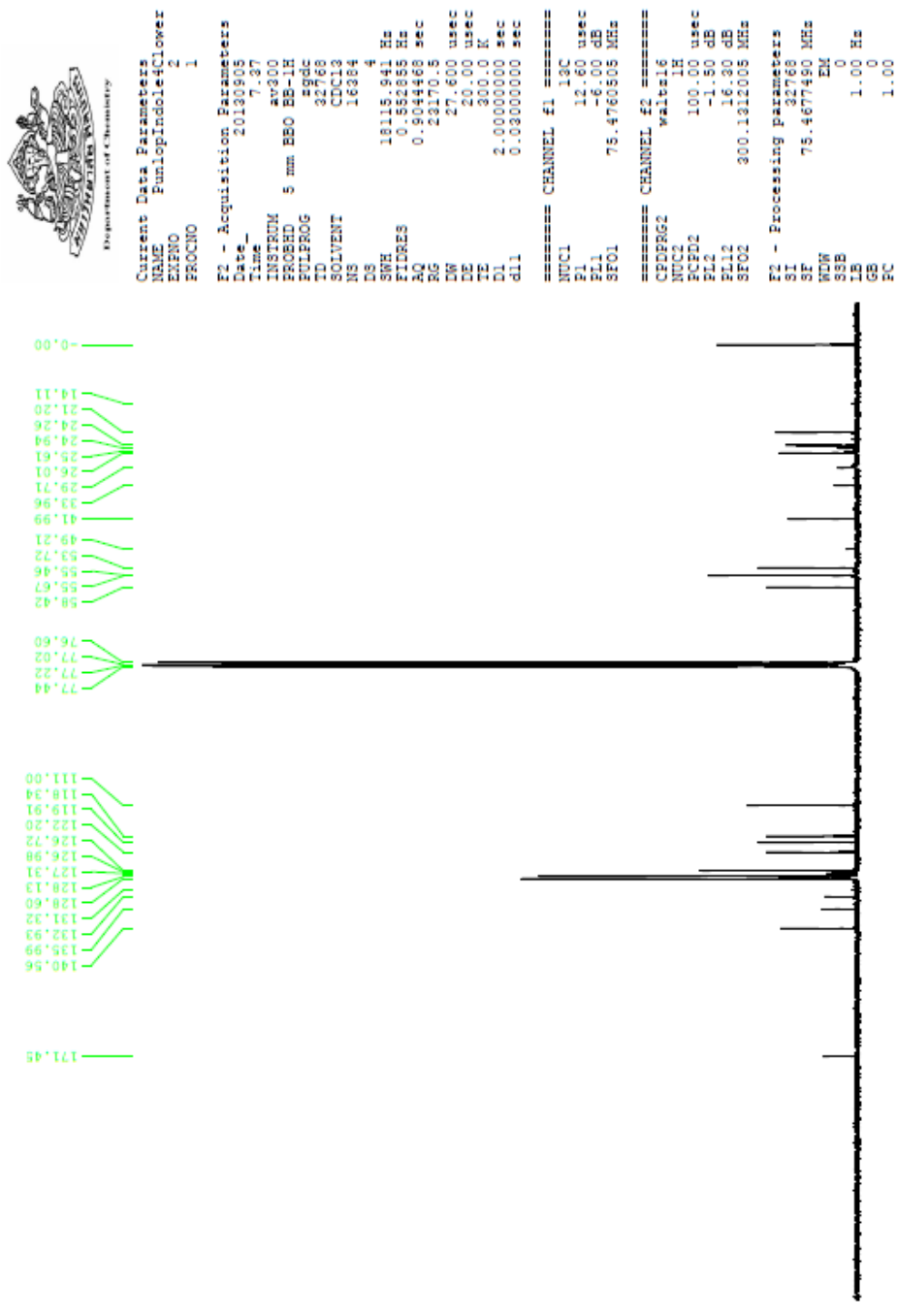
¹³C NMR spectrum of Compound 44



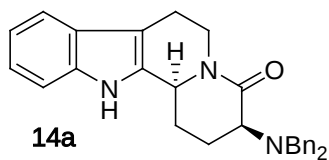
¹H NMR spectrum of Compound 45

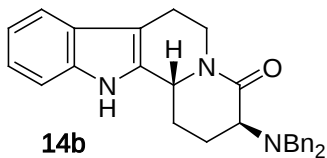
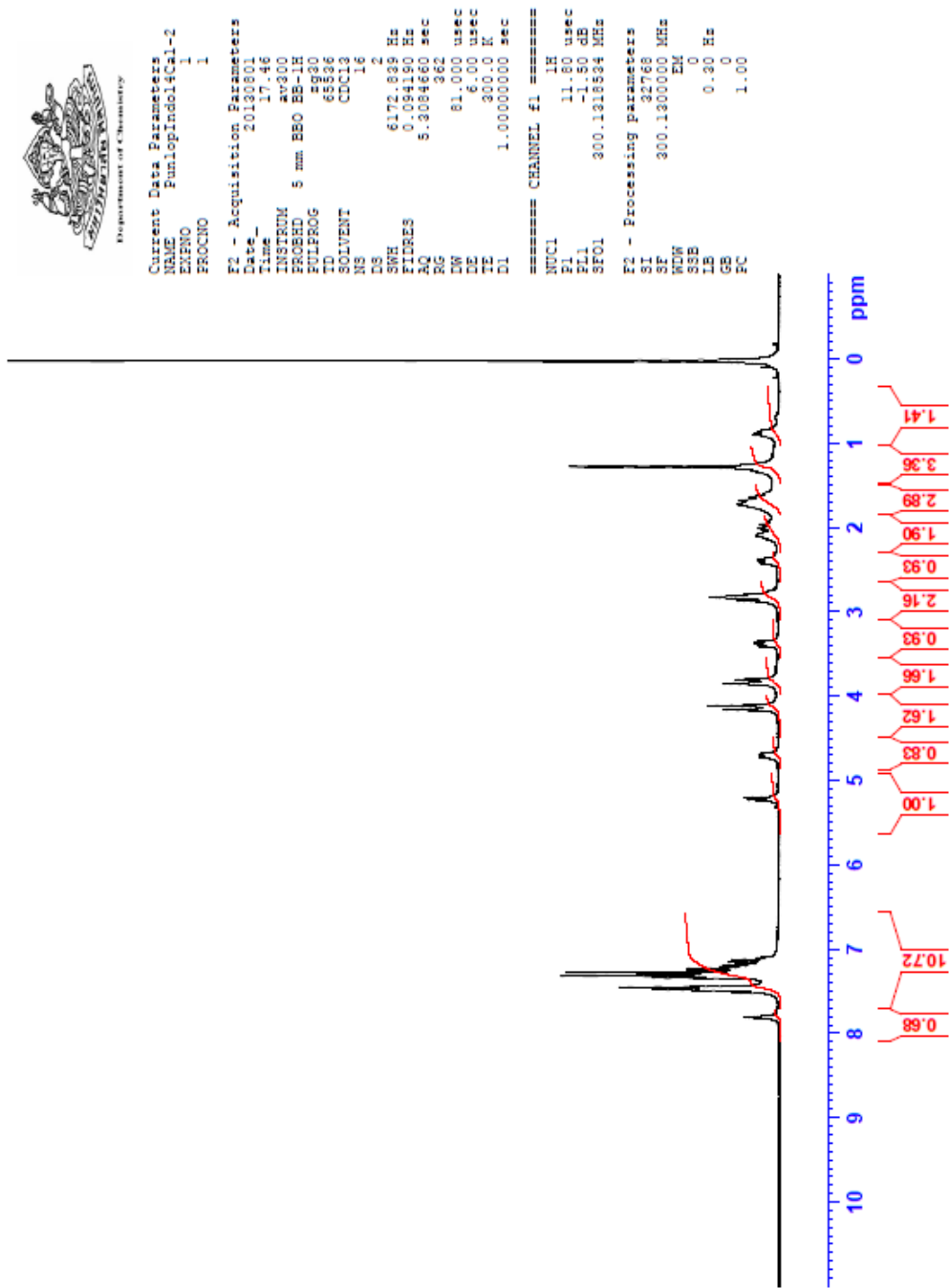


¹H NMR spectrum of Compound 14a



¹³C NMR spectrum of Compound 14a





¹H NMR spectrum of Compound 14b



Department of Chemistry

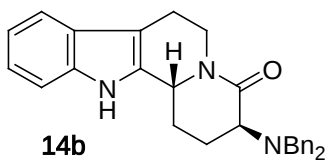
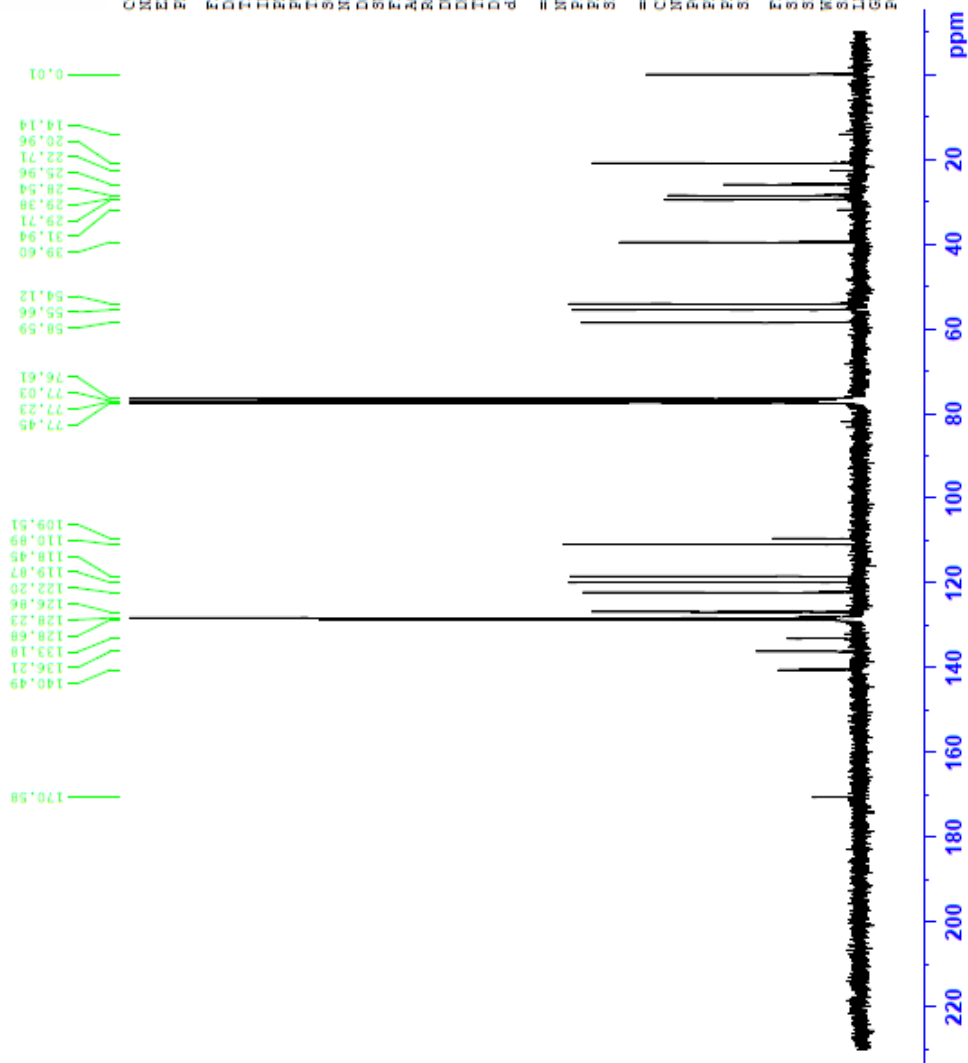
Current Data Parameters
 NAME Funipindolol-2
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 201801
 Time 22.48
 INSTRUM av300
 PROBRD 5 mm BBO BB-IN
 PULPROG zgpg30
 TD 32768
 SOLVENT DMSO-d6
 NS 614
 DS 4
 SWH 1815.941 Hz
 FIDRES 0.52285 Hz
 AQ 0.90448 sec
 RG 2370.5
 DW 27.500 usec
 DE 19.000 usec
 TE 300.2 K
 D1 2.00000000 sec
 d11 0.03000000 sec

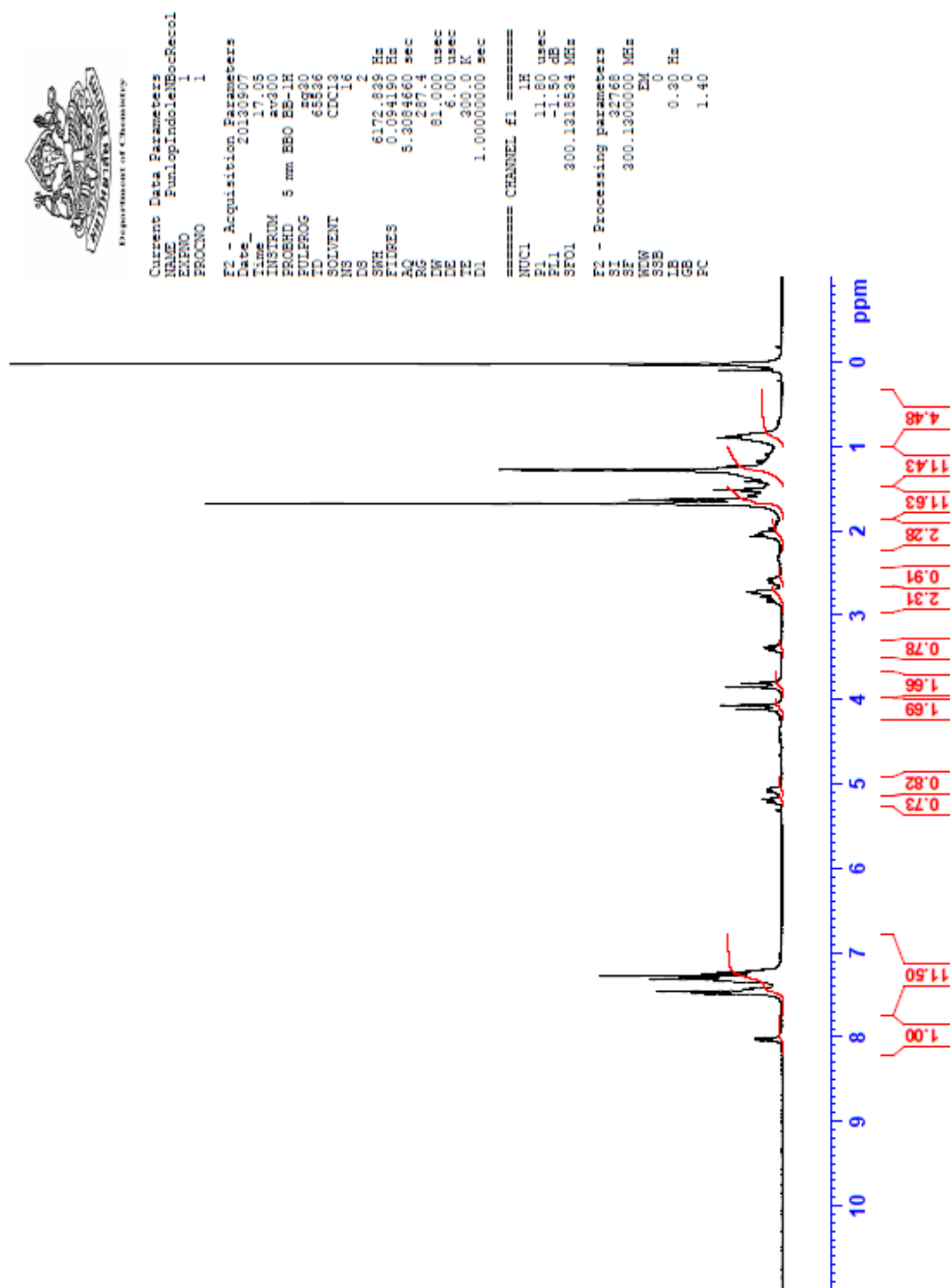
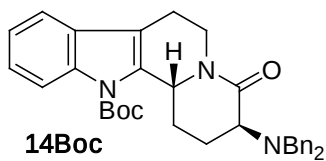
===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 13C
 P1 12.60 usec
 PL1 -6.00 dB
 SFO1 75.4760605 MHz

===== CHANNEL f2 =====
 CDEPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 P2 100.00 usec
 PL2 -1.80 dB
 PL12 16.30 dB
 SFO2 300.1312005 MHz

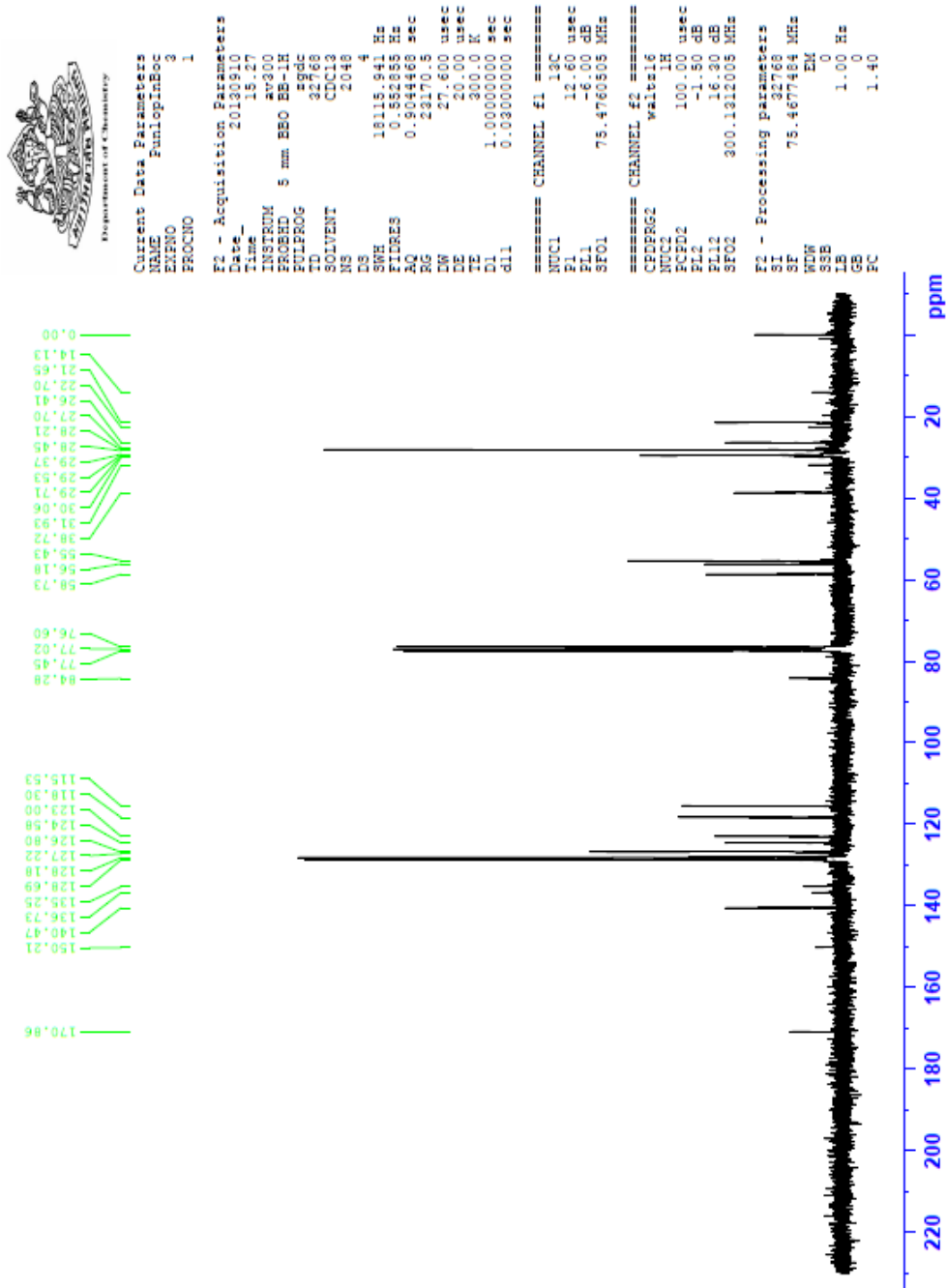
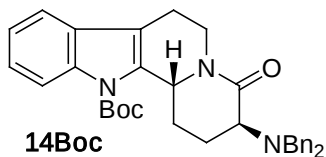
F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4677480 MHz
 WH 0
 SSB 0
 GB 0
 PC 1.00



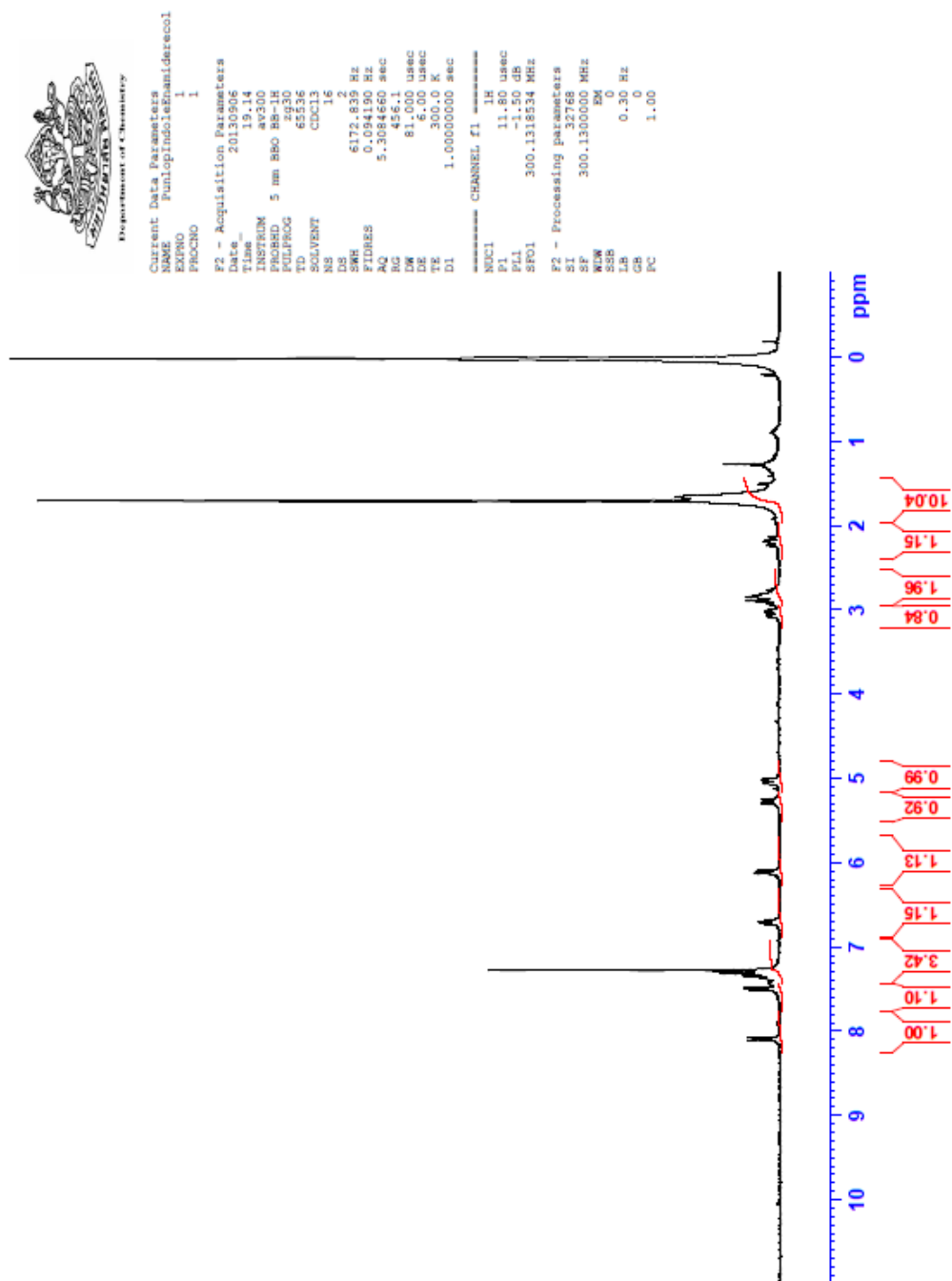
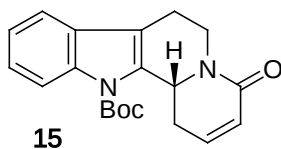
¹³C NMR spectrum of Compound 14b



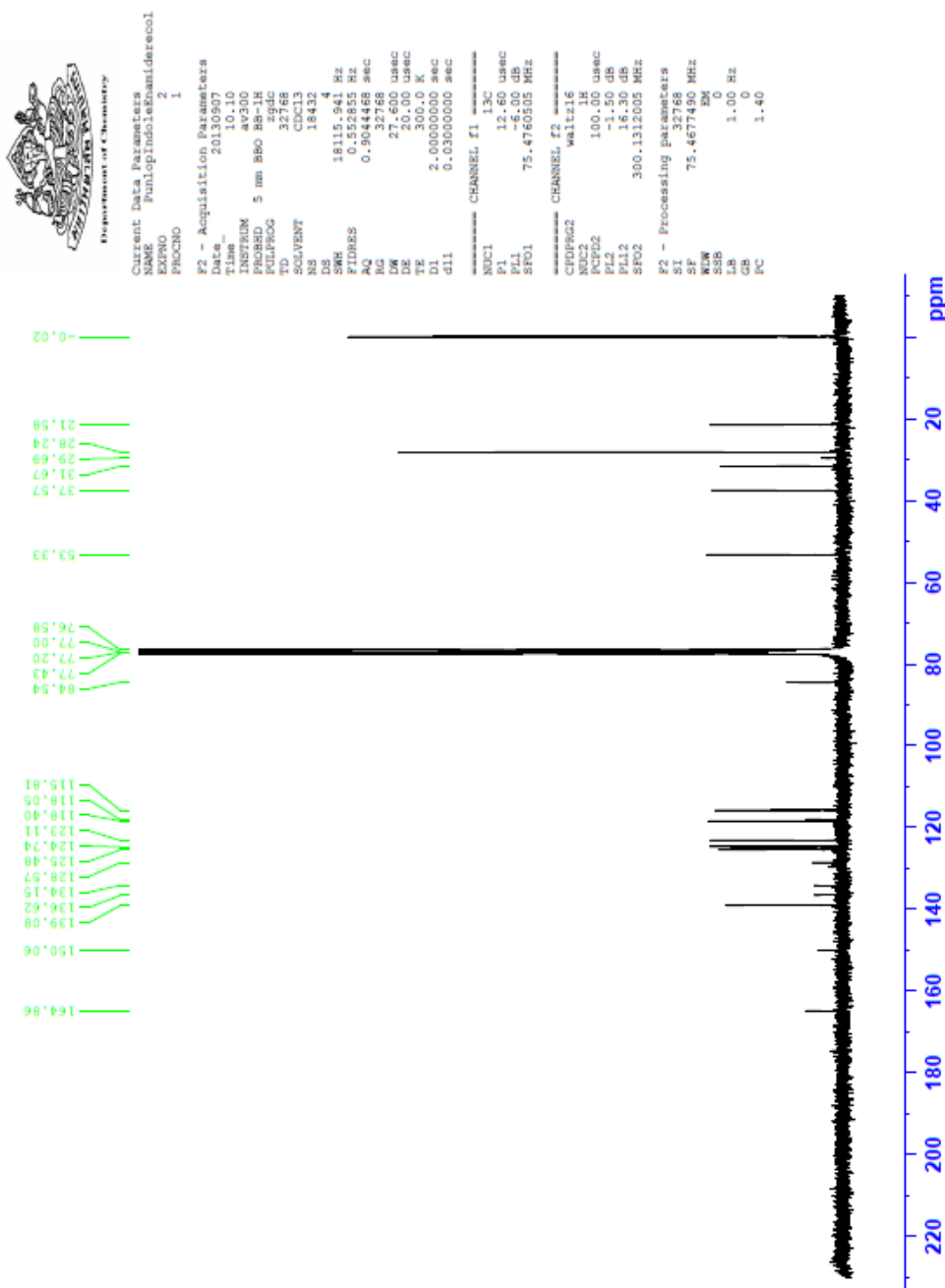
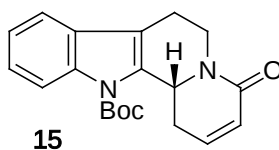
¹H NMR spectrum of Compound 14Boc



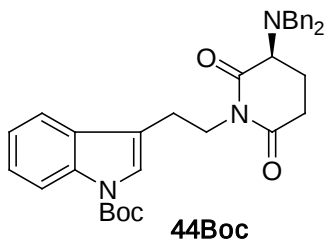
¹³C NMR spectrum of Compound 14Boc



¹H NMR spectrum of Compound 15



¹³C NMR spectrum of Compound 15



¹H NMR spectrum of Compound 44Boc

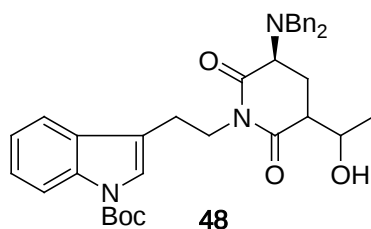
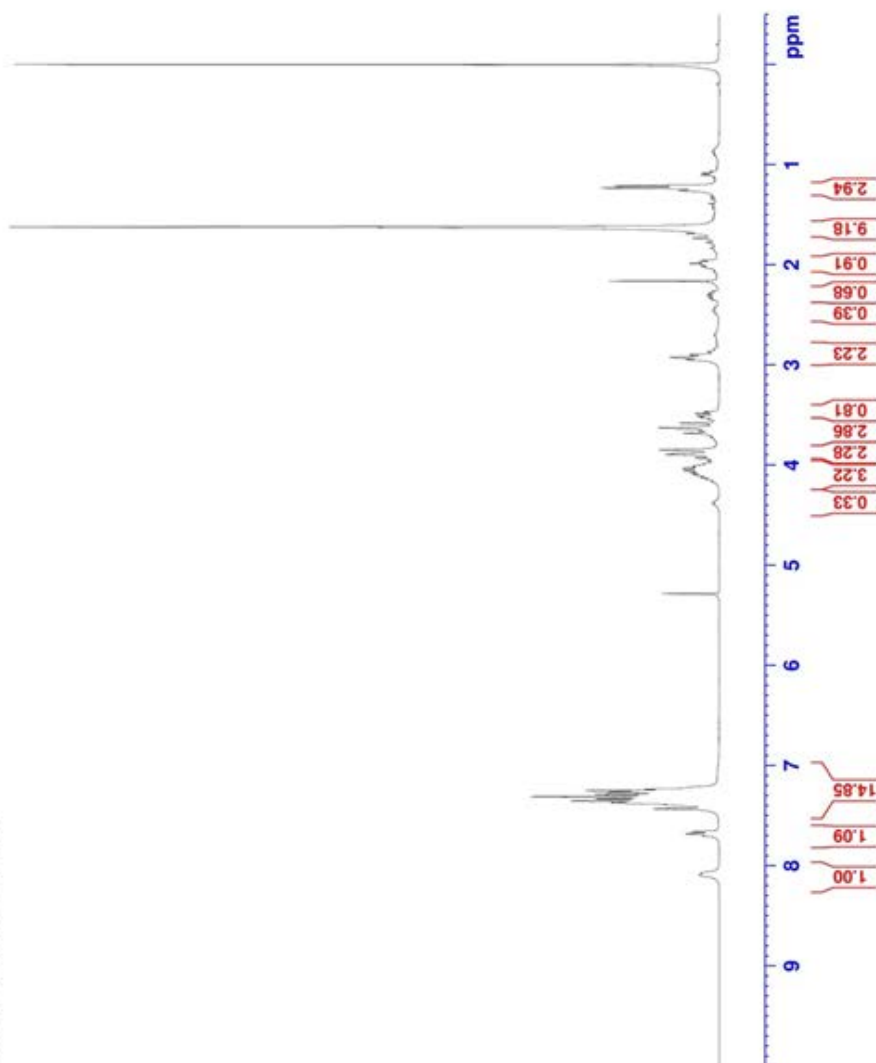


Current Data Parameters
 NAME ViewH10101-03
 EXPTNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20160927
 Time_ 12:45
 INSTRUM AV300
 PROBRD 5 mm BBI 1H-BB
 PULPROG zg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 16
 DS 2
 SMH 6172.839 Hz
 FIDRES 0.168380 Hz
 AQ 2.6542079 sec
 RG 128
 DM 81.000 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 7.00 usec
 PL1 -1.00 dB
 SF01 300.1318534 MHz

F2 - Processing Parameters
 SI 32768
 SF 300.1300088 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0
 GB 0
 PC 1.00



¹H NMR spectrum of Compound 48

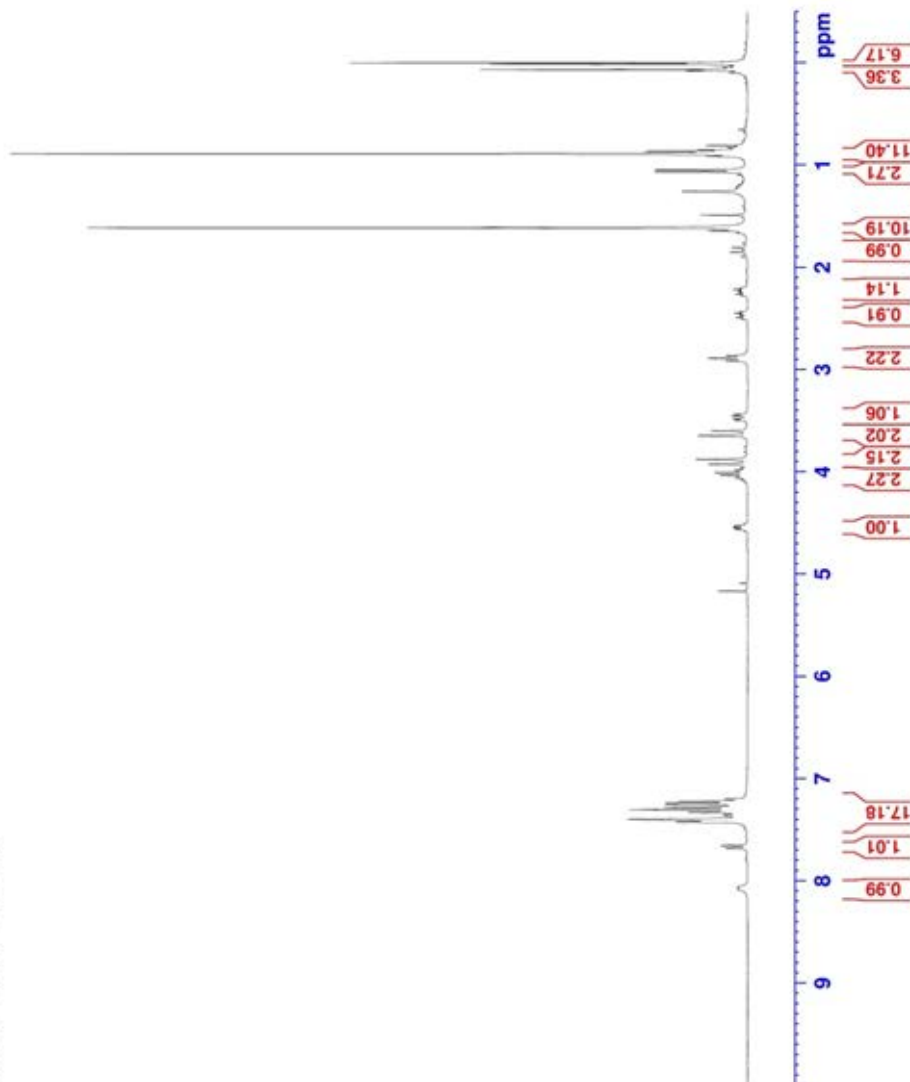
Boc-A-TBS : F:11-13



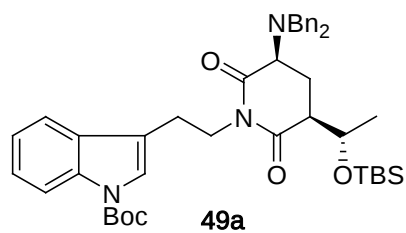
Current Data Parameters
 NAME ViewH107302-01
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170626
 Time 11.22 h
 INSTRUM spect
 PROBRD Z104275_0367 (5930
 PULPROG 65536
 ID CDC13
 SOLVENT 16
 NS 0
 DS 0
 SWH 6009.615 Hz
 FIDRES 0.183399 Hz
 AQ 5.4525952 sec
 RG 100.27
 DW 83.200 usec
 DE 6.50 usec
 TE 296.5 K
 D1 2.0000000 sec
 TD0 1
 SFO1 300.1321009 MHz
 NUC1 1H
 P1 12.00 usec
 PLW1 13.0319959 W

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.1300125 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00



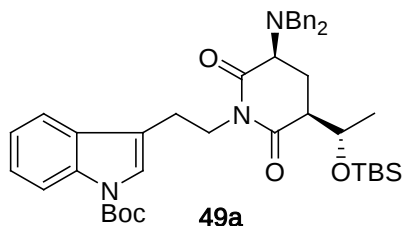
¹H NMR spectrum of Compound 49a



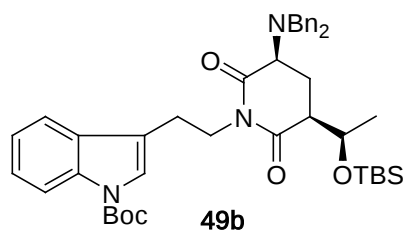
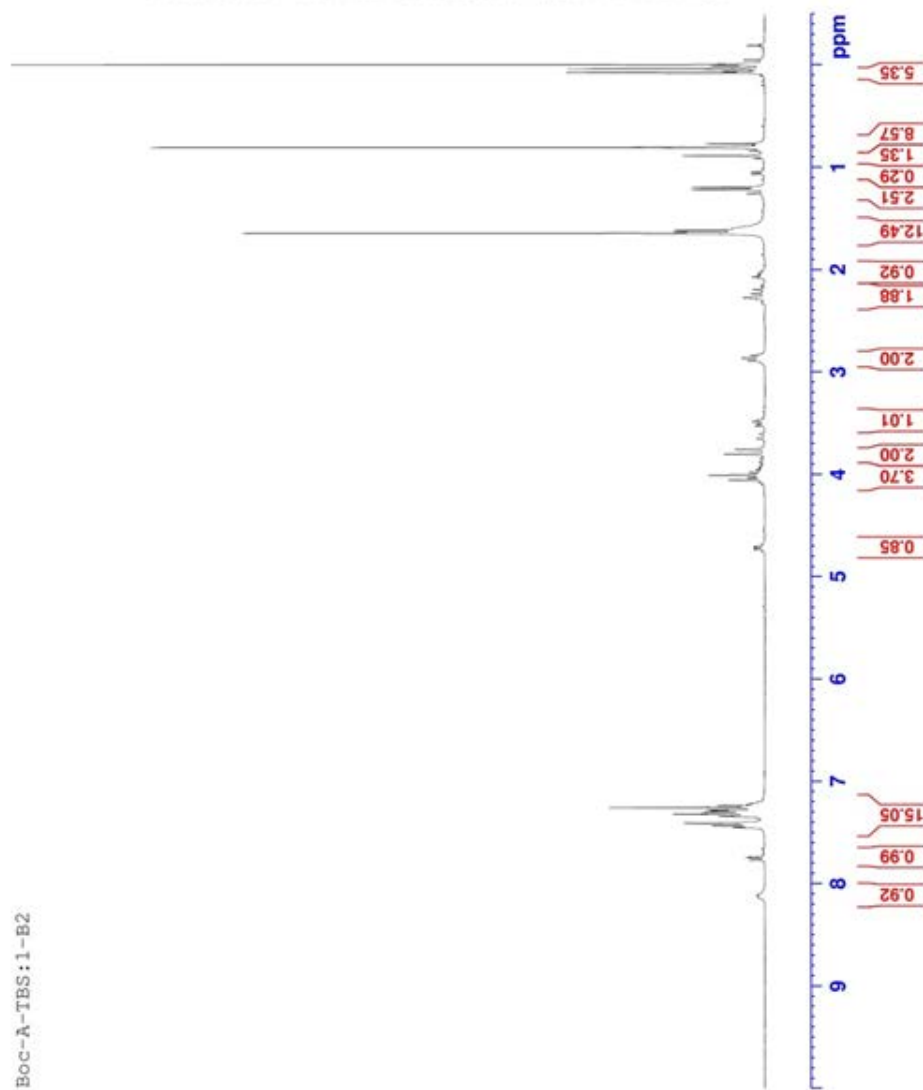
13C Boc-A-TBS F11-13



Current Data Parameters
 NAME ViewHr-07302-01
 EXPNO 3
 PROCNO 1
 F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170712
 Time 12.45 h
 INSTRUM spect
 PULPROG zgpg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 2048
 DS 4
 SWH 18028.846 Hz
 FIDRES 1.100393 Hz
 AQ 0.9087659 sec
 RG 20.16
 DW 27.733 usec
 DE 6.50 usec
 TE 298.0 K
 D1 1.00000000 sec
 D11 0.03000000 sec
 TDO 1
 SFO1 75.4752953 MHz
 NUC1 13C
 P1 10.00 usec
 F1 39.81100082 M
 SFO2 300.1312005 MHz
 NUC2 1H
 WALTZ16
 CPDPRG2
 FCPD2 90.00 usec
 F1M2 13.03199959 M
 F1M12 0.23168001 M
 F1M13 0.11635000 M
 F2 - Processing Parameters
 SI 32768
 SF 75.4677510 MHz
 NDM 0
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40



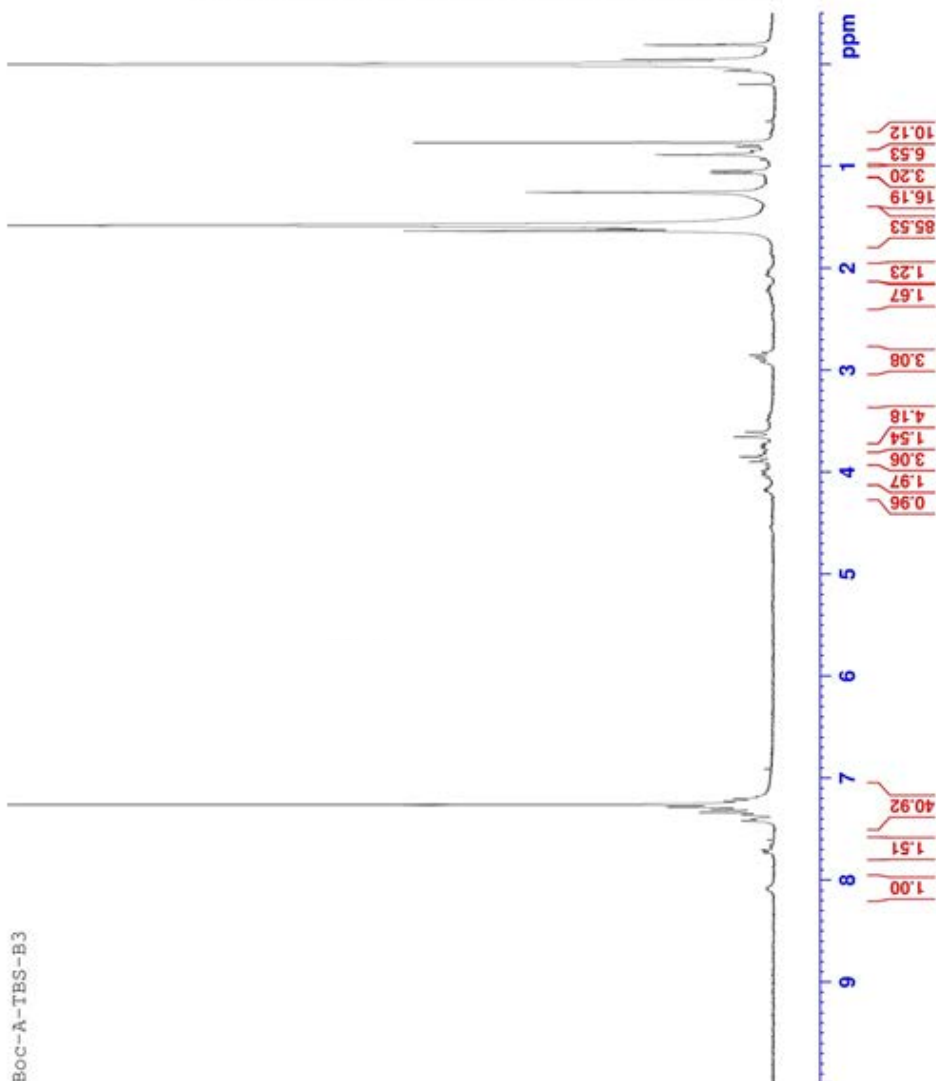
¹³C NMR spectrum of Compound 49a



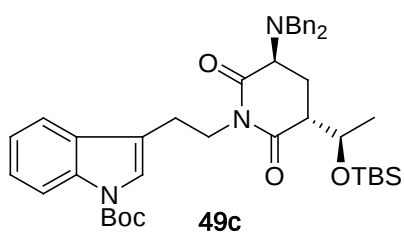
¹H NMR spectrum of Compound 49b

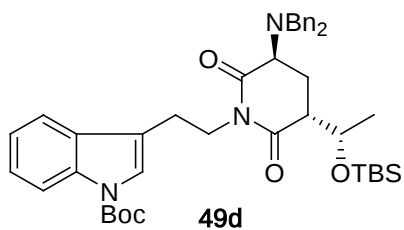
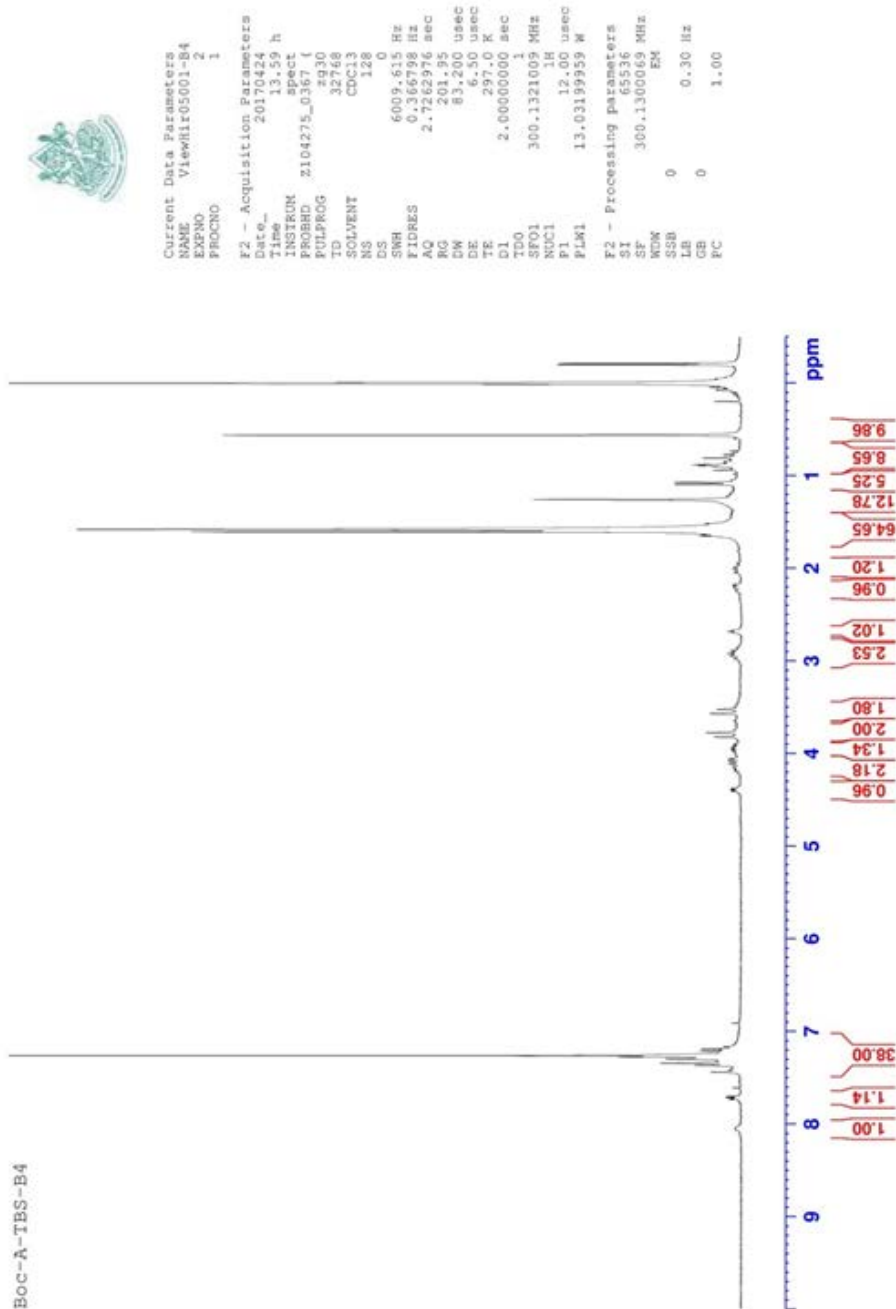


