



**HAL**  
open science

# Hypothèses de biosynthèse des alcaloïdes indolomonoterpéniques : résolution de mécanismes fondamentaux par la synthèse et par la modélisation

Victor Turpin

► **To cite this version:**

Victor Turpin. Hypothèses de biosynthèse des alcaloïdes indolomonoterpéniques : résolution de mécanismes fondamentaux par la synthèse et par la modélisation. Chimie organique. Université Paris-Saclay, 2021. Français. NNT : 2021UPASQ009 . tel-03578052

**HAL Id: tel-03578052**

**<https://theses.hal.science/tel-03578052>**

Submitted on 17 Feb 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# Hypothèses de biosynthèse des alcaloïdes indolomonoterpéniques : résolution de mécanismes fondamentaux par la synthèse et par la modélisation

**Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay**

École doctorale n° 569, Innovation thérapeutique : du fondamental à l'appliqué (ITFA)  
Spécialité de doctorat: Chimie des Substances Naturelles  
Unité de recherche : Université Paris-Saclay, CNRS, BioCIS, 92290, Châtenay-Malabry, France.  
Référent : Faculté de Pharmacie

**Thèse présentée et soutenue à Châtenay-Malabry, le 16/02/2021,  
par**

**Victor TURPIN**

## Composition du Jury

<b>Delphine JOSEPH</b> Professeure, Université Paris-Saclay	Présidente
<b>Yannick LANDAIS</b> Professeur, Université de Bordeaux	Rapporteur & Examineur
<b>Véronique MICHELET</b> Professeure, Université de Nice	Rapporteuse & Examinatrice
<b>Vincent COURDAVAULT</b> Maître de conférences, Université de Tours	Examineur
<b>Christophe MEYER</b> Directeur de recherche, ESPCI	Examineur
<b>Erwan POUPON</b> Professeur, Université Paris-Saclay	Directeur de thèse
<b>Laurent EVANNO</b> Maître de conférences, Université Paris-Saclay	Co-Directeur de thèse
<b>Guillaume BERNADAT</b> Maître de conférences, Université Paris-Saclay	Co-Encadrant de thèse
<b>Guillaume VINCENT</b> Directeur de recherche, Université Paris-Saclay	Invité



« Consider again that dot. That's here. That's home. That's us. On it, everyone you love, everyone you know, everyone you ever heard of, every human being who ever was, lived out their lives. The aggregate of our joy and suffering, thousands of confident religions, ideologies, and economic doctrines, every hunter and forager, every hero and coward, every creator and destroyer of civilization, every king and peasant, every young couple in love, every mother and father, hopeful child, inventor and explorer, every teacher of morals, every corrupt politician, every superstar, every supreme leader, every saint and sinner in the history of our species, lived there... on a mote of dust suspended... in a sunbeam. The Earth is a very small stage in a vast, cosmic arena. Think of the rivers of blood spilled by all those generals and emperors so that in glory and triumph they could become the momentary masters of a fraction... of a dot. Think of the endless cruelties visited by the inhabitants of one corner of this pixel on the scarcely distinguishable inhabitants of some other corner. How frequent their misunderstandings, how eager they are to kill one another, how fervent their hatreds. Our posturings, our imagined self-importance, the delusion that we have some privileged position in the universe, are challenged by this point of pale light. Our planet... is a lonely speck in the great, enveloping cosmic dark. In our obscurity, in all this vastness, there is no hint that help will come from elsewhere to save us from ourselves. The Earth is the only world known so far to harbor life. There is nowhere else, at least in the near future, to which our species could migrate. Visit, yes. Settle, not yet. Like it or not, for the moment, the Earth is where we make our stand. It has been said that astronomy is a humbling and character-building experience. There is perhaps no better demonstration of the folly of human conceits than this distant image. To me, it underscores our responsibility to deal more kindly with one another and to preserve and cherish the pale blue dot, the only home we've ever known. »

Carl Sagan (1994), *Pale Blue Dot : A Vision of the Human Future in Space*



## Remerciements

Cette thèse a été rendue possible par le financement de l'Agence Nationale de la Recherche pour le projet « Mount-Indole ».

En premier lieu, je tiens à remercier les membres du jury d'avoir accepté d'évaluer ces travaux de thèse : Pr. Véronique Michelet, Pr. Yannick Landais, Dr. Vincent Courdavault, Pr. Delphine Joseph, Dr. Guillaume Vincent et le Dr. Christophe Meyer.

Mes remerciements vont ensuite à mes deux directeurs de thèse, le Pr. Erwan Poupon et le Dr. Laurent Evanno. Merci à tous les deux de m'avoir accueilli au sein du laboratoire et de m'avoir accordé votre confiance pour ma participation à ce projet. Merci à toi Erwan, de m'avoir transmis ta passion pour le monde de la Chimie des Substances Naturelles. Merci pour ta disponibilité, ton écoute, et pour ces nombreuses discussions qui ont nourri ma réflexion scientifique. Merci également à toi Laurent, pour ton encadrement et tes conseils au laboratoire. Merci aussi pour toutes les connaissances que tu as pu me transmettre sur la chimie des alcaloïdes indolomonoterpéniques. Ton écoute et tes suggestions lors de nos échanges au quotidien se sont avérées précieuses.

Je souhaite également remercier le Dr. Guillaume Bernadat pour son encadrement dont j'ai bénéficié en chimie numérique. Guillaume, j'éprouve envers toi une grande gratitude pour toute la patience et la pédagogie dont as fait preuve à mon égard, et qui m'ont permis de réaliser tant de choses dans cette thèse.

Je tiens à remercier nos collaborateurs de l'ICMMO à Orsay sur le projet « Mount Indole » : Le Dr. Guillaume Vincent à nouveau, le Pr. Cyrille Kouklovsky et le Dr. Maxime Jarret.

Je souhaite également remercier le Dr. Bruno Figadère et le Dr. Mouad Alami en tant que directeurs de BioCIS, laboratoire dans lequel j'ai effectué ma thèse.

Je remercie aussi les autres membres de l'équipe de Pharmacognosie - Chimie des Substances Naturelles : le Pr. Pierre Champy, le Dr. Sandrine Delarue-Cochin, le Dr. Emmanuelle Drège, le Dr. Laurent Ferrié, le Dr. Christophe Fourneau, le Dr. Nicolas Gigant, le Pr. Michel Lebœuf, le Dr. Alexandre Maciuk, le Dr. François Roblot, et enfin le Dr. Pierre Le Pogam-Alluard et le Dr. Mehdi Beniddir qui m'ont beaucoup apporté durant cette thèse, tant sur le plan humain que scientifique. Une mention particulière à Blandine Séon-Méniel que je remercie tout particulièrement pour avoir veillé à ce qu'aucun étudiant ne manque jamais de rien au laboratoire.

Je veux aussi remercier le personnel des services analytiques : Karine Leblanc et Somia Rharrabti pour la masse, Jean-Christophe Jullian et Rémi Franco pour la RMN qui ont contribué au bon déroulement de ce projet de thèse.

Je tiens également à remercier Jean-François Gallard de l'ICSN pour son assistance dans la réalisation d'expérience de RMN sans lesquelles l'élucidation structurale de certains composés n'aurait pas été possible.

Je souhaite également remercier le Pr. Jean-Pierre Mahy et Christian Herrero de l'ICMMO pour leur discussion et assistance autour de la réalisation d'expérience de RPE

Je tiens à remercier les membres des équipes CoSMIT et FLUOPEPIT m'ayant encadré pour mon activité de moniteur étudiant : le Pr. Sandrine Onger, le Pr. Tâp Ha-Duong, le Pr. Abdallah Hamze, le Dr. Thierry Milcent, le Dr. Alain Danan. Je remercie tout particulièrement le Dr. Julia Kaffy de ses conseils pour m'avoir permis de réaliser mes premiers enseignements dirigés de façon autonome.

Mes remerciements vont également au Dr. Adam Skiredj qui m'a formé lors de mes premiers stages de Licence et de Master 1 au laboratoire et qui a participé à faire naître en moi le goût pour la Chimie des Substances Naturelles.

Je remercie également le Dr. Baptiste Ronan et Samira El-Batti qui ont été mes encadrants pendant mon stage de Master 2 chez Sanofi. Ils m'ont permis de découvrir le domaine de la Chimie Médicinale en entreprise et ont également été une source d'inspiration pour leur passion et leur rigueur au quotidien.

Je remercie aussi les étudiants et postdoctorants de l'équipe Chimie des Substances Naturelles que j'ai cotoyés durant mes années de thèse : Marco, Charlotte, Alexander, Sen, Élodie, Samuel, Xinming, Antoine et tous les autres, ainsi qu'Alexis, que je remercie particulièrement pour les moments passés à échanger sur la chimie ainsi que pour ses nombreux conseils.

Merci également à Duyen que j'ai encadrée pendant ses 6 mois de stage de Master 2 et qui a participé aux travaux. J'ai également beaucoup appris de toi.

Je souhaite également remercier ma famille et en particulier ma sœur, ma mère et mon père, qui n'ont cessé de me soutenir et de m'encourager pendant toutes mes années d'études et en particulier pendant mes années de thèse. Un grand merci aussi à tous mes amis proches qui m'ont également soutenu pendant tout mon parcours et sur lesquels j'ai toujours pu compter.

Enfin, je te remercie toi, mon amour, avec qui je partage tant de moments de bonheur, de joie, et bien d'autres encore qui me font savourer chaque instant de vie passé à tes côtés.

## Liste des abréviations

Ac : Acétyle  
AcOEt : Acétate d'Ethyle  
ANR : Agence Nationale de la Recherche  
BCF : tris(pentafluorophényl)borane  
BioCIS : Biomolécules Conception Isolement Synthèse  
Boc : *tert*-butoxycarboxyle  
Bn : Benzyle  
Brsm : based on recovery starting material  
Bz : Benzoyle  
CCM : Chromatographie Couche Mince  
CoSMIT : Conception et Synthèse de Molécules d'Intérêt Thérapeutique  
CS : Catharanthine synthase  
CYP450 : Cytochrome P450  
DCM : DiCyanoMéthylène  
DDQ : 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone  
DFT : Density Functional Theory  
DIBAL : Hydrure de diisobutylaluminium  
DIPEA : *N,N*-diisopropyléthylamine  
DMF : DiMéthylFormamide  
DMSO : DiMéthylSulfoxide  
DSA : Densité de Spin Atomique  
dtbbpy: 4,4'-Di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridine  
Ea : Énergie d'activation  
EDCI: 1-éthyl-3-(3-Diméthylaminopropyl)carbodiimide  
*Ent*: énantiomère  
Eq./Equiv.: Equivalent  
ESI: ElectroSpray Ionization  
eV: electro Volt  
FLUOPEPIT : Molécules fluorées et peptides d'intérêt thérapeutique  
GEDT : Global Energy Density Transfer  
GO: Geissoschizine Oxidase  
GS: Geissoschizine Synthase  
HATU: hexafluorophosphate de-*N,N*-diméthyl(3Htriazolo[4,5-*b*]pyridin-3-*yl*oxy)méthaniminium  
HMBC : Heteronuclear Multiple Bond Correlation  
HOBt : Hydroxybenzotriazole  
HOMO : Highest Occupied Molecular Orbital  
HPLC: High Performance Liquid Chromatography  
HRMS: High Resolution Mass Spectrometry  
HSQC: Heteronuclear Single Quantum Coherence  
ICMMO: Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay  
i.d. : inner diameter  
IR : InfraRouge  
IRC : Intrinsic Reaction Coordinate  
IUPAC: International Union of Pure and Applied Chemistry  
KHMDS : Kalium HexaMethylDiSilazane



LC-MS: Liquid Chromatography – Mass Spectrometry  
LDA: Diisopropylamide de Lithium  
LiHMDS : Lithium HexaMethylDiSilazane  
LUMO : Lowest Unoccupied Molecular Orbital  
Me: Méthyle  
MeCN: Acétonitrile  
MIA : Monoterpene Indole Alkaloid  
MS: Molecular Sieve  
NAD+ Nicotinamide Adénine Dinucléotide  
NADH: Nicotinamide Adénine Dinucléotide Hydrogène  
NADPH: Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate Hydrogène  
NMR: Nuclear Magnetic Resonance  
NOESY : nuclear Overhauser Effect Spectroscopy  
PBB: *Para*-bromo-benzyle  
PDC: Pyridinium DiChromate  
Ph: Phényl  
PMB: *Para*-méthoxy-benzyle  
Ppm: partie par million  
QM/MM : Quantum Mechanics/Molecular Mechanisms  
Rf: Rapport frontal  
RMMR :  $R_k$  Molecular Map Reactivity  
RMN : Résonance Magnétique Nucléaire  
ROESY : Rotating frame nuclear Overhauser Effect Spectroscopy  
RPE : Résonance Paramagnétique Electronique  
Rt: Retention time  
rt: room temperature  
 $S_EAr$ : Substitution Electrophile Aromatique  
SGD: Stritiosidine Glucosidase  
 $S_N$  : Substitution Nucléophile  
*t*-Bu: *tert*-butyle  
ta: temperature ambiante  
TBS: *tert*-butyl silyle  
TCE: TétraCyanoEthylène  
TFA: TriFluoroAcetic acid  
TFAA: TriFluoroAcetic Anhydride  
THF : TetraHydroFurane  
TLC : Thin-Layer Chromatography  
TM: Tamis Moléculaire  
TMS : TriMéthylSilyle  
TS: Tabersonine Synthase  
Ts: Tosyle  
UV: Ultra-Violet  
VIGS : Virus Induced Gene Silencing



## Table des matières

Introduction générale .....	15
Introduction .....	17
1. Les alcaloïdes indolomonoterpéniques .....	17
1. Origine biosynthétique et classification .....	18
2. Intérêts de l'étude des alcaloïdes indolomonoterpéniques.....	20
1. Propriétés pharmacologiques .....	20
2. Importance de connaître les voies de biosynthèse.....	22
3. Le squelette mavacurane .....	22
1. Substances naturelles d'Apocynaceae à squelette mavacurane .....	23
2. Substances naturelles de Loganiaceae à squelette mavacurane .....	25
4. Les connexions directes à partir de la geissoschizine - Origine biosynthétique du squelette mavacurane .....	26
1. L'apport du génie génétique .....	27
2. Hypothèse biosynthétique pour la formation du squelette mavacurane .....	27
2. Eléments bibliographiques sur la phytochimie d'Apocynaceae productrices de mavacuranes .....	28
1. Plantes produisant des substances naturelles à squelette mavacurane .....	29
2. Types de squelettes co-isolés avec la pléiocarpamine .....	30
3. Squelettes de type I co-isolés avec la pléiocarpamine .....	30
Chapitre 2. Vers le squelette mavacurane .....	33
1. Au départ de la geissoschizine.....	33
1. Hypothèse de biosynthèse : Hypothèse du squelette mavacurane .....	33
2. Sources de geissoschizine.....	34
1. Hydrolyse d'alcaloïde bisindolique.....	34
2. À partir de la polyneuridine aldéhyde.....	35
3. A partir de la déformyl-geissoschizine .....	36
2. Formation de la liaison N <sub>1</sub> -C <sub>16</sub> .....	37
1. Des conditions oxydantes nécessaires : contraintes réactionnelles.....	37
1. Contourner une réactivité nucléophile <i>via</i> un mécanisme radicalaire .....	37
2. Couplage oxydant intermoléculaire d'indole et de composé α-carbonylés.....	37
3. Couplage oxydant intramoléculaire d'indole et de composé α-carbonylés.....	39
4. Étude des conditions de couplage oxydant : Travaux de Jarret et notre équipe sur la synthèse de la (-)-17-nor-excelsinidine .....	42
2. Une conformation « courbée » requise pour le couplage : contraintes conformationnelles .....	44
1. Travaux de Gaich et Eckermann sur la conformation de la geissoschizine .....	44
2. Essai d'alkylation de l'azote aliphatique sur la geissoschizine .....	47
3. Synthèse de la 16- <i>epi</i> -pléiocarpamine .....	47
1. Validation des conditions de cyclisation .....	48
2. Attribution de la configuration du C <sub>16</sub> .....	49
3. Explication de la stéréosélectivité de l'étape de cyclisation .....	51
4. Utilisation du groupement PMB pour la quaternisation de l'azote aliphatique .....	53
5. Synthèse totale de la (±)-pléiocarpamine : travaux de l'équipe de Takayama .....	57
3. Discussion : vers la synthèse de la pléiocarpamine à partir de l' <i>epi</i> -pléiocarpamine.....	58
Chapitre 3 – Réactivité de la Polyneuridine aldéhyde.....	61
1. Synoptique .....	61

2.	Introduction .....	61
3.	Résultats et Discussion .....	63
4.	Conclusion.....	66

#### Chapitre 4. La modélisation moléculaire comme outil de compréhension des voies de biosynthèse impliquant la geissoschizine .....

1.	Historique des études des voies de biosynthèse autour de la geissoschizine .....	69
1.	<b>Les premières hypothèses de biosynthèse autour de la geissoschizine</b> .....	69
1.	Travaux de Wenkert et Wickberg sur l'origine biosynthétique des squelettes mavacurane, akuammilane et strychnane .....	69
2.	Travaux de Scott et Battersby sur la geissoschizine comme point de départ dans la biosynthèse des squelettes strychnane .....	72
2.	<b>L'apport du génie génétique pour la compréhension des voies de biosynthèse</b> .....	74
1.	Illustration par les travaux de Sarah O'Connor et de V. Courdavault (vue large) .....	74
2.	Travaux de O'Connor <i>et al.</i> et Courdavault <i>et al.</i> sur la geissoschizine oxydase .....	76
3.	Travaux de Vincenzo De Luca sur la geissoschizine oxydase .....	77
3.	<b>Les apports récents de la chimie bioinspirée concernant la biosynthèse du squelette strychnane</b> 79	79
4.	<b>Conclusions de ces travaux</b> .....	80
1.	Des inconnues subsistent concernant la configuration du C <sub>16</sub> de la préakuammicine et de la stémmadénine .....	80
2.	Questionnements relatifs à la configuration du C <sub>16</sub> chez les akuammilanes et les mavacuranes .....	82
3.	Proposition d'une nouvelle voie de biosynthèse à partir de la geissoschizine .....	85
2.	Utilisation de la modélisation moléculaire pour explorer différents mécanismes d'oxydation de la geissoschizine .....	90
1.	<b>Abstraction d'hydrogène : espèce monoradicalaire et diradicalaire : Travaux de Wenkert et Wickberg, Scott et al., Zhu et al.</b> .....	91
2.	<b>Transfert monoélectronique</b> .....	94
3.	<b>Hydroxylation en position 7</b> .....	95
3.	<b>Les différentes hypothèses mécanistiques de cyclisation</b> .....	96
1.	<b>Contexte</b> .....	96
2.	<b>Stratégie de l'étude numérique</b> .....	98
1.	Questionnement sur la conformation privilégiée de la geissoschizine .....	98
2.	Comparaison du modèle <i>cis</i> « nu » avec les modèles de conformations <i>cis</i> contraintes par fonctionnalisation de la position 4 dans la littérature .....	100
3.	<b>Méthodes d'analyse</b> .....	102
1.	Présentation générale .....	102
2.	La méthode de Luis R. Domingo pour la compréhension de la réactivité globale et locale d'une molécule. ....	103
1.	Le potentiel électronique chimique $\mu$ .....	103
2.	La « dureté chimique » $\eta$ .....	104
3.	L'indice d'électrophilie $\omega$ .....	105
4.	L'indice de nucléophilie N .....	105
5.	Les fonctions de Parr P(r) .....	106
6.	L'index de différence de réactivité $Rk$ .....	109
7.	Les espèces radicalaires électrophiles et nucléophiles .....	110
8.	La réactivité locale de la <i>cis</i> -geissoschizine expliquée par la méthode de Domingo .....	111
4.	<b>Cyclisations directes aboutissant aux squelettes mavacurane et akuammilane</b> .....	111
1.	Double abstraction d'un atome d'hydrogène .....	112
2.	Abstraction d'hydrogène sur la <i>cis</i> -énol-geissoschizine.....	114
3.	Abstraction d'hydrogène sur la <i>cis</i> -énolate-geissoschizine.....	117
4.	Transfert monoélectronique sur la <i>cis</i> -énol-geissoschizine .....	120
5.	Transfert monoélectronique sur la <i>cis</i> -énolate-geissoschizine .....	123
6.	Hydroxylation puis déshydratation de la <i>cis</i> -énol-geissoschizine .....	126

<b>5. Accès au squelette picramicine et cyclisation indirecte vers les squelettes strychnane, mavacurane et akuammilane.</b>	<b>129</b>
1. Hydroxylation puis déshydratation de la cis-énoate-geissoschizine et accès au squelette picramicine	129
2. Accès indirect aux squelettes mavacurane et akuammilane à partir de la geissoschizine : couplage C <sub>2</sub> -C <sub>16</sub> puis transpositions sigmatropiques.	132
3. Accès au squelette strychnane : validation in silico de l'hypothèse de Wenkert et Wickberg.	134
<b>4. Discussion</b>	<b>136</b>
<b>1. Chemins réactionnels favorisés</b>	<b>137</b>
1. Couplages N <sub>1</sub> -C <sub>16</sub> et C <sub>7</sub> -C <sub>16</sub>	137
1. Couplage C <sub>2</sub> -C <sub>16</sub>	138
<b>2. Effets de la présence d'un énoate</b>	<b>139</b>
1. Augmentation de la réactivité de la position 16	139
2. Vers une comparaison avec les réactivités menant aux couplage N <sub>1</sub> -C <sub>16</sub> et C <sub>7</sub> -C <sub>16</sub>	140
<b>3. Hypothèse de mécanisme de biosynthèse impliquant des transpositions sigmatropiques</b>	<b>141</b>
1. Chemins indirects vers les squelettes mavacurane et akuammilane	141
2. Chemin vers les strychnanes : hypothèses d'un mécanisme ionique et de transposition sigmatropique	143
<b>4. Travaux de Houk et son équipe sur l'étude mécanistique de couplages oxydants impliquant un motif indole</b>	<b>145</b>
1. Une approche similaire pour l'oxydation du motif indole	145
2. Comparaison des résultats	146
<b>5. Pertinence du modèle vis-à-vis de la biosynthèse</b>	<b>147</b>
1. Limites du modèle de Houk <i>et al.</i> et conséquences sur notre étude mécanistique	147
2. Analyse de la réaction chimique au niveau du site actif : la méthode QM/MM	148
<b>6. Limites du modèle de Domingo</b>	<b>149</b>
<b>Chapitre 5. Hémisynthèse de la geissoschizine</b>	<b>151</b>
1. Introduction sur la geissoschizine	151
2. Les différentes synthèses totales déjà existantes	153
1. Construction du cycle D puis fermeture du cycle C	154
i. Synthèses de Wenkert <i>et al.</i> et de Lounasmaa <i>et al.</i>	154
ii. Synthèses de Bennasar <i>et al.</i>	156
2. Construction du cycle C puis fermeture du cycle D	157
i. Construction du cycle C par une réaction de Pictet-Spengler	158
ii. Construction du cycle C par une réaction de Mannich	160
3. L'approche hémisynthétique	162
1. L'oleuropéine	162
1. Quelques généralités sur l'oleuropéine (traitement, utilisation, biosynthèse)	162
2. L'oleuropéine comme matière première	164
2. Hémisynthèse bioinspirée	166
4. Atteindre le méthyloléoside peracétylé	168
1. Réaction de Bischler-Napieralski	169
1. Généralités sur la réaction de Bischler-Napieralski	169
2. Séquence réactionnelle envisagée avec la réaction de Bischler Napieralski	170
2. Extraction de l'oleuropéine et synthèse du méthyloléoside peracétylé	170
1. Extraction de l'oleuropéine	170
2. Synthèse du méthyloléoside peracétylé	171
3. Stratégie par la réaction de Bischler-Napieralski	171
1. Synthèse du dérivé amide	171
2. Tentative de couplage par la réaction de Bischler-Napieralski	172
5. Atteindre la sécologanine et l' <i>iso</i> -strictosidine peracétylés	173
1. Réaction Pictet-Spengler	173
1. Généralités sur la réaction de Pictet-Spengler	173

2.	<b>Tentatives de réduction du méthyloléoside peracétylé en 19,20-iso-sécologanine peracétylée.</b>	<b>175</b>
2.	Travaux de Brookhart et al. sur la catalyse par le B(C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> .....	177
3.	Travaux de Bergman et al. sur la catalyse par le nickel .....	178
3.	<b>Synthèse de l'iso-sécologanine peracétylée : travaux de Lemoine</b> .....	<b>180</b>
4.	Réduction en alcool puis oxydation en aldéhyde .....	181
4.	<b>Synthèse de l'iso-strictosidine peracétylée</b> .....	<b>181</b>
1.	Utilisation de différents acides .....	181
2.	Détermination de la configuration de la position 3 et synthèse de la cathénamine et de la 19- <i>epi</i> -cathénamine .....	183
3.	Pictet-Spengler diastéréosélective : catalyseurs de Jacobsen <i>et al.</i> .....	186
6.	<b>Vers la synthèse de la geissoschizine au départ de l'iso-strictosidine peracétylée</b> .....	<b>188</b>
1.	<b>Tentative de réduction par une séquence en une étape</b> .....	<b>189</b>
1.	Essais de réduction par l'acide formique .....	189
2.	Essai de réduction par l'ester de Hantzsch .....	192
i.	<b>Tentative de réduction par une séquence en deux étapes</b> .....	<b>193</b>
3.	Essais de formation de la 4,21-déhydrogeissoschizine dans l'éther éthylique .....	194
4.	Essais de formation de la 4,21-déhydrogeissoschizine dans le THF .....	195
7.	<b>Conclusion</b> .....	<b>196</b>
2.	<b>Optimisation de la réaction de Pictet-Spengler diastéréosélective</b> .....	<b>197</b>
3.	<b>Accès à la geissoschizine</b> .....	<b>198</b>
1.	Tentative de réduction par une séquence en deux étapes à basse température .....	198
2.	Réduction de la 4,21-déhydrogeissoschizine .....	200
4.	<b>Une stratégie alternative pour l'hémisynthèse de la geissoschizine</b> .....	<b>200</b>
	<b>Conclusion générale</b> .....	<b>203</b>
	<b>Parties expérimentales</b> .....	<b>211</b>
1.	<b>General procedures</b> .....	<b>211</b>
2.	<b>Towards the synthesis of the mavacurane skeleton</b> .....	<b>212</b>
1.	<b>(+)-Geissoschizine (15) supply</b> .....	<b>212</b>
1.	Acid hydrolysis of (-)-geissospermine (23) .....	212
2.	Synthesis from polyneuridine aldehyde (24): .....	212
3.	Formylation from (+)-desformyl-(15) .....	213
2.	<b>N<sub>1</sub>-C<sub>16</sub> tethering from N<sub>4</sub>-para-bromobenzylated geissoschizine</b> .....	<b>214</b>
3.	<b>N<sub>1</sub>-C<sub>16</sub> tethering from N<sub>4</sub>-para-methoxylated geissoschizine</b> .....	<b>223</b>
3.	<b>Biosynthetically relevant reactivity of polyneuridine aldehyde</b> .....	<b>233</b>
1.	<b>General procedures</b> .....	<b>235</b>
2.	<b>Experimental procedures</b> .....	<b>236</b>
1.	(16 <i>E</i> ,19 <i>E</i> )-16-Carboxymethyl-curane-15,19-dien-17-ol – geissoschizine (15) .....	236
2.	(16 <i>E</i> ,19 <i>E</i> )-16-Carboxymethyl-3,4,5,6-tetrahydro-curane-15,19-dien-17-ol – tetrahydro-geissoschizine (tetrahydro-15) .....	236
3.	(16 <i>R</i> )-17-Hydroxy-16-methoxycarbonyl-sarpagane - polyneuridine (47) .....	237
4.	Reduction of polyneuridine aldehyde by NaBH <sub>3</sub> CN in acetic acid .....	238
5.	(16 <i>R</i> -17-ambo)-16-Cyano-16-methoxycarbonyl-16-trimethylsilyloxy-sarpagane (48) .....	241
6.	(16 <i>R</i> )-4-Benzyl-16-methoxycarbonyl-sarpaganium bromide – N-benzyl-polyneuridine aldehyde bromide (N <sub>4</sub> -benzylammonium-24) .....	243
7.	4-Benzyl-17-methoxy-17-oxo-sarpaganium bromide (N <sub>4</sub> -benzylammonium-16-déformyl-24) .....	243
8.	4-(16- <sup>2</sup> H)-Benzyl-17-methoxy-17-oxo-sarpaganium bromide (16- <sup>2</sup> H-N <sub>4</sub> -16-desformyl-benzylammonium-24) .....	246
9.	Reaction of polyneuridine aldehyde with Zn in AcOH .....	248
4.	<b>Computational studies</b> .....	<b>271</b>
5.	<b>Geissoschizine hemisynthesis</b> .....	<b>271</b>
1.	<b>(-)-Oleuropein (21)</b> .....	<b>271</b>

2.	(-)-11-methyloleoside (117).....	275
3.	(-)-11-methyloleoside tetraacetate (117-(OAc) <sub>4</sub> ) .....	278
4.	Compound (-)-(134-(OAc) <sub>4</sub> ).....	281
5.	Iridoid amide tetraacetate ((-)-(124)) .....	288
6.	Compound (-)-(118-(OAc) <sub>4</sub> ).....	296
7.	(-)-19,20-iso-strictosidine tetraacetate .....	302
8.	19-20-iso-vincoside tetraacetate (135-(OAc) <sub>4</sub> ).....	309
9.	Cathenamine (137) and 19-epi-cathenamine (19-epi-137) .....	314
10.	Thiourea (139).....	332
11.	Rhodium catalyst (143) .....	334
12.	Compound (148) .....	335
13.	Compound (149) .....	341
14.	Composé (146) .....	344
15.	(-)-19-20-iso-vincosamide tetraacetate (140-(OAc) <sub>4</sub> ) .....	347
	<b>Bibliographie .....</b>	<b>356</b>

# Introduction générale

Au sein de la recherche portant sur la biosynthèse des alcaloïdes indolomonoterpéniques, les voies de biosynthèse menant aux squelettes de type mavacurane et akuammilane ont déjà fait l'objet de nombreuses propositions. Cependant, aucune validation expérimentale n'a été apportée à ce jour concernant la formation de ces squelettes à partir de la geissoschizine par voie enzymatique. Le travail de cette thèse consistera à étudier et valider une hypothèse de couplage radicalaire de la geissoschizine menant aux squelettes akuammilane et mavacurane.

<sup>1</sup> L'élaboration de ce travail représente un double intérêt : celui de réaliser la première synthèse totale de la pléiocarpamine, et celui d'apporter la preuve qu'un couplage radicalaire intramoléculaire de la geissoschizine peut mener aux squelettes mavacurane et/ou akuammilane. La réalisation de ce dernier objectif permettra de soutenir l'hypothèse biosynthétique selon laquelle les squelettes mavacurane et akuammilane sont directement obtenus à partir de la geissoschizine *in vivo* (Figure 1).

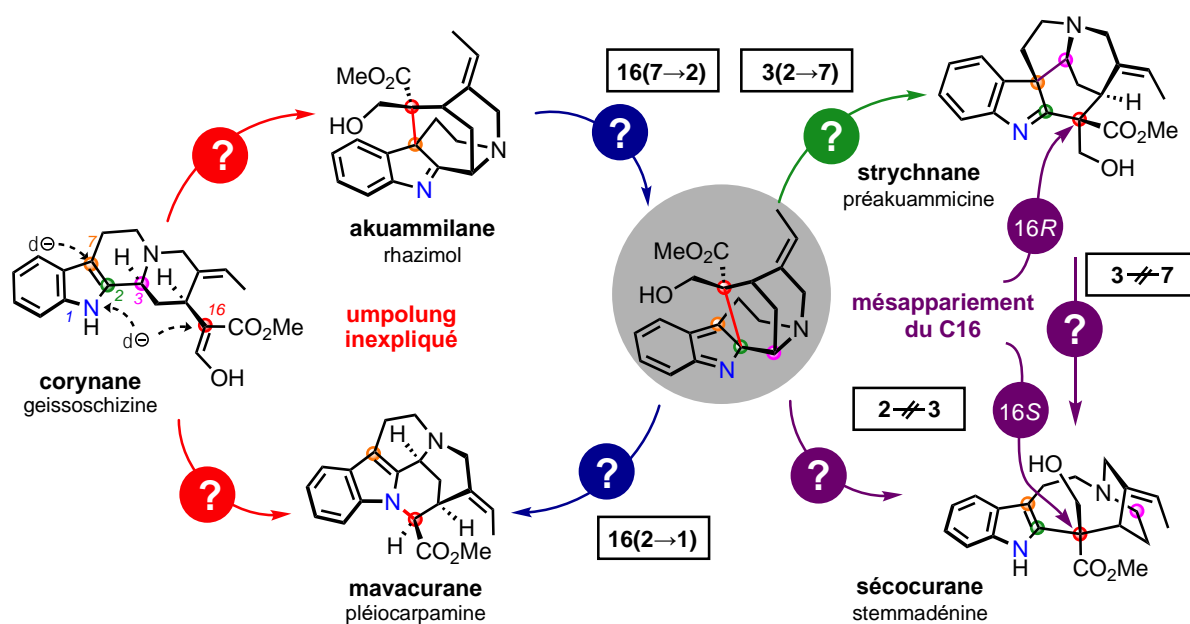


Figure 1 Résumé des inconnues mécanistiques reliant les squelettes corynane, mavacurane, akuammilane, strychnane et sécocurane

Ce mémoire commencera par synthétiser la littérature existante sur les plantes productrices de pléiocarpamine, dans le double but de préciser la position systématique des végétaux

<sup>1</sup> Ernest WENKERT et Borje WICKBERG, « General Methods of Synthesis of Indole Alkaloids. IV. A Synthesis of *dl*-Eburnarionine », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 87, n° 7, 1965, p. 1580-1589.



producteurs mais également de s'intéresser au cortège d'autres alcaloïdes indolomonoterpéniques décrits en marge du squelette mavacurane.

Un deuxième chapitre de cette thèse aura pour objet de tester des conditions de couplage radicalaire au départ de la geissoschizine. L'approvisionnement en geissoschizine, réalisé à partir des stocks de substances naturelles du laboratoire, sera également décrit au titre de cette partie. L'une de ces approches d'approvisionnement, au départ de la polyneuridine aldéhyde, a également permis d'observer diverses réactivités d'intérêt biosynthétique présumé qui feront l'objet d'un troisième chapitre. Ensuite, les mécanismes impliqués dans la formation des squelettes mavacurane et akuammilane à partir de la geissoschizine seront étudiés plus finement par le biais de calcul de structure électronique (*DFT*) afin de déterminer les coûts énergétiques relatifs à la formation des squelettes mavacurane et akuammilane à partir de la geissoschizine selon divers scénarios d'oxydation. Cette étude mécanistique servira également de base pour comprendre la formation du squelette strychnane à partir de la geissoschizine et alimentera une discussion autour de l'attribution de la configuration du C<sub>16</sub> de la stémmadénine, dont l'origine a récemment soulevé des interrogations de la part de notre équipe.<sup>2</sup> L'ensemble de cette étude calculatoire représentera le 4<sup>e</sup> chapitre de cet ouvrage. Par la suite, le développement d'une hémisynthèse de la geissoschizine à partir de l'oleuropéine sera présenté dans le chapitre 4. Cette hémisynthèse aura pour but l'approvisionnement de la geissoschizine en quantité suffisante pour servir de substrat dans les réactions de couplage oxydant.

---

<sup>2</sup> Sarah BENAYAD, Kadiria AHAMADA, Guy LEWIN, Laurent EVANNO et Erwan POUPON, « Preakuammicine: A Long-Awaited Missing Link in the Biosynthesis of Monoterpene Indole Alkaloids », *European Journal of Organic Chemistry*, vol. 2016, n° 8, 2016, p. 1494–1499.

# Chapitre 1 -Introduction

## Introduction

### 1. Les alcaloïdes indolomonoterpéniques

Les alcaloïdes indolomonoterpéniques (ou MIA pour *Monoterpene Indole Alkaloids*) représentent le groupe le plus important de l'ensemble biosynthétiquement hétérogène des alcaloïdes puisque l'on estime qu'ils représentent plus de 2500 molécules parmi environ 12.000 alcaloïdes.<sup>3</sup> Malgré le nombre important de molécules appartenant à cette classe structurale, leur distribution est relativement restreinte dans le règne végétal puisqu'elle se limite très essentiellement à quatre familles de Gentianales<sup>4</sup> : les Loganiaceae, les Gelsemiaceae, les Rubiaceae et les Apocynaceae. De façon nettement plus marginale, des alcaloïdes indolomonoterpéniques sont parfois décrits chez des plantes n'appartenant pas aux Gentianales comme les Cornaceae et les Nyssaceae (ce dernier comprenant l'illustre genre *Camptotheca* duquel a été décrit pour la première fois la camptothécine (**1**), isolée depuis chez diverses Rubiaceae, Apocynaceae, Gelsemiaceae et Icacinaceae<sup>5</sup>) chez les Cornales et les Icacinaceae<sup>6</sup> (Icacinales). Enfin, deux publications ont décrit la présence de MIA chez des membres de l'ordre des Dipsacales en 2010 et en 2014.<sup>7,8</sup> La position systématique des différentes plantes productrices de MIA dans la classification phylogénétique APGIV<sup>9</sup> est présentée Figure 2.

---

<sup>3</sup> Jörg ZIEGLER et Peter J. FACCHINI, « Alkaloid biosynthesis: metabolism and trafficking », *Annu. Rev. Plant Biol.*, vol. 59, 2008, p. 735–769.

<sup>4</sup> Benoit ST-PIERRE, Sébastien BESSEAU, Marc CLASTRE, Vincent COURDAVAULT, Martine COURTOIS, Joel CRÈCHE, Eric DUCOS, Thomas Dugé DE BERNONVILLE, Christelle DUTILLEUL, Gaëlle GLÉVAREC, Nadine IMBAULT, Arnaud LANOUE, Audrey OUDIN, Nicolas PAPON, Olivier PICHON et Nathalie GIGLIOLI-GUIVARCH, « Deciphering the Evolution, Cell Biology and Regulation of Monoterpene Indole Alkaloids », in *Advances in Botanical Research*, [s.l.] : Elsevier, 2013 (vol. 68), p. 73-109. URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780124080614000031>. Consulté le 22 septembre 2020.

<sup>5</sup> Argelia LORENCE et Craig L. NESSLER, « Camptothecin, over four decades of surprising findings », *Phytochemistry*, vol. 65, n° 20, 2004, p. 2735–2749.

<sup>6</sup> Munehisa ARISAWA, Sarath P GUNASEKERA, Geoffrey A CORDELL et Norman R. FARNSWORTH, « Plant Anticancer Agents XXI. Constituents of *Merrilliodendron megacarpum* », *Planta Medica*, vol. 43, n° 12, 1981, p. 404-407 ; G. ROJA et M. R. HEBLE, « The quinoline alkaloids camptothecin and 9-methoxycamptothecin from tissue cultures and mature trees of *Nothapodytes foetida* », *Phytochemistry*, vol. 36, n° 1, 1994, p. 65–66.

<sup>7</sup> Derya GÜLCEMAL, Milena MASULLO, Ozgen ALANKUŞ-ÇALIŞKAN, Tamer KARAYILDIRIM, Serdar G. ŞENOL, Sonia PIACENTE et Erdal BEDİR, « Monoterpenoid glucoindole alkaloids and iridoids from *Pterocephalus pinardii* », *Magnetic Resonance in Chemistry*, vol. 48, n° 3, 2010, p. 239-243.

<sup>8</sup> Xiong HUANG, Ying LI, Yanfang SU, Xin CHAI et Shilun YAN, « Monoterpene indole alkaloids and monoterpene diglycosides from the roots of *Triosteum pinnatifidum* », *Phytochemistry Letters*, vol. 7, 1 février 2014, p. 30-34.

<sup>9</sup> THE ANGIOSPERM PHYLOGENY GROUP, M. W. CHASE, M. J. M. CHRISTENHUSZ, M. F. FAY, J. W. BYNG, W. S. JUDD, D. E. SOLTIS, D. J. MABBERLEY, A. N. SENNIKOV, P. S. SOLTIS et P. F. STEVENS, « An update of the Angiosperm Phylogeny

# Chapitre 1 -Introduction

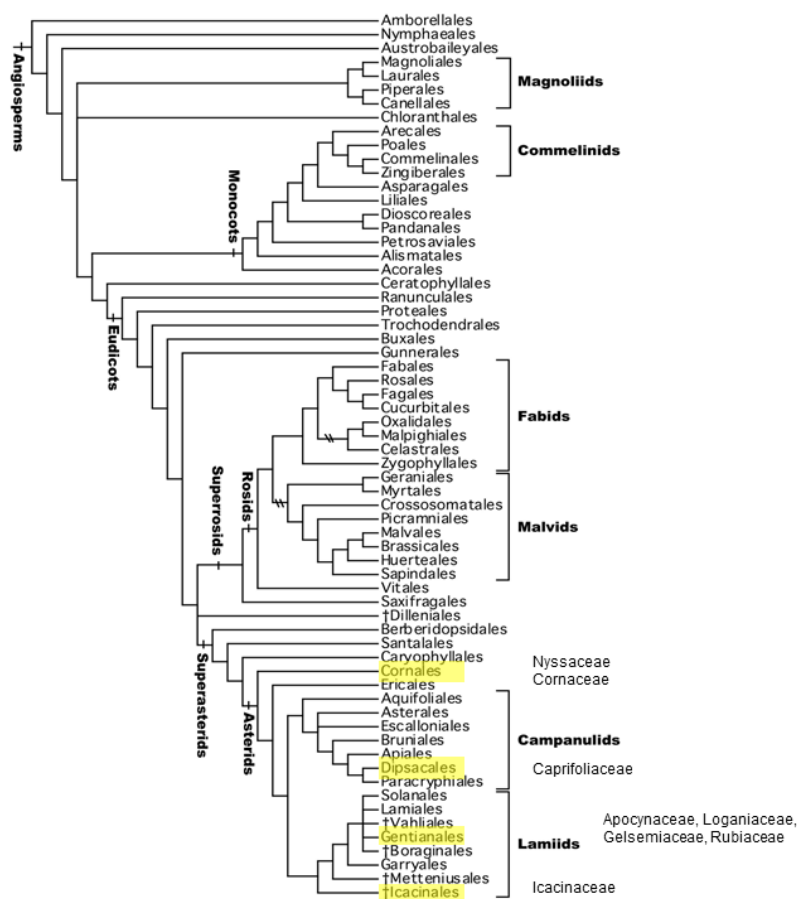


Figure 2: Cladogramme issu de l'APG IV illustrant la position systématique des différents ordres producteurs de MIA (surlignés en jaune). Les familles productrices d'alcaloïdes indolomonoterpéniques sont indiquées en regard de leur ordre d'appartenance (annoté depuis <sup>10</sup>).

## 1. Origine biosynthétique et classification

En dépit de l'extraordinaire diversité de leurs structures, les alcaloïdes indolomonoterpéniques décrits à ce jour dérivent tous d'un précurseur commun : la strictosidine **2**, elle-même issue de la condensation entre une molécule de tryptamine et d'une unité monoterpénique en série iridoïde, le sécologanoside **3**.<sup>11</sup> (Figure 3)

Group classification for the orders and families of flowering plants: APG IV », *Botanical Journal of the Linnean Society*, vol. 181, n° 1, 1 mai 2016, p. 1-20.

<sup>10</sup> *Ibid.*

<sup>11</sup> Sarah E. O'CONNOR et Justin J. MARESH, « Chemistry and biology of monoterpene indole alkaloid biosynthesis », *Natural product reports*, vol. 23, n° 4, 2006, p. 532–547.

## Chapitre 1 -Introduction

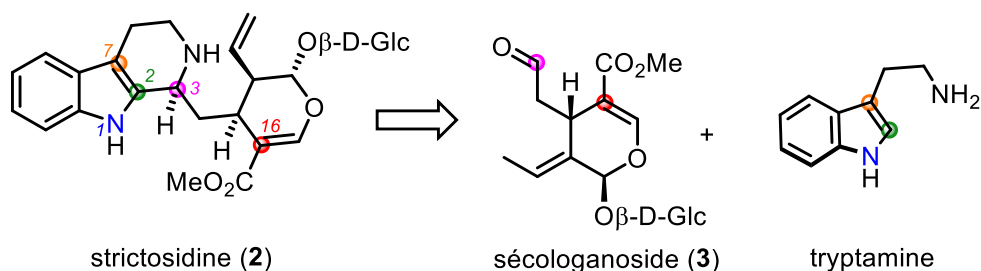


Figure 3. Formation de la strictosidine à partir du sécologanoside et de la tryptamine

La diversité structurale est principalement introduite par des remaniements et des fonctionnalisations de la partie monoterpénique de ces composés. Il est alors d'usage de distinguer trois sous-types d'alcaloïdes indolomonoterpéniques selon les réarrangements de leur partie monoterpénique (numérotation biogénétique de Le Men et Taylor<sup>12</sup>) (Figure 4):

- Absence de réarrangement du squelette monoterpène = type I  
 Sous-type Ia : pas de rupture de la liaison C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>  
 Sous-type Ib : rupture de la liaison C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>
- Type II = rupture de liaison C<sub>15</sub>-C<sub>16</sub> et création d'une liaison C<sub>14</sub>-C<sub>17</sub> (parfois appelé type « iboga »).
- Type III = rupture de liaison C<sub>15</sub>-C<sub>16</sub> et création d'une liaison C<sub>17</sub>-C<sub>20</sub> (type « aspidosperma »).

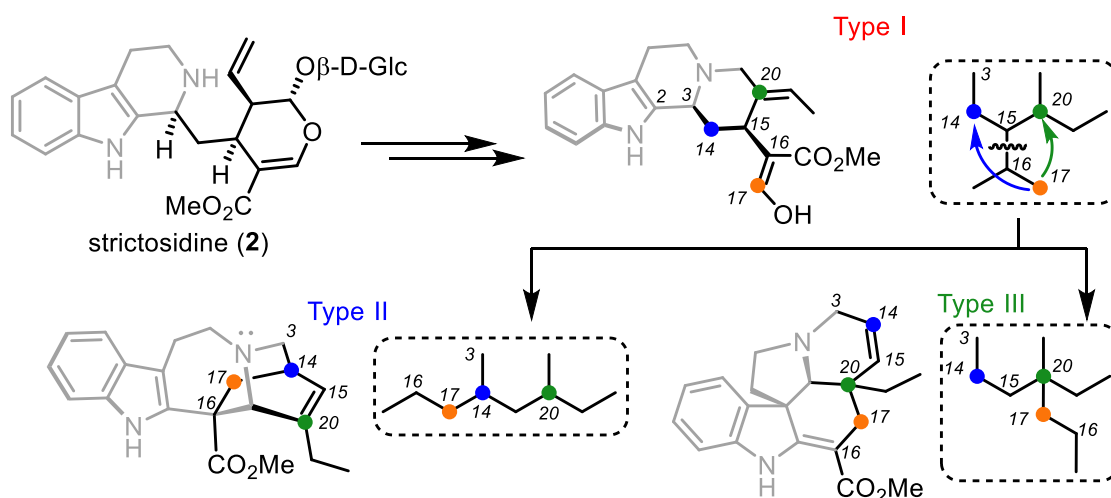


Figure 4. Variations liées à la partie monoterpénique

Certains degrés de variabilité affectent la partie tryptaminique (Figure 5). Ainsi, certains squelettes ne présentent plus de noyau indolique, oxindolique ou indolinique mais comportent plutôt un noyau de type quinoléine plus ou moins réduit, à l'image des alcaloïdes

<sup>12</sup> J. LE MEN et W. I. TAYLOR, « A uniform numbering system for indole alkaloids », *Experientia*, vol. 21, n° 9, septembre 1965, p. 508-510.

# Chapitre 1 -Introduction

indolomonoterpéniques en série Cinchona (quinine (4)), camptothécine (1) ou encore Melodinus<sup>13</sup> (scandine (5)). La biosynthèse de ces molécules permet de les affilier aux indolomonoterpènes malgré l'absence du motif indole de la structure finale. En de rares occasions, la chaîne carbonée de la tryptamine peut être raccourcie pour ne plus comporter qu'un seul maillon carboné, c'est notamment le cas chez les molécules en série vallesamane<sup>14</sup> (apparicine (6)) ou uléane (uléine (7)).<sup>15</sup>

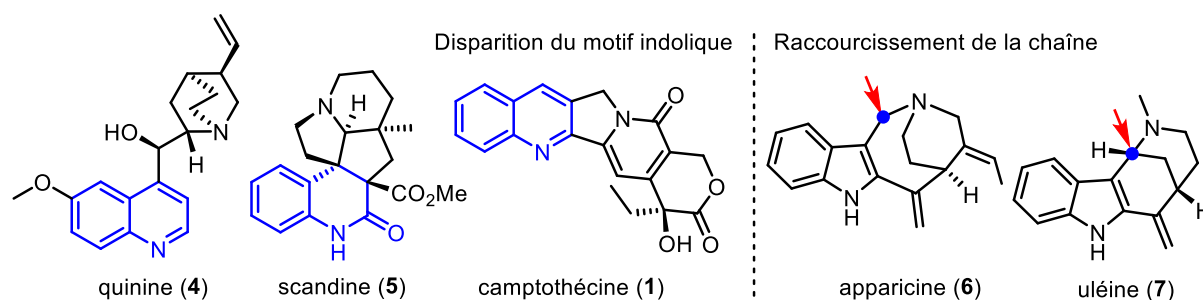


Figure 5. Variations liées à la partie tryptaminique

En 2020, le dernier recensement des squelettes d'alcaloïdes indolomonoterpéniques dont nous avons connaissance fait état de 45 squelettes de base différents.<sup>16</sup> Toutefois, les seules recherches bibliographiques entreprises au titre de la partie 1.2 de ce document laissent apprécier l'insuffisance de ces squelettes pour recouvrir la diversité des molécules connues à ce jour.

## 2. Intérêts de l'étude des alcaloïdes indolomonoterpéniques

### 1. Propriétés pharmacologiques

Si l'importante complexité structurale des alcaloïdes indolomonoterpéniques représente un intérêt intrinsèque pour de nombreux chimistes des substances naturelles, l'engouement de la communauté des scientifiques pour ces composés tient aussi à leurs propriétés biologiques variées et souvent significatives. Des activités pharmacologiques très

<sup>13</sup> László F. SZABÓ, « Rigorous biogenetic network for a group of indole alkaloids derived from strictosidine », *Molecules*, vol. 13, n° 8, 2008, p. 1875–1896 ; László F SZABÓ, « Molecular interrelations in the Melodinus alkaloids », *Arkivoc*, 2007, p. 11.

<sup>14</sup> J. A. JOULE, H. MONTEIRO, L. J. DURHAM, B. GILBERT et Carl DJERASSI, « 886. Alkaloid studies. Part XLVIII. The structure of apparicine, a novel aspidosperma alkaloid », *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 1965, p. 4773–4780.

<sup>15</sup> G. BÜCHI et E. W. WARNHOFF, « The structure of uleine », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 81, n° 16, 1959, p. 4433–4434.

<sup>16</sup> John BUCKINGHAM, Keith H. BAGGLEY, Andrew D. ROBERTS et Laszlo F. SZABO, *Dictionary of Alkaloids with CD-ROM*, [s.l.] : CRC press, 2010.

## Chapitre 1 -Introduction

marquées sont en effet prêtées à beaucoup d'alcaloïdes indolomonoterpéniques, le plus souvent sur le système nerveux central et le système cardiovasculaire. De telles propriétés expliquent l'emploi historique par l'Homme de nombreuses plantes à alcaloïdes indolomonoterpéniques comme plantes-poisons (poisons de flèches, poisons ordaliques, psychotropes *etc.*). C'est donc en toute logique que les alcaloïdes indolomonoterpéniques apportent une importante contribution à la pharmacopée moderne (Figure 6).

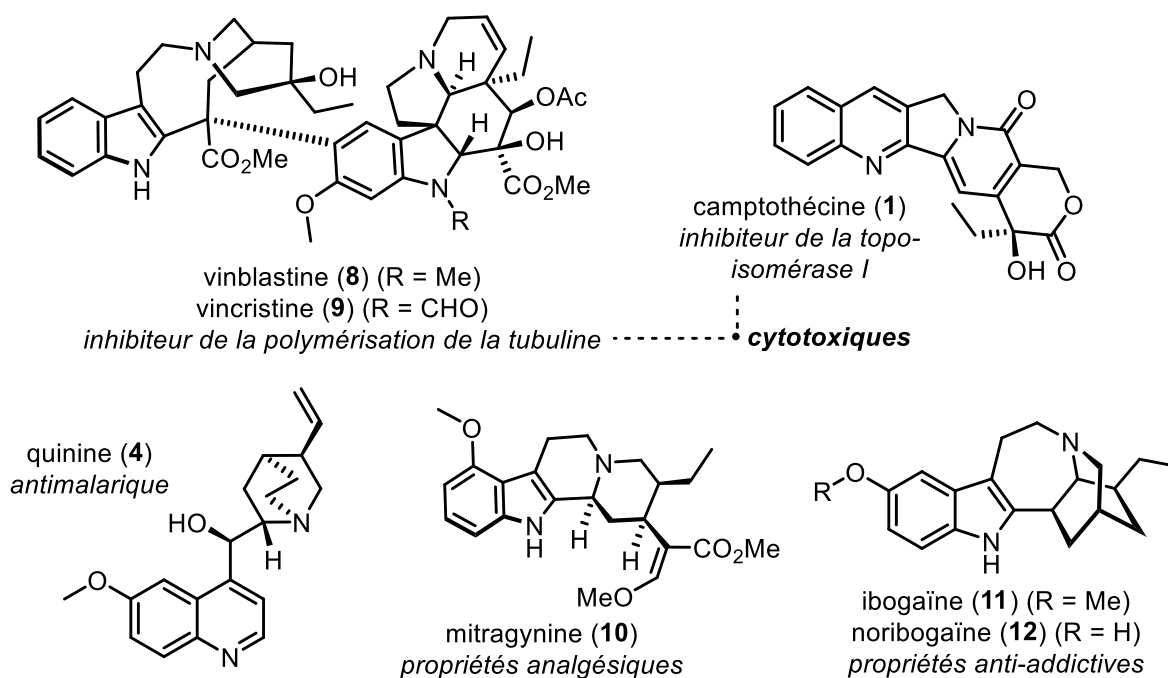


Figure 6 Exemples d'alcaloïdes indolomonoterpéniques présentant des propriétés pharmacologiques

La vinblastine (**8**) et la vincristine (**9**), bisindoles isolés de la pervenche de Madagascar, sont ainsi des inhibiteurs de polymérisation de la tubuline largement utilisés en clinique.<sup>17</sup> La camptothécine (**1**) exerce quant à elle une activité cytotoxique médiée par l'inhibition de la topo-isomérase de type I et compte plusieurs dérivés d'hémisynthèse utilisés en thérapeutique.<sup>18</sup> La quinine (**4**), molécule antipaludique, représente un troisième exemple de molécule historiquement largement employée en médecine.<sup>19</sup> L'intérêt clinique de certains alcaloïdes indolomonoterpéniques dans d'autres champs thérapeutiques est en cours d'évaluation. Les propriétés antalgiques de la mitragynine (**10**) isolée de *Mitragyna speciosa*

<sup>17</sup> Richard J. OWELLEN, Albert H. OWENS JR et Douglas W. DONIGIAN, « The binding of vincristine, vinblastine and colchicine to tubulin », *Biochemical and biophysical research communications*, vol. 47, n° 4, 1972, p. 685–691.

<sup>18</sup> Craig J. THOMAS, Nicolas J. RAHIER et Sidney M. HECHT, « Camptothecin: current perspectives », *Bioorganic & medicinal chemistry*, vol. 12, n° 7, 2004, p. 1585–1604.

<sup>19</sup> Michael FOLEY et Leann TILLEY, « Quinoline Antimalarials: Mechanisms of Action and Resistance and Prospects for New Agents », *Pharmacology & Therapeutics*, vol. 79, n° 1, 1 juillet 1998, p. 55-87.

## Chapitre 1 -Introduction

sont ainsi à l'essai<sup>20</sup> tout comme les vertus anti-addictives de l'ibogaïne (**11**) et de la noribogaïne (**12**).<sup>21</sup>

### 2. Importance de connaître les voies de biosynthèse

Les voies de biosynthèse à l'origine de la diversité de ces molécules restent globalement mal connues à l'heure actuelle. Les données parcellaires accumulées à ce sujet tendent à se concentrer sur la production de certaines molécules revêtant un intérêt industriel particulier, à l'instar de la vinblastine (**8**) et de la vincristine (**9**).<sup>22</sup> L'approfondissement des connaissances relatives aux voies de biosynthèse peut s'avérer profitable à divers niveaux :

- la connaissance des mécanismes de biosynthèse peut inspirer le développement de nouvelles approches biomimétiques<sup>23</sup> ;
- la connaissance des systèmes enzymatiques offre la perspective de bioproductions à haut rendement par des levures génétiquement modifiées,<sup>24</sup> à l'image de l'artémisinine, produite par ces procédés dits de « génie métabolique » depuis 2013.<sup>25</sup>

### 3. Le squelette mavacurane

---

<sup>20</sup> Andrew C. KRUEGEL, Rajendra UPRETY, Steven G. GRINNELL, Cory LANGRECK, Elizabeth A. PEKARSKAYA, Valerie LE ROUZIC, Michael ANSONOFF, Madalee M. GASSAWAY, John E. PINTAR et Gavril W. PASTERNAK, « 7-Hydroxymitragynine is an active metabolite of mitragynine and a key mediator of its analgesic effects », *ACS central science*, vol. 5, n° 6, 2019, p. 992–1001.

<sup>21</sup> Thomas Kingsley BROWN et Kenneth ALPER, « Treatment of opioid use disorder with ibogaïne: detoxification and drug use outcomes », *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, vol. 44, n° 1, 2018, p. 24–36.

<sup>22</sup> Lorenzo CAPUTI, Jakob FRANKE, Scott C. FARROW, Khoa CHUNG, Richard ME PAYNE, Trinh-Don NGUYEN, Thu-Thuy T. DANG, Inês Soares Teto CARQUEIJEIRO, Konstantinos KOUDOUNAS et Thomas Dugé DE BERNONVILLE, « Missing enzymes in the biosynthesis of the anticancer drug vinblastine in Madagascar periwinkle », *Science*, vol. 360, n° 6394, 2018, p. 1235–1239.

<sup>23</sup> Patrick D. BROWN et Andrew L. LAWRENCE, « The importance of asking “how and why?” in natural product structure elucidation », *Natural Product Reports*, vol. 34, n° 10, 2017, p. 1193-1202.

<sup>24</sup> Vincent COURDAVAULT, Nicolas PAPON et Marc CLASTRE, « Vers la bioproduction de métabolites anticancéreux par les levures », *médecine/sciences*, vol. 35, n° 5, mai 2019, p. 417-419.

<sup>25</sup> C. J. PADDON, P. J. WESTFALL, D. J. PITERA, K. BENJAMIN, K. FISHER, D. MCPHEE, M. D. LEAVELL, A. TAI, A. MAIN, D. ENG, D. R. POLICHUK, K. H. TEOH, D. W. REED, T. TREYNOR, J. LENIHAN, H. JIANG, M. FLECK, S. BAJAD, G. DANG, D. DENGROVE, D. DIOLA, G. DORIN, K. W. ELLENS, S. FICKES, J. GALAZZO, S. P. GAUCHER, T. GEISTLINGER, R. HENRY, M. HEPP, T. HORNING, T. IQBAL, L. KIZER, B. LIEU, D. MELIS, N. MOSS, R. REGENTIN, S. SECREST, H. TSURUTA, R. VAZQUEZ, L. F. WESTBLADE, L. XU, M. YU, Y. ZHANG, L. ZHAO, J. LIEVENSE, P. S. COVELLO, J. D. KEASLING, K. K. REILING, N. S. RENNINGER et J. D. NEWMAN, « High-level semi-synthetic production of the potent antimalarial artemisinin », *Nature*, vol. 496, n° 7446, avril 2013, p. 528-532.

## Chapitre 1 -Introduction

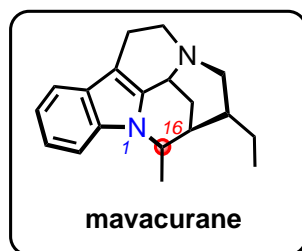


Figure 7 Le squelette mavecurene

Parmi tous les squelettes d'alcaloïdes indolomonoterpéniques, les travaux de notre laboratoire se sont notamment focalisés sur le type mavecurene (Figure 7), série d'alcaloïdes indolomonoterpéniques de type I représentée par une poignée de molécules dont les chefs de file sont la pléiocarpamine (**13**) et la C-mavecurene (**14**). Ce squelette est un dérivé précoce de la geissoschizine (**15**) puisque ces composés sont obtenus au départ de cette dernière par la seule création d'une liaison entre les positions 1 et 16 (Figure 8).<sup>26</sup>

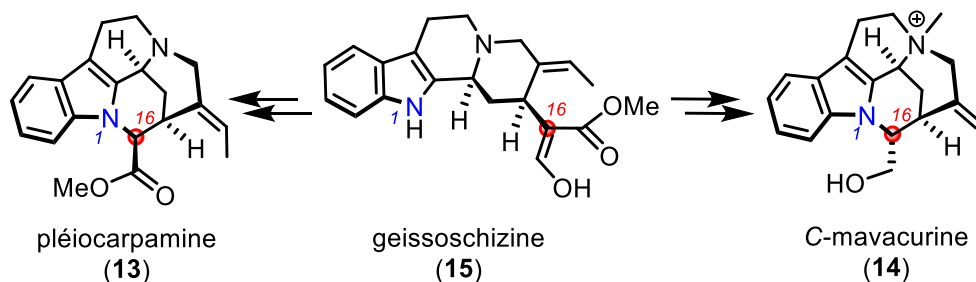


Figure 8 La pléiocarpamine et la C-mavecurene dérivent précocement de la geissoschizine

### 1. Substances naturelles d'Apocynaceae à squelette mavecurene

Le squelette mavecurene est retrouvé chez un nombre très limité de molécules – une dizaine tout au plus – correspondant essentiellement à de simples produits d'oxydation de la pléiocarpamine (**13**) (dérivés  $N_4$ -oxydes, dérivés 6-oxo, hydroxylation en 11, hydroxyméthylation en 16), à des épimérisations en position 16 ou à des méthylation affectant la position  $N_4$  (Figure 9).

<sup>26</sup> Manfred HESSE, W. PHILIPSBORN, D. SCHUMANN, G. SPITELLER, M. SPITELLER-FRIEDMAN, W. I. TAYLOR, H. SCHMID et P. KARRER, *Helvetica Chimica Acta*, vol. 47, 1964, p. 878.



## Chapitre 1 -Introduction

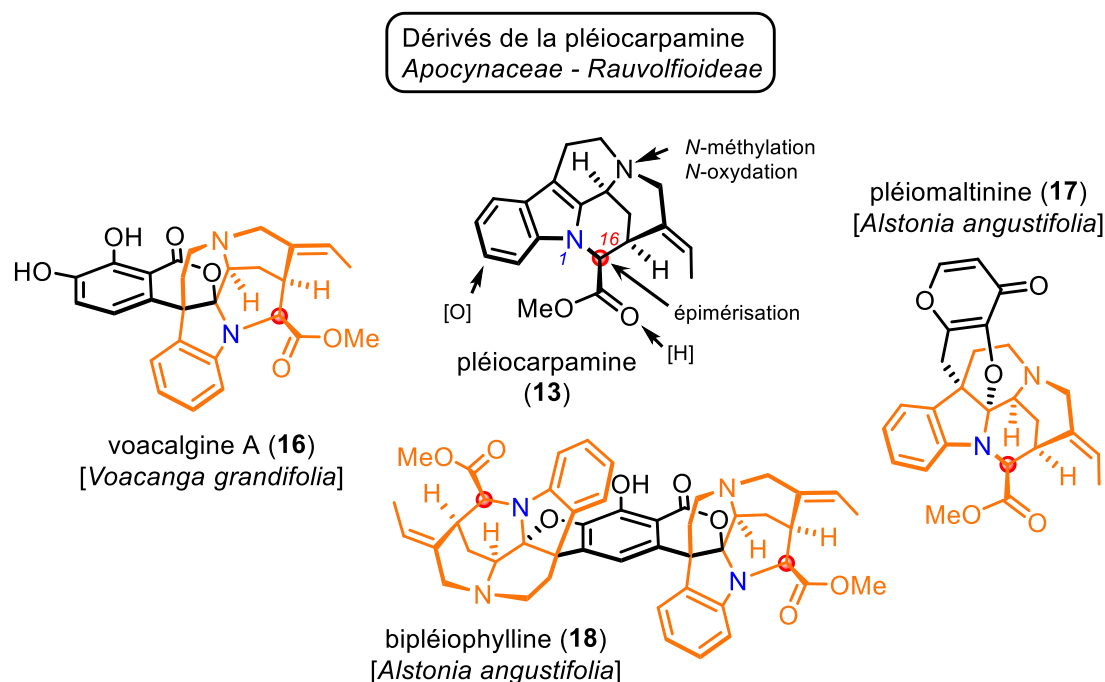


Figure 9 Substances naturelles dérivant de la pléiocarpamine

Des molécules hybrides associant au mavacurane un cycle aromatique (voacalgine A (**16**)),<sup>27</sup> un acide carbamique ou une  $\gamma$ -pyrone (pleiomaltinine (**17**))<sup>28</sup> ainsi que dans la structure d'une vingtaine de dimères dans lesquels ils sont associés à d'autres classes d'alcaloïdes indolomonoterpéniques. La structure la plus complexe obtenue au départ d'unités mavacuranes est à ce jour la bipleiophylline (**18**), isolée d'*Alstonia angustifolia*.<sup>29</sup>

L'intérêt du laboratoire pour le squelette mavacurane s'est notamment concrétisé ces dernières années par la première synthèse de la bipleiophylline (**18**),<sup>30</sup> assemblage biosynthétique hybride greffant deux unités de pléiocarpamine sur une plate-forme centrale de type acide pyrocatechuique.

<sup>27</sup> Yusuke HIRASAWA, Hiroko ARAI, Abdul RAHMAN, Idha KUSUMAWATI, Noor Cholies ZAINI, Osamu SHIROTA et Hiroshi MORITA, « Voacalgines A–E, new indole alkaloids from *Voacanga grandifolia* », *Tetrahedron*, vol. 69, n° 51, 2013, p. 10869–10875.

<sup>28</sup> Shin-Jowl TAN, Yeun-Mun CHOO, Noel F. THOMAS, Ward T. ROBINSON, Kanki KOMIYAMA et Toh-Seok KAM, « Unusual indole alkaloid–pyrrole, –pyrone, and –carbamic acid adducts from *Alstonia angustifolia* », *Tetrahedron*, vol. 66, n° 39, septembre 2010, p. 7799–7806.

<sup>29</sup> Toh-Seok KAM, Shin-Jowl TAN, Seik-Weng NG et Kanki KOMIYAMA, « Bipleiophylline, an Unprecedented Cytotoxic Bisindole Alkaloid Constituted from the Bridging of Two Indole Moieties by an Aromatic Spacer Unit », *Organic Letters*, vol. 10, n° 17, 4 septembre 2008, p. 3749–3752.

<sup>30</sup> David LACHKAR, Natacha DENIZOT, Guillaume BERNADAT, Kadiria AHAMADA, Mehdi A. BENIDDIR, Vincent DUMONTET, Jean-François GALLARD, Régis GUILLOT, Karine LEBLANC et Elvis Otogo N'NANG, « Unified biomimetic assembly of voacalgine A and bipleiophylline via divergent oxidative couplings », *Nature Chemistry*, vol. 9, n° 8, 2017, p. 793.