Boc-A-TBS-B3



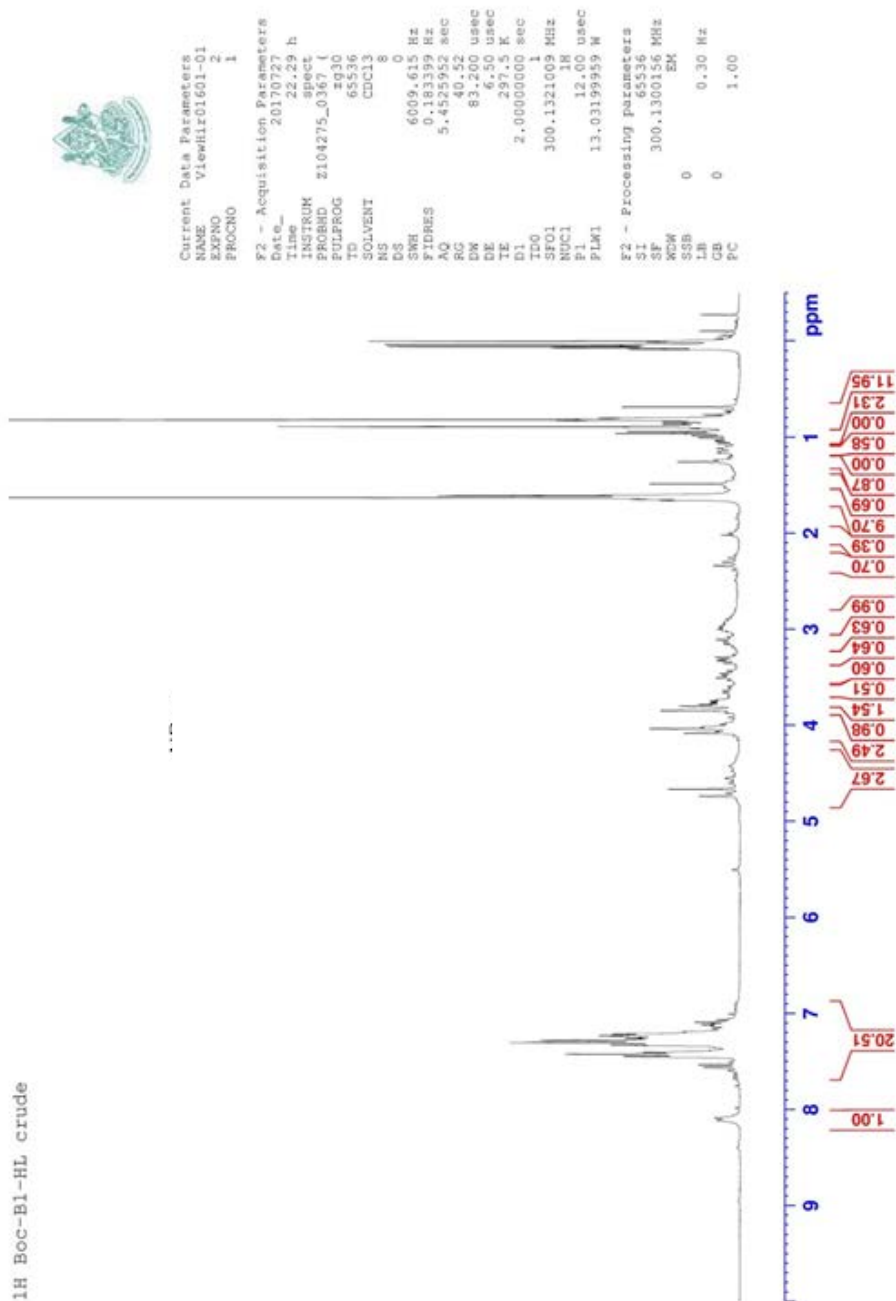
¹H NMR spectrum of Compound 49c





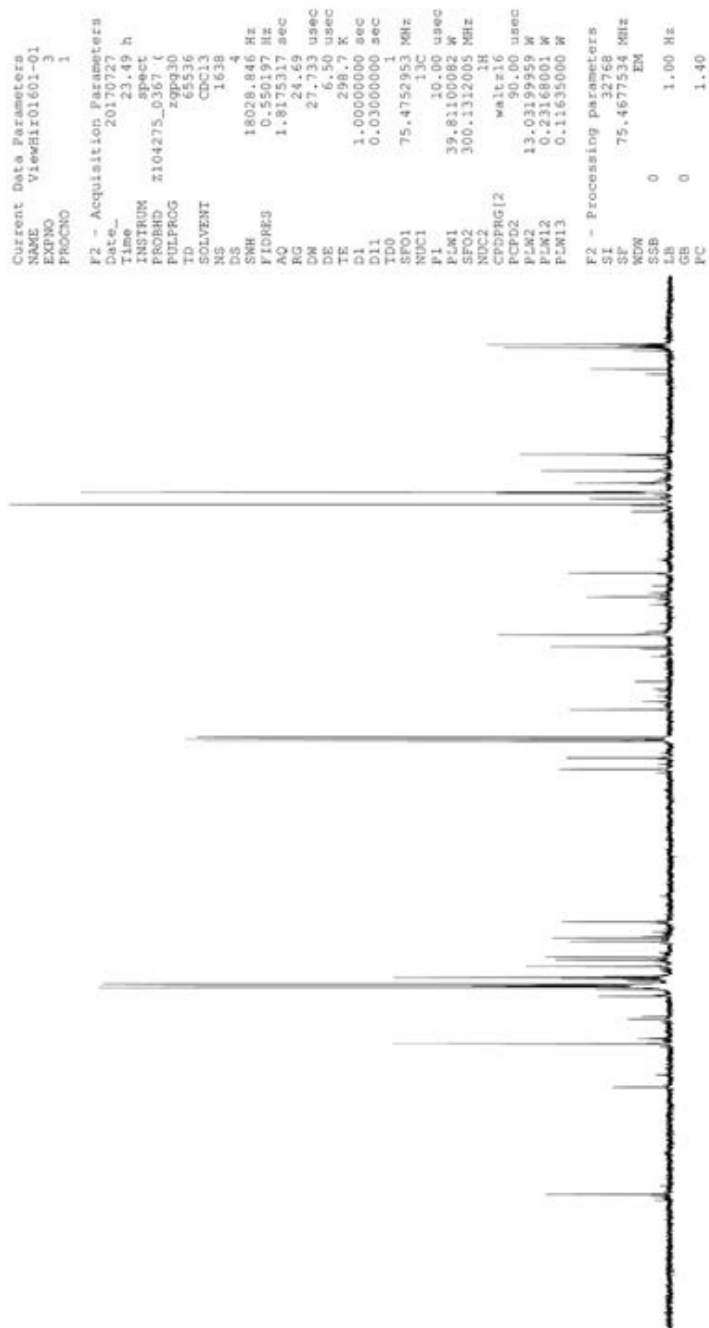
¹H NMR spectrum of Compound 49d

¹H Boc-B1-HL crude

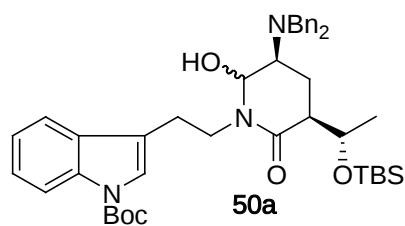


¹H NMR spectrum of Compound 50a

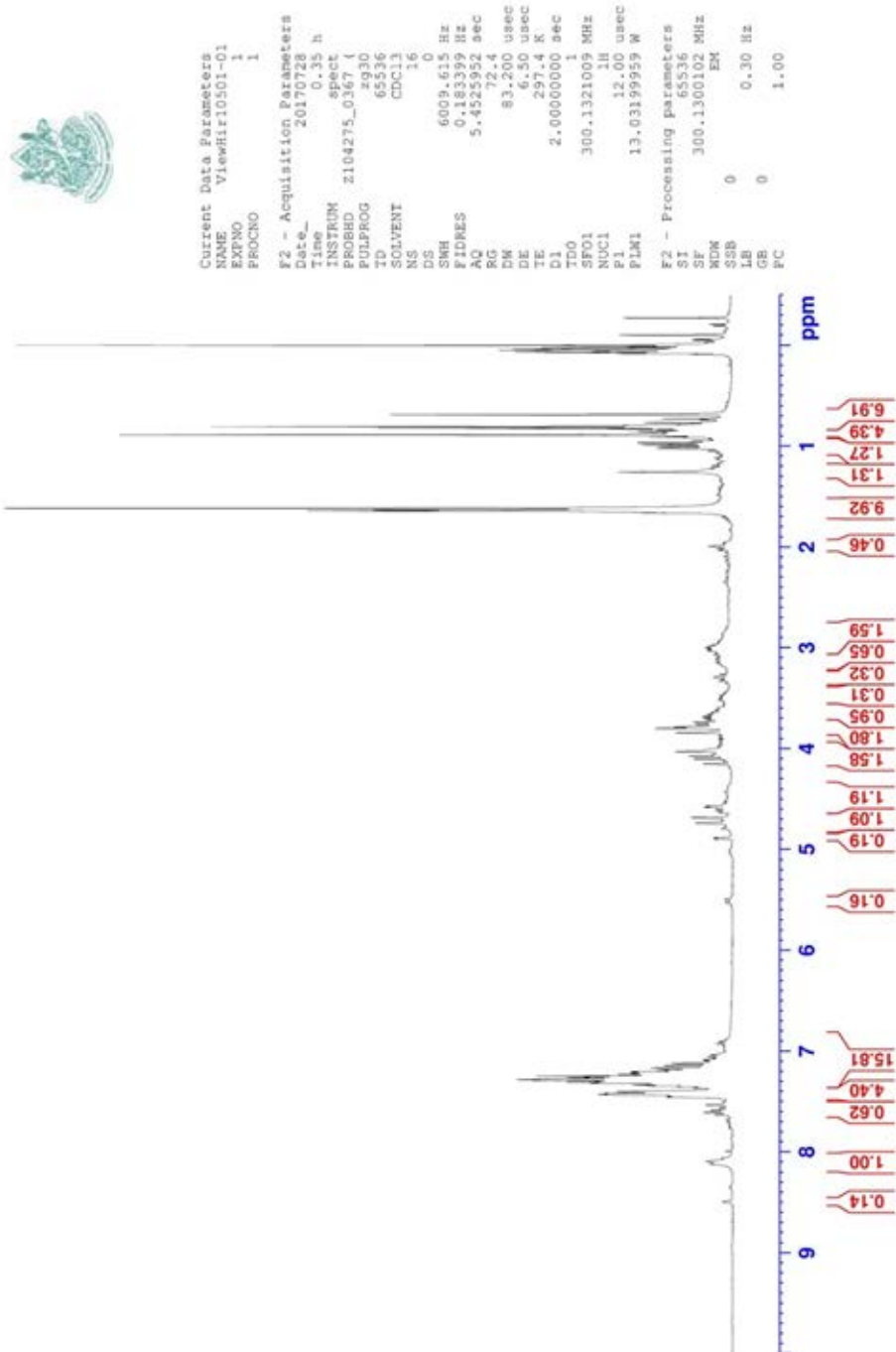
¹³C Boc-B1-HL crude



¹³C NMR spectrum of Compound 50a

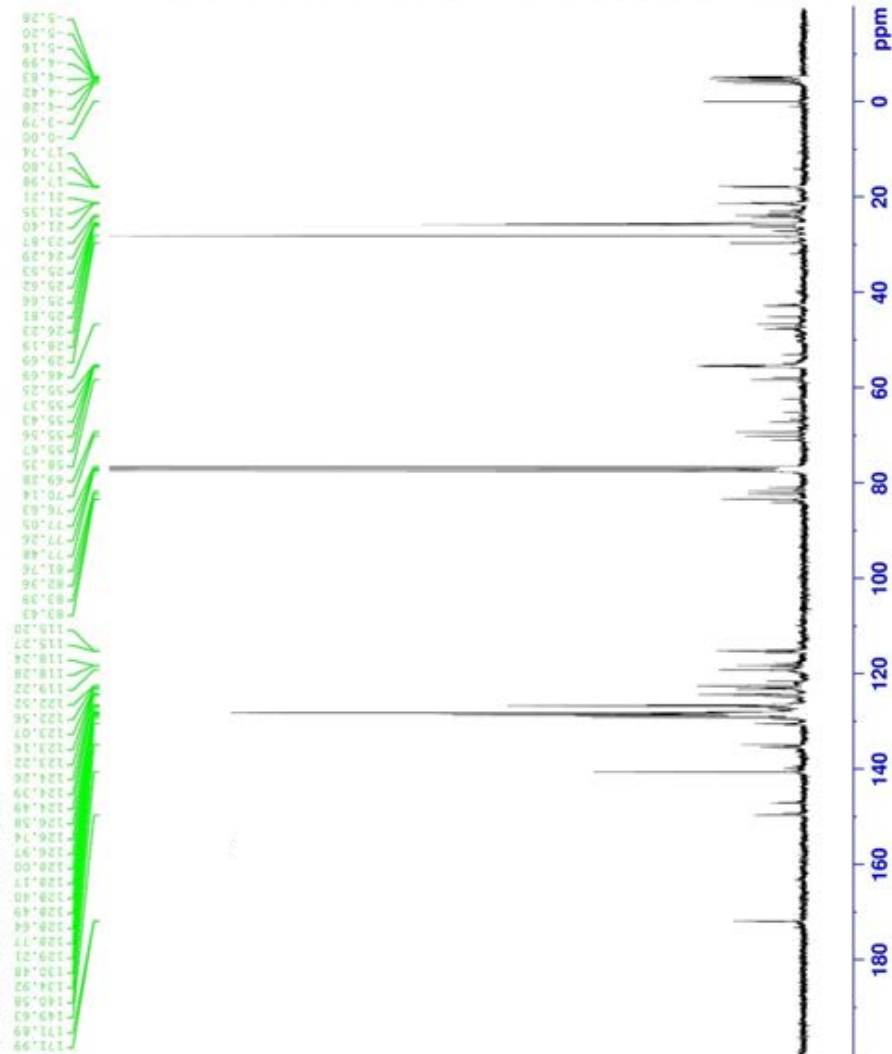


¹H Boc-B2-HL : crude

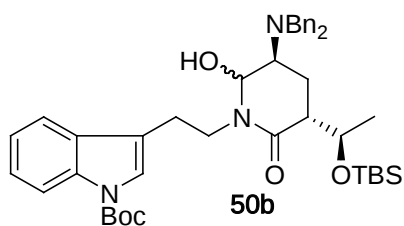


¹H NMR spectrum of Compound 50b

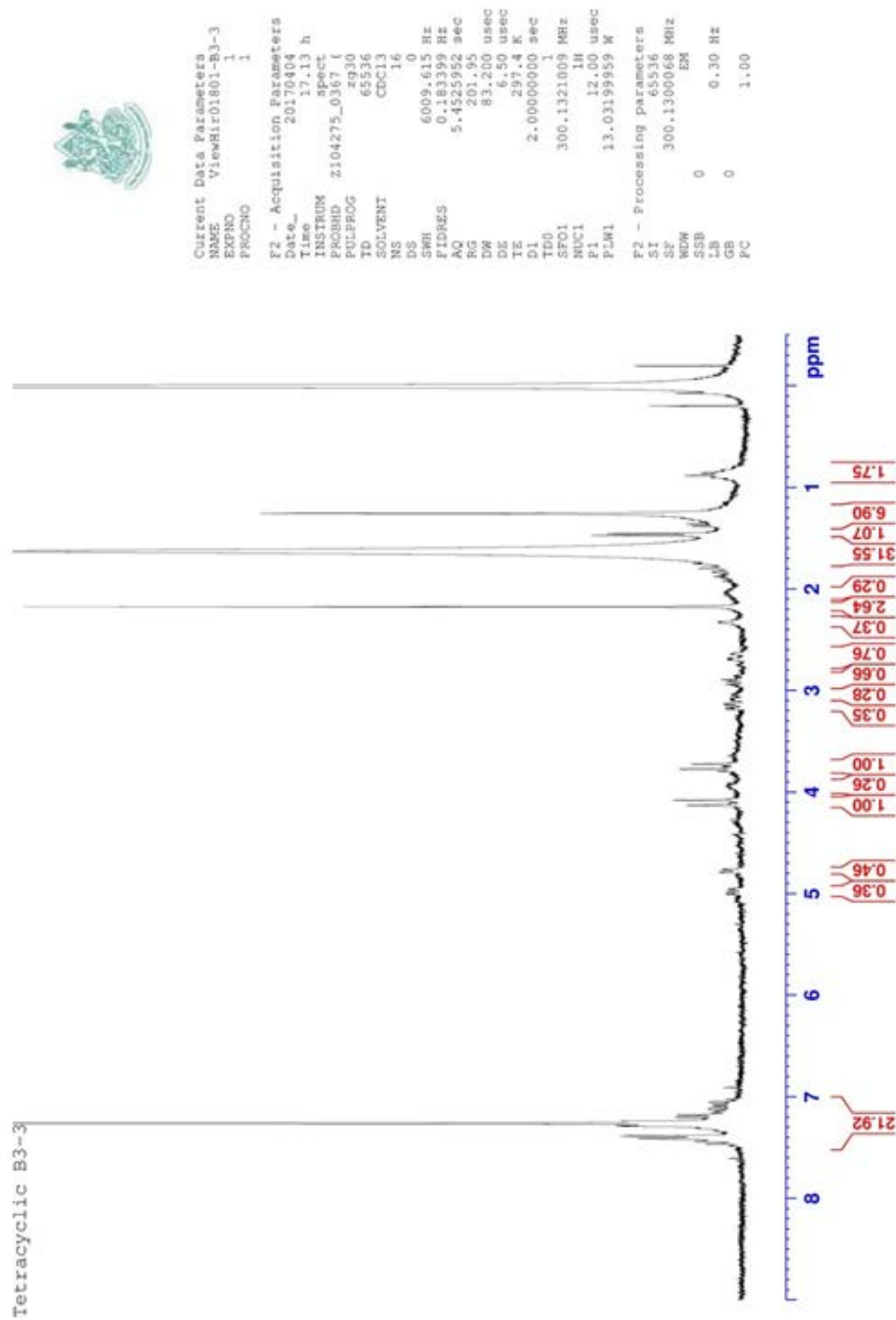
¹³C Boc-B2-HL : crude



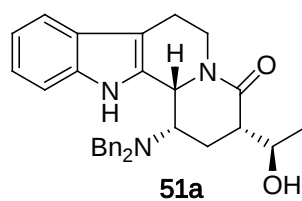
Current Data Parameters
 NAME View1010501-01
 EXPNO 2
 PROCNO 1
 F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170728
 Time 8.33 h
 INSTRUM spect
 PROBRD Z104275_0367 f
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 9933
 DS 4
 SMR 18026.846 Hz
 FIDRES 0.550197 Hz
 AQ 1.8175317 sec
 RG 22.92
 DW 27.733 usec
 DE 6.50 usec
 TE 299.9 K
 D1 1.00000000 sec
 D11 0.03000000 sec
 D10 1
 SFO1 75.4752953 MHz
 NUC1 13C
 P1 10.00 usec
 PL1 39.8110082 W
 SFO2 300.1312005 MHz
 NUC2 1H
 CPOPRG12 waltz16
 PCPD2 90.00 usec
 PLM2 13.03199859 W
 PLM12 0.23168001 W
 PLM13 0.11635000 W
 F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4677505 MHz
 EQ
 MDW 0
 SSB 0
 LB 0
 GB 0
 PC 1.40



¹³C NMR spectrum of Compound 50b



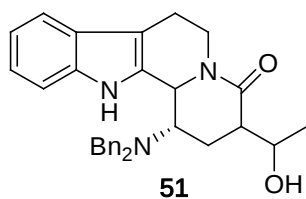
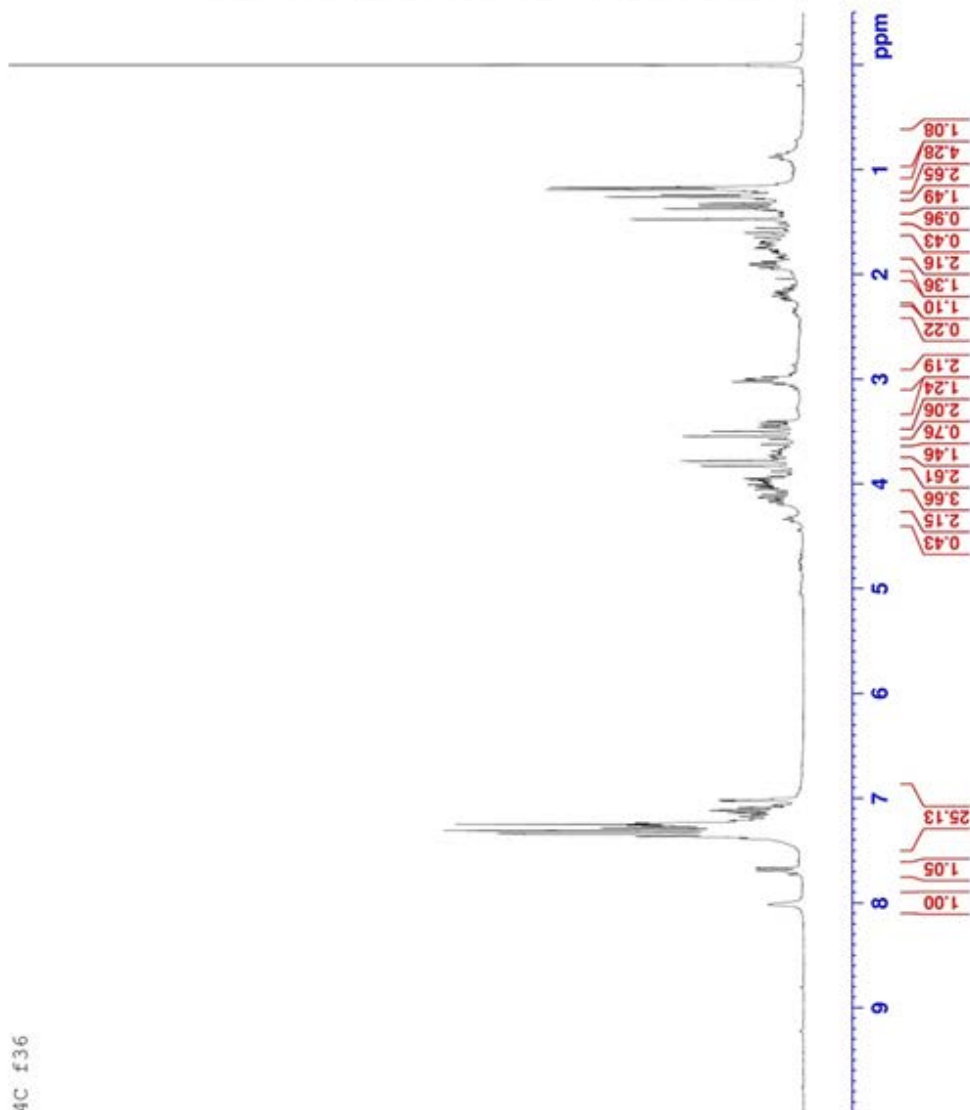
¹H NMR spectrum of Compound 51a



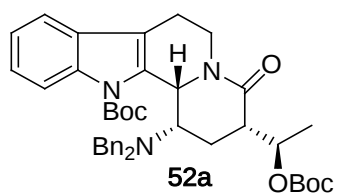
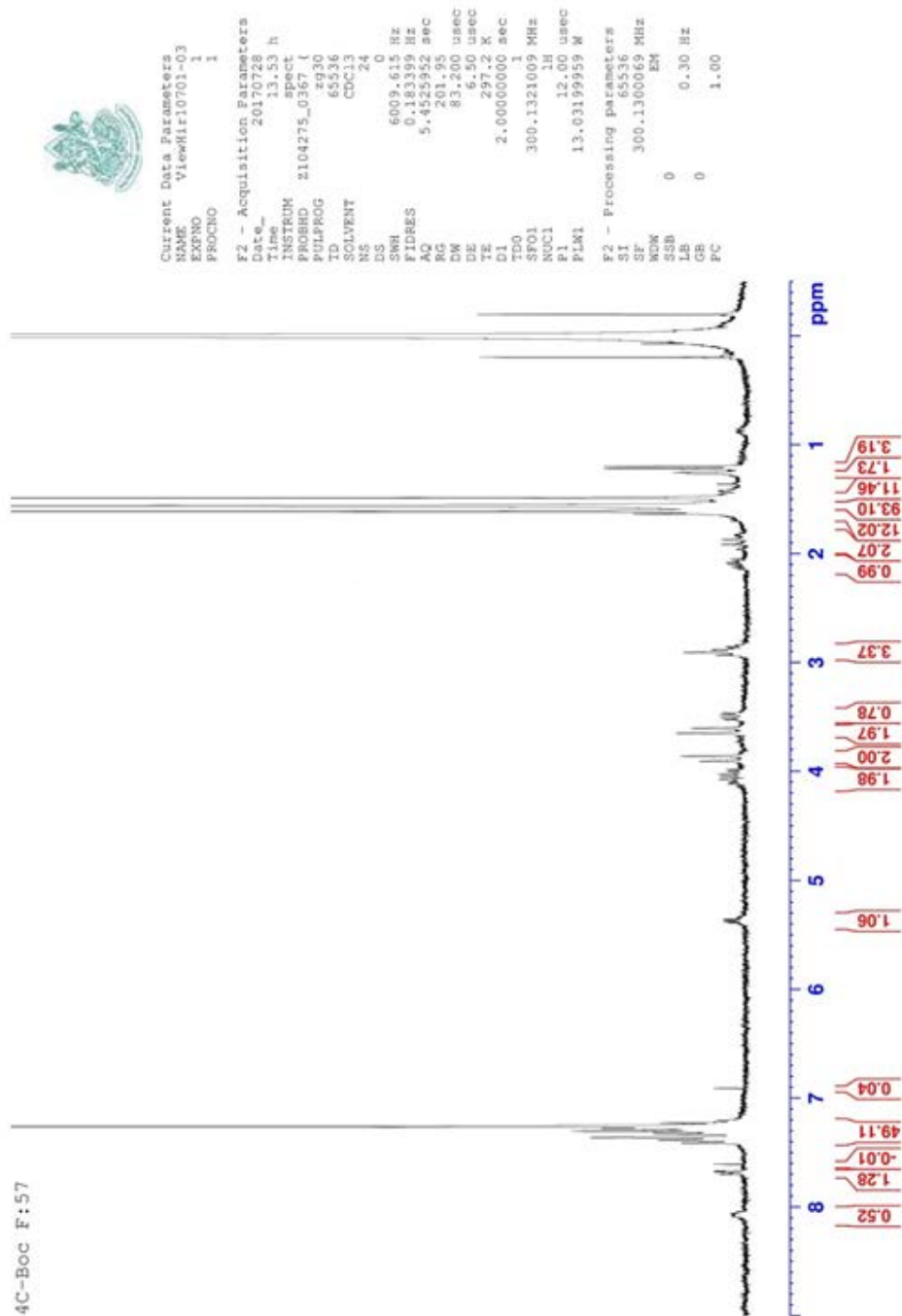
4C f36



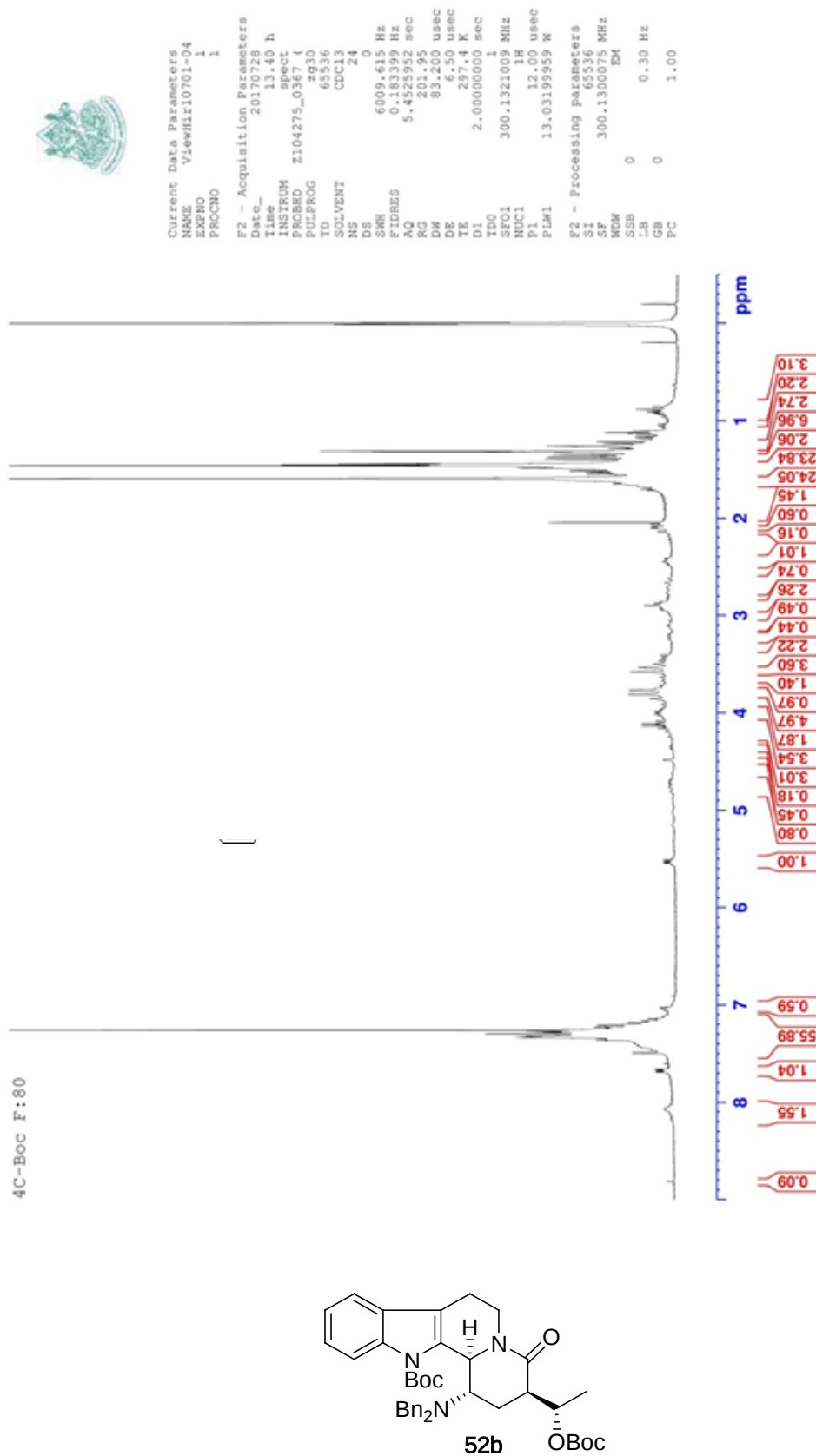
Current Data Parameters
 NAME ViewHir08601-05
 EXNO 1
 PROCNO 1
 F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170726
 Time 13.57 h
 INSTRUM spect
 PROBHD 2104275_0367 (1
 PULPROG zg30
 ID 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 16
 DS 0
 SMR 6009.615 Hz
 FIDRES 0.183399 Hz
 AQ 5.452592 sec
 RG 181.89
 DM 83.200 usec
 DE 6.50 usec
 TE 297.4 K
 D1 2.0000000 sec
 TD0 1
 SFO1 300.1321009 MHz
 NUC1 1H
 P1 12.00 usec
 PLM1 13.0319959 W
 F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.1300110 MHz
 NCM EM
 SSB 0
 GB 0
 PC 1.00



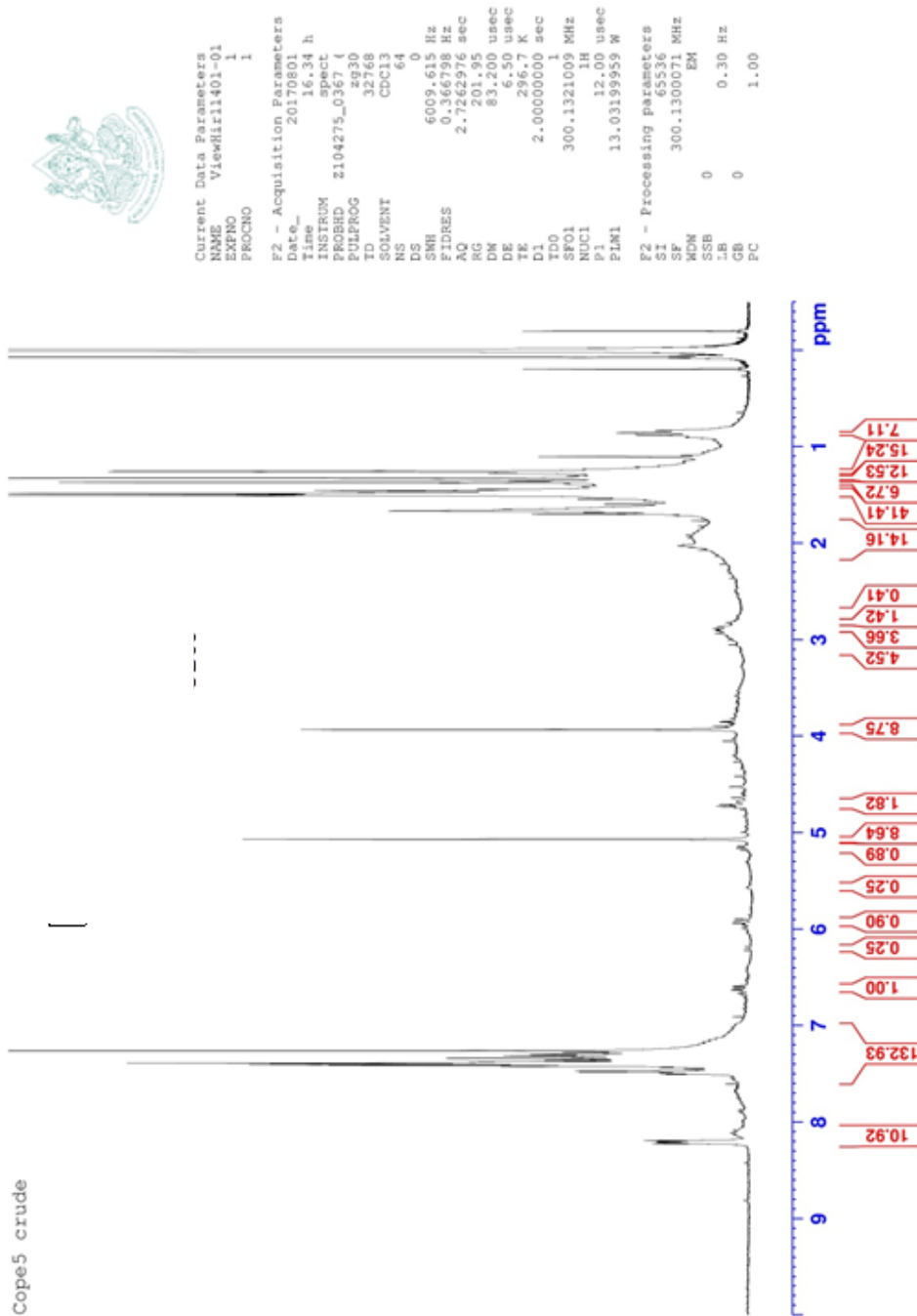
¹H NMR spectrum of Compound 51



¹H NMR spectrum of Compound 52a



¹H NMR spectrum of Compound 52b

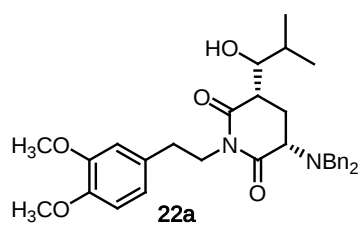
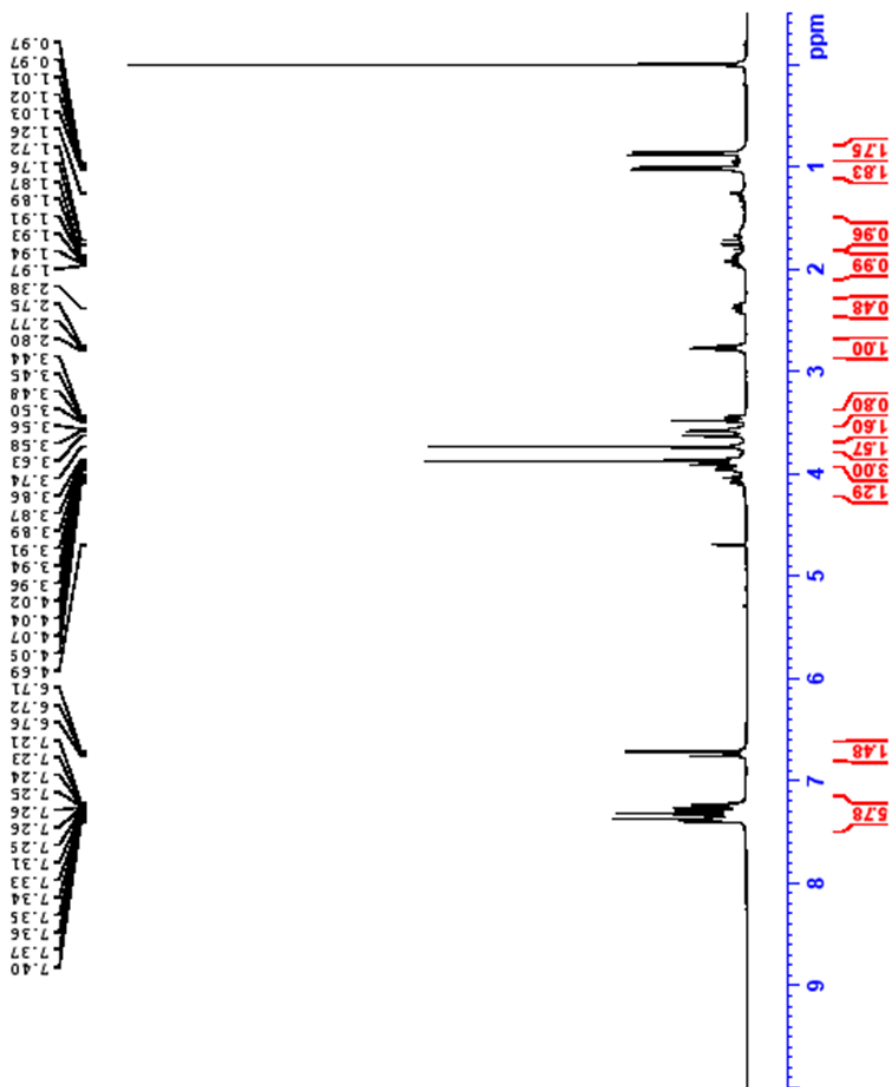


¹H NMR spectrum of Compound 53b

imide isobutyl F27-47

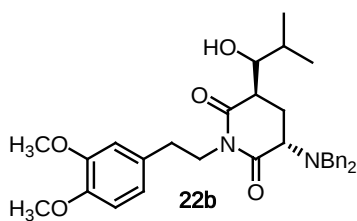
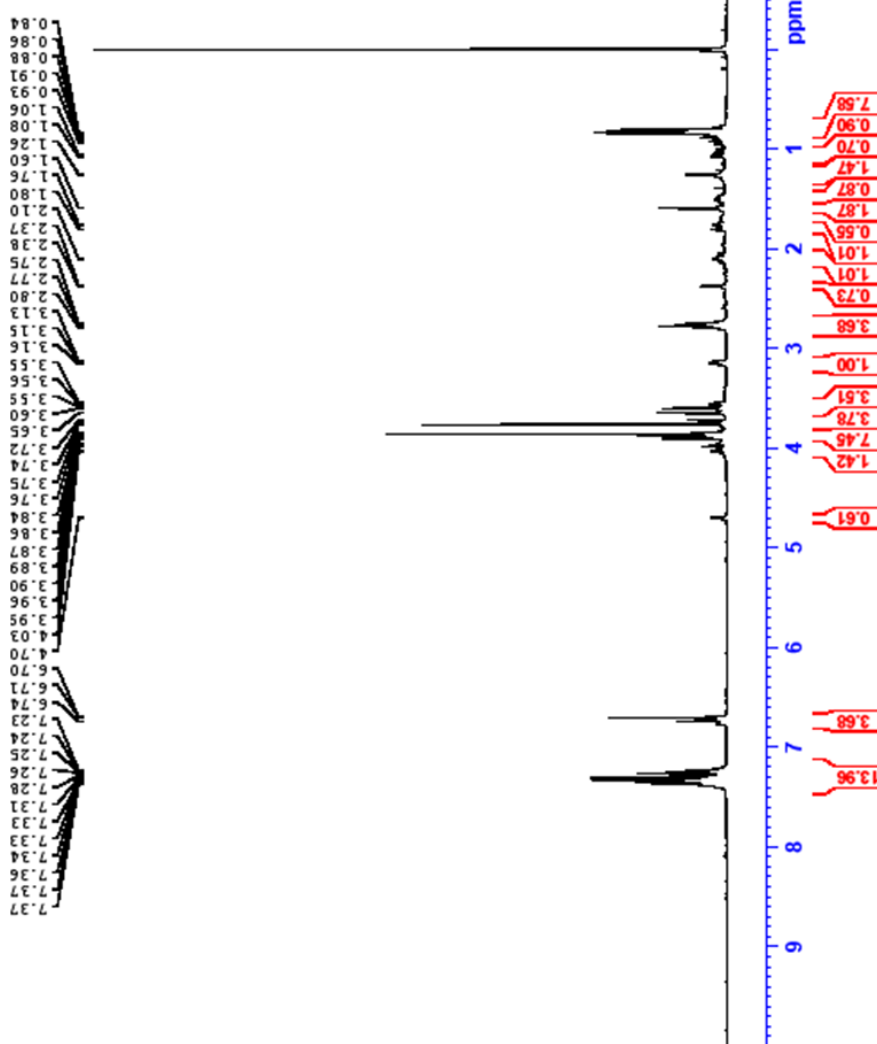


Current Data Parameters
NAME Jc4b7B40502-2
EXPNO 1
PROCNO 1
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20170223
Time_ 15.34 h
INSTRUM spect
PROBHD Z104275_0367 (ZG
PULPROG 65536
TD 16
SOLVENT CDC13
NS 0
DS 0
SWH 6009.615 Hz
FIDRES 0.181399 Hz
AQ 5.4525952 sec
RG 100.27
DN 83.200 usec
DE 6.50 usec
TE 297.5 K
D1 1.00000000 sec
TDO 1
SFO1 300.1321009 MHz
NUC1 1H
P1 12.00 usec
PLW1 13.0319959 W
F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 300.1300081 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



¹H NMR spectrum of Compound 22a

imide isobutyl F49-57



¹H NMR spectrum of Compound 22b

TBS imide isobutyl up F24-44

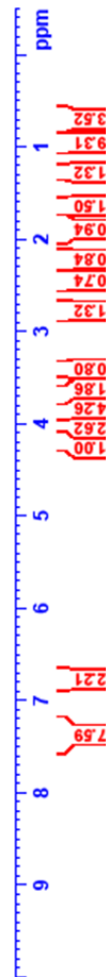


Current Data Parameters
NAME JeabT8236501-1
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20161128
Time 9:58
INSTRUM AV300
PROBHD 5 mm BBI 1H-BB
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SWH 6172.839 Hz
FIDRES 0.188380 Hz
AQ 2.6542079 sec
RG 57
DW 81.000 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec

----- CHANNEL f1 -----
NUC1 1H
P1 7.00 usec
PL1 -1.00 dB
SFO1 300.1318534 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 300.1295948 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



¹H NMR spectrum of Compound 23a

3C isobutyl up B1

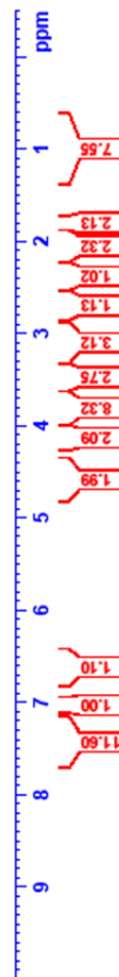


Current Data Parameters
NAME JeabT8236702-B1
EXPNO 1
PROCNO 1

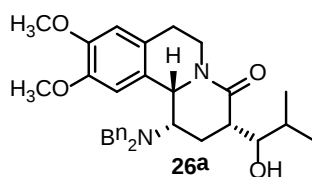
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20161130
Time 16.12
INSTRUM AV300
PROBHD 5 mm BBI 1H-BB
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SWH 6172.839 Hz
FIDRES 0.188380 Hz
AQ 2.6542079 sec
RG 406.4
DW 81.000 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec

----- CHANNEL f1 -----
NUC1 1H
P1 7.00 usec
PL1 -1.00 dB
SFO1 300.1318534 MHz

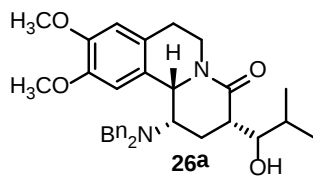
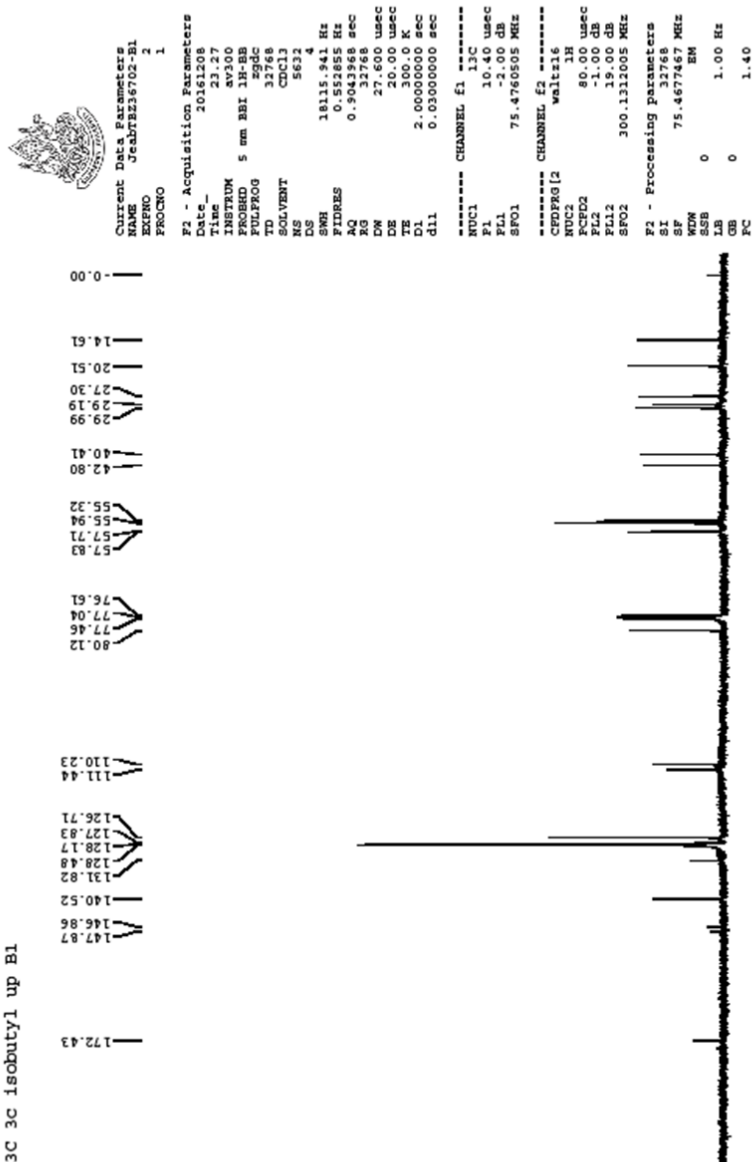
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 300.1300056 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



¹H NMR spectrum of Compound 26a



¹³C 3c isobutyl up B1



¹³C NMR spectrum of Compound 26a

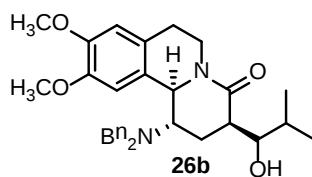
3c isobutyl low B1



Current Data Parameters
NAME JeebTB240202-B1
EXPNO 1
PROCNO 1

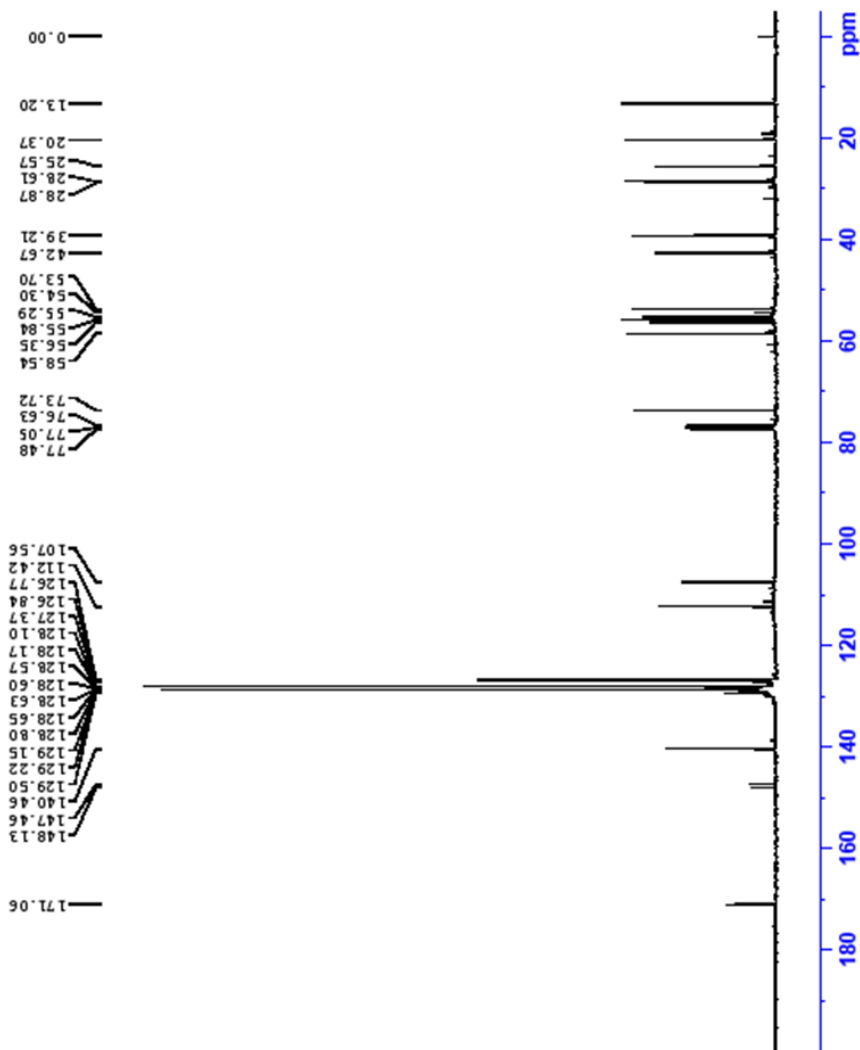
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20170208
Time_ 16.48 h
INSTRUM spect
PROBHD Z104275_0367 (ZG
PULPROG zg
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 0
SWH 6009.615 Hz
FIDRES 0.366798 Hz
AQ 2.7262976 sec
RG 160.31
DW 83.200 usec
DE 6.50 usec
TE 296.9 K
D1 1.00000000 sec
TDO 1
SFO1 300.1321009 MHz
NUC1 1H
F1 12.00 usec
FLW1 13.0319959 W

F2 - Processing Parameters
SI 65536
SF 300.1300067 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



¹H NMR spectrum of Compound 26b

¹³C 3C low B low isobutyl



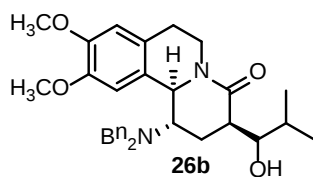
Current Data Parameters
NAME JeabTB25002-Blow
EXPNO 3
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20161116
Time 7.54
INSTRUM av300
PROBHD 5 mm BBI 1H-BB
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 24576
DS 4
SWH 18115.941 Hz
FIDRES 0.552855 Hz
AQ 0.9043968 sec
RG 7298.2
EW 27.600 usec
DE 20.00 usec
TE 300.2 K
D1 1.00000000 sec
d11 0.03000000 sec

----- CHANNEL f1 -----
NUC1 ¹³C
P1 10.40 usec
PL1 -2.00 dB
SFO1 75.4760505 MHz

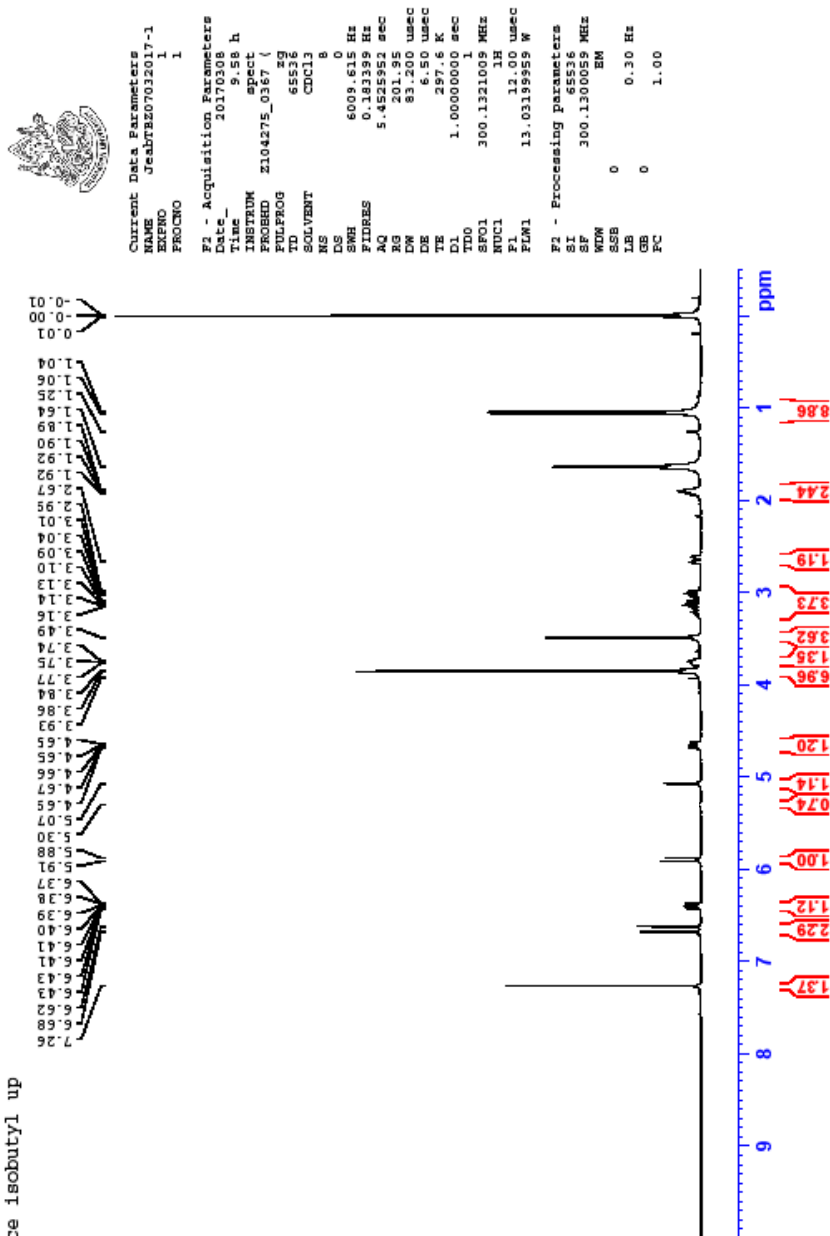
----- CHANNEL f2 -----
CPDPRG2 waltz16
NUC2 ¹H
PCPD2 80.00 usec
PL2 -1.00 dB
PL12 19.00 dB
SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.4677480 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
FC 1.40

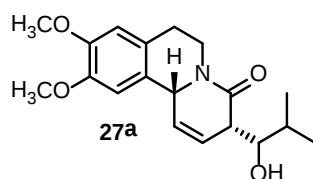


¹³C NMR spectrum of Compound 26b

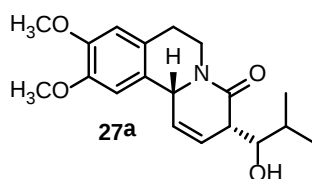
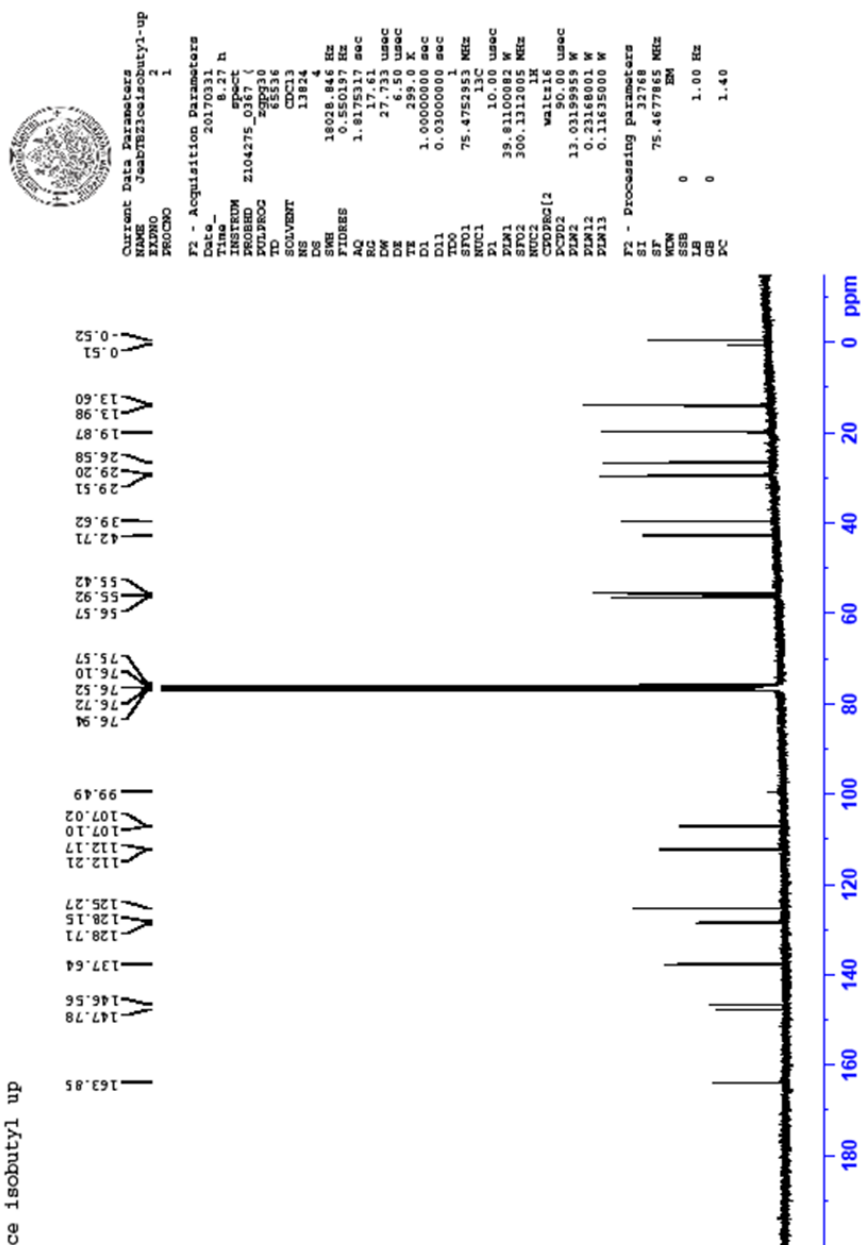
3ce isobutyl up



¹H NMR spectrum of Compound 27a



3ce isobutyl up



¹³C NMR spectrum of Compound 27a

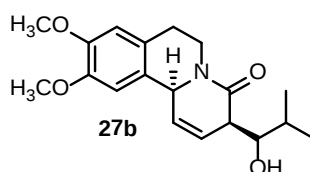
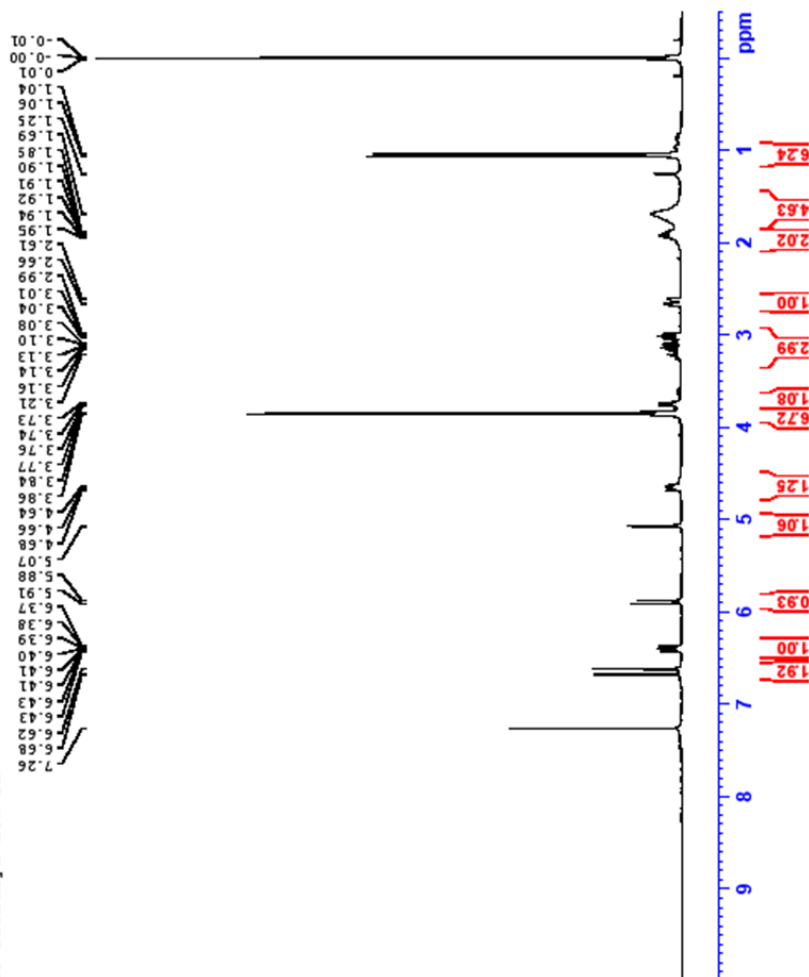
3ce isobutyl low B1



Current Data Parameters
NAME JeebTB23301-B1
EXPNO 1
PROCNO 1

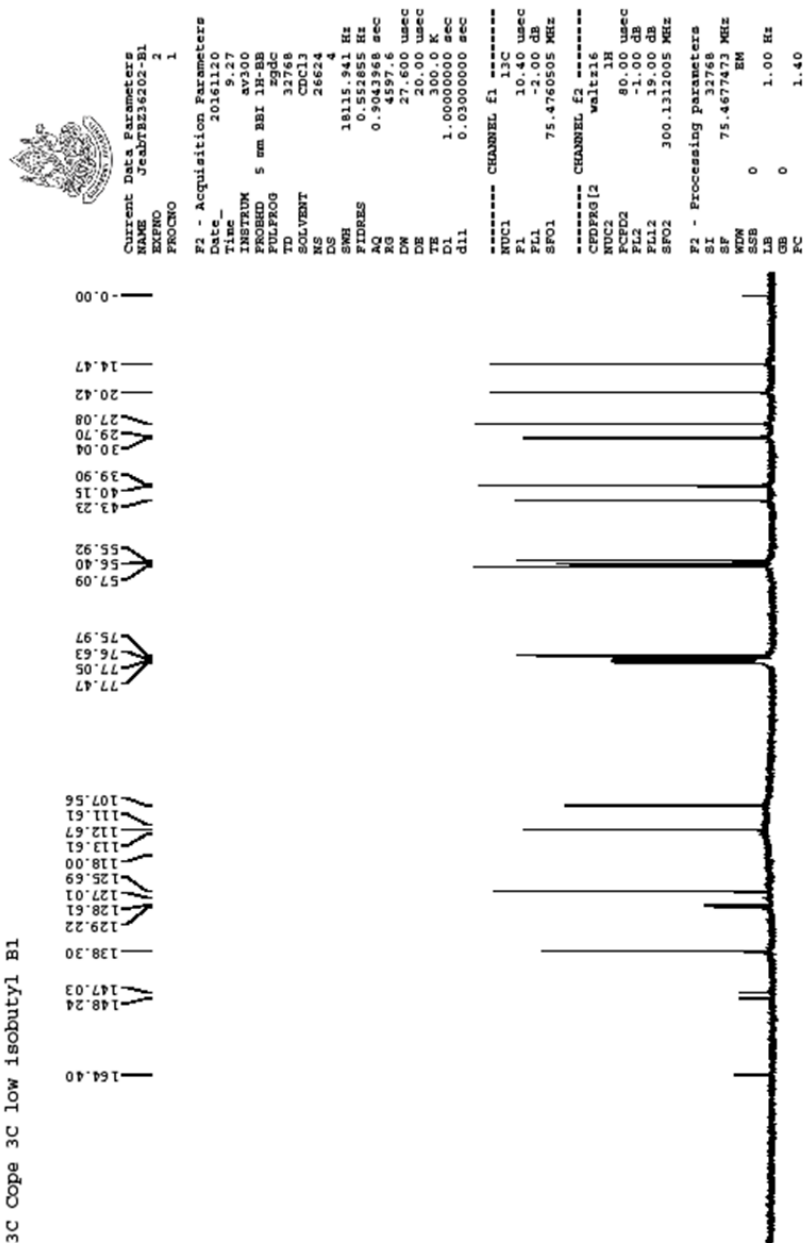
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20170111
Time 10.19 h
INSTRUM spect
PROBHD Z104275_0367 (1H)
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 32
DS 0
SWH 6009.615 Hz
FIDRES 0.181339 Hz
AQ 5.452552 sec
RG 201.95
RW 93.200 usec
DE 297.6 K
TE 300.2 K
D1 1.00000000 sec
TDO 300.1321009 MHz
SFO1 300.1321009 MHz
NUC1 1H
P1 12.00 usec
PLM1 13.0319959 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 300.1300059 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



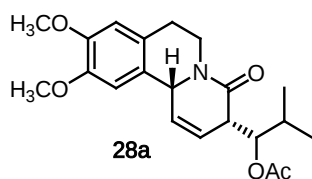
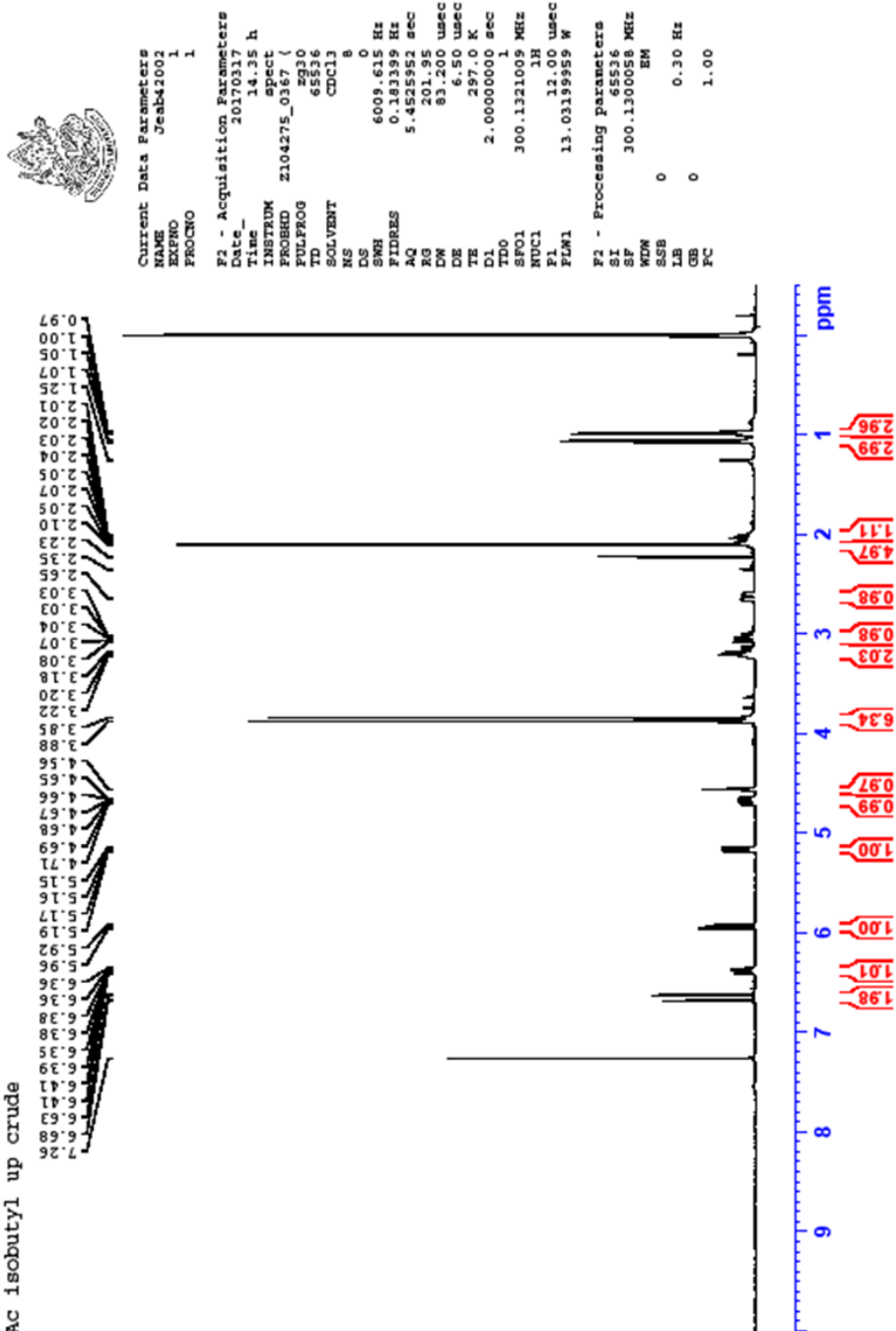
¹H NMR spectrum of Compound 27b

¹³C Cope 3C low isobutyl B1



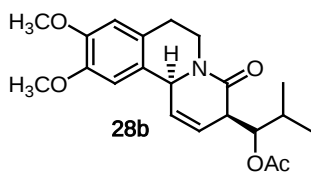
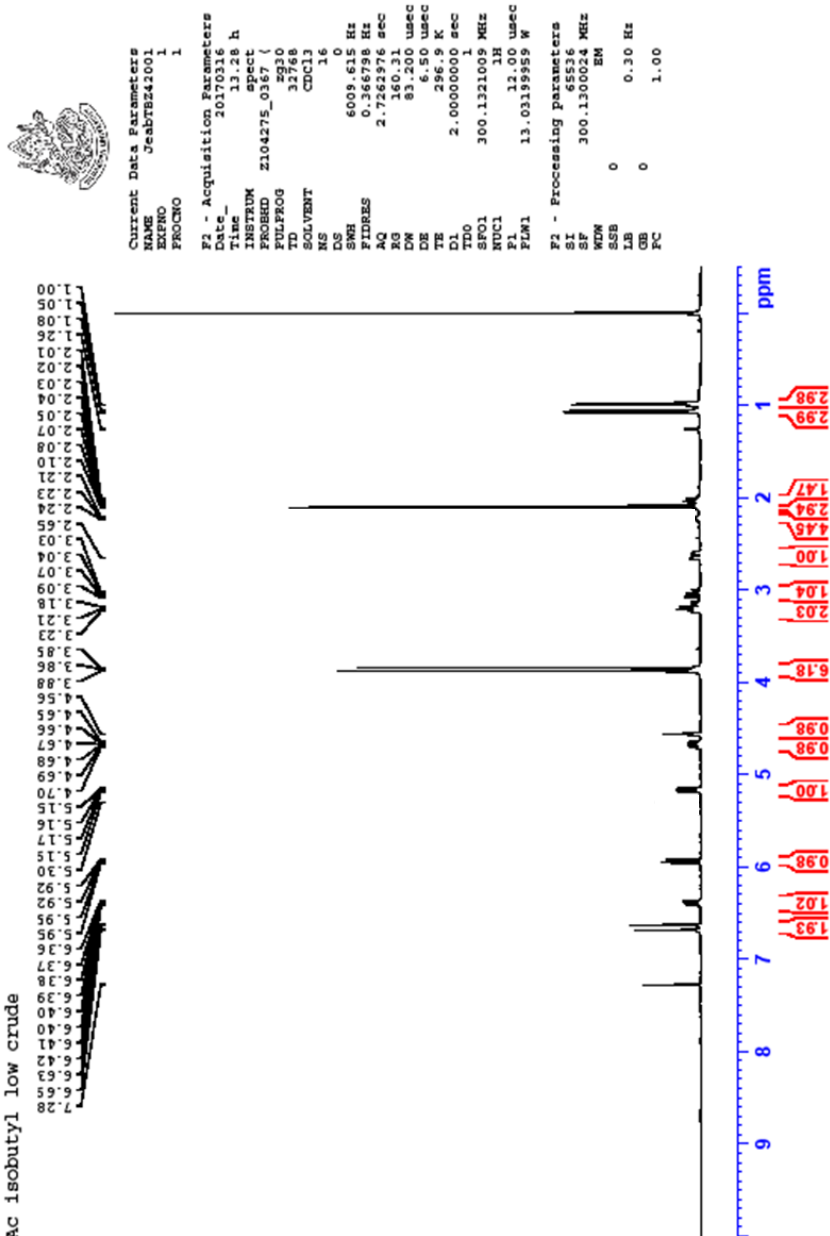
¹³C NMR spectrum of Compound 27b

OAc isobutyl up crude



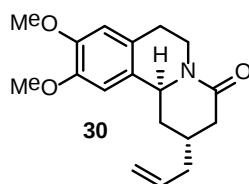
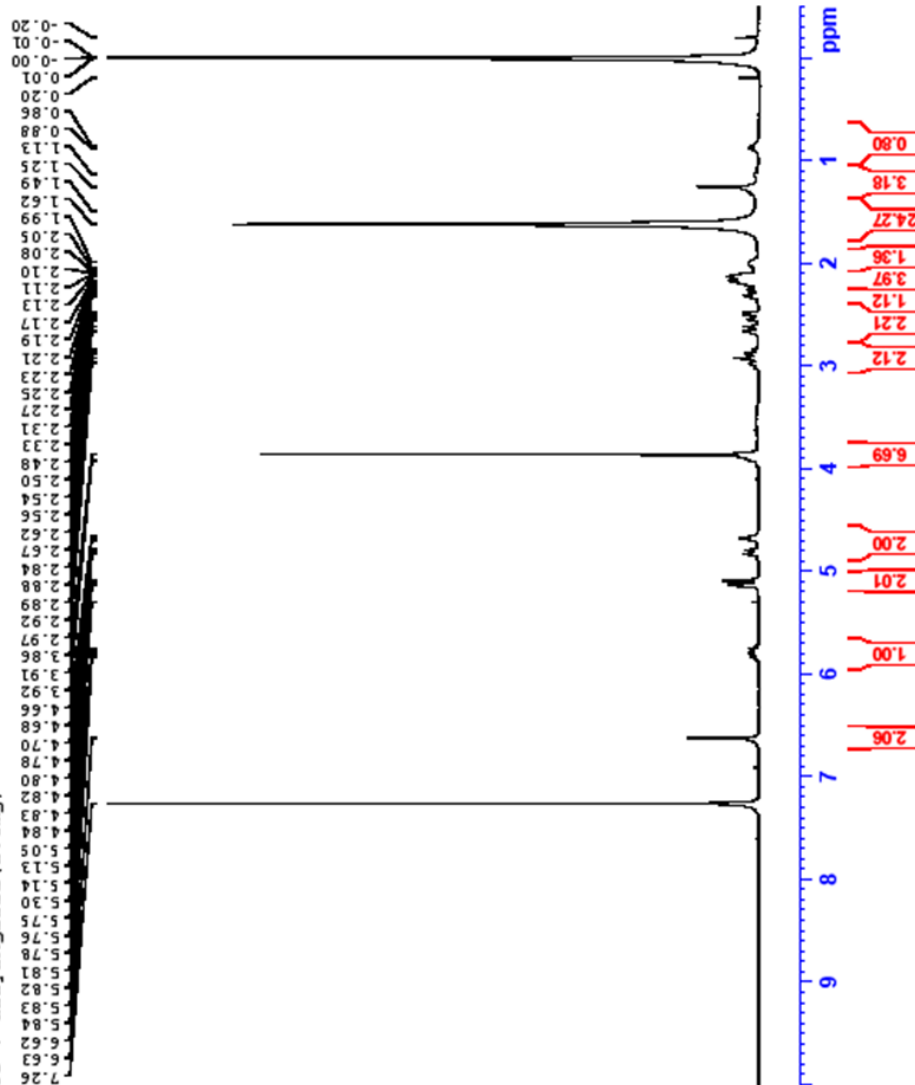
¹H NMR spectrum of Compound 28a

OAc isobutyl low crude



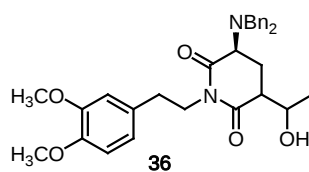
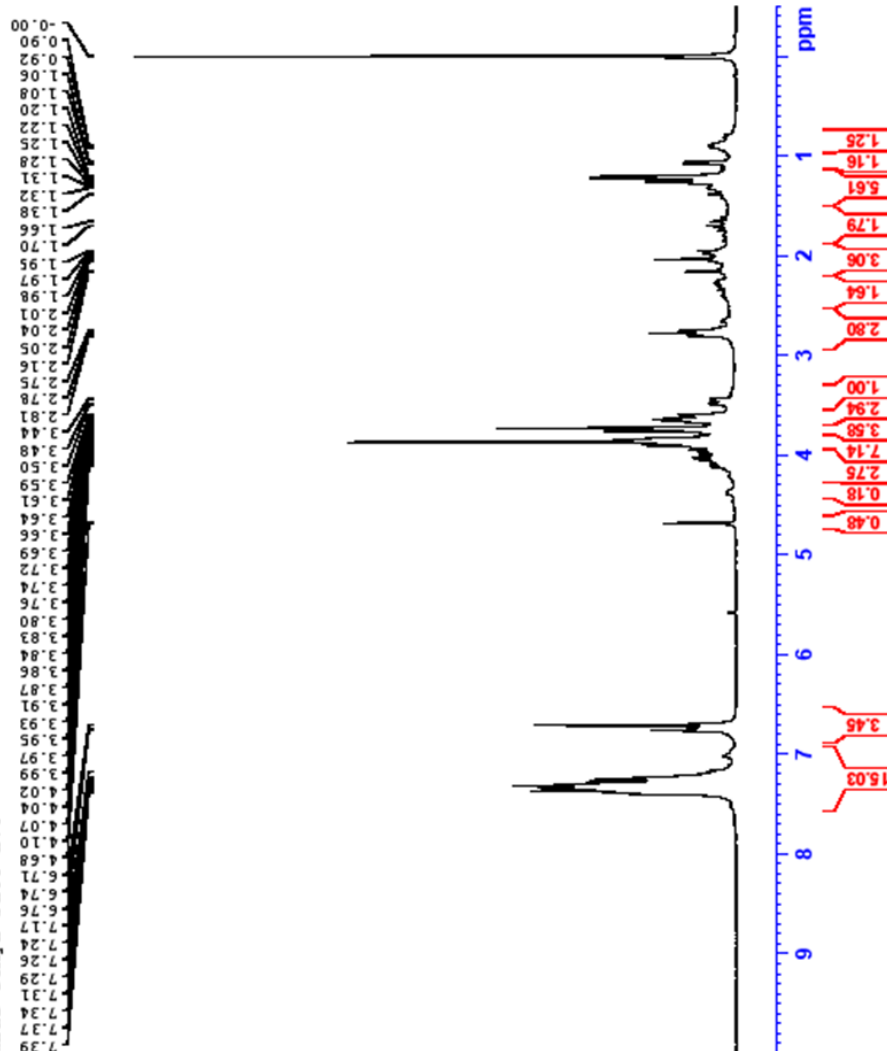
¹H NMR spectrum of Compound 28b

3ce + allylMgBrB2 (1.4mg)

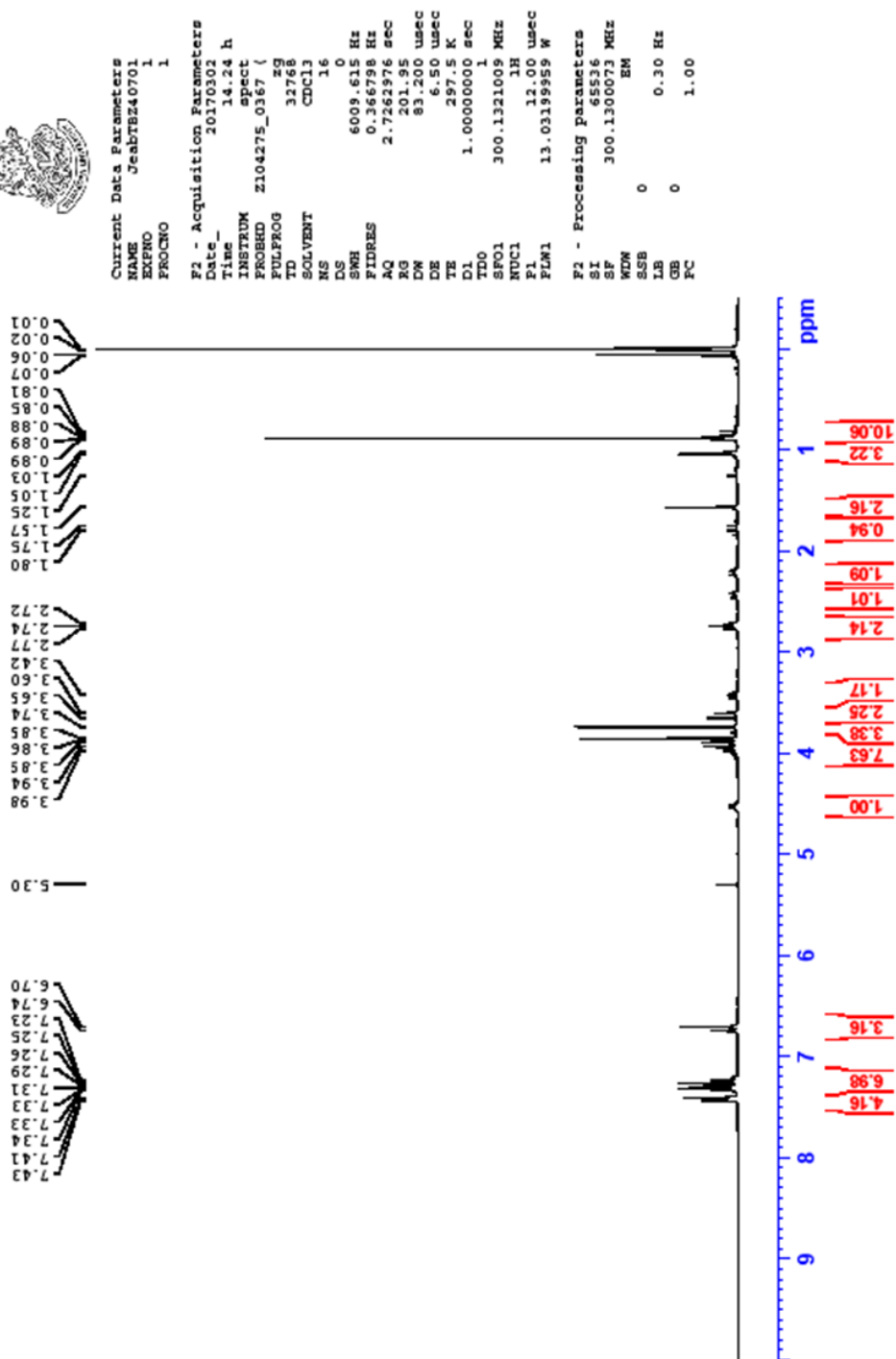
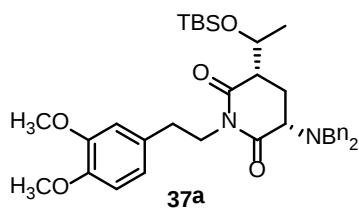


¹H NMR spectrum of Compound 30

Imide-ethyl F108-170

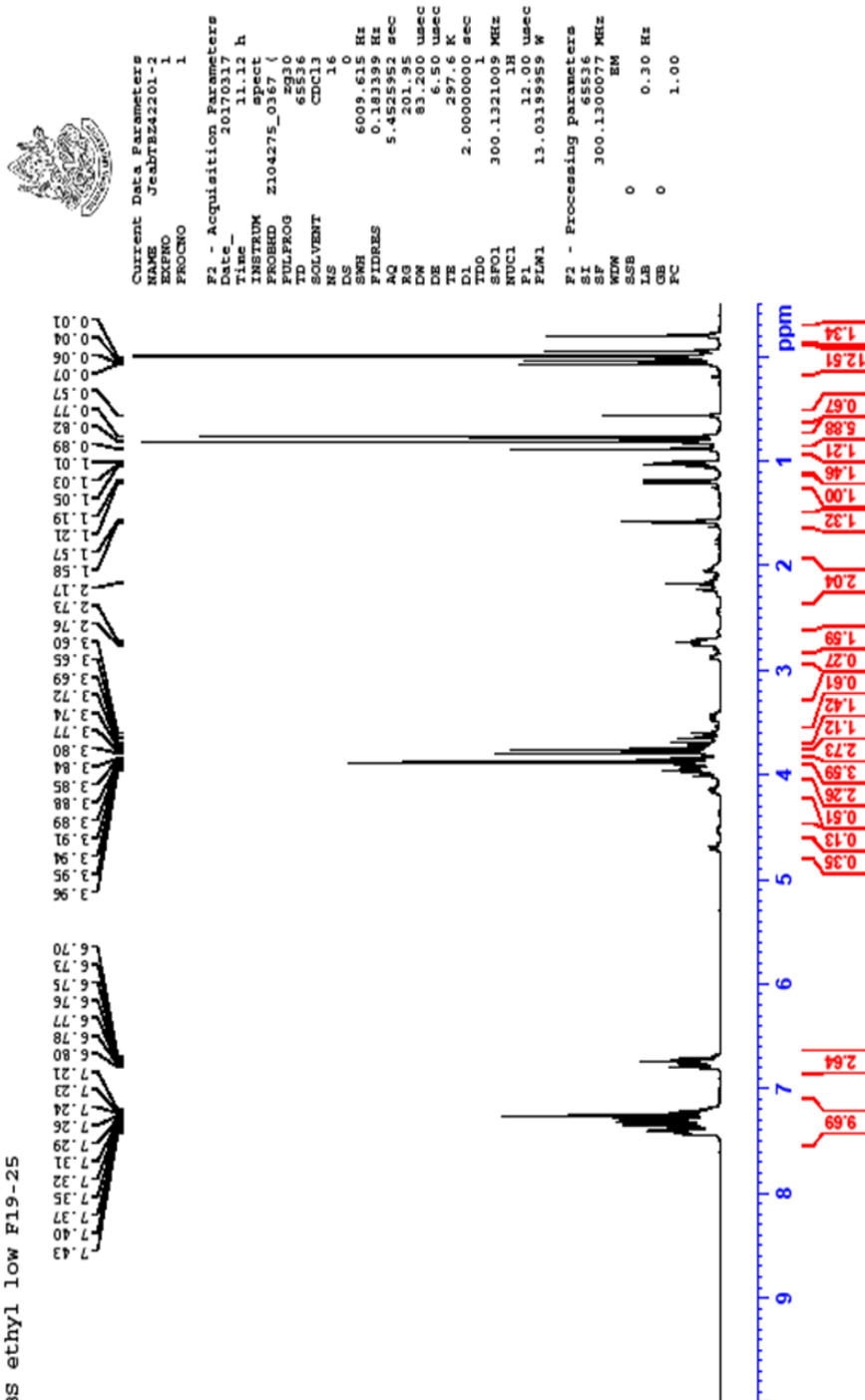


¹H NMR spectrum of Compound 36

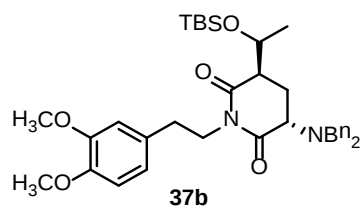


¹H NMR spectrum of Compound 37a

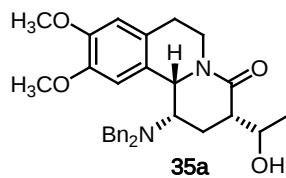
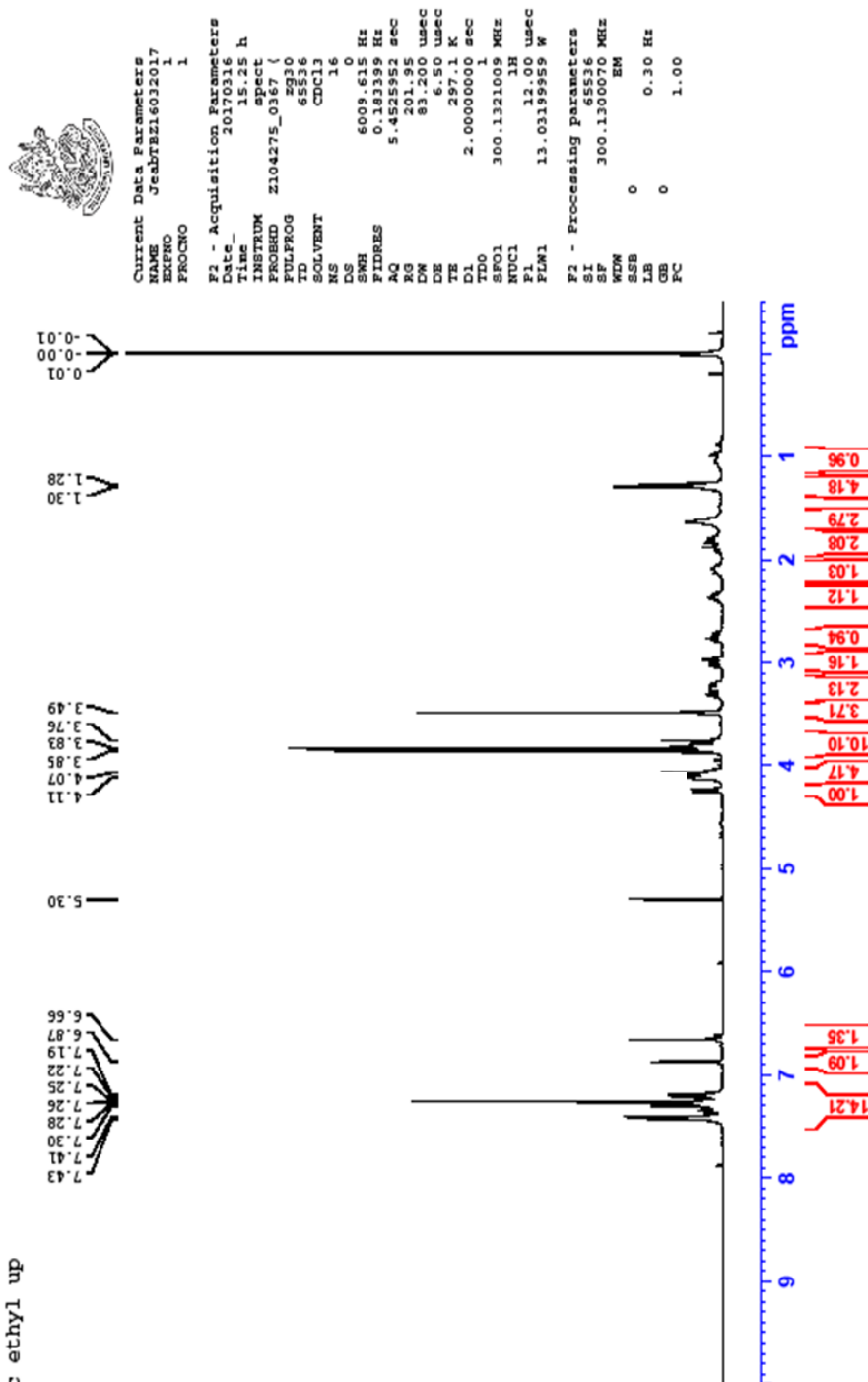
TBS ethyl low F19-25