# Chapitre 1 -Introduction

Au-delà de l'attrait intrinsèque que représente la complexité structurale de la bipléiophylline (**18**), un autre intérêt de la pléiocarpamine (**13**) est qu'aucune synthèse totale de cette molécule n'avait été réalisée au moment de débiter ces travaux de thèse. En 2019, une première synthèse totale de la pléiocarpamine a été réalisée par Takayama et coll.<sup>31</sup> Un nombre substantiel de publications antérieures rapportent en revanche la synthèse de divers dérivés de C-mavacurines<sup>32</sup>, ainsi qu'une synthèse de la 16-*epi*-pléiocarpamine (16-*epi*-**13**).<sup>33</sup>

## 2. Substances naturelles de Loganiaceae à squelette mavacurane

Il est à noter que des représentants de mavacuranes sont présents chez les Loganiaceae, plus précisément chez de nombreuses espèces appartenant au genre *Strychnos*, mais il est remarquable de constater qu'à ce jour aucun mavacurane d'Apocynaceae n'a été rencontré chez une Loganiaceae, et réciproquement. La C-mavacurine (**14**) et son dérivé pseudoindoxylé, la fluorocurine (**19**), (Figure 10), décrites dans les écorces de nombreuses espèces de *Strychnos* américaines,<sup>34</sup> asiatiques<sup>35</sup> puis africaines,<sup>36</sup> peuvent être choisies pour illustrer les quelques rares molécules de cette série décrite chez des Loganiaceae (Figure 10).

---

<sup>31</sup> Keigo SATO, Noriyuki KOGURE, Mariko KITAJIMA et Hiromitsu TAKAYAMA, « Total syntheses of pleiocarpamine, normavacurine, and C-mavacurine », *Organic letters*, vol. 21, n° 9, 2019, p. 3342–3345.

<sup>32</sup> Dennis D. O'RELL, Fred GH LEE et V. BOEKELHEIDE, « Calabash curare alkaloids. Synthetic study in the C-fluorocurine-mavacurine series », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 94, n° 9, 1972, p. 3205–3212 ; Shin-Ichiro SAKAI et Nobuo SHINMA, « Transformation of Indole Alkaloids. The Chemical Transformation of Corynantheine Type Alkaloids to C-Mavacurine Type Alkaloids », *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, vol. 22, n° 12, 1974, p. 3013–3016 ; M. J. CALVERLEY, B. J. BANKS et J. HARLEY-MASON, « The total synthesis of ( $\pm$ )-C-mavacurine », *Tetrahedron Letters*, vol. 22, n° 17, 1981, p. 1635–1638 ; M. Lluisa BENNASAR, Ester ZULAICA, Juan Miguel JIMENEZ et Joan BOSCH, « Studies on the synthesis of mavacurine-type indole alkaloids. First total synthesis of ( $\pm$ )-2, 7-dihydropleiocarpamine », *The Journal of Organic Chemistry*, vol. 58, n° 27, 1993, p. 7756–7767.

<sup>33</sup> Shin-ichiro SAKAI et Nobuo SHINMA, « Transformation of indole alkaloids. V. Synthesis of C-mavacurine type indole alkaloid, 16-*epi*pleiocarpamine », *Yakugaku Zasshi*, vol. 98, n° 7, 1978, p. 950-964.

<sup>34</sup> G. B. MARINI-BETTOLO et N. G. BISSET, « Chemical studies on the alkaloids of American *Strychnos* species », *Lloydia*, vol. 35, 1972, p. 195.

<sup>35</sup> A. GUGGISBERG, M. HESSE, H. SCHMID et P. KARRER, « Notiz über das Vorkommen von C-Mavacurin in der Wurzelrinde von *Strychnos nux-vomica* L. 59. Mitteilung über Calebassen-Alkaloide [1] », *Helvetica Chimica Acta*, vol. 49, n° 1, 1966, p. 1–4.

<sup>36</sup> M. TITS, M. FRANZ, D. TAVERNIER et L. ANGENOT, « Les alcaloïdes quaternaires majoritaires du *Strychnos variabilis* du Zaïre », *Planta Medica*, vol. 42, n° 08, août 1981, p. 371-374.

## Chapitre 1 -Introduction

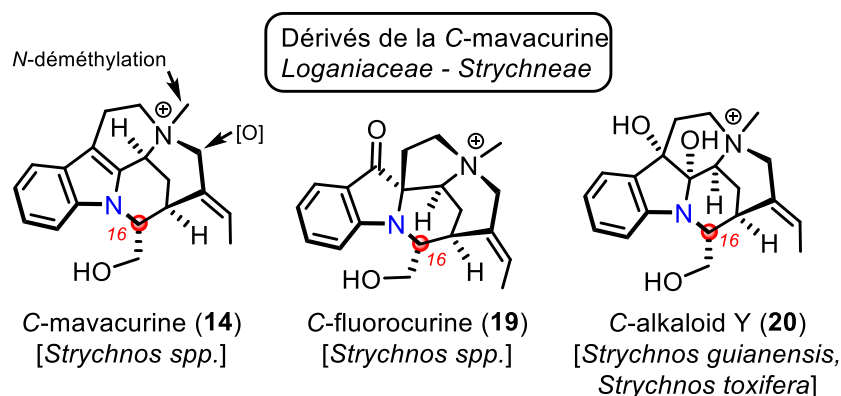


Figure 10 Principaux mavacuranes décrits chez les *Loganiaceae*

Une liste des espèces de *Strychnos* connues pour produire de tels mavacuranes a été publiée en 1990 par Sakai *et al.*<sup>37</sup> Structuralement, les mavacuranes de *Loganiaceae* se distinguent principalement des mavacuranes d'*Apocynaceae* par la présence d'une fonction  $-\text{CH}_2\text{OH}$  en position 16, au lieu de l'ester méthylique observé chez ces dernières, et par la constante quaternisation de l'azote aliphatique. Une autre différence que nous pouvons noter est qu'aucun dérivé dimérique à base de mavacurane de *Loganiaceae* ne semble connu à ce jour. Le squelette mavacurane ne semble pas, par le biais de réarrangements ultérieurs, pouvoir donner naissance à d'autres squelettes d'alcaloïdes indolomonoterpéniques.

#### 4. Les connexions directes à partir de la geissoschizine - Origine biosynthétique du squelette mavacurane

La pléiocarpamine s'inscrit donc parmi les quelques squelettes dérivant très directement du squelette corynane, au même titre que les autres squelettes présentés dans la Figure 11 qui sont obtenus par la création d'une liaison simple installée entre le C<sub>16</sub> et une position variable du squelette indolomonoterpénique tde type I comme indiqué ci-dessous.

Le squelette strychnane s'inscrit quant à lui dans le sous-type Ib puisque la liaison C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> est rompue au profit de la création de deux liaisons : une première reliant C<sub>2</sub> à C<sub>16</sub>, et une seconde reliant C<sub>3</sub> à C<sub>7</sub> (Figure 11).

<sup>37</sup> Norio AIMI, Shin-Ichiro SAKAI et Yoshio BAN, « Chapter 1 Alkaloids of *Strychnos* and *Gardneria* Species », in *The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology*, [s.l.] : Elsevier, 1990 (vol. 36), p. 1-68. URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0099959808600802>. Consulté le 18 septembre 2020.

## Chapitre 1 -Introduction

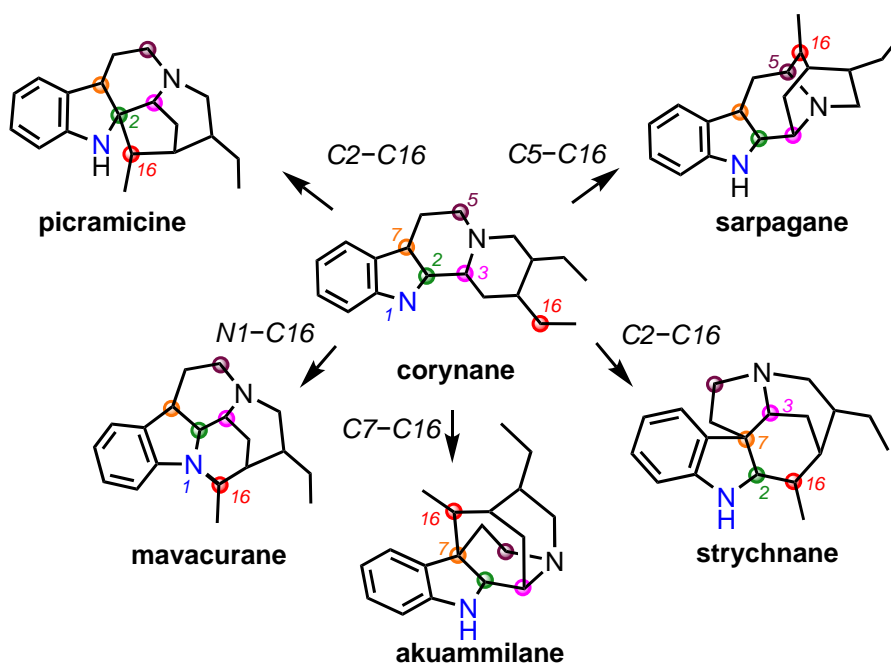


Figure 11 Squelette dérivant d'une cyclisation directe depuis le squelette corynanthe et impliquant C16

### 1. L'apport du génie génétique

L'obtention des squelettes représentés dans cette figure a rarement fait l'objet d'études de biosynthèse à proprement parler visant à étudier le système enzymatique sous-jacent. Durant ces travaux de thèse toutefois, le *cluster* de gènes permettant d'atteindre le squelette sarpagane a pu être mis en évidence par le consortium Courdavault/O'Connor, de même que la combinaison d'enzyme assurant la conversion ultérieure du motif sarpagane en ajmaline (par la création d'une liaison C<sub>16</sub>-C<sub>7</sub>).<sup>38</sup>

### 2. Hypothèse biosynthétique pour la formation du squelette

#### mavacurane

Wenkert et Wickberg<sup>39</sup> sont les premiers auteurs à avoir avancé un schéma de biosynthèse pour accéder au squelette mavacurane, tout en l'inscrivant dans un scénario pouvant donner accès aux squelettes akuammilanes, picramicine, mais également strychnane (Figure 12).

<sup>38</sup> Thu-Thuy T. DANG, Jakob FRANKE, Ines Soares Teto CARQUEIJEIRO, Chloe LANGLEY, Vincent COURDAVAULT et Sarah E. O'CONNOR, « Sarpagan bridge enzyme has substrate-controlled cyclization and aromatization modes », *Nature chemical biology*, vol. 14, n° 8, 2018, p. 760–763.

<sup>39</sup> WENKERT et WICKBERG, *op. cit.* (note 1).

## Chapitre 1 -Introduction

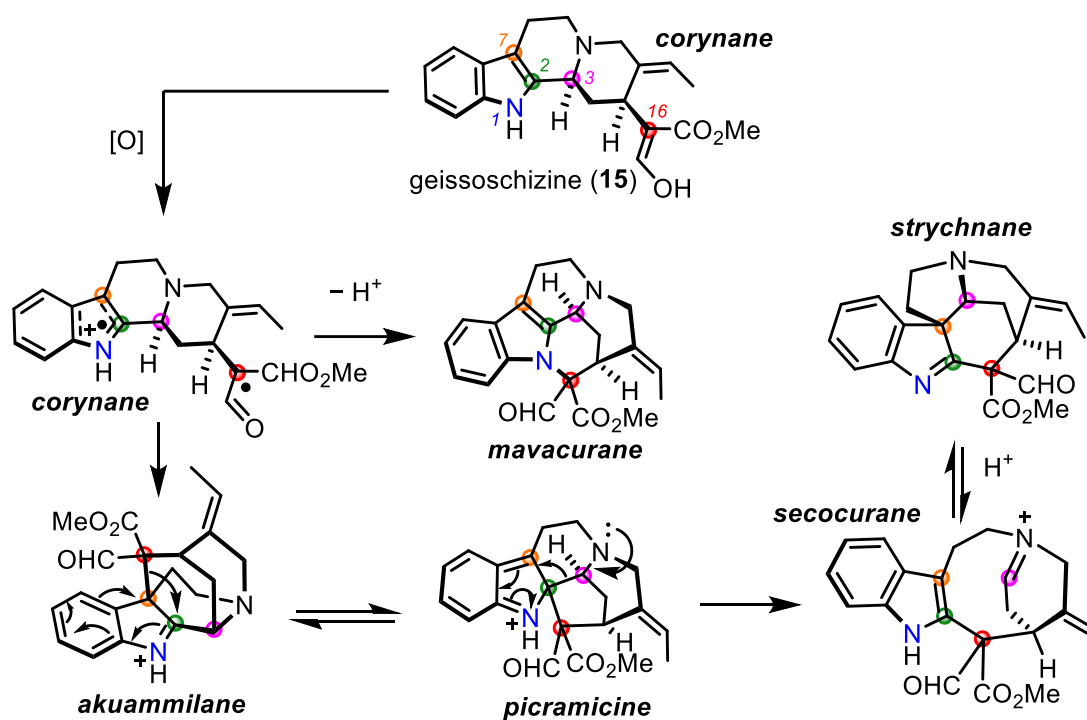


Figure 12 Hypothèse biosynthétique de Wenkert et Wickberg

Offrant peu de détails mécanistiques, les auteurs ont précisé qu'une « simple oxydation » serait en mesure de faire simultanément apparaître des radicaux en positions 16 et sur l'indole de la geissoschizine (**15**), avec deux formes limites autorisant la création d'une liaison C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub> (akuammilane) ou N<sub>1</sub>-C<sub>16</sub> (mavacurane). Au départ de l'akuammilane, il est envisagé qu'une transposition sigmatropique [1-5] permette d'obtenir des molécules en série picramicine. La délocalisation du doublet de l'azote 4 de la picramicine serait alors à même de donner accès à un dérivé 4,21-déhydrostemmadénine qui pourrait se recycler en strychnane par création d'une liaison C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>.<sup>40</sup>

Différents scénarios (directs et indirect) ont été envisagés comme étant à l'origine de la formation des squelettes mavacurane, akuammilane et strychnane, à partir du squelette corynane. Ces hypothèses de mécanisme seront abordées dans le chapitre 4.

## 2. Éléments bibliographiques sur la phytochimie d'Apocynaceae productrices de mavacuranes

<sup>40</sup> *Ibid.*

## Chapitre 1 -Introduction

### 1. Plantes produisant des substances naturelles à squelette mavacurane

Aucune synthèse bibliographique n'a, à notre connaissance, recensé l'ensemble des plantes produisant de la pléiocarpamine (**13**). Pour y remédier, nous avons engagé une étude bibliographique visant non seulement à identifier la position systématique des plantes produisant des dérivés de pléiocarpamine (**13**) mais nous nous sommes également penchés sur les squelettes d'alkaloïdes indolomonoterpéniques co-isolés avec la pléiocarpamine (**13**). Les Loganiaceae productrices de mavacuranes n'ont pas été étudiées au titre de ce travail. Les lecteurs intéressés par une telle revue peuvent s'orienter vers l'article de Verpoorte *et al.* ayant abordé cette question en 1983.<sup>41</sup>

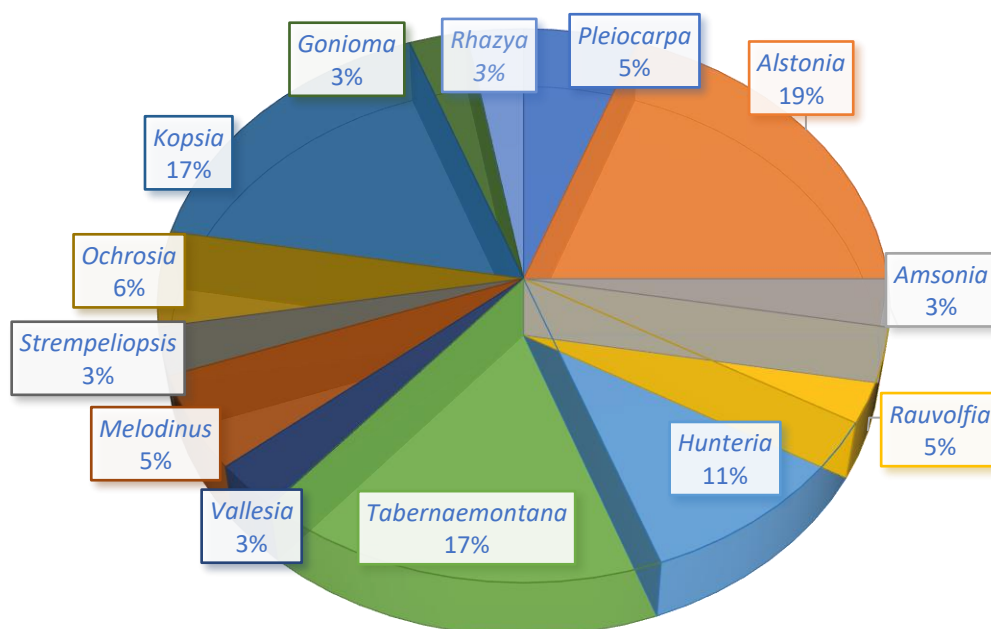


Figure 13 Genre produisant la pléiocarpamine

Cette étude bibliographique nous a amené à consulter une centaine de références dont il ressort que les dérivés de la pléiocarpamine (**13**) sont décrits chez un nombre restreint de plantes, toutes appartenant à la tribu des Rauvolfioideae (Apocynaceae). Ce travail bibliographique révèle que les genres *Alstonia* (8 espèces), *Kopsia* (6 espèces), *Tabernaemontana* (5 espèces) et *Hunteria* (4 espèces) sont particulièrement représentés parmi les espèces productrices de pléiocarpamine (**13**) (Figure 13).

<sup>41</sup> F. C. OHIRI, R. VERPOORTE et A. Baerheim SVENDSEN, « The African strychnos species and their alkaloids: A review », *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 9, n° 2, 1 décembre 1983, p. 167-223.

# Chapitre 1 -Introduction

## 2. Types de squelettes co-isolés avec la pléiocarpamine

Un second enseignement intéressant à retirer de cette étude bibliographique porte sur la représentation des squelettes co-isolés avec la pléiocarpamine (**13**). Ces informations sont ici synthétisées dans des diagrammes pour ne retenir que le type de squelettes. En premier lieu, nous avons souhaité représenter les différents types d'alcaloïdes indolomonoterpéniques co-isolés selon leur appartenance aux types biogénétiques I, II et III tels que préalablement définis (Figure 14).

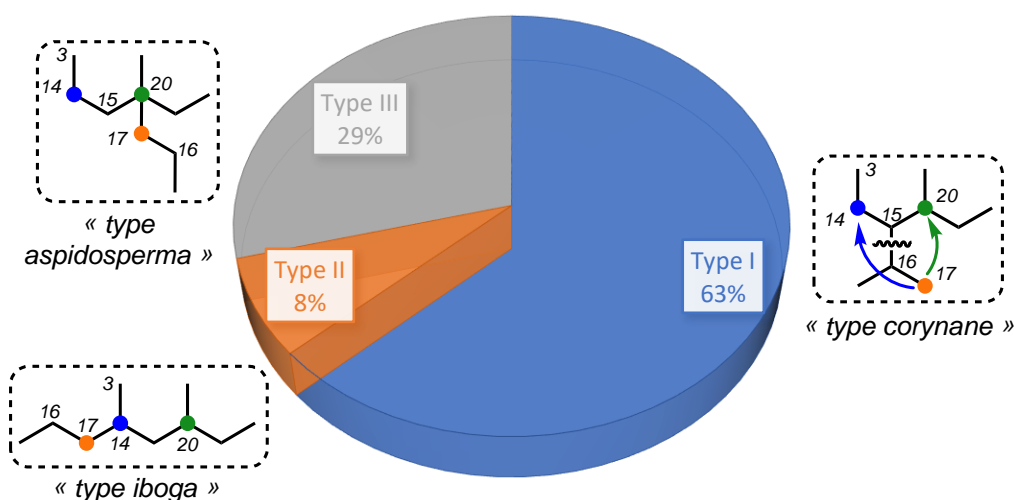


Figure 14 Types des squelettes co-isolés avec la pléiocarpamine

Il en ressort que les alcaloïdes indolomonoterpéniques de type I sont les plus fréquemment co-isolés chez les plantes à pléiocarpamine (**13**), représentant 63% des squelettes décrits, suivis des alcaloïdes de type III, rencontrés à hauteur de 29%. Les alcaloïdes de type II sont exclusivement le fait des plantes appartenant au genre *Tabernaemontana* dans notre jeu de données de telle sorte qu'ils ne représentent que 8% des molécules co-isolées.

## 3. Squelettes de type I co-isolés avec la pléiocarpamine

Du fait de l'appartenance de la pléiocarpamine aux alcaloïdes indolomonoterpéniques de type I, l'étude des autres squelettes de type I présente un intérêt particulier. C'est en effet dans ce sous-ensemble que des connexions biosynthétiques sont les plus vraisemblables. Lorsque nous nous focalisons sur cette sous-catégorie de MIA, les squelettes les plus fréquemment associés sont les dérivés en série macrolane (26% des MIA de type I), suivis des akuammilanes

## Chapitre 1 - Introduction

(22%), des yohimbanes (10%), des sarpaganes (9%), et enfin des strychnanes, des vobasanes et des corynanes (qui sont chacun présents à hauteur de 5%) (Figure 15).

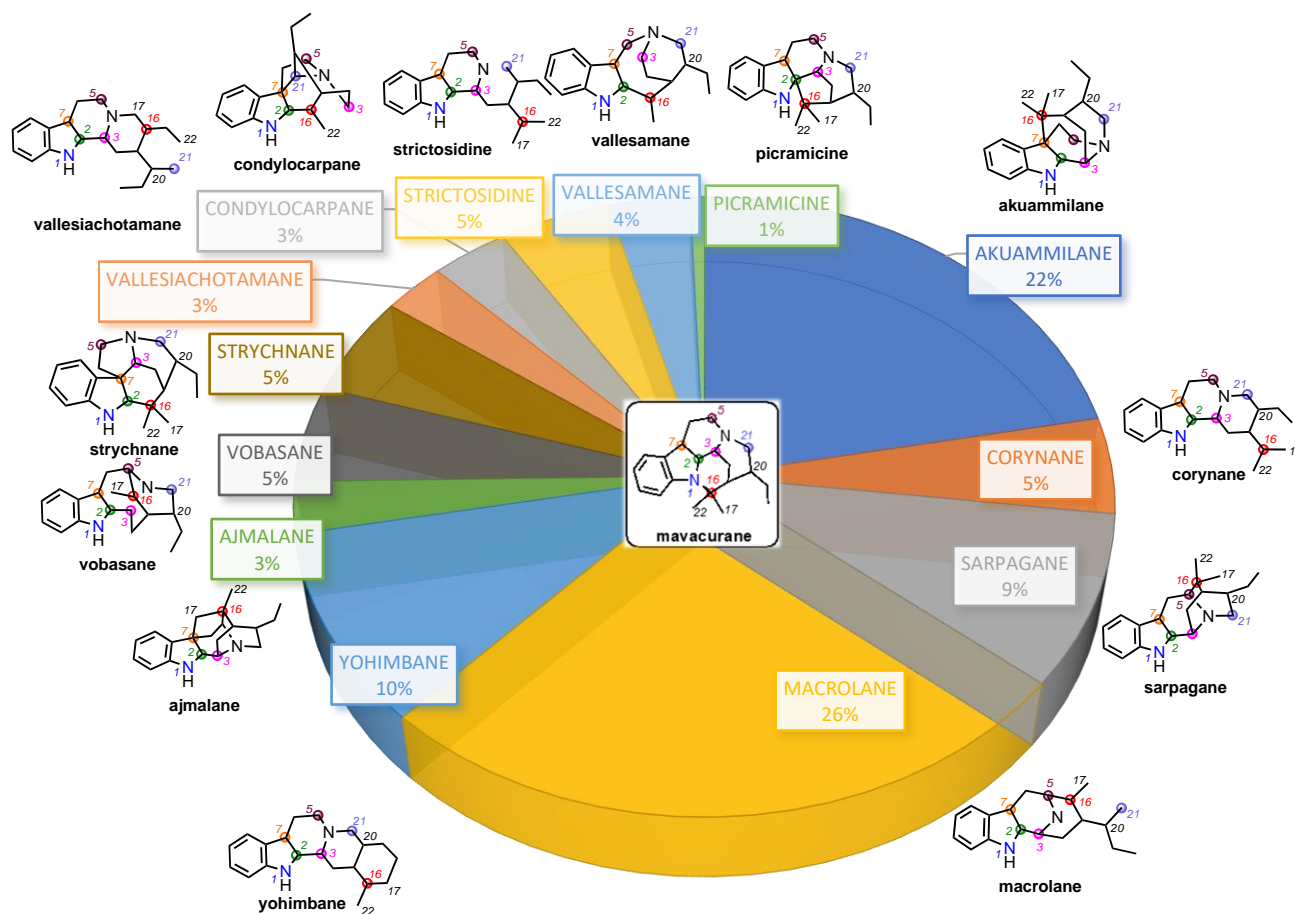


Figure 15 Squelettes d'alcaloïdes indolomonoterpéniques de type I les plus fréquemment associés à la pléiocarpamine

Un premier constat est qu'une grande majorité de ces squelettes sont postulées comme étant biosynthétiquement apparentées aux mavacuranes par Wenkert et Wickberg dès le milieu des années 1960. Les macrolanes, reliés par leur biogenèse aux ajmalanes et aux sarpaganes, s'inscrivent dans cette même logique (Figure 16).<sup>42</sup>

<sup>42</sup> Ojas A. NAMJOSHI et James M. COOK, « Sarpagine and Related Alkaloids », in *The Alkaloids: Chemistry and Biology*, [s.l.] : Elsevier, 2016 (vol. 76), p. 63-169. URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1099483115000231>. Consulté le 22 septembre 2020.



## Chapitre 1 -Introduction

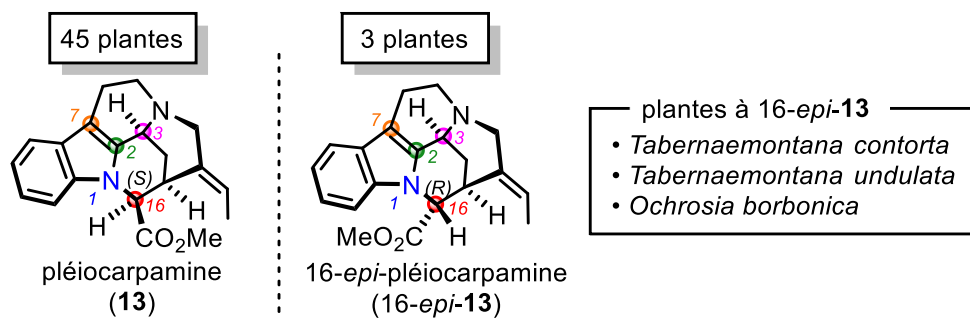


Figure 16 Co-isolément de la 16-*epi*-pléiocarpamine et de la pléiocarpamine

Il est également ressorti de cette recherche bibliographique que la 16-*epi*-pléiocarpamine (16-*epi*-**13**) a également été co-isolée avec la pléiocarpamine (**13**). Cependant, parmi les 45 plantes ayant été décrites comme produisant de la pléiocarpamine (**13**), cet épimère n'a été retrouvé que dans 3 plantes, sous forme de monomère ou inclus dans un dimère bisindolique : *Tabernaemontana contorta*,<sup>43</sup> *Ochrosia borbonica*<sup>44</sup> et *Tabernaemontana undulata*.<sup>45</sup>

<sup>43</sup> Joseph Thierry NDONGO, Joséphine Ngo MBING, Michel Feussi TALA, Aymeric MONTEILLIER, Dieudonné Emmanuel PEGNYEMB, Muriel CUENDET et Hartmut LAATSCH, « Indoline alkaloids from *Tabernaemontana contorta* with cancer chemopreventive activity », *Phytochemistry*, vol. 144, 1 décembre 2017, p. 189-196.

<sup>44</sup> Bing-Jie ZHANG, Ju-Ming YAN, Zi-Kun WU, Ya-Ping LIU, Mei-Fen BAO, Gui-Guang CHENG, Xiao-Dong LUO, Xiang-Hai CAI et Yan LI, « Alkaloids from *Ochrosia borbonica* », *Helvetica Chimica Acta*, vol. 96, n° 12, 2013, p. 2288-2298.

<sup>45</sup> F. LADHAR, M. DAMAK, A. AHOND, C. POUPAT, P. POTIER et Christian MORETTI, « Contribution A L'étude des *Tabernaemontanées* Américaines. III. Alcaloides de *Anartia cf. meyeri* », *Journal of Natural Products*, vol. 44, n° 4, 1981, p. 459-465.

### Chapitre 2. Vers le squelette mavacurane

#### 1. Au départ de la geissoschizine

##### 1. Hypothèse de biosynthèse : Hypothèse du squelette mavacurane

Comme postulé dans la littérature,<sup>46</sup> le squelette mavacurane de la pléiocarpamine (**13**) pourrait être dérivé du squelette corynane de la geissoschizine (**15**) à la suite d'un couplage oxydant (Figure 17).

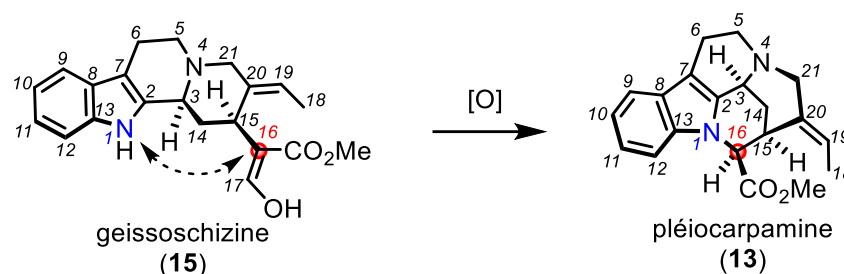


Figure 17 Couplage oxydant menant à la pléiocarpamine à partir de la geissoschizine

Au commencement de ce travail, aucun résultat dans la littérature ne faisait mention de l'obtention de squelette **mavacurane** à partir d'un squelette **corynane**. Afin de comprendre le lien supposé entre ces deux squelettes, il a été décidé de tester des conditions permettant le couplage des positions 1 et 16. Pour étudier cette réactivité en synthèse organique classique, il est nécessaire de se rapprocher au plus près de la réactivité retrouvée dans le vivant. Pour cela, la structure de la geissoschizine (**15**) nécessite d'être exempte de tout groupement protecteur au niveau des positions clés impliquées (1 et 16) au moment de réaliser la réaction de couplage. Cependant, la conformation de la structure qui sera celle la plus apte à réagir peut ne pas être la plus stable. Dans la suite de ce manuscrit, la question de la conformation de la geissoschizine (**15**) favorisant le couplage sera abordée.

Dans la partie suivante, différentes voies permettant d'accéder à la geissoschizine (**15**) seront présentées

<sup>46</sup> Ernest WENKERT et Börje WICKBERG, « General Methods of Synthesis of Indole Alkaloids. IV. A Synthesis of dl-Eburnamonine<sub>1,2</sub> », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 87, n° 7, 1 avril 1965, p. 1580-1589.

## Chapitre 2 – Vers le squelette mavacurane

### 2. Sources de geissoschizine

#### 1. Hydrolyse d'alcaloïde bisindolique

La geissoschizine (**15**) a été retenue comme matière première pour l'obtention du squelette mavacurane. La geissoschizine utilisée pour la conduite de ces travaux a été obtenue par hydrolyse acide d'un alcaloïde bisindolique asymétrique présent au laboratoire : la geissospermine (**23**), molécule comportant une unité geissoschizine et une unité strychnane reliées entre elles par un cycle oxazinique (Figure 18). La geissospermine est disponible au laboratoire pour avoir été isolée au laboratoire en 2017 dans le cadre des travaux de thèse d'Alexander Fox Ramos à partir des écorces de *Geissospermum laeve* (Vell.) Miers (Apocynaceae).<sup>47</sup>

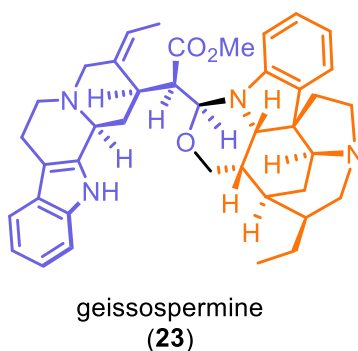


Figure 18 Structure chimique de la geissospermine

Pour cela, des conditions d'hydrolyse acide<sup>48</sup> ont été appliquées à la geissospermine (**23**) et la geissoschizine (**15**) a été obtenue avec un rendement de 41 % (Figure 19).

<sup>47</sup> Alexander E. FOX RAMOS, Charlotte ALCOVER, Laurent EVANNO, Alexandre MACIUK, Marc LITAUDON, Christophe DUPLAIS, Guillaume BERNADAT, Jean-François GALLARD, Jean-Christophe JULLIAN, Elisabeth MOURAY, Philippe GRELLIER, Philippe M. LOISEAU, Sébastien POMEL, Erwan POUPON, Pierre CHAMPY et Mehdi A. BENIDDIR, « Revisiting Previously Investigated Plants: A Molecular Networking-Based Study of *Geissospermum laeve* », *Journal of Natural Products*, vol. 80, n° 4, 28 avril 2017, p. 1007-1014.

<sup>48</sup> Maurice-Marie JANOT, « Sur la geissospermine », *Tetrahedron*, vol. 14, n° 1, 1 janvier 1961, p. 113-125.

## Chapitre 2 – Vers le squelette mavacurane

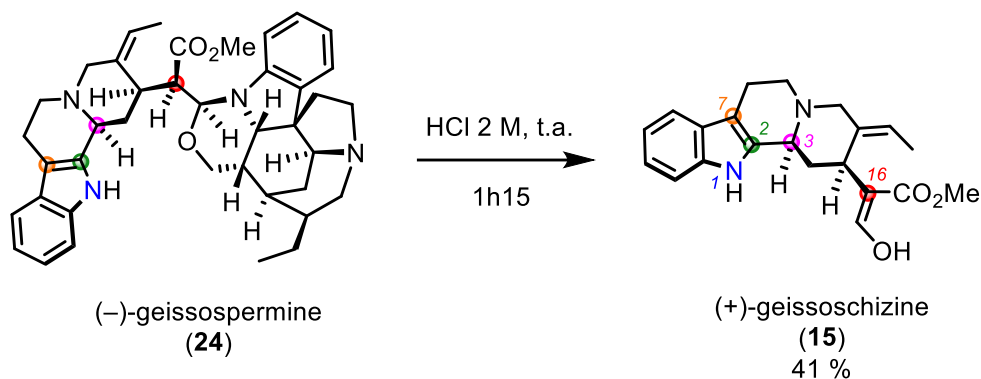


Figure 19 Hydrolyse acide de la geissospermine

### 2. À partir de la polyneuridine aldéhyde

Une autre option pour obtenir la geissoschizine (**15**), l'utilisation de la méthode de Zhai pour rompre la liaison C–C d'un malonate  $\alpha$ -aminométhyl en utilisant l'iodure de samarium ( $\text{SmI}_2$ ) a été envisagée.<sup>49</sup> Pour tester cette méthode, la polyneuridine aldéhyde (**24**) a été utilisée comme substrat de départ de la réaction. L'obtention de la polyneuridine aldéhyde (**24**) s'est faite par oxydation de la québrachidine (**25**),<sup>50</sup> molécule disponible au laboratoire (Figure 20). La québrachidine, isolée pour la première fois d'*Aspidosperma quebrachoblancho* (Schlecht),<sup>51</sup> représente l'un des chefs de file de la série des ajmalanes, squelette de MIA caractérisé par la présence de liaison C<sub>5</sub>-C<sub>16</sub> et C<sub>7</sub>-C<sub>17</sub>. Les connexions biosynthétiques supposées unissant les ajmalanes aux autres squelettes reposent essentiellement sur la cassure de la liaison C<sub>7</sub>-C<sub>17</sub> pour atteindre le squelette sarpagane pouvant, à son tour, donner naissance aux macrolanes, notamment.<sup>52</sup>

<sup>49</sup> Qiongfeng XU, Bin CHENG, Xinshan YE et Hongbin ZHAI, «  $\text{SmI}_2$ -Mediated Carbon–Carbon Bond Fragmentation in  $\alpha$ -Aminomethyl Malonates », *Organic Letters*, vol. 11, n° 18, 17 septembre 2009, American Chemical Society, p. 4136-4138.

<sup>50</sup> Kadiria AHAMADA, Sarah BENAYAD, Erwan POUPON et Laurent EVANNO, « Polyneuridine aldehyde: structure, stability overviews and a plausible origin of flavopereirine », *Tetrahedron Letters*, vol. 57, n° 15, 13 avril 2016, p. 1718-1720.

<sup>51</sup> Marvin GORMAN, A. L. BURLINGAME et K. BIEMANN, « Application of mass spectrometry to structure problems. The structure of quebrachidine », *Tetrahedron Letters*, vol. 4, n° 1, 1 janvier 1963, p. 39-46.

<sup>52</sup> John A. JOULE, « The Sarpagine-Ajmaline-Akuammiline Group », in *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, [s.l.] : John Wiley & Sons, Ltd, 1983, p. 201-264. URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9780470186954.ch5>. Consulté le 14 décembre 2020.

## Chapitre 2 – Vers le squelette mavacurane

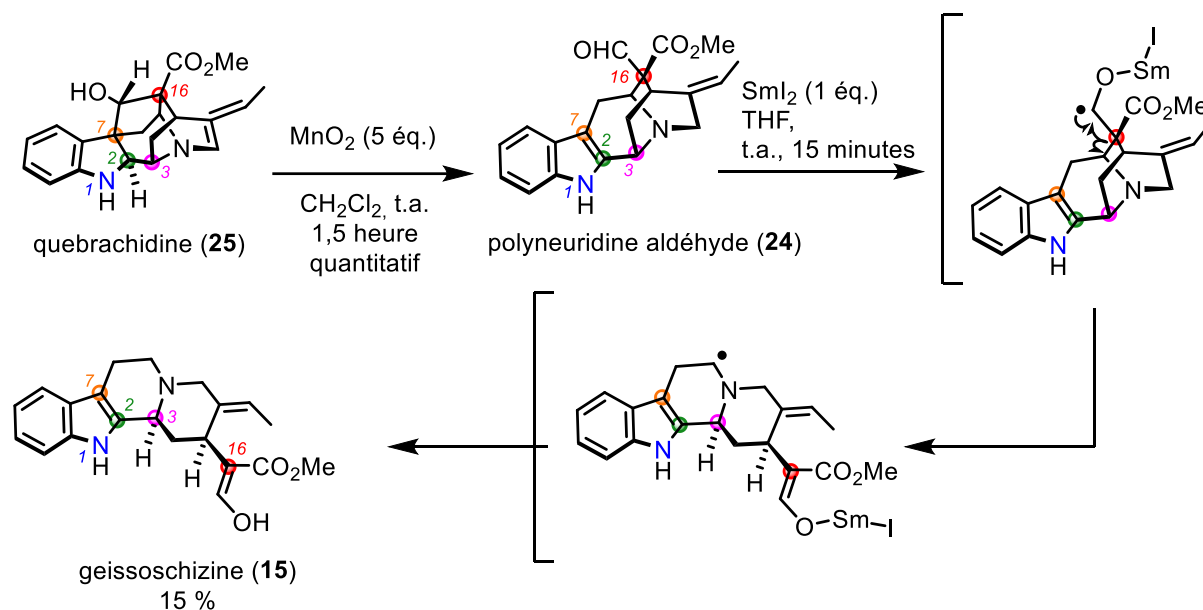


Figure 20 Formation de geissoschizine à partir de quebrachidine

À la suite de ces deux étapes, la geissoschizine (**15**) a été obtenue avec un rendement de 15 % (Figure 20). Cependant, le rendement modeste, les difficultés de purification, et le processus peu reproductible nous ont fait abandonner la méthode. Au moment du développement de cette réaction de réduction, la réactivité de la polyneuridine aldéhyde (**24**) a pu être étudiée et sera présentée dans le chapitre 3.

### 3. A partir de la déformyl-geissoschizine

Dans le cadre de la collaboration établie entre notre équipe et celle du Dr. Guillaume Vincent (ICMMO), un lot de déformyl-geissoschizine (déformyl-(**15**)) nous a été gracieusement fournie par le Dr. Maxime Jarret. Ce don nous a permis de réaliser la synthèse de la geissoschizine (**15**) par une réaction de formylation, en présence de LDA et de formiate de méthyle. La geissoschizine a pu être obtenue avec un rendement de 73 %.

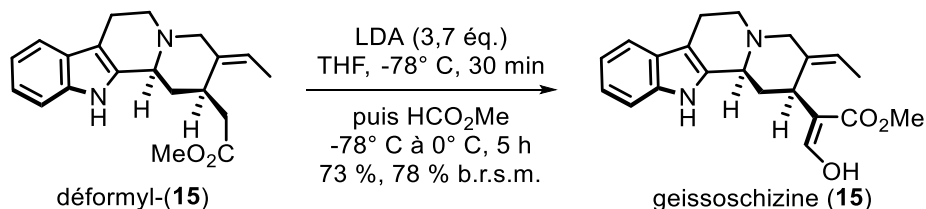


Figure 21 : Formylation de déformyl-(15) pour obtenir la geissoschizine

Dans la partie suivante, les aspects de la réactivité du squelette corynane de la geissoschizine (**15**) seront abordés, tant sur le point des contraintes réactionnelles que conformationnelles.

### 2. Formation de la liaison N<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>

#### 1. Des conditions oxydantes nécessaires : contraintes réactionnelles

##### 1. Contourner une réactivité nucléophile *via* un mécanisme radicalaire

De par la nature des substituants en position 1 (azote indolique) et 16 (position β malonique), la geissoschizine (**15**) présente une réactivité nucléophile sur les centres impliqués dans le couplage menant au squelette mavacurane. Une telle réactivité laisse supposer que ces positions ne peuvent se lier telle quelle *in vivo* (Figure 22).

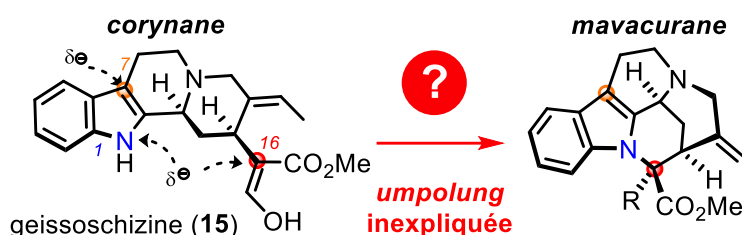


Figure 22 Umpolung inexplicée dans la formation du squelette mavacurane

Dans la littérature, une étape d'oxydation est invoquée comme phénomène initiateur du couplage N<sub>1</sub>-C<sub>16</sub> menant au squelette mavacurane.<sup>53</sup>

#### 2. Couplage oxydant intermoléculaire d'indole et de composé α-carbonylés

En 2007, Baran et son équipe publient un travail sur le couplage oxydant d'indole et de pyrrole sur la position α d'un carbonyle.<sup>54</sup> Ce travail présente l'intérêt de permettre un tel couplage direct sans étape préliminaire de protection et a donné la possibilité à l'équipe de Baran de développer une méthode de synthèse autour de substances naturelles d'origine marine appartenant à la famille des hapalindoles (Figure 23).

<sup>53</sup> WENKERT et WICKBERG, *op. cit.* (note 46).

<sup>54</sup> Jeremy M. RICHTER, Brandon W. WHITEFIELD, Thomas J. MAIMONE, David W. LIN, M. Pilar CASTROVIEJO et Phil S. BARAN, « Scope and Mechanism of Direct Indole and Pyrrole Couplings Adjacent to Carbonyl Compounds: Total Synthesis of Acremoauxin A and Oxazinin 3 », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 129, n° 42, octobre 2007, p. 12857-12869 ; Ming YAN, Julian C. LO, Jacob T. EDWARDS et Phil S. BARAN, « Radicals: Reactive Intermediates with Translational Potential », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 138, n° 39, 5 octobre 2016, p. 12692-12714.

## Chapitre 2 – Vers le squelette mavacurane

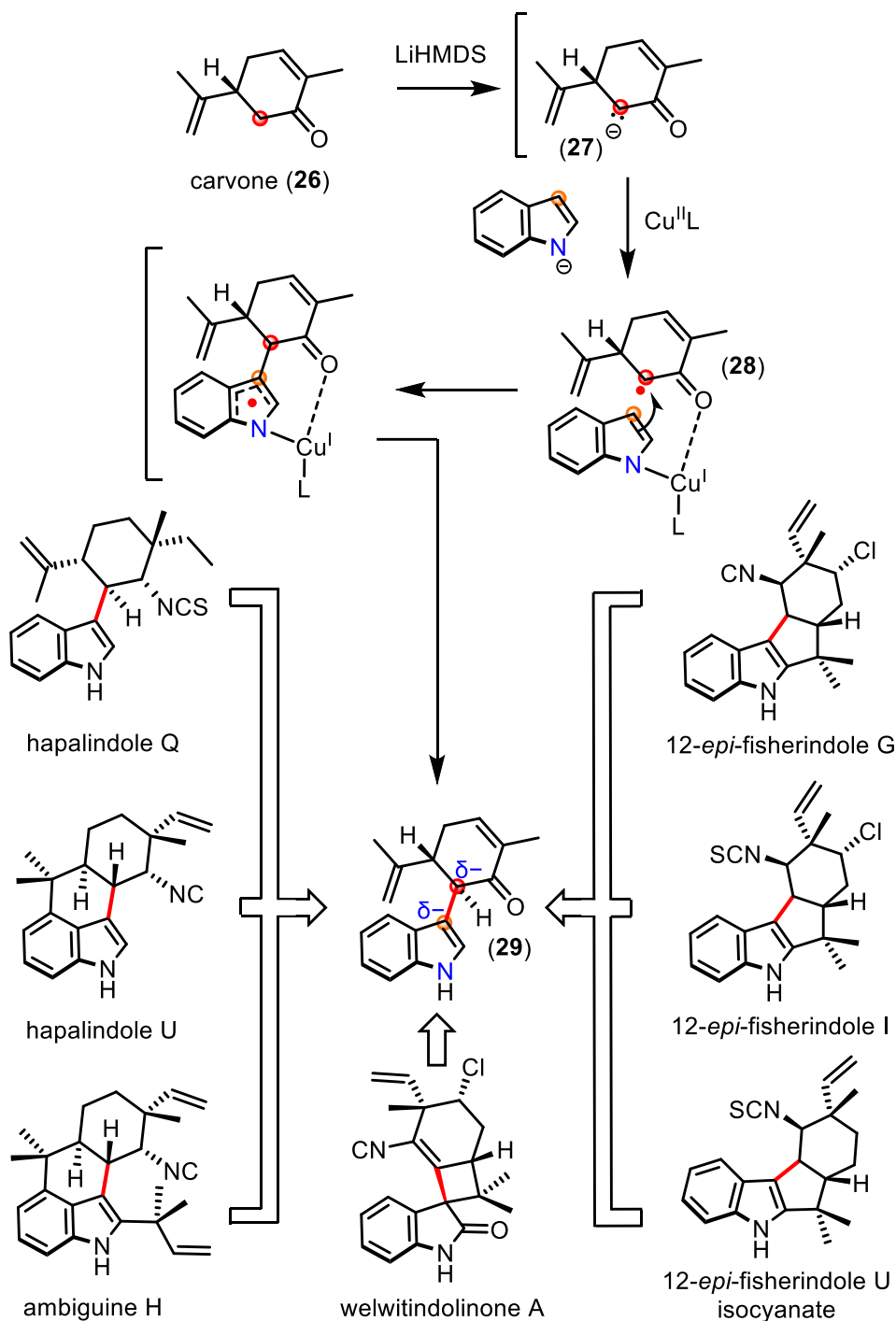


Figure 23 Couplage radicalaire indole-carbonyle développé par Baran et al. pour la synthèse d'hapalindoles

Ce couplage fait intervenir le C<sub>3</sub> de l'indole et la position  $\alpha$ -carbonylée de la carvone (26) créant ainsi un système dissonant (29).<sup>55</sup> Après optimisation des conditions, l'utilisation de la base forte LiHMDS et d'un complexe de cuivre Cu(II)L comme oxydant ont permis le couplage de

<sup>55</sup> Clayton H. HEATHCOCK, « The Enchanting Alkaloids of Yuzuriha », *Angewandte Chemie International Edition in English*, vol. 31, n° 6, juin 1992, p. 665-681 ; David A. EVANS et Glenn C. ANDREWS, « Allylic sulfoxides. Useful intermediates in organic synthesis », *Accounts of Chemical Research*, vol. 7, n° 5, mai 1974, p. 147-155.

## Chapitre 2 – Vers le squelette mavacurane

l'indole et de la carvone (**29**). Les auteurs ont proposé un mécanisme radicalaire dans lequel l'anion énolate (**27**) est oxydé par le cuivre lors d'un transfert monoélectronique. Le cuivre Cu(I) réduit restant complexé par l'indole et l'oxygène carbonyle, l'attaque nucléophile de la position 3 de l'indole sur l' $\alpha$ -cétoradical électrophile (**28**) est ainsi favorisée.

### 3. Couplage oxydant intramoléculaire d'indole et de composé $\alpha$ -carbonylés

- Travaux de Ma *et al* :

S'inspirant de la méthode de Baran, Ma et son équipe ont utilisé des conditions similaires pour effectuer la synthèse de la (-)-vincorine (**30**) en 2012<sup>56</sup> et la ( $\pm$ )-aspidophylline A (**31**) en 2014,<sup>57</sup> deux alcaloïdes présentant un squelette akuammilane (Figure 24). Dans les essais de Ma *et al.*, le complexe de cuivre a été substitué par de l'iode, tout en conservant le LiHMDS comme base. Ces conditions ont conduit à la formation d'une liaison C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>.

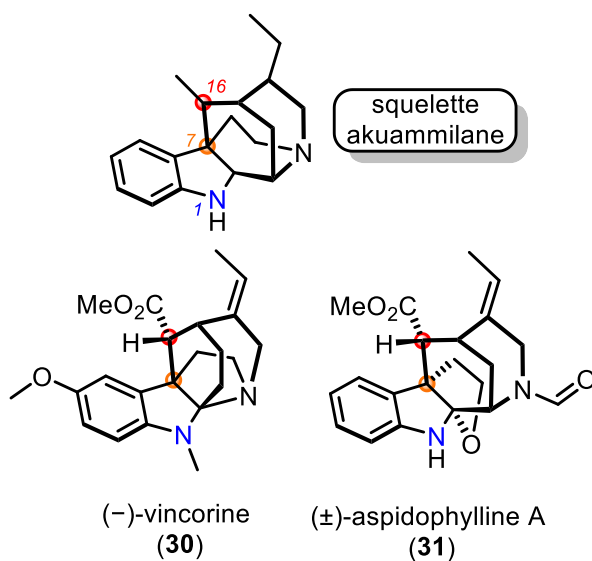


Figure 24 La (-)-vincorine et la ( $\pm$ )-aspidophylline A présentant un squelette akuammilane

<sup>56</sup> Weiwei ZI, Weiqing XIE et Dawei MA, « Total Synthesis of Akuammiline Alkaloid (-)-Vincorine via Intramolecular Oxidative Coupling », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 134, n° 22, 6 juin 2012, p. 9126-9129.

<sup>57</sup> Mingxing TENG, Weiwei ZI et Dawei MA, « Total Synthesis of the Monoterpenoid Indole Alkaloid ( $\pm$ )-Aspidophylline A », *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 53, n° 7, 10 février 2014, p. 1814-1817.



## Chapitre 2 – Vers le squelette mavacurane

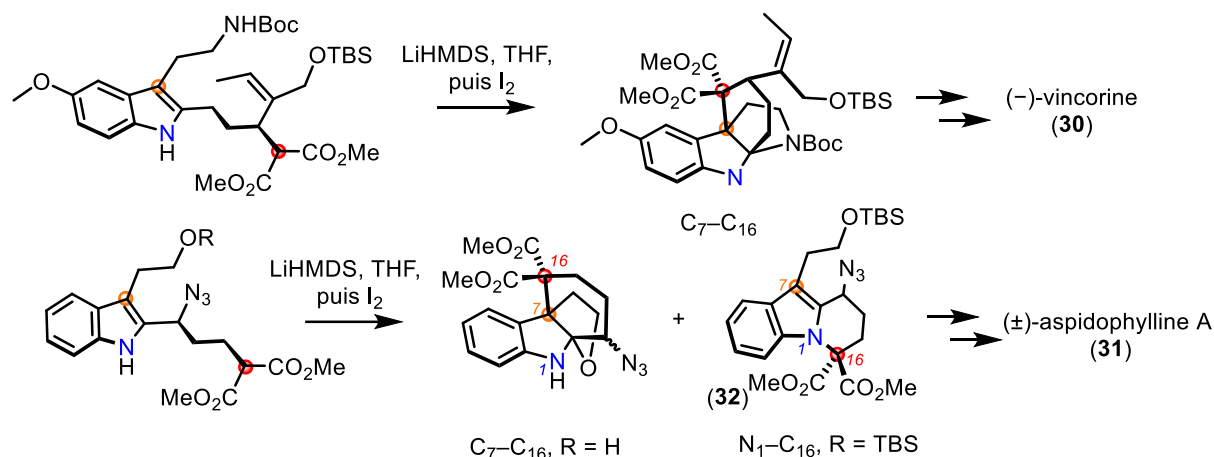


Figure 25 Conditions basiques oxydantes utilisées par Ma et son équipe pour le couplage du C16 avec le N1 ou le C7

En plus du développement du couplage du C<sub>7</sub> avec le C<sub>16</sub> pour la synthèse de la (±)-aspidothylline A (**31**) (Figure 25), Ma et son équipe ont également obtenu le produit (**32**) issu du couplage du N<sub>1</sub> avec le C<sub>16</sub>. Ainsi, Ma *et al.* ont démontré que l'utilisation du LiHMDS comme base forte et de l'iode comme oxydant, permettait de coupler un groupement malonyle sur les positions indoliques 1 ou 7.

- Travaux de Zhu *et al.* :

Reprenant à son tour les conditions de Ma, l'équipe de Zhu est parvenue en 2013<sup>58</sup> à effectuer un couplage intramoléculaire d'un groupement malonyle sur un groupement NH indolique (Figure 26).

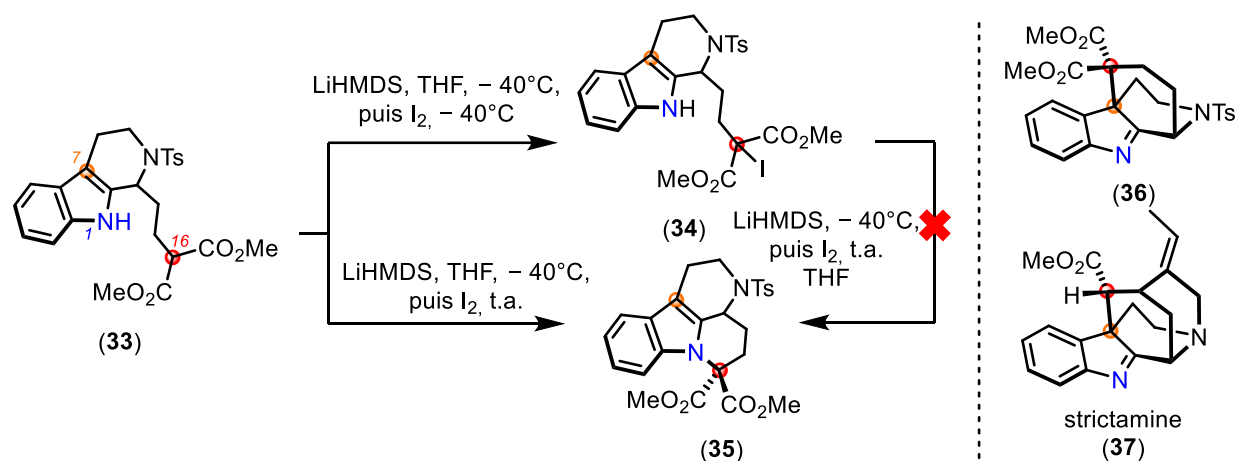


Figure 26 Couplage oxydant de Zhu *et al.* menant au couplage N1-C16

<sup>58</sup> Weiwu REN, Nicholas TAPPIN, Qian WANG et Jieping ZHU, « Synthetic Study towards Strictamine: The Oxidative Coupling Approach », *Synlett*, vol. 24, n° 15, septembre 2013, p. 1941-1944.

## Chapitre 2 – Vers le squelette mavacurane

Initialement mise en place pour obtenir le squelette akuammilane de la strictamine (**37**) en ciblant la formation composé **36**, la stratégie de couplage oxydant développée par Zhu et son équipe a permis d'obtenir le tétracycle **35** présentant la liaison N<sub>1</sub>-C<sub>16</sub> (Figure 26). L'ajout d'iode a été testé à deux températures différentes (-40° C et température ambiante). Zhu et son équipe ont constaté que la formation de la liaison C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub> n'avait pas lieu à basse température, mais que le couplage se faisait uniquement sur le N<sub>1</sub>, lorsque l'iode était ajouté à température ambiante. Zhu et son équipe ont proposé deux scénarios de mécanisme de couplage à partir du diester **33** (Figure 27).

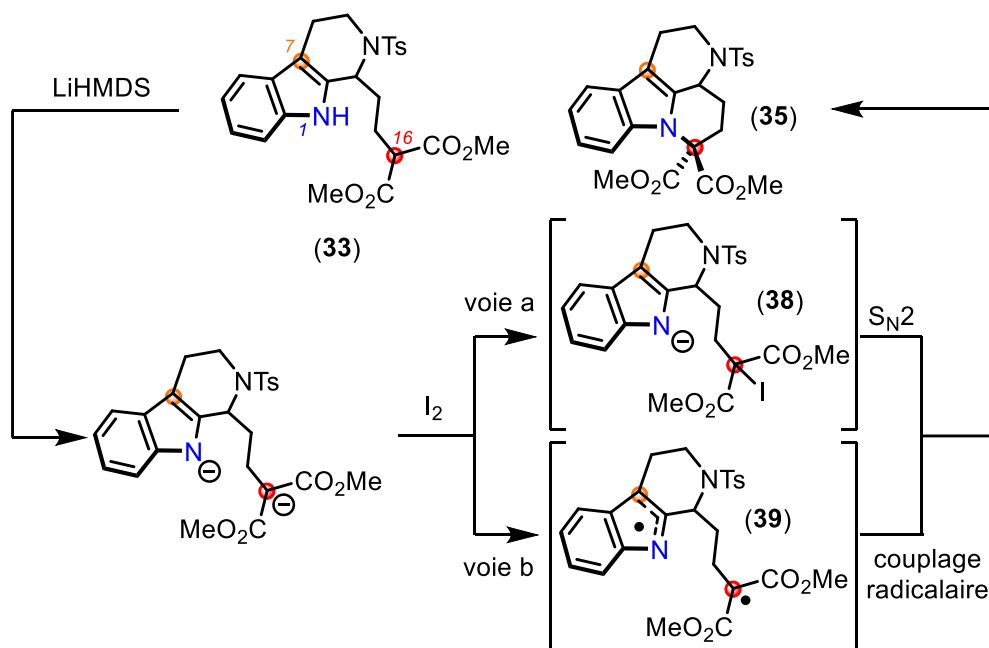


Figure 27 Deux scénarios proposés par l'équipe de Zhu pour le couplage des positions 1 et 16 : une substitution nucléophile (voie a) ou un couplage radicalaire (voie b)

Pour tester l'hypothèse de la substitution nucléophile (voie a), Zhu et son équipe ont soumis le diester iodé (**34**) aux mêmes conditions basiques oxydantes ayant servi à obtenir le tétracycle (**35**) (voir Figure 26 plus haut). Dans ce cas, le tétracycle (**35**) n'a pas été obtenu. L'équipe de Zhu a alors retenu l'hypothèse du mécanisme impliquant l'existence d'une espèce de nature diradicalaire (**39**) (voie b) plutôt qu'un anion iodé (**38**) (voie a) comme intermédiaire réactionnel.

En prenant en compte la possibilité de coupler les positions 1 et 16 en utilisant des conditions basiques oxydantes, notre équipe a fait le choix de tester ces conditions sur la geissoschizine (**15**). Le diester (**33**) présente des analogies structurales marquées avec la geissoschizine (**15**) qui en font un bon modèle pour étudier la réactivité de cette dernière, à savoir :

- 1) La présence d'un noyau tétrahydro-β-carboline

## Chapitre 2 – Vers le squelette mavacurane

- 2) Un nombre de chaînons carbonés identique entre l'azote indolique et le groupement dicarboxyle.

L'utilisation de ces conditions basiques oxydantes permettrait d'obtenir la 16-formyl-pléiocarpamine (**13**), intermédiaire supposé être le précurseur du squelette mavacurane dans la biosynthèse des alcaloïdes indolomonoterpéniques (Figure 28).

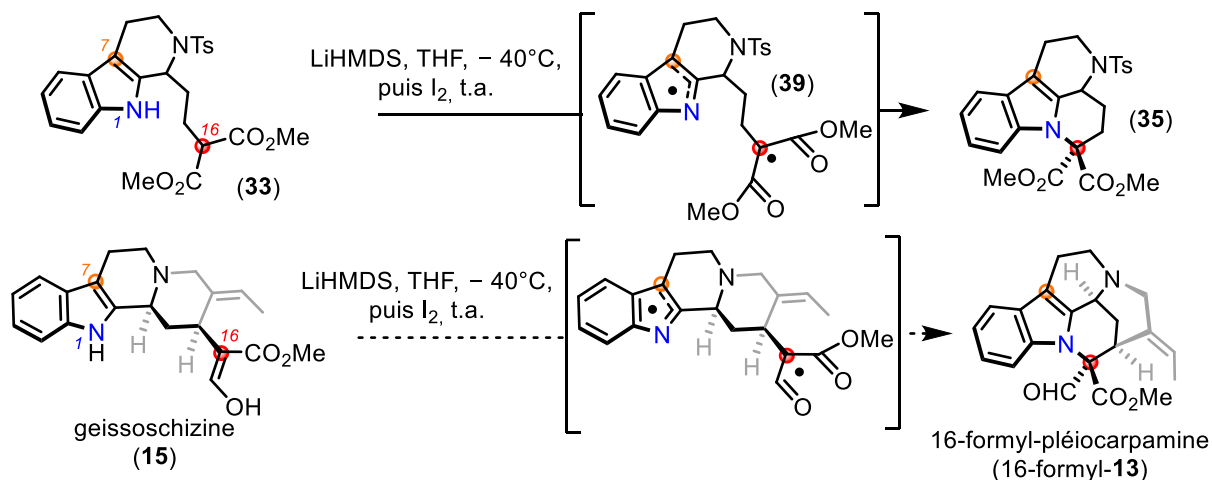
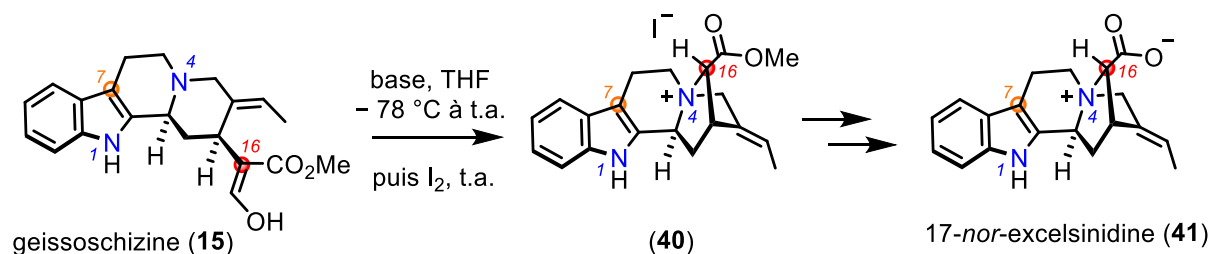


Figure 28 Utilisation des conditions basiques oxydantes pour obtenir la 16-formyl-pléiocarpamine à partir de la geissoschizine

### 4. Étude des conditions de couplage oxydant : Travaux de Jarret et notre équipe sur la synthèse de la (-)-17-nor-excelsinidine

Afin de tester si l'obtention du squelette mavacurane était possible en appliquant des conditions basiques oxydantes à la geissoschizine (**15**), notre équipe a travaillé en collaboration avec celle du Dr. Vincent à l'ICMMO (Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay) dans le cadre du travail de thèse de M. Maxime Jarret.

Au cours de ce travail, la geissoschizine (**15**) a été soumise à diverses conditions similaires à celles vues dans la partie précédente (Figure 28) dont celles présentées dans la Figure 29.



Entrée	Base puis oxydant	Rendement isolé de <b>41</b>
1	LiHMDS (2,4 éq.), puis I <sub>2</sub> (1 éq.)	non détecté
2	KHMDS (2,2 éq.), puis I <sub>2</sub> (1,05 éq.)	25 %

## Chapitre 2 – Vers le squelette mavacurane

*Figure 29 Cyclisation oxydante de la geissoschizine en 17-nor-excelsinidine méthyle ester développée par Jarret et al<sup>59</sup>*

Lors de l'essai de couplage du N<sub>1</sub> avec le C<sub>16</sub> en reprenant les conditions oxydantes des équipes de Ma<sup>60</sup> et de Zhu,<sup>61</sup> notre équipe et celle de Vincent ont constaté que l'utilisation de LiHMDS ne permettait pas la formation de la liaison entre les positions 1 et 16. Au lieu de cela, la formation d'une liaison entre le N<sub>4</sub> aliphatique et le C<sub>16</sub> a été observée avec l'utilisation de KHMDS. Le produit issu de ce couplage N<sub>4</sub>-C<sub>16</sub> est l'ester méthylique de la 17-nor-excelsinidine (**40**). Après une déformylation spontanée *in situ* et une étape de saponification, la synthèse totale de la 17-nor-excelsinidine (**41**) a été réalisée.<sup>62</sup>

Les résultats issus de ce travail ont montré que l'utilisation de LiHMDS ne permettait pas le couplage intramoléculaire du C<sub>16</sub> avec le groupement NH indolique. L'utilisation du KHMDS rend possible le couplage du C<sub>16</sub>, mais cette fois-ci avec le N<sub>4</sub> et non avec le N<sub>1</sub>. Pour expliquer cette sélectivité, il a été proposé que la geissoschizine (**15**) est présente en majorité sous forme *trans*-quinolizidine en solution,<sup>63</sup> favorisant ainsi le rapprochement des positions 4 et 16 plutôt que 1 et 16 (Figure 30). Des résultats concernant la stabilité relative de ces conformères seront présentés dans le chapitre 4.

---

<sup>59</sup> Maxime JARRET, Aurélien TAP, Cyrille KOUKLOVSKY, Erwan POUPON, Laurent EVANNO et Guillaume VINCENT, « Bioinspired Oxidative Cyclization of the Geissoschizine Skeleton for the Total Synthesis of (-)-17-nor-Excelsinidine », *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 57, n° 38, 2018, p. 12294-12298 ; Maxime JARRET, Aurélien TAP, Victor TURPIN, Natacha DENIZOT, Cyrille KOUKLOVSKY, Erwan POUPON, Laurent EVANNO et Guillaume VINCENT, « Bioinspired Divergent Oxidative Cyclizations of Geissoschizine: Total Synthesis of (-)-17-nor-Excelsinidine, (+)-16-epi-Pleiocarpamine, (+)-16-Hydroxymethyl-Pleiocarpamine and (+)-Taberdivarine H », *European Journal of Organic Chemistry*, n/a. URL : <https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ejoc.202000962>. Consulté le 11 septembre 2020.

<sup>60</sup> ZI et al., *op. cit.* (note 56) ; TENG et al., *op. cit.* (note 57).

<sup>61</sup> REN et al., *op. cit.* (note 58).

<sup>62</sup> JARRET et al., « Bioinspired Oxidative Cyclization of the Geissoschizine Skeleton for the Total Synthesis of (-)-17-nor-Excelsinidine », *op. cit.* (note 59).

<sup>63</sup> Hiromitsu TAKAYAMA, Toshiyuki WATANABE, Hiroko SEKI, Norio AIMI et Shin-ichiro SAKAI, « Geissoschizine revisited - definite proof of its stereostructure. », *Tetrahedron Letters*, vol. 33, n° 45, 3 novembre 1992, titre du fascicule : *The International Journal for the Rapid Publication of Preliminary*, p. 6831-6834 ; Mauri LOUNASMAA et Pirjo HANHINEN, « Conformational Study of Geissoschizine Isomers and Their Model Compounds », *HETEROCYCLES*, vol. 51, n° 3, 1999, p. 649.