¹H NMR spectrum of Compound 37b



3c ethyl up



¹H NMR spectrum of Compound 35a

¹³C 3C ethyl B1



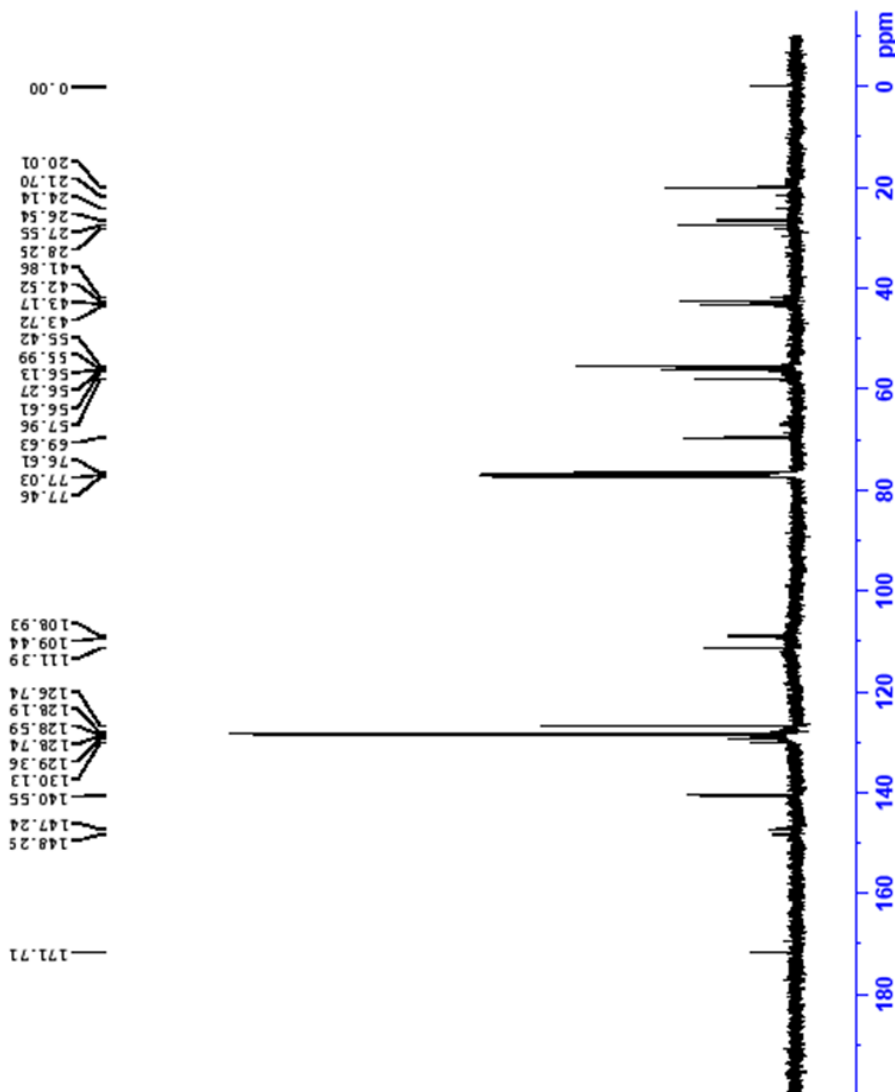
Current Data Parameters
NAME Jca07236602-B1
EXPNO 3
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20161207
Time 0.35
INSTRUM av300
PROBHD 5 mm BBI 1H-BB
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT CDCl₃
NS 5120
DS 4
SWH 18115.941 Hz
FIDRES 0.552855 Hz
AQ 0.9043968 sec
RG 32768
DN 27.600 usec
DE 20.00 usec
TE 300.0 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec

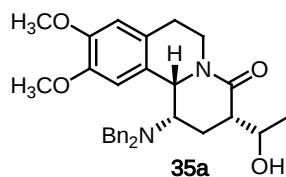
----- CHANNEL f1 -----
NUC1 ¹³C
P1 10.40 usec
PL1 -2.00 dB
SFO1 75.4760505 MHz

----- CHANNEL f2 -----
CPDPRG2 waltz16
NUC2 ¹H
PCPD2 80.00 usec
PL2 -1.00 dB
PL12 19.00 dB
SFO2 300.1311005 MHz

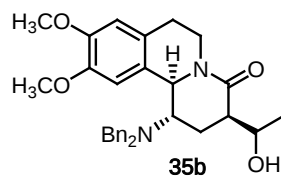
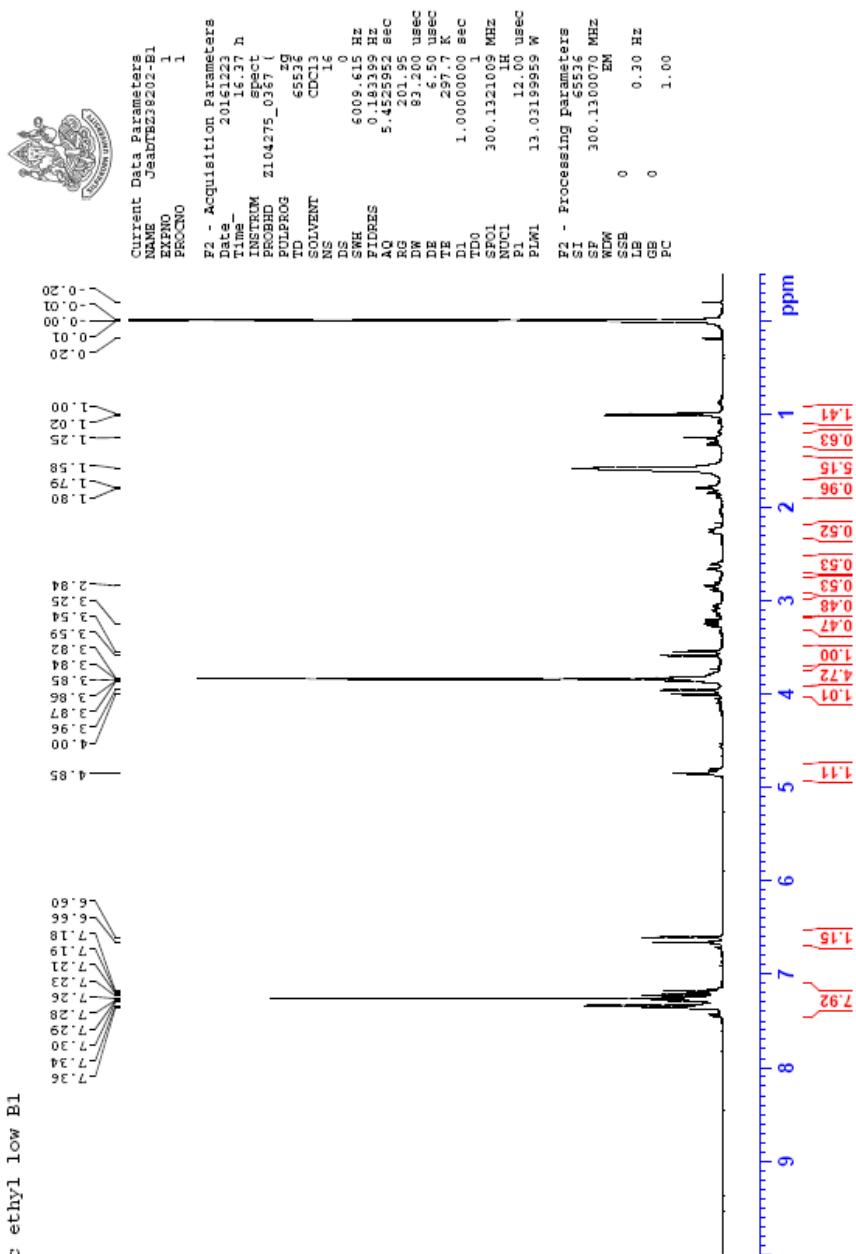
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.4677473 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0
GB 0
FC 1.40



¹³C NMR spectrum of Compound 35a

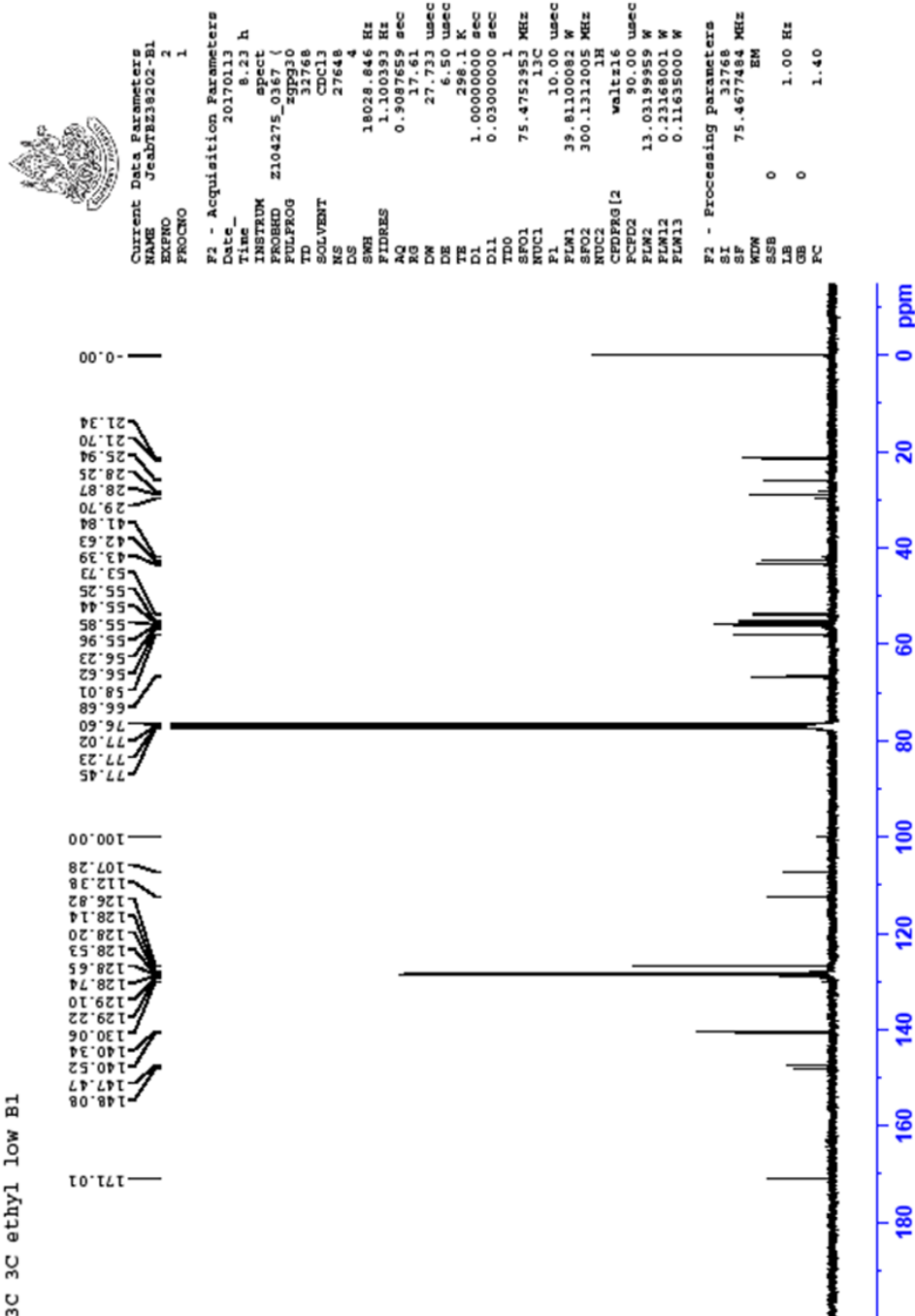


3c ethyl low B1

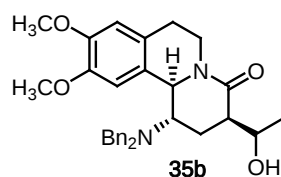


¹H NMR spectrum of Compound 35b

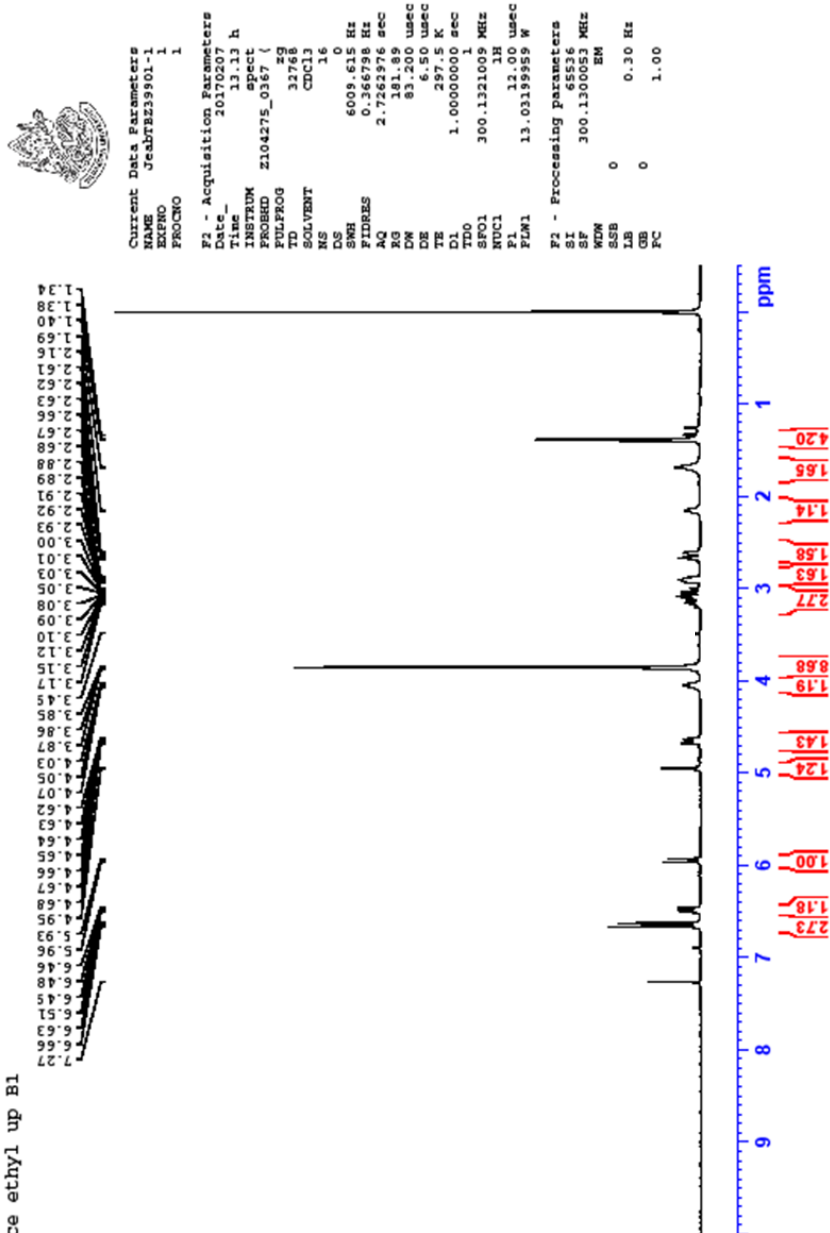
¹³C 3C ethyl low B1



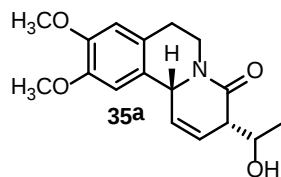
¹³C NMR spectrum of Compound 35b



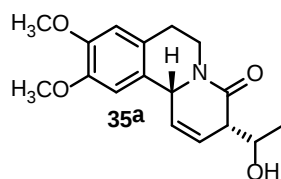
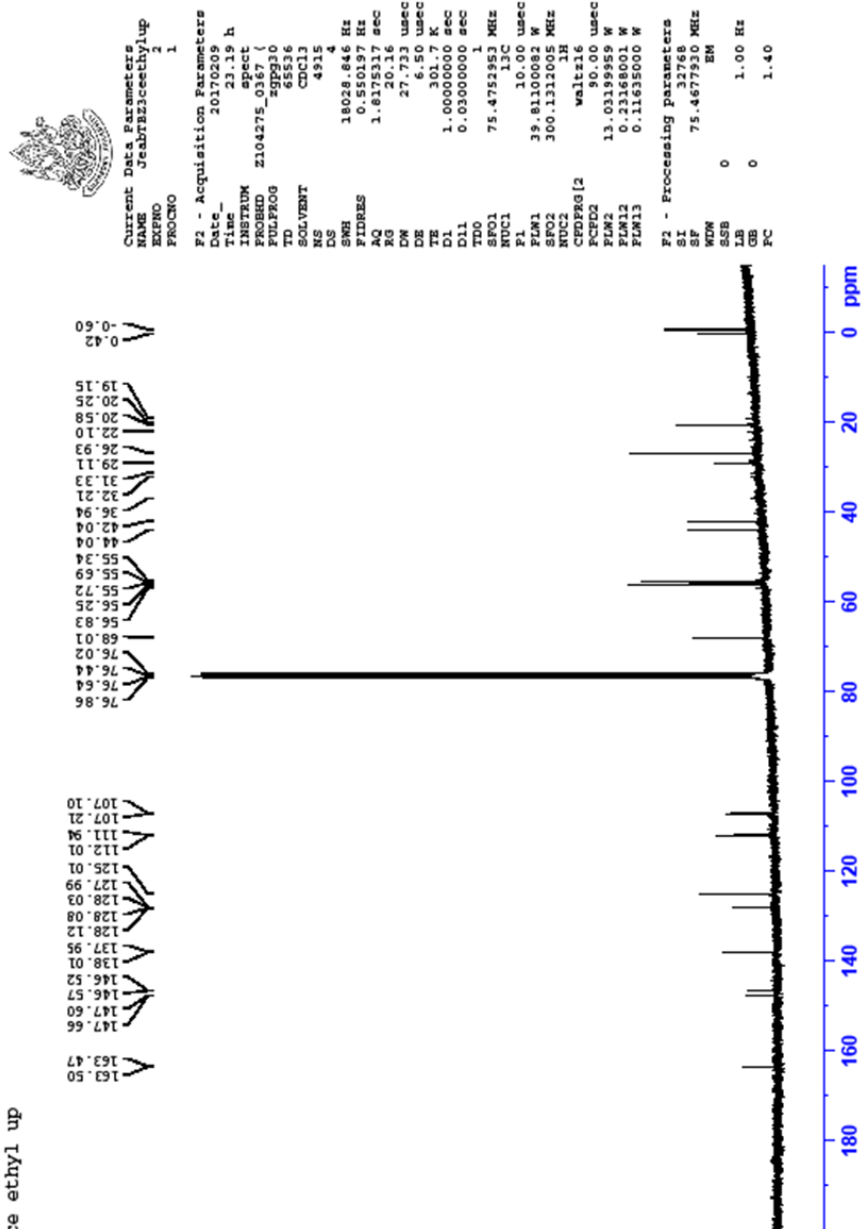
3ce ethyl up B1



¹H NMR spectrum of Compound 35a

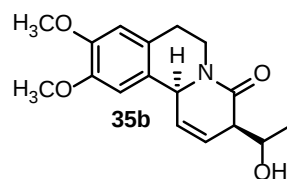
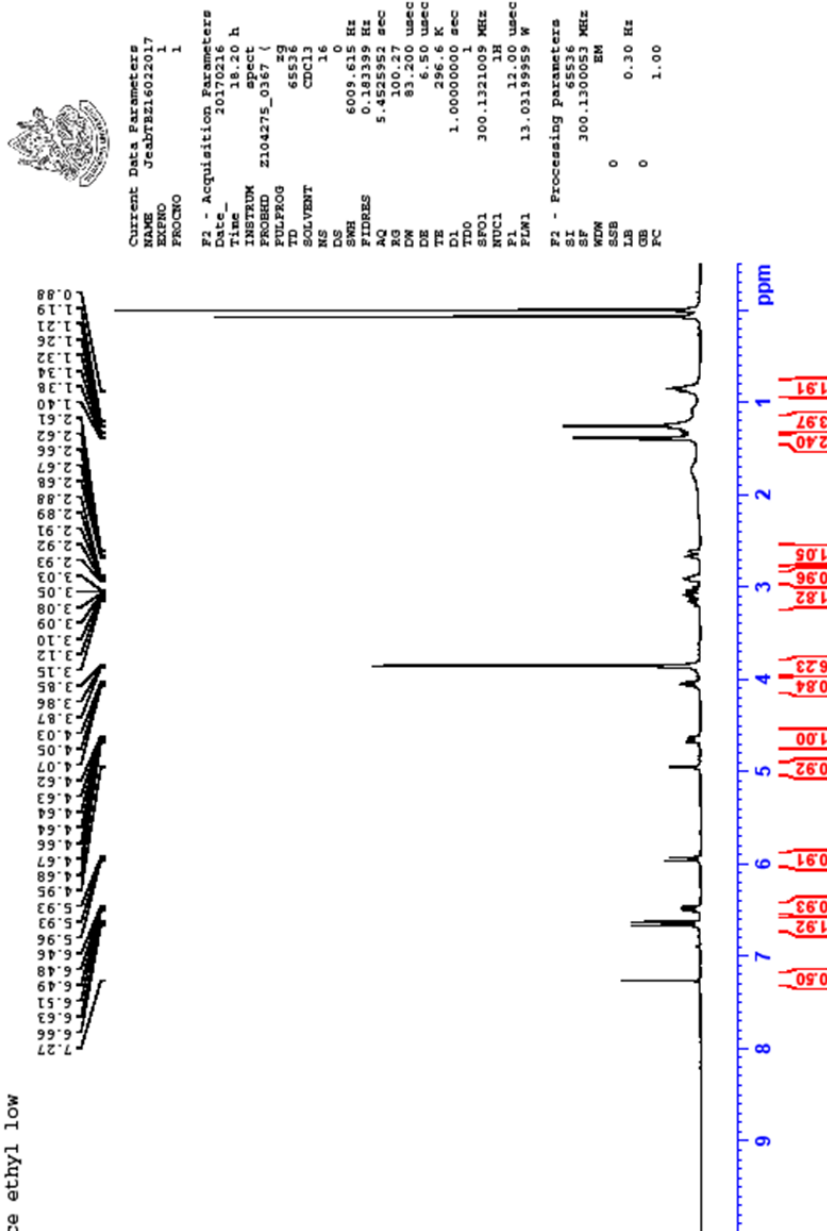


3ce ethyl up



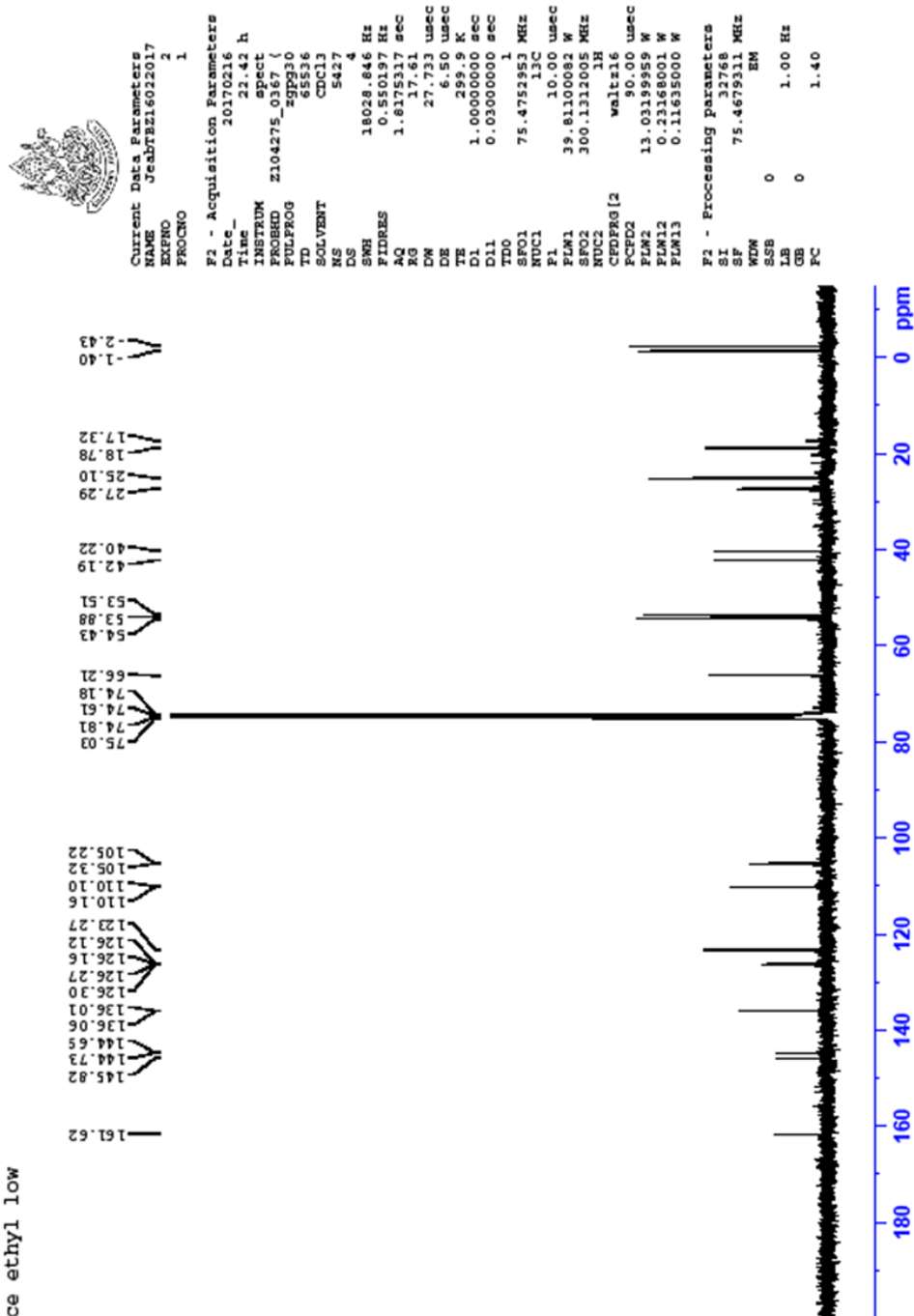
¹³C NMR spectrum of Compound 35a

3ce ethyl low

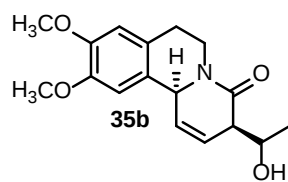


¹H NMR spectrum of Compound 35b

3ce ethyl low



¹³C NMR spectrum of Compound 35b



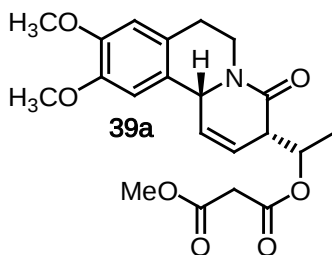
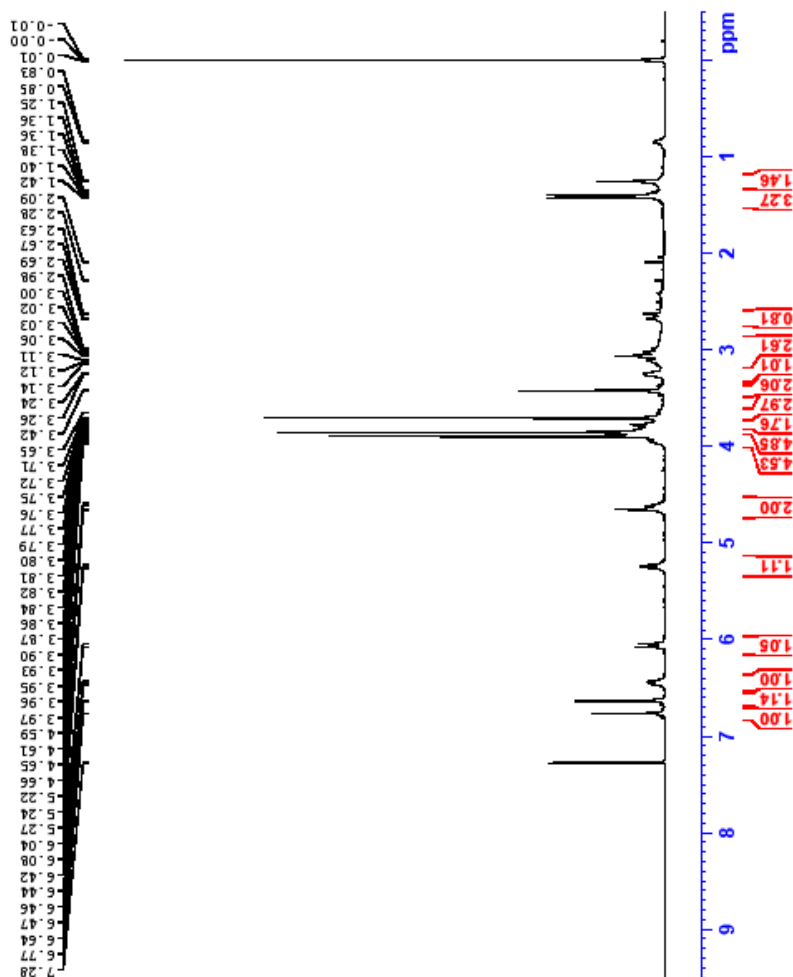
up crude



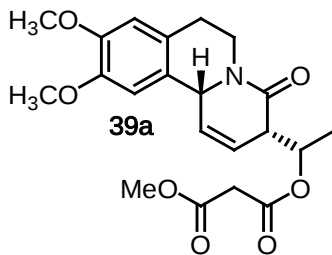
Current Data Parameters
NAME JsaBTE27032017-1
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20170327
Time 13.23 h
INSTRUM spect
PROBHD Z104275_0367 (3728
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 0
SWH 6009.615 Hz
FIDRES 0.366798 Hz
AQ 2.7263976 sec
RG 201.95
DN 83.200 usec
DE 6.50 usec
TE 297.6 K
D1 2.00000000 sec
TDO 1
SFO1 300.1321009 MHz
NUC1 1H
P1 12.00 usec
PLW1 13.0319959 W

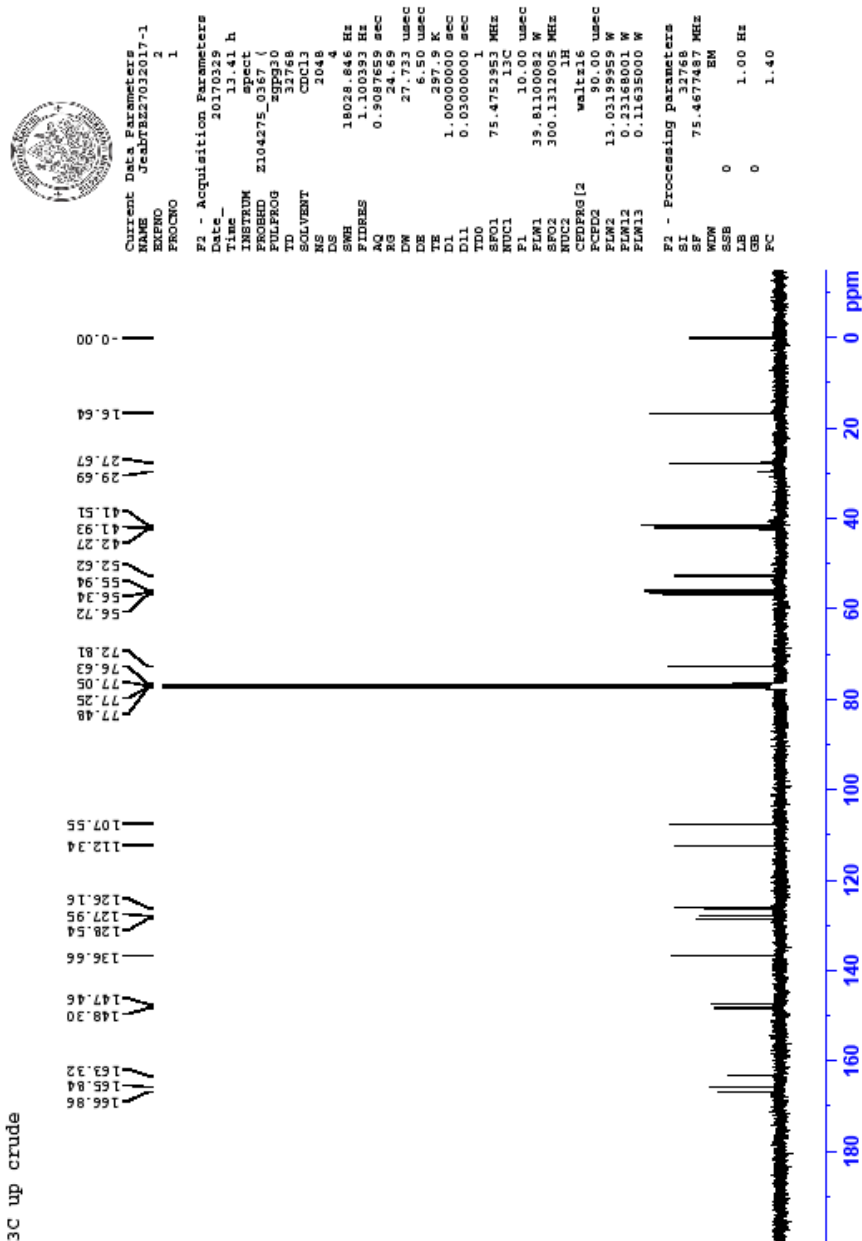
F2 - Processing Parameters
SI 65536
SF 300.1300027 MHz
WDW EM
SSB 0
AB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



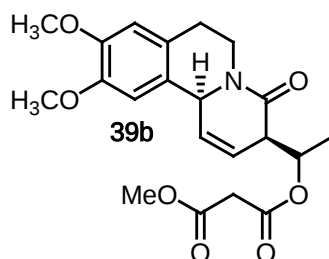
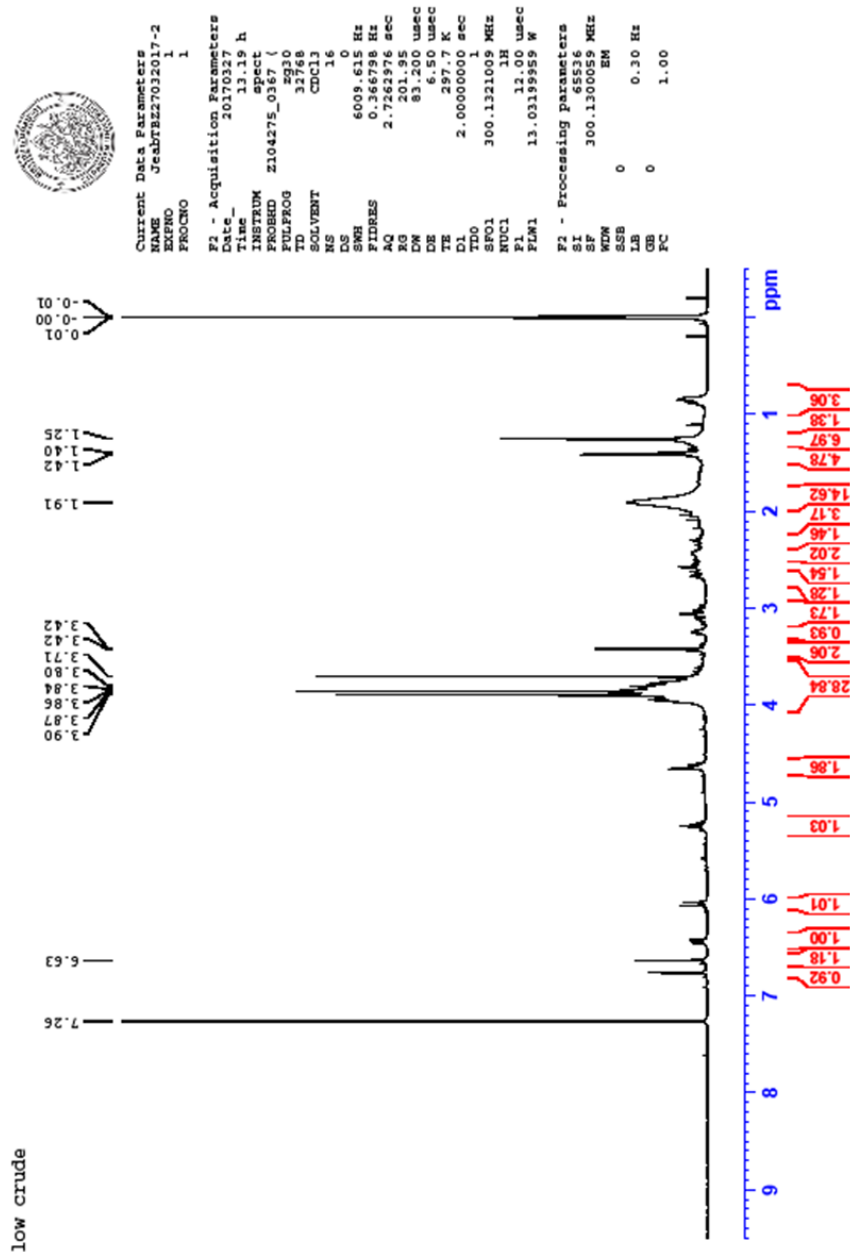
¹H NMR spectrum of Compound 39a



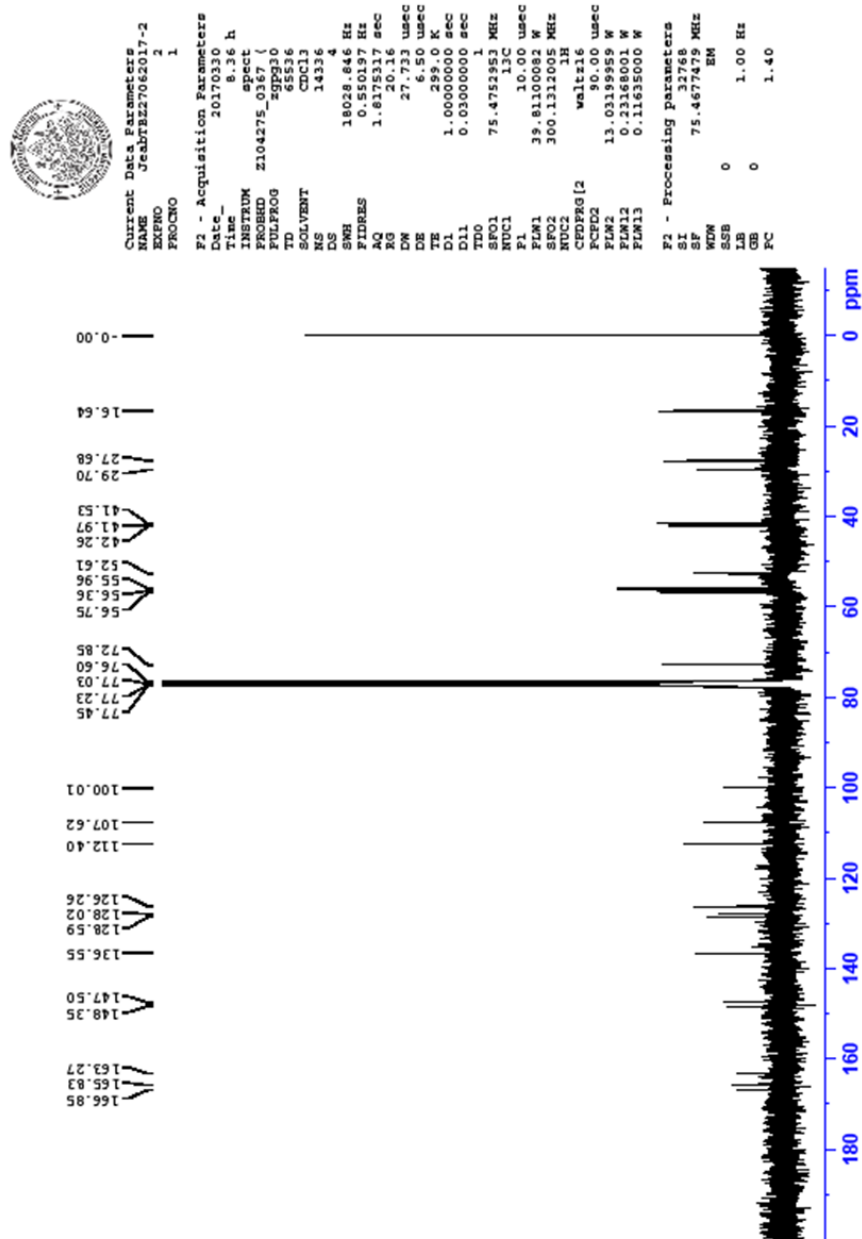
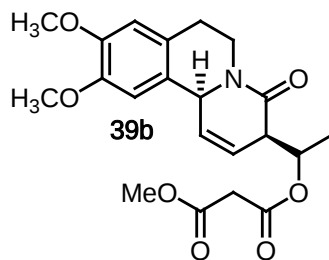
¹³C up crude



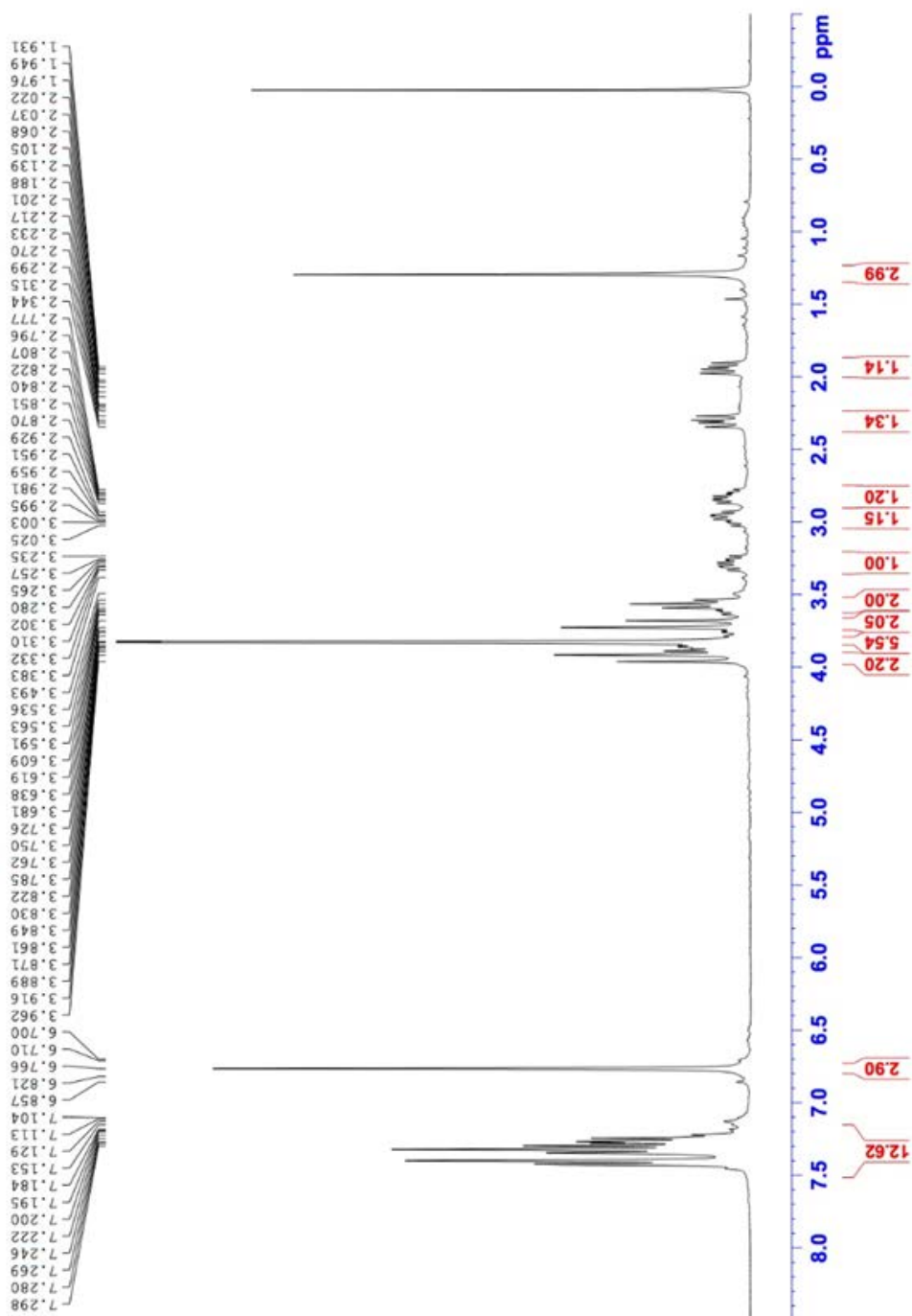
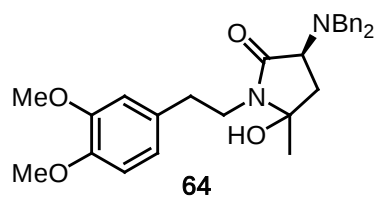
¹³C NMR spectrum of Compound 39a



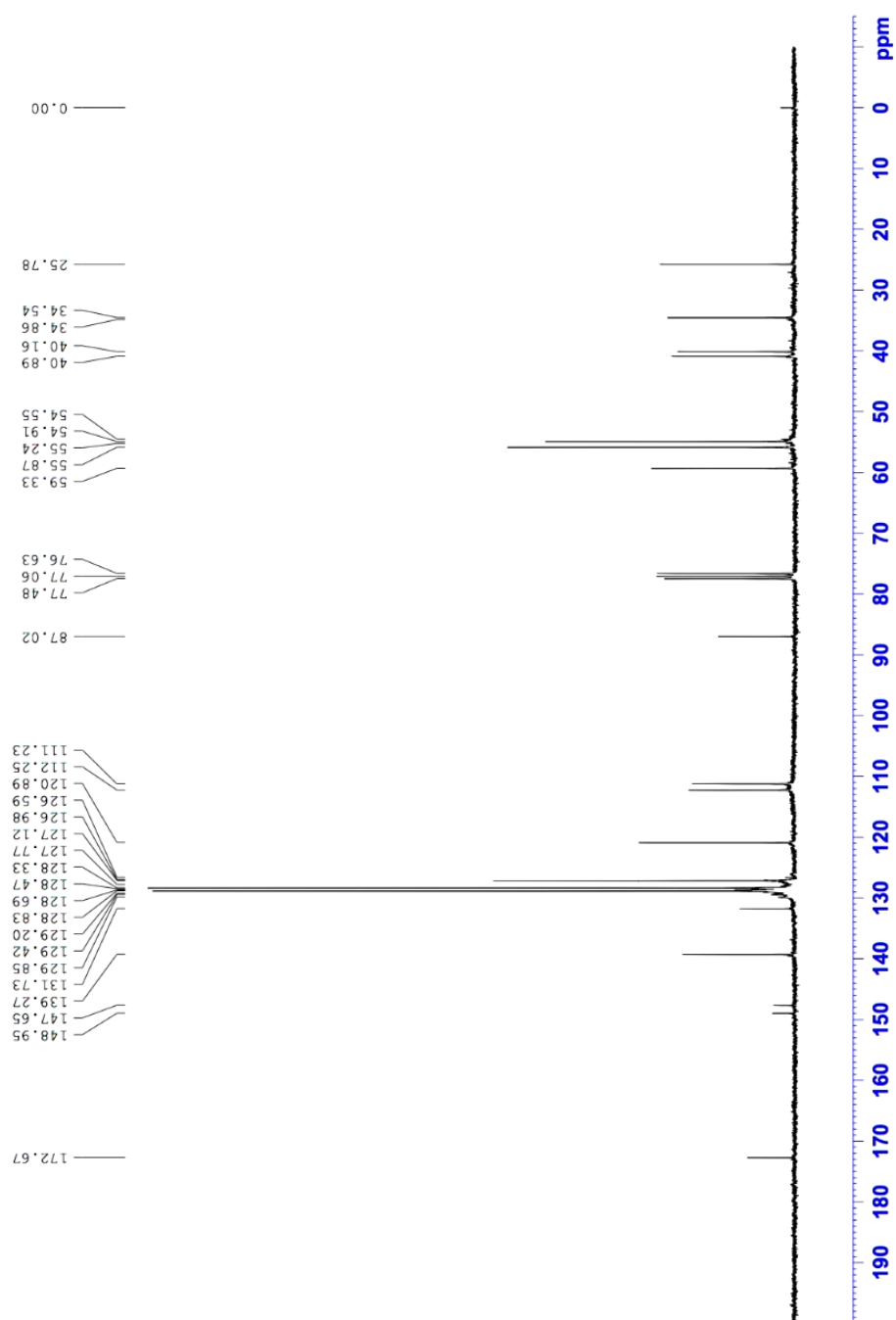
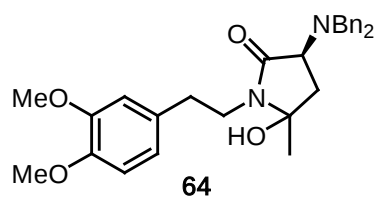
¹H NMR spectrum of Compound 39b



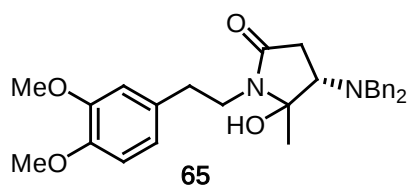
¹³C NMR spectrum of Compound 39b



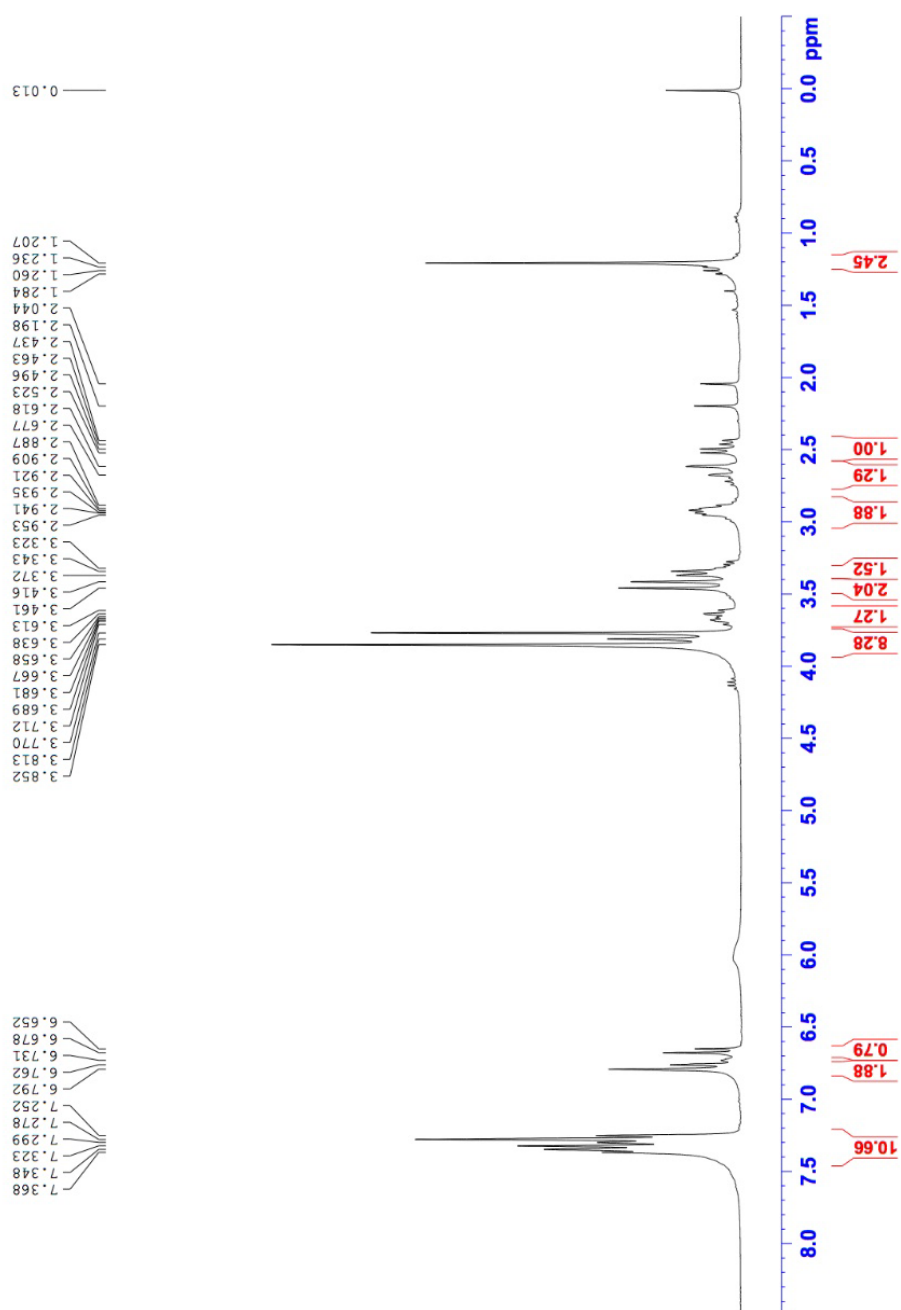
¹H NMR spectrum of Compound 64

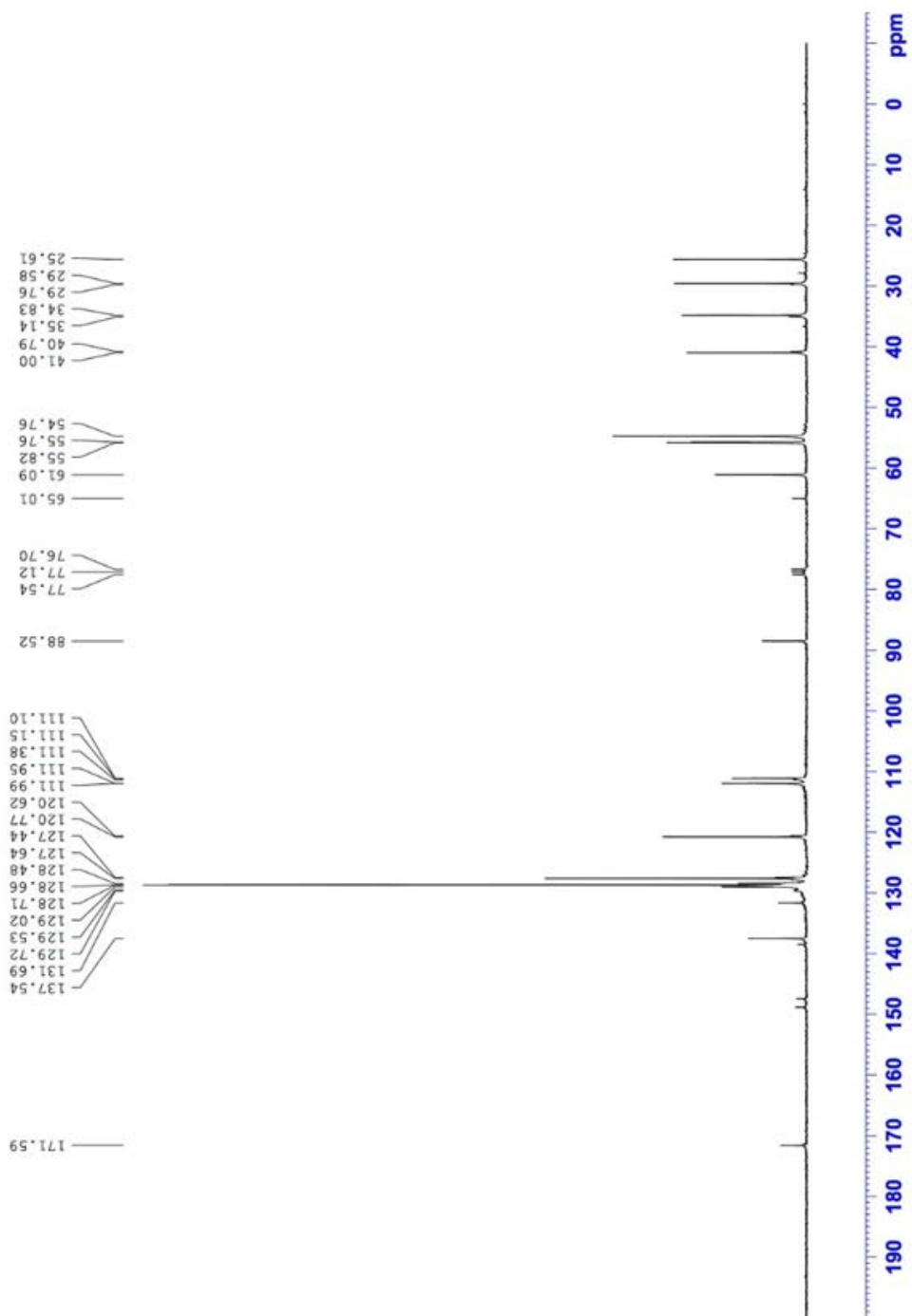
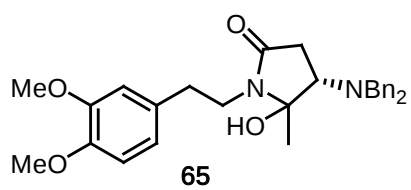


¹³C NMR spectrum of Compound 64

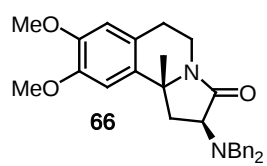


¹H NMR spectrum of Compound 65

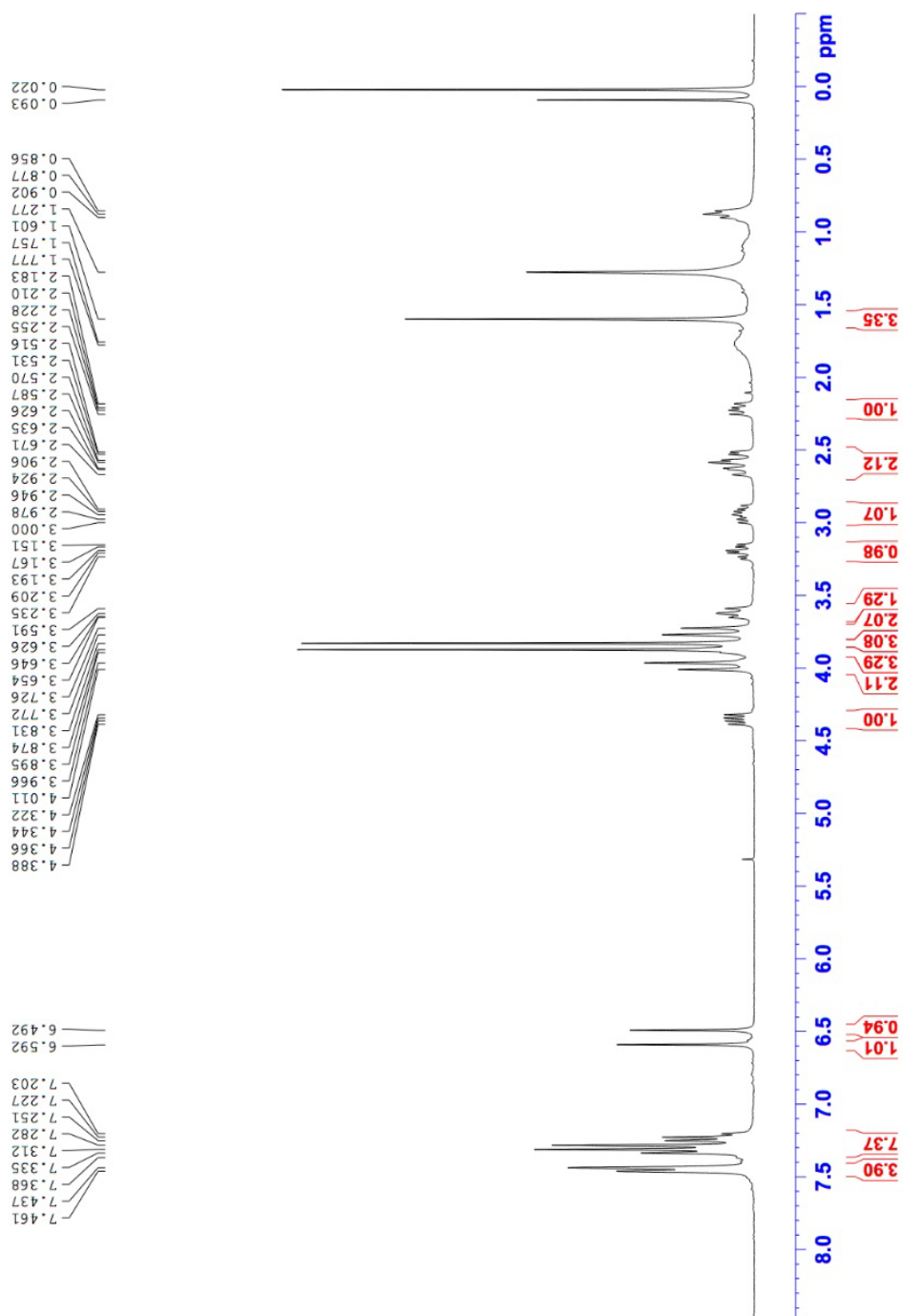


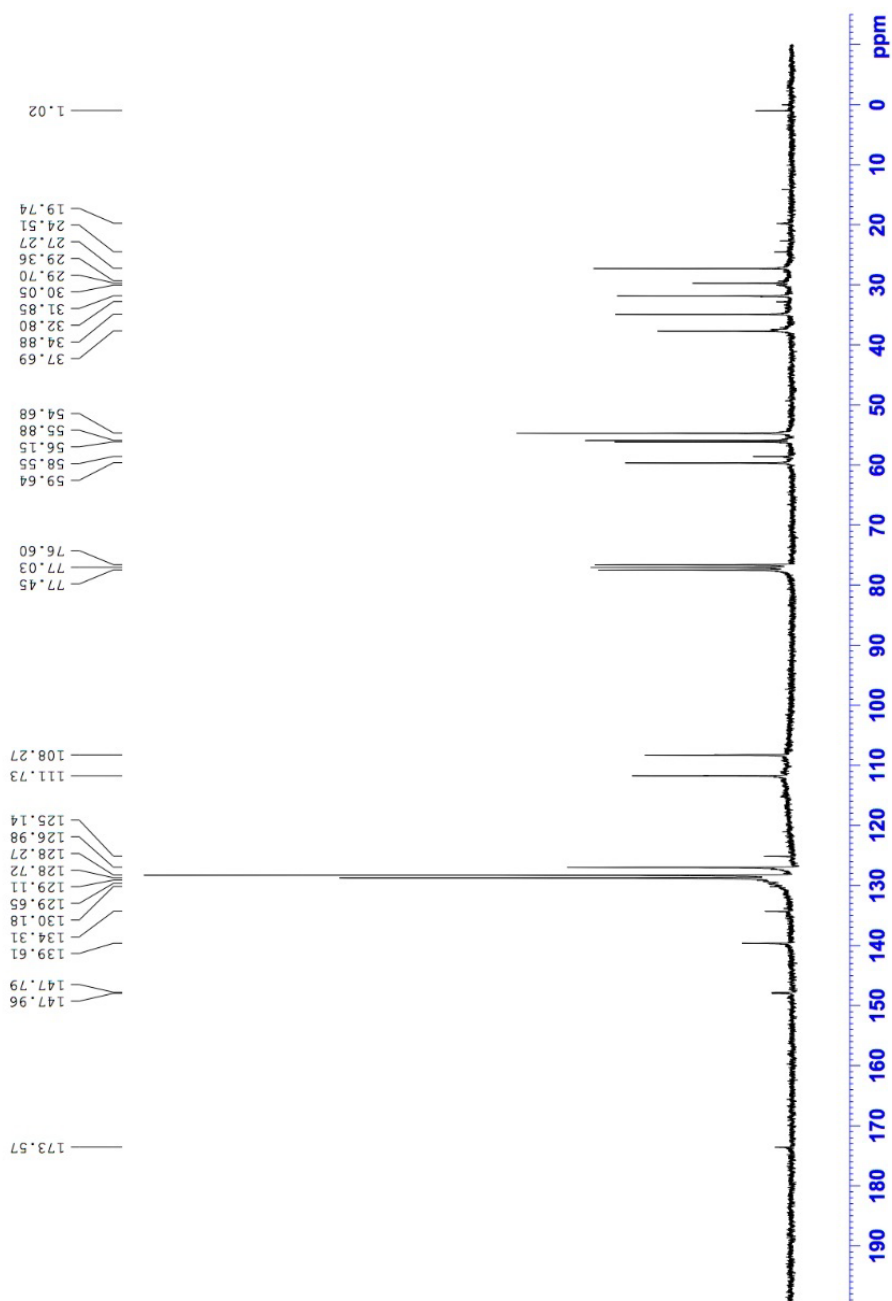
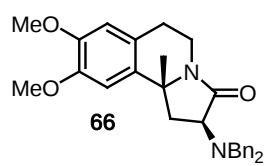


¹³C NMR spectrum of Compound 65

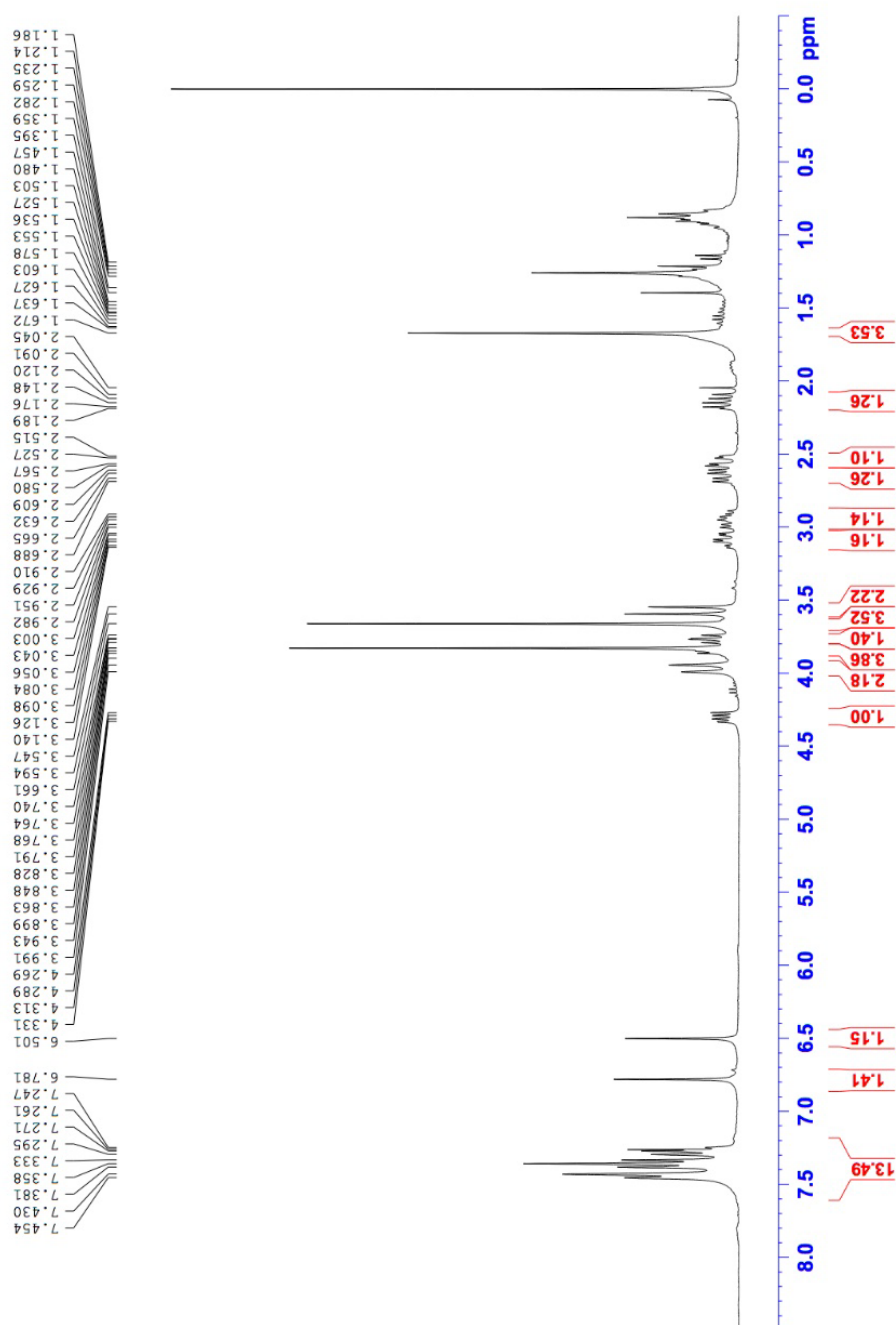
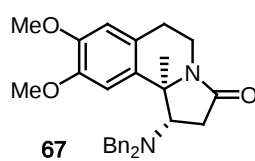


¹H NMR spectrum of Compound 66

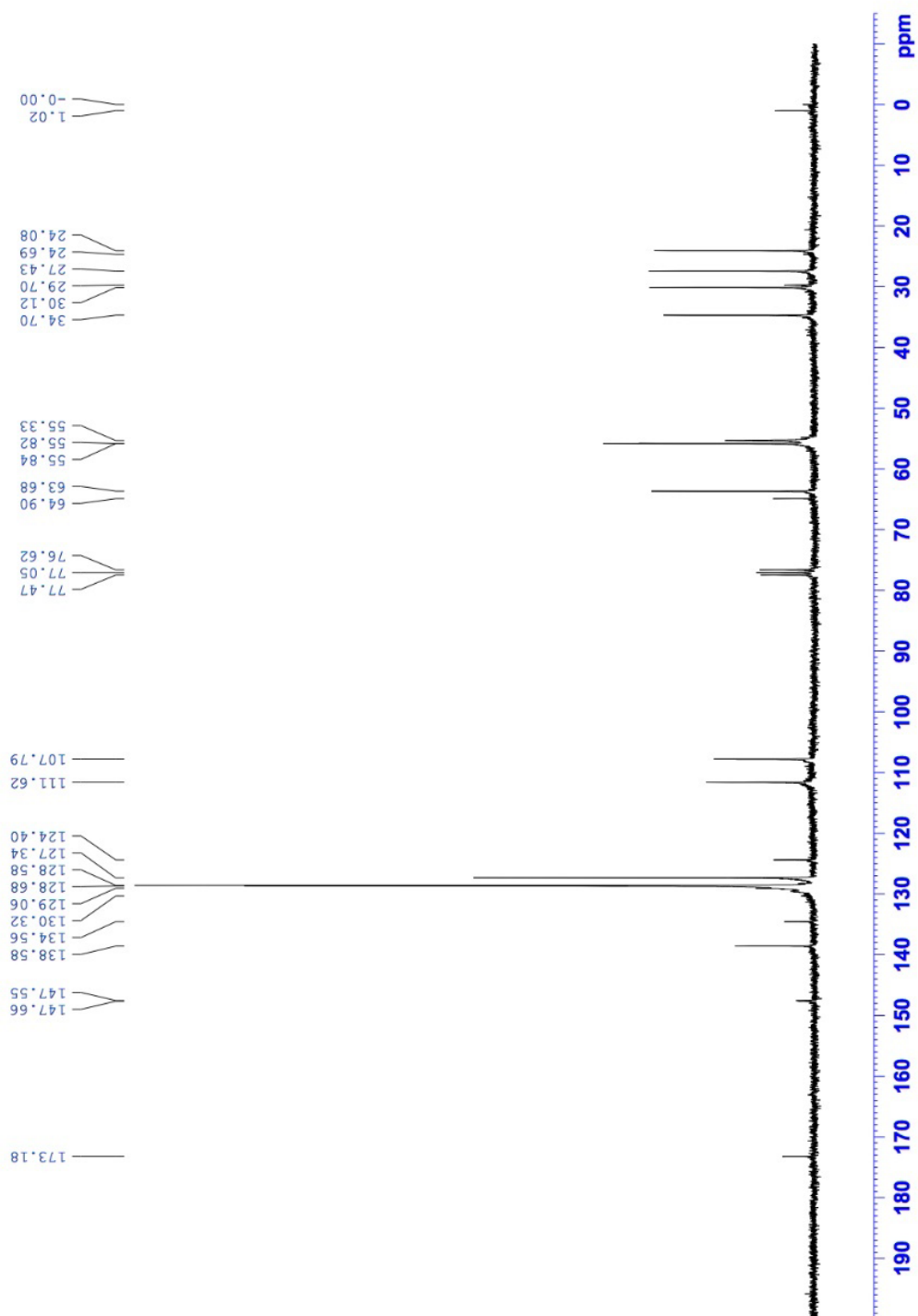
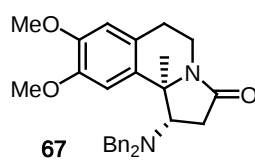


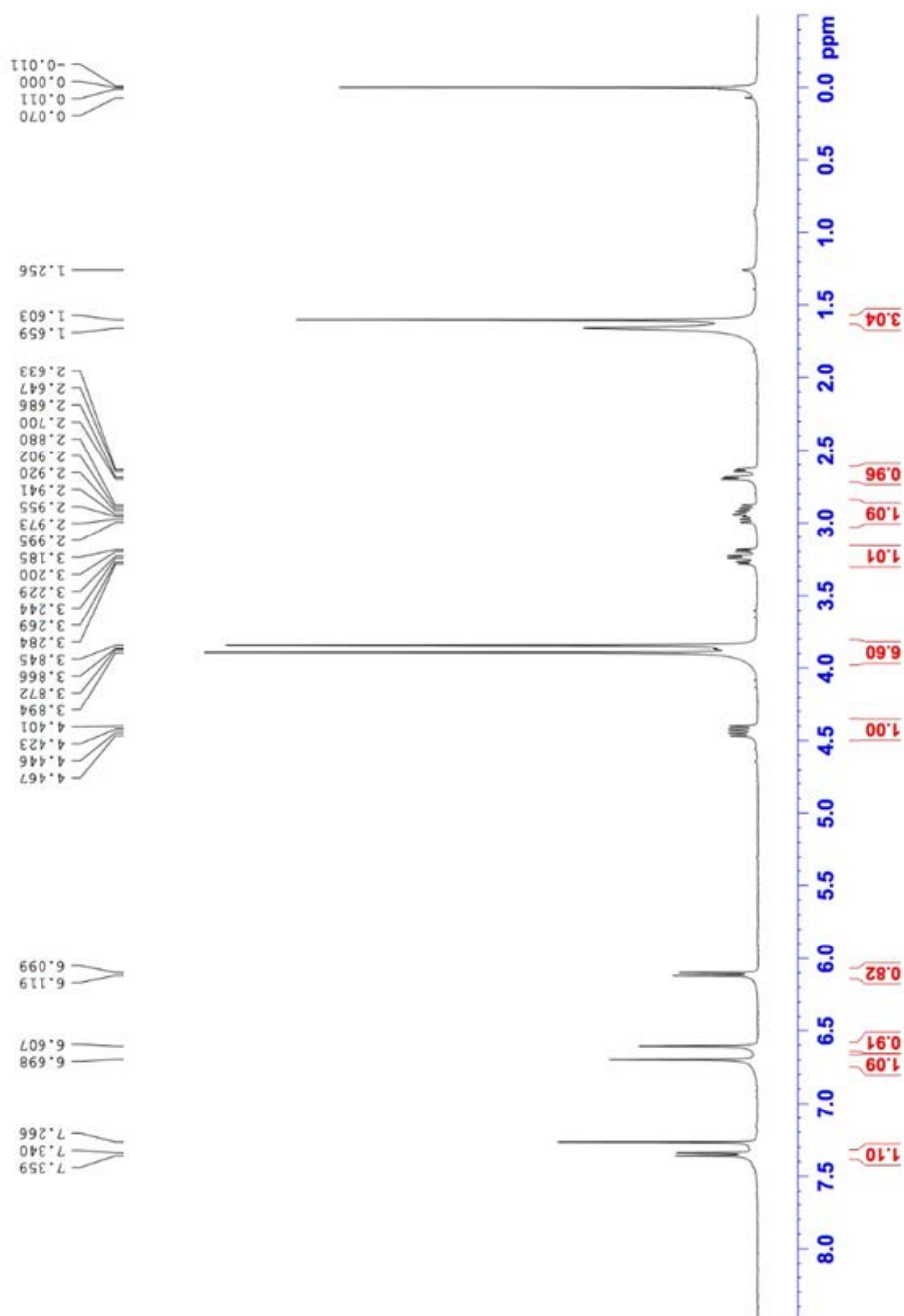
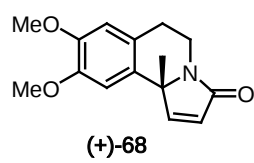


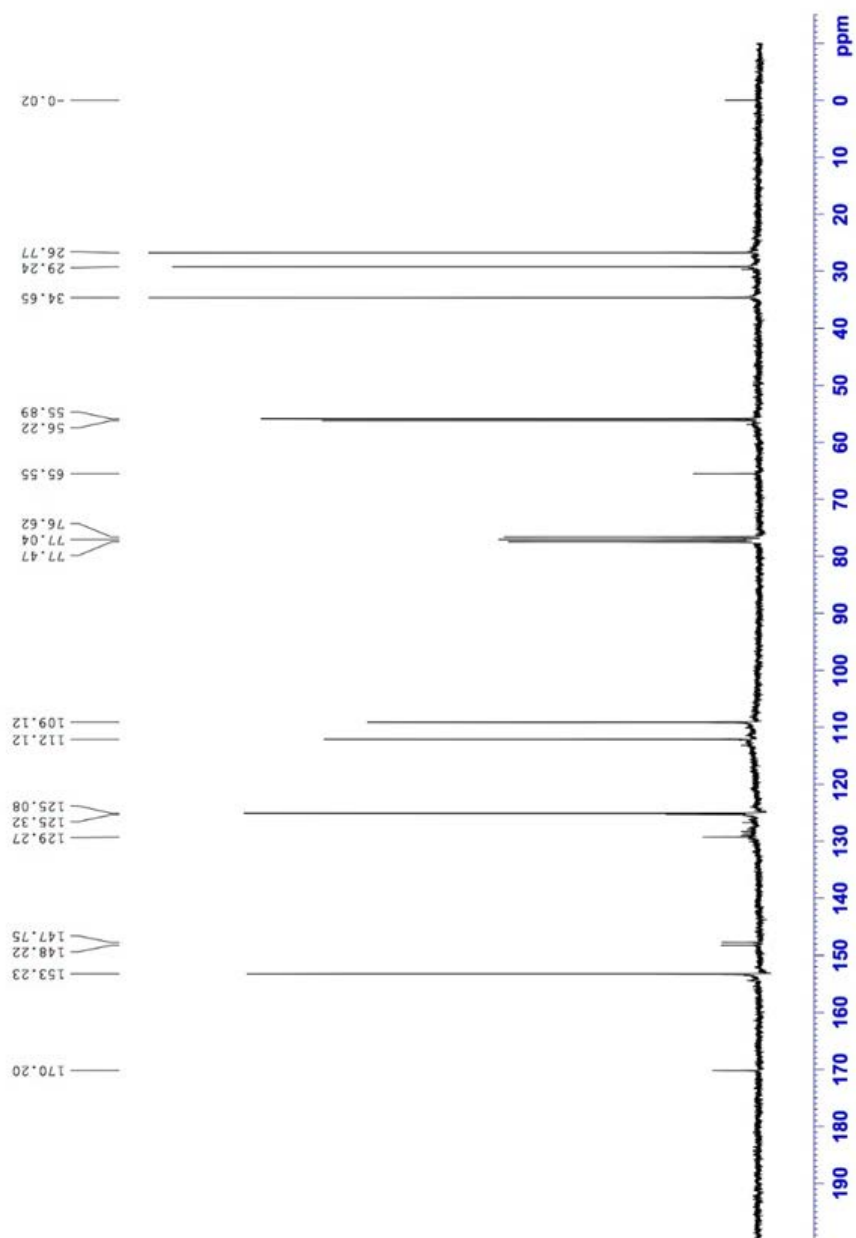
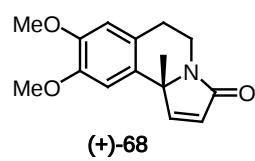
¹³C NMR spectrum of Compound 66



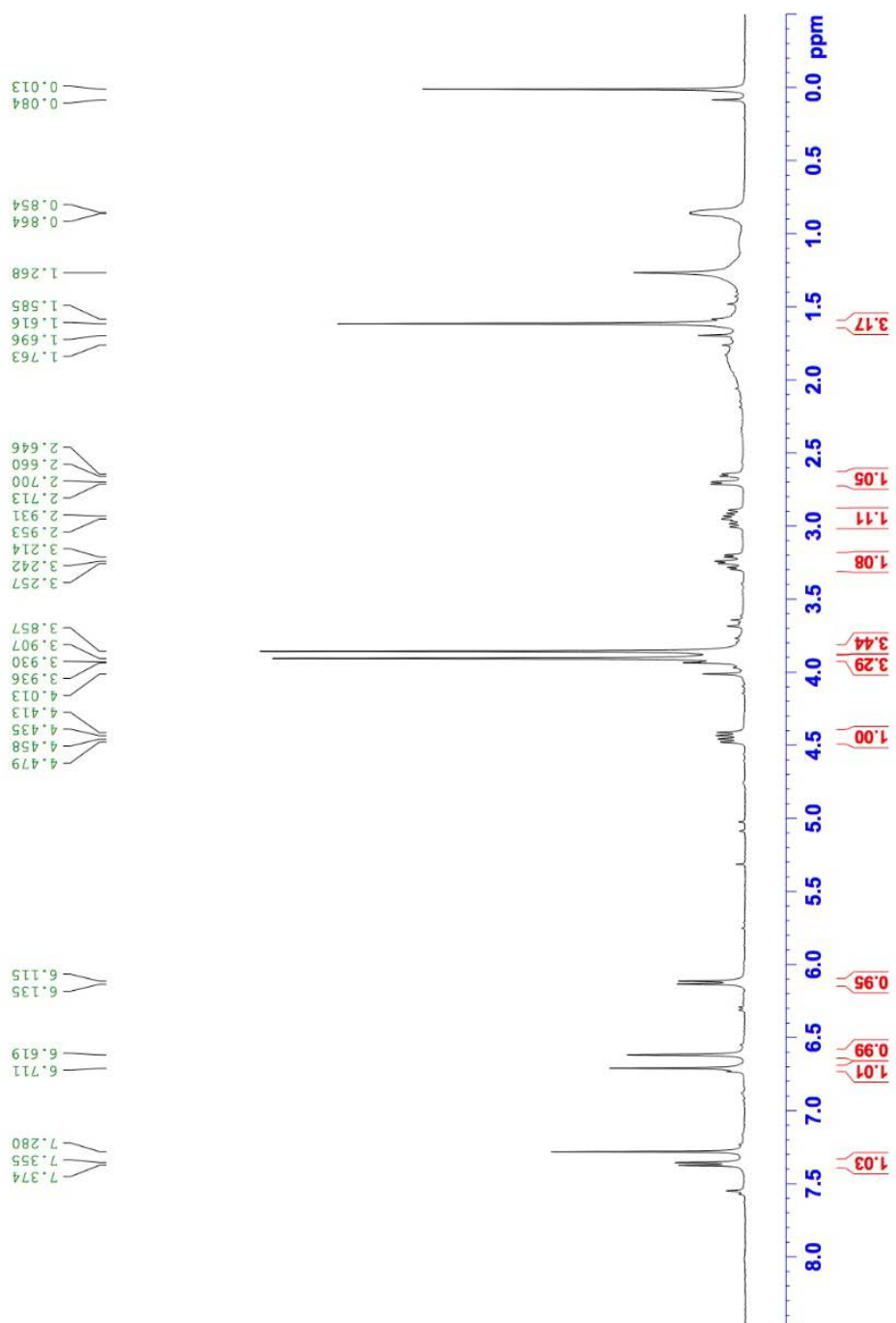
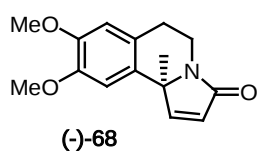
¹H NMR spectrum of Compound 67



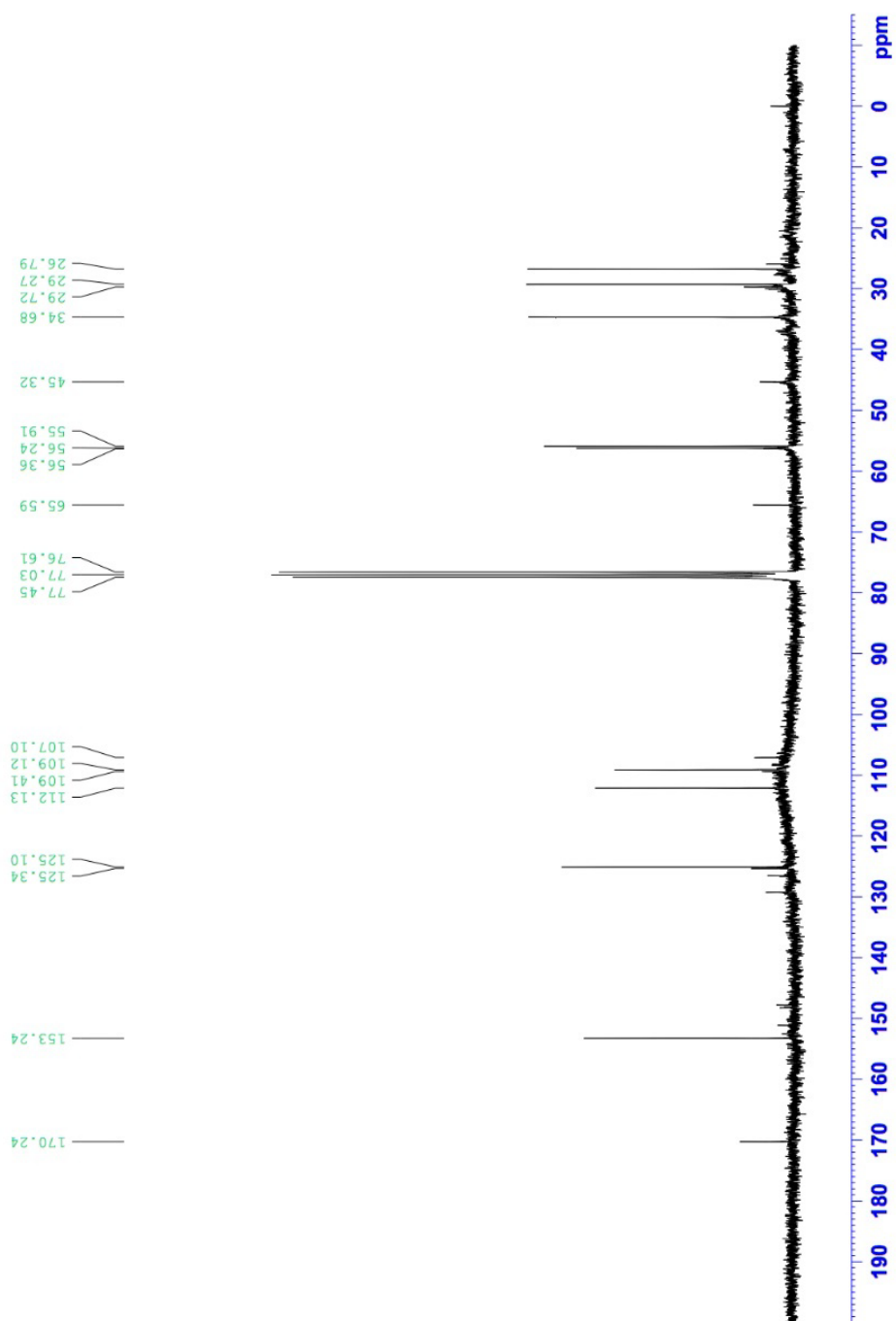
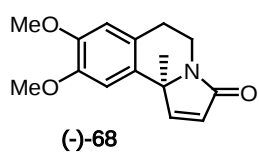