## Chapitre 2 – Vers le squelette mavacurane

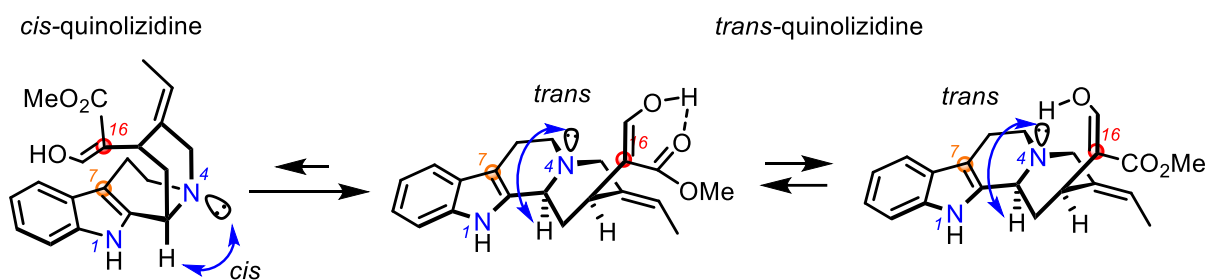


Figure 30 Équilibre entre les conformations *cis*-quinolizidine et *trans*-quinolizidine de la geissoschizine

Nous avons alors émis l'hypothèse que pour induire un couplage oxydant entre les positions 1 et 16, la geissoschizine (**15**) doit présenter une conformation *cis*-quinolizidine.

### 2. Une conformation « courbée » requise pour le couplage : contraintes conformationnelles

#### 1. Travaux de Gaich et Eckermann sur la conformation de la geissoschizine

En 2016, Gaich et Eckermann ont étudié l'impact de la configuration de la liaison double C<sub>19</sub>=C<sub>20</sub> sur la biosynthèse des alcaloïdes indolomonoterpéniques.<sup>64</sup> Il est ressorti de leur étude que pour adopter une conformation *cis*-quinolizidine et permettre la formation des squelettes mavacurane, akuammilane et strychnane après cyclisation, le squelette corynane de la geissoschizine (**15**) doit présenter une configuration *E* au niveau de la liaison double C<sub>19</sub>=C<sub>20</sub>. La conformation *cis*-quinolizidine, ainsi que la configuration *E* sont également présentes dans les squelettes mavacurane, akuammilane et strychnane<sup>65</sup> (Figure 31).

<sup>64</sup> Ruben ECKERMAN et Tanja GAICH, « The Double-Bond Configuration of Corynanthean Alkaloids and Its Impact on Monoterpenoid Indole Alkaloid Biosynthesis », *Chemistry – A European Journal*, vol. 22, n° 16, 11 avril 2016, p. 5749-5755.

<sup>65</sup> *Ibid.*

## Chapitre 2 – Vers le squelette mavacurane

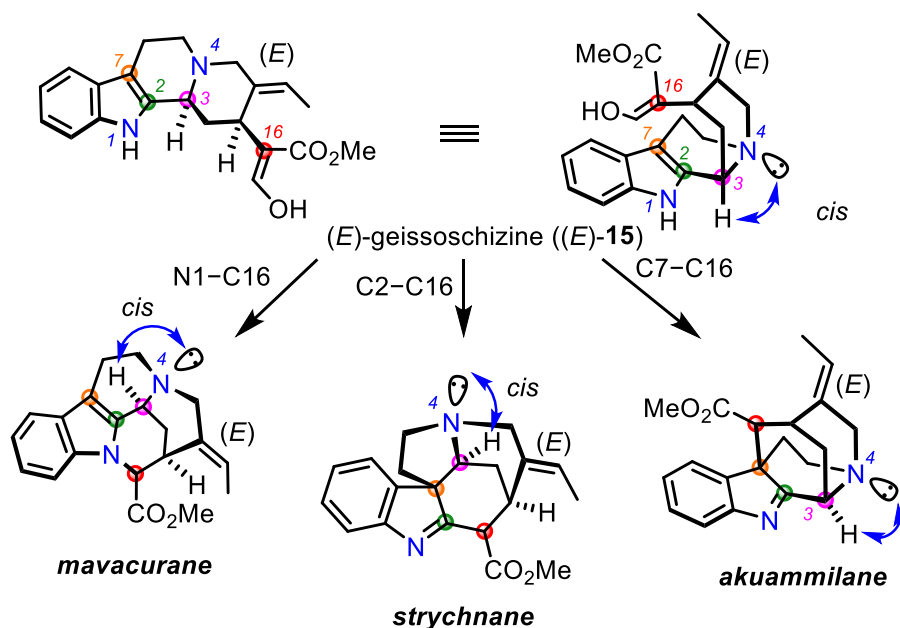


Figure 31 Configuration (E) et conformation cis requises pour la cyclisation de la geissoschizine

Dans leur étude, Gaich et Eckermann ont en effet montré que la conformation *cis*-quinolizidine induite par la configuration *E* de la liaison double C<sub>19</sub>=C<sub>20</sub> augmentait la nucléophilie de l'azote aliphatique. Les auteurs ont expliqué ce phénomène par une plus grande disponibilité du doublet non liant du N<sub>4</sub> aliphatique pour réaliser une attaque nucléophile dans une conformation *cis*-quinolizidine par rapport à une conformation *trans*-quinolizidine. En effet, ils ont observé que la quaternisation du N<sub>4</sub> avec du bromure de *para*-bromobenzyle était possible pour la (*E*)-geissoschizine ((*E*)-15) et la (*E*)-déformylgeissoschizine ((*E*)-défomyl(15)) pour former les ammoniums quaternaires (N<sub>4</sub>-PBB-(*E*)-geissoschizine ((*E*)-15)) et (N<sub>4</sub>-PBB-(*E*)-déformylgeissoschizine ((*E*)-15)) (Figure 32).

## Chapitre 2 – Vers le squelette mavacurane

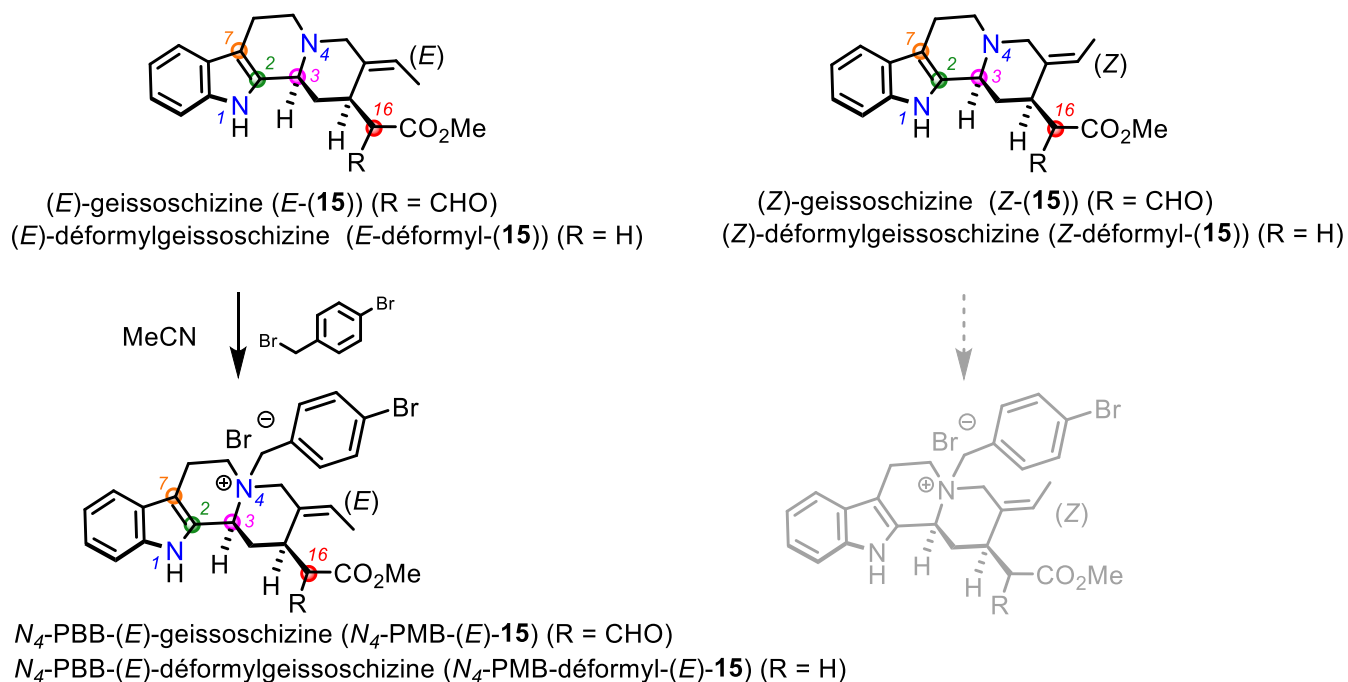


Figure 32 Travaux de Gaich et Eckermann sur la quaternisation de la (*E*)-geissoschizine et de la (*E*)-formylgeissoschizine

En revanche, les auteurs n'ont pas observé la formation de produits de quaternisation après avoir soumis la (*Z*)-déformylgeissoschizine ((*Z*)-déformyl**15**) et la (*Z*)-geissoschizine ((*Z*)-**15**) aux mêmes conditions.<sup>66</sup> Dans la suite de ce manuscrit, la configuration *E* de la liaison double C<sub>19</sub>=C<sub>20</sub> ne sera plus précisée et la (*E*)-geissoschizine ((*E*)-**15**) sera appelée geissoschizine (**15**). Les auteurs sont également parvenus à obtenir la structure de l'ammonium (*N*<sub>4</sub>-PBB-(*E*)-déformyl-**15**) par diffraction aux rayons X (Figure 33).

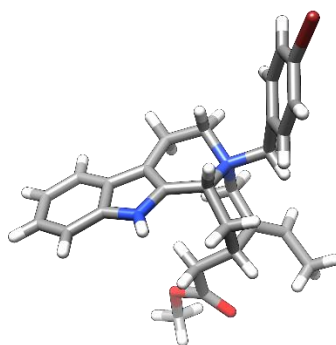


Figure 33 Modèle tridimensionnel illustrant la structure de la (*E*)-déformylgeissoschizine quaternisée obtenue par diffraction aux rayons X

Sur la Figure 33, il est possible de constater que la quaternisation de l'azote aliphatique N<sub>4</sub> contraint la quinolizidine à adopter une conformation *cis*. À la suite de cette observation, nous

<sup>66</sup> *Ibid.*

## Chapitre 2 – Vers le squelette mavacurane

avons donc considéré la possibilité d'alkyler la geissoschizine (**15**) afin de favoriser le couplage du C<sub>16</sub> avec l'azote indolique.

Une étude de modélisation par calcul de structure électronique concernant la comparaison des formes *cis* et *trans*-quinolizidine de la geissoschizine (**15**) sera développée dans la partie

### 2. Essai d'alkylation de l'azote aliphatique sur la geissoschizine

Afin de valider les conditions de Gaich et Eckermann pour l'alkylation de l'azote aliphatique,<sup>67</sup> nous avons testé ces mêmes conditions sur la geissoschizine (**15**) (Figure 34).

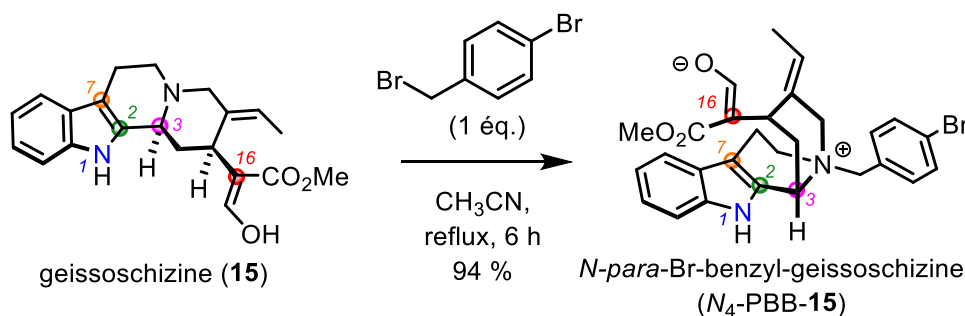


Figure 34 Quaternisation de l'azote aliphatique

La *N*-*para*-Br-benzyl-geissoschizine (*N*<sub>4</sub>-PBB-15) a été obtenue avec 94 % de rendement. Ce composé servira de substrat pour tester les conditions basiques oxydantes pour la cyclisation du C<sub>16</sub> sur le N<sub>1</sub>. Ces essais sont présentés dans la partie suivante.

### 3. Synthèse de la 16-*epi*-pléiocarpamine

Dans les parties précédentes, nous avons vu que :

- la geissoschizine (**15**) (sous forme *trans*-quinolizidine en solution) peut subir une cyclisation *via* l'attaque nucléophile du C<sub>16</sub> sur le N<sub>4</sub> en utilisant des conditions basiques oxydantes avec l'iode et le KHMDS
- pour adopter une conformation *cis*-quinolizidine, la position 4 nécessite d'être alkylée
- les conditions d'alkylation utilisées par Gaich et Eckemann<sup>68</sup> sur la geissoschizine (**15**) sont reproductibles et permettent d'obtenir la *N*-*para*-bromo-benzyl-geissoschizine (*N*<sub>4</sub>-PBB-15) avec un rendement de 94 %.

<sup>67</sup> *Ibid.*

<sup>68</sup> *Ibid.*



## Chapitre 2 – Vers le squelette mavacurane

### 1. Validation des conditions de cyclisation

Grâce à la *N*-*para*-bromo-benzyl-geissoschizine (*N*<sub>4</sub>-PBB-**15**) obtenue en repenant les conditions de Gaich et Eckermann<sup>69</sup>, nous avons pu tester les conditions basiques oxydantes déjà utilisées par notre équipe pour obtenir la 17-*nor*-excelsinidine (**41**) à partir de la geissoschizine (**15**) (Figure 35).<sup>70</sup>

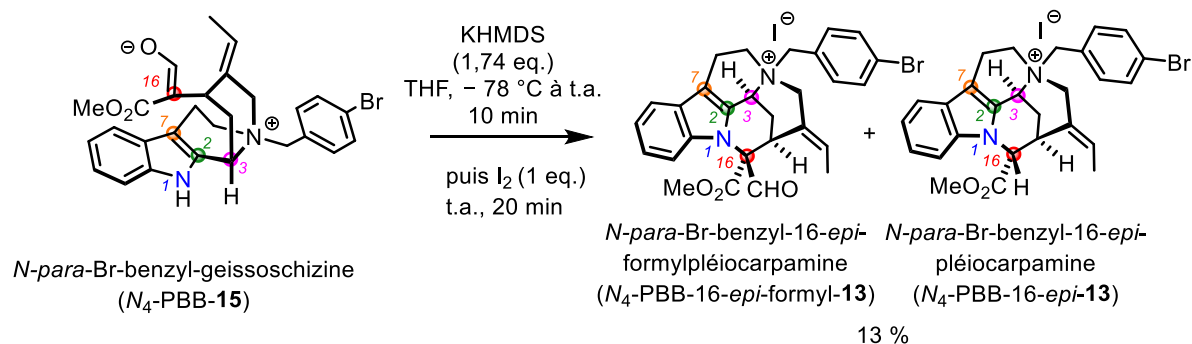


Figure 35 Cyclisation de la *N*-*para*-Br-benzyl-geissoschizine

Lors de cette étape, la *N*-*para*-bromo-benzyl-16-*epi*-formylpléiocarpamine (*N*<sub>4</sub>-PBB-16-*epi*-formyl-**13**) et la *N*-*para*-bromo-benzyl-16-*epi*-pléiocarpamine (*N*<sub>4</sub>-PBB-*epi*-**13**) ont été obtenues. La purification du brut réactionnel nous a permis d'obtenir une fraction A contenant (*N*<sub>4</sub>-PBB-16-*epi*-**13**) seule et une fraction B contenant (*N*<sub>4</sub>-PBB-16-*epi*-formyl-**13**) et (*N*<sub>4</sub>-PBB-16-*epi*-**13**) en mélange, avec un rendement total de 13 %. Après analyse du brut réactionnel par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS), les produits obtenus présentaient des *m/z* identiques à celui des composés cyclisés attendus. Cependant, la régiosélectivité de la cyclisation nécessitait d'être identifiée. En effet, en plus de la formation de la liaison N<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>, la formation de la liaison C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub> pouvait, elle aussi, être attendue. Dans ce deuxième cas, le couplage du C<sub>7</sub> avec le C<sub>16</sub> mènerait à la formation d'une indolénine caractéristique du squelette akuammilane (Figure 36).

<sup>69</sup> *Ibid.*

<sup>70</sup> Maxime JARRET, Victor TURPIN, Aurélien TAP, Jean-François GALLARD, Cyrille KOUKLOVSKY, Erwan POUPON, Guillaume VINCENT et Laurent EVANNO, « Bioinspired Oxidative Cyclization of the Geissoschizine Skeleton for Enantioselective Total Synthesis of Mavacuran Alkaloids », *Angewandte Chemie*, vol. 131, n° 29, 2019, p. 9966-9970.

## Chapitre 2 – Vers le squelette mavacurane

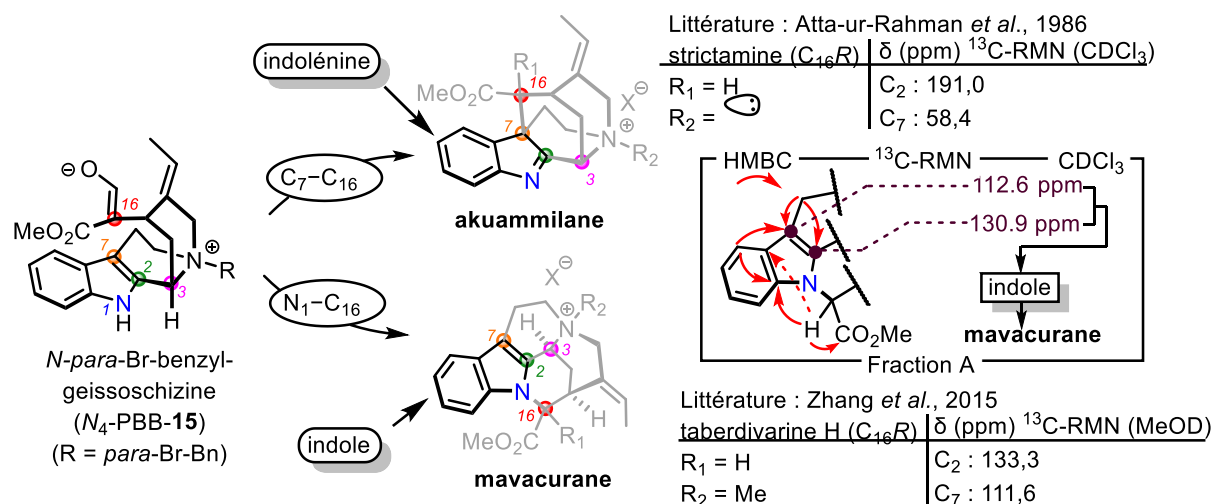


Figure 36 Détermination du type de cyclisation par l'analyse de signaux en RMN

L'analyse de la fraction A par RMN a permis de considérer les valeurs de déplacements du C<sub>2</sub> et du C<sub>7</sub> comme étant semblables à celles observées pour un noyau indole. Nous avons pu ainsi confirmer que le produit déformylé (*N*<sub>4</sub>-PBB-16-*epi*-**13**) présentait un squelette mavacurane. L'analyse de la fraction B par RMN a montré des valeurs de déplacements similaires pour le C<sub>2</sub> et le C<sub>7</sub> du produit formylé (*N*<sub>4</sub>-PBB-16-*epi*-formyl-**13**), confirmant également l'appartenance de son squelette à la famille des mavacuranes.

### 2. Attribution de la configuration du C<sub>16</sub>

Concernant la configuration de C<sub>16</sub>, nous nous sommes basés sur les travaux de Hesse *et al.* afin de savoir laquelle de la pléiocarpamine ou de la 16-*epi*-pléiocarpamine quaternisée ((*N*<sub>4</sub>-PBB-**13**) ou (*N*<sub>4</sub>-PBB-16-*epi*-**13**), respectivement) avait été obtenue à la suite de la cyclisation. En 1964 Hesse et coll. ont décrit les spectres des structures de la pléiocarpamine (**13**) et de la 16-*epi*-pléiocarpamine (16-*epi*-**13**) obtenues par RMN <sup>1</sup>H dans l'acétone deutérée.<sup>71</sup> Il est ressorti de leur étude qu'il est possible de distinguer la pléiocarpamine (**13**) de la 16-*epi*-pléiocarpamine (16-*epi*-**13**) en comparant la valeur de déplacement du H<sub>16</sub> et des protons du groupement -CH<sub>3</sub> de l'ester méthylique (Tableau 1 et Figure 36).

<sup>71</sup> M. HESSE, W. V. PHILIPSBORN, D. SCHUMANN, G. SPITELLER, M. SPITELLER-FRIEDMANN, W. I. TAYLOR, H. SCHMID et P. KARRER, « Die Strukturen von C-Fluorocurin, C-Mavacurin und Pleiocarpamin. 57. Mitteilung über Curare-Alkaloide », *Helvetica Chimica Acta*, vol. 47, n° 3, 1 janvier 1964, p. 878-911.

## Chapitre 2 – Vers le squelette mavacurane

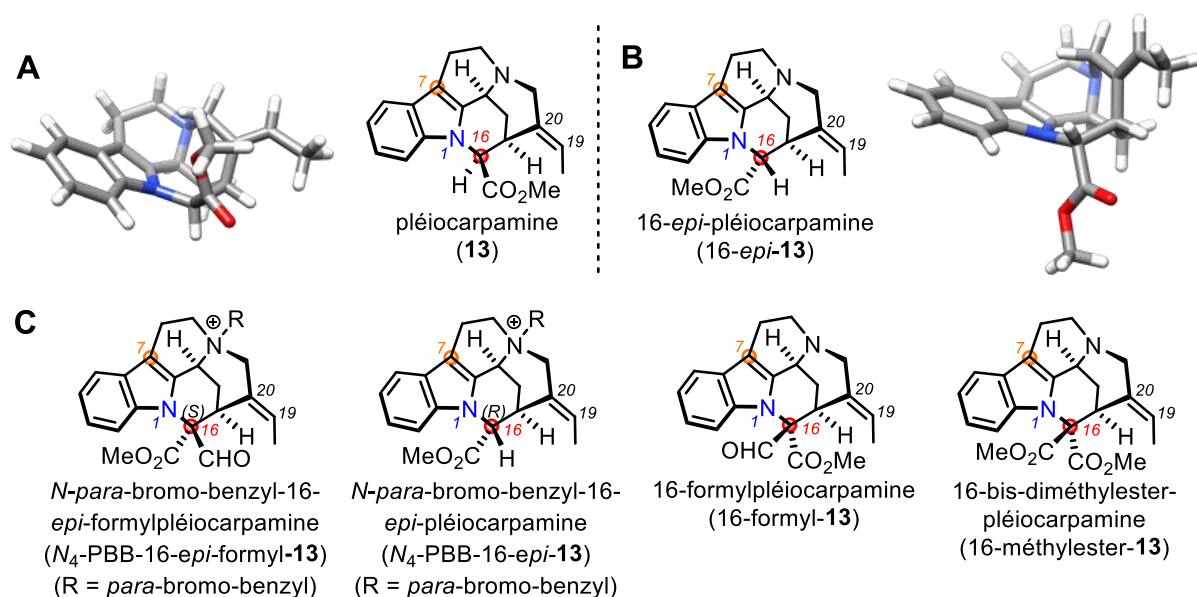


Figure 37. Structures minimisées A. de la pléiocarpamine et B. de la 16-*epi*-pléiocarpamine C. Molécules à squelette mavacurane présentant différentes configuration au niveau du C<sub>16</sub>

Tableau 1 Valeurs des déplacements ( $\delta$  en ppm) en RMN <sup>1</sup>H

Composé	C <sub>16</sub> -H	C <sub>16</sub> -CO <sub>2</sub> Me <sub>1</sub>	C <sub>16</sub> -CHO	C <sub>16</sub> -CO <sub>2</sub> Me <sub>2</sub>
Pléiocarpamine (13) <sup>a72</sup>	5,26	3,60	-	-
16- <i>epi</i> -pléiocarpamine (16- <i>epi</i> -13) <sup>a73</sup>	4,74	3,86	-	-
<i>N</i> - <i>para</i> -bromo-benzyl- <i>epi</i> -pléiocarpamine ( <i>N</i> <sub>4</sub> -PMB-16- <i>epi</i> -13) <sup>b74</sup>	4,68	3,95	-	-
<i>N</i> - <i>para</i> -bromo-benzyl- <i>epi</i> -formylpléiocarpamine ( <i>N</i> <sub>4</sub> -PMB-16- <i>epi</i> -formyl-13) <sup>b75</sup>	-	4,00	9,16	-
16-formylpléiocarpamine (16-formyl-13) <sup>b76</sup>	-	3,53	10,12	-
16-bisméthylester-pléiocarpamine (16-méthylester-13) <sup>b77</sup>	-	3,52	-	3,92

<sup>a</sup>Analyses réalisées dans l'acétone-*d*<sub>6</sub>; <sup>b</sup>analyses réalisées dans le chloroforme-*d*

<sup>72</sup> *Ibid.*

<sup>73</sup> *Ibid.*

<sup>74</sup> JARRET et al., « Bioinspired Divergent Oxidative Cyclizations of Geissoschizine », *op. cit.* (note 59).

<sup>75</sup> *Ibid.*

<sup>76</sup> *Ibid.* ; JARRET et al., « Bioinspired Oxidative Cyclization of the Geissoschizine Skeleton for Enantioselective Total Synthesis of Mavacuran Alkaloids », *op. cit.* (note 70).

<sup>77</sup> JARRET et al., « Bioinspired Divergent Oxidative Cyclizations of Geissoschizine », *op. cit.* (note 59) ; JARRET et al., « Bioinspired Oxidative Cyclization of the Geissoschizine Skeleton for Enantioselective Total Synthesis of Mavacuran Alkaloids », *op. cit.* (note 70).

## Chapitre 2 – Vers le squelette mavacurane

En effet, les auteurs ont proposé que le ou les protons situés en position  $\beta$  par rapport au  $C_{16}$  résonnent à des champs plus élevés en raison du blindage par le système indolique et par la liaison double  $C_{19}=C_{20}$ . Par cette hypothèse, les auteurs ont ainsi expliqué la diminution de la valeur de déplacement du  $H_{16}$  ( $\Delta$  ppm = - 0,52) de l'*epi*-pléiocarpamine (16-*epi*-**13**) par rapport à celle de la pléiocarpamine (**13**), et la diminution de la valeur de déplacement des protons de l'ester méthylique ( $\Delta$  ppm = - 0,26) de la pléiocarpamine (**13**) par rapport à celle de l'*epi*-pléiocarpamine (16-*epi*-**13**). En suivant le même raisonnement, nous avons pu attribuer une configuration 16*S* pour la 16-*epi*-formylpléiocarpamine quaternisée ( $N_4$ -PBB-16-*epi*-formyl-**13**), et une configuration 16*R* pour la 16-*epi*-pléiocarpamine quaternisée ( $N_4$ -PBB-16-*epi*-**13**). Ces observations ont été ensuite confirmées par l'analyse des valeurs de déplacement en RMN  $^1H$  de la 16-formylpléiocarpamine (16-formyl-**13**) et de la 16-*bis*-diméthylester-pléiocarpamine (16-méthylester-**13**) synthétisées par le Dr. Maxime Jarret dans le cadre de la collaboration avec notre équipe (Tableau 1 et Figure 37).<sup>78</sup>

Cet essai a permis :

- la validation de l'hypothèse selon laquelle il est nécessaire que la geissoschizine (**15**) adopte une conformation *cis*-quinolizidine pour se cycliser,
- l'obtention du squelette mavacurane à la suite de cette cyclisation.

### 3. Explication de la stéréosélectivité de l'étape de cyclisation

Concernant la stéréosélectivité de la réaction de cyclisation, nous avons émis l'hypothèse selon laquelle l'obtention de l'épimère 16*S* par rapport à l'épimère 16*R* de la *N*-*para*-bromo-benzyl-16-*epi*-formylpléiocarpamine (16-*epi*-formyl-**13**) est favorisée en raison d'une gêne stérique moins importante lors de rapprochement du  $C_{16}$  et du  $N_1$  pour la formation de l'épimère 16*S*. En effet, le positionnement de l'ester méthylique en position  $\beta$  par rapport au  $C_{16}$  n'est pas favorisé lors de la cyclisation, en raison de la gêne stérique provoquée par les interactions entre le groupement méthyle de l'ester méthylique et la face concave du motif indole-*cis*-quinolizidine (Figure 38).

---

<sup>78</sup> JARRET et al., « Bioinspired Divergent Oxidative Cyclizations of Geissoschizine », *op. cit.* (note 59) ; JARRET et al., « Bioinspired Oxidative Cyclization of the Geissoschizine Skeleton for Enantioselective Total Synthesis of Mavacuran Alkaloids », *op. cit.* (note 70).

## Chapitre 2 – Vers le squelette mavacurane

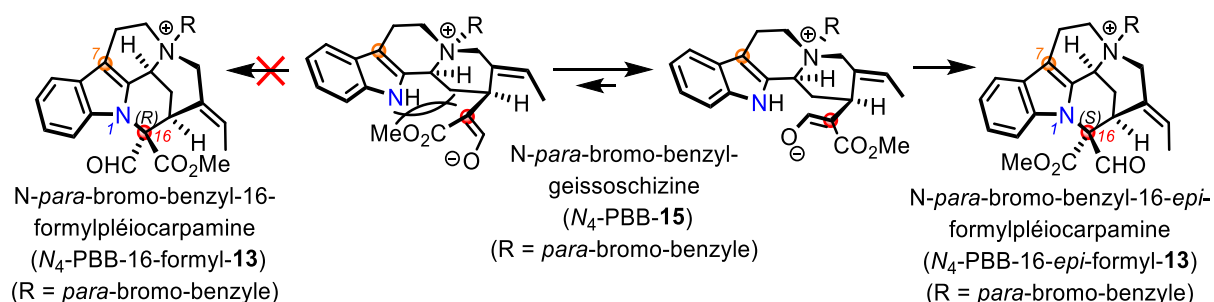


Figure 38 Explication de la sélectivité de la cyclisation menant à la formation de l'épimère 16*S* de la 16-formylpléiocarpamine quaternisée

En plus du composé ( $N_4$ -PBB-16-*epi*-formyl-13) comportant un groupement formyle, la molécule obtenue de façon majoritaire après purification a été le composé déformylé ( $N_4$ -PBB-16-*epi*-13). Pour expliquer ce phénomène, nous avons proposé l'hypothèse selon laquelle la réaction de déformylation avait lieu durant l'étape de traitement aqueux du milieu réactionnel. Au cours de cette déformylation, la forme énolate (énolate- $N_4$ -PBB-13) est en équilibre avec la forme carbanion ( $C_{16}$ -carbanion- $N_4$ -PBB-13) (Figure 39). Si l'on considère que la protonation du carbanion ( $C_{16}$ -carbanion- $N_4$ -PBB-13) se fait en conditions thermodynamiques,<sup>79</sup> celle-ci est régie par la stabilité relative des produits finaux de la réaction.

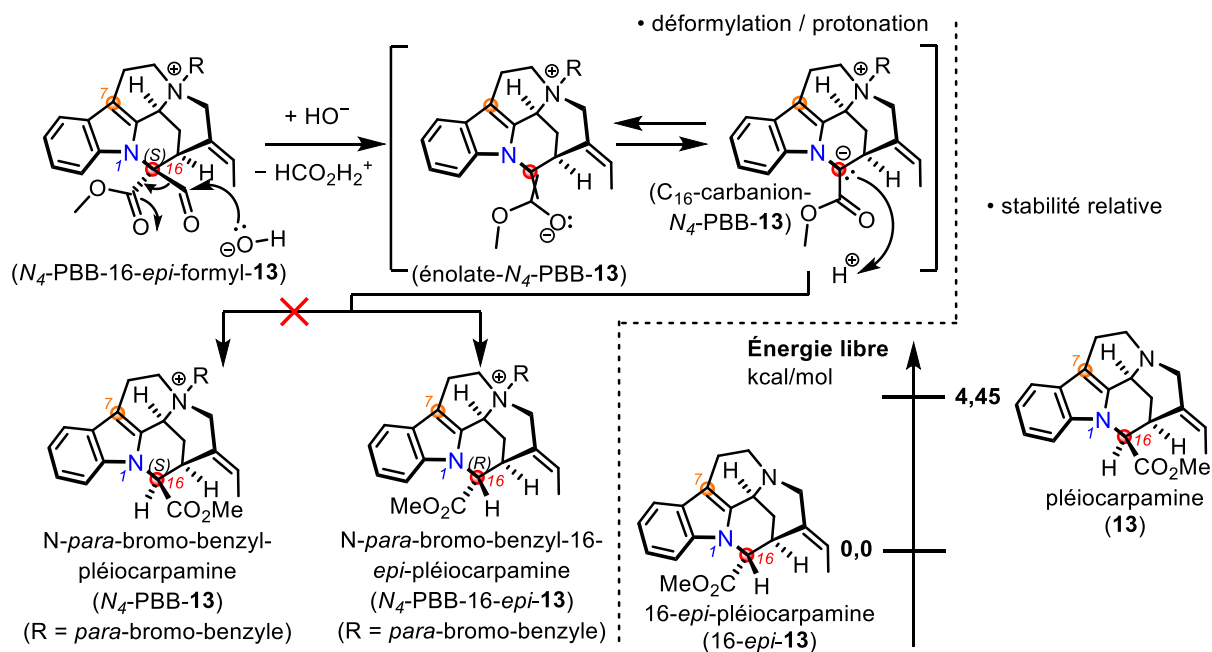


Figure 39 Sélectivité de la protonation et stabilité relative de la pléiocarpamine avec l'*epi*-pléiocarpamine

<sup>79</sup> Tina L. AMYES et John P. RICHARD, « Determination of the p  $K_a$  of Ethyl Acetate: Brønsted Correlation for Deprotonation of a Simple Oxygen Ester in Aqueous Solution », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 118, n° 13, janvier 1996, p. 3129-3141.

## Chapitre 2 – Vers le squelette mavacurane

La reprotonation du carbanion (C<sub>16</sub>-carbanion-N<sub>4</sub>-PBB-**13**) peut, en théorie, mener à la formation de l'analogue quaternisé de la pléiocarpamine (N<sub>4</sub>-PBB-**13**) et à celle de son épimère en C16 (N<sub>4</sub>-PBB-16-*epi*-**13**). Cependant, la formation de l'analogue quaternisé de la pléiocarpamine n'a pas été observée. Après avoir effectué des calculs de minimisation de structure électronique de la pléiocarpamine (**13**) et de l'*epi*-pléiocarpamine (16-*epi*-**13**), nous avons pu constater que l'*epi*-pléiocarpamine était relativement plus stable de 4,45 kcal/mol (Figure 39). Transposée aux structures quaternisées des ammoniums (N<sub>4</sub>-PBB-**13**) et (N<sub>4</sub>-PBB-16-*epi*-**13**), cette différence de stabilité relative permettrait d'expliquer l'obtention de la forme *epi* lors de la reprotonation de l'énolate (énolate-N<sub>4</sub>-PBB-**13**) dans des conditions de reprotonation thermodynamiques.

### 4. Utilisation du groupement PMB pour la quaternisation de l'azote aliphatique

Afin de faciliter la déprotection de l'azote aliphatique pour obtenir la 16-*epi*-pléiocarpamine (16-*epi*-**13**), nous avons choisi d'utiliser le groupement *para*-méthoxybenzyle (PMB) plutôt que le groupement *para*-bromo-benzyle (PBB) pour quaterniser le N<sub>4</sub> (Figure 40). En effet, le PBB étant difficilement éliminable que le PMB.

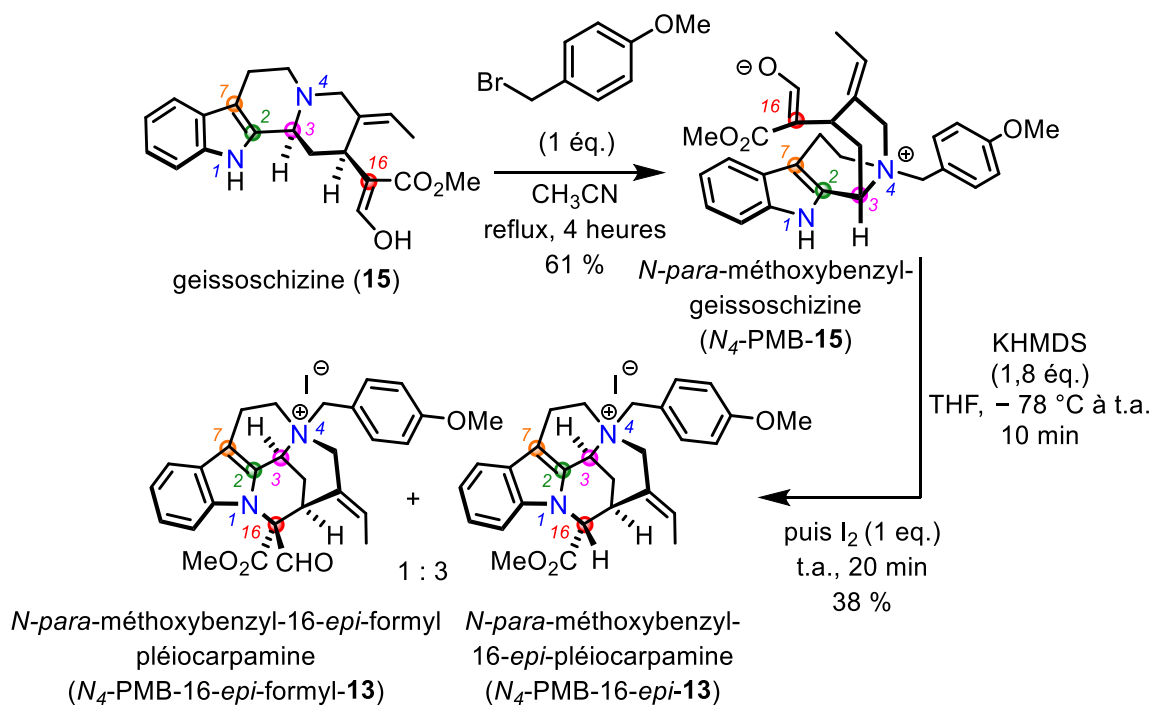


Figure 40 Quaternisation et cyclisation de la geissoschizine comportant un groupement *para*-méthoxybenzyle

## Chapitre 2 – Vers le squelette mavacurane

Après avoir appliqué les mêmes conditions vues précédemment pour quaterniser et cycliser la geissoschizine (**15**), les molécules (*N*<sub>4</sub>-PMB-16-*epi*-**13**) et (*N*<sub>4</sub>-PMB-16-*epi*-formyl-**13**) ont été obtenues. La purification du brut réactionnel nous a permis d'obtenir une fraction A contenant *N*<sub>4</sub>-PMB-16-*epi*-**13** seule et une fraction B contenant *N*<sub>4</sub>-PMB-16-*epi*-**13** et *N*<sub>4</sub>-PMB-16-*epi*-formyl-**13** en mélange, avec un rendement total de 38 %. Après analyse du brut réactionnel par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS), les produits obtenus présentaient des *m/z* identiques à celui des composés cyclisés attendus. De la même façon que pour les substances à squelette mavacurane vues dans la partie précédente (p. 49), l'analyse des valeurs de déplacements en RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C a permis de confirmer l'appartenance des ammoniums quaternaires (*N*<sub>4</sub>-PMB-16-*epi*-**13**) et (*N*<sub>4</sub>-PMB-16-*epi*-formyl-**13**) à la famille des mavacuranes et plus particulièrement à la série « *epi*-pléiocarpamine ». En effet, et selon le même raisonnement, les valeurs de déplacement en RMN <sup>1</sup>H du H<sub>16</sub> de la *N*<sub>4</sub>-PMB-16-*epi*-pléiocarpamine (*N*<sub>4</sub>-PMB-16-*epi*-**13**) et le proton aldéhydique de la *N*<sub>4</sub>-PMB-16-*epi*-formylpléiocarpamine (*N*<sub>4</sub>-PMB-16-*epi*-formyl-**13**) correspondent à celle de proton situé en position β par rapport au C<sub>16</sub>.

Afin d'obtenir la 16-*epi*-pléiocarpamine (16-*epi*-**13**) avec le N<sub>4</sub> sous forme tertiaire, nous avons étudié différentes conditions permettant de soustraire le groupement PMB. Pour cela, nous avons testé différentes conditions.

Dans un premier temps, l'utilisation de la 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (ou DDQ) connue pour son utilisation dans la déprotection d'alcool protégé pour un groupement PMB développée par Oikawa *et al.*<sup>80</sup> (Figure 41).

---

<sup>80</sup> Yuji OIKAWA, Tadao YOSHIOKA et Osamu YONEMITSU, « Specific removal of *o*-methoxybenzyl protection by DDQ oxidation. », *Tetrahedron Letters*, vol. 23, n° 8, 1 janvier 1982, p. 885-888.

## Chapitre 2 – Vers le squelette mavacurane

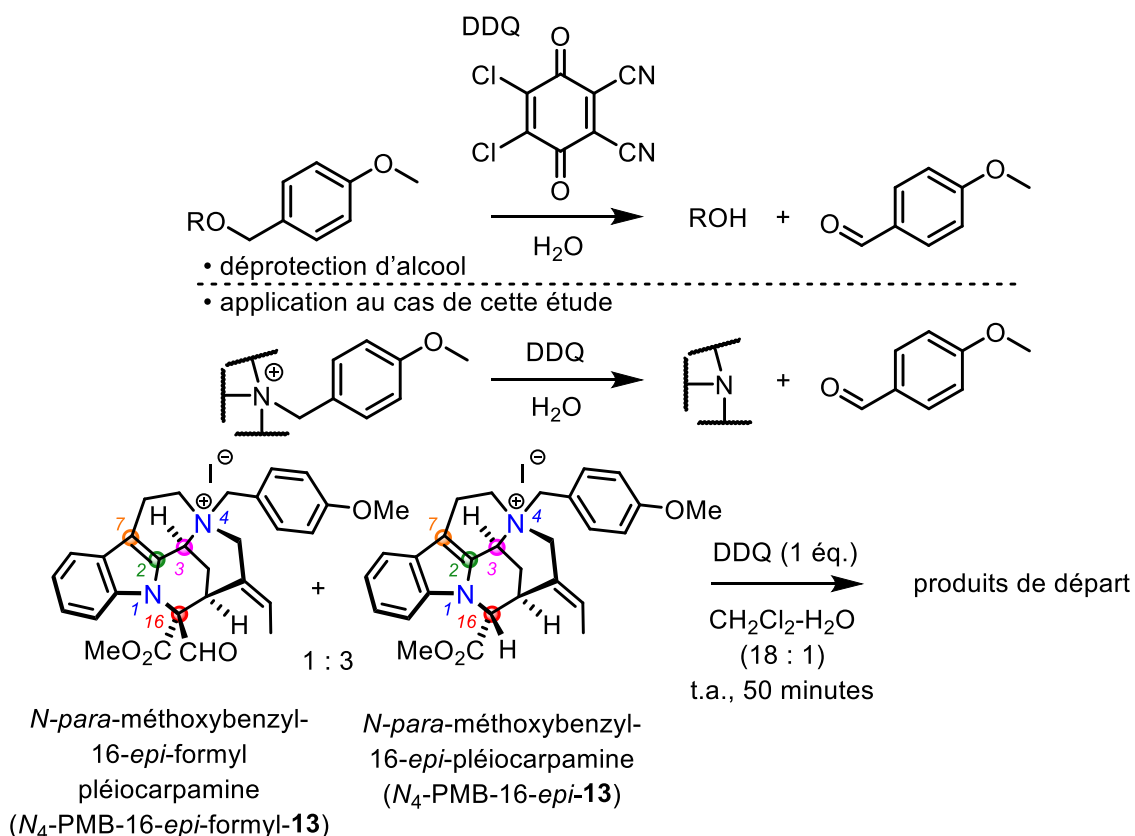


Figure 41 Tentative de déprotection de l'azote aliphatique avec la DDQ

Pour des raisons relatives à la faible quantité de substrat en notre possession, nous avons choisi de réaliser cet essai de déprotection sur le lot correspondant au mélange des ammoniums quaternaires (*N*<sub>4</sub>-PMB-16-*epi*-**13**) et (*N*<sub>4</sub>-PMB-16-*epi*-formyl-**13**). À la suite de l'essai, l'analyse du mélange réactionnel par *LC-MS* n'a pas permis de détecter la formation des produits attendus. En revanche, la détection sur le chromatogramme des pics correspondant aux produits de départ nous a amenés à conclure que ceux-ci n'avaient pas réagi.

- L'iodure de triméthylsilyle (TMSI) dont l'utilisation dans la désalkylation d'éther a déjà été décrite,<sup>81</sup> notamment par Gedge *et al.* pour la déméthylation de phénols<sup>82</sup> (Figure 42).

<sup>81</sup> William C. GROUTAS et David FELKER, « Synthetic Applications of Cyanotrimethylsilane, Iodotrimethylsilane, Azidotrimethylsilane, and Methylthiotrimethylsilane », *Synthesis*, vol. 1980, n° 11, 1980, p. 861-868 ; George A. OLAH et Subhash C. NARANG, « Iodotrimethylsilane—a versatile synthetic reagent », *Tetrahedron*, vol. 38, n° 15, 1 janvier 1982, p. 2225-2277.

<sup>82</sup> David R. GEDGE, Gerald PATTENDEN et Anthony G. SMITH, « New syntheses of pulvinic acids via reformatsky-type reactions with aryl-methoxymaleic anhydrides », *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, vol. 0, n° 0, 1986, Royal Society of Chemistry, p. 2127-2131.



## Chapitre 2 – Vers le squelette mavacurane

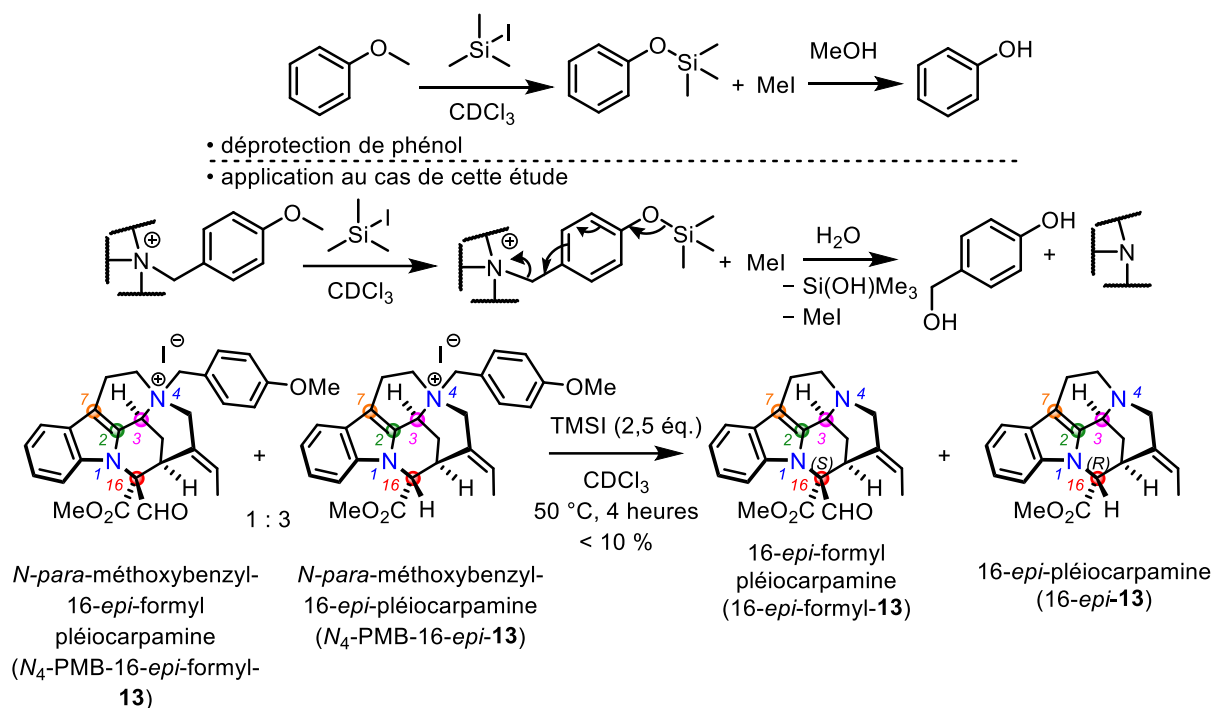


Figure 42 Tentative de déprotection de l'azote aliphatique avec le TMSI

L'analyse du brut réactionnel par chromatographie couplée à la spectrométrie de masse (*LC-MS*) a montré des pics présentant des rapports *m/z* correspondant aux produits attendus (16-*epi*-13) et (16-*epi*-formyl-13). Après purification par *HPLC*, l'analyse de l'échantillon par RMN <sup>1</sup>H dans le CDCl<sub>3</sub> a montré la présence d'un signal correspondant à un proton aldéhydique à 9.13 ppm. Un tel déplacement est caractéristique de la position β du groupement aldéhyde au niveau du C<sub>16</sub> de la 16-*epi*-formylpléiocarpamine (16-*epi*-formyl-13). La déformylation spontanée de la 16-*epi*-formylpléiocarpamine (16-*epi*-formyl-13) durant le traitement du milieu réactionnel a conduit à la formation de la 16-*epi*-pléiocarpamine (16-*epi*-13) avec un rendement inférieur à 10 %.

Par la suite, et dans le cadre de la collaboration avec notre équipe, le travail du Dr. Maxime Jarret a permis de mettre point une déprotection plus efficace du groupement PMB en utilisant le tribromure de bore BBr<sub>3</sub> (Figure 43).

## Chapitre 2 – Vers le squelette mavacurane

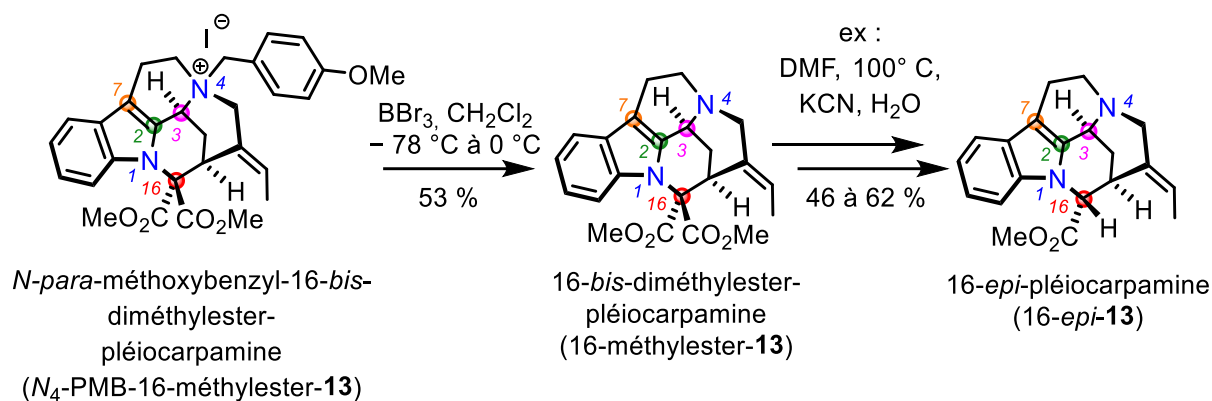


Figure 43 Déprotection de l'azote aliphatique avec le  $BBr_3$  et synthèse de l'*epi*-pleiocarpamine (Travaux de Jarret et coll.)

Cette méthode de déprotection a permis d'obtenir le diester (16-méthylester-**13**) avec un rendement de 53 %. Différentes conditions réactionnelles ont ensuite été testées au départ de ce diester (16-méthylester-**13**),<sup>83</sup> permettant d'obtenir la 16-*epi*-pleiocarpamine (16-*epi*-**13**) avec des rendements allant de 46 % (deux étapes) à 62 % (deux étapes). Le détail de l'une de ces réactions (DMF à 100° C, KCN, H<sub>2</sub>O) est présenté dans les parties expérimentales de ce manuscrit (p. 223).

### 5. Synthèse totale de la (±)-pleiocarpamine : travaux de l'équipe de Takayama

Durant le travail de cette thèse, la synthèse totale de la (±)-pleiocarpamine a été réalisée par l'équipe de Takayama<sup>84</sup>. Pour cela, les auteurs ont obtenu le squelette mavacurane de la (±)-pleiocarpamine (**13**) à partir de la cyclisation du squelette corynane de la (±)-geissoschizine (**15**) en utilisant également un couplage du N<sub>1</sub>-C<sub>16</sub> comme étape clé (Figure 44).

<sup>83</sup> JARRET et al., « Bioinspired Oxidative Cyclization of the Geissoschizine Skeleton for Enantioselective Total Synthesis of Mavacuran Alkaloids », *op. cit.* (note 70).

<sup>84</sup> Keigo SATO, Noriyuki KOGURE, Mariko KITAJIMA et Hiromitsu TAKAYAMA, « Total Syntheses of Pleiocarpamine, Normavacurine, and C-Mavacurine », *Organic Letters*, vol. 21, n° 9, 3 mai 2019, American Chemical Society, p. 3342-3345.

## Chapitre 2 – Vers le squelette mavacurane

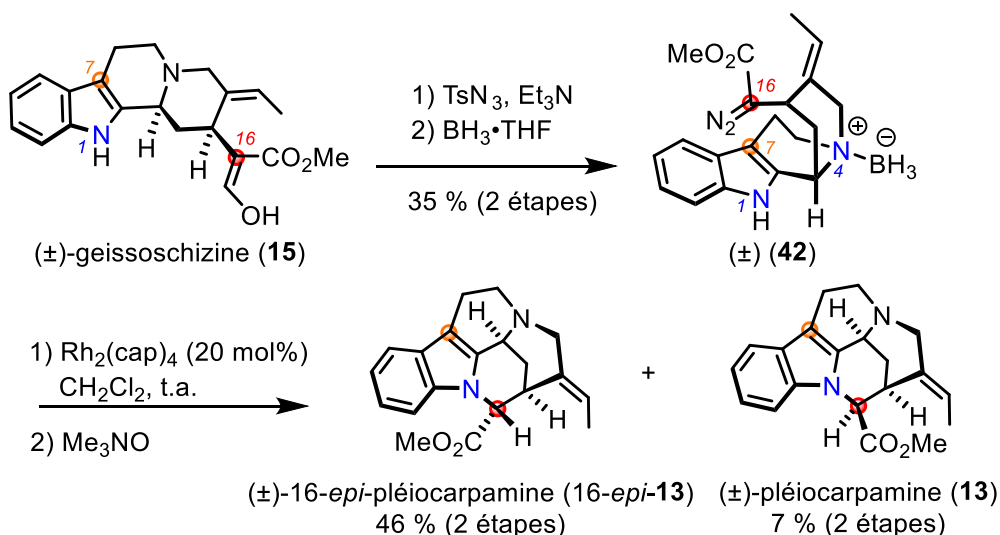


Figure 44 Synthèse totale de la (±)-pléiocarpamine par Takayama et son équipe

Dans cette synthèse, Takayama et son équipe ont mis en place une approche similaire à celle développée dans ce manuscrit avec la quaternisation de l'azote aliphatique par un groupement borane permettant le maintien de la (±)-geissoschizine (**15**) dans une conformation *cis*-quinolizidine. Contrairement à une approche basée sur une cyclisation oxydante, les auteurs ont choisi d'activer la position 16 en y incorporant un groupement diazo. Cette modification a permis de rendre le C<sub>16</sub> électrophile, facilitant ainsi son attaque par l'azote indolique.

Avec cette approche, Takayama et coll. ont réussi à obtenir la pléiocarpamine (**13**), mais comme produit minoritaire et par une synthèse racémique. Parallèlement au travail de notre équipe, les auteurs ont également confirmé que la geissoschizine (**15**) nécessitait d'arborer une conformation *cis*-quinolizidine pour permettre la formation de la liaison N<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>. Leur approche diffère néanmoins de la nôtre concernant la nature du couplage N<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>. En effet, en modifiant les substituants du C<sub>16</sub>, la réactivité du composé diazo (**42**) est rendue différente de celle de la geissoschizine (**15**). Cela ne permet pas une approche de synthèse bioinspirée pour la compréhension de la cyclisation de la geissoschizine (**15**) *in vivo*.

### 3. Discussion : vers la synthèse de la pléiocarpamine à partir de l'*epi*-pléiocarpamine

Au cours de ce chapitre, différents éléments relatifs à la cyclisation de la geissoschizine (**15**) ont été apportés (Figure 45) :



## Chapitre 2 – Vers le squelette mavacurane

structure minimisée (*DFT*) de la forme (*E*) de l'espèce énolate a été choisie pour illustrer cette proposition (Figure 47).

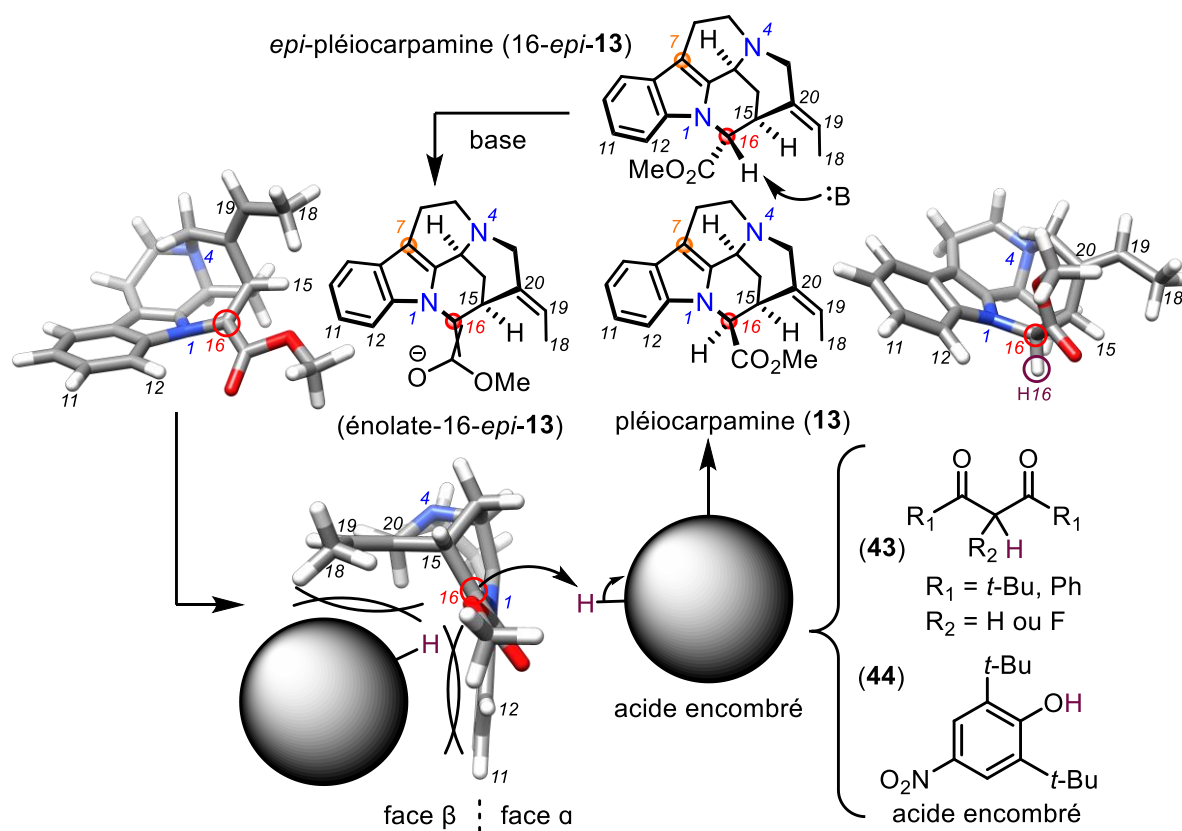


Figure 47 Utilisation d'un acide encombré pour protoner la face  $\alpha$  de l'énolate

Pour que la protonation ne se fasse pas sur la face  $\beta$ , nous proposons l'utilisation séquentielle d'une base forte (exemple : KHMDS) puis d'un acide encombré (exemple : dicétone (**43**) ou phénol (**44**)) en proportions stœchiométriques. La base conjuguée de cet acide ne devra pas être en mesure de déprotoner la pléiocarpamine (**13**) nouvellement formée. Cette nouvelle stratégie permettrait d'accéder à la pléiocarpamine (**13**) à partir de la geissoschizine (**15**) par une synthèse asymétrique.

### Chapitre 3 – Réactivité de la Polyneuridine aldéhyde

Dans le cadre du travail portant sur l'approvisionnement en geissoschizine (**15**) pour la réalisation de couplage oxydant, il nous est apparu que la polyneuridine aldéhyde (**24**) pouvait être un bon substrat candidat à partir duquel (**15**) pourrait être obtenue. Dans ce contexte, nous avons décidé de soumettre la polyneuridine aldéhyde (**24**), présente en quantité au laboratoire, à diverses conditions chimiques.

Le travail portant sur la réactivité de la polyneuridine aldéhyde a fait l'objet d'un article paru en 2020 dans *European Journal of Organic Chemistry*.<sup>85</sup> Une traduction complète de cette publication est fournie directement à la suite.

#### 1. Synoptique

La polyneuridine aldéhyde (**24**) est un intermédiaire biosynthétique clé dans la famille des alcaloïdes indolomonoterpéniques. Cette molécule représente un premier pivot de biosynthèse vers les alcaloïdes indolomonoterpéniques en série sarpagane, et est également le précurseur de molécules de type ajmalane et alstophyllane. Suite à la récente description de la polyneuridine aldéhyde, la réactivité chimique de ce composé d'intérêt biosynthétique présumé a ici été explorée. La formation « rétrobiomimétique » d'alcaloïdes en série corynane (e. g. geissoschizine (**15**)) et la synthèse biomimétique de la quebrachidine, précurseur biosynthétique des alcaloïdes indolomonoterpéniques affiliés aux ajmalanes, ont été réalisées au titre de ce travail. De plus, une réaction intramoléculaire inhabituelle de type carbonyl-ène impliquant le noyau indole a permis d'atteindre un squelette polycyclique original.

#### 2. Introduction

Les alcaloïdes indolomonoterpéniques représentent une grande classe de substances naturelles comportant plus de 3000 membres dérivant toutes d'un précurseur commun : la strictosidine (**2**).<sup>86</sup> En aval, un nombre relativement limité de dérivés précoces diverge pour

---

<sup>85</sup> Victor TURPIN, Erwan POUPON, Jean-Christophe JULLIAN et Laurent EVANNO, « Biosynthetically Relevant Reactivity of Polyneuridine Aldehyde », *European Journal of Organic Chemistry*, vol. 2020, n° 45, 2020, p. 6989-6991.

<sup>86</sup> László F. SZABÓ, « Rigorous Biogenetic Network for a Group of Indole Alkaloids Derived from Strictosidine », *Molecules*, vol. 13, n° 8, 27 août 2008, p. 1875-1896.

## Chapitre 3 – Polyneuridine aldéhyde

donner naissance à la grande diversité des armatures d'alcaloïdes indolomonoterpéniques.<sup>87</sup> Ainsi, des chemins réactionnels divergents mènent à la large diversité de squelette rencontrée au sein de cette famille d'alcaloïdes (Figure 48).

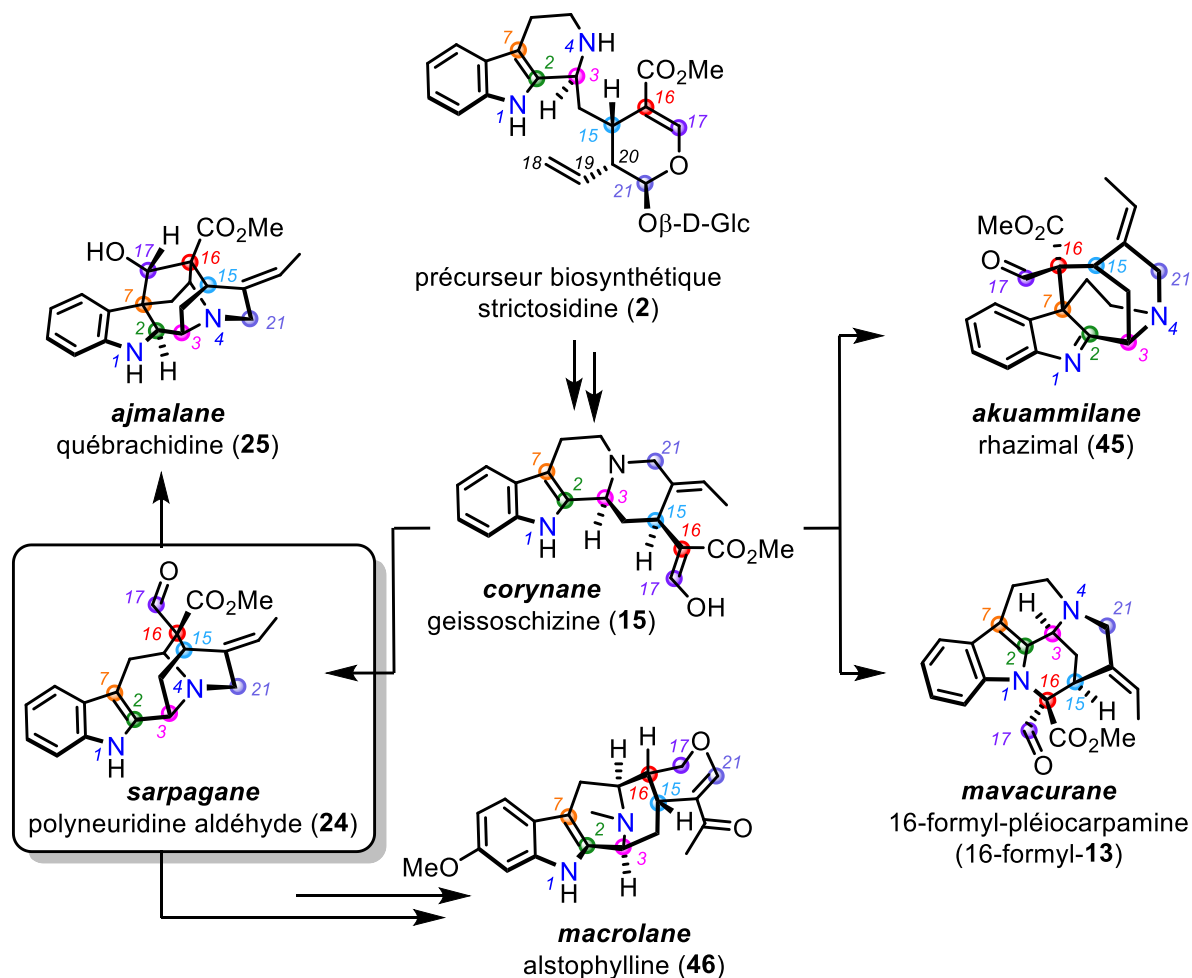


Figure 48 Place de la polyneuridine aldéhyde dans les voies de biosynthèse

Au départ de la geissoschizine (**15**) (squelette corynane),<sup>88</sup> des couplages oxydants intramoléculaires peuvent notamment donner naissance aux akuammilanes,<sup>89</sup> aux

<sup>87</sup> Richard B. HERBERT, « Structural and Biosynthetic Relationships », in *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, [s.l.] : John Wiley & Sons, Ltd, 1983, p. 1-46. URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9780470186954.ch1>. Consulté le 24 novembre 2020 ; Sarah E. O'CONNOR et Justin J. MARESH, « Chemistry and biology of monoterpene indole alkaloid biosynthesis », *Natural Product Reports*, vol. 23, n° 4, 2006, p. 532-547.

<sup>88</sup> TAKAYAMA et al., *op. cit.* (note 63).

<sup>89</sup> Ruben ECKERMANN et Tanja GAICH, « The Akuammiline Alkaloids; Origin and Synthesis », *Synthesis*, vol. 45, n° 20, octobre 2013, p. 2813-2823.

## Chapitre 3 – Polyneuridine aldéhyde

mavacuranes<sup>90</sup> et aux sarpaganes.<sup>91,92</sup> Concernant ce dernier groupe, la polyneuridine aldéhyde (**24**) en est le premier précurseur biosynthétique. Cette molécule est obtenue suite à une réaction de Mannich intramoléculaire établissant la liaison C<sub>5</sub>–C<sub>16</sub>. Le clivage ultérieur des liaisons C<sub>7</sub>–C<sub>17</sub> ou N<sub>4</sub>–C<sub>21</sub> sont respectivement de nature à donner accès aux squelettes ajmalane<sup>93, 94</sup> et macrolane.<sup>95</sup> La polyneuridine aldéhyde (**24**) n'a été isolée au départ d'une plante qu'à une seule occasion<sup>96</sup> et ayant récemment décrit au laboratoire l'ensemble de ses caractéristiques spectrales,<sup>97</sup> nous avons ici souhaité explorer la réactivité de cette molécule.

### 3. Résultats et Discussion

En marge de nos travaux portant sur la synthèse bioinspirée de dérivés de type mavacurane,<sup>98</sup> nous avons souhaité étudier la possibilité de convertir la polyneuridine aldéhyde en son précurseur de biosynthèse supposé, la geissoschizine (**15**), par un procédé « rétrobiomimétique » (Figure 49).

---

<sup>90</sup> JARRET et al., « Bioinspired Oxidative Cyclization of the Geissoschizine Skeleton for the Total Synthesis of (–)-17-nor-Excelsinidine », *op. cit.* (note 59) ; JARRET et al., « Bioinspired Oxidative Cyclization of the Geissoschizine Skeleton for Enantioselective Total Synthesis of Mavacuran Alkaloids », *op. cit.* (note 70).

<sup>91</sup> E. O'CONNOR et J. MARESH, *op. cit.* (note 87).

<sup>92</sup> M. F. BARTLETT, B. F. LAMBERT, H. M. WERBLOOD et W. I. TAYLOR, « Rauwolfia Alkaloids. XLIII.1 A Facile Ring Closure of Deoxyajmalal-A to Deoxyajmaline », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 85, n° 4, 1 février 1963, American Chemical Society, p. 475-477 ; Eugene E. VAN TAMELEN et L. K. OLIVER, « Biogenetic-type total synthesis of ajmaline », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 92, n° 7, 1 avril 1970, American Chemical Society, p. 2136-2137 ; Thu-Thuy T. DANG, Jakob FRANKE, Ines Soares Teto CARQUEIJEIRO, Chloe LANGLEY, Vincent COURDAVAULT et Sarah E. O'CONNOR, « Sarpagan bridge enzyme has substrate-controlled cyclization and aromatization modes », *Nature Chemical Biology*, 25 juin 2018, p. 1 ; Anja BAYER, Xueyan MA et Joachim STÖCKIGT, « Acetyltransfer in natural product biosynthesis—functional cloning and molecular analysis of vinorine synthase », *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, vol. 12, n° 10, 15 mai 2004, p. 2787-2795 ; Liuqing YANG, Marco HILL, Meitian WANG, Santosh PANIKAR et Joachim STÖCKIGT, « Structural Basis and Enzymatic Mechanism of the Biosynthesis of C9- from C10-Monoterpenoid Indole Alkaloids », *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 48, n° 28, 2009, p. 5211-5213 ; Fangrui WU, Petra KERČMAR, Chenggui ZHANG et Joachim STÖCKIGT, « Chapter One - Sarpagan-Ajmalan-Type Indoles: Biosynthesis, Structural Biology, and Chemo-Enzymatic Significance », in Hans-Joachim KNÖLKER (dir.), *The Alkaloids: Chemistry and Biology*, [s.l.] : Academic Press, 1 janvier 2016 (vol. 76), p. 1-61. URL : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1099483115000255>. Consulté le 22 juillet 2020.

<sup>93</sup> BARTLETT et al., *op. cit.* (note 92) ; VAN TAMELEN et OLIVER, *op. cit.* (note 92) ; DANG et al., *op. cit.* (note 92) ; BAYER et al., *op. cit.* (note 92) ; YANG et al., *op. cit.* (note 92) ; WU et al., *op. cit.* (note 92).

<sup>94</sup> E. O'CONNOR et J. MARESH, *op. cit.* (note 87).

<sup>95</sup> *Ibid.*

<sup>96</sup> J. A. JOULE, M. OHASHI, B. GILBERT et Carl DJERASSI, « Alkaloids studies—LIII: The structures of nine new alkaloids from *Aspidosperma dasycarpon* A. DC. », *Tetrahedron*, vol. 21, n° 7, 1 janvier 1965, p. 1717-1734.

<sup>97</sup> AHAMADA et al., *op. cit.* (note 50).

<sup>98</sup> JARRET et al., « Bioinspired Oxidative Cyclization of the Geissoschizine Skeleton for the Total Synthesis of (–)-17-nor-Excelsinidine », *op. cit.* (note 59) ; JARRET et al., « Bioinspired Oxidative Cyclization of the Geissoschizine Skeleton for Enantioselective Total Synthesis of Mavacuran Alkaloids », *op. cit.* (note 70).



## Chapitre 3 – Polyneuridine aldéhyde

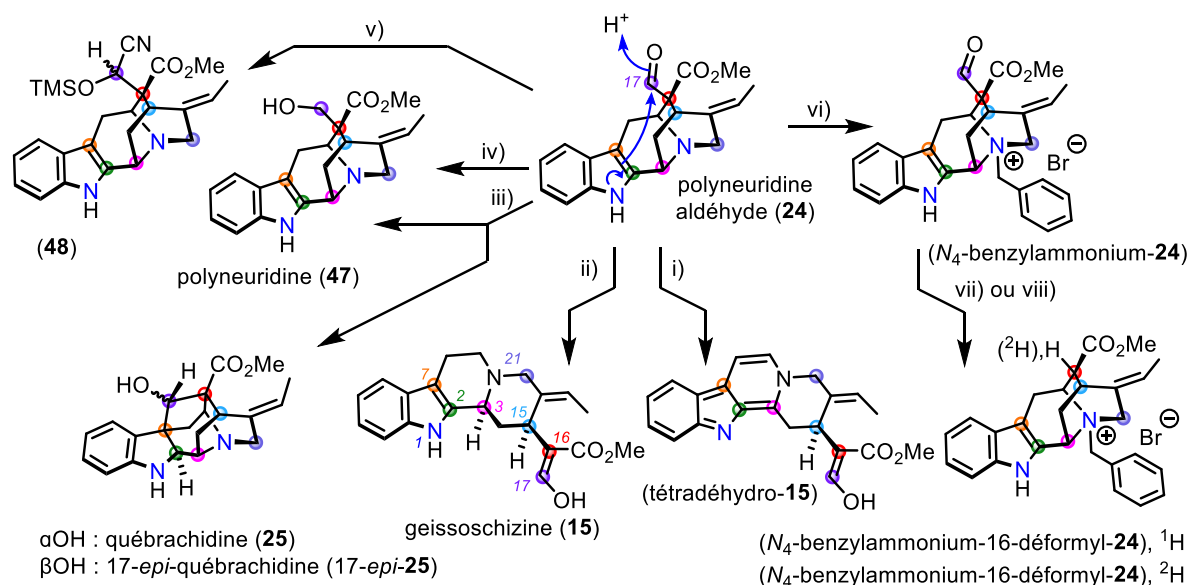


Figure 49 Conditions réactionnelles : i) AcOH, 65 °C (74 %); ii) SmI<sub>2</sub>, THF (15 %); iii) NaBH<sub>3</sub>CN, AcOH, (25: 40 %, 47: 20 %, 17-*epi*-25: 20 %); iv) NaBH<sub>4</sub>, MeOH (80 %); v) TMSCN, CHCl<sub>3</sub> (60 %); vi) BnBr, CH<sub>3</sub>CN (95 %); vii) CH<sub>3</sub>OH (60 %); viii) C(2H)<sub>3</sub>O(2H) (67 %).

Pour cela, la polyneuridine aldéhyde (24) a été traitée par l'acide acétique sous agitation à 65°C, pour donner la tétradéhydrogeissoschizine (tétradéhydro-15) avec un rendement de 75 %.<sup>99</sup> Les différentes tentatives de réduction de la tétradéhydrogeissoschizine (tétradéhydro-15) (par NaBH<sub>4</sub>, NaBH<sub>3</sub>CN) n'ont pas permis d'obtenir la geissoschizine (15). Le traitement de la polyneuridine aldéhyde (24) par l'iodure de samarium, inspiré par les travaux de Ye et Zhai qui ont appliqué cette stratégie à la fragmentation de malonates α-aminométhylés,<sup>100</sup> a permis d'atteindre la geissoschizine (15) avec un rendement non reproductible de 15 %.

Une seconde partie de ce travail a consisté à se pencher sur la réduction de la polyneuridine aldéhyde (24). En premier lieu, la réduction de (24) par NaBH<sub>4</sub> dans le méthanol a exclusivement généré de la polyneuridine (47), tandis que l'utilisation de NaBH<sub>3</sub>CN dans l'acide acétique a essentiellement permis d'obtenir des molécules appartenant à la série des ajmalanes, par la création d'une liaison C<sub>7</sub>-C<sub>17</sub>. La québrachidine (25), la 17-*epi*-québrachidine (17-*epi*-72) et la polyneuridine (47) ont ainsi été obtenues avec des rendements respectifs de

<sup>99</sup> Oliver WACHSMUTH et Rudolf MATUSCH, « Anhydronium bases from *Rauvolfia serpentina* », *Phytochemistry*, vol. 61, n° 6, 1 novembre 2002, p. 705-709 ; Fandong KONG, Qingyun MA, Shengzhuo HUANG, Shuang YANG, Linran FU, Liman ZHOU, Haofu DAI, Zhifang YU et Youxing ZHAO, « Tetracyclic indole alkaloids with antinematode activity from *Uncaria rhynchophylla* », *Natural Product Research*, vol. 31, n° 12, 18 juin 2017, Taylor & Francis, p. 1403-1408.

<sup>100</sup> Xu et al., *op. cit.* (note 49).

## Chapitre 3 – Polyneuridine aldéhyde

40, 20 et 20 %. Ces dernières transformations avancent un plausible mécanisme de formation de la québrachidine (**25**) comme précurseur des alcaloïdes de type ajmalane.<sup>101</sup>

Pour évaluer la réactivité de la fonction aldéhydique de la polyneuridine aldéhyde (**24**), cette molécule a été soumise à l'action de différents nucléophiles. Le traitement par TMSCN de la polyneuridine aldéhyde (**24**) a permis d'obtenir la cyanhydrine *O*-silylée **48**. Contrairement à la polyneuridine aldéhyde (**24**) qui se décompose rapidement en solution, la cyanhydrine *O*-silylée (**48**) peut être conservée plusieurs jours en solution et ne se dégrade pas lors de l'étape de purification par chromatographie. En prévision d'autres réactions, et afin d'éviter un processus concurrent de *retro*-Mannich et d'oxydation ultérieure, l'azote aliphatique de la polyneuridine aldéhyde (**24**) a pu être quaternisé pour engendrer le dérivé benzylammonium (*N*<sub>4</sub>-benzylammonium-**24**). Ce composé se déformyle spontanément dans le méthanol pour donner le dérivé stable *N*<sub>4</sub>-benzylammonium-16-déformyl-**24**. Le méthanol du solvant lui-même est la source de protons en α de la liaison ester, comme l'indique la formation de *N*<sub>4</sub>-benzylammonium-16-déformyl-**24**, <sup>2</sup>H dans le solvant deutéré. Cette réactivité semble en lien avec les réactions de déformylation couramment observées chez les sarpaganes et les séries structurales qui leur sont affiliées.<sup>102,103</sup> Enfin, une réactivité originale a été constatée par adjonction de poudre de zinc à la polyneuridine aldéhyde (**24**) dans l'acide acétique (Figure 50).

---

<sup>101</sup> BARTLETT et al., *op. cit.* (note 92) ; VAN TAMELEN et OLIVER, *op. cit.* (note 92) ; DANG et al., *op. cit.* (note 92) ; BAYER et al., *op. cit.* (note 92) ; YANG et al., *op. cit.* (note 92) ; WU et al., *op. cit.* (note 92).

<sup>102</sup> JARRET et al., « Bioinspired Oxidative Cyclization of the Geissoschizine Skeleton for the Total Synthesis of (-)-17-nor-Excelsinidine », *op. cit.* (note 59) ; JARRET et al., « Bioinspired Oxidative Cyclization of the Geissoschizine Skeleton for Enantioselective Total Synthesis of Mavacuran Alkaloids », *op. cit.* (note 70).

<sup>103</sup> BARTLETT et al., *op. cit.* (note 92) ; VAN TAMELEN et OLIVER, *op. cit.* (note 92) ; DANG et al., *op. cit.* (note 92) ; BAYER et al., *op. cit.* (note 92) ; YANG et al., *op. cit.* (note 92) ; WU et al., *op. cit.* (note 92).

## Chapitre 3 – Polyneuridine aldéhyde

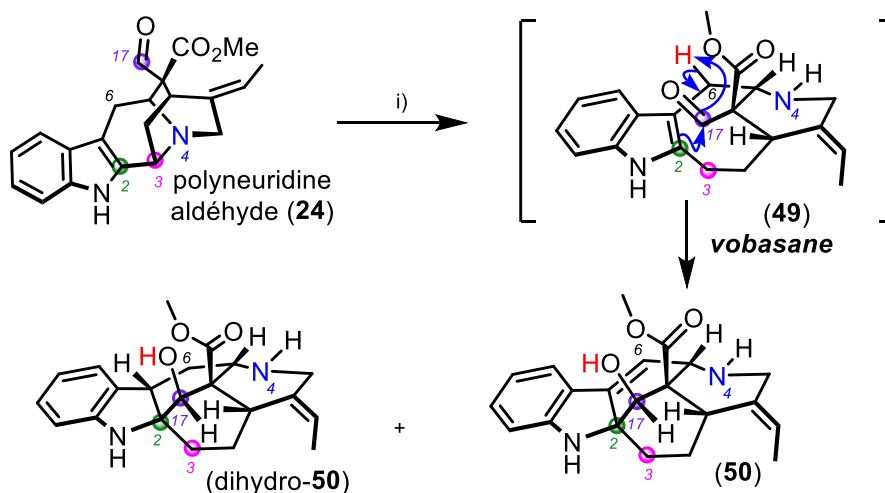


Figure 50 Conditions réactionnelles : i) Zn, AcOH, 65 °C (50: 30 %, dihydro-50: 13 %).

Ces conditions ont induit un clivage réducteur C<sub>3</sub>-N<sub>4</sub><sup>104</sup> transitant par un intermédiaire présumé de type vobasane (49). Par la suite, une réaction intramoléculaire de type carbonyl-ène impliquant le noyau indole (C<sub>2</sub>=C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> : composante « ène ») et le carbonyle C<sub>17</sub> (partenaire « énophile ») a permis d'obtenir le composé polycyclique 50 ainsi que son partenaire sur-réduit (dihydro-50) (avec des rendements respectifs de 30 et 13 %). À notre connaissance, de telles réactions carbonyl-ène impliquant un indole ne trouvent pas de précédent dans la littérature. Dans notre cas précis, il est vraisemblable que cette réaction soit favorisée par la proximité spatiale du groupement indole et du carbonyle C<sub>17</sub> (intermédiaire 49).

### 4. Conclusion

Cette étude de réactivité centrée sur la polyneuridine aldéhyde (24) a permis d'avancer plusieurs hypothèses concernant la position de cette molécule dans les voies de biosynthèse des alcaloïdes indolomonoterpéniques de type sarpagane. L'aptitude de la polyneuridine aldéhyde (24) à subir une rétroconversion vers un squelette corynane a ainsi pu être réalisée avec un rendement modeste, de même que la transformation vers un squelette de type ajmalane. Enfin, quelques réactions ultérieures évocatrices de transformations biosynthétiques ont aussi pu être réalisées en conditions modérément réductrices ou en conditions protiques.

<sup>104</sup> A. J. GASKELL et J. A. JOULE, « The zinc-acetic acid reduction of reserpine and other tetrahydro-β-carboline alkaloids », *Tetrahedron*, vol. 24, n° 14, 1 janvier 1968, p. 5115-5122.

## Chapitre 3 – Polyneuridine aldéhyde

De telles réactivités peuvent évoquer les mécanismes prenant place au sein de sites catalytiques d'enzymes, n'ayant à ce jour, pas été découvertes.

## Chapitre 3 – Polynéuridine aldéhyde

### Chapitre 4. La modélisation moléculaire comme outil de compréhension des voies de biosynthèse impliquant la geissoschizine

#### 1. Historique des études des voies de biosynthèse autour de la geissoschizine

##### 1. Les premières hypothèses de biosynthèse autour de la geissoschizine

###### 1. Travaux de Wenkert et Wickberg sur l'origine biosynthétique des squelettes mavacurane, akuammilane et strychnane

En 1965, Ernest Wenkert et Börje Wickberg ont proposé pour la première fois une hypothèse biosynthétique du squelette mavacurane dont est dérivée la pléiocarpamine (**13**).<sup>105</sup> Dans cette hypothèse, les auteurs ont suggéré le même type de couplage oxydant entre deux unités tryptamine que celle proposée par Woodward en 1960<sup>106</sup> et par Scott en 1964<sup>107</sup> pour la biosynthèse de la (±)-chimonanthine (**51**) et de la (±)-calycanthidine (**52**), alcaloïdes de Calycanthaceae (Figure 51). Ce type de couplage entre deux ou plusieurs unités pyrroloindoline a aussi été proposé par Movassaghi,<sup>108</sup> Stephenson,<sup>109</sup> et MacMillan<sup>110</sup> pour la synthèse totale de substances naturelles.

<sup>105</sup> WENKERT et WICKBERG, *op. cit.* (note 46).

<sup>106</sup> R. B. WOODWARD, N. C. YANG, T. J. KATZ, V. M. CLARK, J. HARLEY-MASON, R. F. J. INGLEBY et N. SHEPPARD, « Calycanthine: The Structure of the Alkaloid and its Degradation Product, Calycanine », *Proceedings of the Chemical Society*, February, 1 janvier 1960, The Royal Society of Chemistry, p. 76-78.

<sup>107</sup> A. I. SCOTT, Frank. MCCAPRA et E. S. HALL, « Chimonanthine. A One-Step Synthesis and Biosynthetic Model », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 86, n° 2, 1 janvier 1964, American Chemical Society, p. 302-303.

<sup>108</sup> Mohammad MOVASSAGHI et Michael A. SCHMIDT, « Concise Total Synthesis of (-)-Calycanthine, (+)-Chimonanthine, and (+)-Folicanthine », *Angewandte Chemie*, vol. 119, n° 20, 2007, p. 3799-3802.

<sup>109</sup> Laura FURST, Jagan M. R. NARAYANAM et Corey R. J. STEPHENSON, « Total Synthesis of (+)-Gliocladin C Enabled by Visible-Light Photoredox Catalysis », *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 50, n° 41, 2011, p. 9655-9659.

<sup>110</sup> Christopher R. JAMISON, Joseph J. BADILLO, Jeffrey M. LIPSHULTZ, Robert J. COMITO et David W. C. MACMILLAN, « Catalyst-controlled oligomerization for the collective synthesis of polypyrroloindoline natural products », *Nature Chemistry*, vol. 9, n° 12, décembre 2017, p. 1165-1169.

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

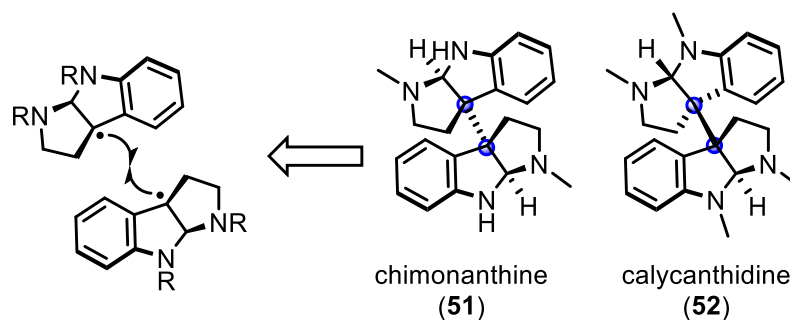


Figure 51 Couplage de deux unités pyrroloindolines par voie radicalaire

Un intermédiaire **(53)** de nature diradicalaire est postulé à la suite d'une double oxydation du squelette corynane de la geissoschizine **(15)**. Celui-ci comporte un radical neutre sur le C<sub>16</sub> de la partie malonyl et un radical cationique sur l'indole, délocalisé par mésomérie sur l'azote N<sub>1</sub> et le carbone C<sub>7</sub>. Le couplage radicalaire conduit au squelette mavacurane (16-formyl-**13**) d'un côté (couplage N<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>), et au squelette akuammilane **(54)** de l'autre (couplage C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>) (Figure 52).

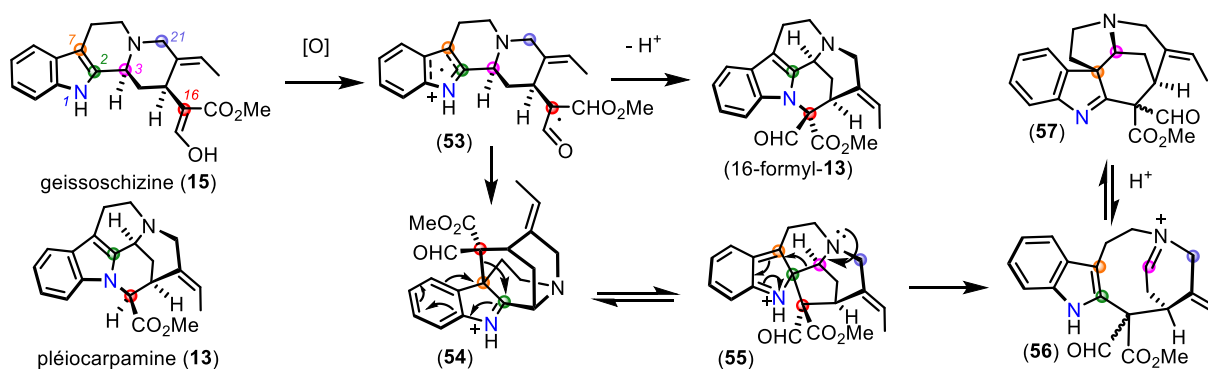


Figure 52 Hypothèse de Wenkert et Wickberg de l'origine biosynthétique des squelettes mavacurane, akuammilane et strychnane

Pour rappel, les squelettes corynane, mavacurane, akuammilane et strychnane sont représentés dans la Figure 53 :

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

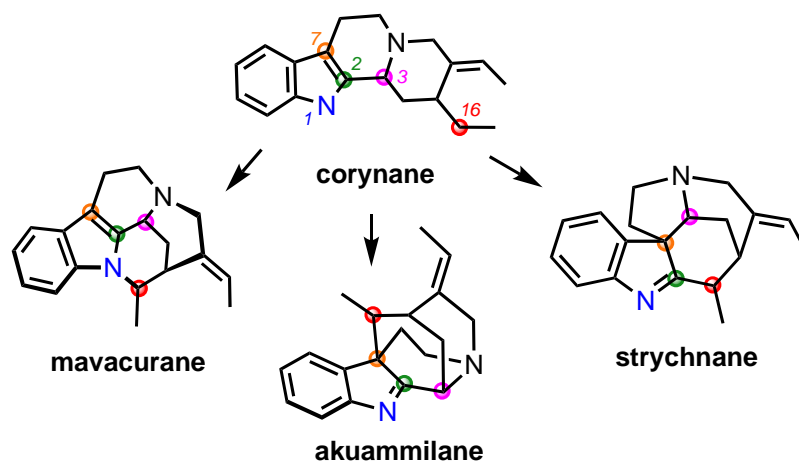


Figure 53 Origine biosynthétique commune des squelettes mavecurene, akuammilane et strychnane à partir du squelette corynane

Wenkert et Wickberg ont aussi proposé un lien biosynthétique entre le squelette akuammilane (**54**) et le squelette strychnane (**57**) par l'intermédiaire de l'espèce (**55**) où le C<sub>16</sub> se lie au C<sub>2</sub> à la suite d'un réarrangement sigmatropique. Cette même espèce (**55**) subit un second réarrangement de sa structure où la liaison C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> se rompt pour donner le seco-iminium (**56**). Ensuite, le C<sub>3</sub> subit une attaque nucléophile du C<sub>7</sub>, menant ainsi au squelette strychnane (**57**). Il s'agit là de la première hypothèse biosynthétique de la formation des squelettes akuammilane, mavecurene et strychnane à partir du squelette corynane de la geissoschizine (**15**) (Figure 54).



## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

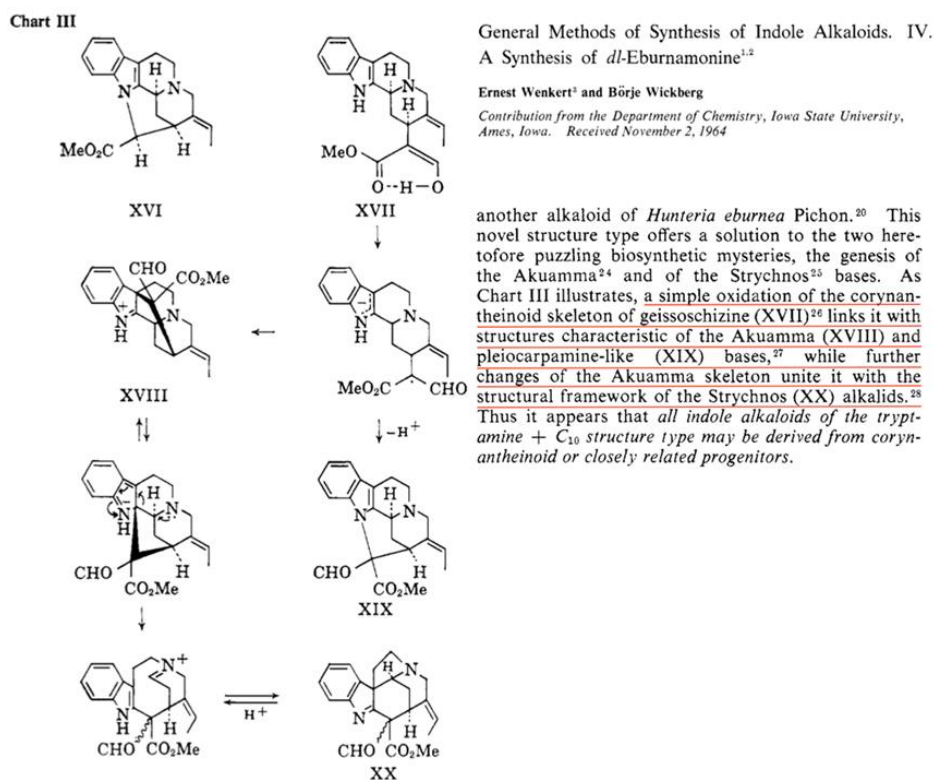


Figure 54 Hypothèse de mécanisme de biosynthèse proposée par Wenkert et Wickberg en 1965 (extrait de publication)

### 2. Travaux de Scott et Battersby sur la geissoschizine comme point de départ dans la biosynthèse des squelettes strychnane

En 1969, Scott et Qureshi ont rapporté l'isolement de la préakuammicine (**58**) à partir d'un extrait alcaloïdique de jeunes plants de *Vinca rosea*.<sup>111</sup> L'équivalent aldéhydique de (**58**), la déhydropréakuammicine (**57**), est également mentionné et décrit comme l'intermédiaire initial dans la biosynthèse du squelette strychnane.<sup>112</sup> Les auteurs ont proposé que la préakuammicine (**58**) soit elle-même formée à partir de la geissoschizine (**15**). En plus de rappeler l'hypothèse du mécanisme passant par l'espèce diradicalaire (**53**) de Wenkert et

<sup>111</sup> Alastair I. SCOTT et Asaf A. QURESHI, « Biogenesis of Strychnos, Aspidosperma, and Iboga alkaloids. Structure and reactions of preakuammicine », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 91, n° 21, 1 octobre 1969, p. 5874-5876.

<sup>112</sup> A. R. BATTERSBY, A. R. BURNETT et P. G. PARSONS, « Alkaloid biosynthesis. Part XV. Partial synthesis and isolation of vincoside and isovincoside: biosynthesis of the three major classes of indole alkaloids from vincoside », *Journal of the Chemical Society C: Organic*, n° 8, 1 janvier 1969, p. 1193-1200 ; Alastair I. SCOTT, P. C. CHERRY et Asaf Ali QURESHI, « Mechanism of indole alkaloid biosynthesis. The Corynanthe-Strychnos relationship », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 91, n° 17, 1 août 1969, American Chemical Society, p. 4932-4933 ; A. R. BATTERSBY et E. S. HALL, « The intermediacy of geissoschizine in indole alkaloid biosynthesis: rearrangement to the Strychnos skeleton », *Journal of the Chemical Society D: Chemical Communications*, n° 14, 1 janvier 1969, The Royal Society of Chemistry, p. 793-794.

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

Wickberg, Scott et son équipe ont décrit deux autres mécanismes au départ de la geissoschizine (Figure 55) :

- 1) la protonation du C<sub>2</sub> suivie d'un réarrangement, puis d'une oxydation par analogie avec des résultats précédents<sup>113</sup> ;
- 2) l'oxydation de l'indole en position 7 menant à la β-hydroxyindolénine (7-hydroxy-**15**) suivie de la formation de l'oxindole (**59**) puis de la condensation du C<sub>16</sub> sur le C<sub>2</sub> en se basant sur les travaux de Oishi, Nagai et Ban.<sup>114</sup>

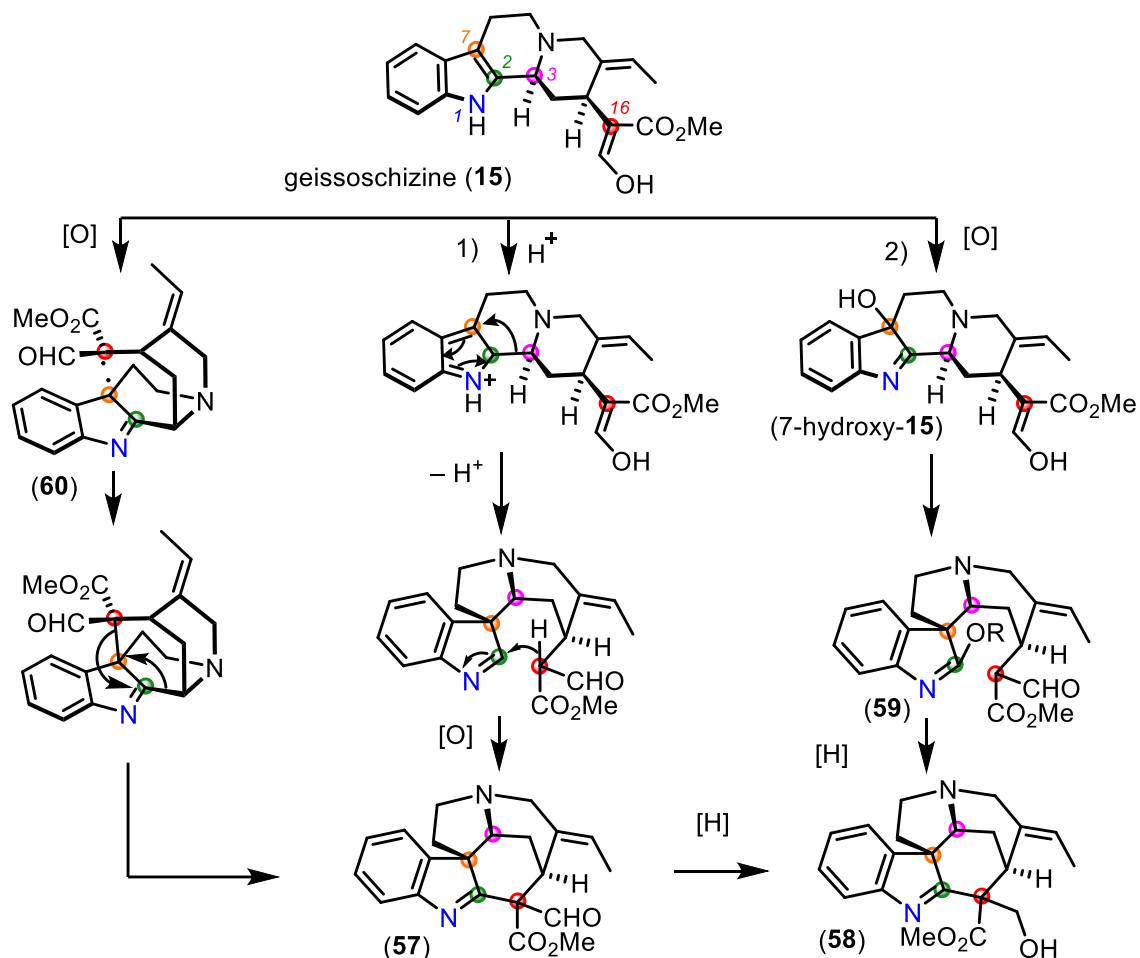


Figure 55 Hypothèse de Scott et Qureshi de l'origine biosynthétique des squelettes mavacurane, akuammilane et strychnane

Il est intéressant de noter ici que l'oxydation de la geissoschizine (**15**) (espèce diradicalaire (**60**) ou hydroxylée en position 7 (7-hydroxy-**15**)) revient de façon prépondérante comme

<sup>113</sup> A. A. QURESHI et A. I. SCOTT, « Biogenetic-type synthesis of Iboga alkaloids: (±)-catharanthine », *Chemical Communications (London)*, n° 16, 1 janvier 1968, The Royal Society of Chemistry, p. 947-948.

<sup>114</sup> T. OISHI, M. NAGAI et Y. BAN, « The reactions of activated amides. Part (II). A new synthetic route to ββ-disubstituted indoline derivatives. », *Tetrahedron Letters*, vol. 9, n° 4, 1 janvier 1968, p. 491-495.

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

phénomène initial pour la transformation de ce squelette. Ce point sera repris plus loin dans une discussion traitant des différents scénarios possibles d'oxydation de la geissoschizine (15) Indépendamment des travaux de Scott et Qureshi, Battersby *et al.* ont démontré également le rôle de précurseur de la geissoschizine dans la biosynthèse du squelette strychnane, mais n'ont pas proposé de mécanisme pour étayer cette théorie.<sup>115</sup>

### 2. L'apport du génie génétique pour la compréhension des voies de biosynthèse

#### 1. Illustration par les travaux de Sarah O'Connor et de V. Courdavault (vue large)

Depuis les années 2010,<sup>116</sup> les équipes de Courdavault et de O'Connor ont travaillé ensemble dans le but de produire certains alcaloïdes indolomonoterpéniques à haut potentiel pharmacologique autrement que par les approches (hémi)synthétiques ou extractives. Leurs équipes ont été amenées à s'intéresser à l'identification des enzymes qui catalysent les modifications apportées à différents squelettes d'alcaloïdes indolomonoterpéniques<sup>117</sup> voire des transformations d'un type de squelette en un autre.<sup>118</sup> Ils utilisent pour cela la technique de *Virus Induced Gene Silencing (VIGS)*<sup>119</sup> sur des gènes candidats codant les enzymes

<sup>115</sup> BATTERSBY et HALL, *op. cit.* (note 112).

<sup>116</sup> Sébastien BESSEAU, Franziska KELLNER, Arnaud LANOUE, Antje M. K. THAMM, Vonny SALIM, Bernd SCHNEIDER, Fernando GEU-FLORES, René HÖFER, Grégory GUIRIMAND, Anthony GUIHUR, Audrey OUDIN, Gaëlle GLEVAREC, Emilien FOUREAU, Nicolas PAPON, Marc CLASTRE, Nathalie GIGLIOLI-GUIVARC'H, Benoit ST-PIERRE, Danièle WERCK-REICHHART, Vincent BURLAT, Vincenzo De LUCA, Sarah E. O'CONNOR et Vincent COURDAVAULT, « A Pair of Tabersonine 16-Hydroxylases Initiates the Synthesis of Vindoline in an Organ-Dependent Manner in *Catharanthus roseus* », *Plant Physiology*, vol. 163, n° 4, 1 décembre 2013, American Society of Plant Biologists, p. 1792-1803 ; Anna STAVRINIDES, Evangelos C. TATSIS, Emilien FOUREAU, Lorenzo CAPUTI, Franziska KELLNER, Vincent COURDAVAULT et Sarah E. O'CONNOR, « Unlocking the Diversity of Alkaloids in *Catharanthus roseus*: Nuclear Localization Suggests Metabolic Channeling in Secondary Metabolism », *Chemistry & Biology*, vol. 22, n° 3, mars 2015, p. 336-341 ; Stephanie BROWN, Marc CLASTRE, Vincent COURDAVAULT et Sarah E. O'CONNOR, « De novo production of the plant-derived alkaloid strictosidine in yeast », *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 112, n° 11, 17 mars 2015, National Academy of Sciences, p. 3205-3210.

<sup>117</sup> BESSEAU et al., *op. cit.* (note 116) ; Inês CARQUEIJEIRO, Stephanie BROWN, Khoa CHUNG, Thu-Thuy DANG, Manish WALIA, Sébastien BESSEAU, Thomas Dugé de BERNONVILLE, Audrey OUDIN, Arnaud LANOUE, Kevin BILLET, Thibaut MUNSCH, Konstantinos KOUDOUNAS, Céline MELIN, Charlotte GODON, Bienvenue RAZAFIMANDIMBY, Johan-Owen de CRAENE, Gaëlle GLEVAREC, Jillian MARC, Nathalie GIGLIOLI-GUIVARC'H, Marc CLASTRE, Benoit ST-PIERRE, Nicolas PAPON, Rodrigo B. ANDRADE, Sarah E. O'CONNOR et Vincent COURDAVAULT, « Two Tabersonine 6,7-Epoxidases Initiate Lochnericine-Derived Alkaloid Biosynthesis in *Catharanthus roseus* », *Plant Physiology*, vol. 177, n° 4, 1 août 2018, American Society of Plant Biologists, p. 1473-1486 ; Thomas Dugé de BERNONVILLE, Nicolas PAPON, Marc CLASTRE, Sarah E. O'CONNOR et Vincent COURDAVAULT, « Identifying Missing Biosynthesis Enzymes of Plant Natural Products », *Trends in Pharmacological Sciences*, vol. 41, n° 3, 1 mars 2020, Elsevier, p. 142-146.

<sup>118</sup> DANG et al., *op. cit.* (note 92).

<sup>119</sup> Vincent COURDAVAULT, Sébastien BESSEAU, Audrey OUDIN, Nicolas PAPON et Sarah Ellen O'CONNOR, « Virus-Induced Gene Silencing: Hush Genes to Make Them Talk », *Trends in Plant Science*, vol. 0, n° 0, 17 mars 2020,

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

supposées intervenir dans la/les réactions étudiées. Leurs équipes sont allées jusqu'à identifier les enzymes impliquées dans la formation de la tabersonine (**61**) (*tabersonine synthase*) et de la catharanthine (**62**) (*catharanthine synthase*) à partir de la déhydrosécodine (**63**).<sup>120</sup> Ces deux composés sont impliqués dans la biosynthèse d'alcaloïdes indolomonoterpéniques dimériques, la vinblastine (**8**) et la vincristine (**9**), utilisées en chimiothérapie antinéoplasique (Figure 56).<sup>121</sup>

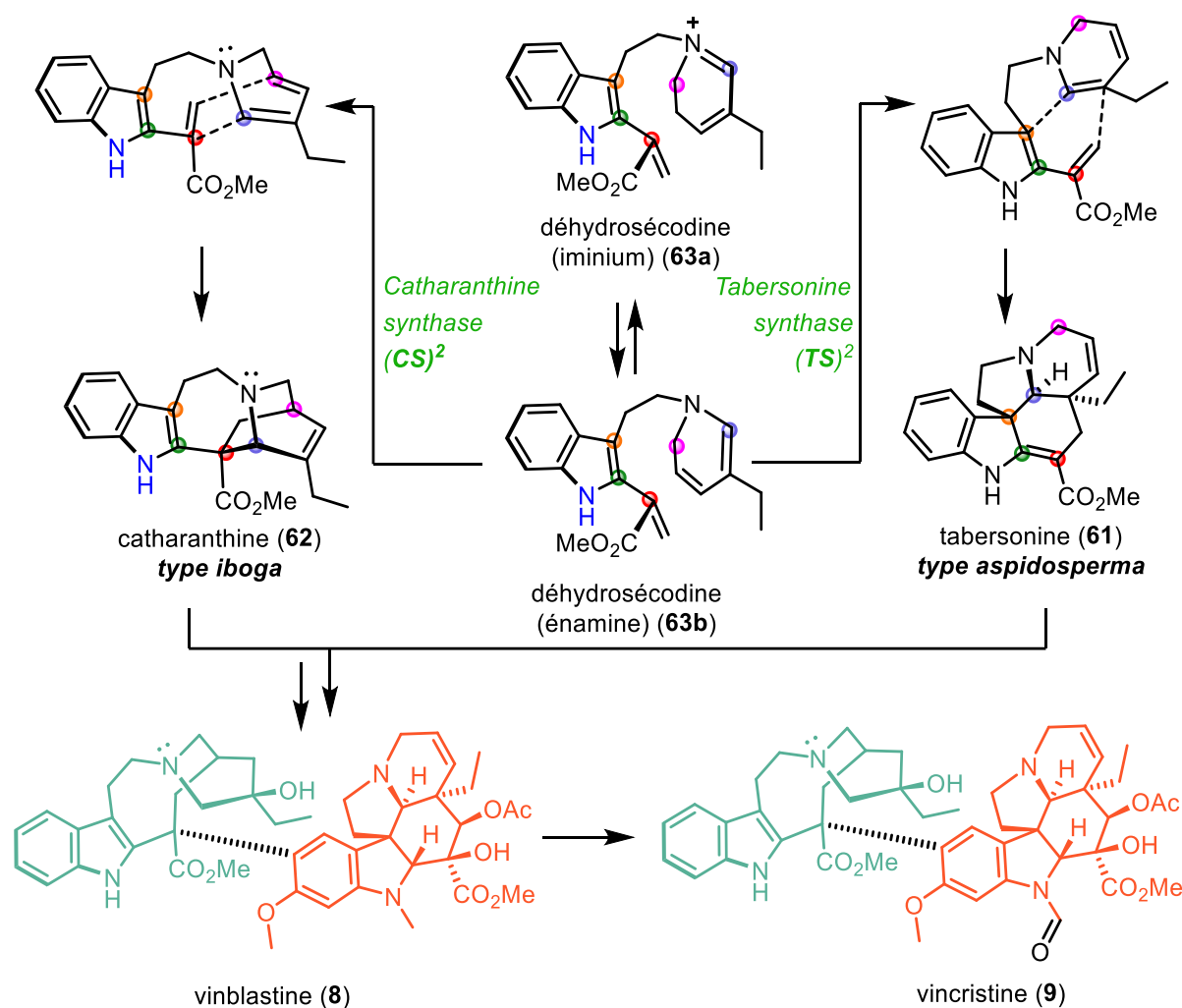


Figure 56 Voie biosynthétique de formation de la vincristine et de la vinblastine

Elsevier. URL : [https://www.cell.com/trends/plant-science/abstract/S1360-1385\(20\)30062-5](https://www.cell.com/trends/plant-science/abstract/S1360-1385(20)30062-5). Consulté le 9 avril 2020.

<sup>120</sup> Lorenzo CAPUTI, Jakob FRANKE, Scott C. FARROW, Khoa CHUNG, Richard M. E. PAYNE, Trinh-Don NGUYEN, Thu-Thuy T. DANG, Inês Soares Teto CARQUEJEIRO, Konstantinos KOUDOUNAS, Thomas Dugé de BERNONVILLE, Belinda AMEYAW, D. Marc JONES, Ivo Jose Curcino VIEIRA, Vincent COURDAVAULT et Sarah E. O'CONNOR, « Missing enzymes in the biosynthesis of the anticancer drug vinblastine in Madagascar periwinkle », *Science*, vol. 360, n° 6394, 15 juin 2018, p. 1235-1239.

<sup>121</sup> « Vinblastine », in *Wikipédia*, [s.l.] : [s.n.], 21 mai 2020. URL : <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Vinblastine&oldid=171116190>. Consulté le 14 août 2020 ; « Vincristine », in *Wikipédia*, [s.l.] : [s.n.], 21 mai 2020. URL : <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Vincristine&oldid=171118346>. Consulté le 14 août 2020.

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

### 2. Travaux de O'Connor *et al.* et Courdavault *et al.* sur la geissoschizine oxidase

En 2017, les équipes de Courdavault et O'Connor ont publié un travail<sup>122</sup> portant sur l'identification d'une enzyme chez *Catharanthus roseus* responsable de la transformation de la geissoschizine (**15**) en akuammicine (**64**) : la *geissoschizine oxidase* (GO). L'équipe a mis en lumière le caractère « couplé » de cette enzyme, le cytochrome P450 CYP71D1V1, avec la *geissoschizine synthase* (GS1) : une alcool déshydrogénase réduisant la 4,21-déhydrogeissoschizine (4,21-déhydro-**15**) en geissoschizine (**15**).<sup>123</sup> Lorsque ces deux enzymes fonctionnent de concert, elles permettent la formation d'akuammicine (**64**) à partir de la geissoschizine (**15**). Les auteurs se sont basés sur la proposition de mécanisme de Wenkert et Wickberg<sup>124</sup> où la geissoschizine (**15**) est d'abord oxydée puis subit un couplage oxydant entre le C<sub>7</sub> et le C<sub>16</sub> menant au squelette akuammilane du rhazimal (**65**). S'ensuit un réarrangement sigmatropique avec rupture de la liaison C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub> et formation de la liaison C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> menant à l'intermédiaire (**66**). Un second réarrangement de même nature mène au squelette strychnane de la 16*R*-déhydropréakuammicine (16*R*-**57a**) après rupture de la liaison C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> puis formation de la liaison C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>. Cependant, la formation de la 16*R*-déhydropréakuammicine (16*R*-**57a**) et de la 16*R*-préakuammicine (16*R*-**58a**) n'a pas été observée par les auteurs à la suite de la métabolisation de la geissoschizine (**15**) par la *geissoschizine oxidase*. Seule la formation d'akuammicine (**64**) est rapportée. Les auteurs invoquent alors l'instabilité de 16*R*-déhydropréakuammicine (16*R*-**57a**) et de la 16*R*-préakuammicine (16*R*-**58a**) qui subiraient une déformylation spontanée pour expliquer leur non-détection.<sup>125</sup>

---

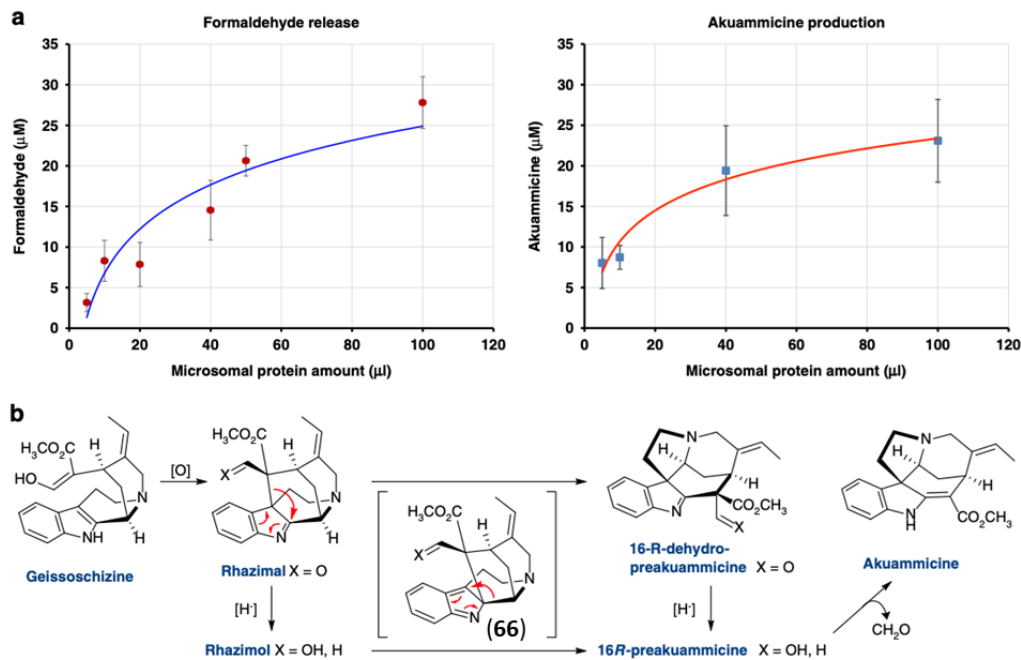
<sup>122</sup> Evangelos C. TATSIS, Inês CARQUEIJEIRO, Thomas Dugé de BERNONVILLE, Jakob FRANKE, Thu-Thuy T. DANG, Audrey OUDIN, Arnaud LANOUE, Florent LAFONTAINE, Anna K. STAVRINIDES, Marc CLASTRE, Vincent COURDAVAULT et Sarah E. O'CONNOR, « A three enzyme system to generate the Strychnos alkaloid scaffold from a central biosynthetic intermediate », *Nature Communications*, vol. 8, n° 1, 22 août 2017, p. 316.

<sup>123</sup> Yang QU, Antje M. K. THAMM, Matthew CZERWINSKI, Sayaka MASADA, Kyung Hee KIM, Graham JONES, Ping LIANG et Vincenzo DE LUCA, « Geissoschizine synthase controls flux in the formation of monoterpene indole alkaloids in a *Catharanthus roseus* mutant », *Planta*, vol. 247, n° 3, mars 2018, p. 625-634.

<sup>124</sup> WENKERT et WICKBERG, *op. cit.* (note 46).

<sup>125</sup> SCOTT et QURESHI, *op. cit.* (note 111).

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire



**Fig. 4** Deformylation in the formation of akuammicine. **a** Deformylation as measured with Nash reagent correlates with akuammicine production as measured by mass spectrometry (see also Supplementary Figs 27–29). **b** Possible mechanistic scenario for rearrangement of geissoschizine to the preakuammicine skeleton as suggested by Benayad et al.<sup>10</sup>. Error bars represent standard error of three replicates

Figure 57 Production biosynthétique d'akuammicine à partir de geissoschizine. Travaux de Tatsis et al (Équipes de Courdavault et O'Connor) (extrait de publication).<sup>126</sup>

Par ces travaux, Courdavault, O'Connor et leurs équipes ont prouvé le lien biosynthétique qui existe entre le squelette corynanthe de la geissoschizine (15) et le squelette strychnane de l'akuammicine (64). Cependant, les mécanismes présentés n'ont pas été démontrés.

### 3. Travaux de Vincenzo De Luca sur la geissoschizine oxidase

Parallèlement aux travaux présentés dans la partie précédente, l'équipe de De Luca a publié en 2018<sup>127</sup> des résultats similaires sur l'activité enzymatique de la *geissoschizine oxidase*. Les auteurs de l'étude ont néanmoins proposé un mécanisme différent pour le couplage oxydant de la geissoschizine (15) (Figure 58).

<sup>126</sup> TATSIS et al., *op. cit.* (note 122).

<sup>127</sup> Yang QU, Michael E. A. M. EASSON, Razvan SIMIONESCU, Josef HAJICEK, Antje M. K. THAMM, Vonny SALIM et Vincenzo De LUCA, « Solution of the multistep pathway for assembly of corynanthean, strychnos, iboga, and aspidoasperma monoterpene indole alkaloids from 19E-geissoschizine », *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 115, n° 12, 20 mars 2018, National Academy of Sciences, p. 3180-3185.

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

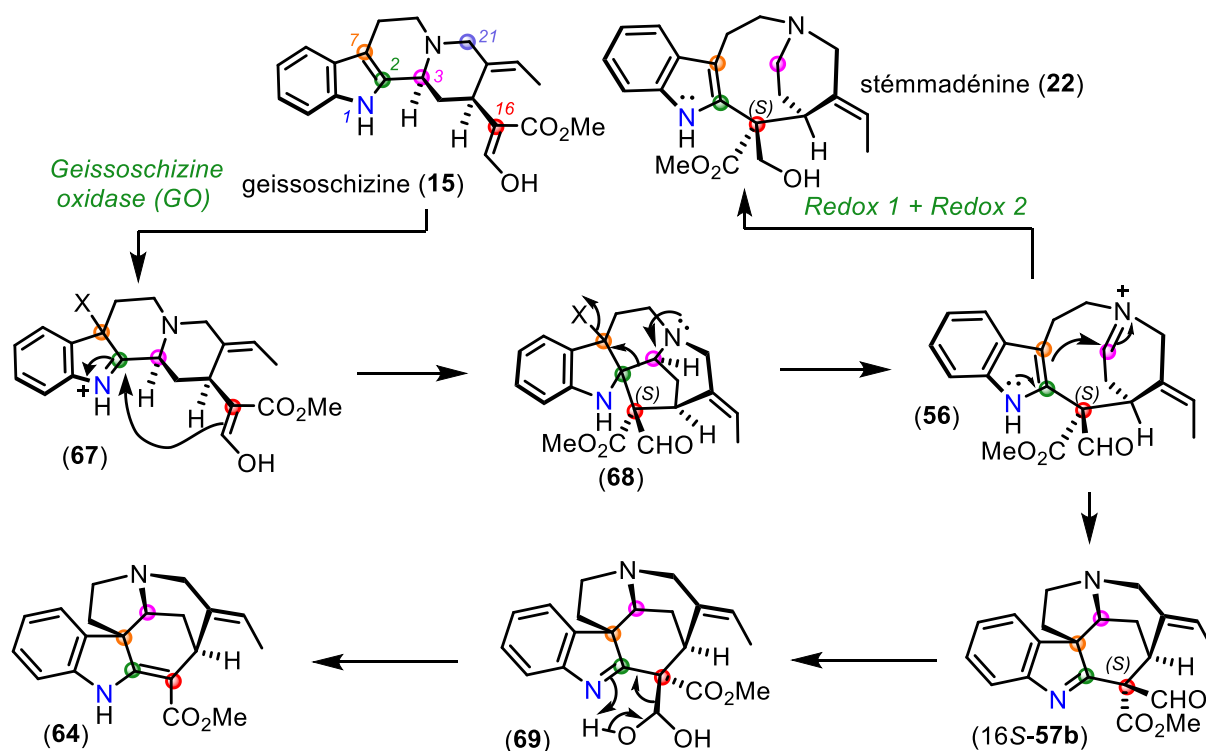


Figure 58 Production biosynthétique d'akuammicine et de stemmadenine à partir de geissoschizine. Travaux de Qu et al. (Équipe de De Luca)

Ils invoquent en effet la formation d'un intermédiaire indoléninium (67) substitué en position 7 à la suite de l'oxydation de la geissoschizine (15) par la *geissoschizine oxidase*. Ce composé s'apparente à la 7-hydroxygeissoschizine (7-hydroxy-15) proposée par Scott et Qureshi comme précurseur parmi leurs hypothèses de formation de la préakuammicine (58)<sup>128</sup> vues plus haut (p.70). Dans la suite de la séquence réactionnelle, la position 2 électrophile de l'indoléninium (67) subit l'attaque nucléophile du C<sub>16</sub> énolique pour former l'indoline (68). Ce composé (68) s'apparente au composé (55) proposé par Wenkert et Wickberg<sup>129</sup> pour la biosynthèse du squelette strychnane. Considéré comme instable, les auteurs ont suggéré que cette structure (68) se fragmente spontanément au niveau de la liaison C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> et le départ concomitant du groupe partant en position 7 permet d'obtenir le séco-iminium (56), un intermédiaire également retrouvé dans l'article de Wenkert et Wickberg.<sup>130</sup> Le macrocycle du *seco*-iminium (56) se referme ensuite spontanément par l'attaque nucléophile du C<sub>7</sub> sur le C<sub>3</sub> pour former la 16S-déhydropréakuammicine (16S-57b). De la même façon que Courdavault, O'Connor et leurs équipes,<sup>131</sup> De Luca *et al.* ont suggéré que la déformylation spontanée de la

<sup>128</sup> SCOTT et QURESHI, *op. cit.* (note 111).

<sup>129</sup> WENKERT et WICKBERG, *op. cit.* (note 46).

<sup>130</sup> *Ibid.*

<sup>131</sup> TATSIS et al., *op. cit.* (note 122).

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

16S-déhydropréakuammicine (16S-**57b**) puisse donner l'akuammicine (**64**). Ils ont néanmoins proposé l'hydratation de la 16S-déhydropréakuammicine (16S-**57b**) pour étayer la séquence réactionnelle dont le diol géminale correspondant (**69**) a été détecté par spectrométrie de masse. Dans la suite de la biosynthèse de ces alcaloïdes, deux réductases (*Redox 1* et *Redox 2*), réduisent successivement le *seco*-iminium (**56**) pour former en aval la stémmadénine (**22**). Une discussion sur la différence de configuration du C<sub>16</sub> de la déhydropréakuammicine (**57**) et de la préakuammicine (**58**) entre l'hypothèse de Courdavault, O'Connor et leurs équipes d'une part, et celle de De Luca *et al.* d'autre part, sera menée dans la partie suivante. Cette discussion prendra aussi en compte la configuration de la position 16 de la stémmadénine (**22**).

### 3. Les apports récents de la chimie bioinspirée concernant la biosynthèse du squelette strychnane

En 2016, notre équipe a établi les liens entre les squelettes strychnane et akuammilane par transformation chimique *ex vivo* (Figure 59).<sup>132</sup> Partant de l'akuammiline (**70**) (squelette akuammilane) comme substrat, ont été appliquées des conditions utilisant l'éthérate de trifluorure de bore comme solvant jouant également le rôle d'acide de Lewis. Le milieu réactionnel a ensuite été traité par une solution d'ammoniaque à 25 %. Le produit ainsi obtenu a été identifié comme étant la 16*R*-acétylpréakuammicine (16*R*-acetyl-**58**) (squelette strychnane). Dans le mécanisme proposé par les auteurs, le C<sub>16</sub> de l'akuammiline (**70**) migre depuis le C<sub>7</sub> vers le C<sub>2</sub> dans un premier temps pour donner le composé (**71**) avec une rétention de configuration du C<sub>16</sub>. Ensuite, le C<sub>3</sub> migre depuis la position 2 jusqu'à la position 7. Ici aussi, le composé (**71**) s'apparente à l'intermédiaire (**55**) proposé par Wenkert et Wickberg<sup>133</sup> dans leur hypothèse de biosynthèse du squelette strychnane présentée en ce début de ce chapitre. Pour décrire le mécanisme menant à l'intermédiaire (**71**), notre équipe a également fait référence aux travaux de Hinshaw *et al.* sur la transformation en conditions réductrices acides

---

<sup>132</sup> Sarah BENAYAD, Kadiria AHAMADA, Guy LEWIN, Laurent EVANNO et Erwan POUPON, « Preakuammicine: A Long-Awaited Missing Link in the Biosynthesis of Monoterpene Indole Alkaloids », *European Journal of Organic Chemistry*, vol. 2016, n° 8, 1 mars 2016, p. 1494-1499.

<sup>133</sup> WENKERT et WICKBERG, *op. cit.* (note 46).



## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

de l'akuammicine (**64**) en picramicine (**72**),<sup>134</sup> seule substance naturelle décrite à ce jour avec une connectivité identique à l'exception d'une liaison C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub>.<sup>135</sup>

Dans leur tentative d'obtenir la préakuammicine (**58**) à partir de (**71**) par méthanolyse basique par le méthylate de sodium, notre équipe a obtenu ~ 1 % d'akuammicine (**64**), et 90 % de rhazimol (**73**) avec rétention de la configuration 16R.

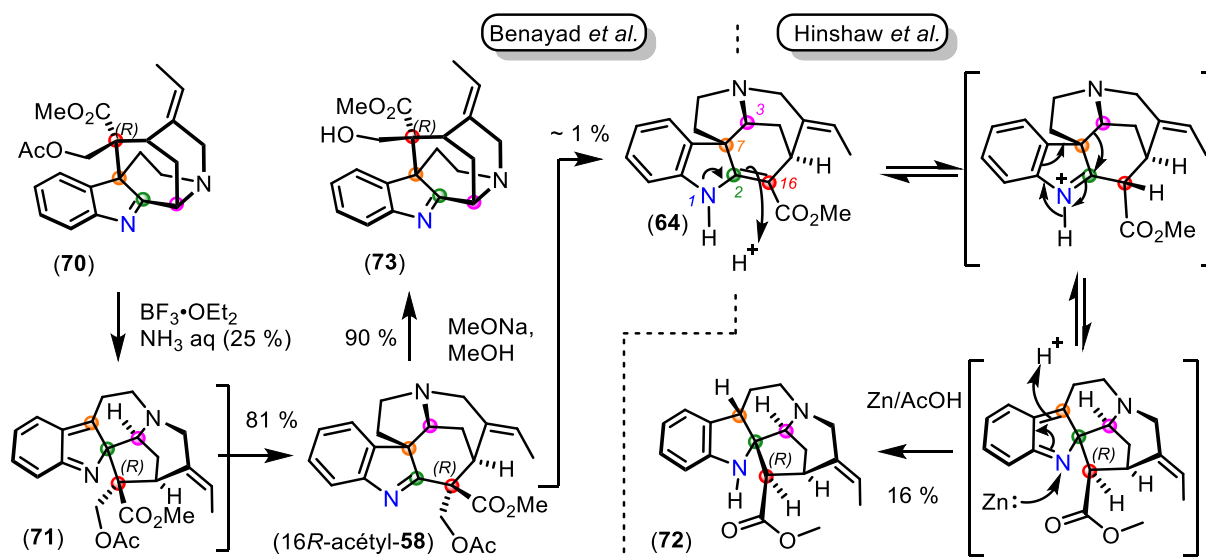


Figure 59 : Travaux de Benayad et al. et de Hinshaw et al. faisant intervenir le squelette « C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> »

### 4. Conclusions de ces travaux

#### 1. Des inconnues subsistent concernant la configuration du C<sub>16</sub> de la préakuammicine et de la stémmadenine

Dans le travail de notre équipe, le squelette akuammilane de l'akuammiline (**70**) de configuration 16R est transformé en squelette strychnane de la 16R-acétylpréakuammicine (16R-acétyl-**58**) de configuration 16R. Cette rétention de configuration durant la

<sup>134</sup> William B. HINSHAW, Jean LEVY et Jean LE MEN, « Methylene-indolines, indolenines et indoleniniums-I. Action de réactifs réducteurs 1. Akuammicine : Corrélation avec la geissoschizine », *Tetrahedron Letters*, vol. 12, n° 15, 1 janvier 1971, p. 995-998 ; Pierre MAUPERIN, Jean LEVY et Jean LE MEN, « Methylene-indolines, indolenines et indoleniniums-II. (1) Action de réactifs réducteurs 2. Tabersonine : Relations avec la vincamine. », *Tetrahedron Letters*, vol. 12, n° 15, 1 janvier 1971, p. 999-1002.

<sup>135</sup> Toh-Seok KAM et Yeun-Mun CHOO, « Venalstonine and dioxokopsan derivatives from *Kopsia fruticosa* », *Phytochemistry*, vol. 65, n° 14, 1 juillet 2004, titre du fascicule : *Reports on Structure Elucidation*, p. 2119-2122 ; G. SUBRAMANIAM, Osamu HIRAKU, Masahiko HAYASHI, Takashi KOYANO, Kanki KOMIYAMA et Toh-Seok KAM, « Biologically Active Aspidofractinine Alkaloids from *Kopsia singaporensis* », *Journal of Natural Products*, vol. 71, n° 1, 1 janvier 2008, p. 53-57 ; Shin-Jowl TAN, Jun-Lee LIM, Yun-Yee LOW, Kae-Shin SIM, Siew-Huah LIM et Toh-Seok KAM, « Oxidized Derivatives of Macroline, Sarpagine, and Pleiocarpamine Alkaloids from *Alstonia angustifolia* », *Journal of Natural Products*, vol. 77, n° 9, 26 septembre 2014, p. 2068-2080.

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

transformation permet d'affirmer que l'intermédiaire (**71**), est également de configuration 16*R*. Les auteurs l'ont vérifié à nouveau lors de leur tentative de méthanolyse de la 16*R*-acétylpréakuammicine (16*R*-acétyl-**58**), en obtenant le rhazimol (**73**). Cependant, dans la proposition de biosynthèse de De Luca *et al.*<sup>136</sup>, et plus globalement dans la voie de biosynthèse des alcaloïdes indolomonoterpéniques,<sup>137</sup> la stémmadénine (**22**) présente une configuration 16*S*. La biosynthèse de la 16*S*-stémmadénine (16*S*-**22**) requiert que la configuration de la préakuammicine (**58**) soit également 16*S* (pas d'épimérisation du C<sub>16</sub> durant la séquence réactionnelle entre l'intermédiaire indoline (**68**) et la 16*S*-stémmadénine (16*S*-**22**). L'hypothèse peut être donc faite que la configuration du C<sub>16</sub> de la stémmadénine (**22**) est fixée en amont dans la biosynthèse, au niveau du squelette akuammilane.

Par conséquent, et parallèlement au travail de notre équipe,<sup>138</sup> il en découle l'hypothèse que la 16*R*-préakuammicine (16*R*-**58**) n'est pas le précurseur biosynthétique de la 16*S*-stémmadénine (16*S*-**22**), mais de son épimère 16*R* (16*R*-**22**).

Dans la littérature, il n'y a pas à ce jour de référence décrivant l'isolement de la 16*R*-stémmadénine (16*R*-**22**). Seul le travail de Grover *et al.* en 2002<sup>139</sup> sur l'isolement de la 15-β-stémmadénine (15-β-**22**) peut laisser penser que la 16*R*-stémmadénine (16*R*-**22**) a été isolée. En effet, Grover décrit dans son travail l'isolement d'un nouvel isomère de la stémmadénine qui reste la seule occurrence dans la littérature de ce composé : la 15-β-stémmadénine (15-β-**22**). Or, la configuration du C<sub>15</sub> est fixée en amont dans la biosynthèse de la partie monoterpénique des MIA de type I (Figure 60).<sup>140</sup> Pour attribuer la configuration du H15β, Grover *et al.* se sont basés sur les corrélations observées en ROESY. Les données de ROESY ont montré de fortes corrélations entre les protons H17a et H17b du groupement -CH<sub>2</sub>OH et le H15, suggérant une orientation synfaciale de ces protons. Il peut être déploré dans ce travail que les auteurs n'aient pas mis en œuvre de techniques spectrales permettant de trancher quant à la configuration absolue de leur supposée 15-β-stémmadénine (*e. g.* Dichroïsme

---

<sup>136</sup> QU *et al.*, *op. cit.* (note 127).

<sup>137</sup> E. O'CONNOR *et* J. MARESH, *op. cit.* (note 87).

<sup>138</sup> BENAYAD *et al.*, *op. cit.* (note 132).

<sup>139</sup> Rajesh K. GROVER, Sudhir SRIVASTVA, D. K. KULSHRESHTHA *et* Raja ROY, « A new stereoisomer of stemmadenine alkaloid from *Tabernaemontana heyneana* », *Magnetic Resonance in Chemistry*, vol. 40, n° 7, 2002, p. 474-476.

<sup>140</sup> J. Edwin SAXTON, *Indoles, Part 4: The Monoterpenoid Indole Alkaloids*, [s.l.] : John Wiley & Sons, 15 septembre 2009, page 338. ; Karel MIETTINEN, Lemeng DONG, Nicolas NAVROT, Thomas SCHNEIDER, Vincent BURLAT, Jacob POLLIER, Lotte WOITTEZ, Sander van der KROL, Raphaël LUGAN, Tina ILC, Robert VERPOORTE, Kirsi-Marja OKSMAN-CALDENTY, Enrico MARTINOIA, Harro BOUWMEESTER, Alain GOOSSENS, Johan MEMELINK *et* Danièle WERCK-REICHHART, « The seco-iridoid pathway from *Catharanthus roseus* », *Nature Communications*, vol. 5, 7 avril 2014, p. 3606.

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

Circulaire Electronique). Les arguments biosynthétiques fixant l'orientation  $\alpha$  du H-15 chez les MIA de type I auraient plutôt dû amener les auteurs à privilégier la 16R-stémmadénine (16R-22) face à l'enantiomère finalement retenu (*i.e.* 15- $\beta$ -stémmadénine (15- $\beta$ -22)). En l'absence de données chiroptiques versées à cette publication, la correction de cette structure ne semble possible qu'à la faveur d'un nouvel isolement de cette molécule depuis la plante travaillée par les auteurs.