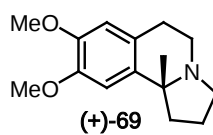
¹³C NMR spectrum of Compound (+)-68



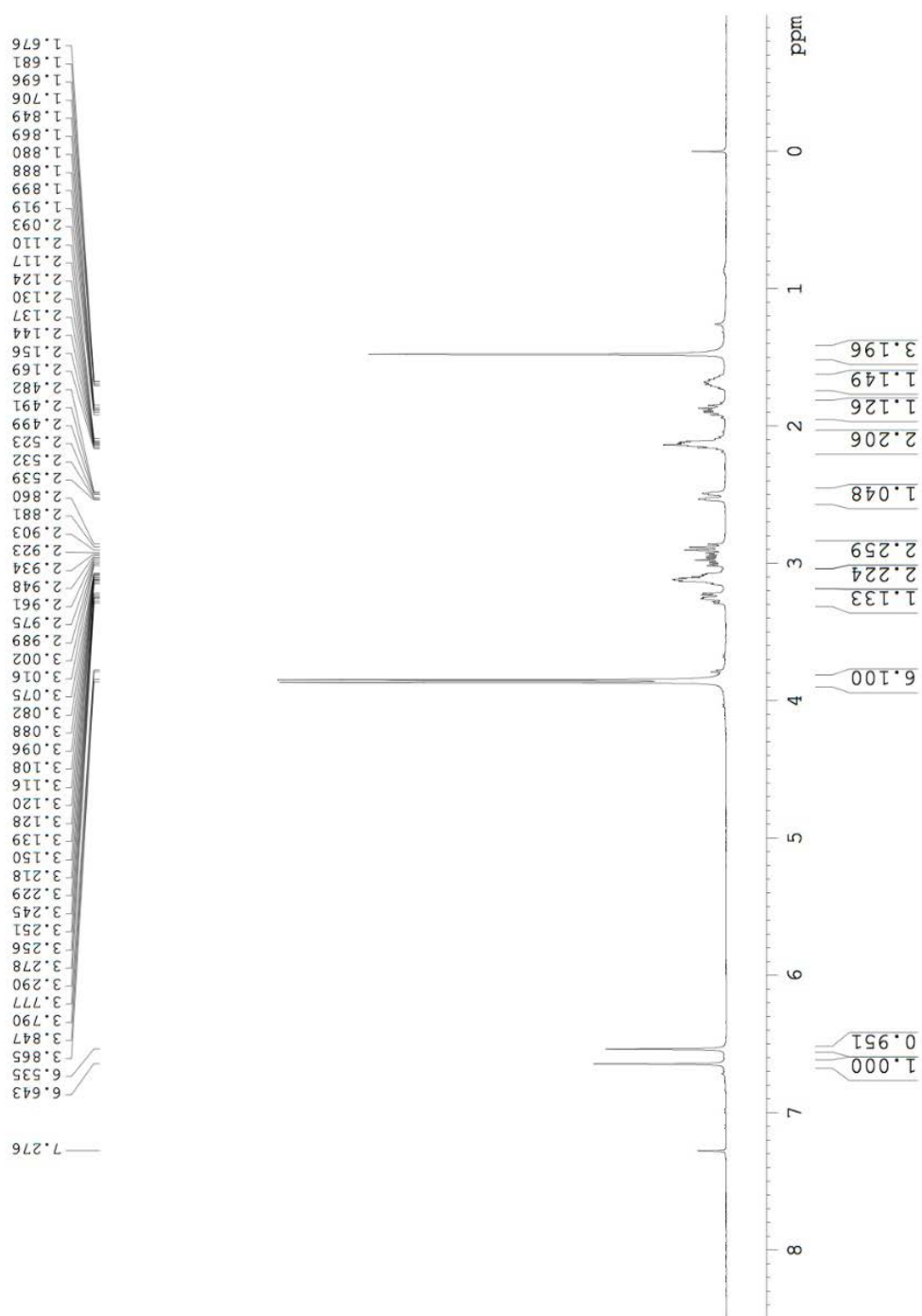
¹H NMR spectrum of Compound (-)-68

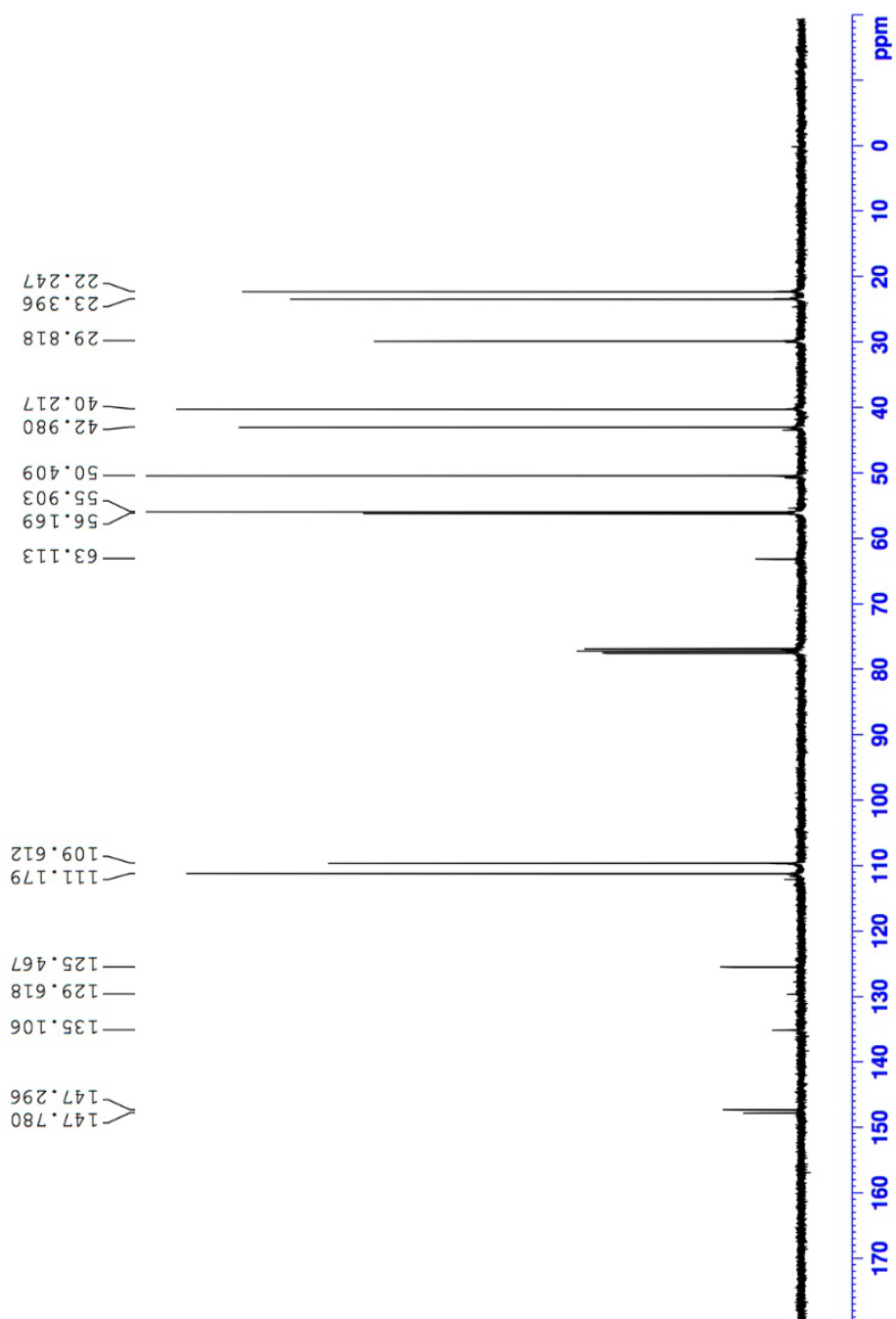
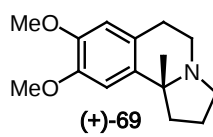


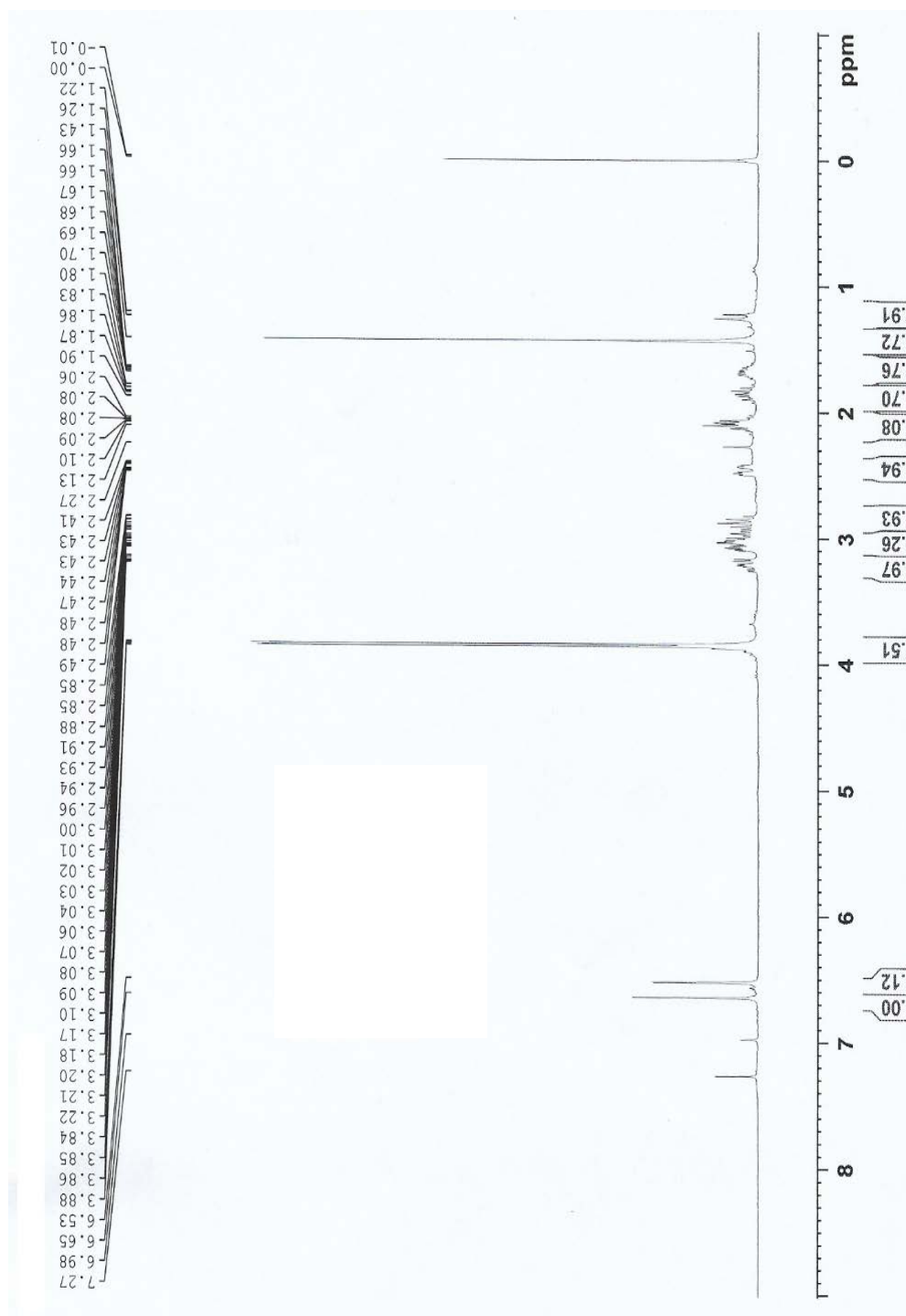
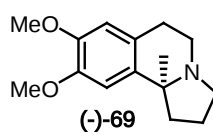
¹³C NMR spectrum of Compound (-)-68



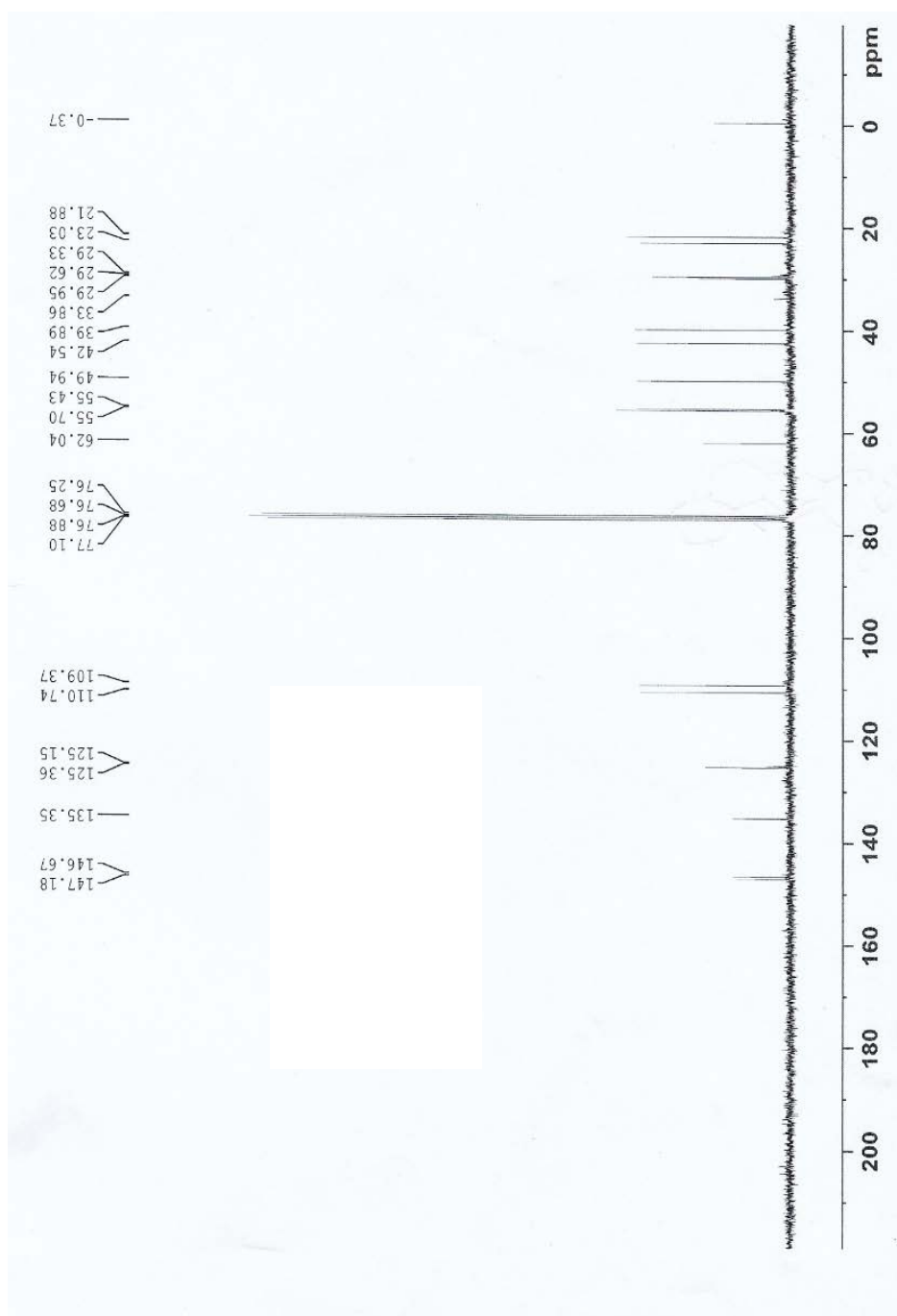
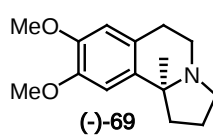
¹H NMR spectrum of Compound (+)-69



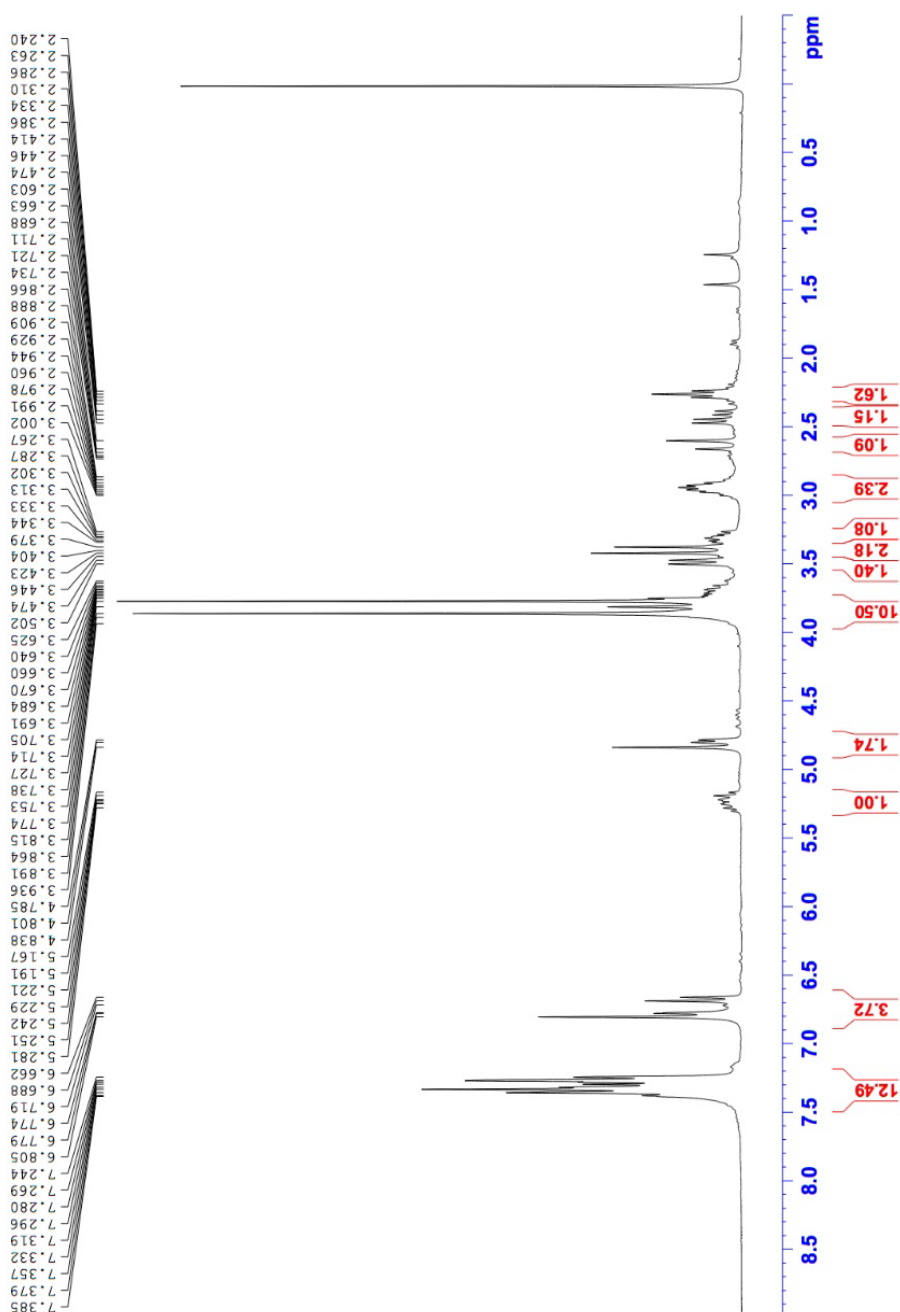
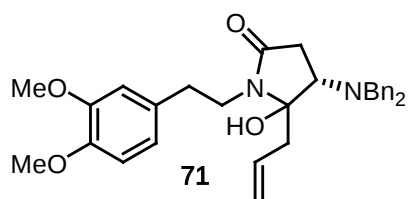




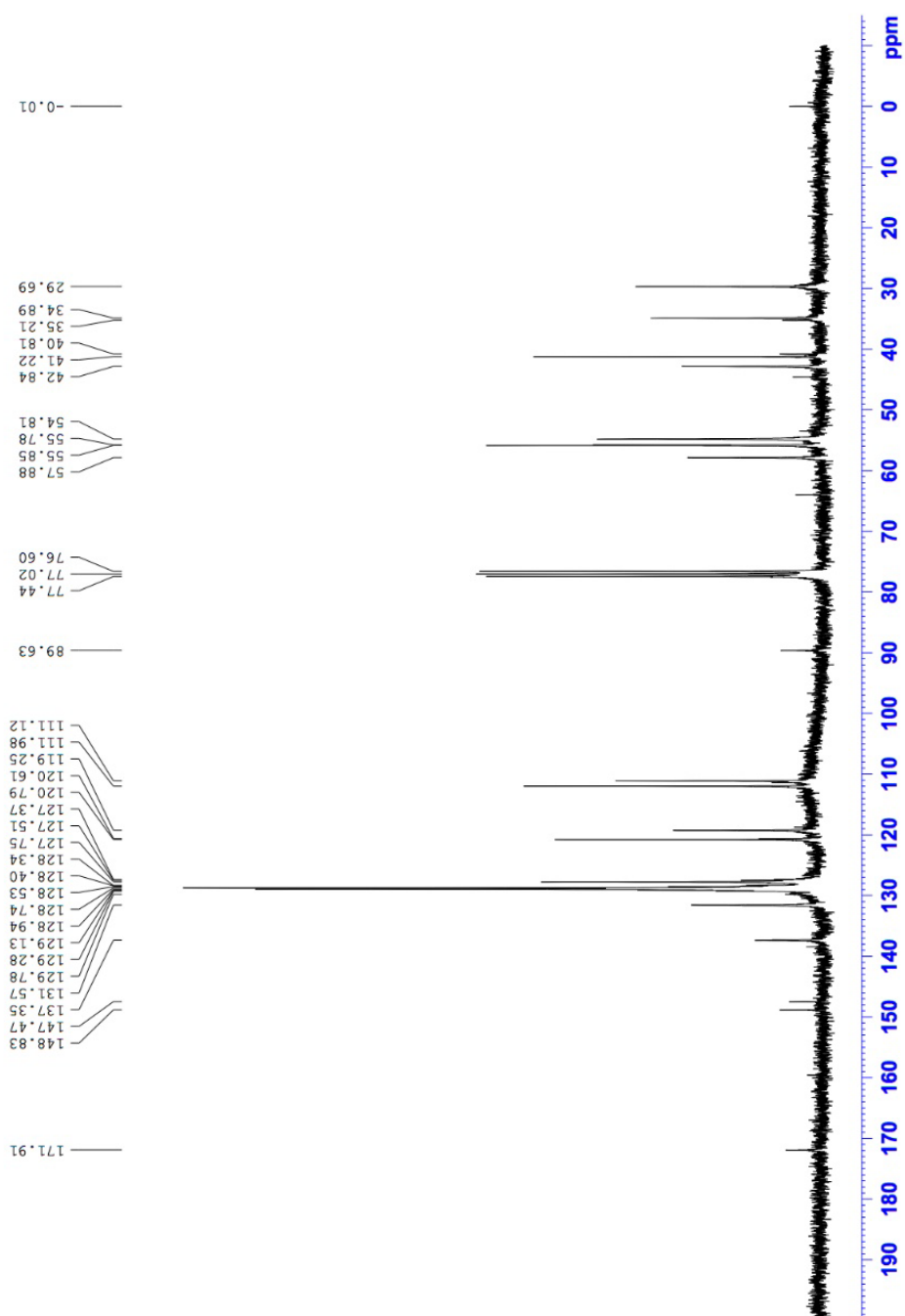
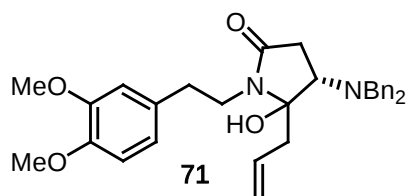
¹H NMR spectrum of Compound (-)-69



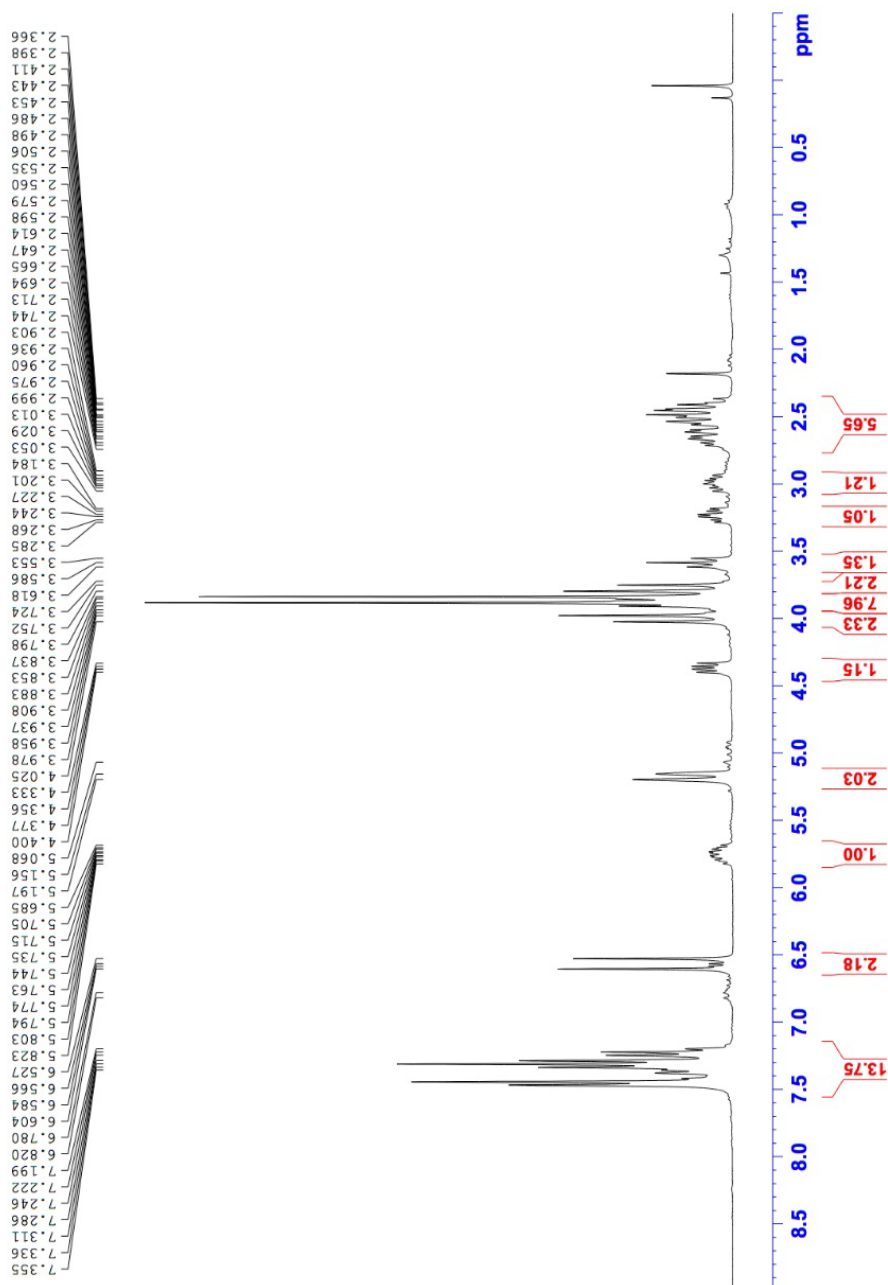
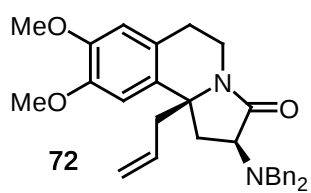
¹³C NMR spectrum of Compound (-)-69



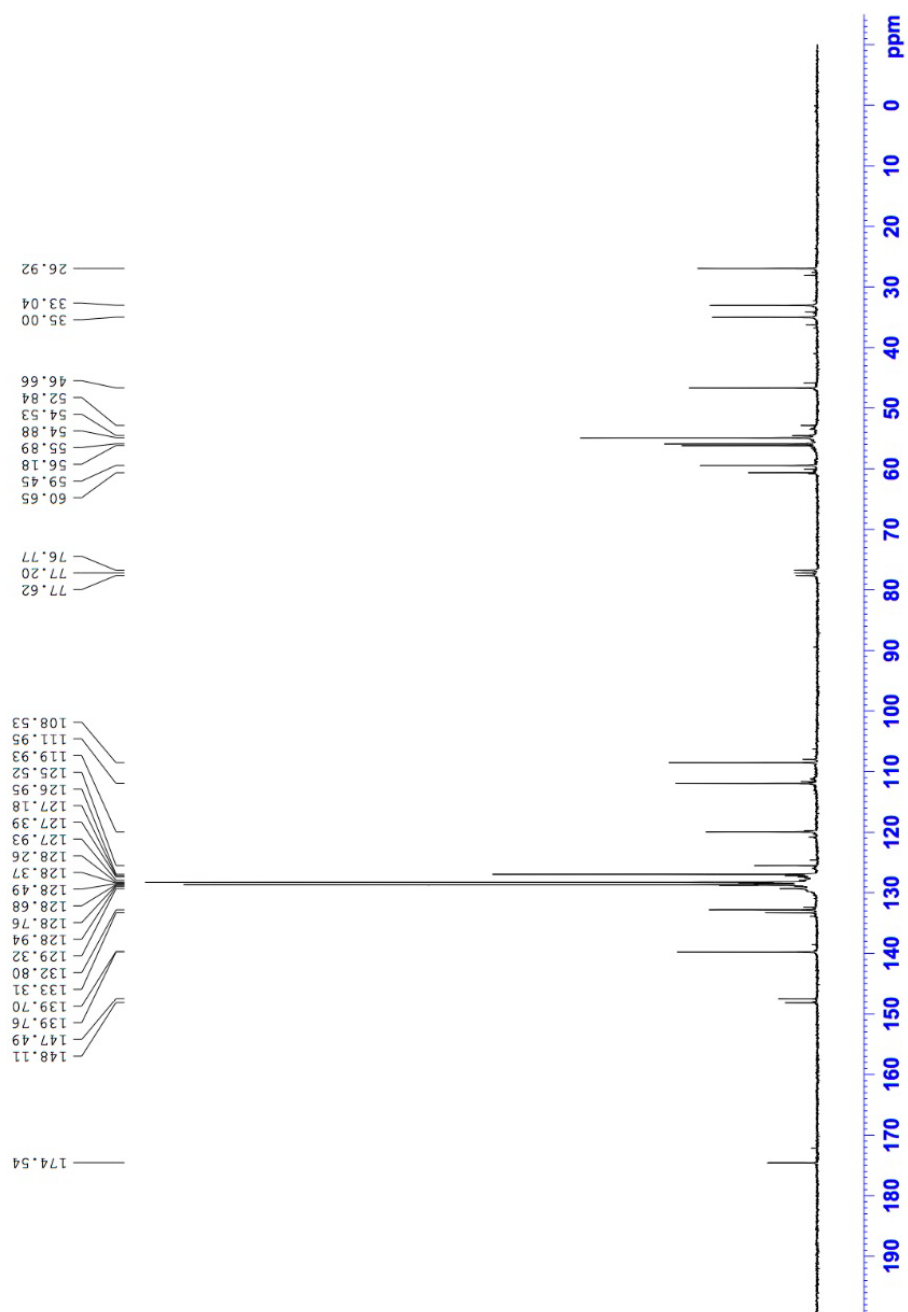
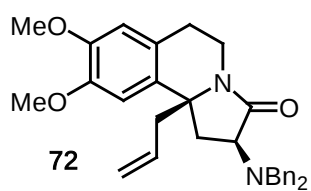
¹H NMR spectrum of Compound 71



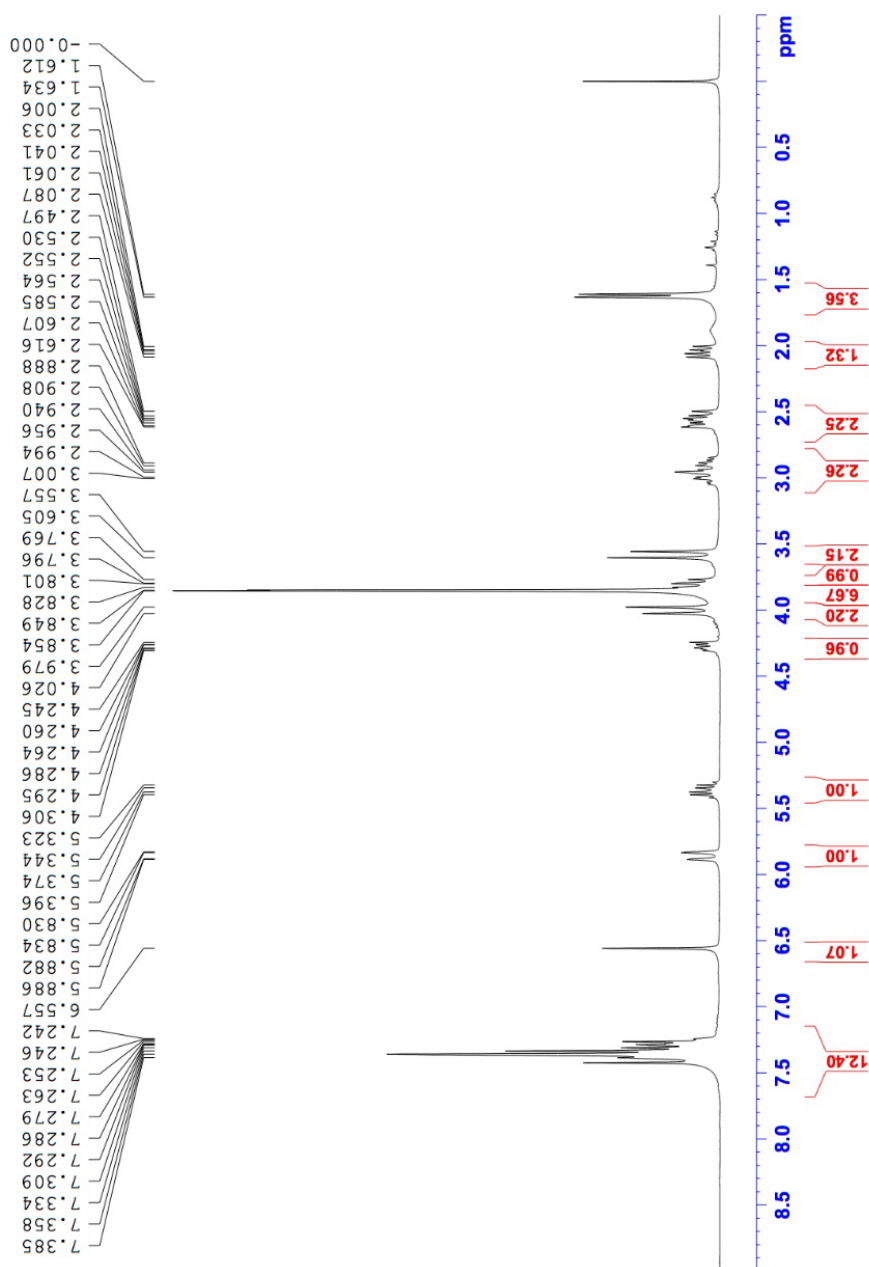
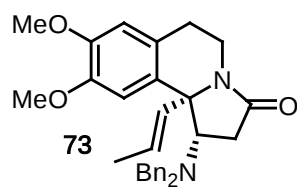
^{13}C NMR spectrum of Compound 71



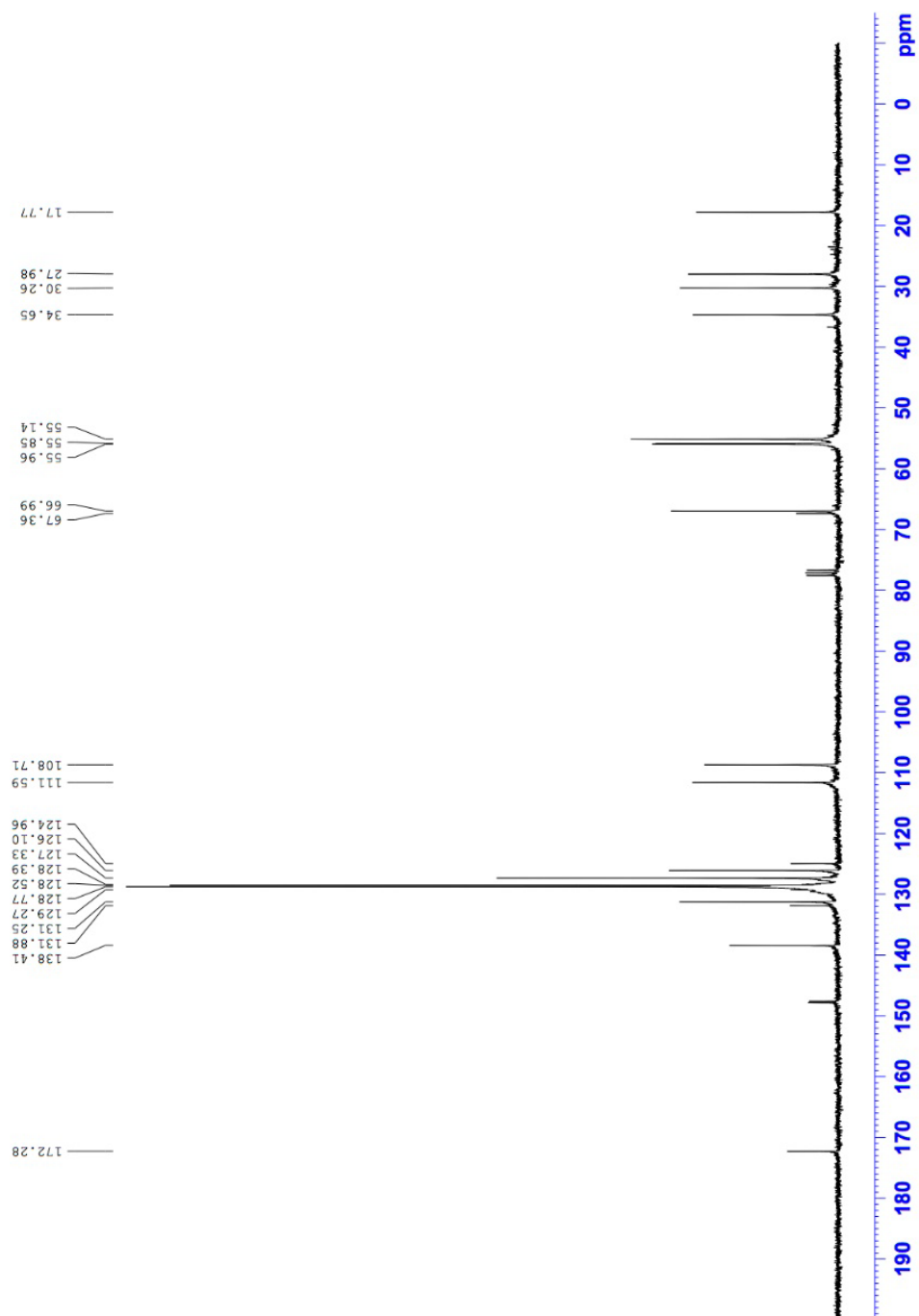
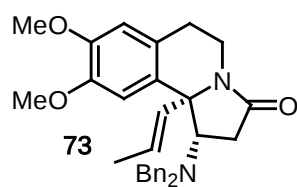
¹H NMR spectrum of Compound 72



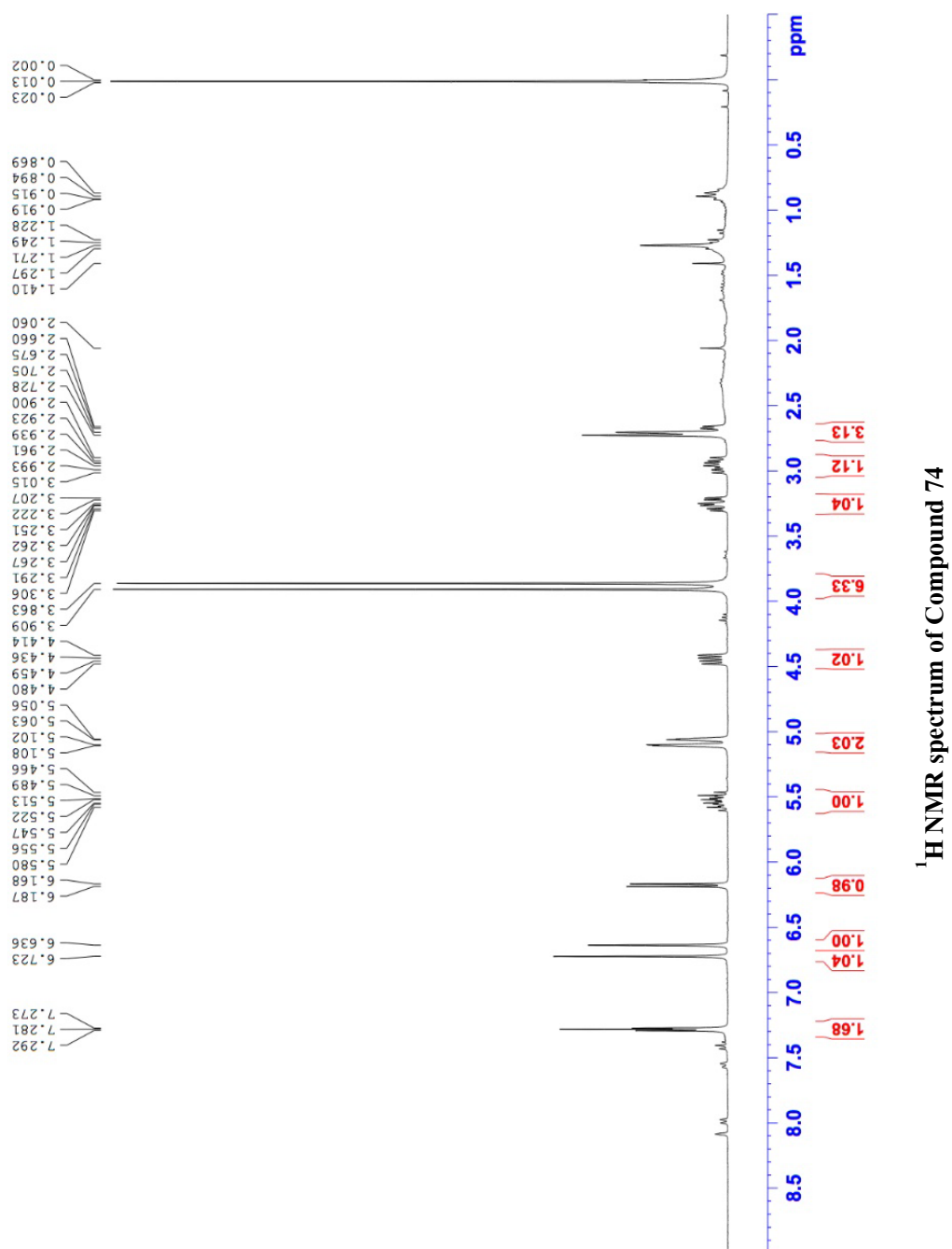
¹³C NMR spectrum of Compound 72

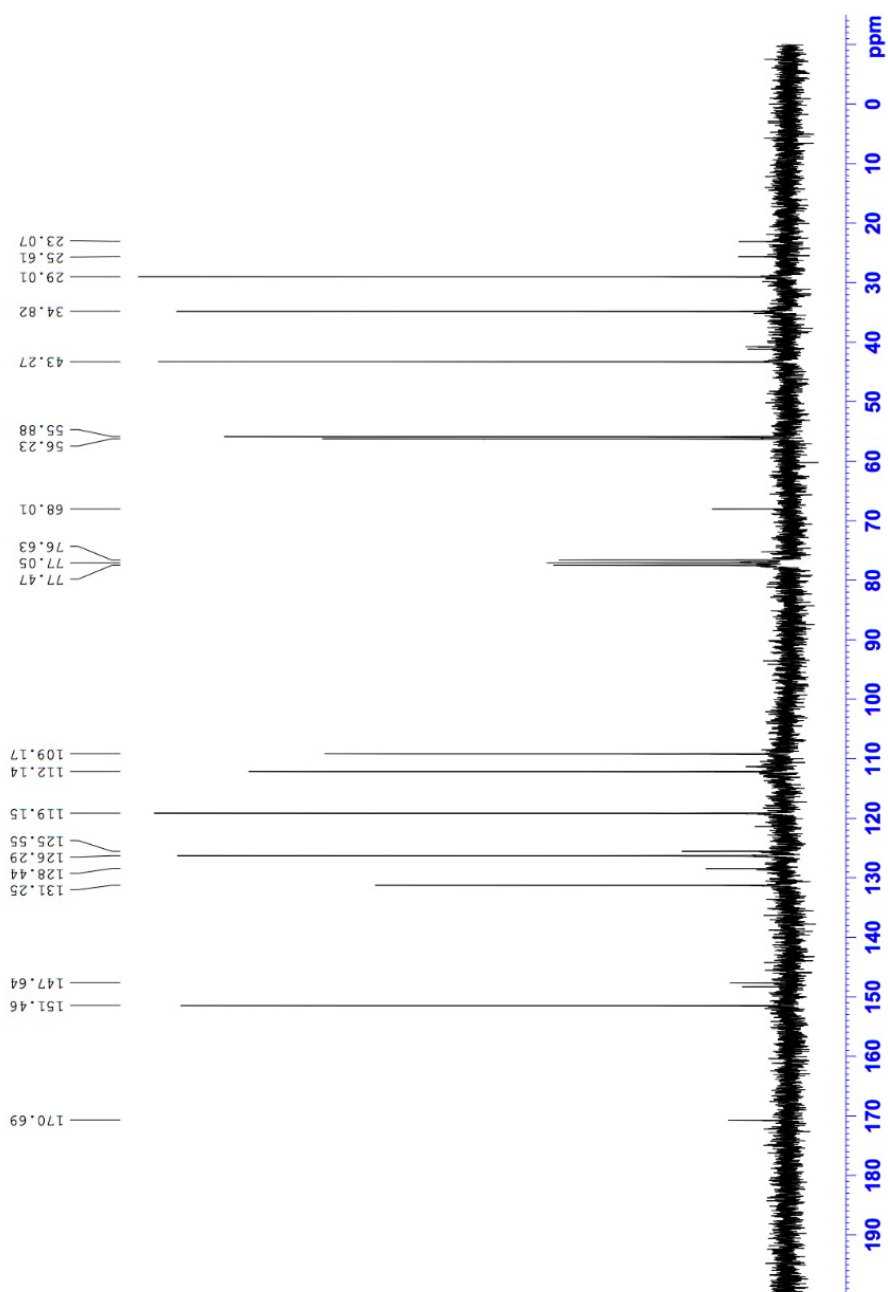
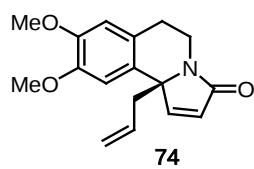


¹H NMR spectrum of Compound 73

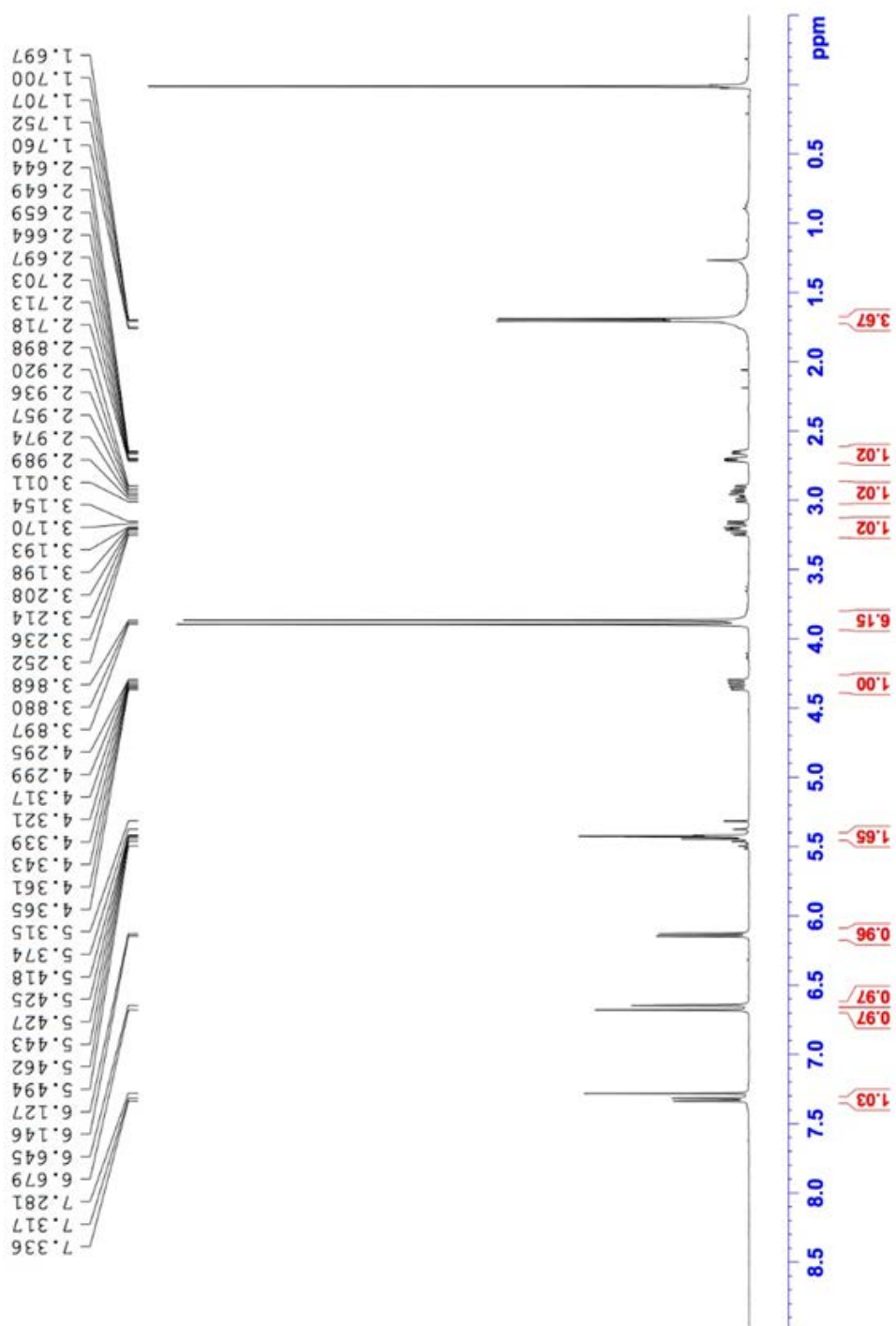
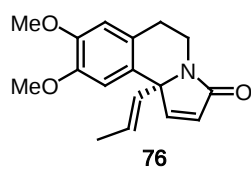


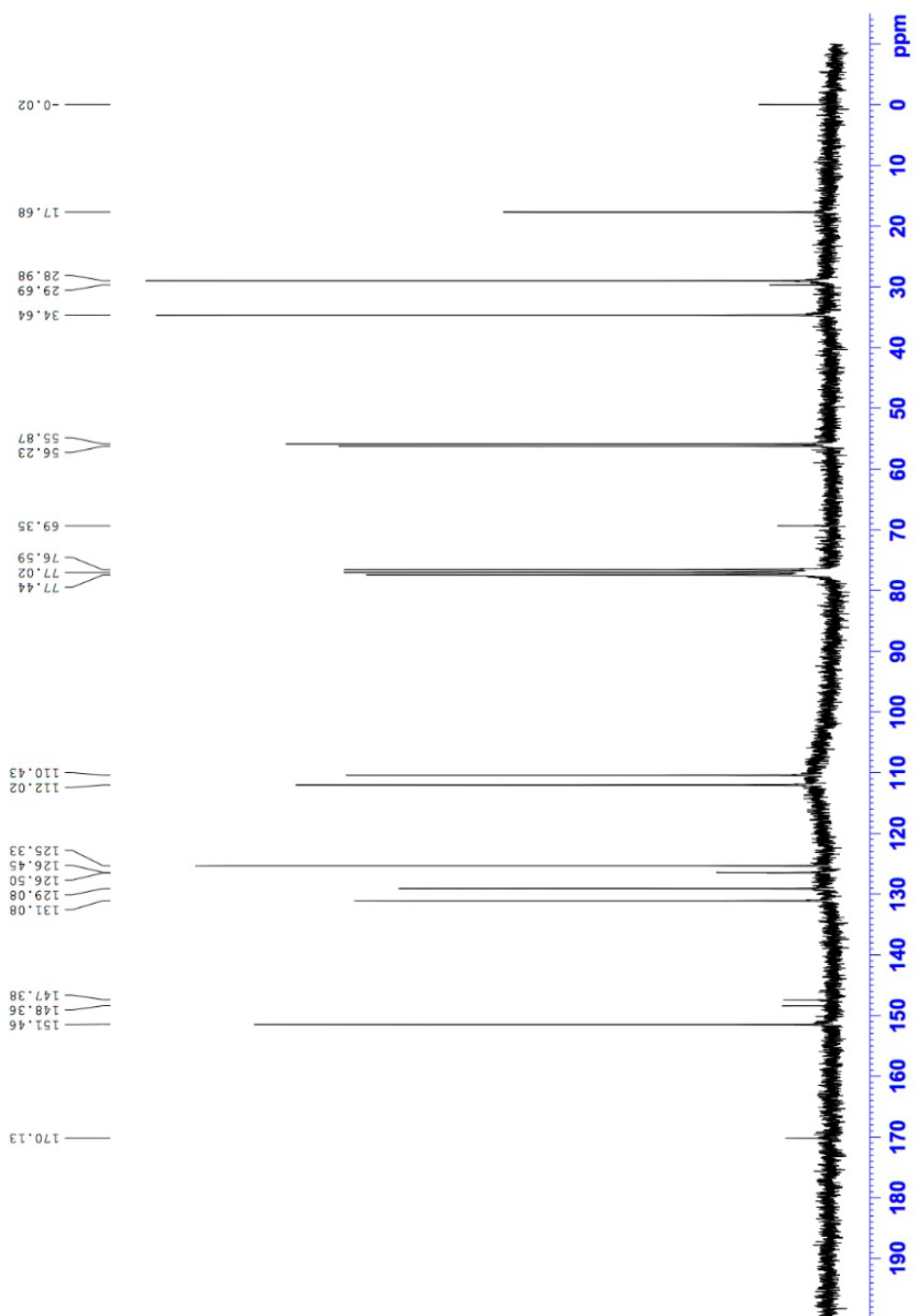
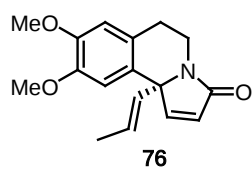
¹³C NMR spectrum of Compound 73



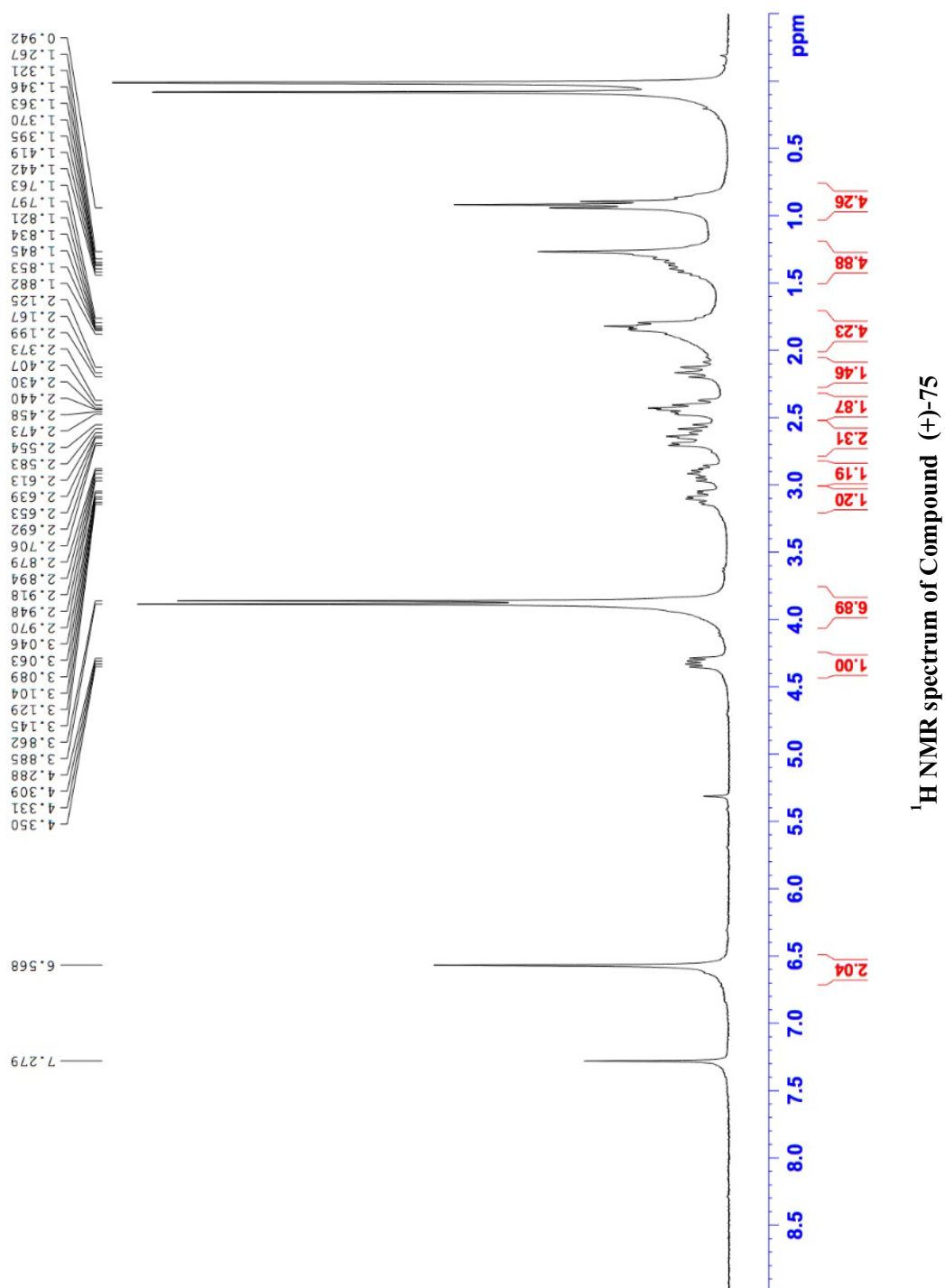
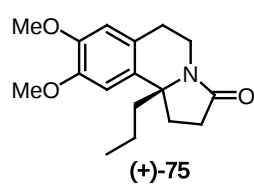


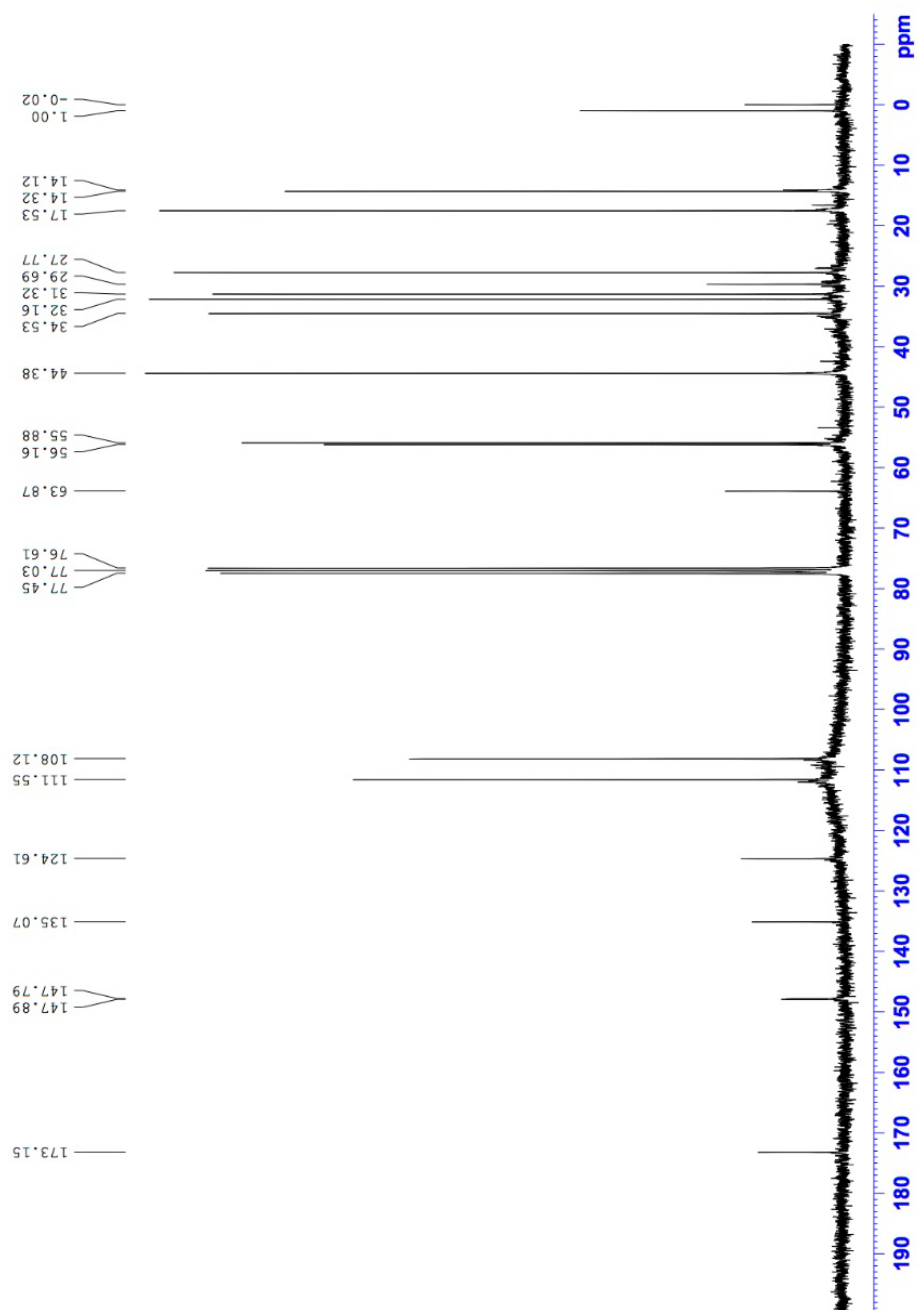
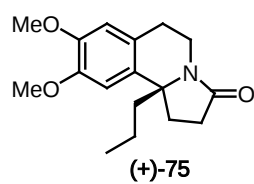
¹³C NMR spectrum of Compound 74



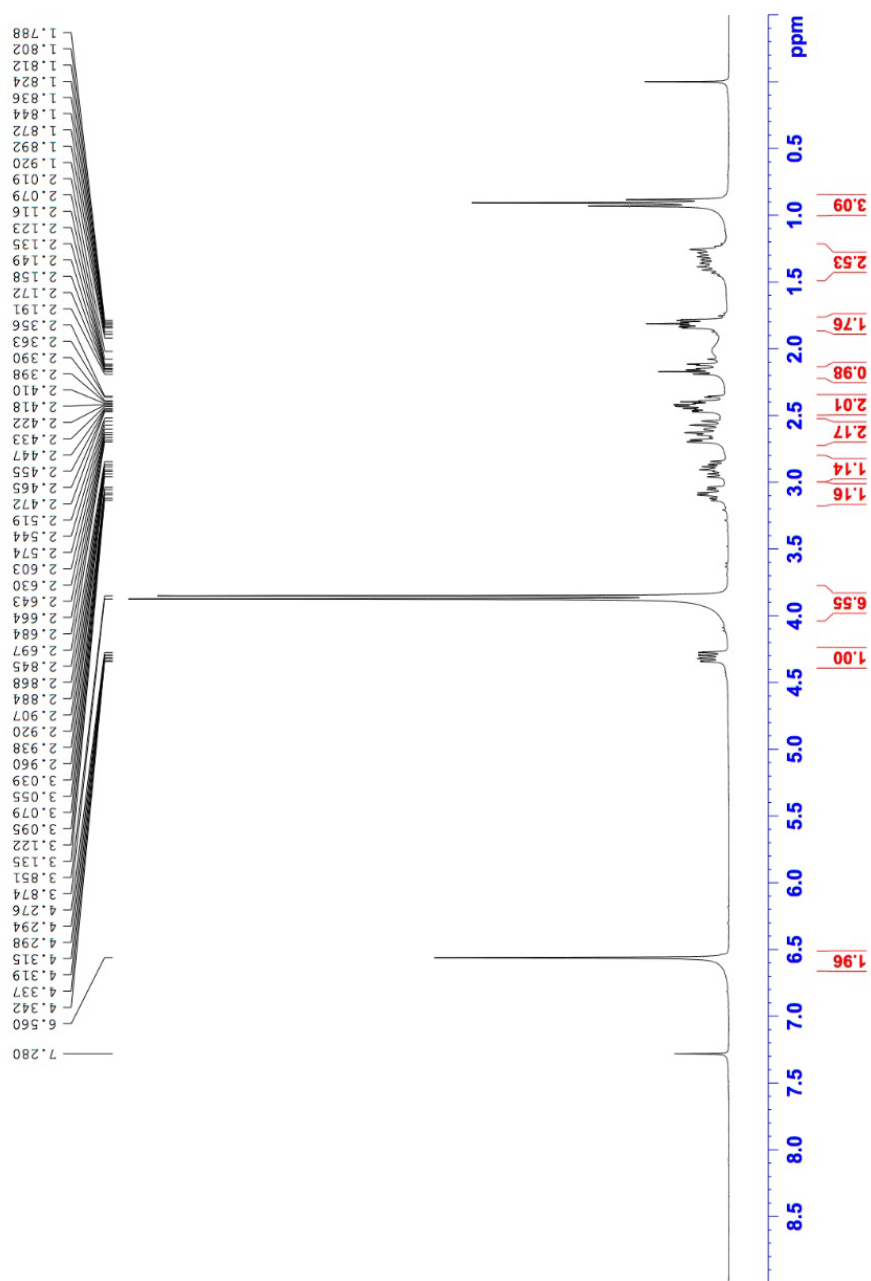


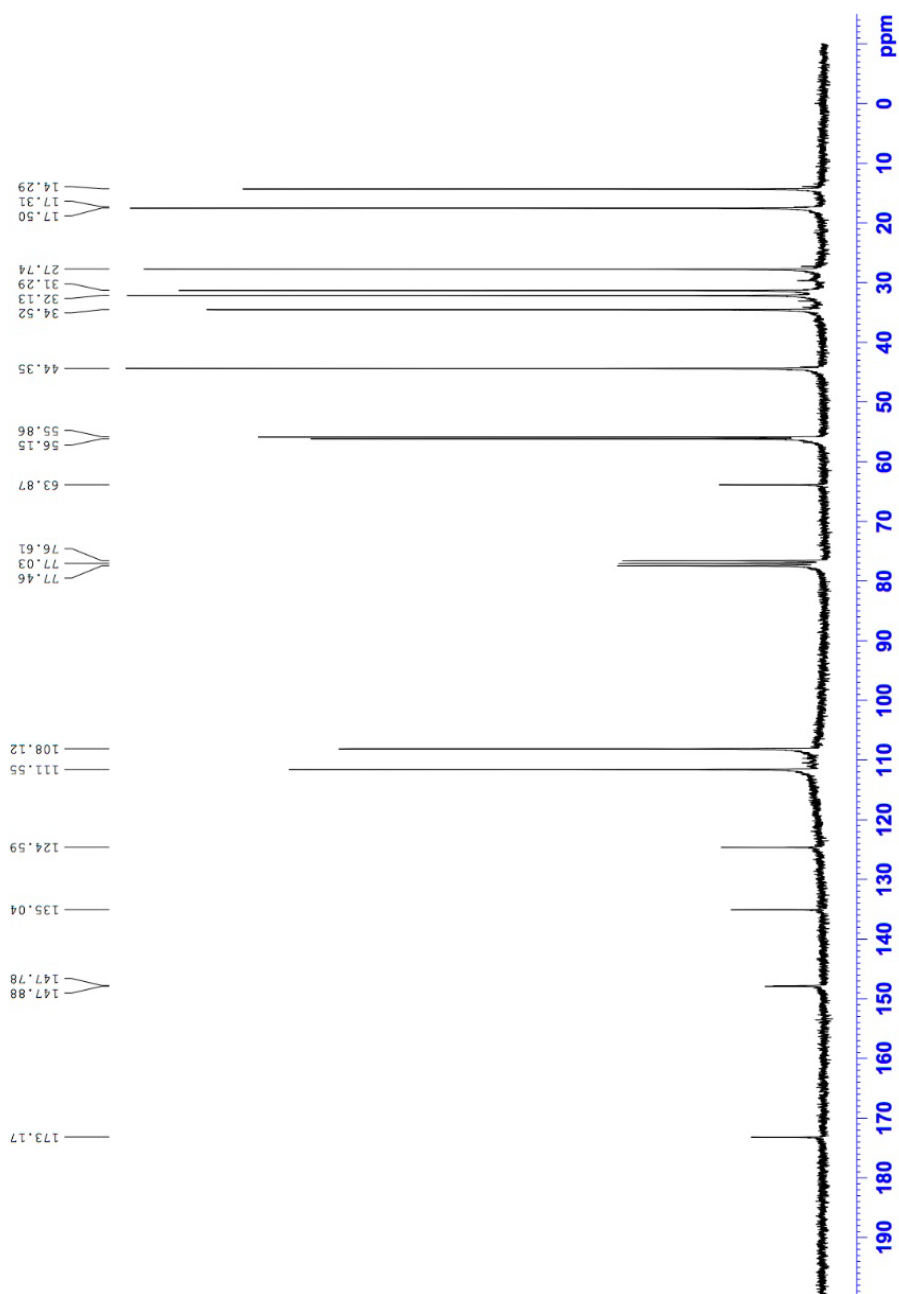
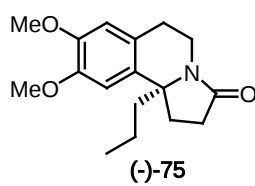
¹³C NMR spectrum of Compound 76



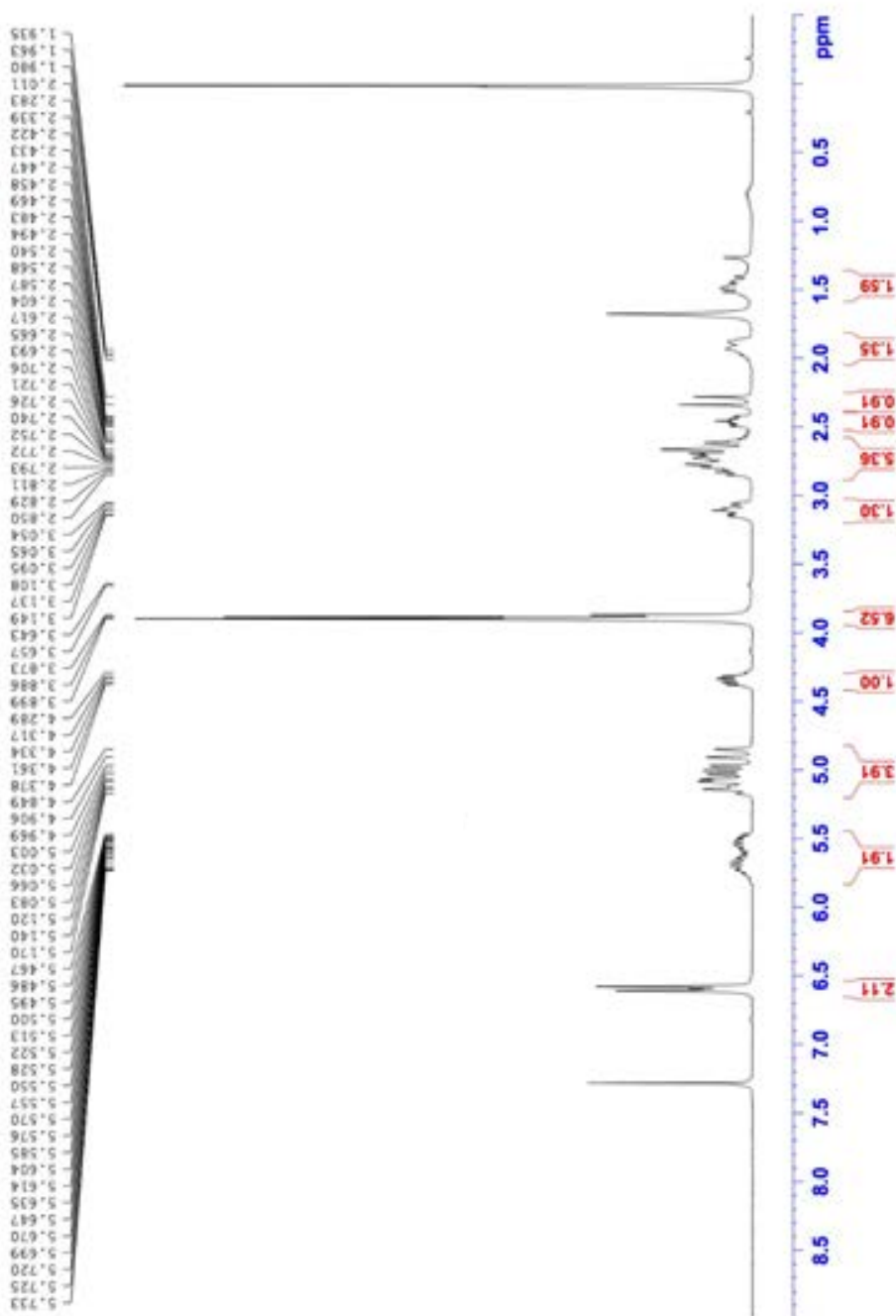
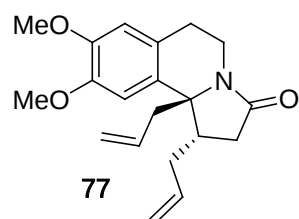


¹³C NMR spectrum of Compound (+)-75

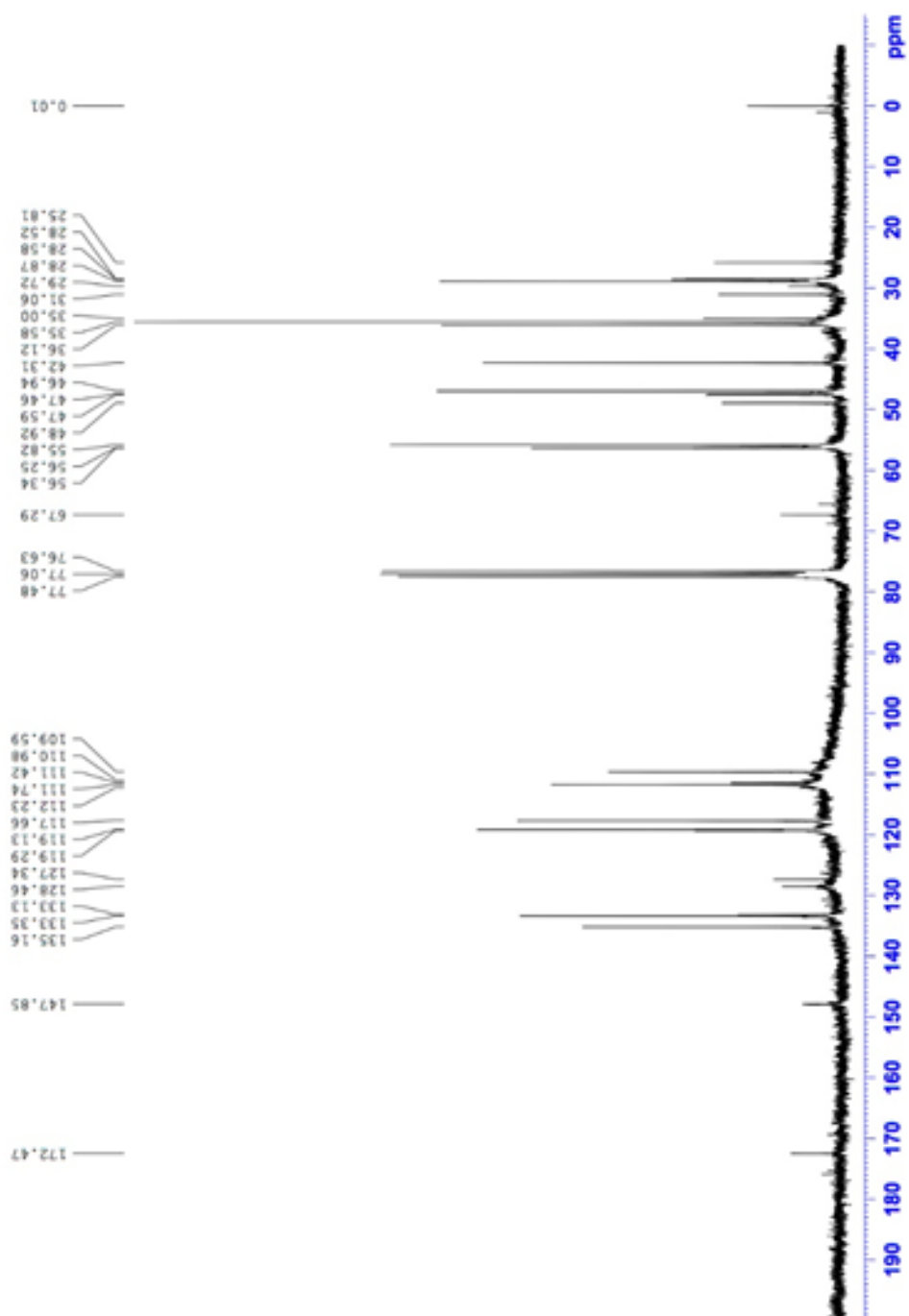
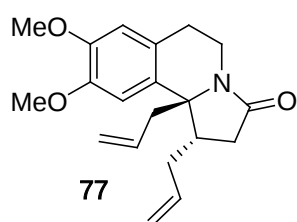




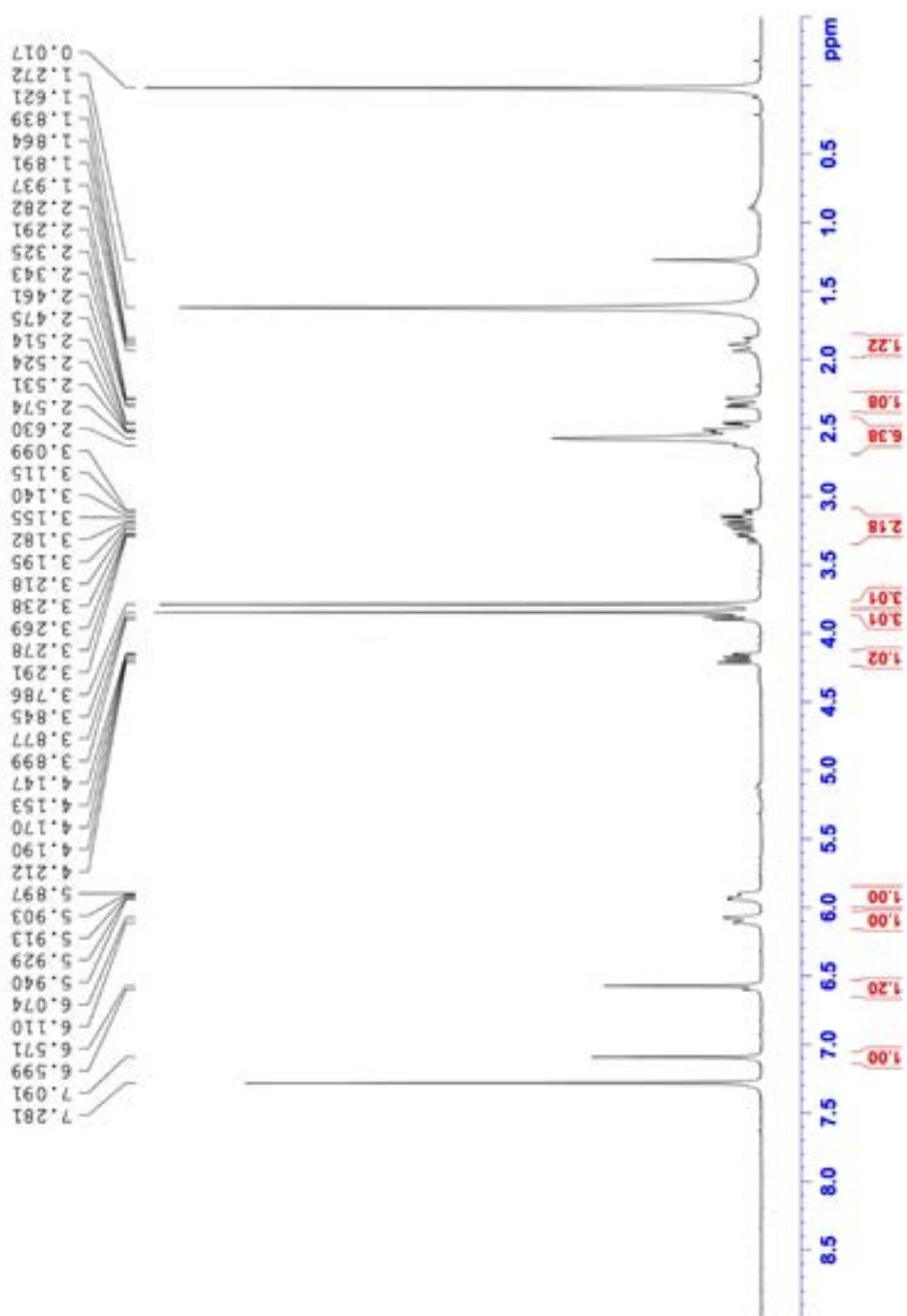
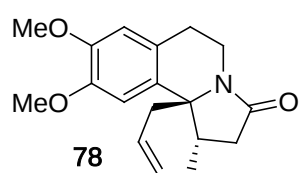
^{13}C NMR spectrum of Compound (-)-75



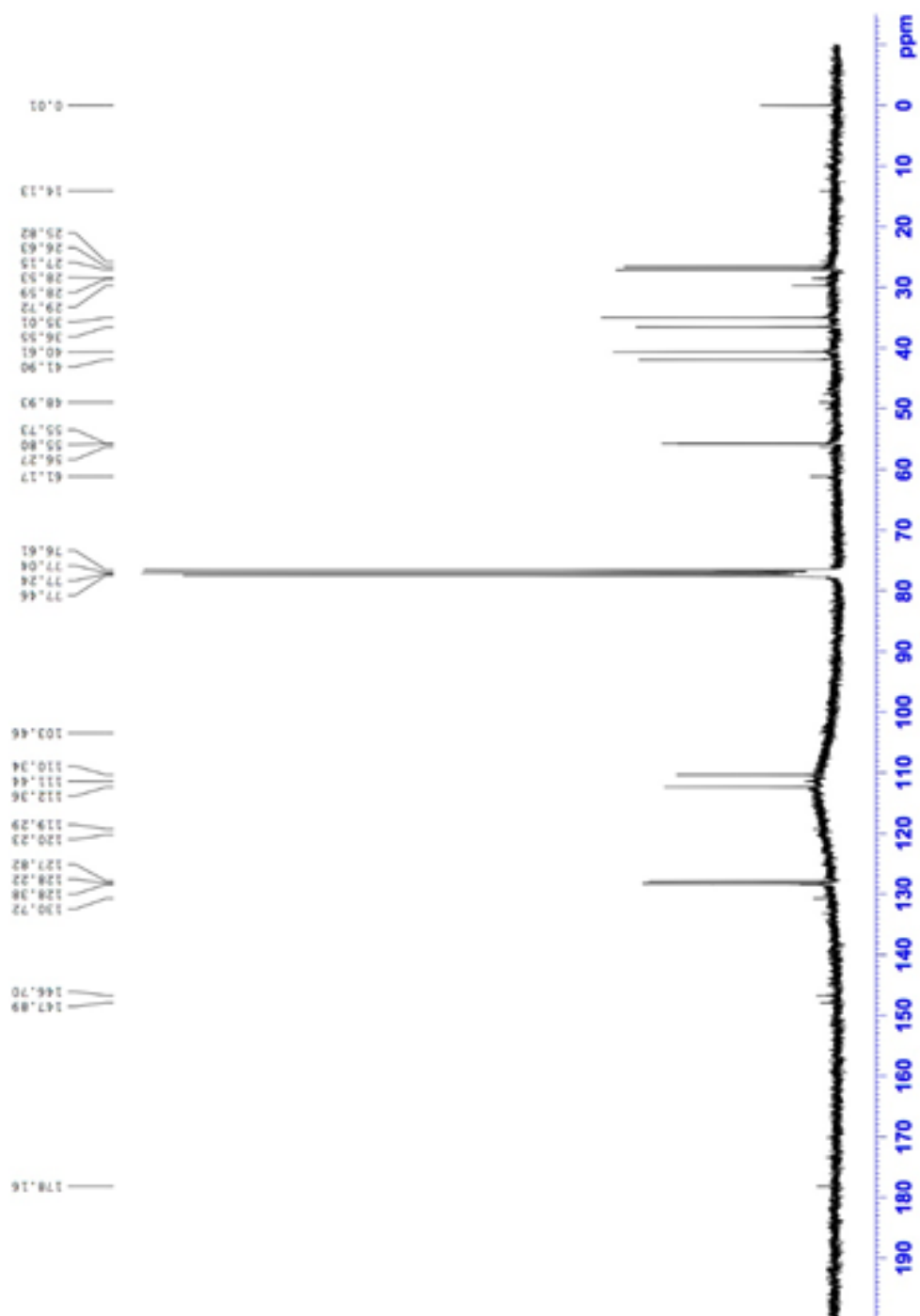
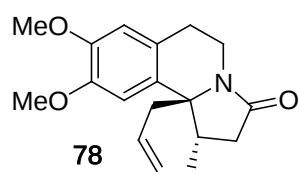
¹H NMR spectrum of Compound 77



¹³C NMR spectrum of Compound 77



¹H NMR spectrum of Compound 78



¹³C NMR spectrum of Compound 78

Output:

Published Article

1. Kuntiyong, P.; Bunrod, P.; Namborisut, D.; Inprung, N.; Sathongjin, J.; Sae-guay, C.; Thongteerapab, S.; Khemthong, P. **“Synthesis of a Tetracyclic Core of *Erythrina* Alkaloids and Analogs of Crispine A”** *Tetrahedron*, **2017**, *73*, 4426-4432. (IF = 2.645, 2015)

Proceeding

1. Natachai Inprung, Sathita Thaosiriwong, Punlop Kuntiyong **“Synthesis of Pyrrole-Azepine Core of Stemoamide”** Conference Proceeding for the Pure and Applied Chemistry International Conference 2018 (PACCON 2018), accepted to be published in electronic format.

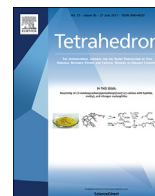
Awards

Student Presentation Awards

1. Best Poster Presentation Award for Organic Chemistry and Green Chemistry: Rungrawin Chatpreecha **“Synthetic Study of Lycorine”** Pure and Applied Chemistry International Conference 2017 (PACCON 2017), Bangkok, Thailand.
2. Best Oral Presentation Award for Organic and Medicinal Chemistry: Nantachai Inprung **“Synthesis of a Tetracyclic Core of *Erythrina* Alkaloids”** Pure and Applied Chemistry International Conference 2018 (PACCON 2018), Songkhla, Thailand.

Manuscripts

1. Kuntiyong, P.; Inprung, N.; Phakdeeyothin, K.; Buaphan, A.; Bunrod, P. **“Synthesis of Enantiomerically Pure Spiro[indolizidine1,3'-oxindole] from L-Glutamic Acid”** Completed manuscript to be submitted to Tetrahedron Letter (IF = 2.379, 2014)
2. Kuntiyong, P.; Namborisut, D.; Phakdeeyothin, K.; Inprung, N.; Bunrod, P. **“Enantiodivergent Synthesis of Benzoquinolizidine System from L-Glutamic Acid”** Completed manuscript to be submitted to Tetrahedron Letter (IF = 2.379, 2014)



Synthesis of a tetracyclic core of *Erythrina* alkaloids and analogs of crispine A



Punlop Kuntiyong^{*}, Pijitra Bunrod, Duangkamon Namborisut, Nantachai Inprung, Jeeranan Sathongjin, Chanumas Sae-guay, Suchanart Thongteerapab, Pakaporn Khemthong

Department of Chemistry, Faculty of Science, Silpakorn University, Sanamchandra Palace Campus, Nakhon Pathom, 73000, Thailand

ARTICLE INFO

Article history:

Received 21 March 2017

Received in revised form

20 May 2017

Accepted 5 June 2017

Available online 7 June 2017

Keywords:

Erythrina

Crispine A methyl analog

N-acyliminium ion cyclization

Enantiopodes

Synthesis

ABSTRACT

Both enantiomers of C10b methyl analogs of crispine A and a tetracyclic core of *Erythrina* alkaloids were synthesized starting from L-aspartic acid via a common chiral *N*-arylethyl succinimide intermediate. The pivotal C10a–C10b bond formation and construction of the C10b stereogenic center were achieved via diastereoselective *N*-acyliminium ion cyclization. The dibenzylamino group gave stereochemical control where 1,2- and 1,3-stereoiductions led to the cyclized products with opposite configurations at the newly generated stereogenic center. Cope elimination of the dibenzylamino group gave a cyclic enamide which underwent Michael addition and ring closing metathesis of the resulting bis-allyl intermediate in the synthesis of a tetracyclic core of *Erythrina* alkaloids.

© 2017 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Indolizidine alkaloids are an important class of natural products with a diversity of structural variations and intriguing biological activities. Polyhydroxylated indolizidines are exemplified in Fig. 1 by natural toxin swainsonine (**1**) and lentiginosine (**2**). Swainsonine is a potential chemotherapeutic drug for glioma, gastric and renal carcinoma¹ and lentiginosine which inhibits amyloglucosidase, ATPase and chaperones activity of Hsp90, is also a potential multi-target anti-cancer drug.² Benzoinolizidine crispine A (**3**) is a highly cytotoxic alkaloid isolated from flowering plant *Carduus crispus*.³ Jamtine (**4**), isolated from climbing shrub of *Cocculu hirsutus*, exhibits anti-hyperglycemic activity.⁴ Alkaloids isolated from plants of the *Erythrina* genus such as erysotramidine (**5**) and erytraditinone (**6**) have a more complex spiro-tetracyclic system. *Erythrina* alkaloids possess many pharmaceutical properties and have been used as hypoglycemic, hypotensive, sedative, antidiarrheal, antiasthma, CNS activity depressing, anticonvulsive and muscle relaxing agents.⁵

Several syntheses of crispine A have been reported both as racemic and enantioselective routes. Some of these procedures constructed the tetrahydroisoquinoline unit prior to making the pyrrolidine ring, whereas those based on various versions of Pictet-Spengler and *N*-acyliminium ion cyclization formed the pyrrolidine moiety before making the C10a–C10b bond and closing the B ring. Several substrate-controlled asymmetric syntheses of crispine A have been reported. For examples, Allin and Herr utilized 2-amino-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propanoate and its derivative as a starting material.⁶ Hurvois and Ruano synthesized a chiral tetrahydroisoquinoline using Pictet-Spengler reaction of chiral amide derived from α -phenylethylamine and *N*-arylethylsulfonamide as the substrate, respectively.⁷

Syntheses of the methyl analogs of crispine A have also been reported. Baskaran used an intramolecular Schmidt reaction of azido-indenone as the key reaction and the product was obtained as a racemic mixture.⁸ Early enantioselective synthesis was reported by Meyers featuring asymmetric quaternary alkylation based on a chiral formamidine auxiliary.⁹ Sato reported an enantioselective synthesis using the asymmetric addition of chiral propionaldehyde titanium homo-enolate equivalent to an imine carbon of a dihydroisoquinoline.¹⁰ Previously, we have synthesized the tricyclic tetrahydroisoquinoline core of natural alpha-

^{*} Corresponding author.

E-mail address: kuntiyong_p@su.ac.th (P. Kuntiyong).

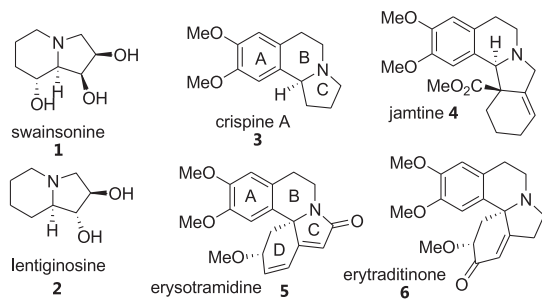


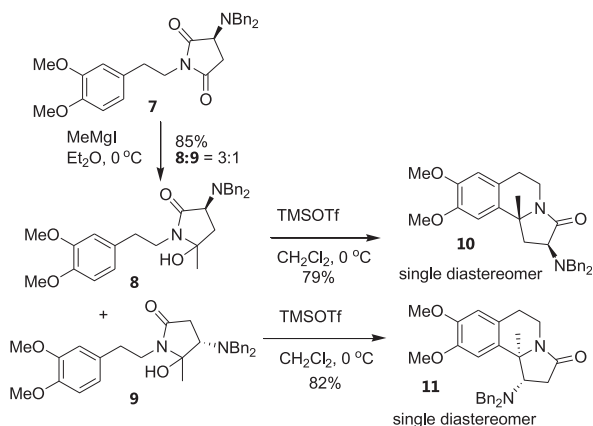
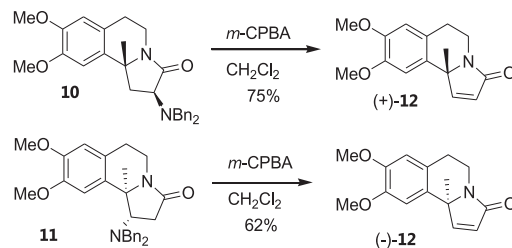
Fig. 1. Indolizidine and Erythrina alkaloids.

glucosidase inhibitors schulzeines A, B and C starting from L-glutamic acid which was transformed to a chiral *N*-acyliminium ion and underwent diastereoselective cyclization. The stereocenter bearing the dibenzylamino group provided stereochemical control during the key C–C bond formation and generation of the new stereogenic center. The amino group from L-glutamic acid was at the right position and configuration for the tricyclic core of the natural products.¹¹ To continue in this vain, we are developing a strategy in which chiral cyclic imides prepared from cheap readily available chiral starting materials, such as L-glutamic acid or L-aspartic acid, serve as key synthetic intermediates for quinolizidine and indolizidine alkaloids, respectively. In the target molecules where the amino group is not part of the structure, the dialkylamino moiety is removed to generate a functionality suitable for subsequent steps of the synthesis.¹² To demonstrate the applicability of this method, herein we report the use of L-aspartic acid as a chiral starting material for the synthesis of crispine A analogs and a tetracyclic core of *Erythrina* alkaloids.