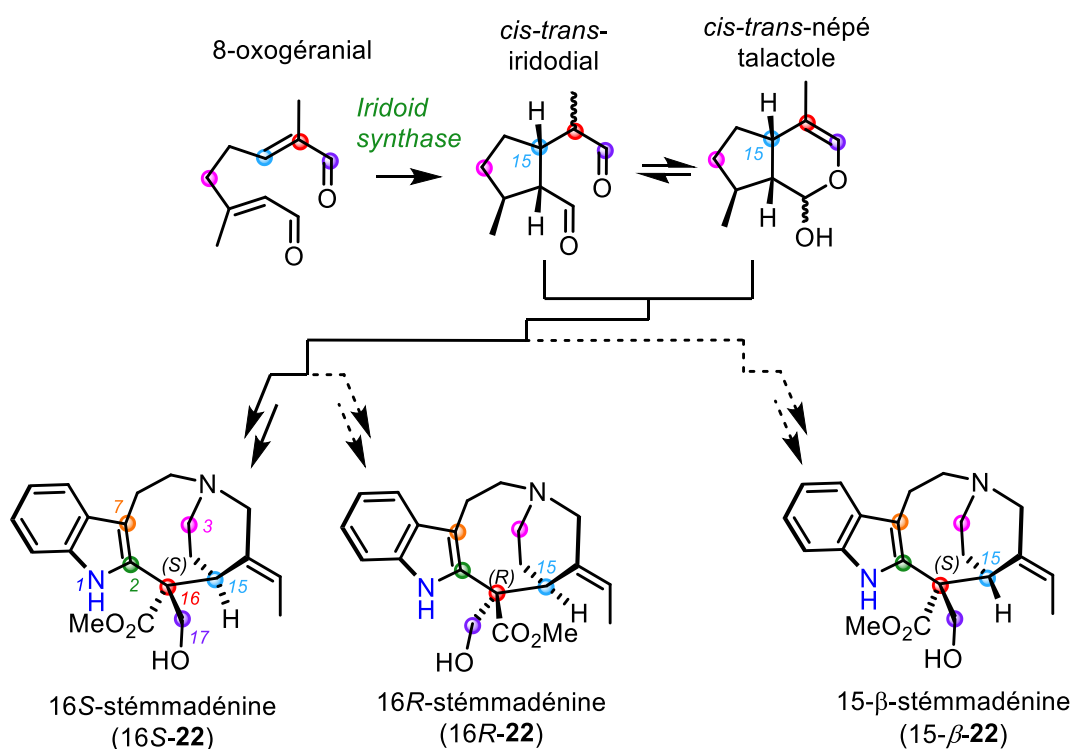


Figure 60 Conservation de la configuration du C<sub>15</sub> au cours de la biosynthèse de la stemmadénine

En suivant ce raisonnement, et parallèlement à ce que notre équipe a proposé,<sup>141</sup> l'hypothèse peut être faite qu'il existe deux voies de biosynthèse parallèles depuis la geissoschizine (15) : une voie menant à la 16S-stémmadénine (16S-22) et l'autre à la 16R-stémmadénine (16R-22).

### 2. Questionnements relatifs à la configuration du C<sub>16</sub> chez les akuammilanes et les mavacuranes

Des épimères en position 16 des squelettes akuammilane et mavacurane ont déjà été décrits dans la littérature (Figure 61). On retrouve la rhazinaline (16-*epi*-rhazimal) (16-*epi*-65)<sup>142</sup> et le

<sup>141</sup> BENAYAD et al., *op. cit.* (note 132).

<sup>142</sup> Asima CHATTERJEE, Avijit BANERJI, Priyalal MAJUMDER et Rekha MAJUMDER, « Alkaloids of *Rhazya stricta* Decaisne: Studies on Rhazinaline and Geissoschizine », *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, vol. 49, n° 7, 1 juillet 1976, The Chemical Society of Japan, p. 2000-2004 ; Toh-Seok KAM, Kooi-Mow SIM, Takashi KOYANO et

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

rhazinalinol (16-*epi*-rhazimol) (16-*epi*-**73**) de configuration 16*S*,<sup>143</sup> et le rhazimal (**65**), le rhazimol (**73**),<sup>144</sup> et l'akuammiline (**70**) de configuration 16*R* pour le squelette akuammilane.<sup>145</sup> Pour l'akuammiline (**70**), principalement retrouvée sous forme 16*R* dans la nature, les deux configurations ont aussi été co-isolées chez *Kopsia singaporensis* Ridl.<sup>146</sup> Il en est de même pour le rhazimol (**73**) et le rhazinalinol (16-*epi*-**73**),<sup>147</sup> et pour la strictamine (**37**) et la 16-*epi*-strictamine (16-*epi*-**37**).<sup>148</sup>

---

Kanki KOMIYAMA, « Leishmanicidal alkaloids from *Kopsia griffithii* », *Phytochemistry*, vol. 50, n° 1, 15 janvier 1999, p. 75-79 ; Xiang-Hai CAI, Yan LI, Ya-Ping LIU, Xiao-Ning LI, Mei-Fen BAO et Xiao-Dong LUO, « Alkaloids from *Melodinus yunnanensis* », *Phytochemistry*, vol. 83, 1 novembre 2012, p. 116-124.

<sup>143</sup> Christiane KAN, Jean-Robert DEVERRE, Thierry SEVENET, Jean-Charles QUIRION et Henri-Philippe HUSSON, « Indole Alkaloids from *Kopsia deverrei* », *Natural Product Letters*, vol. 7, n° 4, 1 décembre 1995, Taylor & Francis, p. 275-281.

<sup>144</sup> K. FATIMA, A. U. RAHMAN, P. W. Le QUESNE et Y. AHMAD, « The Isolation and Structure of Rhazimal, Rhazimol and Rhazinol from the Leaves of *Rhazya stricta* », *Journal of The Chemical Society of Pakistan*, vol. 1, n° 2, 18 août 2011, p. 69.

<sup>145</sup> Thomas A. HENRY, « 415. The alkaloids of *Picalima Klaineana*, pierre. Part II », *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, n° 0, 1 janvier 1932, The Royal Society of Chemistry, p. 2759-2768 ; Mohammed M. AMER et William E. COURT, « Leaf alkaloids of *Rauwolfia vomitoria* », *Phytochemistry*, vol. 19, n° 8, 1 janvier 1980, p. 1833-1836.

<sup>146</sup> G. SUBRAMANIAM, Osamu HIRAKU, Masahiko HAYASHI, Takashi KOYANO, Kanki KOMIYAMA et Toh-Seok KAM, « Biologically Active Aspidofractinine, Rhazinilam, Akuammiline, and Vincorine Alkaloids from *Kopsia* », *Journal of Natural Products*, vol. 70, n° 11, 1 novembre 2007, American Chemical Society, p. 1783-1789.

<sup>147</sup> KAN et al., *op. cit.* (note 143).

<sup>148</sup> *Ibid.*

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

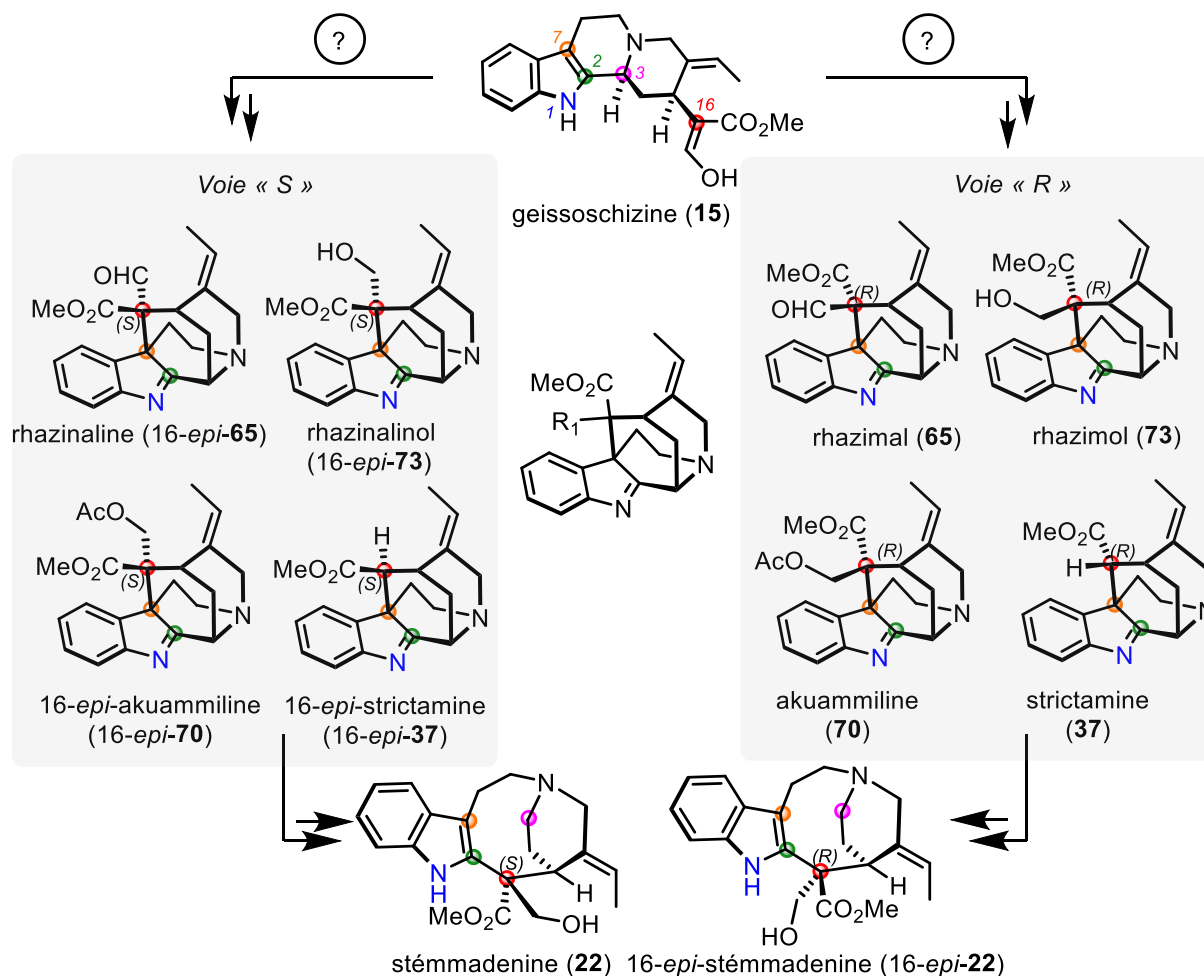


Figure 61 Voies biosynthétiques parallèles des akuammilanes

La présence de ces molécules avec quatre possibilités de fonctionnalisation en position 16 ( $R_1$  = CHO, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OAc ou H) sous forme de huit épimères, parfois co-isolés dans la même plante, permet d'émettre l'hypothèse de l'existence de deux voies de biosynthèse parallèles : une voie « R » et une voie « S ». Cette hypothèse permettrait d'expliquer l'hypothèse de la présence de deux épimères en position 16 de la stémmdénine (22).

Concernant le squelette mavacurane, trois composés semblables ont été décrits par des études phytochimiques (avec  $R_1$  = CH<sub>2</sub>OH ou H) : la pléiocarpamine (13),<sup>149</sup> la 16-épi-pléiocarpamine (16-*epi*-13)<sup>150</sup> et la 16-hydroxyméthylpléiocarpamine (16-hydroxyméthyl-13).<sup>151</sup> Les deux séries épimériques ont été observées dans la même plante (*Tabernaemontana contorta* Stapf).<sup>152</sup> En revanche, les composés considérés comme

<sup>149</sup> HESSE et al., *op. cit.* (note 71).

<sup>150</sup> *Ibid.*

<sup>151</sup> KAN et al., *op. cit.* (note 143).

<sup>152</sup> HESSE et al., *op. cit.* (note 71) ; NDONGO et al., *op. cit.* (note 43).

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

précurseurs du squelette mavacurane, la 16-formylpléiocarpamine (16-formyl-**13**) et la 16-épi-formylpléiocarpamine (16-*epi*-formyl-**13**), n'ont à ce jour pas été isolés de plantes. Leur synthèse à partir de la geissoschizine (**15**) a néanmoins été rapportée par notre équipe.<sup>153</sup>

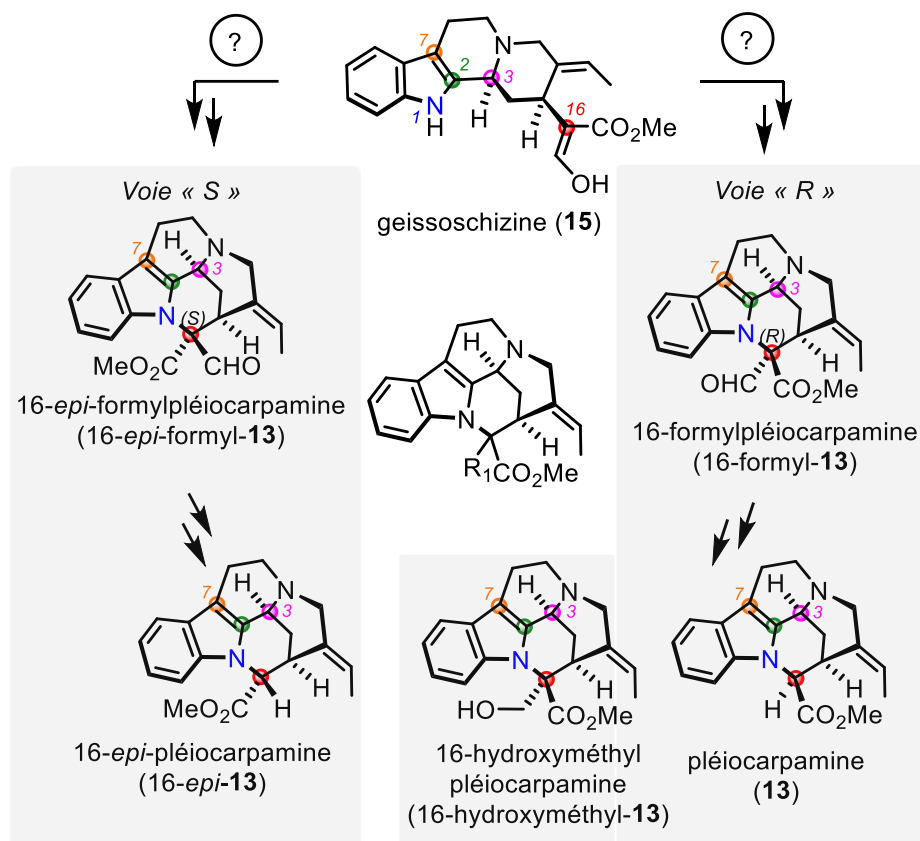


Figure 62 Voies biosynthétiques parallèles des mavacuranes

Pour ces composés, l'hypothèse de l'existence de deux voies de biosynthèse parallèles peut également être envisagée.

### 3. Proposition d'une nouvelle voie de biosynthèse à partir de la geissoschizine

À partir des informations présentées plus haut, il est possible d'envisager un schéma de biosynthèse à partir de la geissoschizine (**15**) où le squelette akuammilane ne jouerait pas le rôle d'intermédiaire biosynthétique aboutissant au squelette strychnane. En effet, la preuve

<sup>153</sup> JARRET et al., « Bioinspired Oxidative Cyclization of the Geissoschizine Skeleton for Enantioselective Total Synthesis of Mavecucuran Alkaloids », *op. cit.* (note 70).

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

de l'origine biosynthétique du squelette strychnane à partir du squelette akuammilane n'a pas été établie à ce jour. Seule la proposition de Wenkert et Wickberg,<sup>154</sup> reprise depuis par Scott et Qureshi,<sup>155</sup> Courdavault, O'Connor et leurs équipes,<sup>156</sup> De Luca *et al.*,<sup>157</sup> en a fait mention. Cependant, ni Courdavault et O'Connor *et al.*, ni De Luca *et al.* n'ont rapporté, dans leurs études l'isolement, d'un composé présentant le squelette akuammilane au départ de la geissoschizine (**15**).

Seule notre équipe<sup>158</sup> a obtenu le squelette strychnane de la 16*R*-acétylpréakuammicine (16*R*-acétyl-**58**) par voie synthétique à partir du squelette akuammilane de l'akuammiline (**70**) (Figure 63). En obtenant par la suite le rhazimol (**73**) à partir de la 16*R*-acétylpréakuammicine (16*R*-acétyl-**58**), notre équipe a prouvé l'interconvertibilité par voie chimique de ces deux squelettes sans toutefois isoler l'intermédiaire possédant une liaison C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub>.

Le rôle du squelette akuammilane dans la biosynthèse du squelette strychnane à partir de la geissoschizine (**15**) peut aussi être remis en question par les résultats obtenus Martin *et al.*<sup>159</sup>. Dans sa synthèse de l'akuammicine (**64**) à partir de la déformylgeissoschizine (déformyl-**15**), deux mécanismes menant à l'akuammicine ont été proposés dont un passant par un intermédiaire akuammilane. Cependant, aucun intermédiaire présentant le squelette akuammilane n'a été isolé par les auteurs.

---

<sup>154</sup> WENKERT et WICKBERG, *op. cit.* (note 46).

<sup>155</sup> SCOTT et QURESHI, *op. cit.* (note 111).

<sup>156</sup> TATSIS *et al.*, *op. cit.* (note 122).

<sup>157</sup> QU *et al.*, *op. cit.* (note 127).

<sup>158</sup> BENAYAD *et al.*, *op. cit.* (note 132).

<sup>159</sup> Masayuki ITO, Cameron W. CLARK, Michael MORTIMORE, Jane Betty GOH et Stephen F. MARTIN, « Biogenetically Inspired Approach to the Strychnos Alkaloids. Concise Syntheses of (±)-Akuammicine and (±)-Strychnine », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 123, n° 33, 1 août 2001, p. 8003-8010 ; Stephen F. MARTIN, Cameron W. CLARK, Masayuki ITO et Michael MORTIMORE, « A Biomimetic Approach to the Strychnos Alkaloids. A Novel, Concise Synthesis of (±)-Akuammicine and a Route to (±)-Strychnine », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 118, n° 40, 1 janvier 1996, p. 9804-9805.

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

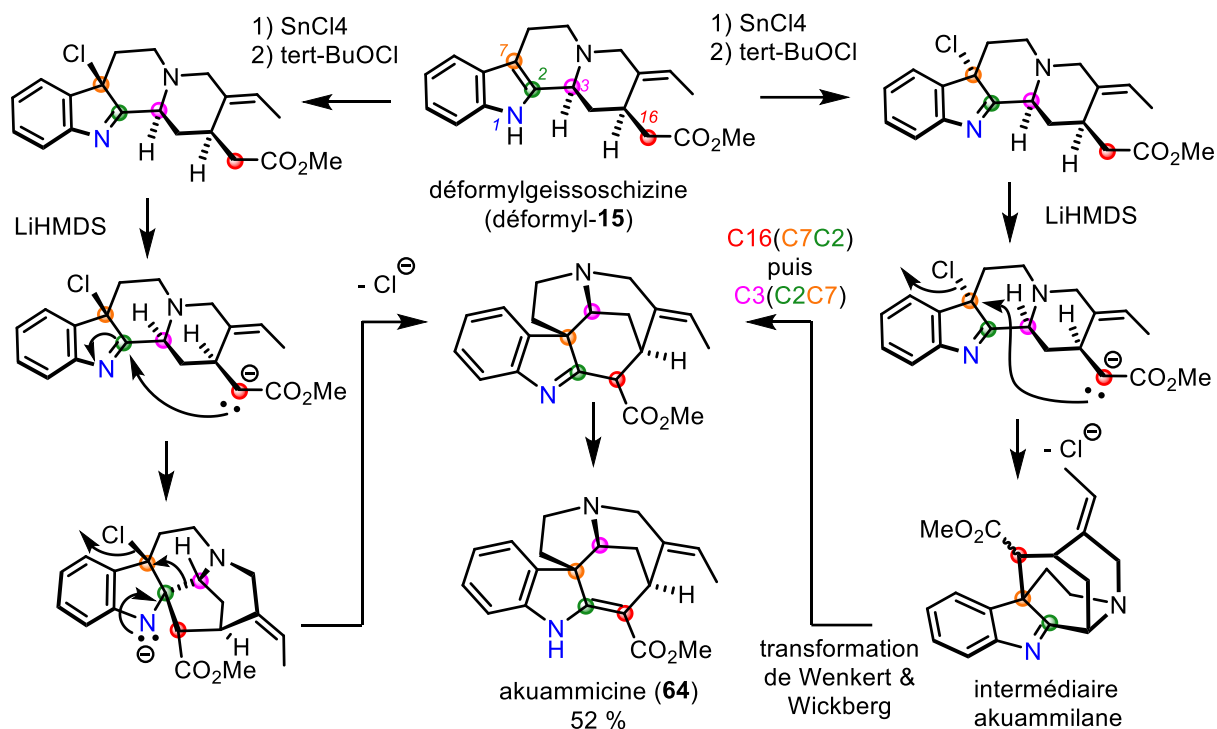


Figure 63 Travail de Martin et al. sur la synthèse de l'akuammicine à partir de la déformylgeissoschizine

- Informations clés à retenir pour notre nouvelle proposition de biosynthèse :

Dans cette nouvelle proposition de biosynthèse présentée dans ce manuscrit (Figure 64), la geissoschizine (**15**), alcaloïde de type I<sup>160</sup> (classe des corynanes et strychnanes) est dans un premier temps oxydée puis subit un couplage C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> menant au deux épimères de l'intermédiaire (**55**) postulé par Wenkert et Wickberg.<sup>161</sup> Cet intermédiaire (**55**) peut ensuite évoluer vers la déhydropréakuammicine (**57**) de deux façons : 1) migration du C<sub>3</sub> depuis la position 2 vers la position 7 par transposition sigmatropique ; 2) rupture de la liaison C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> menant au *seco*-iminium (**56**). Cette suite de transformations ouvre la voie à la formation des alcaloïdes de type strychnane.

Le *seco*-iminium (**56**) peut, quant à lui, subir deux réductions successives pour donner la stemmadénine (**22**), qui après une suite de métabolisations, aboutit à la voie des alcaloïdes de type II<sup>162</sup> (classe des Iboga) et de type III<sup>163</sup> (classe des Aspidosperma). La présence de deux épimères en position 16 de la stemmadénine (**22**) n'aurait pas d'impact sur la stéréochimie

<sup>160</sup> J. LE MEN et W. I. TAYLOR, « A uniform numbering system for indole alkaloids », *Experientia*, vol. 21, n° 9, septembre 1965, p. 508-510.

<sup>161</sup> WENKERT et WICKBERG, *op. cit.* (note 46).

<sup>162</sup> LE MEN et TAYLOR, *op. cit.* (note 160).

<sup>163</sup> *Ibid.*



## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

des composés de type II et III car son C<sub>16</sub> adopte dans la suite de la biosynthèse une géométrie plane  $sp^2$ , perdant alors l'information stéréochimique.

Dans cette proposition d'hypothèse de biosynthèse, les squelettes mavacurane et akuammilane seraient également obtenus de deux façons après oxydation de la geissoschizine (15).

- Pour les mavacuranes : 1) couplage direct de la position 1 avec la position 16 ; 2) couplage de la position 16 avec la position 2, puis migration du C<sub>16</sub> depuis la position 2 vers la position 1 par transposition sigmatropique.
- Pour les akuammilanes : 1) couplage direct de la position 7 avec la position 16 ; 2) couplage de la position 16 avec la position 2, puis migration du C<sub>16</sub> depuis la position 2 vers la position 7 par transposition sigmatropique.

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

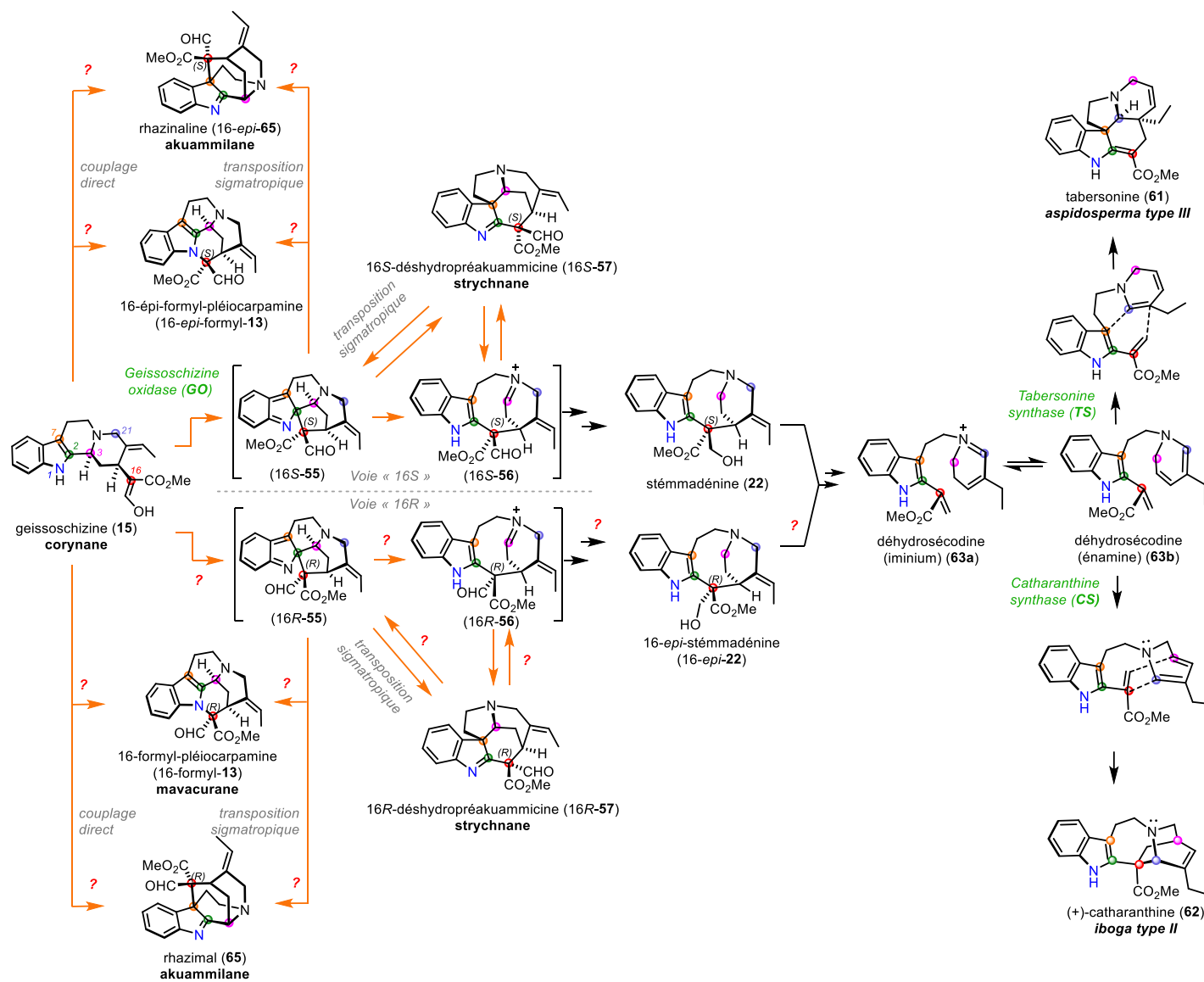


Figure 64 Proposition d'hypothèse de biosynthèse des squelettes mavacuranes, akuamillanes et strychnane, et de la stemmadénine, à partir de la geissoschizine

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

Établie ainsi, cette hypothèse de biosynthèse définit l'intermédiaire de Wenkert et Wickberg (**55**) comme pilier central de la réactivité menant au squelette strychnane puis aux alcaloïdes de type II Iboga et de type III *Aspidosperma*. Cet intermédiaire (**55**) pourrait également jouer un rôle dans la biosynthèse des squelettes mavacurane et akuammilane, même si ceux-ci peuvent également découler d'un couplage direct à partir de la geissoschizine (**15**).

Pour tester cette hypothèse, l'utilisation de la modélisation moléculaire comme outil pour étudier les chemins réactionnels de ces voies de biosynthèse sera exposé dans la partie suivante.

### 2. Utilisation de la modélisation moléculaire pour explorer différents mécanismes d'oxydation de la geissoschizine

Dans cette partie, une discussion sera menée sur les modalités d'oxydation de la geissoschizine (**15**). Pour se cycliser en conditions biologiques, la geissoschizine (**15**) nécessite d'être oxydée. Plusieurs types de mécanisme d'oxydation seront présentés : une double abstraction d'hydrogène, une simple abstraction d'hydrogène, un transfert monoélectronique et une hydroxylation (Figure 65). On s'efforcera également d'établir un parallèle avec la catalyse enzymatique.

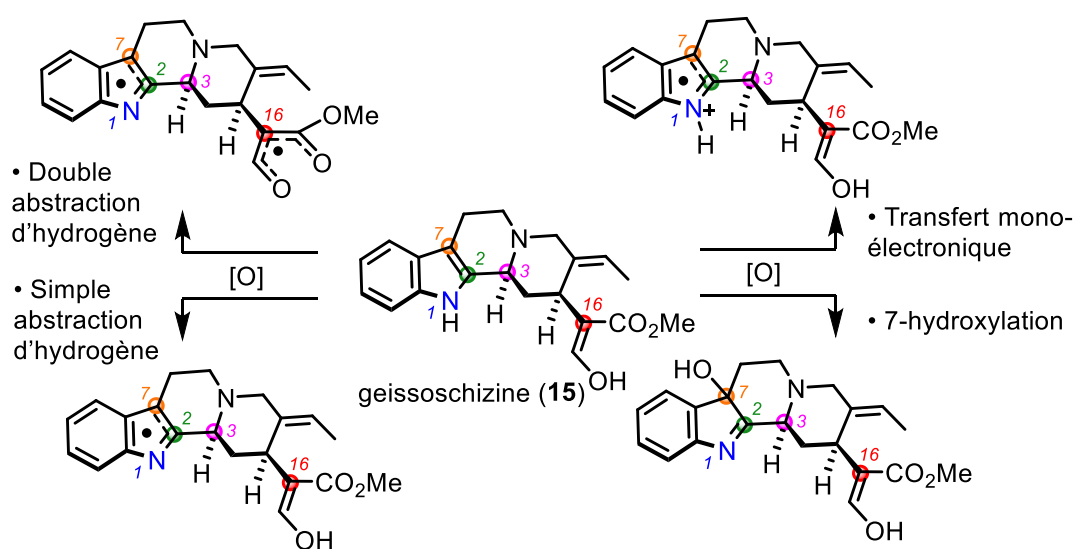


Figure 65 Proposition de quatre types d'oxydation de la geissoschizine

Les structures des différentes formes oxydées de la geissoschizine (**15**) serviront de point de départ pour les études de modélisation.

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

### 1. Abstraction d'hydrogène : espèce monoradicalaire et diradicalaire : Travaux de Wenkert et Wickberg, Scott et al., Zhu et al.

L'oxydation de la geissoschizine (**15**) constitue le point de départ de cette proposition de biosynthèse. Cependant, les modalités exactes de cette oxydation n'ont pas été établies. Dans les travaux de O'Connor, Courdavault, et leurs équipes,<sup>164</sup> ainsi que dans celle de De Luca et al.,<sup>165</sup> la nature exacte de l'oxydation n'a pas été mentionnée. Wenkert et Wickberg sont les premiers<sup>166</sup> à avoir proposé un mécanisme d'oxydation de la geissoschizine (**15**) en suggérant une espèce diradicalaire (**53**) comportant un radical cationique délocalisé dans l'indole et un radical neutre délocalisé sur l'énol (Figure 66).

---

<sup>164</sup> TATSIS et al., *op. cit.* (note 122).

<sup>165</sup> QU et al., *op. cit.* (note 127).

<sup>166</sup> WENKERT et WICKBERG, *op. cit.* (note 46).

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

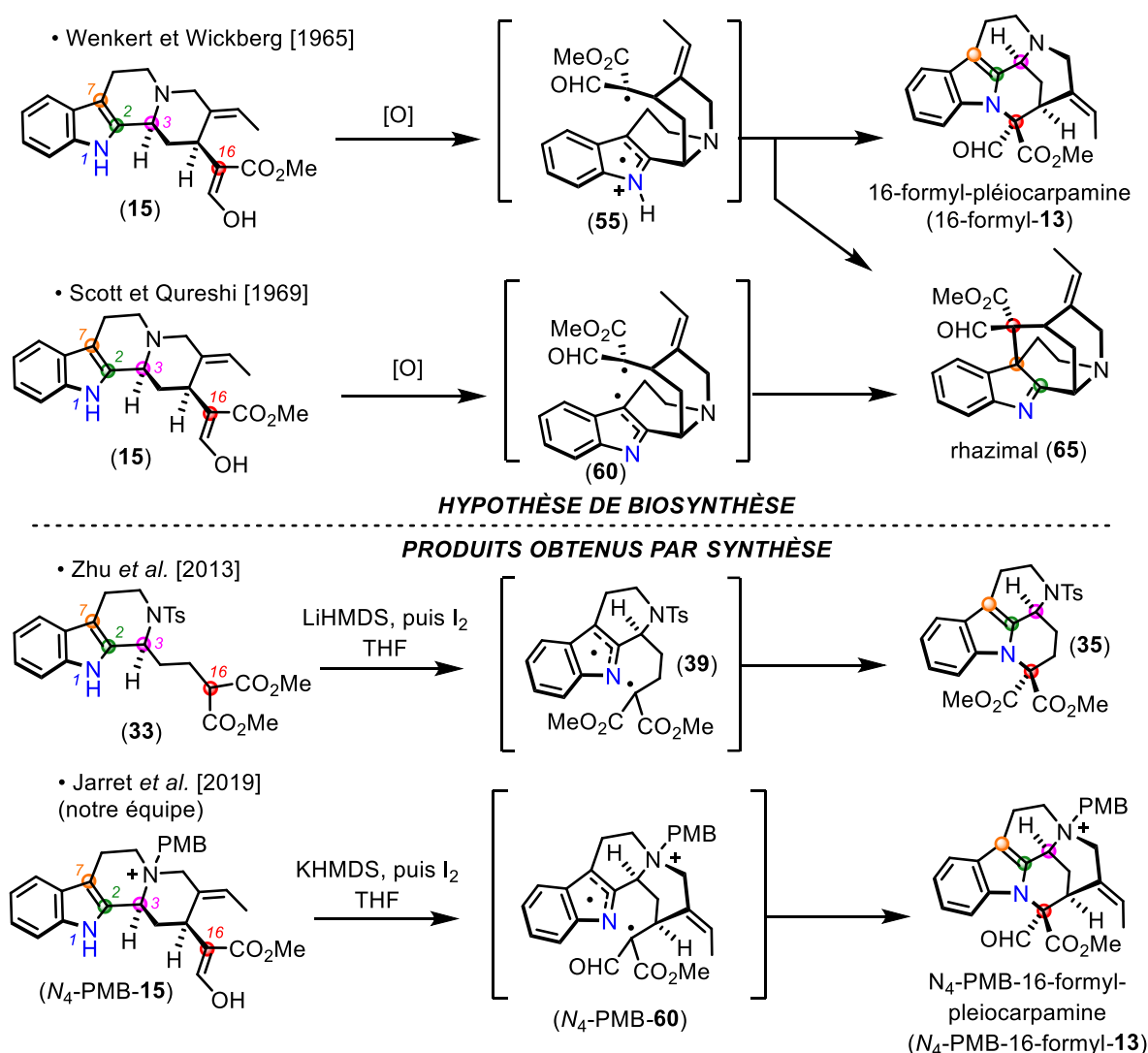


Figure 66 Hypothèses de l'espèce diradicalaire de la littérature

Cette hypothèse a ensuite été reprise par Scott<sup>167</sup> via une espèce diradicalaire neutre (60), puis plus récemment par Zhu<sup>168</sup> autour de la synthèse bioinspirée de la strictamine (37) et par notre équipe<sup>169</sup> pour la synthèse d'alcaloïdes présentant un squelette mavacurane.

L'apparition d'une espèce diradicalaire au sein d'un processus catalysé par une enzyme a également été décrit en 2019, par l'équipe de Abe.<sup>170</sup> Les auteurs ont publié un travail sur la

<sup>167</sup> SCOTT et QURESHI, *op. cit.* (note 111).

<sup>168</sup> REN *et al.*, *op. cit.* (note 58).

<sup>169</sup> JARRET *et al.*, « Bioinspired Oxidative Cyclization of the Geissoschizine Skeleton for Enantioselective Total Synthesis of Mavacuran Alkaloids », *op. cit.* (note 70) ; JARRET *et al.*, « Bioinspired Oxidative Cyclization of the Geissoschizine Skeleton for the Total Synthesis of (-)-17-nor-Excelsinidine », *op. cit.* (note 59).

<sup>170</sup> Vikram Vijay SHENDE, Yogan KHATRI, Sean A. NEWMISTER, Jacob SANDERS, Petra LINDOVSKA, Fengang YU, Tyler DOYON, Justin KIM, K. N. HOUK, Mohammad MOVASSAGHI et David H. SHERMAN, « Structure and Function of NzeB, a Versatile C–C and C–N Bond Forming Diketopiperazine Dimerase », *Journal of the American Chemical Society*, 12 août 2020, American Chemical Society. world. URL : <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/jacs.0c06312>. Consulté le 20 août 2020.

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

cyclisation oxydante de l'indolactame (**74**) par un cytochrome P450. Dans ce travail, les auteurs ont invoqué un mécanisme faisant intervenir une espèce diradicalaire pour le couplage oxydant de l'indolactame (**74**). La génération de cette espèce diradicalaire se fait en deux temps avec deux abstractions d'hydrogène successives : 1) une première abstraction d'hydrogène au niveau du groupement NH indolique par le fer (IV)–oxo forme un radical neutre qui est à la fois stabilisé par mésomérie et par une phénylalanine ; 2) après réorganisation du site actif de l'enzyme, la seconde abstraction d'hydrogène au niveau du groupement NH de la *N*-méthyl-leucine forme un autre radical neutre. Les deux radicaux de l'espèce diradicalaire se combinent pour former l'indolactame (**74**) après réaromatisation. Il s'agit donc ici d'une double abstraction d'hydrogène séquentielle (Figure 67).

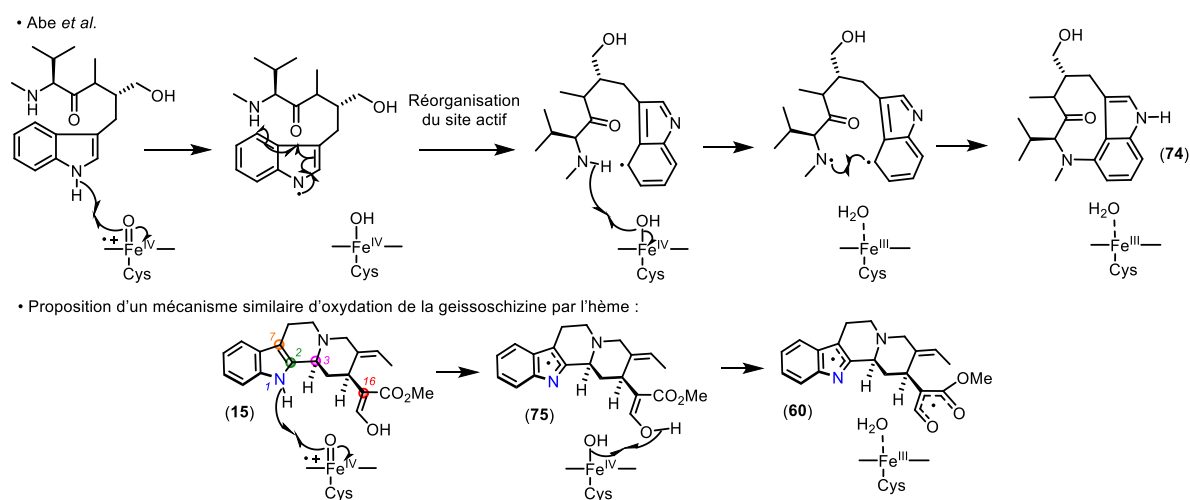


Figure 67 Voie vers les espèces mono- et diradicalaires de la geissoschizine

Il est envisageable que le même mécanisme se produise avec la geissoschizine (**15**) : 1) de la même façon que dans les travaux de Abe *et al.*, une première abstraction d'hydrogène a lieu sur le groupement NH indolique puis le radical formé est stabilisé dans le noyau indolique par mésomérie<sup>171</sup> ; 2) une seconde abstraction d'hydrogène sur le OH de l'énol forme un radical « malonyle ». Cette séquence réactionnelle permet d'envisager la formation d'une espèce diradicalaire (**60**) à partir de la geissoschizine (**15**).

<sup>171</sup> Susan E. WALDEN et Ralph A. WHEELER, « Distinguishing Features of Indolyl Radical and Radical Cation: Implications for Tryptophan Radical Studies », *The Journal of Physical Chemistry*, vol. 100, n° 5, 1 janvier 1996, p. 1530-1535 ; K. R. F. SOMERS, E. S. KRYACHKO et A. CEULEMANS, « Theoretical study of indole: protonation, indolyl radical, tautomers of indole, and its interaction with water », *Chemical Physics*, vol. 301, n° 1, 31 mai 2004, p. 61-79.

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

De la même façon, l'existence d'une espèce monoradicalaire (**75**) peut également être postulée. Dans ce cas, seule l'abstraction de l'hydrogène du groupement NH indolique sera envisagée.

### 2. Transfert monoélectronique

Le transfert monoélectronique peut être envisagé comme second type d'oxydation. Appliqué au cas de la geissoschizine (**15**), il résulterait de cette oxydation l'apparition d'un radical cationique délocalisé dans le noyau indole après départ d'un des électrons du doublet non liant de l'azote N<sub>1</sub> (Figure 68).

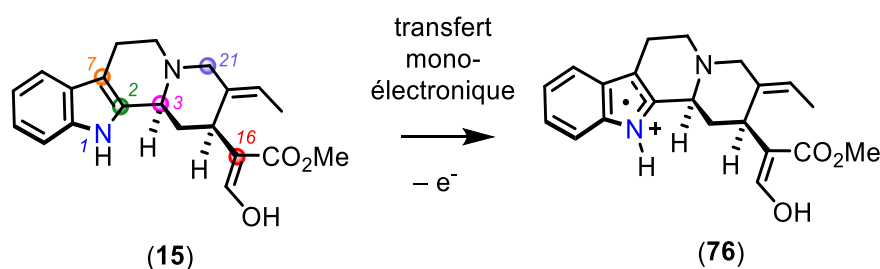


Figure 68 Voie vers l'espèce radicalaire cationique

Ce type d'oxydation où seulement un électron est arraché à la molécule a déjà été rapporté dans la littérature dans plusieurs études concernant le noyau indole. Notamment dans le rôle du tryptophane comme navette à électron dans les réactions d'oxydoréduction catalysées par les cytochromes c peroxydases.<sup>172</sup> Ce radical cationique tryptophane peut être stabilisé par l'environnement électrostatique négatif qui l'entoure dans l'enzyme.<sup>173</sup> Cette stabilisation fait de lui le partenaire essentiel de l'hème dans les cytochromes.<sup>174</sup>

<sup>172</sup> M SIVARAJA, D. GOODIN, M SMITH et B. HOFFMAN, « Identification by ENDOR of Trp191 as the free-radical site in cytochrome c peroxidase compound ES », *Science*, vol. 245, n° 4919, 18 août 1989, p. 738-740 ; Jennifer E. HUYETT, Peter E. DOAN, Ryszard GURBIEL, Andrew L. P. HOUSEMAN, Mohanram SIVARAJA, David B. GOODIN et Brian M. HOFFMAN, « Compound ES of Cytochrome c Peroxidase Contains a Trp .pi.-Cation Radical: Characterization by Continuous Wave and Pulsed Q-Band External Nuclear Double Resonance Spectroscopy », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 117, n° 35, 1 septembre 1995, p. 9033-9041.

<sup>173</sup> Laurence A. FISHEL, Martin F. FARNUM, J. Matthew MAURO, Mark A. MILLER, Joseph KRAUT, Yajun LIU, Xiao Ling TAN et Charles P. SCHOLDS, « Compound I radical in site-directed mutants of cytochrome c peroxidase as probed by electron paramagnetic resonance and electron-nuclear double resonance », *Biochemistry*, vol. 30, n° 7, 19 février 1991, American Chemical Society, p. 1986-1996.

<sup>174</sup> Susan E. WALDEN et Ralph A. WHEELER, « First Evidence of Anchimeric Spin Delocalization in Tryptophan Radical Cation1 », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 119, n° 13, 1 avril 1997, American Chemical Society, p. 3175-3176 ; Peter C. E. MOODY et Emma L. RAVEN, « The Nature and Reactivity of Ferryl Heme in Compounds I and II », *Accounts of Chemical Research*, vol. 51, n° 2, 20 février 2018, p. 427-435.

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

D'autre part, des composés tels que la mélatonine et la 5-méthoxytryptamine (molécules endogènes comportant un noyau indole) agissent comme donneurs d'électrons et comme piègeurs de radicaux *in vitro*.<sup>175</sup> Ces mêmes propriétés antioxydantes ont également fait l'objet d'études numériques en modélisation concernant la mélatonine et la sérotonine<sup>176</sup> et plus simplement du noyau indole nu<sup>177</sup> en comparant les propriétés électroniques des versions radicalaire neutre (indole N•) et radicalaire cationique (indole NH•+) de ces composés.

Ainsi, il est envisageable que les versions oxydées monoradicalaire neutre (**75**) et radical cationique (**76**) de la geissoschizine (**15**) n'arborent pas les mêmes propriétés électroniques et présentent donc des réactivités différentes vis-à-vis du couplage intramoléculaire.

### 3. Hydroxylation en position 7

La dernière hypothèse d'oxydation de la geissoschizine (**15**) consiste à envisager son hydroxylation en position 7 (Figure 69). Ce groupement hydroxyle en position 7 pourrait jouer le rôle de groupement partant lors d'une attaque nucléophile du C<sub>16</sub> dans un mécanisme de type S<sub>N</sub>2. Cet intermédiaire (7-hydroxy-**15**) est postulé dans l'hypothèse de Scott et Qureshi<sup>178</sup> et reprise par De Luca et son équipe<sup>179</sup> (avec X = OH). Un autre mécanisme de type S<sub>N</sub>1 peut être envisagé où le composé (7-hydroxy-**15**) se déshydrate pour donner l'indoléninium (**77**) dont différentes positions du noyau indole subiraient une attaque nucléophile de la position 16.

---

<sup>175</sup> B. POEGGELER, R. J. REITER, R. HARDELAND, D.-X. TAN et L. R. BARLOW-WALDEN, « Melatonin and structurally-related, endogenous indoles act as potent electron donors and radical scavengers in vitro », *Redox Report*, vol. 2, n° 3, 1 juin 1996, Taylor & Francis, p. 179-184.

<sup>176</sup> Adrián G. TURJANSKI, Ruth E. ROSENSTEIN et Darío A. ESTRIN, « Reactions of Melatonin and Related Indoles with Free Radicals: A Computational Study », *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 41, n° 19, 1 septembre 1998, p. 3684-3689.

<sup>177</sup> WALDEN et WHEELER, *op. cit.* (note 171).

<sup>178</sup> SCOTT et QURESHI, *op. cit.* (note 111).

<sup>179</sup> QU et al., *op. cit.* (note 127).



## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

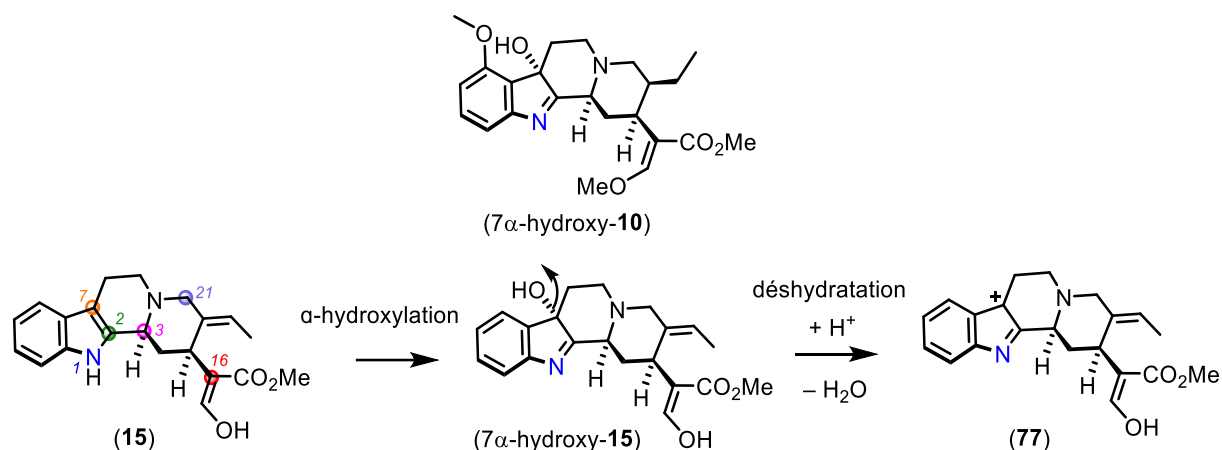


Figure 69 Hypothèse de l'hydroxylation de la geissoschizine

Une oxydation de ce type a été retrouvée dans la 7- $\alpha$ -hydroxymitragynine (7- $\alpha$ -hydroxy-10), substance naturelle isolée de *Mitragyna speciosa* (Korth.) Havil,<sup>180</sup> qui présente un squelette corynane semblable à la geissoschizine (15) et possède un groupement  $\alpha$ -OH en position 7.

### 3. Les différentes hypothèses mécanistiques de cyclisation

#### 1. Contexte

Dans la partie précédente, les différentes hypothèses d'oxydation de la geissoschizine (15) ont été présentées. L'étude des états de transition menant aux produits cyclisés à partir de la geissoschizine (15) permettra de mettre en lumière les voies de cyclisation les plus vraisemblables en fonction d'un type d'oxydation donné.

- Pour chacune des cyclisations, les deux voies « R » et « S » seront évaluées. La voie menant aux squelettes de configuration 16R et aux squelettes de configuration 16S à partir de la geissoschizine (15) seront respectivement désignées par la suite par voies « R » et voies « S ».
- Pour un type d'oxydation, quatre états de transitions seront donc obtenus : la voie « R » et la voie « S » menant au squelette akuammilane, puis la voie « R » et la voie « S » menant au squelette mavacurane.

<sup>180</sup> Dhavadee PONGLUX, Sumphan WONGSERIPATANA, Hiromitsu TAKAYAMA, Masae KIKUCHI, Mika KURIHARA, Mariko KITAJIMA, Norio AIMI et Shin-ichiro SAKAI, « A New Indole Alkaloid, 7  $\alpha$ -Hydroxy-7H-mitragynine, from *Mitragyna speciosa* in Thailand », *Planta Medica*, vol. 60, n° 6, 13 mars 1994, Georg Thieme Verlag Stuttgart, p. 580-581.

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

- Les conformations « *pro R* » et « *pro S* » de la *cis*-geissoschizine désigneront le conformère de départ où la rotation autour de la liaison simple C<sub>15</sub>–C<sub>16</sub> amènera aux molécules cyclisées comportant une stéréochimie 16*R* ou 16*S*. Le conformère *pro R* de la *cis*-geissoschizine (**15**) possède l'ester méthylique au-dessus du plan et l'énol en dessous. Le conformère *pro S* de la *cis*-geissoschizine (**15**) possède l'ester méthylique en-dessous du plan et l'énol au-dessus (Figure 72).
- Enfin, pour chacune des hypothèses d'oxydation (exceptée l'hypothèse d'oxydation formant l'espèce diradicalaire), la déprotonation de l'énol en énolate sera également envisagée. En effet, la déprotonation de l'énol α,β-insaturé est susceptible de modifier la réactivité de la position C<sub>16</sub> vis-à-vis d'une attaque nucléophile.<sup>181</sup> De plus, l'existence d'intermédiaires énol et énolate dans un site actif d'enzyme a déjà été étudiée numériquement, notamment la déprotonation du coenzyme A catalysé par la *citrate synthase*.<sup>182</sup> Le cas particulier de la cyclisation de la position 16 sur la position 2 sera développé parmi les différentes hypothèses mécanistiques de cyclisation abordées à partir de la page 96.

Les informations concernant ces quatre points sont illustrées dans la Figure 70:

---

<sup>181</sup> Artem I. LEONOV, Daria S. TIMOFEEVA, Armin R. OFIAL et Herbert MAYR, « Metal Enolates – Enamines – Enol Ethers: How Do Enolate Equivalents Differ in Nucleophilic Reactivity? », *Synthesis*, vol. 51, n° 05, mars 2019, Georg Thieme Verlag, p. 1157-1170.

<sup>182</sup> Wei YANG et Dale G. DRUECKHAMMER, « Computational Study of the Citrate Synthase Catalyzed Deprotonation of Acetyl-Coenzyme A and Fluoroacetyl-Coenzyme A: Demonstration of a Layered Quantum Mechanical Approach », *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 107, n° 24, 1 juin 2003, American Chemical Society, p. 5986-5994 ; Marc W. VAN DER KAMP, Francesca PERRUCCIO et Adrian J. MULHOLLAND, « Ab initio QM/MM modelling of acetyl-CoA deprotonation in the enzyme citrate synthase », *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, vol. 26, n° 3, 1 octobre 2007, titre du fascicule : *Graham Richards 67th Birthday Honour issue*, p. 676-690.

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

- 2 conformères de la *cis*-geissoschizine (**15**)

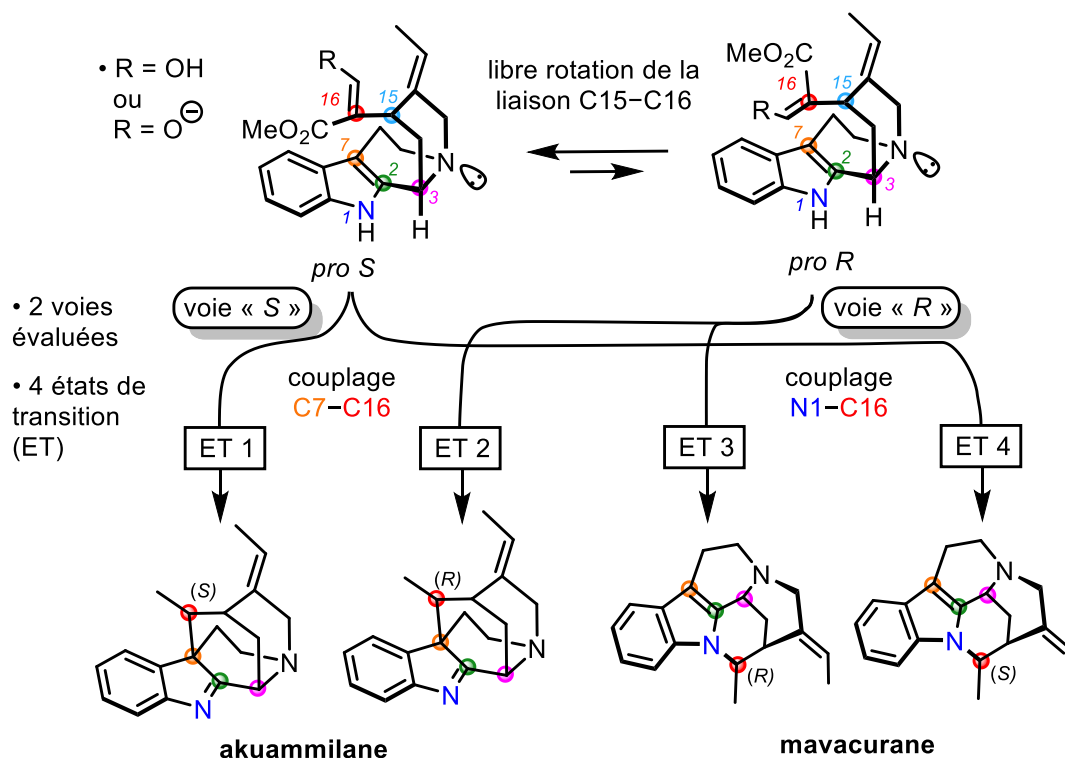


Figure 70 Contexte d'étude des voies de cyclisation de la *cis*-geissoschizine

### 2. Stratégie de l'étude numérique

#### 1. Questionnement sur la conformation privilégiée de la geissoschizine

Dans les travaux de Jarret *et al.*<sup>183</sup> et Sato *et al.*<sup>184</sup>, il a été montré que par voie synthétique, la geissoschizine (**15**) doit de se trouver dans sa conformation *cis*-quinolizidine au lieu de sa conformation *trans*-quinolizidine pour se cycliser. Dans leur travail sur la configuration de la liaison C<sub>19</sub>–C<sub>20</sub> des alcaloïdes à squelette corynane, Gaich et Eckermann ont obtenu un cristal de l'énantiomère de la N<sub>4</sub>-*para*-Br-benzyl-déformylgeissoschizine (*ent*-N<sub>4</sub>-PBB-déformyl-**15**) qu'ils ont analysé par diffraction aux rayons X pour accéder à sa structure tridimensionnelle.<sup>185</sup> Cette structure possède une conformation *cis*-quinolizidine (Figure 71).

<sup>183</sup> JARRET *et al.*, « Bioinspired Oxidative Cyclization of the Geissoschizine Skeleton for Enantioselective Total Synthesis of Mavacuran Alkaloids », *op. cit.* (note 70) ; JARRET *et al.*, « Bioinspired Oxidative Cyclization of the Geissoschizine Skeleton for the Total Synthesis of (–)-17-nor-Excelsinidine », *op. cit.* (note 59).

<sup>184</sup> Keigo SATO, Noriyuki KOGURE, Mariko KITAJIMA et Hiromitsu TAKAYAMA, « Total Syntheses of Pleiocarpamine, Normavacurine, and C-Mavacurine », *Organic Letters*, 18 avril 2019, acs.orglett.9b01084.

<sup>185</sup> Ruben ECKERMANN et Tanja GAICH, « The Double-Bond Configuration of Corynanthean Alkaloids and Its Impact on Monoterpenoid Indole Alkaloid Biosynthesis », *Chemistry – A European Journal*, vol. 22, n° 16, 11 avril 2016, p. 5749-5755.

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

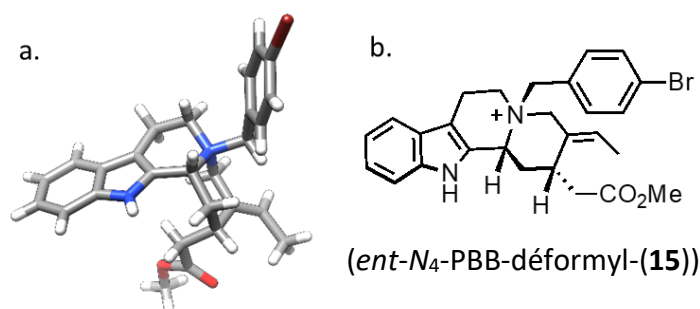


Figure 71 a. Structure de la *N*<sub>4</sub>-*para*-Br-benzyl-*ent*-déformylgeissoschizine obtenue par diffraction aux rayons X b. *N*<sub>4</sub>-*para*-Br-benzyl-*ent*-déformylgeissoschizine

Afin d'obtenir les modèles tridimensionnels des *cis*-geissoschizine *pro R* **15a** et *pro S* **15b**, nous nous sommes basés sur le modèle de l'iminium (*ent*-*N*<sub>4</sub>-PBB-déformyl-15) obtenu par Gaich et Eckermann. Pour atteindre nos modèles, l'énantiomère de cette structure a été considéré, après retrait de son groupement *para*-Br-benzyle en position 4 et rajout d'un groupement formyle en position 16. Les modèles des *cis*-geissoschizine *pro R* (**15a**) et *pro S* (**15b**) ainsi obtenus sont présentés dans la Figure 72.

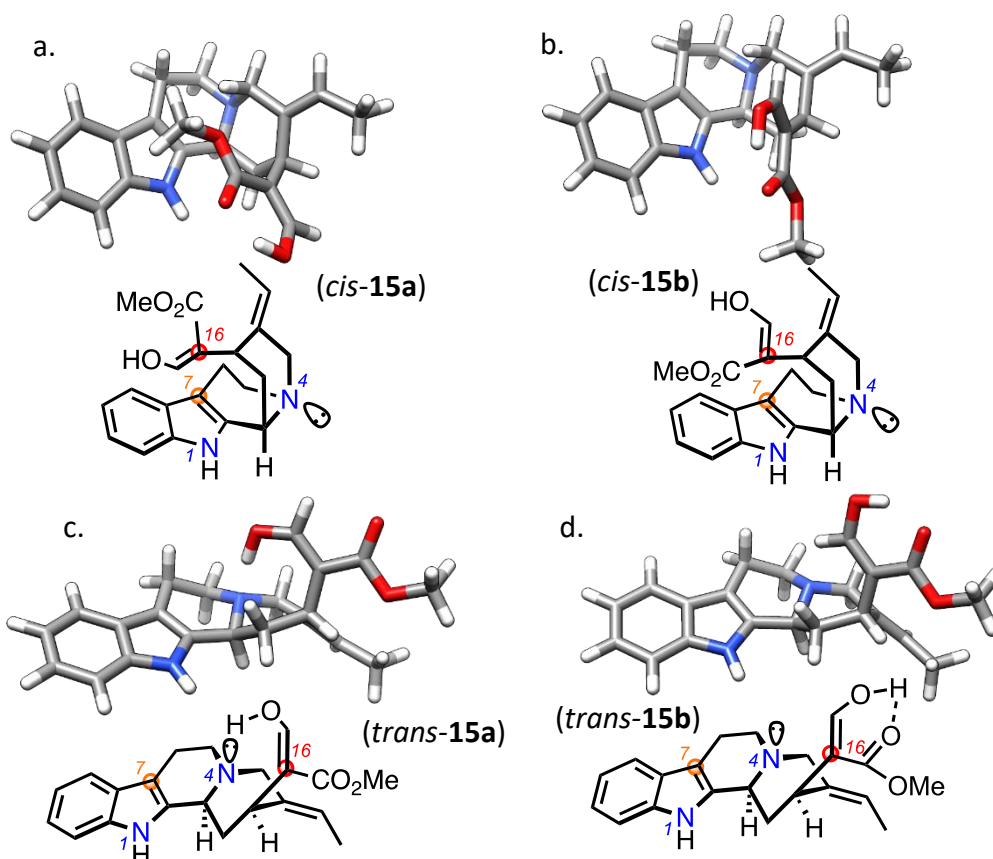


Figure 72 a. *Pro-R cis*-geissoschizine b. *Pro-S cis*-geissoschizine c. *trans*-geissoschizine avec liaison hydrogène éol-*N*<sub>4</sub> d. *trans*-geissoschizine avec liaison hydrogène éol-ester

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

En solution, il est communément admis<sup>186</sup> que la geissoschizine (**15**) adopte en majorité une conformation *trans*-quinolizidine avec une liaison hydrogène intramoléculaire entre l'énol et le doublet non liant de l'azote aliphatique (*trans*-**(15a)**) ou entre l'énol et le carbonyl de l'ester (*trans*-**(15b)**). À partir du résultat des minimisations des structures des deux formes *cis*-quinolizidine *cis*-**(15a)** et *cis*-**(15b)** et de celles des deux formes *trans*-quinolizidine *trans*-**(15a)** et *trans*-**(15b)** de la geissoschizine, il est possible de faire une comparaison des populations à 25°C dans le vide (Tableau 2).

Tableau 2 Comparaison des populations de la geissoschizine sous forme "cis" et "trans"

Conformation	L-H	G (Ha)	dG (kcal)	P
<b>trans-15a</b>	amine (N <sub>4</sub> )	-1149,475416	0,00	57,6%
<b>trans-15b</b>	ester (C=O)	-1149,474770	0,20	40,8%
<b>cis pro S (cis-(15b))</b>	ester (C=O)	-1149,471677	2,13	1,6%
<b>cis pro R (cis-(15a))</b>	ester (C=O)	-1149,464850	6,53	0,0%

L'examen des valeurs présentées dans le Tableau 2 permet de constater que les conformations *cis* de la geissoschizine (**15**) représentent moins de 2% de la population totale des conformations. Celle-ci est largement représentée par des conformations *trans*-quinolizidine. Pour contraindre la geissoschizine dans une conformation *cis*-quinolizidine en solution dans le cadre d'une synthèse bioinspirée, il est donc nécessaire de fonctionnaliser l'azote aliphatique de la quinolizidine sous la forme d'ammonium quaternaire.

### 2. Comparaison du modèle *cis* « nu » avec les modèles de conformations *cis* contraintes par fonctionnalisation de la position 4 dans la littérature

Afin d'utiliser le modèle de la geissoschizine dans sa conformation *cis*-quinolizidine, il est nécessaire d'effectuer une comparaison avec les modèles quaternisés en position 4 utilisés en synthèse. Dans la littérature, on retrouve la geissoschizine dont la position 4 est quaternisée

<sup>186</sup> LOUNASMAA et HANHINEN, *op. cit.* (note 63).

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

par des groupements : 1) *para*-bromure de benzyle ( $N_4$ -PBB-15),<sup>187</sup> 2) *para*-méthoxy-benzyle ( $N_4$ -PMB-15),<sup>188</sup> et 3) borane  $BH_3$  ( $N_4$ -BH<sub>3</sub>-15) (Figure 73).<sup>189</sup>

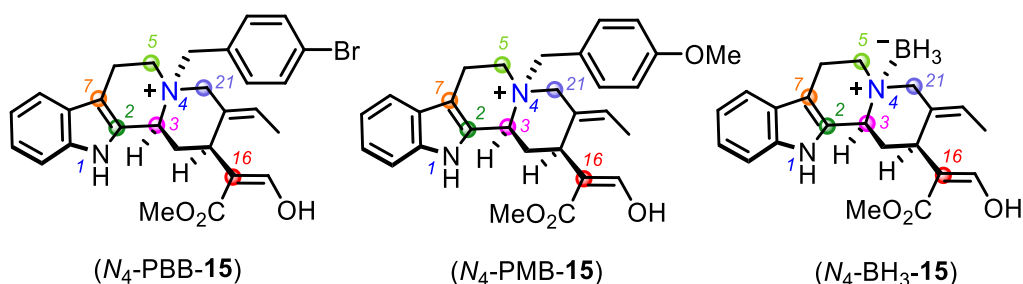


Figure 73 Différents groupements pour la quaternisation de la position 4 de la geissoschizine

Les distances entre la position 16 et les positions 1, 2 et 7, ainsi que les angles de valence autour de la position 4 ( $C_3^{\wedge}N_4^{\wedge}C_{21}$ ,  $C_3^{\wedge}N_4^{\wedge}C_5$  et  $C_5^{\wedge}N_4^{\wedge}C_{21}$ ) pour les structures ( $N_4$ -PBB-15), ( $N_4$ -PMB-15) et ( $N_4$ -BH<sub>3</sub>-15) sont présentées dans les tableaux suivants (Tableau 3):

<sup>187</sup> JARRET et al., « Bioinspired Oxidative Cyclization of the Geissoschizine Skeleton for Enantioselective Total Synthesis of Mavacuran Alkaloids », *op. cit.* (note 70) ; ECKERMANN et GAICH, *op. cit.* (note 64).

<sup>188</sup> JARRET et al., « Bioinspired Oxidative Cyclization of the Geissoschizine Skeleton for Enantioselective Total Synthesis of Mavacuran Alkaloids », *op. cit.* (note 70).

<sup>189</sup> SATO et al., « Total Syntheses of Pleiocarpamine, Normavacurine, and C-Mavacurine », *op. cit.* (note 184).

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

Tableau 3 Comparaisons des distances et des angles de valence en fonction du groupement quaternisant la position 4

Angle (°)	C3-N4-C21	C3-N4-C5	C5-N4-C21	Distance (Å)	N1-C16	C7-C16	C2-C16
<i>cis</i> -geissoschizine <i>pro R</i>	112,9	110,4	111,6	<i>cis</i> -geissoschizine <i>pro R</i>	3,7	4,7	3,7
<i>cis</i> -geissoschizine <i>pro S</i>	113,0	110,9	111,8	<i>cis</i> -geissoschizine <i>pro S</i>	3,5	4,3	3,4
<i>BH</i> <sub>3</sub> <i>pro R</i>	110,2	109,2	109,7	<i>BH</i> <sub>3</sub> <i>pro R</i>	3,6	4,7	3,7
<i>BH</i> <sub>3</sub> <i>pro S</i>	110,4	109,8	109,5	<i>BH</i> <sub>3</sub> <i>pro S</i>	3,4	4,2	3,4
<i>PMB pro R</i>	109,3	109,2	110,3	<i>PMB pro R</i>	3,6	4,6	3,7
<i>PMB pro S</i>	109,6	109,7	110,0	<i>PMB pro S</i>	3,4	4,2	3,4
<i>p-Br-Bn pro R</i>	109,2	109,1	110,3	<i>p-Br-Bn pro R</i>	3,6	4,6	3,7
<i>p-Br-Bn pro S</i>	109,4	109,2	110,0	<i>p-Br-Bn pro S</i>	3,4	4,2	3,4

L'analyse de ces mesures montre que, comparativement à la *cis*-geissoschizine (**15**), un phénomène de compression stérique - qui pourrait être conçu comme un analogue tridimensionnel de l'effet Thorpe–Ingold<sup>190</sup> - est observé lors de la quaternisation de la position 4. En effet, la fonctionnalisation de l'azote 4 entraîne une diminution des angles de valence entre la position 4 et les positions 3, 5 et 21, ainsi qu'une diminution des distances interatomiques entre la position 16 et les positions 1, 2 et 7. Ces diminutions sont du même ordre pour chaque type de fonctionnalisation de la position 4, et aucune n'excède 3,3 % de la valeur de référence mesurée sur les modèles de la *cis*-geissoschizine *pro R* et *pro S*. En conclusion, les modèles de la *cis*-geissoschizine *pro R* et *pro S* non quaternisés sur leur position 4 peuvent être utilisés comme modèle pour tester les hypothèses de mécanisme de cyclisation dans notre étude calculatoire.

### 3. Méthodes d'analyse

#### 1. Présentation générale

Pour chacune des hypothèses de cyclisation, la première étape a été l'élaboration d'un diagramme d'énergie comparant les différentes voies de cyclisation et ainsi leur coût énergétique (la réaction étudiée sera celle encadrée). La seconde étape a consisté en l'analyse de la structure électronique du conformère de départ le plus stable (à chaque fois la *cis*-

<sup>190</sup> Richard Moore BEESLEY, Christopher Kelk INGOLD et Jocelyn Field THORPE, « CXIX.—The formation and stability of spiro-compounds. Part I. spiro-Compounds from cyclohexane », *Journal of the Chemical Society, Transactions*, vol. 107, n° 0, 1 janvier 1915, The Royal Society of Chemistry, p. 1080-1106.

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

geissoschizine *pro S*). Cela a permis d'identifier le caractère nucléophile ou électrophile des positions impliquées dans la réaction de couplage.

### 2. La méthode de Luis R. Domingo pour la compréhension de la réactivité globale et locale d'une molécule.

En 2016, Domingo propose une nouvelle grille de lecture de la formation de la liaison chimique au sein d'une molécule organique. Pour cela, il se base sur la notion de transfert global de densité électronique d'une espèce nucléophile vers une espèce électrophile au cours d'une réaction chimique.<sup>191</sup> Dans sa proposition, il utilise des résultats obtenus par *DFT* pour prédire la réactivité des différentes positions au sein d'une molécule organique. La réactivité de ces positions est définie par des paramètres<sup>192</sup> qui seront décrits dans les parties suivantes.

#### 1. Le potentiel électronique chimique $\mu$

En 1983, Parr a proposé de définir le potentiel électronique chimique  $\mu$  comme le changement d'énergie d'un système par rapport au nombre d'électron  $N$  à un potentiel externe fixe  $v(\mathbf{r})$ , c.-à-d., le potentiel créé par le noyau.<sup>193</sup> Le potentiel électronique chimique  $\mu$  est associé à la capacité d'un système à échanger une densité d'électron avec l'environnement dans son état stable.

$$\mu = \left( \frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(\mathbf{r})}$$

Le potentiel électronique chimique  $\mu$  est aussi défini par l'expression suivante :

---

<sup>191</sup> Luis R. DOMINGO, « Molecular Electron Density Theory: A Modern View of Reactivity in Organic Chemistry », *Molecules*, vol. 21, n° 10, octobre 2016, Multidisciplinary Digital Publishing Institute, p. 1319.

<sup>192</sup> Luis R. DOMINGO, Mar RÍOS-GUTIÉRREZ et Patricia PÉREZ, « Applications of the Conceptual Density Functional Theory Indices to Organic Chemistry Reactivity », *Molecules*, vol. 21, n° 6, juin 2016, Multidisciplinary Digital Publishing Institute, p. 748.

<sup>193</sup> Robert G. PARR, « Density Functional Theory of Atoms and Molecules », in Kenichi FUKUI et Bernard PULLMAN (dirs.), *Horizons of Quantum Chemistry*, Dordrecht, Springer Netherlands, 1980 (Académie Internationale Des Sciences Moléculaires Quantiques / International Academy of Quantum Molecular Science), p. 5-15 ; Robert G. PARR et Ralph G. PEARSON, « Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 105, n° 26, 1 décembre 1983, American Chemical Society, p. 7512-7516.



## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

$$\mu \approx -\frac{(I + A)}{2}$$

où  $I$  et  $A$  sont le potentiel d'ionisation et l'affinité électronique d'un atome ou d'une molécule, respectivement. En utilisant le théorème de Koopmans,<sup>194</sup> ces énergies peuvent être approchées par les énergies des orbitales frontières *HOMO* et *LUMO* comme  $I$  par  $-E_{HOMO}$  et  $A$  par  $-E_{LUMO}$ . Par conséquent, le potentiel chimique électronique  $\mu$  peut être exprimé comme suit :

$$\mu \approx \frac{(E_{HOMO} + E_{LUMO})}{2}$$

### 2. La « dureté chimique » $\eta$

Parr définit également en 1983 une expression quantitative de la dureté chimique  $\eta$ , qui peut être exprimée comme les changements du potentiel chimique électronique  $\mu$  du système par rapport au nombre d'électrons  $N$  à un potentiel externe fixe  $v(\mathbf{r})$ <sup>195</sup> :

$$\eta = \left( \frac{\partial \mu}{\partial N} \right)_{v(r)} = \left( \frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{v(r)}$$

La dureté chimique  $\eta$  peut être considérée comme la résistance d'une molécule à échanger une densité d'électrons avec l'environnement.

Elle peut aussi être exprimée comme suit :

$$\eta \approx \left( \frac{I - A}{2} \right)$$

qui après substitution de  $I$  par  $-E_{HOMO}$  et de  $A$  par  $-E_{LUMO}$  donne :

$$\eta \approx (E_{LUMO} - E_{HOMO})$$

---

<sup>194</sup> T KOOPMANS, « Über die Zuordnung von Wellenfunktionen und Eigenwerten zu den Einzelnen Elektronen Eines Atoms », *Physica*, vol. 1, n° 1, 1 janvier 1934, p. 104-113.

<sup>195</sup> PARR et PEARSON, *op. cit.* (note 192).

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

### 3. L'indice d'électrophilie $\omega$

En 1999, Parr définit l'indice d'électrophilie  $\omega$ ,<sup>196</sup> qui donne une mesure de la stabilité énergétique d'une molécule lorsqu'elle acquiert une quantité supplémentaire de densité électronique,  $N$ , de l'environnement. L'indice d'électrophilie  $\omega$  est donné par l'expression :

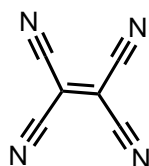
$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta}$$

L'indice d'électrophilie  $\omega$  exprime la tendance d'un électrophile à acquérir une quantité supplémentaire de densité électronique, donnée par  $\mu$ , et la résistance d'une molécule à échanger une densité d'électron avec l'environnement, donnée par  $\eta$ . Un bon électrophile est donc caractérisé par une haute valeur de  $|\mu|$  et une basse valeur de  $|\eta|$ . Domingo propose une échelle de l'électrophilie classant les molécules organiques comme électrophile fort quand  $\omega \geq 1,5$  eV, modéré quand  $0,8 < \omega < 1,5$  eV et faible quand  $\omega \leq 0,8$  eV.<sup>197</sup>

### 4. L'indice de nucléophilie $N$

En 2008, Domingo et son équipe ont proposé un indice de nucléophilie  $N$  pour les molécules organiques à couche fermée basé sur les énergies des *HOMO*,  $E_{HOMO}$  obtenues comme suit<sup>198</sup> :

$$N = E_{HOMO}(\text{Nucléophile}) - E_{HOMO}(\text{TCE})$$



tétracyanoéthylène  
(TCE)

<sup>196</sup> Robert G. PARR, László v. SZENTPÁLY et Shubin LIU, « Electrophilicity Index », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 121, n° 9, 1 mars 1999, American Chemical Society, p. 1922-1924.

<sup>197</sup> Luis R DOMINGO, M. José AURELL, Patricia PÉREZ et Renato CONTRERAS, « Quantitative characterization of the global electrophilicity power of common diene/dienophile pairs in Diels–Alder reactions », *Tetrahedron*, vol. 58, n° 22, 27 mai 2002, p. 4417-4423.

<sup>198</sup> Luis R. DOMINGO, Eduardo CHAMORRO et Patricia PÉREZ, « Understanding the Reactivity of Captodative Ethylenes in Polar Cycloaddition Reactions. A Theoretical Study », *The Journal of Organic Chemistry*, vol. 73, n° 12, 1 juin 2008, American Chemical Society, p. 4615-4624.

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

L'indice de nucléophilie  $N$  se rapporte au tétracyanoéthylène (TCE)  $(\text{CN})_2\text{C}=\text{C}(\text{CN})_2$ , qui est l'espèce neutre considérée comme la plus électrophile, c'est à dire l'espèce neutre la moins nucléophile. Domingo fait cette observation après l'analyse de l'électrophilie de différentes espèces de diènes dont le TCE possède la  $E_{HOMO}$  la plus basse, dans des réactions de cycloadditions.

Domingo énonce une échelle de nucléophilie basée sur l'analyse empirique d'une série d'espèces nucléophiles participant à des réactions organiques polaires. Elle classe les molécules organiques en tant que nucléophiles forts avec  $N \geq 3,0$  eV, les nucléophiles modérés avec  $2,0 < N < 3,0$  eV et les nucléophiles marginaux avec  $N < 2,0$  eV <sup>199</sup>.

### 5. Les fonctions de Parr $P(r)$

En analysant la localisation de la densité électronique pour la caractérisation de mécanismes de réactions chimiques impliquant la formation de liaisons  $\text{C}=\text{C}$ ,<sup>200</sup> Domingo établit que dans les réactions non polaires, polaires et ioniques, la formation de liaisons simples  $\text{C}-\text{C}$  passe par le couplage de deux centres pseudoradicalaires générés au cours de la réaction.

Dans les réactions polaires et ioniques, la formation de centres pseudoradicalaires est favorisée par le transfert de densité électronique globale (*Global Electron Density Transfer, GEDT*).<sup>201</sup> Le *GEDT* est caractérisé par une valeur entre 0 et 1 et constitue une quantité de densité d'électron transférée depuis le nucléophile vers l'électrophile (**Erreur ! Source du r envoi introuvable.**).

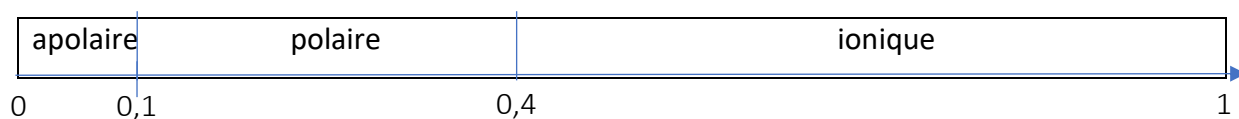


Figure 74 : Ordre de grandeur du GEDT

<sup>199</sup> Paula JARAMILLO, Luis R. DOMINGO, Eduardo CHAMORRO et Patricia PÉREZ, « A further exploration of a nucleophilicity index based on the gas-phase ionization potentials », *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, vol. 865, n° 1, 30 septembre 2008, p. 68-72.

<sup>200</sup> Luis R. DOMINGO, « A new C–C bond formation model based on the quantum chemical topology of electron density », *RSC Advances*, vol. 4, n° 61, 2014, Royal Society of Chemistry, p. 32415-32428.

<sup>201</sup> *Ibid.*, p. 20.

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

Domingo a défini<sup>202</sup> un mécanisme apolaire comme un mécanisme où le *GEDT* au niveau de l'état de transition est  $< 0,1 e$ . Il l'a distingué du mécanisme polaire où le *GEDT* au niveau de l'état de transition est compris entre  $0,1 e$  et  $0,4 e$ , et du mécanisme ionique où le *GEDT* est  $> 0,4 e$  (ou au moins une des deux espèces réactives est ionique). Domingo a montré que le *GEDT* est corrélé avec la constante réactionnelle  $k$ .<sup>203</sup>

Dans une molécule polaire, le caractère asymétrique de la distribution de la densité d'électrons pendant le phénomène de *GEDT* est exacerbé. Ainsi, alors que dans les espèces nucléophiles certains atomes perdent moins de densité d'électrons, dans les espèces électrophiles certains atomes recueillent plus de densité d'électrons. Ces atomes correspondent respectivement aux centres les plus nucléophiles et les plus électrophiles des molécules réactives.

Dans le cas où une quantité équivalente à un électron est transférée, le nucléophile devient un radical cation (l'espèce « perd » un électron qui va former la liaison avec l'électrophile), tandis que l'électrophile devient un radical anion (l'espèce « gagne » un électron qui vient du nucléophile pour former la liaison).

Classiquement déterminé par les coefficients orbitales des *HOMO* et des *LUMO*,<sup>204</sup> Domingo a proposé<sup>205</sup> d'apprécier cette réactivité de formation de liaisons chimiques en reprenant la notion de complexe de paire d'ions développées par Woodward. Ce dernier avait en effet proposé, en 1942, un mécanisme pour la réaction de Diels–Alder dans lequel, avant la formation des deux liaisons C–C simples du cycloadduit final, un complexe de paire d'ions est formé par un processus de transfert électronique (Figure 75).<sup>206</sup>

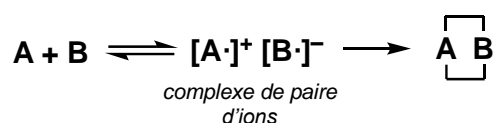


Figure 75 Mécanisme de Woodward pour la réaction de Diels–Alder

<sup>202</sup> Luis R. DOMINGO et José A. SÁEZ, « Understanding the mechanism of polar Diels–Alder reactions », *Organic & Biomolecular Chemistry*, vol. 7, n° 17, 2009, p. 3576.

<sup>203</sup> *Ibid.*

<sup>204</sup> Kenichi FUKUI, Teijiro YONEZAWA et Haruo SHINGU, « A Molecular Orbital Theory of Reactivity in Aromatic Hydrocarbons », *The Journal of Chemical Physics*, vol. 20, n° 4, 1 avril 1952, American Institute of Physics, p. 722-725.

<sup>205</sup> DOMINGO, *op. cit.* (note 190) ; DOMINGO et al., « Applications of the Conceptual Density Functional Theory Indices to Organic Chemistry Reactivity », *op. cit.* (note 191).

<sup>206</sup> R. B. WOODWARD, « THE MECHANISM OF THE DIELS-ALDER REACTION », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 64, n° 12, 1 décembre 1942, American Chemical Society, p. 3058-3059.

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

En 2013, Domingo a repris l'idée de Woodward en analysant l'état de transition zwitterionique qui serait formé à partir d'un transfert global de densité électronique menant à deux espèces pseudoradicalaires. Cette analyse donne une image de la distribution de la densité d'électrons dans l'électrophile (espèce pseudoradicalaire anionique) et dans le nucléophile (espèce pseudoradicalaire cationique) quand ils s'approchent l'un de l'autre au cours de la réaction.

Il a alors proposé les fonctions de Parr  $P(\mathbf{r})$ <sup>207</sup> qui sont définies comme suit :

$$P^-(\mathbf{r}) = \rho_s^{rc}(\mathbf{r}) \text{ pour les attaques électrophiles}$$

et

$$P^+(\mathbf{r}) = \rho_s^{ra}(\mathbf{r}) \text{ pour les attaques nucléophiles}$$

où  $\rho_s^{rc}(\mathbf{r})$  est la densité de spin atomique (DSA) au niveau de l'atome  $\mathbf{r}$  du radical cation d'une molécule, et  $\rho_s^{ra}(\mathbf{r})$  la DSA au niveau de l'atome  $\mathbf{r}$  du radical anion. L'analyse des fonctions de Parr  $P(\mathbf{r})$  peut être vue comme l'analyse de la DSA sur les fragments séparés  $[A\cdot]^+$  et  $[B\cdot]^-$  du complexe de paire d'ions de Woodward.

Chaque DSA au niveau des différents atomes du radical cation et du radical anion d'une molécule donne accès aux fonctions de Parr nucléophile  $P_k^-$  et électrophile  $P_k^+$  de la molécule neutre.

Les indices d'électrophilie locale  $\omega_k$  et de nucléophilie locale  $N_k$  sont définis par les équations suivantes<sup>208</sup>:

$$\omega_k = \omega \cdot P_k^+$$

et

$$N_k = N \cdot P_k^-$$

Ainsi, l'analyse des fonctions de Parr permet de caractériser les centres les plus électrophiles et les plus nucléophiles au sein d'une molécule.

---

<sup>207</sup> Eduardo CHAMORRO, Patricia PÉREZ et Luis R. DOMINGO, « On the nature of Parr functions to predict the most reactive sites along organic polar reactions », *Chemical Physics Letters*, vol. 582, 4 septembre 2013, p. 141-143 ; Luis R. DOMINGO, Patricia PÉREZ et José A. SÁEZ, « Understanding the local reactivity in polar organic reactions through electrophilic and nucleophilic Parr functions », *RSC Advances*, vol. 3, n° 5, 2013, Royal Society of Chemistry, p. 1486-1494.

<sup>208</sup> R. DOMINGO et al., *op. cit.* (note 206).

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

### 6. L'index de différence de réactivité $R_k$

Afin de présenter simultanément l'activation électrophile et/ou nucléophile aux différents sites d'une molécule, Chattaraj a proposé en 2012 l'indice de différence de réactivité locale  $R_k$ ,<sup>209</sup> qui permet de prédire l'activation électrophile et/ou nucléophile locale au sein d'une molécule organique. L'indice  $R_k$  est défini comme suit :

$$\begin{aligned} &\text{si } (1 < \omega_k/N_k < 2) \text{ ou } (1 < N_k/\omega_k < 2) \\ &\text{alors } R_k \approx (\omega_k + N_k)/2 \Rightarrow \text{ambiphile } (R_k = \pm n.nn) \\ &\quad \text{autre, } R_k \approx \omega_k - N_k \\ &\text{où } R_k > 0 \Rightarrow \text{électrophile } (R_k = +n.nn) \\ &\text{et } R_k < 0 \Rightarrow \text{nucléophile } (R_k = -n.nn) \end{aligned}$$

où  $\omega_k$  et  $N_k$  sont obtenues avec les équations introduits dans la partie .

Le signe (+, -,  $\pm$ ) de l'indice  $R_k$  indique le caractère électrophile et/ou nucléophile du centre  $k$ , tandis que la magnitude  $n.nn$  fournit une mesure de l'activation locale.<sup>210</sup> Pour des réactivités électrophiles et ambiphiles, une activation est considérée comme forte si  $|R_k| > 0,7$  eV, modérée si  $0,4 < |R_k| < 0,7$  eV, et faible si  $|R_k| < 0,4$  eV, alors que pour une réactivité nucléophile, une activité est considérée comme forte si  $|R_k| > 1,5$  eV, modérée si  $1,0$  eV  $< |R_k| < 1,5$  eV, et faible si  $|R_k| < 1,0$  eV.

Pour une molécule, la carte de réactivité moléculaire  $R_k$  ( $R_k$  *Molecular Map Reactivity*, *RMMR*) représente tous les indices  $R_k$  locaux, ce qui donne une illustration de sa réactivité dans les processus polaires. L'indice  $R_k$  peut être utilisé pour l'étude des réactions polaires intramoléculaires, dans lesquelles les centres électrophiles et nucléophiles sont situés dans la même molécule.

---

<sup>209</sup> Pratim K. CHATTARAJ, Soma DULEY et Luis R. DOMINGO, « Understanding local electrophilicity/nucleophilicity activation through a single reactivity difference index », *Organic & Biomolecular Chemistry*, vol. 10, n° 14, 7 avril 2012, The Royal Society of Chemistry, p. 2855-2861.

<sup>210</sup> *Ibid.*

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

### 7. Les espèces radicalaires électrophiles et nucléophiles

Par un procédé analogue à celui utilisé pour décrire  $\omega$  (avec  $\mu$  et  $\eta$ ) pour les espèces à couche fermées, il est possible de décrire  $\omega^\circ$  (avec  $\mu^\circ$  et  $\eta^\circ$ ) pour les espèces radicalaires à couche ouverte, à la différence que  $\mu^\circ$  et  $\eta^\circ$  sont calculés à partir de l'énergie de l'électron de spin  $\alpha$  de la HOMO,  $E_{HOMO}^{\alpha,\circ}$ , et de l'énergie de l'électron de spin  $\beta$  de la LUMO,  $E_{LUMO}^{\beta,\circ}$ , tel que<sup>211</sup> :

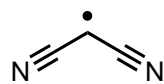
$$\mu^\circ \approx \frac{(E_{HOMO}^{\alpha,\circ} + E_{LUMO}^{\beta,\circ})}{2}$$

et

$$\eta^\circ \approx (E_{LUMO}^{\beta,\circ} - E_{HOMO}^{\alpha,\circ})$$

L'indice de nucléophilie  $N^\circ$  est défini comme suit :

$$N^\circ = E_{HOMO}^{\alpha,\circ}(\text{Nucléophile}) - E_{HOMO}^{\alpha,\circ}(\text{DCM})$$



dicyanométhylène  
(DCM)

où le radical du dicyanométhylène (DCM) est pris comme origine de l'échelle.<sup>212</sup>

Les échelles de nucléophilie  $P^\circ$  et d'électrophilie  $\omega^\circ$  pour les espèces radicalaires sont les mêmes que pour les molécules à couche fermée.<sup>213</sup>

Pour la description locale, la fonction de Parr radicalaire  $P^\circ(\mathbf{r})$  est définie comme :

$$P^\circ(\mathbf{r}) = \rho_s(\mathbf{r})$$

où  $\rho_s(\mathbf{r})$  est la DSA au niveau de l'atome  $\mathbf{r}$  du radical.

<sup>211</sup> Luis R. DOMINGO et Patricia PÉREZ, « Global and local reactivity indices for electrophilic/nucleophilic free radicals », *Organic & Biomolecular Chemistry*, vol. 11, n° 26, 2013, p. 4350.

<sup>212</sup> *Ibid.*

<sup>213</sup> *Ibid.*

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

Par conséquent, les indices locaux d'électrophilie  $\omega_k^o$  et de nucléophilie  $N_k^o$  pour les espèces radicalaires peuvent être obtenus par les expressions suivantes<sup>214</sup> :

$$\omega_k^o = \omega^o \cdot P_k^o$$

$$N_k^o = N^o \cdot P_k^o$$

### 8. La réactivité locale de la *cis*-geissoschizine expliquée par la méthode de Domingo

En appliquant la méthode de Domingo pour étudier la réactivité locale dans une molécule organique, une *RMMR* de la *cis*-geissoschizine (**15**) a été réalisée (Figure 76).

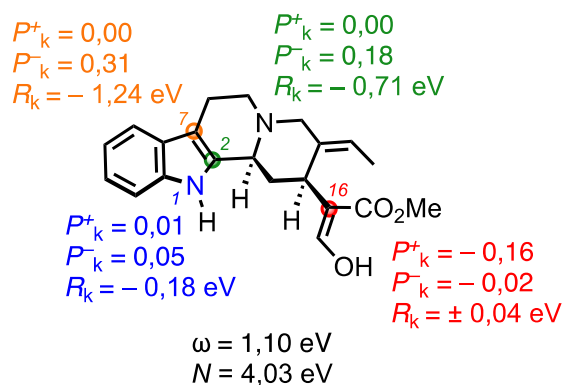


Figure 76 *RMMR* de la *cis*-geissoschizine *pro S*

L'analyse de la *RMMR* présentée dans la Figure 76 montre que les positions 1, 2 et 7 présentent un caractère nucléophile ( $R_k < 0$ ), et que la position 16 présente un caractère ambiphile ( $1 < |\omega_k/N_k| < 2$ ). D'après l'échelle de Chattaraj<sup>215</sup> introduite dans la partie précédente l'activation des positions est considérée comme modérée pour 7 et marginale pour 1, 2 et 16.

### 4. Cyclisations directes aboutissant aux squelettes mavacurane et akuammilane

<sup>214</sup> *Ibid.*

<sup>215</sup> CHATTARAJ et al., *op. cit.* (note 208).



## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

Dans cette partie, nous présenterons les résultats obtenus à la suite des études de calcul numérique portant sur la cyclisation de la geissoschizine (**15**) *via* le couplage du C<sub>16</sub> avec le N<sub>1</sub> ou le C<sub>7</sub> (Figure 77).

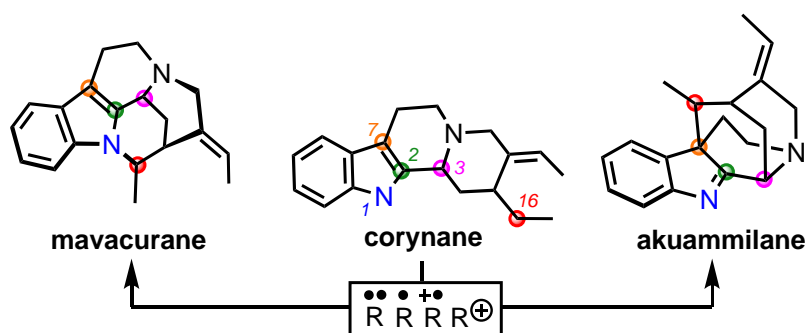


Figure 77 Cyclisation directe par voie radicalaire ou ionique

Plusieurs types de mécanismes d'oxydation seront abordés et traités selon deux voies de cyclisation : une cyclisation par voie radicalaire (double abstraction d'hydrogène, simple abstraction d'hydrogène, transfert monoélectronique) et une cyclisation par voie cationique (une hydroxylation suivie d'une déshydratation).

### 1. Double abstraction d'un atome d'hydrogène

L'étude des formes limites du radical délocalisé dans le noyau indole montre que le couplage ne peut se faire entre les positions 16 et 2 (Figure 78). Les états de transition menant aux épimères 16R et 16S du composé couplé en C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> n'ont pas été recherchés.

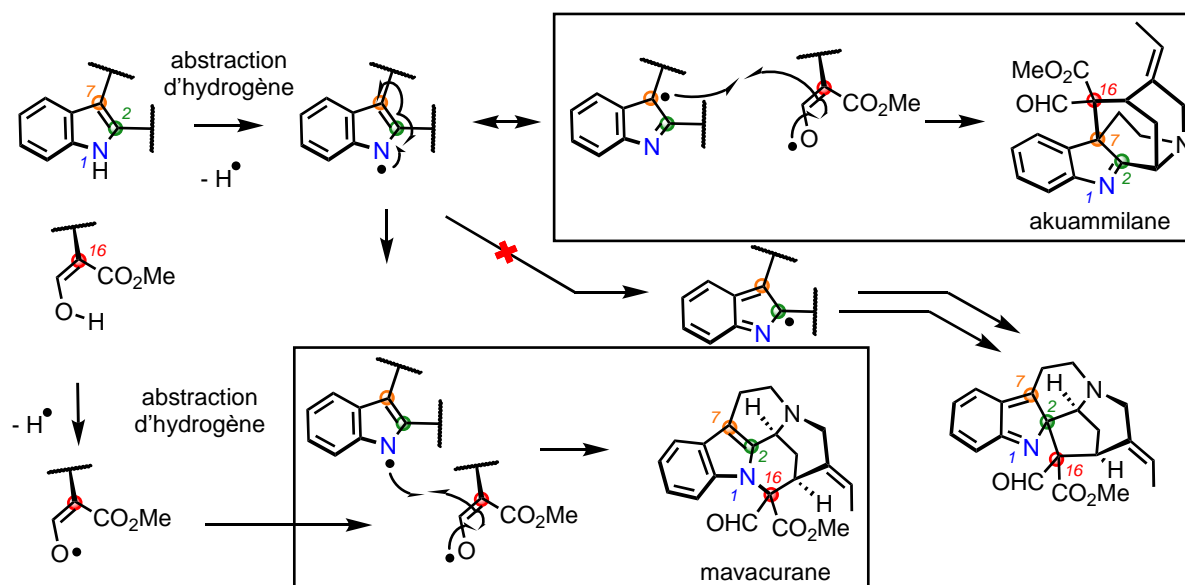


Figure 78 Formes limites pour l'hypothèse de l'espèce diradicalaire.

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

Les quatre états de transition menant aux régioisomères cyclisés 16R et 16S des squelettes mavacurane et akuammilane à partir de la *cis*-geissoschizine sous forme diradicalaire sont présentés dans le diagramme d'énergie suivant (Figure 79).

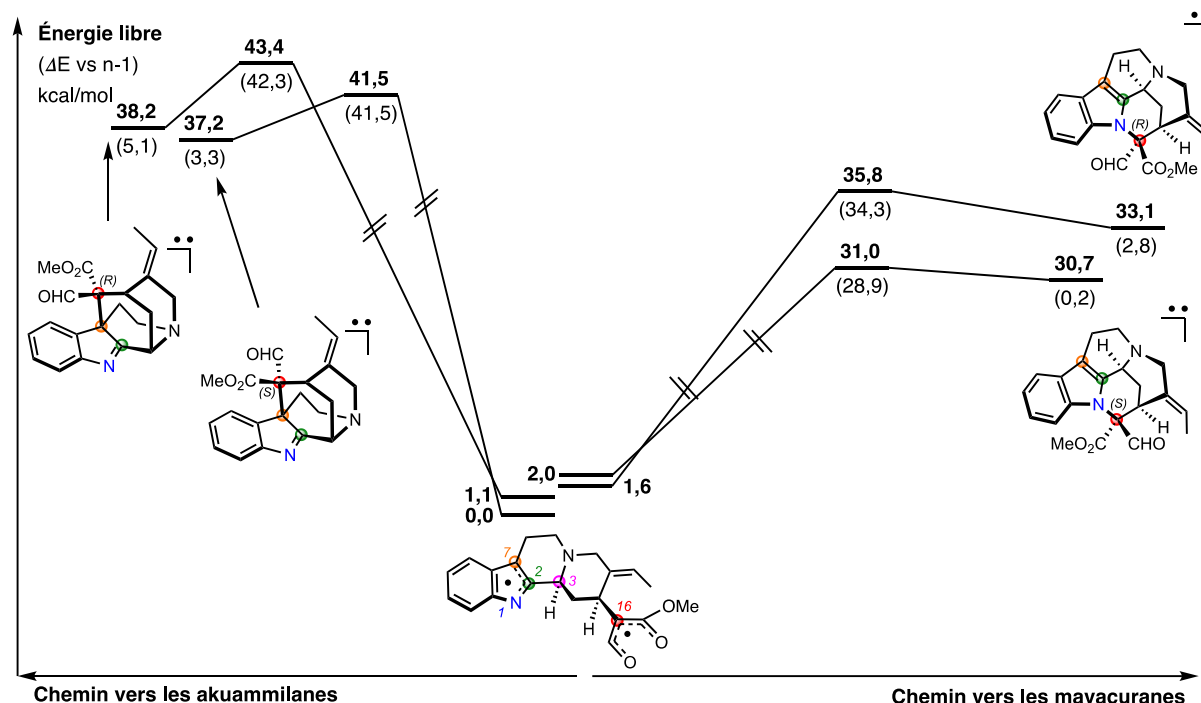


Figure 79 Diagramme d'énergie pour l'hypothèse diradicalaire

Ce profil énergétique montre que le coût énergétique est moindre pour atteindre le squelette mavacurane (5,7 kcal/mol de différence entre l'énergie d'activation ( $E_a$ ) de la voie R mavacurane et  $E_a$  de la voie S akuammilane). Plus particulièrement,  $E_a$  pour la cyclisation vers la série 16S du squelette mavacurane est inférieure de 4,8 kcal/mol par rapport à l'énergie d'activation pour la cyclisation vers la série 16S du même squelette. La voie S du squelette mavacurane sera donc largement favorisée par rapport à la voie R. En revanche, l'écart entre  $E_a$  des voies S et R menant au squelette akuammilane est de 1,9 kcal/mol. La voie S akuammilane est donc peu sélective par rapport à la voie R correspondante.

Après analyse des énergies des orbitales frontières, la *RMMR* du conformère *pro S* de la voie akuammilane est présentée ci-dessous pour les positions 1, 2, 7 et 16 (Figure 80).

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

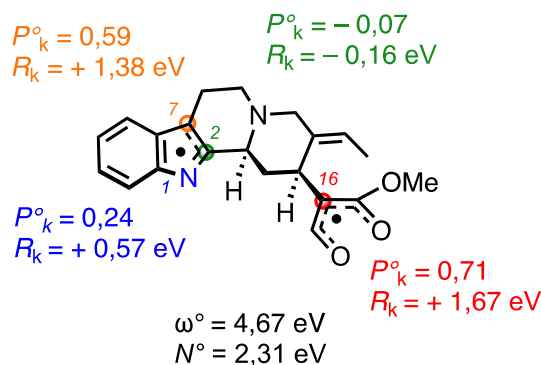


Figure 80 RMMR de la forme diradicalaire de la *cis*-geissoschizine *pro S* après oxydation par deux abstractions d'atome d'hydrogène

L'analyse de la RMMR présentée dans la Figure 80 montre une activation des positions considérée comme forte pour 7 et 16, modérée pour 1 et marginale pour 2. L'activation forte des positions 7 et 16 ainsi qu'un caractère similaire (électrophile) peut expliquer que la cyclisation vers le squelette mavacurane soit favorisée.

La Figure 80 montre également que la densité de spin représentée par la fonction radicalaire de Parr  $P^\circ$  est faible (voire négative) sur la position 2, ce qui est en accord avec les formes limites présentées dans la Figure 78. Sur l'indole, la densité de spin  $P_k^\circ$  est supérieure d'un facteur 2 pour la position 7 par rapport à la position 1.

— ce qu'il faut retenir —

• squelette favorisé	• position la plus réactive	• valeurs des $E_a$ (kcal/mol)
Mavacurane	C16 (électrophile)	28,9 – 42, 3

### 2. Abstraction d'hydrogène sur la *cis*-énol-geissoschizine

Préalablement à l'étude des états de transition menant aux composés cyclisés après abstraction de l'hydrogène de la partie indolique sur la molécule (**15**), une minimisation de la *cis*-geissoschizine *pro S* (**15**) ayant subi une abstraction d'hydrogène sur l'énol a été effectuée. Par la suite, la *cis*-geissoschizine comportant une fonction énol sera défini comme la « *cis*-énol-geissoschizine ». Le résultat du calcul montre que le radical indole (**75**) est plus stable de 4,75 kcal/mol que le radical énol (**78**) (Figure 81). Cela montre que l'oxydation par abstraction de l'hydrogène du groupement NH de l'indole se fera en majorité. En conséquence la cyclisation à partir de (**78**) n'a pas été étudiée.

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

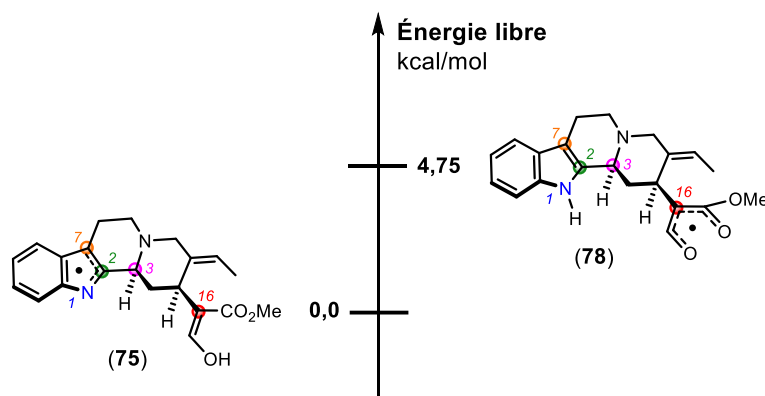


Figure 81 Énergies relatives des deux espèces pouvant être obtenues à la suite d'une abstraction d'hydrogène sur la *cis*-énol-geissoschizine

De la même façon que pour le composé diradicalaire (60), l'étude des formes limites du radical délocalisé dans le noyau indole montre que le couplage ne peut se faire entre les positions 16 et 2 (Figure 82). Les états de transition menant aux épimères 16*R* et 16*S* du composé couplé en C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> n'ont pas été recherchés.

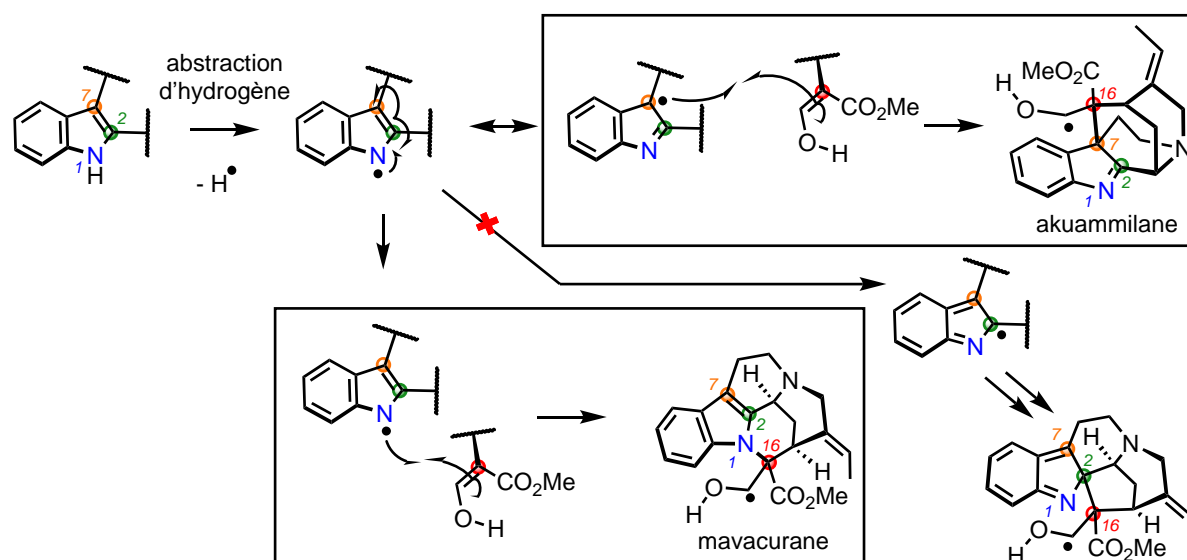


Figure 82 Formes limites pour l'hypothèse d'abstraction d'un atome d'hydrogène sur la *cis*-énol-geissoschizine

Les quatre états de transition menant aux régioisomères cyclisés 16*R* et 16*S* des squelettes mavecurene et akuammilane à partir de la *cis*-énol-geissoschizine sous forme monoradicalaire, sont présentés dans le diagramme d'énergie suivant (Figure 83) :

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

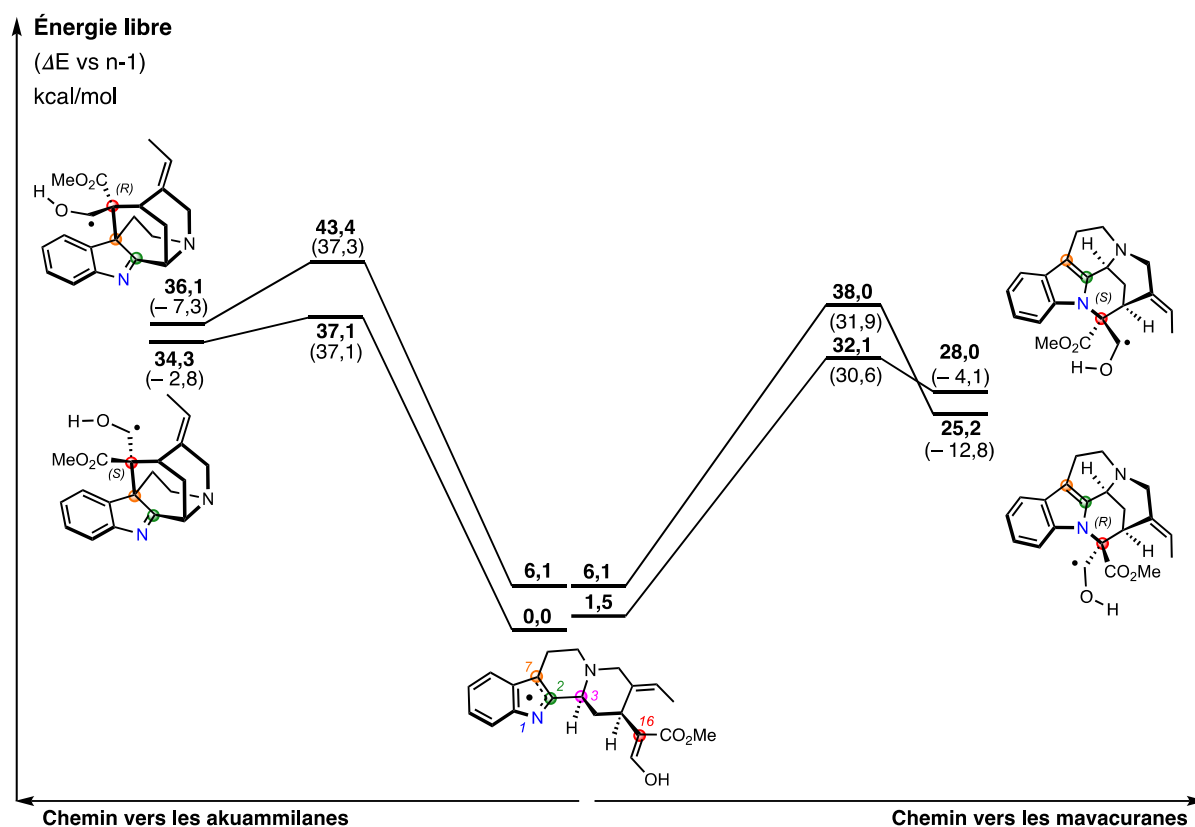


Figure 83 Diagramme d'énergie pour l'hypothèse d'abstraction d'un atome d'hydrogène sur la cis-énol-geissoschizine

Ce profil énergétique montre une nouvelle fois que le coût énergétique est moindre pour atteindre le squelette mavacurane (5,2 kcal/mol de différence entre  $E_a$  de la voie R mavacurane et  $E_a$  de la voie S akuammilane). La barrière d'énergie d'activation pour la cyclisation vers la série 16S du squelette mavacurane est inférieure de 1,3 kcal/mol par rapport à celle de la cyclisation vers la série 16R du même squelette. La voie S du squelette mavacurane est donc peu sélective par rapport à la voie R. De la même façon, l'écart entre  $E_a$  des voies S et R menant au squelette akuammilane est de 0,2 kcal/mol. Il n'y donc pas de sélectivité entre la voie S akuammilane par rapport à la voie R correspondante.

Après analyse des énergies des orbitales frontières, la RMMR du conformère *pro S* de la voie akuammilane est présentée ci-dessous pour les positions 1, 2, 7 et 16 (Figure 84).

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

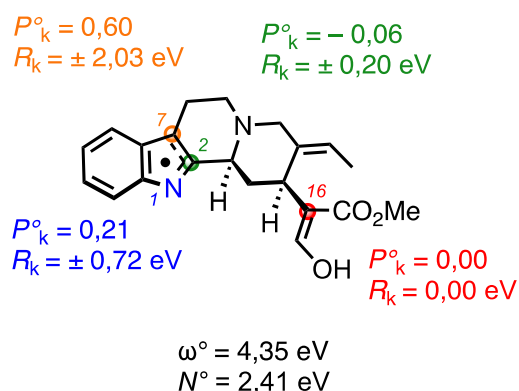


Figure 84 a. RMMR de la forme monoradicale de la *cis*-énol-geissoschizine *pro S* après oxydation par abstraction d'un atome d'hydrogène b. Modèle de la HOMO correspondante

L'analyse de la RMMR présentée dans la Figure 84 montre une activation des positions considérée comme forte pour 1 et 7, et marginale pour 2 et 16. Malgré la plus forte réactivité de la position 7 par rapport à la position 1, les barrières d'énergie d'activation sont les plus basses pour les voies menant aux squelettes mavacuranes. Cela pourrait être expliqué par un phénomène de tension de cycle plus important lors de la formation du squelette akuammilane. La Figure 84 montre également que la densité de spin  $P_k^\circ$  est faible (voie négative) sur la position 2, ce qui est en accord avec les formes limites présentées dans la Figure 82.

— ce qu'il faut retenir —

• squelette favorisé	• position la plus réactive	• valeurs des $E_a$ (kcal/mol)
Mavacurane	C7 (ambiphile)	30,6 – 37,3

### 3. Abstraction d'hydrogène sur la *cis*-énolate-geissoschizine

L'étude des formes limites du radical délocalisé dans le noyau indole montre que le couplage ne peut se faire entre les positions 16 et 2 (Figure 85). Les états de transition menant aux épimères 16*R* et 16*S* du composé couplé en C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> n'ont pas été recherchés. Par la suite, la *cis*-geissoschizine comportant une fonction énolate sera défini comme la « *cis*-énolate-geissoschizine ».

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

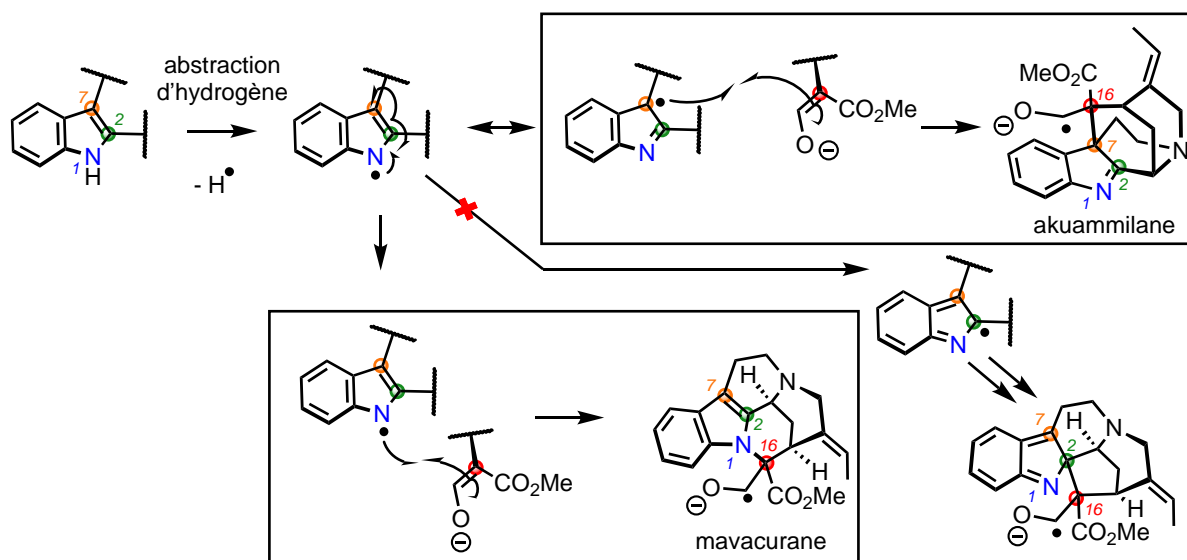


Figure 85 Formes limites pour l'hypothèse d'abstraction d'un atome d'hydrogène sur la *cis*-énolate-geissoschizine

Les quatre états de transition menant aux régioisomères cyclisés 16R et 16S des squelettes mavacurane et akuammilane à partir de la *cis*-énolate-geissoschizine sous forme monoradicalaire, sont présentés dans le diagramme d'énergie suivant (Figure 86) :

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

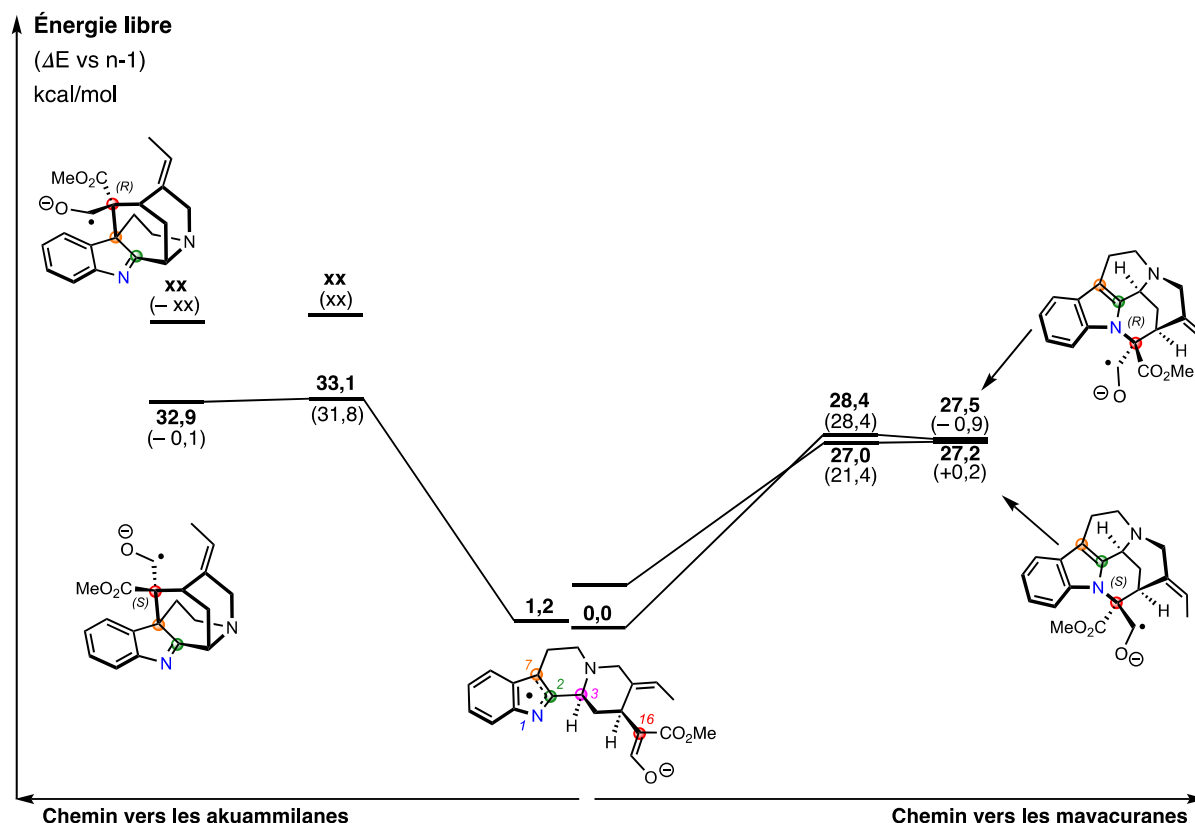


Figure 86 Diagramme d'énergie pour l'hypothèse d'abstraction d'un atome d'hydrogène sur la cis-énolate-geissoschizine

Ce profil énergétique montre que le coût énergétique est également moindre pour atteindre le squelette mavacurane. Plus particulièrement,  $E_a$  pour la cyclisation vers la série 16S du squelette mavacurane est inférieure de 7,0 kcal/mol par rapport à l'énergie d'activation pour la cyclisation vers la série 16R du même squelette. La voie S du squelette mavacurane est donc largement favorisée par rapport à la voie R. Dans le cas de la cyclisation menant au composé mavacurane 16S, le produit final est moins stable de 0,2 kcal/mol que l'état de transition. Cela signifie que dès sa formation, la liaison  $N_1-C_{16}$  du produit cyclisé mavacurane 16S se rompt. C'est la réaction suivante (exemple : le piégeage du radical ou une protonation de l'énolate) qui donnera un produit stable dont la liaison  $N_1-C_{16}$  restera intacte.

Pour le squelette akuammilane, seule la barrière d'énergie de la voie S a été calculée. Les calculs concernant la voie R sont actuellement en cours.

Après analyse des énergies des orbitales frontières, la RMMR du conformère *pro S* de la voie akuammilane est présentée ci-dessous pour les positions 1, 2, 7 et 16 (Figure 87).



## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

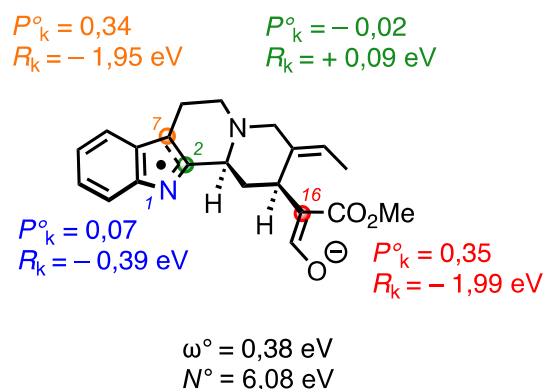


Figure 87 RMMR de la forme monoradicale de la *cis*-énolate-geissoschizine pro *S* après oxydation par abstraction d'un hydrogène.

L'analyse de la RMMR présentée dans la Figure 87 montre une forte activation des positions 7 et 16. Leur caractère similaire (nucléophile) pourrait expliquer que la cyclisation vers le squelette mavacurane soit favorisée.

La Figure 87 montre également que la densité de spin  $P_k^\circ$  est faible (voire négative) sur la position 2, ce qui est en accord avec les formes limites présentées dans la Figure 86.

— ce qu'il faut retenir —

• squelette favorisé	• position la plus réactive	• valeurs des $E_a$ (kcal/mol)
Mavacurane	C16 (nucléophile)	21,4 – 31,8

### 4. Transfert monoélectronique sur la *cis*-énol-geissoschizine

L'étude des formes limites du radical délocalisé dans le noyau indole montre que le couplage ne peut se faire entre les positions 16 et 2 (Figure 88). Les états de transition menant aux épimères 16*R* et 16*S* du composé couplé en C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> n'ont pas été recherchés.

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

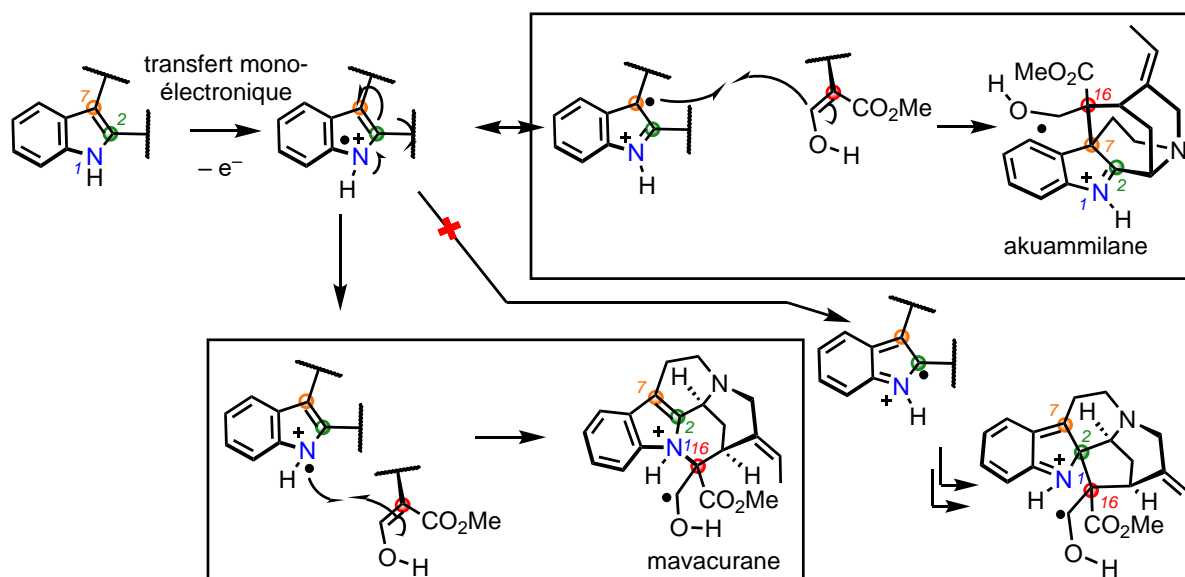


Figure 88 Formes limitées pour l'hypothèse de transfert électronique sur la *cis*-énol-geissoschizine

Lors de la recherche des états de transition pour l'hypothèse d'oxydation par transfert monoélectronique sur la *cis*-énol-geissoschizine (15), une première minimisation des quatre produits finaux (deux régioisomères 16R et 16S des squelettes mavecucurane et akuammilane) a été effectuée. En effet, la coexistence d'une charge et d'un radical sur des atomes proches laisse supposer que ces produits sont instables. Sur les quatre régioisomères minimisés, seule la liaison  $\text{N}_1\text{-C}_{16}$  du composé 16S-mavecucurane s'est rompue. Les trois autres régioisomères sont restés cyclisés. Sur les trois chemins restant, seul l'état de transition menant au composé akuammilane 16R a été trouvé, la recherche des états de transition des composés mavecucurane 16R et akuammilane 16S n'ayant pas abouti (Figure 89).

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

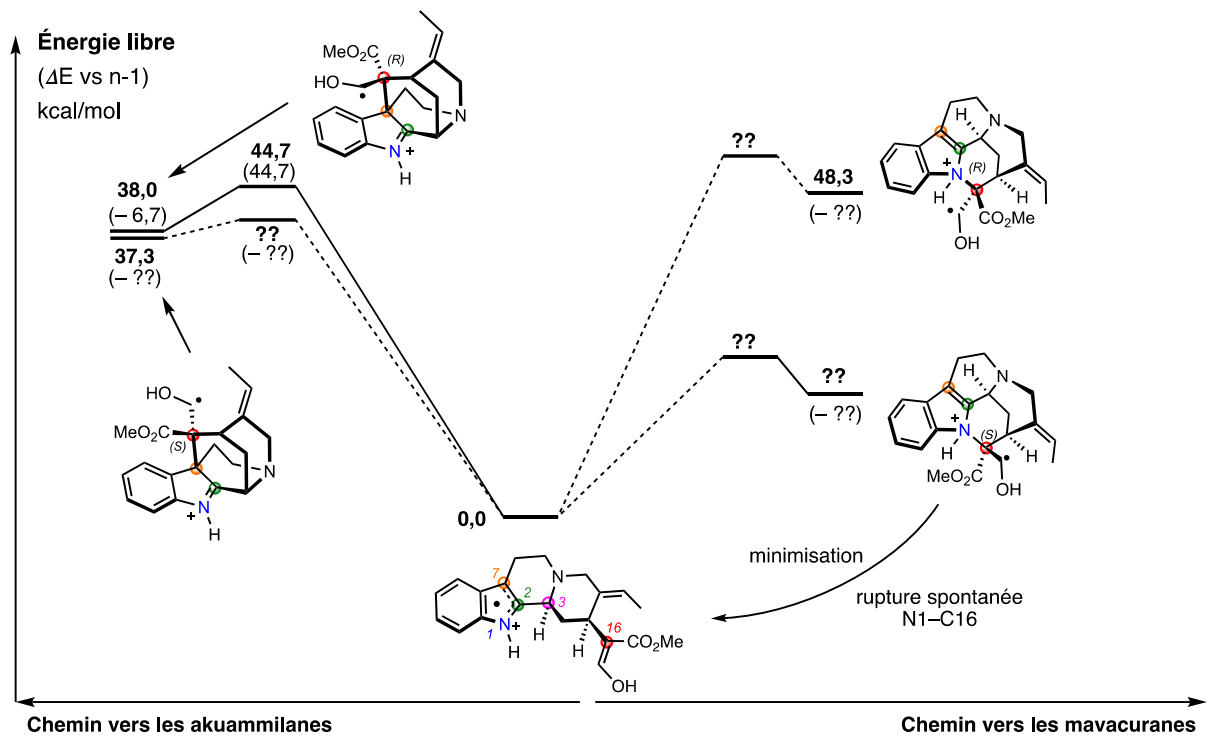


Figure 89 Diagramme d'énergie pour l'hypothèse de transfert électronique sur la cis-énol-geissoschizine

Ce diagramme montre que la barrière d'énergie d'activation à franchir pour atteindre le squelette akuammilane est de 44,7 kcal/mol pour la série 16R. Pour les autres composés cyclisés, la valeur de l'énergie des états de transition a été placée de façon arbitraire car elle est inconnue. Elle est néanmoins supposée supérieure à 48,3 kcal/mol pour le composé mavacurane 16R et supérieure à 37,3 kcal/mol pour le composé akuammilane 16S. En revanche, il ne semble pas exister d'état de transition menant au composé mavacurane 16S car celui-ci est trop instable pour que la liaison N<sub>1</sub>-C<sub>16</sub> ne perde.

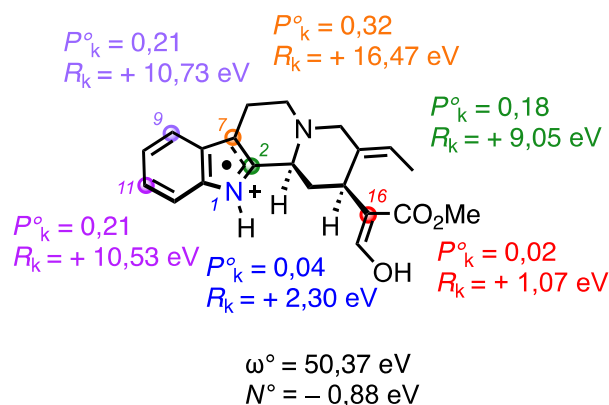


Figure 90 RMMR de la forme cis-énol-geissoschizine pro S après oxydation par transfert monoélectronique.

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

L'analyse de la *RMMR* présentée dans la Figure 90 montre que l'activation des positions est considérée comme forte pour 1, 2, 7 et 16. Cependant, la faible densité électronique au niveau des positions 1 ( $P^{\circ}_k = 0,04$ ) et 16 ( $P^{\circ}_k = 0,02$ ) pourrait expliquer la faible énergie de la liaison  $N_1-C_{16}$ , et donc la facilité qu'elle a à se rompre lors de la minimisation du composé mavacurane 16S. Cela expliquerait aussi l'instabilité relative de 10,3 kcal/mol du composé mavacurane 16R par rapport au composé akuammilane 16R. En analysant l'ensemble de la répartition électronique sur le noyau indole, on remarque que la densité de spin se répartit davantage sur les positions 7 ( $P^{\circ}_k = 0,32$ ), 9 ( $P^{\circ}_k = 0,21$ ) et 11 ( $P^{\circ}_k = 0,21$ ), rendant ces positions plus réactives vis-à-vis d'un couplage avec la position 16. Cela expliquerait la propension de la position 16 à se coupler avec la position 7 plutôt qu'avec la position 1. La réactivité des positions 9 et 11 peut être illustrée au travers de l'identification de substances naturelles décrites dans la littérature comportant des groupements hydroxyle et hydroxyméthyle sur le  $C_9$  ou le  $C_{11}$ <sup>216</sup>.

— ce qu'il faut retenir —

• squelette favorisé	• position la plus réactive	• valeurs des $E_a$ (kcal/mol)
Akuammilane	C7 (électrophile)	44,7 – $\geq$ 48,3

### 5. Transfert monoélectronique sur la cis-énolate-geissoschizine

L'étude des formes limites du radical délocalisé dans le noyau indole montre que le couplage ne peut se faire entre les positions 16 et 2 (Figure 91). Les états de transition menant aux épimères 16R et du composé couplé en  $C_2-C_{16}$  n'ont pas été recherchés.

<sup>216</sup> Laura FLORES-BOCANEGRA, Huzefa A. RAJA, Tyler N. GRAF, Mario AUGUSTINOVIĆ, E. Diane WALLACE, Shabnam HEMATIAN, Joshua J. KELLOGG, Daniel A. TODD, Nadja B. CECH et Nicholas H. OBERLIES, « The Chemistry of Kratom [*Mitragyna speciosa*]: Updated Characterization Data and Methods to Elucidate Indole and Oxindole Alkaloids », *Journal of Natural Products*, vol. 83, n° 7, 24 juillet 2020, American Chemical Society, p. 2165-2177 ; ATTA-UR-RAHMAN, « Isolation and structural studies on new natural products of potential biological importance », *Pure and Applied Chemistry*, vol. 61, n° 3, 1 janvier 1989, De Gruyter, p. 453-456.

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

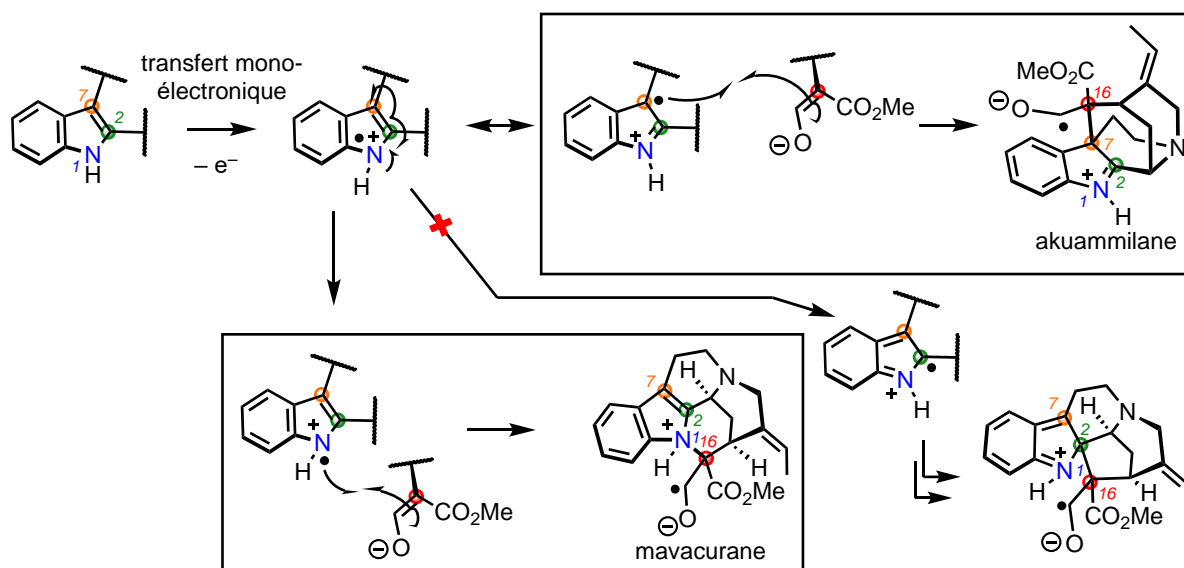


Figure 91 Formes limites pour l'hypothèse de transfert électronique sur la *cis*-énolate-geissoschizine

De la même façon que dans l'hypothèse de transfert électronique sur la *cis*-énol-geissoschizine (**15**) présentée dans la partie précédente, une première minimisation des quatre produits finaux (deux régioisomères 16R et des squelettes mavacurane et akuammilane) a été effectuée. Seule la structure du composé mavacurane 16S est trop instable pour que le N<sub>1</sub> reste couplé au C<sub>16</sub>. La recherche d'état de transition n'a donc pas été entreprise pour ce composé.

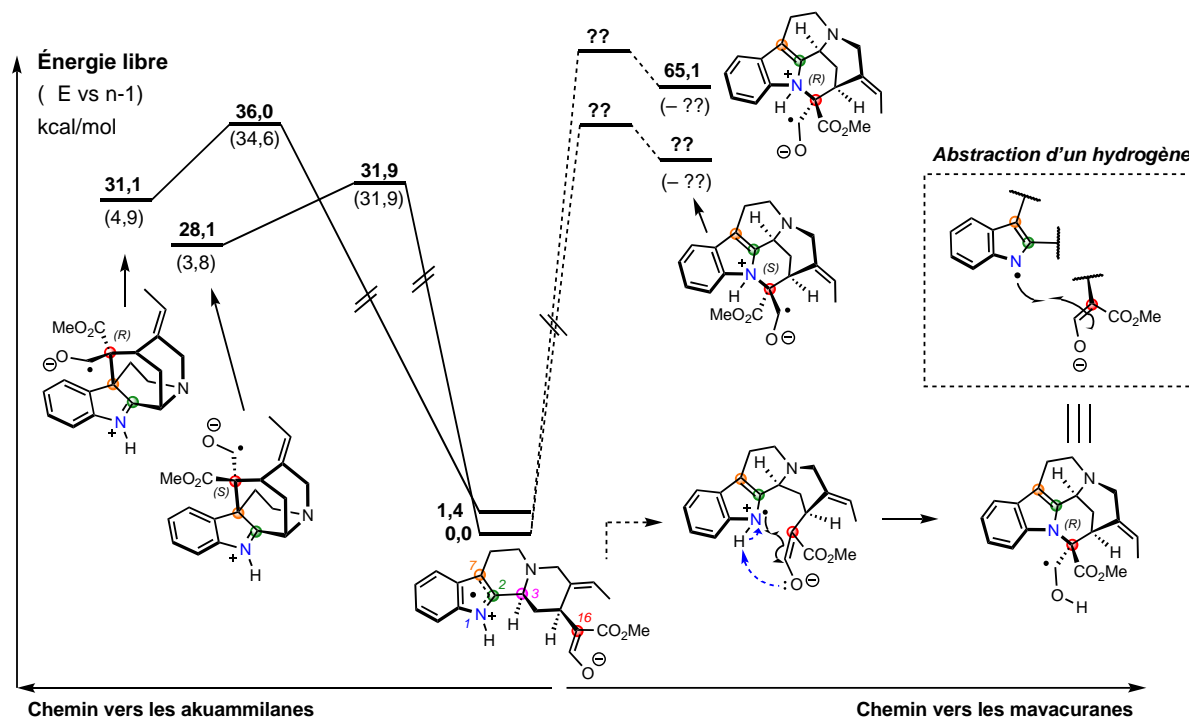


Figure 92 Diagramme d'énergie pour l'hypothèse de transfert électronique sur la *cis*-énolate-geissoschizine

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

Dans ce cas aussi, les composés mavacuranes se sont révélés instables. Le composé mavacurane 16R a une différence d'énergie relative de 65,1 kcal/mol par rapport au conformère de référence de la *cis*-geissoschizine *pro S* (Figure 92). Cela signifie que l'état de transition y menant possède une énergie relative supérieure à cette dernière valeur, et donc que cette transformation n'est pas envisageable. De surcroît, durant cette recherche d'état de transition, la protonation de l'énolate par capture du proton du NH de l'indole a été observée simultanément au couplage du C<sub>16</sub> avec le N<sub>1</sub> menant au composé monoradicalaire neutre mavacurane 16R. Cette réactivité est donc privilégiée par rapport au couplage radicalaire menant au composé zwitterionique mavacurane 16R.