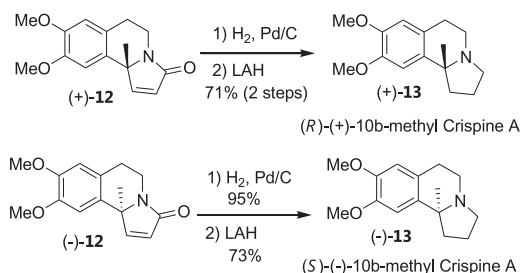
2. Results and discussion

In our previous study, chiral *N*-arylethylsuccinimide **7** obtained from homoveratrylamine and a *N,N*-dibenzyl derivative of L-aspartic acid underwent reduction with DIBALH exclusively at the less hindered carbonyl to give the corresponding hydroxylactam.^{11,12} However, in this work, nucleophilic addition to the carbonyl of chiral *N*-arylethylsuccinimide **7** with methyl magnesium iodide gave two regioisomeric hydroxylactams **8** and **9** which were separated chromatographically (Scheme 1).

Treatment of the hydroxylactam **8** with TMSOTf gave tricyclic product **10** and hydroxylactam **9** gave **11** as single diastereomers setting up the quaternary stereogenic center. Cope elimination

Scheme 1. Formation of benzoindolizidines **10** and **11**.

Scheme 2. Cope elimination.



Scheme 3. Synthesis of both enantiomers of methyl analog of crispine A.

upon treatment of dibenzylamino lactams **10** and **11** with *m*-CPBA gave cyclic enamides (+)-**12** and (–)-**12**, respectively (Scheme 2). We could determine that the configurations of the stereogenic center at C10b of the regioisomeric cyclized products were opposite by comparing the optical rotation of tricyclic enamides **12**. Hydrogenation followed by lactam reduction of the cyclic enamides gave methyl analogs of crispine A (+)-**13** and (–)-**13** (Scheme 3).

Comparison of their optical rotations with the reported values led us to the conclusion that **10** gave (+)-**12** with *R*-configuration while **11** gave (–)-**12** with *S*-configuration.¹³ The magnitudes of the optical rotation, however, were surprisingly lower than expected of a highly enantio-enriched products. This suggests a loss of enantiomeric excess via epimerization which appeared to occur at a larger extent with **11** during the synthetic route.

To extend this approach toward more complex targets, we envisioned that the C10b-substituted tricyclic enamide would be susceptible to further functionalization, such as conjugate addition and subsequent α -alkylation of the resulting lactam, as well as Diels–Alder reaction with various dienes. In addition, substituents at each position can combine to form additional rings of more complex alkaloids. In this regard, we explore the formation of the D ring from C10b and C1 substituents which would lead to the tetracyclic core of *Erythrina* alkaloids (Fig. 2).

Erythrina alkaloids possess intriguing biological activities and structural challenge in the form of spirocyclic skeleton with a quaternary carbon stereogenic center. Recent examples of asymmetric syntheses of *Erythrina* alkaloids include Ciufolini's

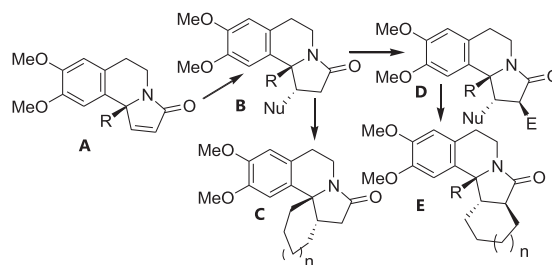
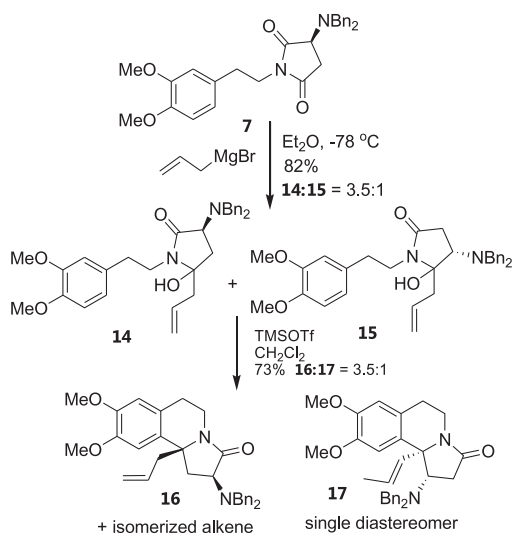


Fig. 2. Design of synthetic route toward tetracyclic alkaloids.

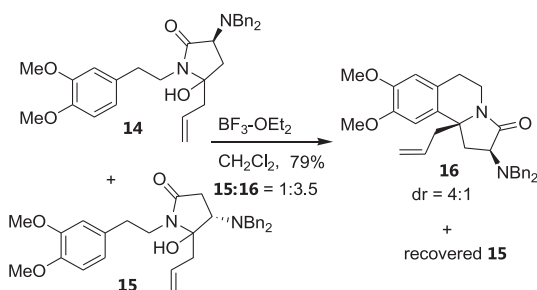


Scheme 4. Formation of C10b-allylbenzoindolizidines **16** and **17**.

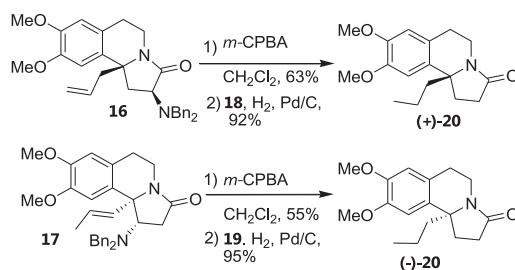
erysotramidine synthesis which used oxidative amidation of chiral oxazoline and intramolecular Horner-Wadsworth-Emmons reactions to form the B and C rings, respectively.¹⁴ Whereas Kaluza and coworkers used diastereoselective cyclization of *N*-acyliminium ion obtained from nucleophilic addition of chiral imide derived from tartaric acid and a late stage intramolecular Heck reaction.¹⁵ Tietze employed a domino process involving an amidation, spirocyclization and *N*-acyliminium ion cyclization starting from homoveratrylamine and a chiral 2-(2-cyclohexanoyl) acetate derivative and formed the spiro-tetracyclic core in one step.¹⁶

Our synthesis began with imide **7** which was reacted with allyl magnesium bromide to give a regioisomeric mixture of hydroxylactams **14** and **15**. Attempts at chromatographic separation of this mixture led to decomposition of **14**. Therefore this mixture was treated with TMSOTf in CH_2Cl_2 which resulted in a complex mixture. The cyclized products of hydroxylactam **14** consisted of benzoindolizidine **16** along with the olefin-isomerized product as a mixture of 2 diastereomers. The cyclized product **17** with an isomerized C=C double bond from hydroxylactam **15** was more polar and easily separated from the others (Scheme 4).

In contrast, treatment of the imide allylation product mixture with $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ in CH_2Cl_2 resulted in *N*-acyliminium ion cyclization of hydroxylactam **14** to give the cyclized product **16** without isomerization of the C=C double bond, whereas the regioisomeric hydroxylactam **15** was recovered intact. The ratio of **16** and unreacted hydroxylactam **15** was 3.5:1 by weight. The diastereomeric ratio of benzoindolizidine **16** was determined to be 4:1 from analysis of the ^1H NMR spectrum (Scheme 5).



Scheme 5. $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ mediated *N*-acyliminium ion cyclization.



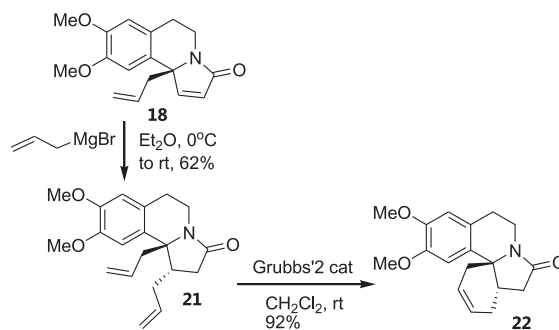
Scheme 6. Synthesis of both enantiomers of 3-oxo-C10b-propyl crispine A.

The configurations of the stereogenic center at C10b of the regioisomeric cyclized products were proven to be opposite by comparing the optical rotation of a common intermediate. Conversion of regioisomeric benzoindolizidines **16** and **17** into their corresponding tricyclic enamides **18** and **19**, respectively, was accomplished via Cope elimination. Hydrogenation of these enamides gave enantiomeric (+)-**20** and (–)-**20** proving that the dibenzylamino group exerted stereochemical control that enabled synthesis of both enantiomers of the heterocyclic compounds (Scheme 6).^{17,18}

To construct the tetracyclic core of *Erythrina* alkaloids, tricyclic enamide **18** underwent Michael addition with allylmagnesium bromide to give bis-allyl tricyclic lactam **21** as a single diastereomer. The *trans* configuration resulted from 1,4-addition to the enamide **18** from the opposite face to the C10b allyl group was established using a NOESY experiment.¹⁹ Ring closing metathesis of **21** was accomplished using Grubbs' second generation catalyst to give the tetracyclic *Erythrinane* core **22** (Scheme 7).

3. Conclusion

We have synthesized C10b-methyl as well as C10b-*n*-propyl-3-oxo analogs of crispine A in both enantiopodes via nucleophilic addition of chiral succinimide prepared from L-aspartic acid, and subsequent *N*-acyliminium ion cyclization followed by Cope elimination to remove the dibenzylamino group. The same strategy was extended to a synthesis of *Erythrinane* core **22** via Michael addition and ring closing metathesis. This tetracyclic core can be envisioned as a synthetic precursor for various members of this family. A regioselective nucleophilic addition of imide carbonyl can potentially make this synthesis an enantio-divergent one. We are currently studying factors that may render regioselectivity of nucleophilic addition to the succinimide carbonyls.



Scheme 7. Formation of *Erythrinane* core **22**.

4. Experimental

4.1. General

Starting materials and reagents were obtained from commercial sources and were used without further purification. Solvents were dried by distillation from the appropriate drying reagents immediately prior to use. Tetrahydrofuran and ether were distilled from sodium and benzophenone under argon. Toluene, triethylamine, and dichloromethane were distilled from calcium hydride under argon. Moisture- and air-sensitive reactions were carried out under an atmosphere of argon. Reaction flasks and glassware were oven-dried at 105 °C overnight. Unless otherwise stated, concentration was performed under reduced pressure. Analytical thin-layer chromatography (TLC) was conducted using Fluka precoated TLC plates (0.2 mm layer thickness of silica gel 60 F-254). Compounds were visualized by ultraviolet light and/or by heating the plate after dipping in a 1% solution of vanillin in 0.1 M sulfuric acid in EtOH. Flash chromatography was carried out using Scientific Absorbents Inc. silica gel (40 mm particle size). Optical rotations were measured with a Perkin-Elmer 243 polarimeter at ambient temperature using a 0.9998 dm cell with 1 mL capacity. Infrared (IR) spectra were recorded on a Nicolet 5DXB FT-IR spectrometer. Proton and carbon nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were obtained using a Bruker Avance-300 spectrometer.

4.1.1. (3S)-1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-3-(dibenzylamino)-5-hydroxy-5-methylpyrrolidin-2-one (**8**) and (4S)-1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-4-(dibenzylamino)-5-hydroxy-5-methylpyrrolidin-2-one (**9**)

To a solution of imide **7** (602 mg, 1.32 mmol) in Et₂O (10 mL) was added freshly prepared MeMgI (MeI 0.57 mL, 9.2 mmol, Mg 1.10 g, 45.8 mmol) at 0 °C and the mixture was stirred for 1 h. To this mixture was added dropwise sat. aq. NH₄Cl (20 mL) and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (2 × 20 mL). The combined organic layers were dried over anhyd Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, 2:1 hexane/EtOAc) to give a mixture of regioisomeric hydroxylactams **8** (401 mg, 64%) and **9** (133 mg, 21%) as colorless oils after separation with flash chromatography (silica gel, 2:1 hexane/EtOAc); Hydroxylactam **8**; R_f (2:1 hexane/EtOAc) 0.29; δ_H (300 MHz, CDCl₃) 7.50–7.13 (m, 10H), 6.88–6.62 (m, 3H), 3.91 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 3.62–3.48 (m, 2H), 3.34–3.20 (m, 1H), 2.95 (ddd, *J* = 13.3, 9.4, 6.3 Hz, 1H), 2.80 (ddd, *J* = 13.5, 9.4, 5.8 Hz, 1H), 2.28 (dd, *J* = 13.4, 8.8 Hz, 1H), 1.94 (dd, *J* = 13.4, 8.1 Hz, 1H), 1.27 (s, 3H); δ_C (75 MHz, CDCl₃) 172.7, 148.9, 147.7, 139.3 (2C), 131.7, 128.8 (4C), 128.3 (4C), 127.1 (2C), 120.9, 112.2, 111.2, 87.0, 59.3 (2C), 55.9 (2C), 54.9, 40.9, 40.2, 34.5, 25.8; [α]₂₅^D –38.5 (c 1.1, CHCl₃); ν_{max} (film) 3347, 2935, 2836, 1663, 1516, 1263, 1156, 738, 700 cm^{–1}; ESI-HRMS calculated for C₂₉H₃₅N₂O₄ [M + H]⁺ 475.2591, found 475.2592.

Hydroxylactam **9**; R_f (2:1 hexane/EtOAc) 0.16; δ_H (300 MHz, CDCl₃) 7.50–7.21 (m, 10H), 6.79 (s, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.00 (brs, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.75–3.59 (m, 1H), 3.45 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.75–3.59 (m, 1H), 3.45 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 3.41–3.26 (m, 2H), 3.20–2.84 (m, 2H), 2.65 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 2.48 (dd, *J* = 17.8, 8.1 Hz, 1H), 1.20 (s, 3H); δ_C (75 MHz, CDCl₃) 171.6, 148.8, 147.4, 137.5 (2C), 131.7, 128.7 (4C), 128.6 (4C), 127.6 (2C), 120.8, 112.0, 111.1, 88.5, 61.1, 55.8, 55.7, 54.8 (2C), 41.0, 34.8, 29.6, 25.6; [α]₂₅^D +18.6 (c 1.0, CHCl₃); ν_{max} (film) 3356, 2935, 2835, 1668, 1516, 1263, 1150, 1029, 700 cm^{–1}; ESI-HRMS calculated for C₂₉H₃₄N₂O₄Na [M + Na]⁺ 497.2411, found 497.2407.

4.1.2. (2S,10bR)-2-(dibenzylamino)-1,2,5,6-tetrahydro-8,9-dimethoxy-10b-methylpyrrolo[2,1-a]isoquinolin-3(10bH)-one (**10**)

To a solution of hydroxylactam **8** (371 mg, 0.781 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) at 0 °C was added TMSOTf (0.24 mL, 1.2 mmol) via syringe. The mixture was stirred at this temperature for 3 h CH₂Cl₂ (10.0 mL) and sat. aq. NaHCO₃ (5 mL) were added and phases were separated. The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 10 mL). The combined organic layers were dried over anhyd Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, 2:1 hexane/EtOAc) to give benzoindolizidine **10** (282 mg, 79%) as a colorless oil; R_f (2:1 hexane/EtOAc) 0.48; δ_H (300 MHz, CDCl₃) 7.46 (d, *J* = 7.3 Hz, 4H), 7.39–7.16 (m, 6H), 6.59 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.36 (dd, *J* = 13.1, 6.7 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H), 3.63 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.22 (ddd, *J* = 12.7, 12.5, 4.8 Hz, 1H), 2.95 (ddd, *J* = 16.2, 12.2, 6.9 Hz, 1H), 2.64 (dd, *J* = 13.5, 10.7 Hz, 1H), 2.55 (dd, *J* = 16.5, 4.6 Hz, 1H), 2.23 (dd, *J* = 13.6, 8.1 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H); δ_C (75 MHz, CDCl₃) 173.6, 148.0, 147.8, 139.6 (2C), 134.3, 128.7 (4C), 128.3 (4C), 127.0 (2C), 125.1, 111.7, 108.3, 59.6, 58.5, 56.1, 55.9, 54.7, 37.7, 34.9, 31.8, 27.3; [α]₂₅^D +85.9 (c 1.1, CHCl₃); ν_{max} (film) 2933, 2843, 1685, 1514, 1262, 1217, 746, 699 cm^{–1}; ESI-HRMS calculated for C₂₉H₃₂N₂O₃Na [M + Na]⁺ 479.2305, found 479.2307.

4.1.3. (1S,10bR)-1-(dibenzylamino)-1,2,5,6-tetrahydro-8,9-dimethoxy-10b-methylpyrrolo[2,1-a]isoquinolin-3(10bH)-one (**11**)

To a solution of hydroxylactam **9** (101 mg, 0.213 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) at 0 °C was added TMSOTf (82 μL, 0.426 mmol) via syringe. The mixture was stirred at this temperature for 3 h CH₂Cl₂ (10.0 mL) and sat. aq. NaHCO₃ (5 mL) were added and phases were separated. The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 10 mL). The combined organic layers were dried over anhyd Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, 2:1 hexane/EtOAc) to provide benzoindolizidine **11** (80 mg, 82%) as a colorless oil; R_f (1:1 hexane/EtOAc) 0.63; δ_H (300 MHz, CDCl₃) 7.44 (d, *J* = 7.1 Hz, 4H), 7.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 4H), 7.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.30 (dd, *J* = 12.5, 6.0 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 14.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (dd, *J* = 8.4, 7.0 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.57 (d, *J* = 14.2 Hz, 2H), 3.10 (ddd, *J* = 12.5, 12.2, 4.0 Hz, 1H), 2.95 (ddd, *J* = 15.6, 12.2, 6.5 Hz, 1H), 2.64 (dd, *J* = 17.0, 6.9 Hz, 1H), 2.54 (dd, *J* = 15.9, 3.7 Hz, 1H), 2.13 (dd, *J* = 17.0, 8.5 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H); δ_C (75 MHz, CDCl₃) 173.2, 147.7, 147.6, 138.6 (2C), 134.6, 128.7 (4C), 128.6 (4C), 127.3 (2C), 124.4, 111.6, 107.8, 64.9, 63.7, 55.8 (2C), 55.8, 55.3, 34.7, 30.1, 27.4, 24.1; [α]₂₅^D +18.8 (c 2.4, CHCl₃); ν_{max} (film) 2930, 2852, 1693, 1513, 1455, 1260, 1213, 749, 700 cm^{–1}; ESI-HRMS calculated for C₂₉H₃₂N₂O₃Na [M + Na]⁺ 479.2305, found 479.2308.

4.1.4. (R)-5,6-dihydro-8,9-dimethoxy-10b-methylpyrrolo[2,1-a]isoquinolin-3(10bH)-one [(+)-**12**]

To a solution of benzoindolizidine **10** (260 mg, 0.569 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) at 0 °C was added *m*-CPBA (210 mg, 0.854 mmol) and the mixture was stirred for 1 h. To this mixture was added sat. aq. Na₂CO₃ (10 mL) and the mixture was stirred for 15 min. The phases were separated and the organic layer was dried over anhyd Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, 2:1 hexane/EtOAc) to give enamide (+)-**12** (111 mg, 75%) as a colorless oil; R_f (1:1 hexane/EtOAc) 0.15; δ_H (300 MHz, CDCl₃) 7.36 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.12 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.44 (dd, *J* = 13.3, 6.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.25 (ddd, *J* = 13.2, 12.0, 4.4 Hz, 1H), 2.95 (ddd, *J* = 16.1, 11.9, 6.5 Hz, 1H), 2.67 (dd, *J* = 15.9, 4.0 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H); δ_C (75 MHz, CDCl₃) 170.2, 153.2, 148.2, 147.8, 129.3, 125.3, 125.1, 112.1, 109.1, 65.6, 56.2, 55.9, 34.6,

29.2, 26.8 [α]₂₅^D +149.8 (c 1.3, CHCl₃); ν_{max} (film) 3056, 2931, 1712, 1686, 1269, 1262, 754, 704 cm⁻¹; ESI-HRMS calculated for C₁₅H₁₇NO₃Na [M + Na]⁺ 282.1101, found 282.1101.

4.1.5. (S)-5,6-dihydro-8,9-dimethoxy-10b-methylpyrrolo[2,1-a]isoquinolin-3(10bH)-one [(–)-12**]**

To a solution of benzoindolizidine **11** (62 mg, 0.136 mmol) in CH₂Cl₂ (7 mL) at 0 °C was added *m*-CPBA (168 mg, 0.680 mmol) and the mixture was stirred for 1 h. To this mixture was added sat. aq. Na₂CO₃ (10 mL) and the mixture was stirred for 15 min. The phases were separated and the organic layer was dried over anhyd Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, 2:1 hexane/EtOAc) to give enamide (–)-**12** (22 mg, 62%) as a colorless oil; [α]₂₅^D –114.7 (c 0.7, CHCl₃). All spectral data are identical with those of (+)-**12**.

4.1.6. (R)-1,2,3,5,6,10b-hexahydro-8,9-dimethoxy-10b-methylpyrrolo[2,1-a]isoquinoline [(+)-13**]**

A mixture of enamide (+)-**12** (95 mg, 0.366 mmol) and Palladium on activated carbon (10%, 9.5 mg) in methanol under an atmosphere of hydrogen gas (balloon) was stirred for 1 h at room temperature. The mixture was filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, 2:1 hexane/EtOAc) to give the corresponding lactam (96 mg, quantitative) as a colorless oil; R_f (1:1 hexane/EtOAc) 0.40; δ_{H} (300 MHz, CDCl₃) 6.58 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.29 (ddd, *J* = 13.1, 6.4, 1.1 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.07 (dddd, *J* = 13.1, 12.1, 4.6, 1.0 Hz, 1H), 2.87 (ddd, *J* = 15.9, 12.1, 6.5 Hz, 1H), 2.67 (dd, *J* = 16.3, 3.9 Hz, 1H), 2.66–2.54 (m, 1H), 2.48–2.31 (2, 2H), 2.09 (dd, *J* = 21.9, 11.0 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H); δ_{C} (75 MHz, CDCl₃) 172.3, 148.1, 147.8, 134.7, 124.5, 111.6, 107.9, 61.0, 56.1, 55.9, 34.7, 34.1, 30.7, 28.1, 27.3; [α]₂₅^D +111.4 (c 4.6, CHCl₃); ν_{max} (film) 2966, 2936, 1721, 1682, 1515, 1241, 1213, 856 cm⁻¹; ESI-HRMS calculated for C₁₅H₁₉NO₃Na [M + Na]⁺ 284.1257, found 284.1257. The lactam (85 mg, 0.325 mmol) was dissolved in THF (7 mL) and LiAlH₄ (37 mg, 0.975 mmol) was added. The mixture was heated to reflux under argon atmosphere for 6 h. To the reaction mixture were added sat. aq. NaHCO₃ (5 mL) and EtOAc (10.0 mL) and phases were separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 × 10 mL). The combined organic layers were dried over anhyd Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, 2:1 hexane/EtOAc) to give methyl analog of crispine A (+)-**13** (57 mg, 71%) as a colorless oil; R_f (10:1 CH₂Cl₂/MeOH) 0.43; δ_{H} (300 MHz, CDCl₃) 6.64 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.25 (ddd, *J* = 13.2, 11.0, 4.5 Hz, 1H), 3.17–3.05 (m, 2H), 2.97 (ddd, *J* = 16.4, 10.9, 5.6 Hz, 1H), 2.89 (dd, *J* = 17.2, 8.1 Hz, 1H), 2.51 (ddd, *J* = 16.3, 3.6, 3.1 Hz, 1H), 2.21–2.07 (m, 2H), 1.88 (dddd, *J* = 15.6, 12.2, 7.8, 7.8 Hz, 1H), 1.75–1.62 (m, 1H), 1.48 (s, 3H); δ_{C} (75 MHz, CDCl₃) 147.8, 147.3, 135.1, 125.5, 111.2, 109.6, 63.1, 56.2, 55.9, 50.4, 43.0, 40.2, 29.8, 23.4, 22.2; [α]₂₅^D +32.5 (c 2.0, CHCl₃); ν_{max} (film) 2962, 1518, 1227, 1073, 873 cm⁻¹; ESI-HRMS calculated for C₁₅H₂₂NO₂ [M + H]⁺ 248.1645, found 248.1648.

4.1.7. (S)-1,2,3,5,6,10b-hexahydro-8,9-dimethoxy-10b-methylpyrrolo[2,1-a]isoquinoline [(–)-13**]**

A mixture of enamide (–)-**12** (12 mg, 46 μ mol) and Palladium on activated carbon (10%, 1.2 mg) in methanol under an atmosphere of hydrogen gas (balloon) was stirred for 1 h at room temperature. The mixture was filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, 2:1 hexane/EtOAc) to give the corresponding lactam (12 mg, 95%) as a colorless oil. The spectral data of this lactam are identical with

those of the lactam derived from (+)-**12**. The Lactam (11 mg, 42 μ mol) was dissolved in THF (3 mL) and LiAlH₄ (4 mg, 0.105 mmol) was added. The mixture was heated to reflux under argon atmosphere for 6 h. To the reaction mixture were added sat. aq. NaHCO₃ (5 mL) and EtOAc (10.0 mL) and phases were separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 × 10 mL). The combined organic layers were dried over anhyd Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, 2:1 hexane/EtOAc) to give methyl analog of crispine A (–)-**13** (8 mg, 73%) as a colorless oil; [α]₂₅^D –26.4 (c 0.8, CHCl₃). All spectral data of (–)-**13** are identical to those of (+)-**13**.

4.1.8. (3S)-1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-5-allyl-3-(dibenzylamino)-5-hydroxypyrrolidin-2-one (14**), (4S)-1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-5-allyl-4-(dibenzylamino)-5-hydroxypyrrolidin-2-one (**15**), (2S,10bR)-10b-allyl-2-(dibenzylamino)-1,2,5,6-tetrahydro-8,9-dimethoxypyrrolo[2,1-a]isoquinolin-3(10bH)-one (**16**) and (1S,10bR)-1-(dibenzylamino)-1,2,5,6-tetrahydro-8,9-dimethoxy-10b-((E)-prop-1-enyl)pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-3(10bH)-one (**17**)**

To a solution of imide **7** (417 mg, 0.909 mmol) in Et₂O (10 mL) was added freshly prepared AllylMgBr (Allyl bromide 0.23 mL, 2.73 mmol, Mg 199 mg, 8.29 mmol) at –78 °C and the mixture was stirred for 1 h. To this mixture was added dropwise sat. aq. NH₄Cl (20 mL) and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (2 × 20 mL). The combined organic layers were dried over anhyd Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, 2:1 hexane/EtOAc) to give a mixture of hydroxylactams **14** and **15** (373 mg, 82%) as a colorless oil. To a solution of this mixture of hydroxylactams **14** and **15** in CH₂Cl₂ (10 mL) at 0 °C was added TMSOTf (0.24 mL, 1.24 mmol) via syringe. The mixture was stirred at this temperature for 3 h CH₂Cl₂ (10.0 mL) and sat. aq. NaHCO₃ (5 mL) were added and phases were separated. The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 10 mL). The combined organic layers were dried over anhyd Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, 2:1 hexane/EtOAc) to provide C10b-allyl benzoindolizidine **16** along with its isomerized alkene (249 mg, 57%) and benzoindolizidine **17** (70 mg, 16%) as colorless oils.

(1S,10bR)-1-(dibenzylamino)-1,2,5,6-tetrahydro-8,9-dimethoxy-10b-((E)-prop-1-enyl)pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-3(10bH)-one (**17**); R_f (2:1 hexane/EtOAc) 0.20; δ_{H} (300 MHz, CDCl₃) 7.42 (s, 1H), 7.40–7.19 (m, 10H), 6.56 (s, 1H), 5.86 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 5.37 (dq, *J* = 15.5, 6.5 Hz, 1H), 4.27 (ddd, *J* = 13.0, 5.1, 1.1 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 14.1 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (dd, *J* = 9.5, 8.3 Hz, 1H), 3.57 (d, *J* = 14.2 Hz, 2H), 3.00 (ddd, *J* = 12.2, 12.0, 4.1 Hz, 1H), 2.90 (ddd, *J* = 13.0, 11.9, 6.0 Hz, 1H), 2.69–2.55 (m, 1H), 2.54 (dd, *J* = 16.4, 9.8 Hz, 1H), 2.05 (dd, *J* = 16.5, 8.0 Hz, 1H), 1.62 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); δ_{C} (75 MHz, CDCl₃) 172.3, 147.8, 147.6, 138.4 (2C), 131.9, 131.2, 128.8 (4C), 128.4 (4C), 127.3 (2C), 126.1, 125.0, 111.6, 108.7, 67.4, 67.0, 56.0, 55.8, 55.1 (2C), 34.6, 30.3, 28.0, 17.8; [α]₂₅^D +26.8 (c 3.6, CHCl₃); ν_{max} (film) 2933, 2853, 1694, 1514, 1258, 1108, 750, 700 cm⁻¹; C₃₁H₃₄N₂O₃Na [M + Na]⁺ 505.2462, found 505.2461.

4.1.9. (4S)-1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-5-allyl-4-(dibenzylamino)-5-hydroxypyrrolidin-2-one (15**) and (2S,10bR)-10b-allyl-2-(dibenzylamino)-1,2,5,6-tetrahydro-8,9-dimethoxypyrrolo[2,1-a]isoquinolin-3(10bH)-one (**16**)**

To a solution of this mixture of hydroxylactams **14** and **15** (230 mg, 0.459 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) at 0 °C was added BF₃·OEt₂ (0.11 mL, 0.92 mmol) via syringe. The mixture was stirred at this temperature for 3 h CH₂Cl₂ (10.0 mL) and sat. aq. NaHCO₃ (5 mL) were added and phases were separated. The aqueous phase was

extracted with CH₂Cl₂ (3 × 10 mL). The combined organic layers were dried over anhyd Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, 2:1 hexane/EtOAc) to provide C10b-allyl benzoindolizidine **16** (137 mg, dr = 4:1, 62%) and unreacted hydroxylactam **15** (40 mg, 17%) as colorless oils.

(4S)-1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-5-allyl-4-(dibenzylamino)-5-hydroxypyrrolidin-2-one (**15**); R_f (2:1 hexane/EtOAc) 0.21; δ_H (300 MHz, CDCl₃) 7.50–7.21 (m, 10H), 6.79 (s, 1H), 6.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.30 (brs, 1H), 5.22 (ddd, J = 16.0, 10.9, 7.2 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.69 (ddd, J = 13.2, 8.6, 5.4 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.05–2.82 (m, 2H), 2.62 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 2.41 (dd, J = 18.1, 8.3 Hz, 1H), 2.35–2.15 (m, 2H); δ_C (75 MHz, CDCl₃) 171.9, 148.8, 147.5, 137.4 (2C), 131.6, 128.9 (4C), 127.7 (2C), 127.5, 120.8, 119.3, 112.0, 111.1, 89.6, 64.0, 57.9, 55.9 (2C), 55.8, 54.8, 42.8, 41.2, 34.9, 29.7; [α]_D²⁵ +12.5 (c 3.0, CHCl₃); ν_{max} (film) 3331, 3029, 2937, 2834, 1687, 1516, 1263, 1144, 1029, 700 cm⁻¹; ESI-HRMS calculated for C₃₁H₃₆N₂O₄Na [M + Na]⁺ 523.2567, found 523.2563.

(2S,10bR)-10b-allyl-2-(dibenzylamino)-1,2,5,6-tetrahydro-8,9-dimethoxypyrrolo[2,1-a]isoquinolin-3(10bH)-one (**16**); R_f (2:1 hexane/EtOAc) 0.33; δ_H (300 MHz, CDCl₃) 7.46 (d, J = 7.1 Hz, 4H), 7.31 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 7.23 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.75 (dddd, J = 14.9, 8.8, 6.0, 6.0 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 13.2, 6.9 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 3.24 (ddd, J = 12.8, 12.2, 5.0 Hz, 1H), 2.99 (ddd, J = 16.4, 12.1, 7.3 Hz, 1H), 2.67 (dd, J = 14.4, 5.7 Hz, 1H), 2.56 (dd, J = 16.3, 4.6 Hz, 1H), 2.57–2.35 (m, 3H); δ_C (75 MHz, CDCl₃) 174.5, 148.1, 147.5, 139.8 (2C), 133.3, 132.2, 128.7 (4C), 128.3 (4C), 126.9 (2C), 125.5, 119.9, 111.8, 108.5, 60.6, 59.4, 56.2, 55.9, 54.9 (2C), 46.7, 35.0, 33.0, 26.9; [α]_D²⁵ +48.7 (c 1.2, CHCl₃); ν_{max} (film) 2929, 2853, 1683, 1516, 1455, 1259, 747, 700 cm⁻¹; ESI-HRMS calculated for C₃₁H₃₄N₂O₃Na [M + Na]⁺ 505.2462, found 505.2461.

4.1.10. (R)-10b-allyl-5,6-dihydro-8,9-dimethoxypyrrolo[2,1-a]isoquinolin-3(10bH)-one (**18**)

To a solution of C10b-allyl benzoindolizidine **16** (83 mg, 0.173 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) at 0 °C was added *m*-CPBA (45 mg, 0.259 mmol) and the mixture was stirred for 1 h. To this mixture was added sat. aq. Na₂CO₃ (10 mL) and the mixture was stirred for 15 min. The phases were separated and the organic layer was dried over anhyd Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, 2:1 hexane/EtOAc) to give enamide **19** (31 mg, 63%) as a colorless oil; R_f (1:1 hexane/EtOAc) 0.29; δ_H (300 MHz, CDCl₃) 7.28 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.18 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.54 (dddd, J = 16.9, 9.6, 7.2, 7.2 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 13.4, 6.5 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.26 (ddd, J = 13.2, 11.9, 4.6 Hz, 1H), 2.96 (ddd, J = 16.2, 11.7, 6.7 Hz, 1H), 2.79–2.64 (m, 3H); δ_C (75 MHz, CDCl₃) 170.7, 151.5, 148.3, 147.6, 131.2, 128.4, 126.3, 125.6, 119.1, 112.1, 109.2, 68.0, 56.2, 55.9, 43.3, 34.8, 29.0; [α]_D²⁵ +150.3 (c 1.6, CHCl₃); ν_{max} (film) 2938, 1685, 1516, 1257, 1228, 810 cm⁻¹; ESI-HRMS calculated for C₁₇H₁₉NO₃Na [M + Na]⁺ 308.1257, found 308.1266.

4.1.11. (S)-5,6-dihydro-8,9-dimethoxy-10b-((E)-prop-1-enyl)-pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-3(10bH)-one (**19**)

To a solution of C10b-allyl benzoindolizidine **17** (206 mg, 0.428 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) at 0 °C was added *m*-CPBA (738 mg, 4.28 mmol) and the mixture was stirred for 36 h. To this mixture was added sat. aq. Na₂CO₃ (10 mL) and the mixture was stirred for 15 min. The phases were separated and the organic layer was dried

over anhyd Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, 2:1 hexane/EtOAc) to give enamide **19** (66 mg, 55%) as a colorless oil; R_f (1:1 hexane/EtOAc) 0.25; δ_H (300 MHz, CDCl₃) 7.33 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.14 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.50–5.40 (m, 2H), 4.33 (ddd, J = 13.2, 6.7, 1.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.21 (ddd, J = 13.1, 11.5, 4.8 Hz, 1H), 2.95 (ddd, J = 16.4, 11.3, 6.5 Hz, 1H), 2.67 (ddd, J = 16.0, 4.7, 1.5 Hz, 1H), 1.70 (d, J = 4.8 Hz, 3H); δ_C (75 MHz, CDCl₃) 170.1, 151.5, 148.4, 147.4, 131.1, 129.1, 126.5, 126.4, 125.3, 112.0, 110.4, 69.4, 56.2, 55.9, 34.6, 29.0, 17.7; [α]_D²⁵ –76.4 (c 0.6, CHCl₃); ν_{max} (film) 2938, 1686, 1516, 1265, 735 cm⁻¹; ESI-HRMS calculated for C₁₇H₂₀NO₃ [M + H]⁺ 286.1438, found 286.1431.

4.1.12. (R)-1,2,5,6-tetrahydro-8,9-dimethoxy-10b-propylpyrrolo[2,1-a]isoquinolin-3(10bH)-one [(+)-**20**]

A mixture of enamide **18** (20 mg, 70.1 μmol) and Palladium on activated carbon (10%, 2 mg) in methanol under an atmosphere of hydrogen gas (balloon) was stirred for 1 h at room temperature. The mixture was filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, 2:1 hexane/EtOAc) to give (+)-(R)-10b-propyl-3-oxocrispine A (+)-**20** (19 mg, 92%) as a colorless oil; R_f (1:1 hexane/EtOAc) 0.15; δ_H (300 MHz, CDCl₃) 6.57 (s, 2H), 4.31 (ddd, J = 13.1, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.09 (ddd, J = 13.0, 11.9, 4.8 Hz, 1H), 2.91 (ddd, J = 15.9, 12.0, 6.8 Hz, 1H), 2.67 (dd, J = 16.1, 3.8 Hz, 1H), 2.59 (dd, J = 16.8, 9.1 Hz, 1H), 2.51–2.41 (m, 1H), 2.39 (ddd, J = 12.0, 10.4, 2.2 Hz, 1H), 2.25–2.10 (m, 2H), 1.91–1.72 (m, 2H), 1.50–1.20 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 1H); δ_C (75 MHz, CDCl₃) 173.2, 147.9, 147.8, 135.0, 124.6, 111.6, 108.1, 63.9, 56.2, 55.9, 44.4, 34.5, 32.1, 31.3, 27.7, 17.5, 14.3; [α]_D²⁵ +126.5 (c 1.8, CHCl₃); ν_{max} (film) 2960, 2934, 1682, 1515, 1259, 1022, 800 cm⁻¹; ESI-HRMS calculated for C₁₇H₂₃NO₃Na [M + Na]⁺ 312.1570, found 312.1573.

4.1.13. (S)-1,2,5,6-tetrahydro-8,9-dimethoxy-10b-propylpyrrolo[2,1-a]isoquinolin-3(10bH)-one [(–)-**20**]

A mixture of enamide **19** (20 mg, 70.1 μmol) and Palladium on activated carbon (10%, 2 mg) in methanol under an atmosphere of hydrogen gas (balloon) was stirred for 1 h at room temperature. The mixture was filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, 2:1 hexane/EtOAc) to give (–)-(S)-10b-propyl-3-oxocrispine A (–)-**20** (19 mg, 95%) as a colorless oil; [α]_D²⁵ –143.3 (c 1.6, CHCl₃). All spectral data of (–)-**20** are identical to those of (+)-**20**.

4.1.14. (1S,10bR)-1,10b-diallyl-1,2,5,6-tetrahydro-8,9-dimethoxypyrrolo[2,1-a]isoquinolin-3(10bH)-one (**21**)

To a solution of enamide **18** (67 mg, 0.234 mmol) in Et₂O (5 mL) was added freshly prepared AllylMgBr (Allyl bromide 80 μL, 0.935 mmol, Mg 113 mg, 4.68 mmol) at 0 °C and the mixture was stirred for 16 h. To this mixture was added dropwise sat. aq. NH₄Cl (20 mL) and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (2 × 20 mL). The combined organic layers were dried over anhyd Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, 2:1 hexane/EtOAc) to give the bis-allylbenzoindolizidine **21** (47 mg, 62%) as a colorless oil; R_f (1:1 hexane/EtOAc) 0.29; δ_H (300 MHz, CDCl₃) 6.61 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.69 (dddd, J = 16.6, 10.0, 8.6, 6.2 Hz, 1H), 5.54 (dddd, J = 16.3, 10.2, 8.4, 5.6 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 13.6, 8.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.12 (ddd, J = 16.3, 12.5, 3.5 Hz, 1H), 2.89–2.57 (m, 5H), 2.47 (ddd, J = 10.8, 7.4, 3.3 Hz, 1H), 2.32 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.05–1.84 (m, 1H), 1.59–1.38 (m, 1H); δ_C (75 MHz, CDCl₃) 172.5, 147.8, 147.8, 135.2, 133.3, 128.4,

127.3, 119.3, 117.6, 111.7, 109.6, 67.3, 56.3, 55.8, 44.9, 42.3, 36.1, 35.6 (2C), 28.9; $[\alpha]_{25}^D +137.8$ (c 1.4, CHCl₃); $\nu_{\max}$ (film) 2934, 2854, 1681, 1516, 1225, 1101, 1028, 803 cm⁻¹; ESI-HRMS calculated for C₂₀H₂₆NO₃ [M + H]⁺ 328.1907, found 328.1908.

4.1.15. (4a*S*,13*bR*)-4a,5,8,9-tetrahydro-11,12-dimethoxy-1*H*-indolo[1-*a*]isoquinolin-6(4*H*)-one (**22**)

To a solution of bis-allylbenzoindolizidine **21** (17 mg, 52.7 μmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) was added Grubbs' 2nd generation catalyst (2 mg, 3 μmol) and the mixture was stirred at room temperature under argon atmosphere for 16 h. The mixture was filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, 2:1 hexane/EtOAc) to give *Erythrinane* core **22** (14 mg, 92%) as a colorless oil; R_f (1:1 hexane/EtOAc) 0.37; δ_H (300 MHz, CDCl₃) 7.10 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.09 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 12.7, 6.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.36–3.19 (m, 1H), 3.15 (ddd, J = 12.4, 12.0, 4.3 Hz, 1H), 2.69–2.50 (m, 5H), 2.49 (dd, J = 15.7, 4.2 Hz, 1H), 2.31 (dd, J = 15.7, 5.5 Hz, 1H), 1.99–1.80 (m, 1H); δ_C (75 MHz, CDCl₃) 177.3, 147.0, 145.8, 129.8, 127.5, 127.3, 126.9, 111.5, 109.4, 61.2, 54.9, 54.8, 41.0, 39.7, 35.7, 34.1, 28.8, 25.8; $[\alpha]_{25}^D +144.3$ (c 1.0, CHCl₃); $\nu_{\max}$ (film) 2962, 2910, 2851, 1698, 1513, 1261, 1101, 1036, 797 cm⁻¹; ESI-HRMS calculated for C₁₈H₂₁NO₃Na [M + Na]⁺ 322.1414, found 322.1419.

Acknowledgments

The funding for this work is provided by the Thailand Research Fund (TRF) grant RSA5780028 and the Faculty of Science, Silpakorn University SRF-TBG-2556-03. The Development and Promotion of Science and Technology Talents (DPST) provides a scholarship for NI. Department of Chemistry, Faculty of Science, Silpakorn University provides scholarships for PB and DN.

Appendix A. Supplementary data

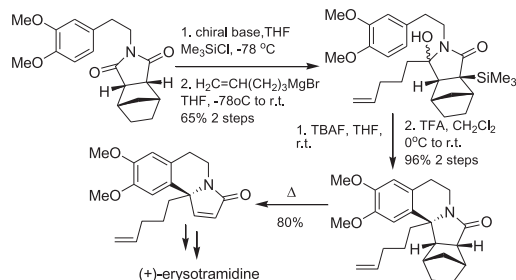
Supplementary data related to this article can be found at <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2017.06.007>.

References

- Guengerich FP, DiMari SJ, Broquist HP. *J Am Chem Soc.* 1973;95:2055–2056.
- Pastuszak I, Molyneux RJ, James LF, Elbein AD. *Biochemistry.* 1990;29:1886–1891.
- Zhang Q, Tu G, Zhao Y, Cheng T. *Tetrahedron.* 2002;58:6795–6798.
- Ahmad VU, Iqbal S. *Phytochemistry.* 1993;33:735–736.
- Soto-Hernández RM, García-Mateos R, Miguel-Chávez RS, Kite G, Martínez-

Vázquez M, Ramos-Valdivia AC. In: Rasooli I, ed. *Erythrina, a Potential Source of Chemicals from the Neotropics, Bioactive Compounds in Phytomedicine*. Shanghai: InTech; 2012:163–184.

- Allin SM, Gaskell SN, Towler JMR, et al. *J Org Chem.* 2007;72:8972–8975;
- Gurram M, Gyimothy B, Wang R, Lam SQ, Ahmed F, Herr RJ. *J Org Chem.* 2011;76:1605–1613.
- a Louafi F, Moreau J, Shahane S, et al. *J Org Chem.* 2011;76:9720–9732;
- Sanchez-Obregon R, Ortiz B, Mastranzo VM, Yuste F, Ruano JLG. *Tetrahedron Lett.* 2013;54:1893–1896.
- Kumar PS, Kapat A, Baskaran S. *Tetrahedron Lett.* 2008;49:1241–1243.
- Meyers AI, Gonzalez MA, Struzka V, Akahne A, Guiles J, Warmus JS. *Tetrahedron Lett.* 1991;32:5501–5504.
- Okamoto S, Teng X, Fujii S, Takayama Y, Sato F. *J Am Chem Soc.* 2001;123:3462–3471.
- Kuntiyong P, Akkarasamiyo S, Piboonsrinakara N, Hemmara C, Songthammawatt P. *Tetrahedron.* 2011;67:8034–8040.
- Kuntiyong P, Piboonsrinakara N, Bunrod P, et al. *Heterocycles.* 2014;89:437–452.
- (+)-**13**; $[\alpha]_{25}^D +32.5$ (c 2.0, CHCl₃); (–)-**13**; $[\alpha]_{25}^D -26.4$ (c 0.8, CHCl₃). Reference 9, R-C10b-methyl crispine A; $[\alpha]_{25}^D +42$ and S-C10b-methyl crispine A; $[\alpha]_{25}^D -43$ ca. 74% ee.
- Paladino M, Zaifman J, Ciufolini AA. *Org Lett.* 2015;17:3422–3425.
- Mostowicz D, Dygas M, Kaluza Z. *J Org Chem.* 2015;80:1957–1963.
- Tietze LF, Tolle N, Kratzert D, Stalke D. *Org Lett.* 2009;11:5230–5233.
- (+)-**20**; $[\alpha]_{25}^D +126.5$ (c 1.8, CHCl₃); (–)-**20**; $[\alpha]_{25}^D -143.3$ (c 1.6, CHCl₃).
- Simpkins et al. reported an enantioselective synthesis of (+)-erysotramidine using a related tricyclic enamide derived from chiral base desymmetrization, Grignard reaction, *N*-acyliminium ion cyclization and retro-Diels-Alder reaction of cis-2,3-norbor-5-ene-6,7-dicarboximide. Their work was an asymmetric modification of closely related route reported by Lette who identified the enamide as key synthetic intermediate for *Erythrina* alkaloids. a) Blake AJ, Gill C, Greenhalgh DA, Simpkins NS, Zhang F. *Synthesis.* 2005:3287–3292; b) Manteca I, Sotomayor N, Villa M-J, Lette E. *Tetrahedron Lett.* 1996;37:7841–7844.



- A NOESY experiment of bisallylbenzoindolizidine **21** showed correlations between the C1 methine (2.47 ppm) and the allylic methylene (2.75 ppm) attached to C10b as well as one of the diastereotopic C2 methylene protons (2.81 ppm).