Pour le squelette akuammilane,  $E_a$  nécessaire à la formation du composé *pro R* est supérieure de 2,7 kcal/mol par rapport à celle nécessaire à la formation du composé *pro S*, qui est donc favorisée.

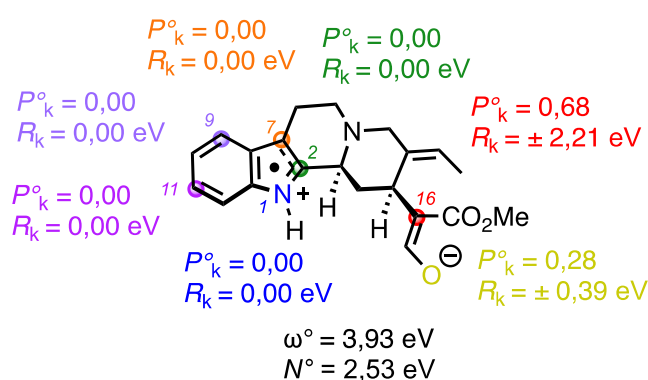


Figure 93 RMMR de la forme *cis*-énolate-geissoschizine *pro S* après oxydation par transfert monoélectronique

L'analyse de la RMMR présentée dans la Figure 93 montre que l'activation des positions est considérée comme forte pour la position 16 et marginale pour les positions 1, 2 et 7, ainsi que pour l'oxygène de l'énolate. La densité électronique nulle ( $P_k^\circ = 0,00$ ), ainsi que la charge positive au niveau de la positions 1 pourrait expliquer l'instabilité des composé mavacuranes, par rapport aux composés akuammilanes.

— ce qu'il faut retenir —

• squelette favorisé	• position la plus réactive	• valeurs des $E_a$ (kcal/mol)
Akuammilane	C16 (ambiphile)	31,9 – $\geq$ 65,1

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

### 6. Hydroxylation puis déshydratation de la cis-énol-geissoschizine

Après avoir décrit les processus de cyclisation par voie radicalaire, nous présenterons dans cette partie les processus de cyclisation par voie cationique.

La cyclisation de la position 16 sur la position 7 hydroxylée peut se dérouler selon deux mécanismes : 1) une substitution nucléophile de type  $S_N2$  avec attaque du  $C_{16}$  concomitante au départ d'une molécule d'eau ; 2) une substitution nucléophile de type  $S_N1$  avec départ d'une molécule d'eau, puis attaque nucléophile du  $C_{16}$  sur l'indoléninium (**77**) (Figure 94).

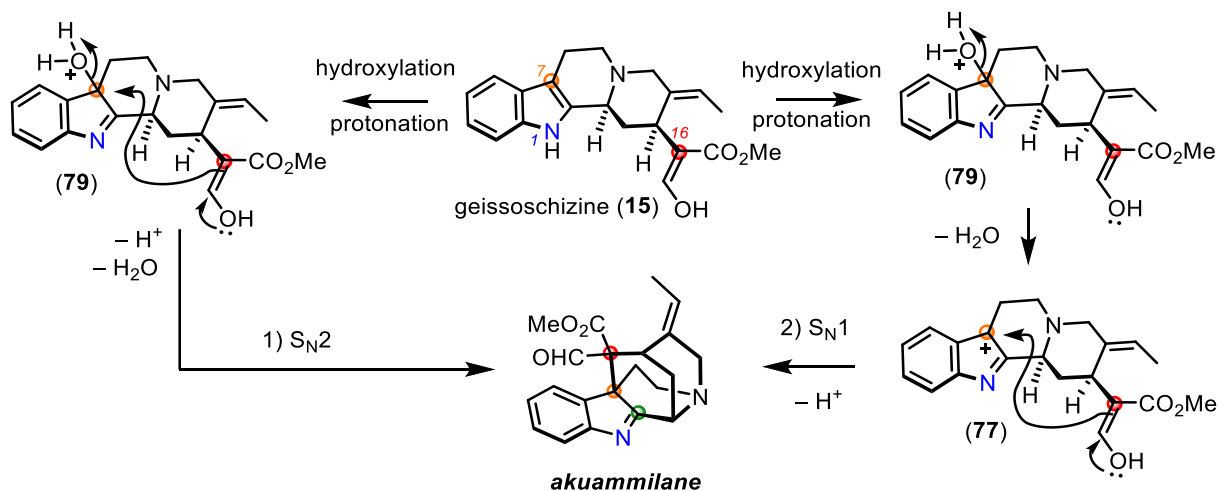


Figure 94 Hydroxylation de la geissoschizine en position 7 puis cyclisation menant au squelette akuammilane

Pour des raisons de configuration pouvant limiter l'attaque du  $C_{16}$  sur les positions de l'indole, les effets de la  $\beta$ -hydroxylation de la position 7 n'ont pas été étudiés.

Dans un premier temps, il a été choisi de minimiser la 7- $\alpha$ -hydroxy-*cis*-geissoschizine (7 $\alpha$ -hydroxy-15). Une fois sa stabilité vérifiée, la minimisation de l'équivalent protoné (**79**) a abouti au départ de la molécule d'eau et à la formation de l'intermédiaire indoléninium (**77**). Le départ de la molécule d'eau après protonation de la fonction hydroxyle est donc supposé spontané. Afin de vérifier cette hypothèse, un scan d'énergie potentielle dans le sens de reformation de la liaison  $H_2O-C_7$  a été effectué (Figure 95).

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

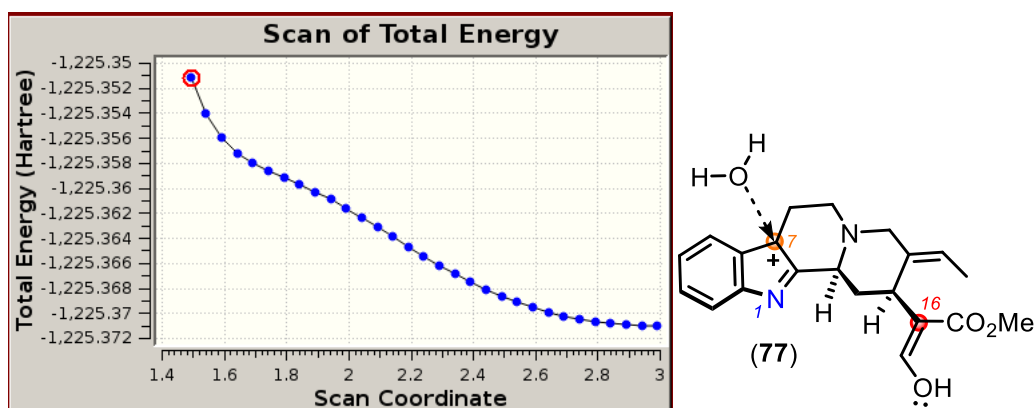


Figure 95 Variation de l'énergie du système en fonction de la distance entre l'atome d'oxygène de la molécule d'eau et le C7

Sur la Figure 95, il est possible de voir que l'augmentation d'énergie est constante dans le sens du rapprochement de la molécule d'eau avec la position 7 de l'indoléninium (77). Cela conforte l'idée qu'après la protonation de la fonction hydroxyle de la 7- $\alpha$ -hydroxy-*cis*-geissoschizine (7 $\alpha$ -hydroxy-15), le départ de la molécule d'eau est spontané et que l'espèce indoléninium (77) est stable. Cela suppose donc que la cyclisation du C<sub>16</sub> sur l'indole suit un mécanisme de type S<sub>N</sub>1. Suivant cette hypothèse, la recherche de l'état de transition d'une cyclisation suivant un mécanisme de type S<sub>N</sub>2 n'a pas été engagée.

Les mécanismes des attaques nucléophiles de la position 16 sur les positions 1 et 7 est présenté dans la Figure 96.

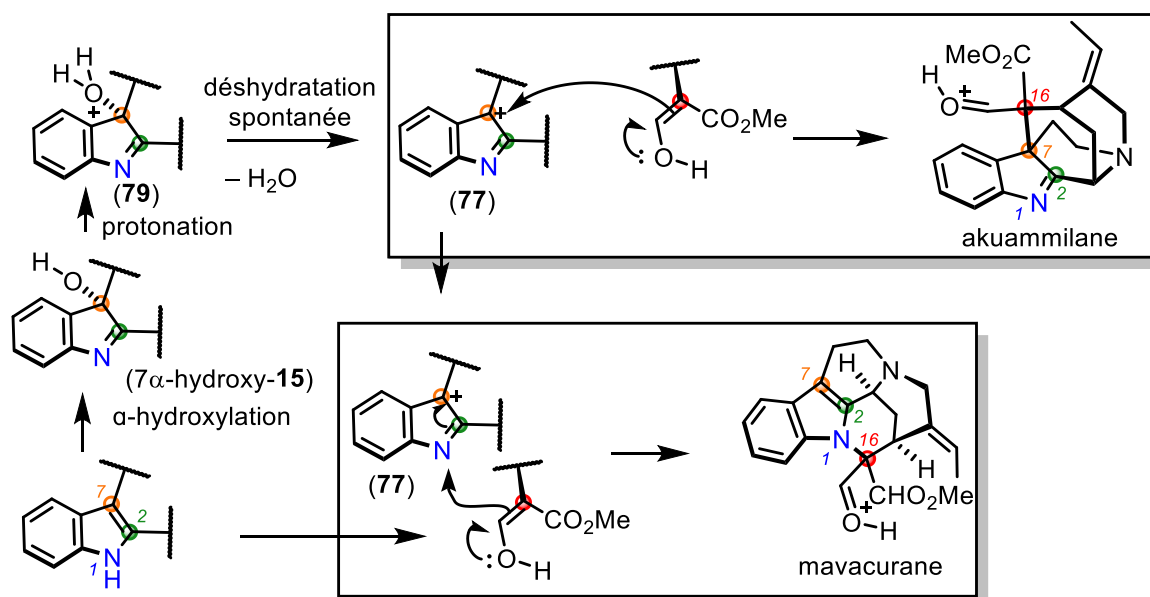
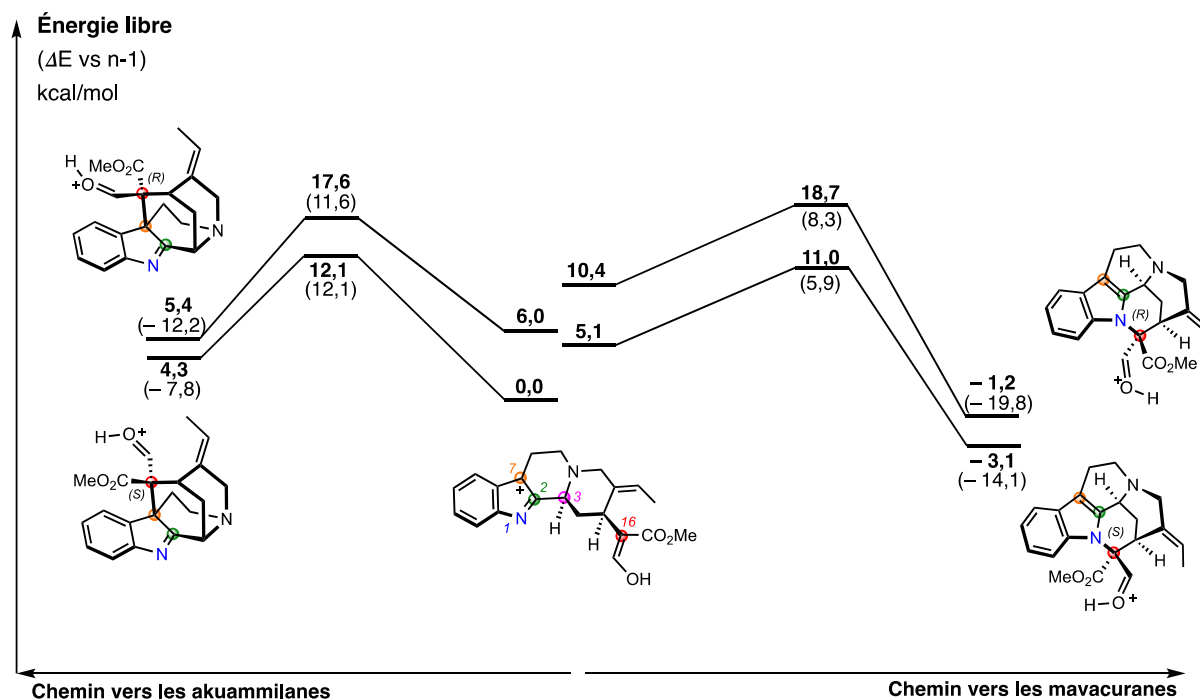


Figure 96 Mécanisme de cyclisation pour l'indoléninium-énol-geissoschizine



## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire



Ce profil énergétique montre que le coût énergétique est une nouvelle fois plus faible pour atteindre le squelette mavacurane avec une  $E_a$  pour la cyclisation vers la série 16S du squelette mavacurane inférieure de 2,4 kcal/mol pour rapport à l'énergie d'activation pour la cyclisation vers la série 16R du même squelette (Figure 97). La voie S du squelette mavacurane est donc peu sélective par rapport à la voie R. De la même façon, l'écart entre  $E_a$  des voies S et R menant au squelette akuammilane est de 0,5 kcal/mol. Il n'y donc pas de sélectivité entre la voie S akuammilane par rapport à la voie R correspondante.

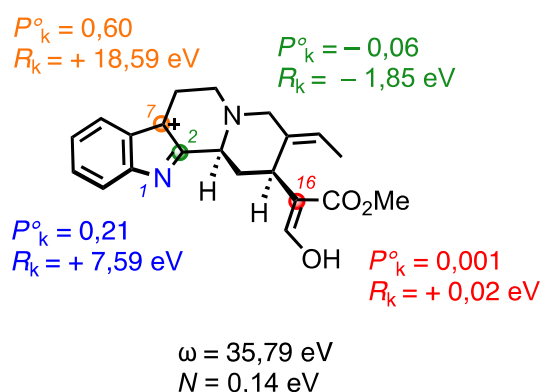


Figure 98 RMMR de la forme indolénium de la cis-énol-geissoschizine pro S après hydroxylation puis déshydratation

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

L'analyse de la *RMMR* présentée dans la Figure 98 montre que l'activation des positions est considérée comme forte pour 1, 2 et 7 et marginale pour 16. Malgré une activation plus importante de la position 7 par rapport à la position 1,  $E_a$  pour les cyclisations menant au squelette mavacurane sont les plus basses, favorisant ainsi le couplage  $N_1-C_{16}$  par rapport au couplage  $C_7-C_{16}$ . Cette réactivité est en contradiction avec celle prédite par la méthode de Domingo. Cela pourrait être expliqué par une tension de cycle plus importante pour permettre le couplage  $C_7-C_{16}$  (produits finaux akuammilanes moins stables que les produits finaux mavacuranes) et par une distance plus courte à parcourir par le  $C_{16}$  pour se lier au  $N_1$  plutôt qu'au  $C_7$  durant son rapprochement de l'indole lors du couplage.

ce qu'il faut retenir		
• squelette favorisé	• position la plus réactive	• valeurs des $E_a$ (kcal/mol)
Mavacurane	C7 (électrophile)	5,9 – 12,1

### 5. Accès au squelette picramicine et cyclisation indirecte vers les squelettes strychnane, mavacurane et akuammilane.

#### 1. Hydroxylation puis déshydratation de la *cis*-énolate-geissoschizine et accès au squelette picramicine

Dans cette partie, l'étude de la réactivité de la 7-hydroxy-*cis*-énolate-geissoschizine (énolate-**89**) sera présentée. Pour des raisons de configuration pouvant limiter l'attaque du  $C_{16}$  sur les positions de l'indole, les effets de la  $\beta$ -hydroxylation de la position 7 n'ont pas été étudiés.

De la même façon que pour la 7- $\alpha$ -hydroxy-*cis*-énol-geissoschizine (7 $\alpha$ -hydroxy-**15**), les minimisations initiales des structures de la 7- $\alpha$ -hydroxy-*cis*-énolate-geissoschizine (énolate-7 $\alpha$ -hydroxy-**15**) et de son équivalent protoné (énolate-**79**) ont été effectuées. Alors que la première minimisation donne une structure stable de la 7- $\alpha$ -hydroxy-*cis*-énolate-geissoschizine (énolate-7 $\alpha$ -hydroxy-**15**), la protonation de sa fonction hydroxyle provoque l'attaque spontanée du  $C_{16}$  sur le  $C_2$ . Il en est de même pour la minimisation de l'intermédiaire indoléninium-*cis*-énolate-geissoschizine (énolate-7 $\alpha$ -hydroxy-**15**) où le  $C_{16}$  forme spontanément une liaison avec le  $C_2$  (Figure 99).

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

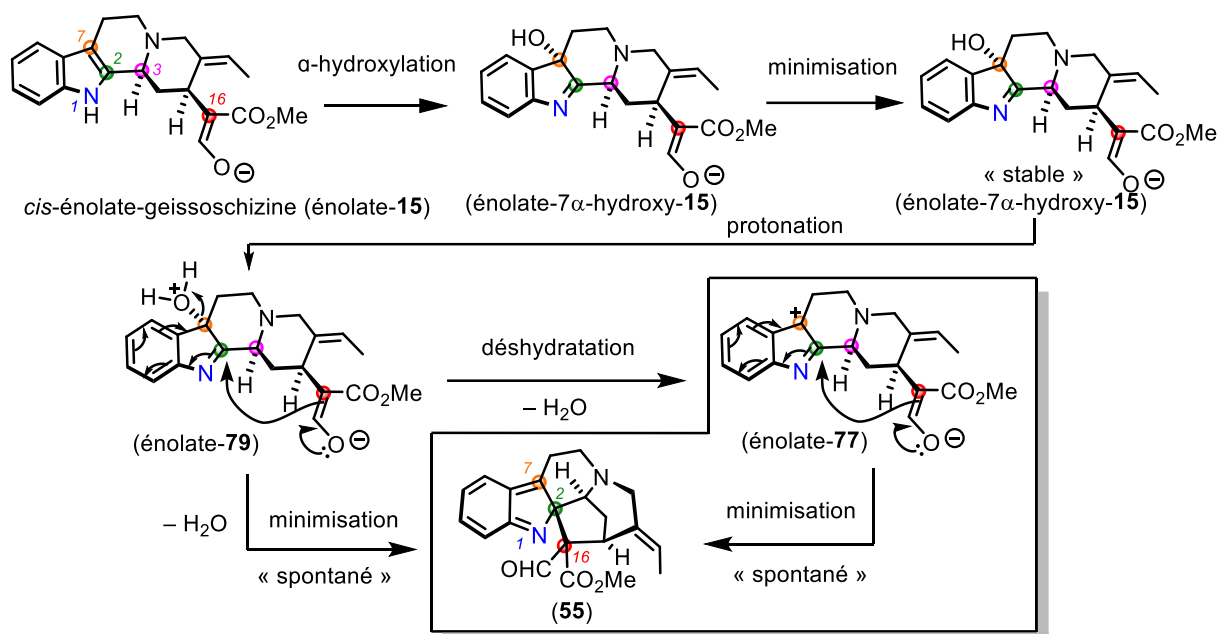


Figure 99 Mécanisme de cyclisation pour l'indolénium-énolate-cis-geissoschizine et la 7- $\alpha$ -hydroxy-cis-énolate-geissoschizine

La Figure 99 montre que lors des minimisations, la réactivité favorisée mise en évidence est celle du couplage de la position 2 avec la position 16. Cette réactivité donne accès au squelette couplé en C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> de (55) postulé par Wenkert et Wickberg dans leur hypothèse de biosynthèse.<sup>217</sup> Afin de permettre une meilleure comparaison avec l'hypothèse précédente, il a été choisi de rechercher l'état de transition menant au composé cyclisé (55) à partir de l'espèce zwitterionique (énolate-77) (encadré) au travers d'un mécanisme de type S<sub>N</sub>1 (le calcul de minimisation laisse apparaître un départ précoce de la molécule d'eau non concomitant au couplage C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub>) (Figure 99). La recherche de l'état de transition pour la cyclisation de (énolate-79) en (55), s'apparentant à une S<sub>N</sub>2, n'a donc pas été engagée.

<sup>217</sup> WENKERT et WICKBERG, *op. cit.* (note 46).

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

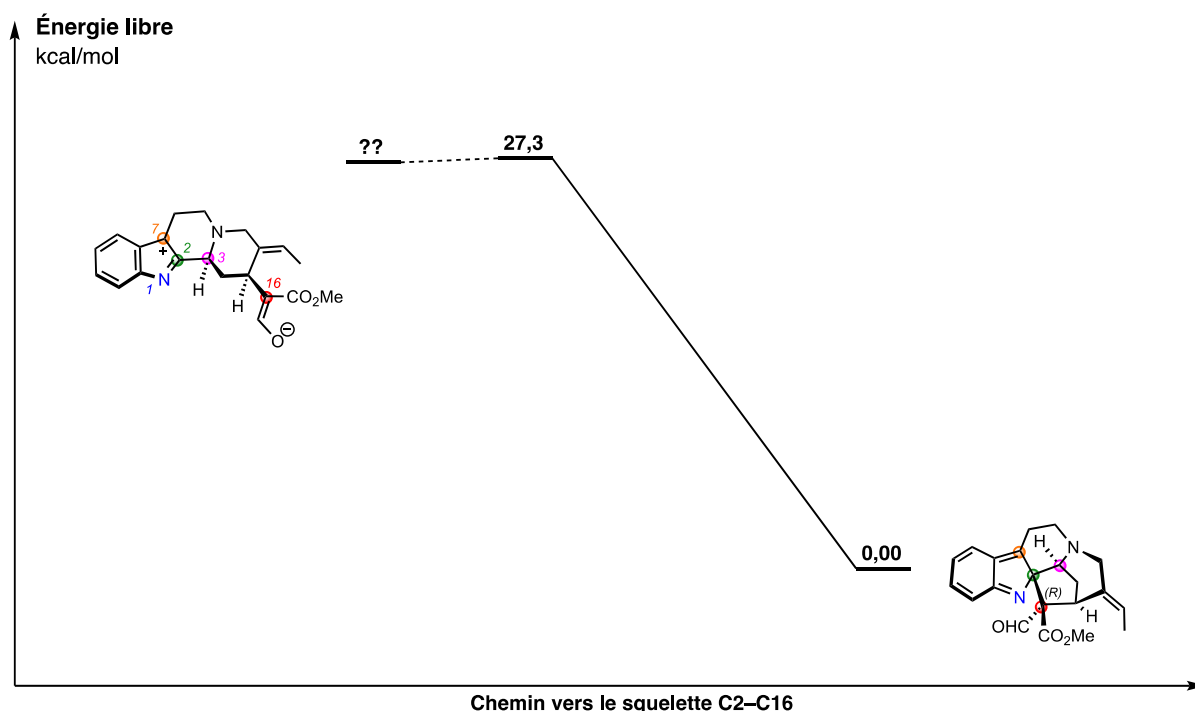


Figure 100 Diagramme d'énergie pour l'hypothèse d'hydroxylation puis de déshydratation sur la *cis*-énolate-geissoschizine menant au squelette C2-C16

Le profil énergétique présenté dans la Figure 100 montre uniquement la barrière d'énergie retour de la réaction de couplage de la position 2 avec la position 16 de la voie 16R qui est de 27,3 kcal/mol. L'espèce zwitterionique de départ est trop instable et se cyclise lors du calcul de minimisation. Cela suggère que le conformère de départ possède une énergie proche de celle de l'état de transition et qu'après départ d'une molécule d'eau, la cyclisation est spontanée. L'énergie du conformère de départ est représentée de façon arbitraire sur le diagramme d'énergie.

Pour les mêmes raisons, la carte de réactivité des positions (*RMMR*) n'a pas pu être élaborée. L'hypothèse peut être faite que la forme énolate a une réactivité nucléophile du C<sub>16</sub> supérieure à celle de l'indoléninium-*cis*-énol-geissoschizine (**15**). La réactivité électrophile du C<sub>2</sub> est supposé la même que celle du C<sub>2</sub> de l'indoléninium-*cis*-énol-geissoschizine (**77**). Celle-ci étant plus faible que celle du C<sub>7</sub> dans l'indoléninium-*cis*-énol-geissoschizine (**77**), le couplage du C<sub>16</sub> sur le C<sub>2</sub> plutôt que sur C<sub>7</sub> de l'indoléninium-*cis*-énolate-geissoschizine (**77**) peut être expliqué par la plus faible distance séparant les positions 16 et 2.

L'état de transition du chemin réactionnel menant au squelette 16S n'a pas été trouvé. Celui-ci est très proche des états de transitions des réactions de transposition sigmatropique présentés dans la partie suivante.

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

ce qu'il faut retenir		
• squelette favorisé	• position la plus réactive	• valeurs des $E_a$ (kcal/mol)
« C <sub>2</sub> -C <sub>16</sub> »	??	≈ 0

### 2. Accès indirect aux squelettes mavacurane et akuammilane à partir de la geissoschizine : couplage C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> puis transpositions sigmatropiques.

Lors de la recherche de l'état de transition menant au composé C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> (**55**) à partir de l'indoléninium-*cis*-énolate-geissoschizine (énolate-**77**) (Figure 100), un autre état de transition a été trouvé : celui de la migration du C<sub>16</sub> depuis la position 2 jusqu'à la position 1 par transposition sigmatropique pour donner le squelette mavacurane (Figure 101).

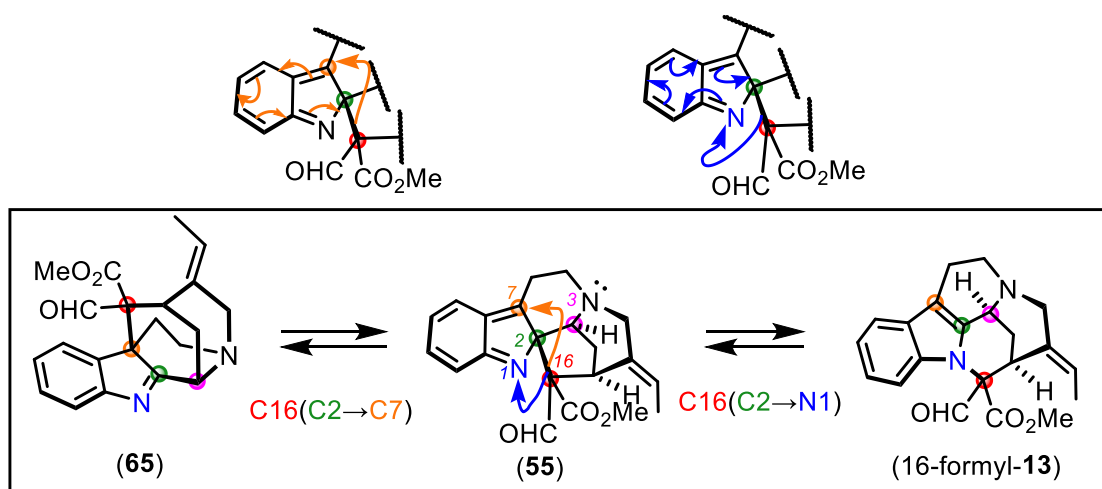


Figure 101 Mécanisme de transposition sigmatropique menant au squelette akuammilane et mavacurane à partir du squelette de type « déhydropicramicine » (C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub>)

La transformation analogue du squelette « déhydropicramicine C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> » (**55**) en akuammilane ayant aussi été postulée dans la littérature, une recherche des états de transition correspondant a été engagée. Ces états de transition sont présentés dans la Figure 102.

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

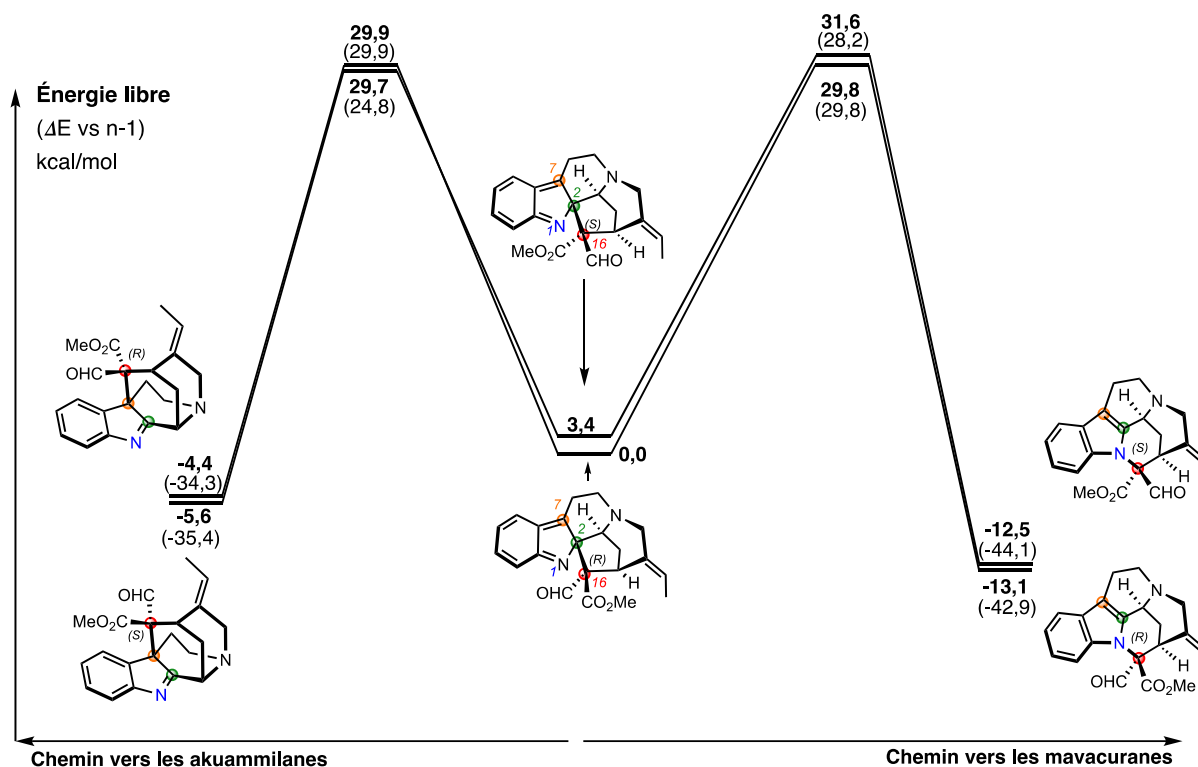


Figure 102 Diagramme d'énergie pour l'hypothèse des transpositions sigmatropiques sur le squelette "C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub>"

Ce profil énergétique montre que les barrières d'énergie à franchir pour atteindre le squelette mavacurane et akuammilane sont du même ordre. Cependant,  $E_a$  pour la transposition sigmatropique vers le composé akuammilane 16S est de 24,8 kcal/mol. Elle est inférieure d'au moins 5 kcal/mol par rapport aux trois autres  $E_a$ . La transposition sigmatropique menant au composé akuammilane 16S est donc légèrement sélective par rapport aux trois autres, qui présentent des barrières d'énergie comparables.

Ces états de transition sont très proches de l'état de transition de la cyclisation de l'indoléninium-*cis*-énolate-geissoschizine (énolate-(**77**)) vu dans la partie précédente ( $E_a = 27,3$  kcal/mol).

ce qu'il faut retenir	
• squelette favorisé	• valeurs des $E_a$ (kcal/mol)
Akuammilane	24,8 – 29,9

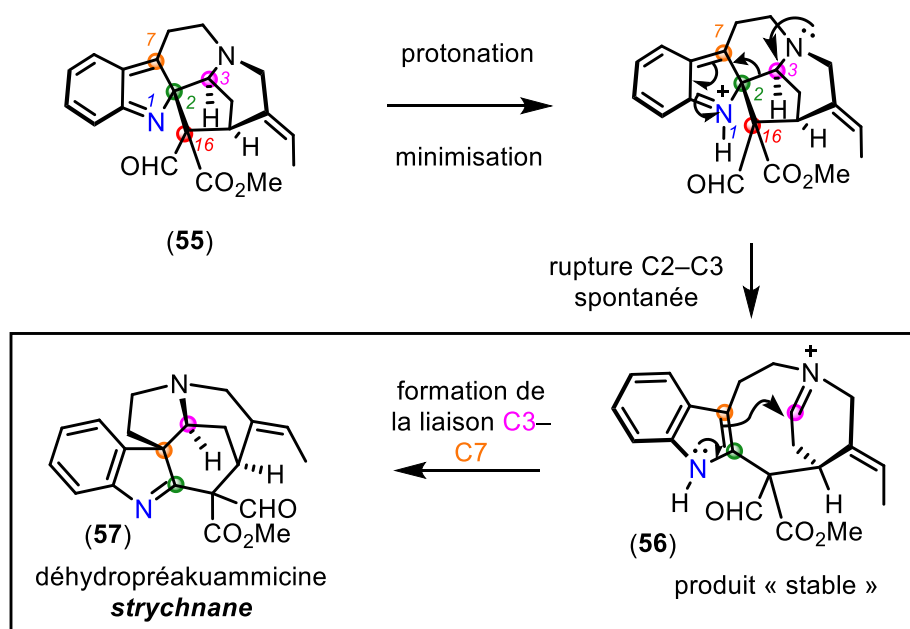
Après avoir étudié les mécanismes à l'œuvre lors des couplages directs et indirects, nous avons vu que le squelette « C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> » pouvait présenter le statut de squelette intermédiaire menant aux squelettes mavacurane et akuammilane. Ce squelette a été proposé par Wenkert

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

et Wickberg pour la biosynthèse du squelette strychnane.<sup>218</sup> Dans la partie suivante, nous nous efforcerons d'étudier les chemins réactionnels menant au squelette strychnane depuis le squelette « C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> ».

### 3. Accès au squelette strychnane : validation *in silico* de l'hypothèse de Wenkert et Wickberg.

Dans les parties précédentes, nous nous sommes attardés sur la formation des squelettes akuammilane et mavacurane à partir de la geissoschizine (**15**). Nous avons proposé que ces squelettes peuvent se former à la suite d'un couplage direct N<sub>1</sub>-C<sub>16</sub> ou C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>, ou indirect avec un couplage formant le squelette « C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> » suivi d'une transposition sigmatropique. Dans la littérature, il a été proposé par Wenkert et Wickberg qu'une transformation du squelette « C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> » pouvait également mener au squelette strychnane. Afin de tester l'hypothèse de Wenkert et Wickberg<sup>219</sup> pour l'accès au squelette strychnane à partir du squelette « C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> » de type déhydropicramicine (**55**) (Figure 103), un calcul de minimisation de sa structure protonée sur l'azote indolique a été effectué. Le résultat du calcul montre que la protonation de l'azote indolique entraîne la rupture spontanée de la liaison C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> pour former le composé *seco*-iminium (**56**) proposé par Wenkert et Wickberg (Figure 103).



<sup>218</sup> *Ibid.*

<sup>219</sup> *Ibid.*

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

Depuis cet intermédiaire (55) protoné, il est possible d'atteindre le squelette strychnane avec l'attaque nucléophile de la position 7 sur la position électrophile 3 (Figure 103). Une recherche d'état de transition de ce couplage C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> a donc été entreprise. Les résultats sont présentés dans la Figure 104 sous forme d'un diagramme d'énergie.

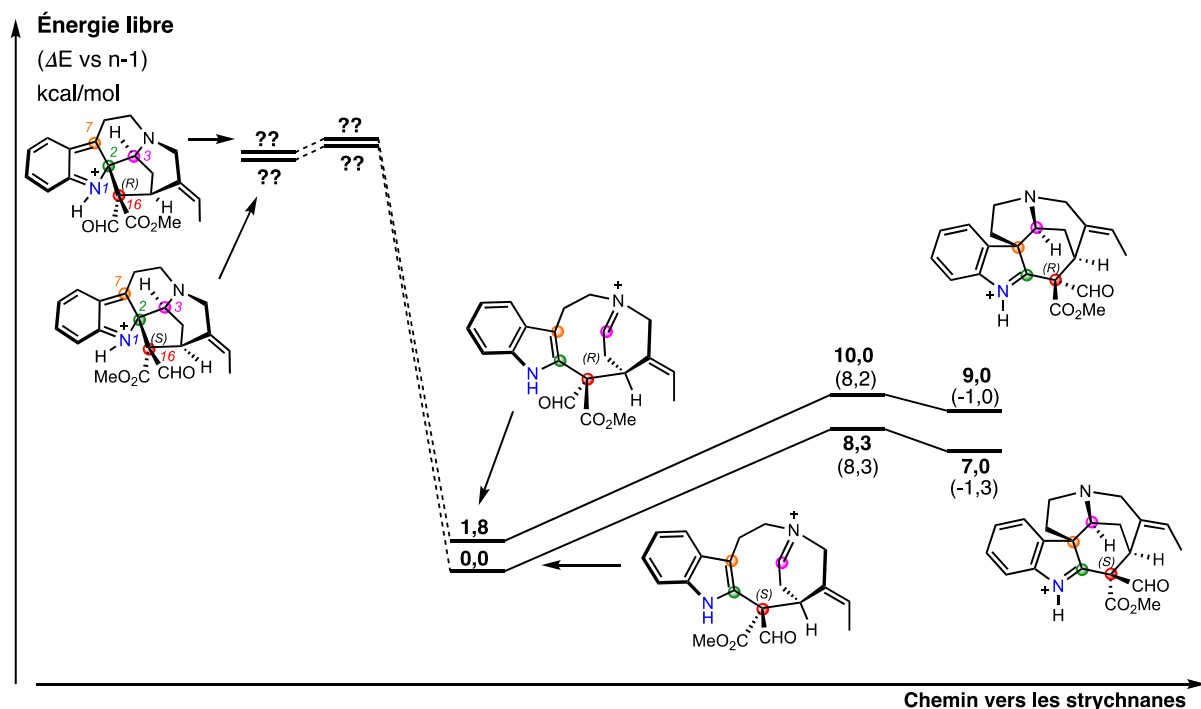


Figure 104 Diagramme d'énergie pour l'hypothèse de formation du squelette strychnane

Ce profil énergétique montre que les barrières d'énergie à franchir pour atteindre le squelette strychnane sont de 8,3 kcal/mol pour la série 16S et de 8,2 kcal/mol pour la série 16R. Les valeurs des énergies des composés « C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> » protonés ainsi que celles de leur état de transition ont été placées de façon arbitraire. Ces composés étant instables, leur différence d'énergie avec leur état de transition sont faibles suggérant que la rupture de la liaison C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> suite à la protonation de l'azote indolique est un phénomène spontané.

ce qu'il faut retenir	
• réaction favorisée	• valeurs des <i>E<sub>a</sub></i> (kcal/mol)
Rupture C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> après protonation du N <sub>1</sub>	8,2 – 8,3

L'ensemble de ces transformations depuis la geissoschizine (15) jusqu'aux squelettes mavacurane, akuammilane et strychnane montrent la possibilité que ces structures se



## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

forment à partir du squelette d'un dérivé C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub>, lui-même obtenu à partir de la *cis*-geissoschizine (**15**).

### 4. Discussion

Au début de ce chapitre, il a été vu grâce à la *RMMR* de la *cis*-énol-geissoschizine (**15**) (Figure 76) que celle-ci possédait un caractère nucléophile sur ses positions 1, 2, et 7, et un caractère ambiphile marginale sur sa position 16. En revanche, lorsque cette molécule est oxydée par divers mécanismes, la réactivité de ces positions change. L'analyse de ces réactivités modifiées combinée à celle des diagrammes d'énergies des réactions de cyclisation et de transposition sigmatropique a permis de retenir certains chemins réactionnels et d'en exclure d'autres dans la compréhension des mécanismes réactionnels en jeu dans la biosynthèse des alcaloïdes indolomonoterpéniques à partir de la geissoschizine (**15**).

Nous discuterons successivement les résultats concernant :

- Les chemins réactionnels favorisés en fonction des positions de couplage concernées sur le noyau indole.
- Les effets de la déprotonation du groupement énol en énolate.
- Les hypothèses de mécanisme impliquant les transpositions sigmatropiques.
- Les travaux de Houk et son équipe sur l'étude mécanistique de couplages oxydants similaires à ceux présentés dans ce manuscrit.
- La pertinence de notre modèle vis-à-vis de la biosynthèse des alcaloïdes indolomonoterpéniques.
- Les limites du modèle de Domingo.

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

### 1. Chemins réactionnels favorisés

#### 1. Couplages N<sub>1</sub>-C<sub>16</sub> et C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>

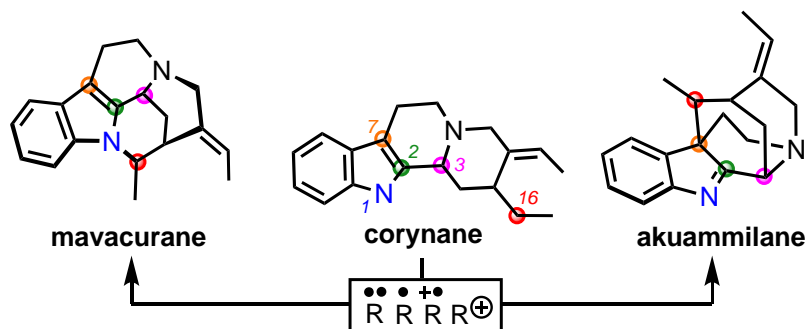


Figure 105 Cyclisation directe par voie radicalaire ou ionique

Pour rappel, les différents types de cyclisation du squelette corynanthine en squelette mavaurane (couplage N<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>) et akuammiline (couplage C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>) sont résumés dans la Figure 105.

Au travers de l'analyse des diagrammes d'énergie des réactions de cyclisation menant aux squelettes mavaurane et akuammiline, l'ensemble des  $E_a$  ont été rassemblés dans la Figure 106:

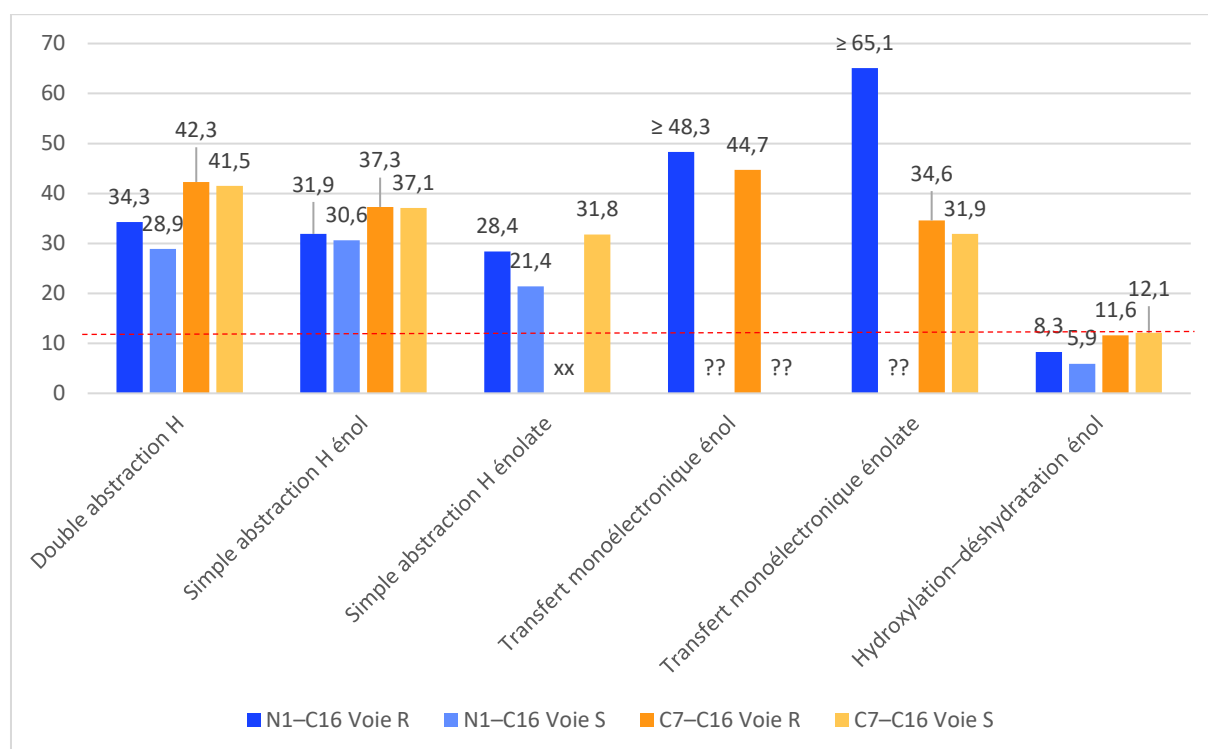


Figure 106 Énergie d'activation (kcal/mol) des réactions de couplage selon les positions sur le noyau indolique

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

L'analyse de la Figure 106 permet de voir que pour l'ensemble des mécanismes d'oxydation, excepté le transfert monoélectronique, les chemins réactionnels menant au squelette mavacurane sont privilégiés par rapport à ceux menant au squelette akuammilane.

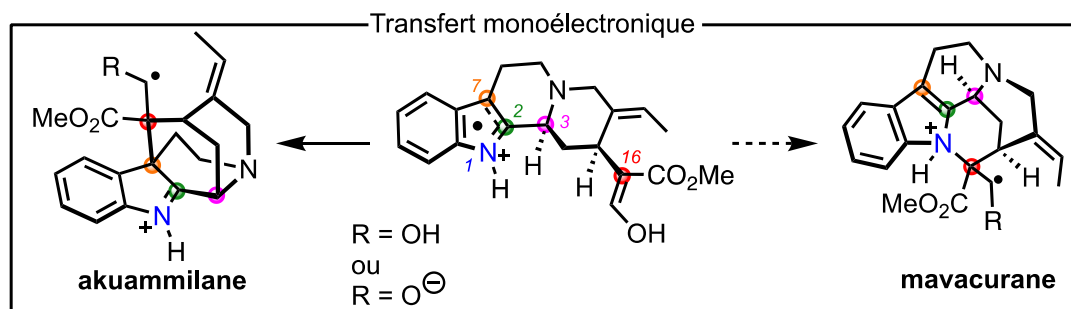


Figure 107 Formation du squelette akuammilane privilégiée dans l'hypothèse d'oxydation par transfert monoélectronique

La présence d'une charge positive sur l'azote indolique participant de l'instabilité des produits mavacurane dans l'hypothèse du transfert monoélectronique, la formation privilégiée du squelette akuammilane peut être expliquée dans ce cas-là (Figure 107). Pour les autres mécanismes de cyclisation, la différence entre les barrières d'énergie est la plus grande dans l'hypothèse de la double abstraction d'hydrogène (7,2 kcal/mol d'écart entre les voies *S* akuammilane et *R* mavacurane) et la plus petite dans l'hypothèse hydroxylation-déshydratation (3,3 kcal/mol d'écart entre les voies *R* akuammilane et *R* mavacurane). L'hypothèse hydroxylation-déshydratation présente également les barrières d'énergie les plus basses parmi celle testées pour le couplage N<sub>1</sub>-C<sub>16</sub> et C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>. C'est donc un mécanisme ionique et non radicalaire qui serait à privilégier pour la formation des squelettes mavacurane et akuammilane à partir de la *cis*-énol-geissoschizine (**15**).

### 1. Couplage C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub>

Pour le couplage C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub>, les barrières d'énergie menant au squelette « C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> déshydropicramicine » sont présentées dans le Tableau 4:

Tableau 4 Énergie d'activation des réactions de couplage C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> pour l'hypothèse "hydroxylation-déshydratation"

Type de mécanisme	E <sub>a</sub> en fonction des positions de couplage (kcal/mol)	
	C <sub>2</sub> -C <sub>16</sub>	
Hydroxylation-déshydratation énolate	Voie R	Voie S
	≈ 0	≈ 0

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

L'état de transition menant au squelette C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> de **55** été trouvé pour la voie R mais pas pour la voie S. Cependant, la nature spontanée de cette cyclisation a été déduite des résultats obtenus par les calculs de minimisation. L'analyse des formes limites de l'indole comportant un radical (hypothèses « abstraction d'hydrogène » et « transfert monoélectronique »), ainsi que des DSA présentées sur les RMMR, a montré que la position 2 ne présentait pas de caractère radicalaire. Le couplage C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> ne semble donc pas être favorisé par voie radicalaire (Figure 108Figure 109).

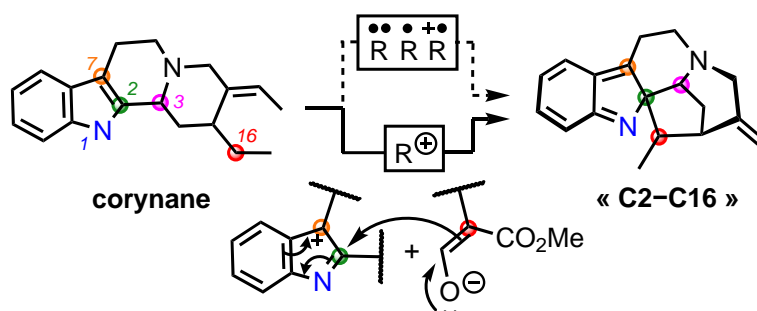


Figure 108 Formation privilégiée du squelette "C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub>" par voie ionique

Il est en revanche spontané dans le cas de l'hypothèse « hydroxylation-déshydratation » sur la *cis*-énolate-geissoschizine (énolate-**15**).

### 2. Effets de la présence d'un énolate

#### 1. Augmentation de la réactivité de la position 16

La déprotonation de la fonction énol de la *cis*-énol-geissoschizine (**15**) augmente la réactivité de la position 16. L'augmentation de cette réactivité peut être appréciée par la comparaison des valeurs de  $R_k$  de la position 16 sur les RMMR des hypothèses « simple abstraction d'hydrogène » -énol ( $R_k = 0,00$  eV) et -énolate ( $R_k = -1,99$  eV), et « transfert monoélectronique » -énol ( $R_k = +1,07$  eV) et -énolate ( $R_k = \pm 2,21$  eV). L'augmentation de cette réactivité peut être analysée de pair avec l'abaissement des barrières d'énergie quand la fonction énol est déprotonée (Tableau 5).

Tableau 5 Énergie d'activation des réactions de couplage du C<sub>16</sub> avec le N<sub>1</sub> et ou le C<sub>7</sub>

Type de mécanisme	E <sub>a</sub> en fonction des positions de couplage (kcal/mol)			
	N <sub>1</sub> -C <sub>16</sub>		C <sub>7</sub> -C <sub>16</sub>	
	Voie R	Voie S	Voie R	Voie S
Simple abstraction H énol	31,9	30,6	37,3	37,1
Simple abstraction H énolate	28,4	21,4	xx	31,8

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

Transfert monoélectronique éinol	$\geq 48,3$	??	44,7	??
Transfert monoélectronique éinolate	$\geq 65,1$	??	34,6	31,9
Hydroxylation-déshydratation éinol	8,3	5,9	11,6	12,1
$C_2-C_{16}$				
Hydroxylation-déshydratation éinolate	<i>Voie R</i>		<i>Voie S</i>	
	$\approx 0$		$\approx 0$	

Pour chaque hypothèse d'oxydation, les barrières d'énergie sont diminuées lorsque la fonction éinol est déprotonée sous forme d'éinolate. Cette diminution est de 6 kcal/mol pour l'hypothèse de la simple abstraction d'hydrogène et de 10,1 kcal/mol pour la voie *R* akuammilane de l'hypothèse du transfert monoélectronique. Cet abaissement des barrières d'énergie s'observe particulièrement dans le cas de l'hypothèse « hydroxylation-déshydratation » où les  $E_a$  sont quasiment nulles (cyclisation spontanée en position 2).

### 2. Vers une comparaison avec les réactivités menant aux couplage

#### $N_1-C_{16}$ et $C_7-C_{16}$

La spontanéité du couplage  $C_2-C_{16}$  pour l'hypothèse « hydroxylation-déshydratation » laisse penser que la position 2 est la plus réactive sur l'espèce zwitterionique indoléninium-*cis*-éinolate-geissoschizine. Cependant, un couplage sur les positions 1 ou 7 est également possible (Figure 109).

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

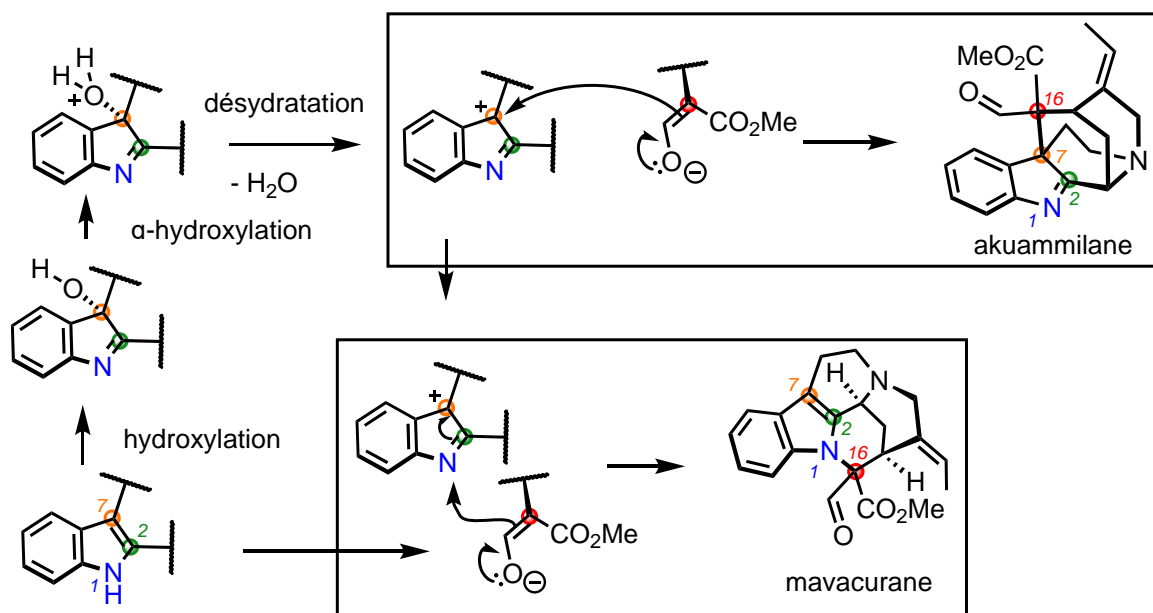


Figure 109 Mécanisme de cyclisation sur les positions  $N_1$  et  $C_7$  pour l'indoléninium-cis-énolate-geissoschizine

L'espèce zwitterionique de départ étant très instable, la *RMRR* n'a pas pu être établie. Cependant, par analogie avec le couplage en  $C_2$ , l'attaque nucléophile de la position 16 sur les positions 1 ou 7 peut elle aussi être considérée comme spontanée. Pour affirmer cette hypothèse, des calculs de recherche d'état de transition pour les couplages  $N_1-C_{16}$  et  $C_7-C_{16}$  sont nécessaires.

La recherche de ces états de transitions a néanmoins permis d'étudier les transformations de type transition sigmatropique depuis le squelette «  $C_2-C_{16}$  déhydropicramicine » vers les squelettes mavacurane et akuammilane.

### 3. Hypothèse de mécanisme de biosynthèse impliquant des transpositions sigmatropiques

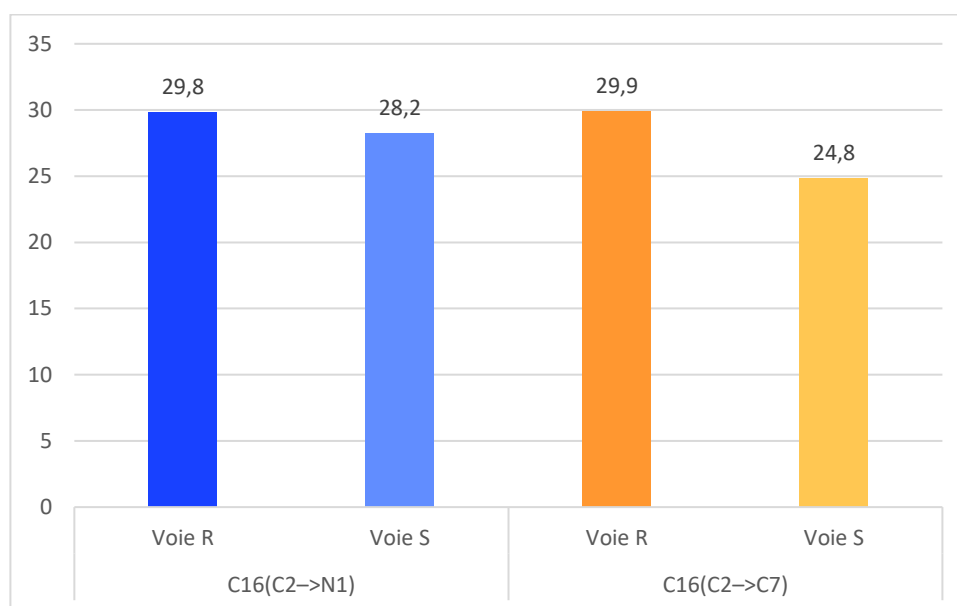
#### 1. Chemins indirects vers les squelettes mavacurane et akuammilane

Ajoutée à l'hypothèse des chemins directs menant aux squelettes mavacurane et akuammilane, une autre réactivité peut être prise en considération.

Concernant le squelette «  $C_2-C_{16}$  déhydropicramicine », les études de mécanisme ont permis de mettre en lumière une réactivité permettant d'accéder aux squelettes mavacurane et akuammilane à partir de ce composé : les transpositions sigmatropiques  $C_{16}(C_2 \rightarrow N_1)$  et  $C_{16}(C_2 \rightarrow C_7)$  (Tableau 6).

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

Tableau 6 Énergie d'activation des réactions de transposition sigmatropique



Celles-ci présentent des  $E_a$  légèrement inférieures ( $\leq 30$  kcal/mol) aux  $E_a$  des cyclisations par voies radicalaires. À partir de cette observation, l'hypothèse peut être faite que les squelettes mavacurane et akuammilane peuvent être obtenus selon deux chemins réactionnels n'impliquant pas la formation d'espèces radicalaires (Figure 110) :

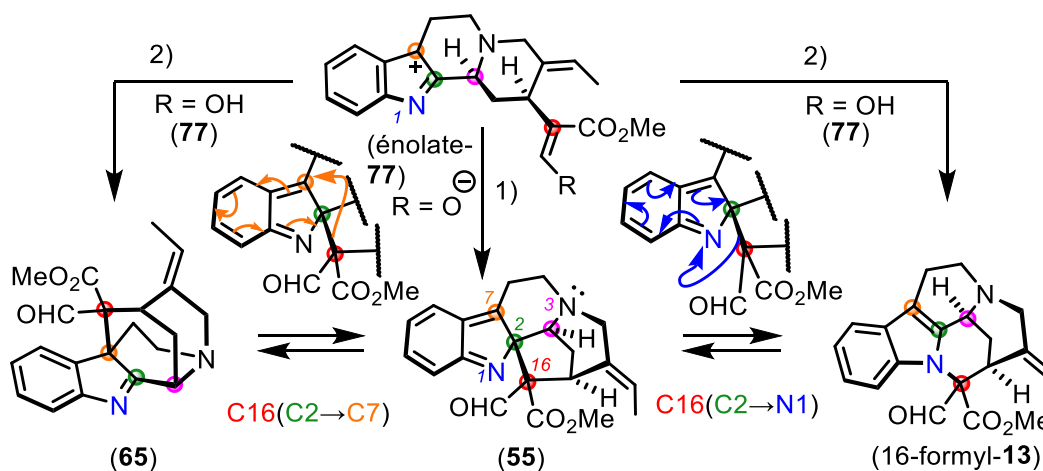


Figure 110 Hypothèses de formation 1) indirecte et 2) directe des squelettes mavacurane et akuammilane

- 1) un couplage C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> sur l'intermédiaire zwitterionique (énolate-**77**), puis transposition sigmatropique C<sub>16</sub>(C<sub>2</sub>→N<sub>1</sub>) ou C<sub>16</sub>(C<sub>2</sub>→C<sub>7</sub>) pour un coût énergétique total de moins de 30 kcal/mol
- 2) un couplage direct N<sub>1</sub>-C<sub>16</sub> ou C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub> sur l'indoléninium-*cis*-énol-geissoschizine (**77**) pour un coût total de 5,9 à 12,1 kcal/mol.

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

### 2. Chemin vers les strychnanes : hypothèses d'un mécanisme ionique et de transposition sigmatropique

La protonation suggérée par Wenkert et Wickberg<sup>220</sup> de l'azote indolique du composé « C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> déhydropicramicine » provoque la rupture spontanée de la liaison C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> pour former le séco-iminium (**56**). L'attaque nucléophile de la position 7 sur la position 3 électrophile donne ensuite naissance au squelette strychnane pour un coût énergétique total d'un peu plus de 8 kcal/mol. Cependant, de la même façon que les squelettes mavacurane et akuammilane peuvent être obtenus à partir du « C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> déhydropicramicine » (**55**) par transposition sigmatropique, le squelette strychnane peut lui aussi être obtenu à partir du composé (**55**) par transposition sigmatropique C<sub>3</sub> (C<sub>2</sub>→C<sub>7</sub>) (Figure 111).

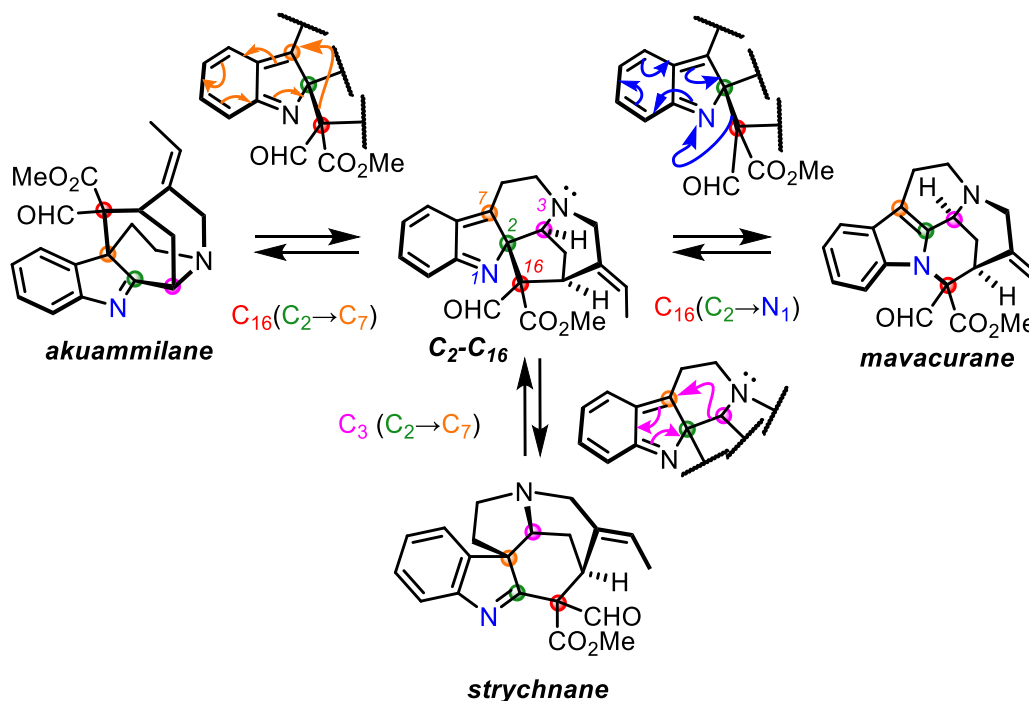


Figure 111 Transpositions sigmatropiques à partir du squelette "C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub>" : accès au squelette strychnane

En conclusion de ce travail, une hypothèse globale peut donc être proposée concernant les chemins réactionnels menant aux squelettes mavacurane, akuammilane et strychnane à partir de la geissoschizine comme précurseur commun, au cours d'un mécanisme ionique (Figure 112).

<sup>220</sup> *Ibid.*



## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

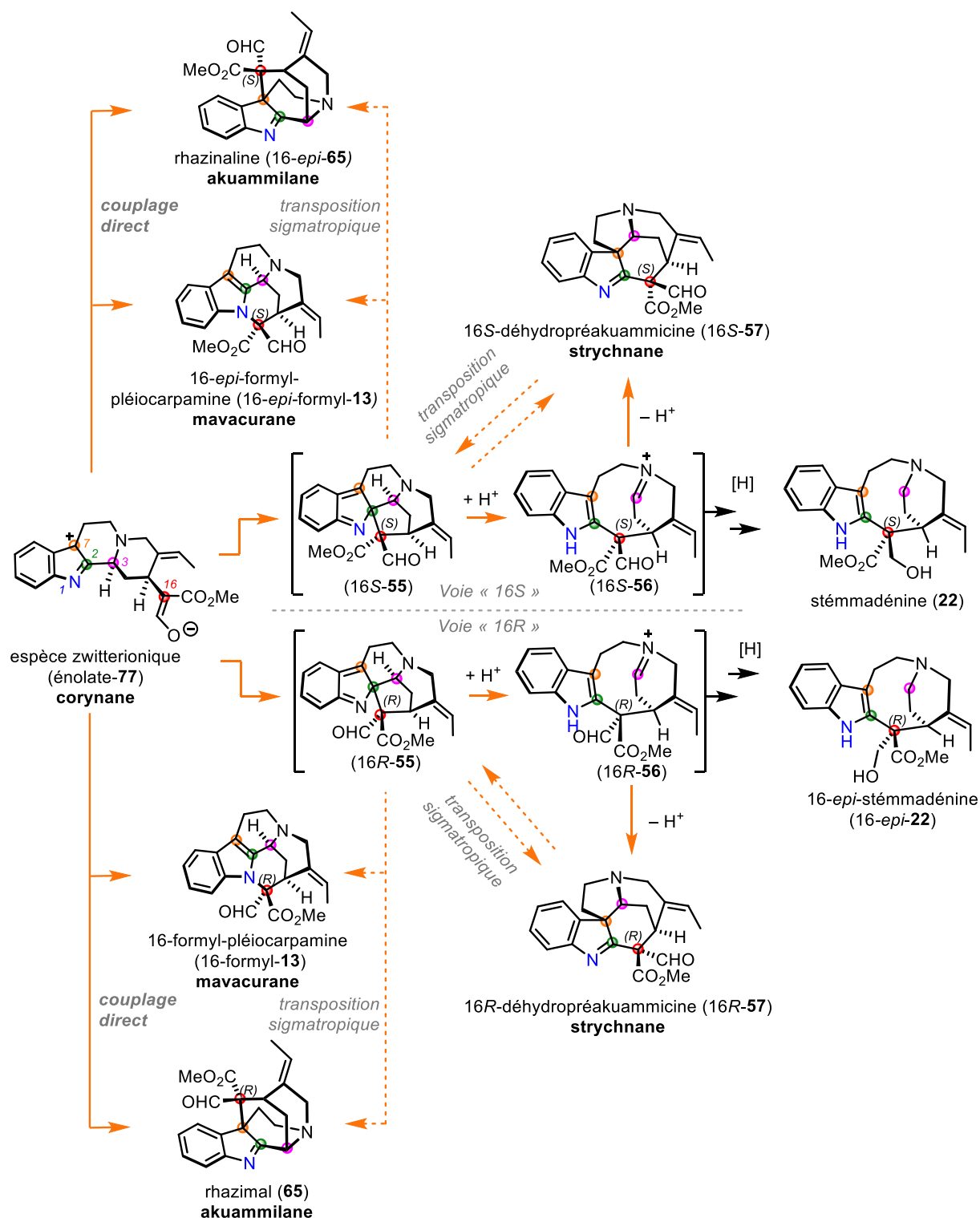


Figure 112 Proposition d'un mécanisme ionique à partir de la geissoschizine menant aux squelettes mavacurane, akuammilane, strychnane et stemmadénine

Dans un premier temps, un couplage direct de la position C<sub>16</sub> sur les positions 1, 2 ou 7 via un mécanisme ionique, favorisé par la déprotonation de l'énol en énolate, donnerait accès aux squelettes mavacurane (46/16-*epi*-46), akuammilane (65/16-*epi*-65) et déhydropicramicine (55/16-*epi*-55). À partir du squelette (55/16-*epi*-55), la barrière d'énergie d'activation pour la

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

formation du squelette strychnane *via* une transposition sigmatropique  $C_3$  ( $C_2 \rightarrow C_7$ ) pourrait être du même ordre que les barrières d'énergie d'activation pour la formation des squelettes mavacurane et akuammilane ( $\approx 30$  kcal/mol). Dans ce cas, la réaction favorisée serait la rupture de la liaison  $C_2-C_3$  suite à la protonation de l'azote indolique donnant accès au *seco*-iminium (16R-56/16S-56). Depuis ce point, l'attaque nucléophile intramoléculaire du  $C_7$  sur le  $C_3$  donne accès au squelette strychnane. Le composé *seco*-iminium (16R-56/16S-56) peut aussi subir deux réductions successives pour donner la stemmadénine (22/16-*epi*-22).

### 4. Travaux de Houk et son équipe sur l'étude mécanistique de couplages oxydants impliquant un motif indole

#### 1. Une approche similaire pour l'oxydation du motif indole

Pendant l'écriture de ce manuscrit, une étude mécanistique sur la biosynthèse d'alcaloïdes appartenant à la famille des dicétopipérazines (la (-)-naséséazine C (**80**) et la (-)-aspergilazine A (**81**), voir Figure 113C) a été réalisée par Houk et d'autres collaborateurs.<sup>221</sup> Cette étude tend à comprendre les mécanismes d'oxydation à l'œuvre dans le couplage intermoléculaire C-C ou N-C d'une unité indolique avec soit une autre unité indolique, soit une unité dicétopipérazine. L'enzyme étudiée était la NzeB, une *diketopiperazine dimerase* à cytochrome P450 qui réalise à la fois un couplage C-C et un couplage N-C sur des substrats similaires. Pour ce faire, Houk et son équipe ont testé trois mécanismes d'oxydation sur un motif indole : 1) une abstraction d'un atome d'hydrogène (« voie radicalaire ») ; 2) une abstraction d'un atome d'hydrogène suivi d'un transfert monoélectronique (voie « cationique ») ; 3) un transfert monoélectronique (voie « cationique radicalaire ») (Figure 113A).

---

<sup>221</sup> SHENDE et al., *op. cit.* (note 170).

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

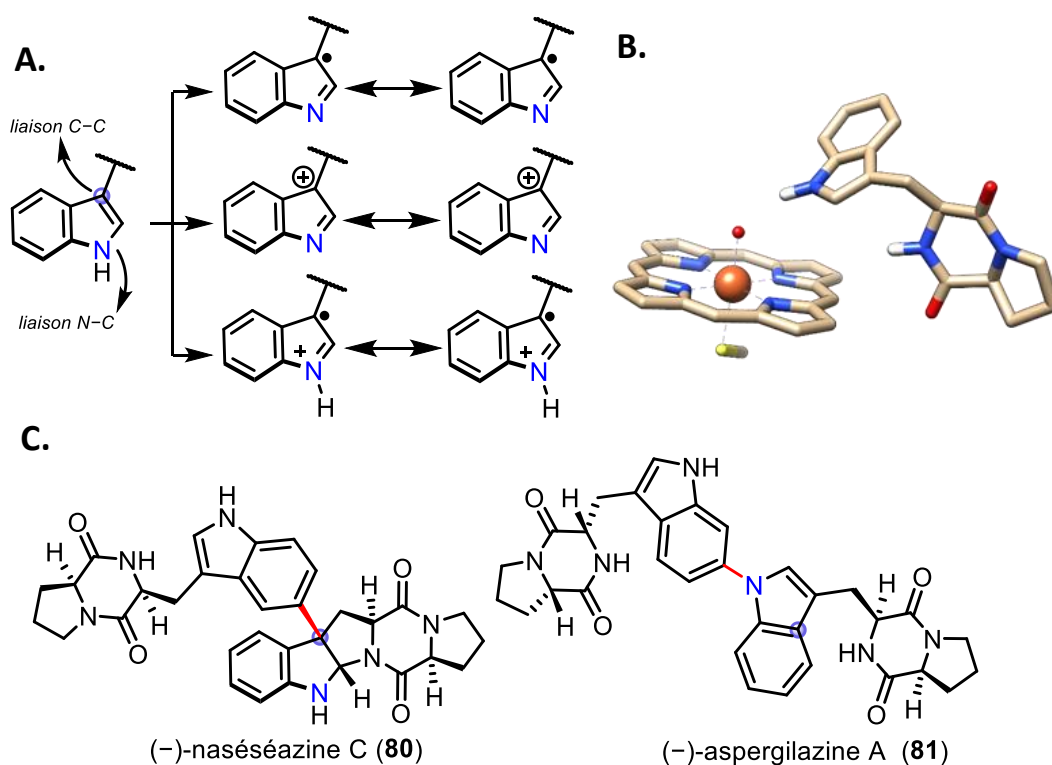


Figure 113 A. Hypothèses d'oxydation de Houk et al. pour le motif indole. B. Modèle de cytochrome P450 utilisé pour oxyder l'indole C. La (-)-nasésézazine C et la (-)-aspergilazine A

Afin de permettre la comparaison entre tous les chemins réactionnels, l'équipe de Houk a utilisé un modèle de CYP 450 constitué d'une molécule de fer-oxo complexée par une porphyrine et d'un méthylthiolate (Figure 113).<sup>222</sup> Ces trois types d'oxydation sont de la même sorte que ceux présentés dans ce manuscrit. La voie 3) n'a pas fait l'objet d'investigation car l'énergie nécessaire pour obtenir le radical cationique a été calculée à 41,2 kcal/mol. Les  $E_a$  des couplages C-C et N-C pour la voie radicalaire 1) ont été calculés respectivement à 24,3 kcal/mol et 21,7 kcal/mol. La  $E_a$  du couplage C-C pour la voie cationique 2) a été calculée à 20,3 kcal/mol. En revanche le couplage N-C n'a pas été étudié pour la voie 2) car l'énergie nécessaire pour générer le cation sur l'azote indolique a été calculée à 45,5 kcal/mol.

### 2. Comparaison des résultats

De la même façon que dans le travail présenté dans ce manuscrit, l'hypothèse d'un radical cation obtenu à la suite d'un transfert monoélectronique a été écartée. Les raisons avancées sont un coût énergétique trop important pour générer l'espèce dans le travail de Houk et al., Dans notre cas, une instabilité importante des produits de cyclisations mavacuranes et

<sup>222</sup> *Ibid.*

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

akuammilanes nous conduisent à écarter ce scénario. Pour l'hypothèse d'abstraction du NH indolique, les  $E_a$  sont semblables dans le travail de Houk *et al.* et dans ce manuscrit. En revanche, les  $E_a$  de l'hypothèse cationique du travail de Houk *et al.* sont supérieures d'un facteur 2 par rapport à celles présentées dans ce manuscrit, avec un couplage N–C non envisageable dans le travail de Houk *et al.* Cependant, le mécanisme proposé par l'équipe de Houk pour obtenir un espèce indole cationique est différente de celle présentée dans ce manuscrit (hydroxylation puis déshydratation). Afin de pouvoir davantage comparer ces résultats, une étude similaire à celle de l'équipe de Houk pour l'oxydation de la geissoschizine (**15**) avec un modèle de cytochrome pourrait être envisagée. Les résultats de cette étude apporteraient des informations supplémentaires sur le possible mécanisme d'oxydation de la geissoschizine (**15**) par la *geissoschizine oxidase* (CYP 450).<sup>223</sup>

Concernant l'hypothèse diradicalaire, celle-ci n'a pas été abordée par Houk et coll.

### 5. Pertinence du modèle vis-à-vis de la biosynthèse

#### 1. Limites du modèle de Houk *et al.* et conséquences sur notre étude mécanistique

Bien que les études mécanistiques simplifiées que nous avons utilisées apportent des informations relatives au coût énergétique nécessaire pour qu'une réaction ait lieu, elles ne sont pas complètement représentatives des conditions *in vivo*. En effet, pour tous les calculs relatifs à la formation des liaisons C–C et C–N, et ce que le mécanisme soit radicalaire ou cationique, la sélectivité du site de dimérisation observée sur les produits obtenus après métabolisation par NzeB ne coïncide pas avec les chemins réactionnels les plus favorisés selon les calculs<sup>224</sup>. Ces calculs suggèrent donc que la dimérisation des espèces dicétopipérazine est contrôlée par l'enzyme plutôt que par la réactivité intrinsèque des substrats, la NzeB guidant la formation intermoléculaire des liaisons C–C et C–N.

En extrapolant ces résultats aux calculs présentés dans ce manuscrit, il est possible d'envisager que la voie cationique qui présente les  $E_a$  les plus basses ne soit pas celle favorisée *in vivo*. En effet, bien que présentant des barrières d'énergie supérieures à celles de la voie ionique, les

---

<sup>223</sup> TATSIS *et al.*, *op. cit.* (note 122).

<sup>224</sup> SHENDE *et al.*, *op. cit.* (note 170).

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

transformations impliquant un mécanisme radicalaire pourraient subir, grâce à une catalyse enzymatique, une diminution importante de leur  $E_a$ . Cela rendrait le couplage par voie radicalaire favorable par rapport à un couplage par voie ionique.

Dans la littérature, le terme de *enzyme proficiency* est défini comme la mesure de la capacité d'une enzyme d'abaisser la barrière d'activation d'une réaction d'un substrat en solution.<sup>225</sup> Comme exemple, l'*alkylsulfatase* d'une bactérie *coryneform B1a* catalysant l'hydrolyse de la liaison S–O de sulfate d'alcane linéaire à chaîne courte,<sup>226</sup> abaisse l'énergie d'activation de cette réaction d'environ 70 kcal/mol. C'est à ce jour l'enzyme décrite comme étant la plus efficace.<sup>227</sup>

Un tel abaissement de la barrière d'énergie d'activation rendrait possible l'ensemble des réactions de couplage présentées dans ce manuscrit.

### 2. Analyse de la réaction chimique au niveau du site actif : la méthode QM/MM

Afin de comprendre plus finement les mécanismes en jeu dans le couplage oxydant de la geissoschizine (**15**), d'autres méthodes de modélisation telle que l'approche QM/MM peuvent être utilisées.

L'approche de modélisation QM/MM (*Quantum Mechanics/Molecular Mechanics*) consiste à combiner les calculs de mécanique quantique (exemple : DFT) avec les calculs de mécanique moléculaire. Plusieurs revues ont été écrites sur le sujet,<sup>228</sup> dont une appliquée au cas des

---

<sup>225</sup> A. RADZICKA et R. WOLFENDEN, « A proficient enzyme », *Science*, vol. 267, n° 5194, 6 janvier 1995, American Association for the Advancement of Science, p. 90-93.

<sup>226</sup> P. J. MATTS, G. F. WHITE et W. J. PAYNE, « Purification and characterization of the short-chain alkylsulphatase of coryneform B1a », *Biochemical Journal*, vol. 304, n° 3, 15 décembre 1994, Portland Press, p. 937-943 ; G. F. WHITE, K. S. DODGSON, I. DAVIES, P. J. MATTS, J. P. SHAPLEIGH et W. J. PAYNE, « Bacterial utilisation of short-chain primary alkyl sulphate esters », *FEMS Microbiology Letters*, vol. 40, n° 2-3, 1 février 1987, Oxford Academic, p. 173-177.

<sup>227</sup> David R. EDWARDS, Danielle C. LOHMAN et Richard WOLFENDEN, « Catalytic Proficiency: The Extreme Case of S–O Cleaving Sulfatases », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 134, n° 1, 11 janvier 2012, American Chemical Society, p. 525-531.

<sup>228</sup> Hans Martin SENN et Walter THIEL, « QM/MM studies of enzymes », *Current Opinion in Chemical Biology*, vol. 11, n° 2, 1 avril 2007, titre du fascicule : *Bioinorganic chemistry / Biocatalysis and biotransformation*, p. 182-187 ; Hans Martin SENN et Walter THIEL, « QM/MM Methods for Biomolecular Systems », *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 48, n° 7, 2009, p. 1198-1229 ; Marc W. VAN DER KAMP et Adrian J. MULHOLLAND, « Combined Quantum Mechanics/Molecular Mechanics (QM/MM) Methods in Computational Enzymology », *Biochemistry*, vol. 52, n° 16, 23 avril 2013, American Chemical Society, p. 2708-2728.

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

cytochromes P450.<sup>229</sup> Le principe de l'approche *QM/MM* est de traiter une petite partie d'un système par une méthode de mécanique quantique (description de la structure électronique), et de traiter le reste du système par la méthode de mécanique moléculaire (description des interactions entre atomes en utilisant une simple fonction d'énergie potentielle, ou « champ de force »). Le traitement *QM* permet de modéliser les réarrangements électroniques impliqués dans la rupture et la formation de liaisons chimiques, tandis que le traitement *MM* permet d'inclure un environnement chimique plus large et de prendre en compte ses effets sur les paramètres énergétiques de la réaction.

Cependant, la mise en œuvre de cette méthode nécessite d'avoir cristallisé l'enzyme avec son substrat, ou bien d'obtenir la structure de l'enzyme par homologie de séquence avec une enzyme décrite dans la littérature. À ce jour, la structure de la *geissoschizine oxidase* avec ou sans substrat n'a pas été obtenue par diffraction des rayons X, et une recherche par homologie de séquence a montré qu'aucune enzyme de la *Protein Data Bank* ne partageait plus de 30% d'homologie avec celle de la *geissoschizine oxidase*.<sup>230</sup>

### 6. Limites du modèle de Domingo

Afin de comprendre la réactivité des différentes positions impliquées dans les mécanismes de couplage, la méthode de Domingo *et al.* a été appliquée. Après comparaison de la réactivité desdites positions avec les valeurs des  $E_{\sigma}$  des chemins réactionnels les concernant, il a été observé que les voies de couplage les plus favorisées n'impliquaient pas forcément les positions les plus réactives. Par exemple, dans l'hypothèse de double abstraction d'hydrogène (p112) les positions 1 et 7 possèdent respectivement un indice de réactivité électrophile de +0,57 eV, et +1,38 eV alors que les barrières d'énergies pour les cyclisations sont comprises entre 42,3 et 41,5 kcal/mol pour les chemins menant aux akuammilanes et entre 34,3 et 28,9 kcal/mol pour les chemins menant aux mavacuranes.

Ces résultats ne sont pourtant pas contradictoires et ne remettent pas en cause les indicateurs quantitatifs de Domingo. En effet, une explication possible de ce désaccord serait que les

---

<sup>229</sup> Sason SHAIK, Shimrit COHEN, Yong WANG, Hui CHEN, Devesh KUMAR et Walter THIEL, « P450 Enzymes: Their Structure, Reactivity, and Selectivity—Modeled by QM/MM Calculations », *Chemical Reviews*, vol. 110, n° 2, 10 février 2010, American Chemical Society, p. 949-1017.

<sup>230</sup> « GO - Geissoschizine oxidase - *Catharanthus roseus* (Madagascar periwinkle) - GO gene & protein », [s.d.]. URL : <https://www.uniprot.org/uniprot/I1TEM0>. Consulté le 9 septembre 2020.

## Chapitre 4 – Modélisation moléculaire

contraintes appliquées à la structure doivent également être prises en compte pour apprécier la faisabilité d'un chemin réactionnel. Dans le cas des réactions de cyclisation présentées dans ce manuscrit, il est possible que la tension dans les multiples cycles du squelette akuammilane soit plus importante que celle du squelette mavacurane. Celui-ci serait alors plus facilement atteignable malgré la plus faible réactivité de la position 1 par rapport à la position 7.

## Chapitre 5. Hémisynthèse de la geissoschizine

### 1. Introduction sur la geissoschizine

La geissoschizine (**15**) a été découverte pour la première fois au début des années 60,<sup>231</sup> et a rapidement été considérée comme un intermédiaire clé dans la biosynthèse des MIA.<sup>232</sup> En effet, la geissoschizine est formée de façon précoce dans les voies de biosynthèse,<sup>233</sup> puisqu'elle est obtenue en deux étapes à partir du précurseur commun à tous les MIA : la strictosidine (**2**) (Figure 114).

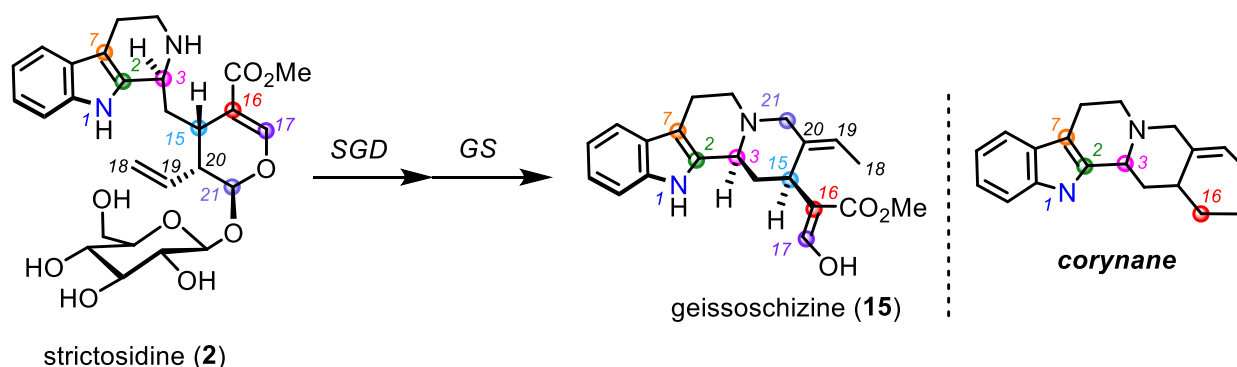


Figure 114 Biosynthèse de la geissoschizine à partir de la strictosidine (SGD = Strictosidine Glucosidase ; GS = Geissoschizine Synthase)

Au cours des deux dernières décennies, des thématiques de recherche se sont développées autour de la compréhension de la formation des MIA par l'étude des transformations catalysées par les enzymes impliquées dans leurs voies de biosynthèse.<sup>234</sup>

Ces études ont notamment permis d'élucider les voies de biosynthèse à l'origine de la formation des squelettes sarpagane<sup>235</sup> et strychnane<sup>236</sup> à partir du squelette corynane de la geissoschizine (**15**) (Figure 115).

<sup>231</sup> Henry RAPOPORT, Richard J. WINDGASSEN, Neil A. HUGHES et Thomas P. ONAK, « Alkaloids of *Geissospermum vellosii*. Further Studies on Geissospermine and the Structures of the Indolic Cleavage Products, Geissoschizine1 and Apogeissoschizine », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 82, n° 16, 1 août 1960, American Chemical Society, p. 4404-4414 ; JANOT, *op. cit.* (note 48).

<sup>232</sup> SCOTT et al., *op. cit.* (note 112).

<sup>233</sup> E. O'CONNOR et J. MARESH, *op. cit.* (note 87).

<sup>234</sup> *Ibid.*

<sup>235</sup> DANG et al., *op. cit.* (note 92).

<sup>236</sup> TATSIS et al., *op. cit.* (note 122).



## Chapitre 5 – Hémisynthèse de la geissoschizine

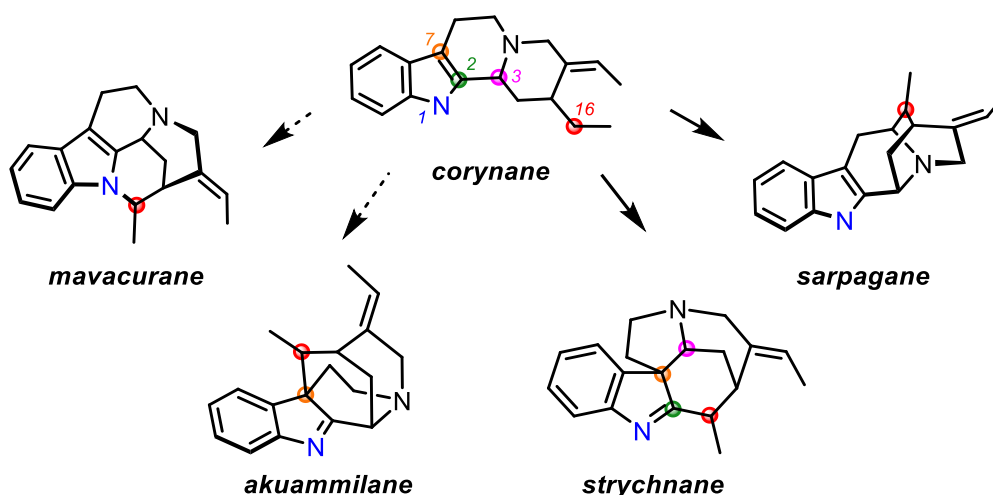


Figure 115 Origines connues et supposées de MIA à partir du squelette corynane de la geissoschizine

Cependant, les voies de biosynthèse amenant à la formation de certains squelettes, tels que les squelettes mavacurane et akuammilane, ne sont pas encore connus. C'est dans ce contexte que s'inscrit la thématique de notre laboratoire portant sur l'élucidation des mécanismes impliqués dans la formation des squelettes de MIA dont les voies de biosynthèse n'ont pas encore été élucidées par des études biochimiques. En ce sens, la geissoschizine (**15**) est une molécule de choix pour servir de substrat dans différentes réactions visant à découvrir les transformations chimiques possibles à partir de son squelette corynane. Avec comme objectif d'exploiter la geissoschizine (**15**) en tant que substrat, son approvisionnement est nécessaire. Dans ce chapitre, les différentes synthèses totales de la geissoschizine (**15**) déjà existantes dans la littérature seront développées dans un premier temps. Dans un second temps, nous présenterons un autre aspect du travail de cette thèse consistant en une nouvelle voie d'approvisionnement de la geissoschizine (**15**) basée sur une hémisynthèse à partir de l'oleuropéine (**21**) (Figure 116).

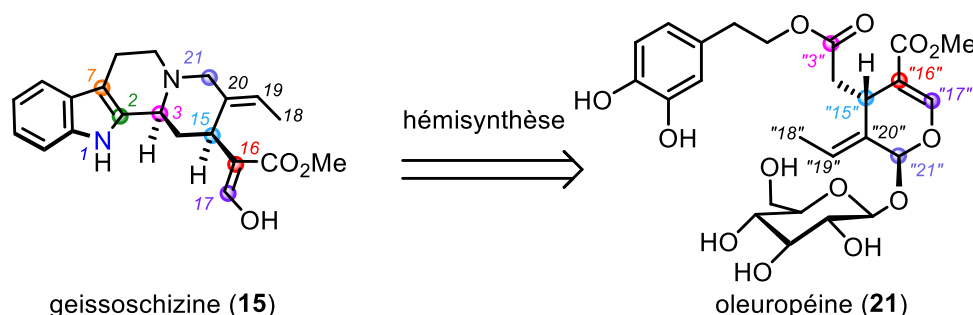


Figure 116 Hémisynthèse de la geissoschizine à partir de l'oleuropéine (la numérotation des MIA a été appliquée à (21) pour faciliter la lecture)

## Chapitre 5 – Hémissynthèse de la geissoschizine

### 2. Les différentes synthèses totales déjà existantes

La geissoschizine (**15**) a été découverte pour la première fois au début des années 60,<sup>237</sup> et a rapidement été considérée comme un intermédiaire clé dans la biosynthèse des MIA.<sup>238</sup> Sa structure pouvant être utilisée comme précurseur permettant d'accéder à d'autres composés polycycliques de la famille des MIA, la geissoschizine (**15**) a fait l'objet de plusieurs synthèses totales. À ce jour, on dénombre onze synthèses racémiques<sup>239</sup> et cinq synthèses asymétriques<sup>240</sup> de la geissoschizine (**15**).

---

<sup>237</sup> RAPOPORT et al., *op. cit.* (note 230) ; JANOT, *op. cit.* (note 48).

<sup>238</sup> SCOTT et al., *op. cit.* (note 112).

<sup>239</sup> Kioyoyuki YAMADA, Kozo AOKI, Tetsuya KATO, Daisuke UEMURA et Eugene E. van TAMELEN, « Total synthesis of the alkaloid (±)-geissoschizine », *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, n° 21, 1 janvier 1974, p. 908-909 ; Bernd HACHMEISTER, Dietrich THIELKE et Ekkehard WINTERFELDT, « Reaktionen an Indolderivaten, XXXI Stereoselektive Totalsynthesen des Geissoschizins », *Chemische Berichte*, vol. 109, n° 12, 1976, p. 3825-3836 ; Ernest WENKERT, Yashwant D. VANKAR et Jhillu S. YADAV, « Short syntheses of hirsutine and geissoschizine », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 102, n° 27, décembre 1980, p. 7971-7972 ; B. J. BANKS, M. J. CALVERLEY, P. D. EDWARDS et J. HARLEY-MASON, « A new synthesis of indolo[2,3- $\alpha$ ]quinolizidine derivatives: a formal total synthesis of (±)-geissoschizine », *Tetrahedron Letters*, vol. 22, n° 17, 1 janvier 1981, p. 1631-1634 ; Stephen F. MARTIN, Brigitte BENAGE et James E. HUNTER, « A concise strategy for the syntheses of indole alkaloids of the heteroyohimboïd and corynantheïd families. Total syntheses of (.+.-)-tetrahydroalstonine, (.+.-)-cathenamine and (.+.-)-geissoschizine », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 110, n° 17, août 1988, p. 5925-5927 ; Ernest WENKERT, Ming GUO, Mauricio J. PESTCHANKER, Yao Jun SHI et Yashwant D. VANKAR, « Preparation and H(3) isomerization of C(15)-substituted deplancheine derivatives. Synthesis of geissoschizol and geissoschizine », *The Journal of Organic Chemistry*, vol. 54, n° 5, mars 1989, p. 1166-1174 ; Stephen F. MARTIN, James E. HUNTER, Brigitte BENAGE, Leo S. GERACI et Michael MORTIMORE, « Unified strategy for synthesis of indole and 2-oxindole alkaloids », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 113, n° 16, juillet 1991, p. 6161-6171 ; Mauri LOUNASMAA, Reija JOKELA, Jari MIETTINEN et Minna HALONEN, « New, Short Synthesis of (±)-Geissoschizine », *HETEROCYCLES*, vol. 34, n° 8, 1992, p. 1497 ; Mauri LOUNASMAA, Reija JOKELA, Ulla ANTTILA, Pirjo HANHINEN et Christiane LAINE, « Short synthetic route to (±)-geissoschizine », *Tetrahedron*, vol. 52, n° 19, 6 mai 1996, p. 6803-6810 ; M. -Lluïsa BENNASAR, Juan-Miguel JIMENEZ, Bilal A. SUFI et Joan BOSCH, « A concise, stereoselective synthesis of (±)-geissoschizine », *Tetrahedron Letters*, vol. 37, n° 50, 9 décembre 1996, p. 9105-9106 ; Hiromitsu TAKAYAMA, Fumio WATANABE, Mariko KITAJIMA et Norio AIMI, « A radical cyclization strategy for the concise total synthesis of (±)-geissoschizine », *Tetrahedron Letters*, vol. 38, n° 30, 28 juillet 1997, p. 5307-5310.

<sup>240</sup> Claudia BOHLMANN, Rolf BOHLMANN, Enrique Guitian RIVERA, Claus VOGEL, Mangala Devi MANANDHAR et Ekkehard WINTERFELDT, « Reaktionen an Indolderivaten, LIII. Enantioselective Totalsynthese von (+)-Geissoschizin und (-)-Geissoschizol », *Liebigs Annalen der Chemie*, vol. 1985, n° 9, 1985, p. 1752-1763 ; Larry E. OVERMAN et Albert J. ROBICHAUD, « Total syntheses of (+)-geissoschizine, (.+.-)-geissoschizine, and (.+.-)-(Z)-isositsirikine. Stereocontrolled synthesis of exocyclic double bonds by stereospecific iminium ion-vinylsilane cyclizations », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 111, n° 1, janvier 1989, p. 300-308 ; Stephen F. MARTIN, Kevin X. CHEN et C. Todd EARLY, « An Enantioselective Total Synthesis of (+)-Geissoschizine », *Organic Letters*, vol. 1, n° 1, 1 juillet 1999, p. 79-82 ; Shu YU, Otto Mathias BERNER et James M. COOK, « General Approach for the Synthesis of Indole Alkaloids via the Asymmetric Pictet-Spengler Reaction: First Enantiospecific Total Synthesis of (-)-Corynantheidine as Well as the Enantiospecific Total Synthesis of (-)-Corynantheidol, (-)-Geissoschizol, and (+)-Geissoschizine », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 122, n° 32, 1 août 2000, p. 7827-7828 ; Lei LI, Paruke AIBIBULA, Qianlan JIA et Yanxing JIA, « Total Syntheses of Naucleamides A-C and E, Geissoschizine, Geissoschizol, (E)-Isositsirikine, and 16-*epi*-(E)-Isositsirikine », *Organic Letters*, vol. 19, n° 10, 19 mai 2017, p. 2642-2645.

## Chapitre 5 – Hémisynthèse de la geissoschizine

La structure de la geissoschizine (**15**) est composée de quatre cycles accolés (A, B, C et D) et comporte deux centres asymétriques : le C<sub>3</sub> et le C<sub>15</sub>. Elle possède également un groupement éthylidène de géométrie (*E*) (Figure 117).

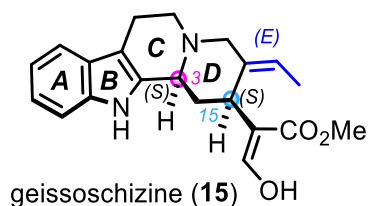


Figure 117 Structure de la geissoschizine

Toutes ces synthèses introduisent le noyau indole de la molécule (cycles A et B) à partir d'un substrat indolique pré-existant. Elles se différencient par leur approche de construction des cycles C et D selon deux logiques : construction du cycle D puis fermeture du cycle C, ou construction du cycle D puis fermeture du cycle C.

### 1. Construction du cycle D puis fermeture du cycle C

Afin d'illustrer la stratégie de construction du cycle D suivie de la fermeture du cycle C, les synthèses les plus récentes utilisant cette voie seront présentées. Les synthèses de Yamada *et al.*<sup>241</sup> et de Winterfeldt *et al.*<sup>242,243</sup> ne seront pas abordées.

- i. Synthèses de Wenkert *et al.* et de Lounasmaa *et al.*

D'abord abordée par l'équipe de Wenkert,<sup>244</sup> la stratégie de synthèse de la geissoschizine (**15**) basée la formation d'un sel de pyridinium puis d'un couplage intramolécule pour fermer le cycle C, a ensuite été reprise par l'équipe de Lounasmaa<sup>245</sup> dans des synthèses similaires selon le schéma réactionnel présenté dans la Figure 118.

<sup>241</sup> YAMADA *et al.*, *op. cit.* (note 238).

<sup>242</sup> HACHMEISTER *et al.*, *op. cit.* (note 238).

<sup>243</sup> BOHLMANN *et al.*, *op. cit.* (note 239).

<sup>244</sup> WENKERT *et al.*, « Short syntheses of hirsutine and geissoschizine », *op. cit.* (note 238) ; WENKERT *et al.*, « Preparation and H(3) isomerization of C(15)-substituted deplancheine derivatives. Synthesis of geissoschizol and geissoschizine », *op. cit.* (note 238).

<sup>245</sup> LOUNASMAA *et al.*, « New, Short Synthesis of (±)-Geissoschizine », *op. cit.* (note 238) ; LOUNASMAA *et al.*, « Short synthetic route to (±)-geissoschizine », *op. cit.* (note 238).

## Chapitre 5 – Hémisynthèse de la geissoschizine

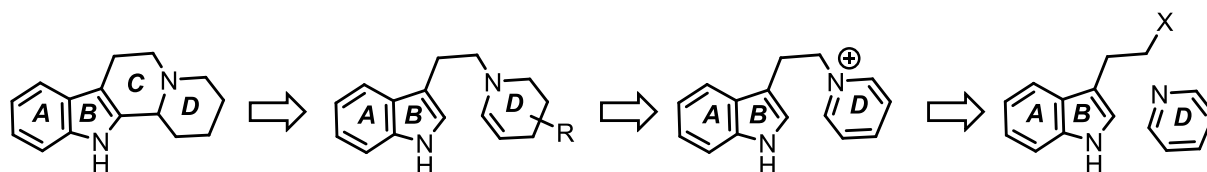


Figure 118 Rétrosynthèse représentative des stratégies de Wenkert et al. et Lounasmaa et al.

Le principe des synthèses des équipes de Wenkert et Lounasmaa repose sur le couplage d'une pyridine fonctionnalisée ou non, avec un halogénure de tryptophyle pour former un sel de pyridinium. Ce sel peut ensuite subir une fonctionnalisation suivie d'une addition nucléophile intramoléculaire et d'une réduction en une seule étape. Les synthèses de Wenkert *et al.* et Lounasmaa *et al.* sont présentées dans la Figure 119.

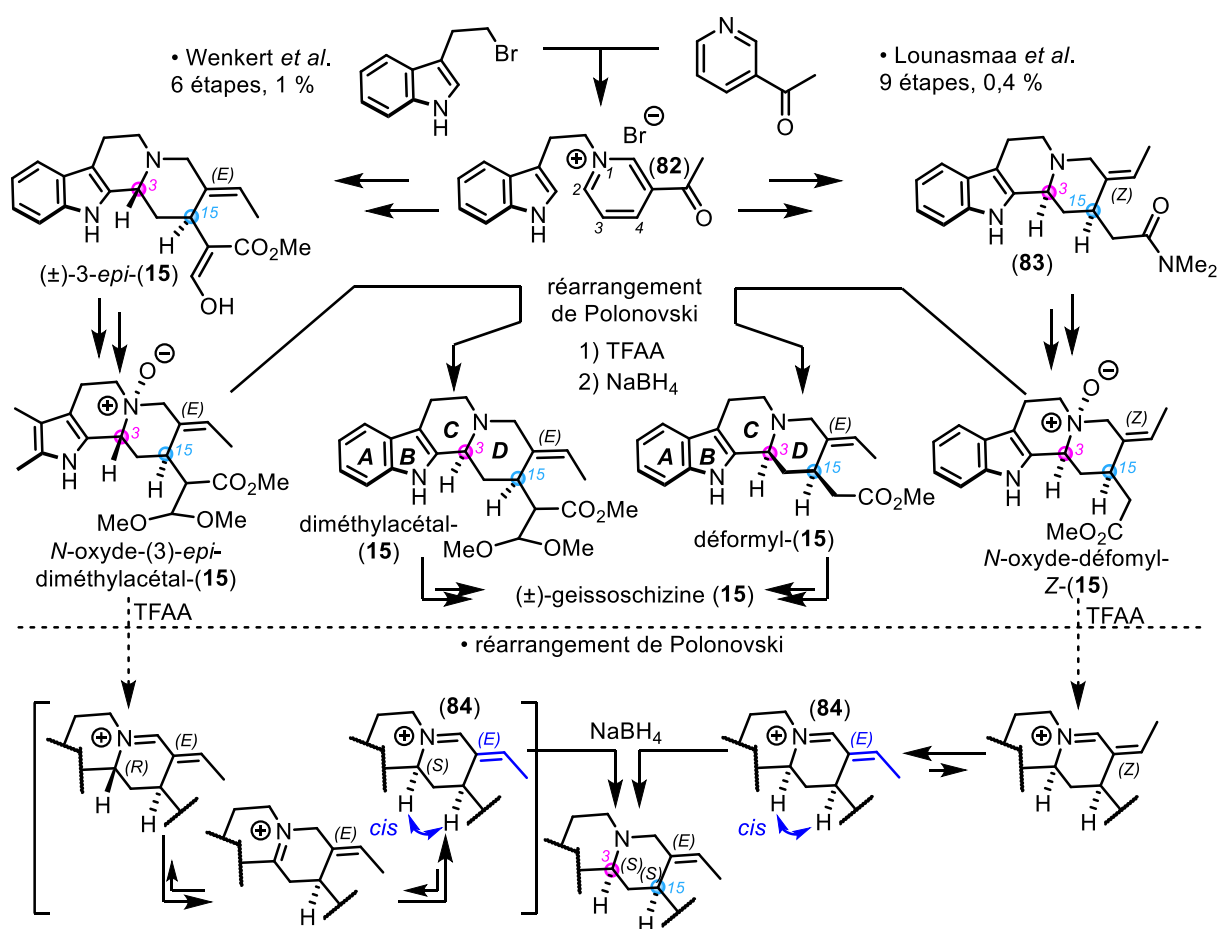


Figure 119 Synthèse de la (±)-geissoschizine par Wenkert et al. et Lounasmaa et al.

Les deux synthèses débutent de façon similaire avec la formation du sel de pyridinium (**82**). Ce sel, de géométrie plane, subit ensuite une addition nucléophile intramoléculaire non diastéréosélective pouvant mener aux deux configurations possibles du C<sub>3</sub> permettant ainsi la construction du cycle C. En revanche, les fonctionnalisations ultérieures en position 4 du sel de pyridinium ont été réalisées avec stéréosélectivité, le H<sub>15</sub> se retrouvant en position  $\alpha$  dans

## Chapitre 5 – Hémissynthèse de la geissoschizine

les tétracycles formés ( $\pm$ )-3-*epi*-(**15**) et (**83**). Cependant, le produit ( $\pm$ )-3-*epi*-(**15**) comporte le H<sub>3</sub> en position  $\beta$  et une géométrie (*E*) pour la liaison double C<sub>19</sub>=C<sub>20</sub>, et le composé (**83**) comporte le H<sub>3</sub> en position  $\alpha$  et une géométrie (*Z*) pour la liaison double C<sub>19</sub>=C<sub>20</sub>. Afin de pallier le manque de stéréosélectivité dans la formation du centre asymétrique en position 3 et/ou de la liaison double C<sub>19</sub>=C<sub>20</sub>, les deux équipes ont choisi la même stratégie consistant en l'oxydation non diastéréosélective de l'azote aliphatique, suivie de la réduction d'un intermédiaire iminium formé en présence d'anhydride trifluoroacétique (TFAA). Les composés comportant un groupement *N*-oxyde ayant son oxyde en  $\beta$  (non représentés ici) ont dû être séparés des  $\alpha$ -*N*-oxydes: *N*-oxyde-(3)-*epi*-diméthylacétal-(**15**) et *N*-oxyde-déformyl-(*Z*)-(b15) par chromatographie. Cette séquence réactionnelle fait intervenir un réarrangement de Polonovski au cours duquel l'iminium (**84**) présentant une configuration H<sub>3</sub>-H<sub>15</sub> *cis* et une géométrie (*E*) de la liaison double C<sub>19</sub>=C<sub>20</sub> est formée de façon majoritaire par équilibre thermodynamique *selon les auteurs*.<sup>246</sup> S'ensuit une réduction de l'iminium *N*-oxyde-déformyl-(*Z*)-(b15) par NaBH<sub>4</sub> permettant la formation des structures de la diméthylacétale-geissoschizine (diméthylacétal-(b15) et de la déformyl-(b15). Pour la structure du *N*-oxyde-(3)-*epi*-diméthylacétal-(b15), la formation de la liaison C<sub>3</sub>=N<sub>4</sub><sup>+</sup> et sa réduction épimérisent le centre C3. Pour la structure du *N*-oxyde-déformyl-(*Z*)-(b15), l'équilibre entre les formes (*E*) et (*Z*) en milieu acide permet l'isomérisation de la liaison C<sub>19</sub>=C<sub>20</sub>.

Lors de ces séquences, d'autres isomères réduits comportant des configurations en C<sub>3</sub>, C<sub>15</sub> et une géométrie C<sub>19</sub>=C<sub>20</sub> non désirée, sont formés, nécessitant de les séparer par cristallisation. Après une étape d'hydrolyse acide du diméthylacétal-(b15) par Wenkert *et al.* et une étape de formylation du déformyl-(b15) selon la méthode de Yamada *et al.*<sup>247</sup> par Lounasmaa *et al.*, les deux équipes ont obtenu la ( $\pm$ )-geissoschizine (**15**).

### ii. Synthèses de Bannasar et al.

L'équipe de Bannasar a réalisé la synthèse racémique de la geissoschizine (**15**) au départ de l'acétylindole (**85**) et du sel de pyridinium (**86**) (Figure 120). Contrairement à la méthode des équipes de Wenkert et de Lounasmaa, Bannasar *et al.* ont conçu une stratégie basée sur le

<sup>246</sup> Nous ne connaissons pas d'exemple dans la littérature d'isomérisation de double liaison de part et d'autre de l'azote aliphatique

<sup>247</sup> YAMADA *et al.*, *op. cit.* (note 238).

## Chapitre 5 – Hémisynthèse de la geissoschizine

pontage entre le C<sub>3</sub> et le C<sub>15</sub>, s'assurant ainsi d'obtenir une configuration *cis* entre le C<sub>3</sub> et le C<sub>15</sub> avec une sélectivité complète.

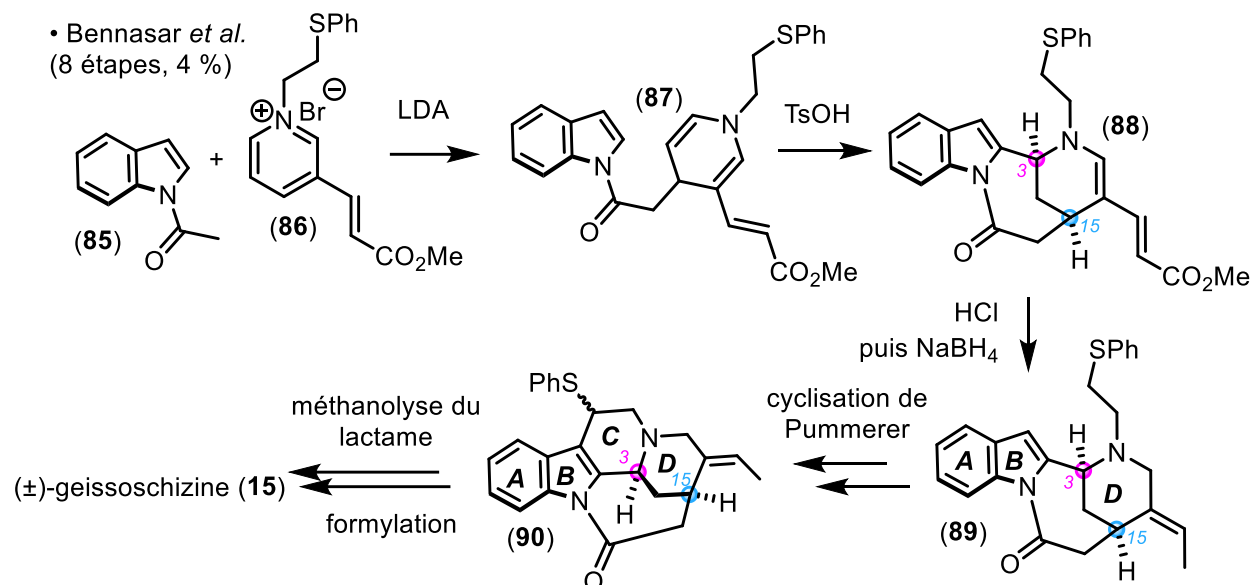


Figure 120 Synthèse racémique de la geissoschizine par Bennasar *et al.*

La dihydropyridine **87**, obtenue à la suite de l'addition de l'acétylindole (**85**) sur le sel de pyridinium **86**, a subi une addition nucléophile de l'indole catalysée par l'acide *p*-toluène sulfonique (TsOH). Cette addition a permis de former la structure du tétracycle (**88**), dont le cycle à sept chaînons joue un rôle de maintien de la relation stéréochimique *cis* entre le C<sub>3</sub> et le C<sub>15</sub>. Après une décarboxylation dans l'acide chlorhydrique, puis une réduction par NaBH<sub>4</sub>, la liaison double C<sub>19</sub>=C<sub>20</sub> de configuration (*E*) est formée de façon stéréosélective dans le composé (**89**). Le cycle D du composé pentacyclique (**90**) est ensuite formé par une cyclisation de Pummerer.<sup>248</sup> La synthèse est achevée par la réduction du groupement sulfure de phényle, la méthanolyse du lactame et une formylation.

### 2. Construction du cycle C puis fermeture du cycle D

Concernant la stratégie de formation du cycle D suivi de la fermeture du cycle C, une sélection de synthèse parmi les plus récentes, et présentant des stratégies communes, seront présentées. Les synthèses totales de Banks *et al.*<sup>249</sup> et de Jia *et al.*<sup>250</sup> ne sera pas abordée. Les

<sup>248</sup> Mercedes AMAT, Sabine HADIDA, Swargam SATHYANARAYANA et Joan BOSCH, « A new synthetic entry to the indolo[2,3-a]quinolizidine system. Electrophilic cyclizations on the indole ring from 2-(2-piperidyl)indoles », *Tetrahedron Letters*, vol. 37, n° 17, 22 avril 1996, p. 3071-3074.

<sup>249</sup> BANKS *et al.*, *op. cit.* (note 238).

<sup>250</sup> LI *et al.*, *op. cit.* (note 239).

## Chapitre 5 – Hémisynthèse de la geissoschizine

synthèses suivantes ont en point commun de construire le cycle D en dernier, mais diffèrent néanmoins par le type d'approche utilisé : une réaction de Pictet-Spengler ou une réaction de Mannich (Figure 121).

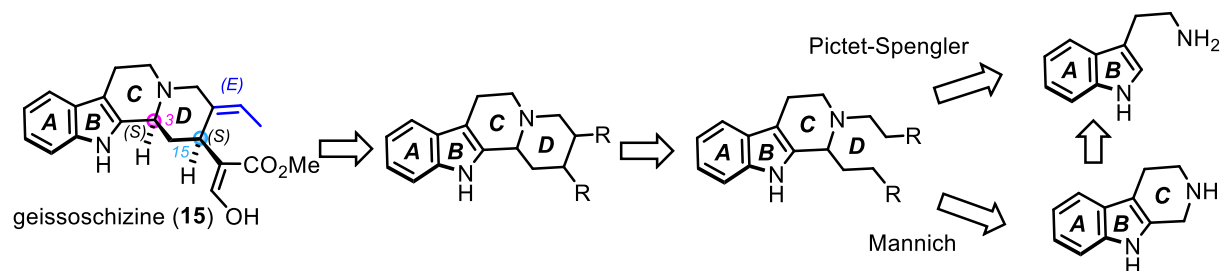


Figure 121 Deux approches différentes pour la construction du cycle D

i. Construction du cycle C par une réaction de Pictet-Spengler

Overman et son équipe<sup>251</sup> ont été parmi les premiers à mettre au point une synthèse totale asymétrique de la (+)-geissoschizine (**15**) ( Figure 122).

<sup>251</sup> OVERMAN et ROBICHAUD, *op. cit.* (note 239).

## Chapitre 5 – Hémisynthèse de la geissoschizine

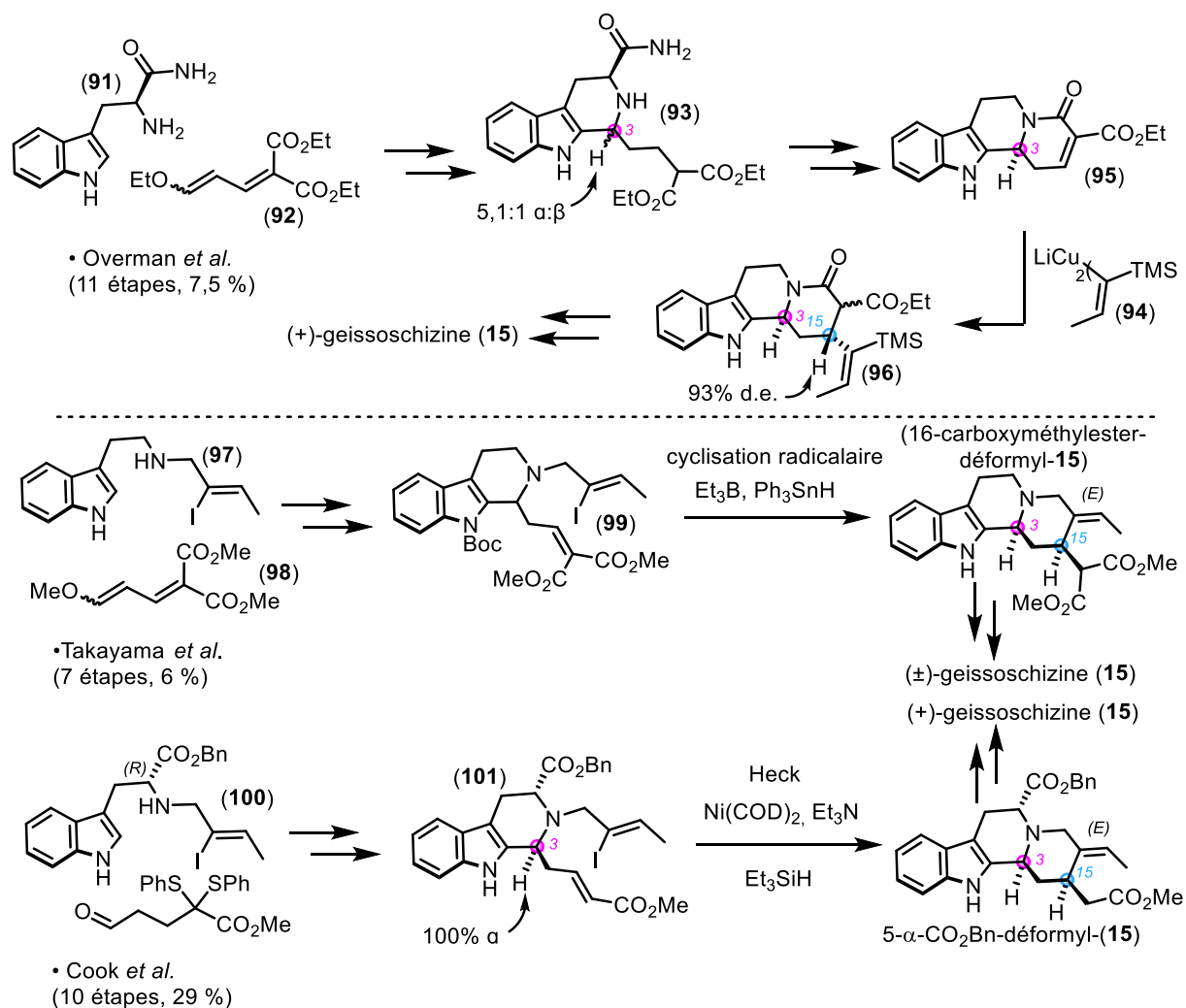


Figure 122 Synthèses totales de la geissoschizine par les groupes de Overman, Takayama et Cook

En utilisant l'amide **(91)** dérivant du D-tryptophane, et le diester **(92)**, ils ont obtenu en majorité la tétrahydro- $\beta$ -carboline **(93)** présentant la configuration désirée en C<sub>3</sub> avec l'atome d'hydrogène orienté en  $\alpha$ . Le centre asymétrique C<sub>15</sub> a ensuite été mis en place par l'addition du cuprate de vinyle **(94)** sur la face la moins encombrée de **(95)** pour former en majorité le diastéréoisomère d'intérêt **(96)** avec un excès diastéréoisomérique de 93 %. La bonne géométrie (*E*) de la liaison double C<sub>19</sub>=C<sub>20</sub> est également installée grâce à la configuration prédéfinie du cuprate de vinyle **(94)**.

Dans leur synthèse racémique,<sup>252</sup> Takayama *et al.* ont utilisé une tryptamine achirale **(97)** mais déjà alkylée par un vinyl iodé possédant la stéréochimie nécessaire à l'installation de la double liaison C<sub>19</sub>=C<sub>20</sub>. Après condensation de cette tryptamine **(97)** sur l'alkoxy diène diester **(98)**,

<sup>252</sup> TAKAYAMA *et al.*, *op. cit.* (note 238).



## Chapitre 5 – Hémisynthèse de la geissoschizine

suivie d'une réaction de Pictet-Spengler non stéréosélective, puis d'une protection de l'azote indolique par un groupement Boc, le composé (**99**) a pu subir une cyclisation de nature radicalaire pour former le diester 16-carboxymethylester-déformyl-(**15**) possédant les configurations désirées en C<sub>3</sub> et C<sub>15</sub>. La géométrie (*E*) de la liaison double C<sub>19</sub>=C<sub>20</sub> a pu être obtenue avec un ratio de 2,5:1 par rapport à la géométrie (*Z*) à la suite de la cyclisation.

S'inspirant des résultats de Overman *et al.* et Takayama *et al.*, l'équipe de Cook a mis au point une synthèse asymétrique<sup>253</sup> de la (+)-geissoschizine (**15**) en utilisant la tryptamine (**100**) semblable à celle utilisée par Takayama *et al.* mais possédant un ester benzylique de configuration (*R*). L'alkylation de l'azote aliphatique par un groupement encombrant combinée à la présence de l'ester benzylique a permis d'obtenir la tétrahydro-β-carboline (**101**) avec une diastéréosélectivité de 100 % pour la formation du C<sub>3</sub>. Suivant la même logique que pour la synthèse de Takayama *et al.*, la 5-α-CO<sub>2</sub>Bn-déformylgeissoschizine (5-α-CO<sub>2</sub>Bn-déformyl-(**15**)) a été obtenue par une cyclisation de type Heck catalysée par le Ni(CODb)<sub>2</sub>, avec une diastéréosélectivité de 100 % pour la formation du C<sub>15</sub> et une totale conservation de la géométrie (*E*) pour la liaison double C<sub>19</sub>=C<sub>20</sub>. Avec un rendement total de 29 % sur dix étapes, la synthèse asymétrique de Cook *et al.* est, jusqu'à aujourd'hui, la synthèse la plus efficace de la (+)-geissoschizine (**15**).

Dans le cadre de la collaboration ICMMO-BioCIS au sein de projet *Mount Indole*, l'équipe du Dr. Guillaume Vincent a développé une synthèse basée sur la stratégie de Cook.<sup>254255</sup> Grâce à cette synthèse, l'étude du couplage N<sub>1</sub>-C<sub>16</sub> a pu être étudiée comme présenté dans le chapitre 2.

### ii. Construction du cycle C par une réaction de Mannich

---

<sup>253</sup> Yu *et al.*, *op. cit.* (note 239).

<sup>254</sup> *Ibid.*

<sup>255</sup> JARRET *et al.*, « Bioinspired Oxidative Cyclization of the Geissoschizine Skeleton for Enantioselective Total Synthesis of Mavacuran Alkaloids », *op. cit.* (note 70).

## Chapitre 5 – Hémisynthèse de la geissoschizine

Concernant la stratégie de construction du cycle D au départ d'une réaction de Mannich, Martin et son équipe ont réalisé trois synthèses totales de la geissoschizine (**15**) : deux racémiques<sup>256</sup> (dont une amélioration) et une asymétrique (Figure 123).<sup>257</sup>

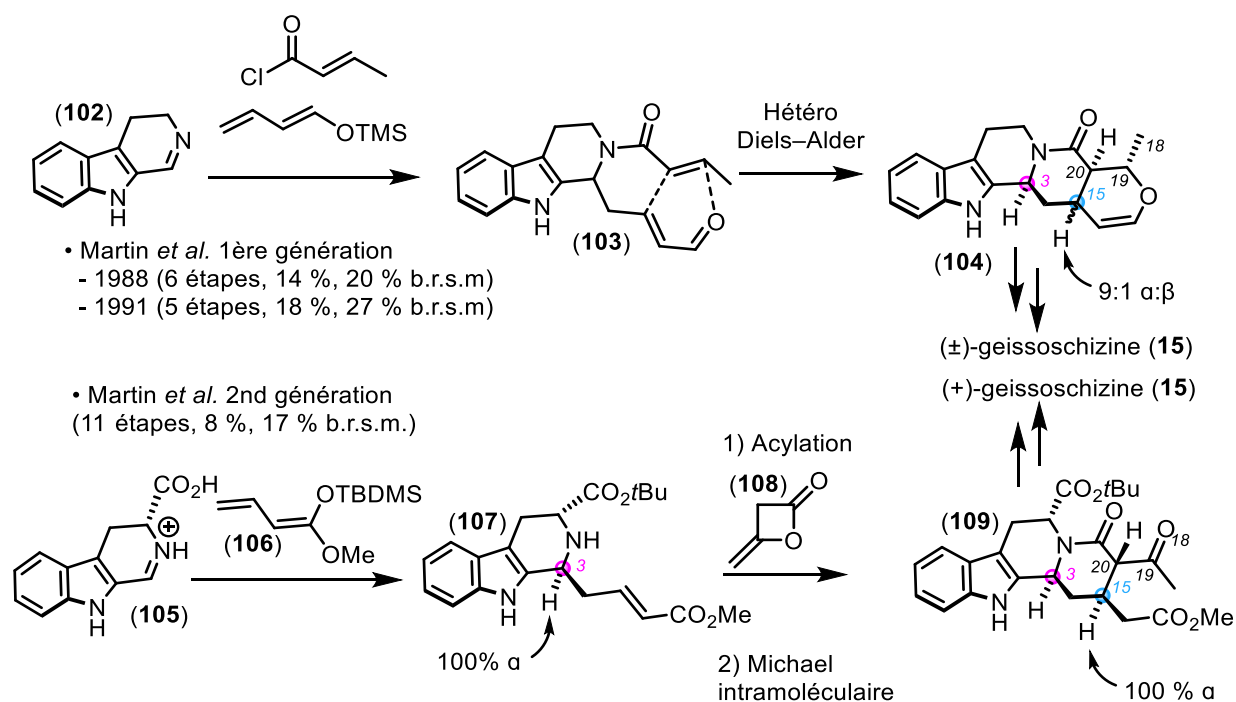


Figure 123 1ère et 2nde génération de synthèse totale de la geissoschizine par l'équipe de Martin *et al.*

Dans les deux synthèses racémiques de Martin *et coll.* la dihydrocarboline (**102**) a subi dans un premier temps une acylation suivie d'une alkylation dans une séquence « one-pot » formant la tétrahydro- $\beta$ -carboline (**103**). Ce composé (**103**) subit ensuite une réaction d'hétéro Diels-Alder pour former le lactame pentacyclique (**104**) avec un ratio diastéréoisomérique de 9:1. La géométrie (*E*) de la liaison double C<sub>19</sub>=C<sub>20</sub> sera contrôlée plus tard avec une complète stéréosélectivité, lors de la  $\beta$ -élimination du H<sub>20</sub>.

L'utilisation de cette même méthodologie au départ d'une dihydrocarboline chirale (**29**) a permis à l'équipe de Martin de développer une synthèse asymétrique de la (+)-geissoschizine (**15**).

L'addition de l'éther (**106**) sur la face la moins encombrée de l'iminium (**105**), une réaction d'acylation de la tétrahydro- $\beta$ -carboline (**107**) avec le dicétène (**108**), suivies d'une réaction de Michael intramoléculaire ont permis d'introduire les centres asymétriques C<sub>3</sub> et C<sub>15</sub> avec

<sup>256</sup> MARTIN *et al.*, « A concise strategy for the syntheses of indole alkaloids of the heteroyohimboïd and corynantheïd families. Total syntheses of (.+.)-tetrahydroalstonine, (.+.)-cathenamine and (.+.)-geissoschizine », *op. cit.* (note 238) ; MARTIN *et al.*, « Unified strategy for synthesis of indole and 2-oxindole alkaloids », *op. cit.* (note 238).

<sup>257</sup> MARTIN *et al.*, « An Enantioselective Total Synthesis of (+)-Geissoschizine », *op. cit.* (note 239).

## Chapitre 5 – Hémisynthèse de la geissoschizine

une diastéréosélectivité complète pour la formation du composé tétracyclique (**109**). De la même façon que pour les synthèses racémiques, la géométrie (*E*) de la liaison double C<sub>19</sub>=C<sub>20</sub> sera introduite plus tard, lors de la β-élimination du H<sub>20</sub>.

### 3. L'approche hémisynthétique

Dans le but de nous procurer de la geissoschizine (**15**) en quantité suffisante, nous avons choisi de suivre une stratégie basée sur l'hémisynthèse, avec l'oleuropéine (**21**) comme substrat de départ. Cette stratégie présente l'intérêt de comporter moins d'étapes de synthèse que les synthèses totales développées dans la partie précédente, ainsi que des réactions chimiques simples et faciles à mettre en place au laboratoire. De plus, les étapes finales de cette hémisynthèse sont directement inspirées des étapes retrouvées dans la biosynthèse de la geissoschizine (**15**), permettant ainsi d'étudier la réactivité de structures proches de celles retrouvées dans la Nature, suivant une logique bioinspirée.

#### 1. L'oleuropéine

##### 1. Quelques généralités sur l'oleuropéine (traitement, utilisation, biosynthèse)

L'oleuropéine (**21**) est le sécoïridoïde majoritaire retrouvé dans les feuilles de l'olivier (*Olea europaea* L.).<sup>258</sup> C'est un hétéroside dont la génine est composée d'une unité monoterpénique estérifiée par une unité phénolique (hydroxytyrosol), et liée par une liaison β-osidique à un glucose (Figure 124).

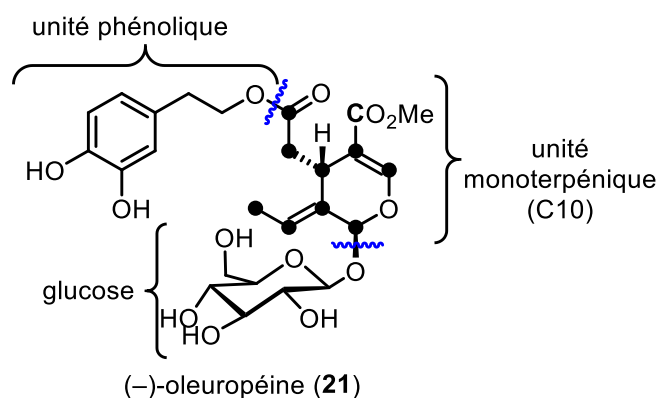


Figure 124 Structure de l'oleuropéside

<sup>258</sup> M. D. LUQUE DE CASTRO et R. JAPÓN-LUJÁN, « State-of-the-art and trends in the analysis of oleuropein and derivatives », *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, vol. 25, n° 5, 1 mai 2006, p. 501-510.

## Chapitre 5 – Hémisynthèse de la geissoschizine

La biosynthèse de l'oleuropéine (**21**) fait intervenir la voie de l'acide mévalonique (composante monoterpénique de type oléoside) ainsi que la voie du shikimate pour donner naissance à l'unité phénolique de ce composé qui est de nature phénylpropanoïde.<sup>259</sup>

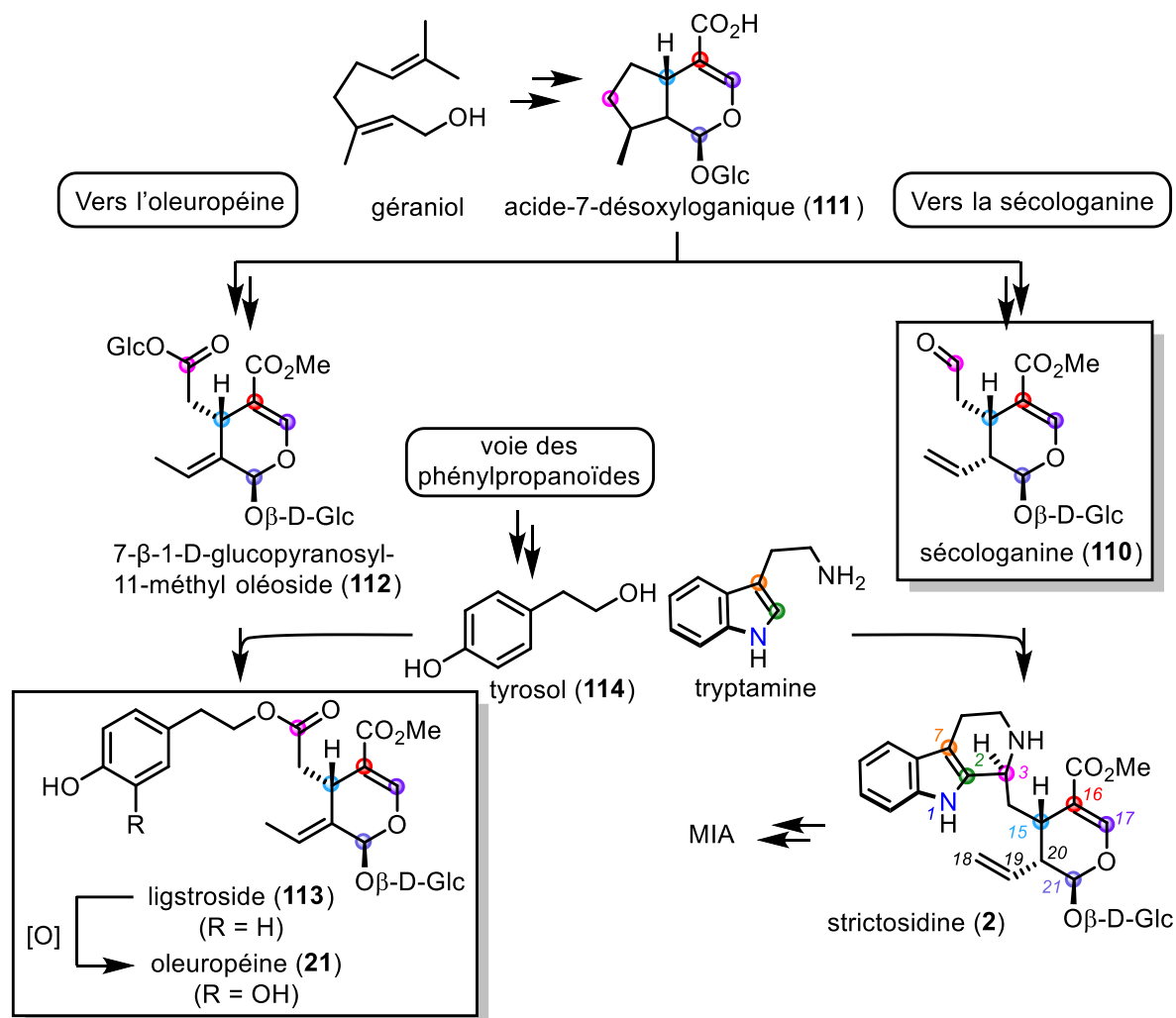


Figure 125 Voie de biosynthèse de l'oleuropéine et similarité avec celle de la sécologanine

L'oleuropéine (**21**) partage la même voie de biosynthèse que la sécologanine (**110**) (impliquée dans la biosynthèse des MIA) jusqu'à l'acide 7-désoxyloganique (**111**) (Figure 125). À partir de là, les deux voies divergent pour donner la sécologanine (**110**) pour les MIA, et le 7-β-1-D-glucopyranosyl 11-méthyl oléoside (**112**). Après une réaction de transestérification, ce dernier va donner le ligstroside (**113**) en réagissant avec le tyrosol (**114**) (voie des phénylpropanoïdes), puis l'oleuropéine (**21**) après une dernière oxydation. Ce partage des voies de biosynthèse en amont implique que l'oleuropéine (**21**) et la sécologanine (**110**) partagent un enchaînement

<sup>259</sup> Lutz-F. TIETZE, « Secologanin, a Biogenetic Key Compound—Synthesis and Biogenesis of the Iridoid and Secoiridoid Glycosides », *Angewandte Chemie International Edition in English*, vol. 22, n° 11, 1983, p. 828-841.

## Chapitre 5 – Hémisynthèse de la geissoschizine

carboné commun incluant le centre asymétrique en C<sub>15</sub> (H<sub>15</sub> en position β) et la fonctionnalisation du C3 avec un carbonyle (Figure 126).

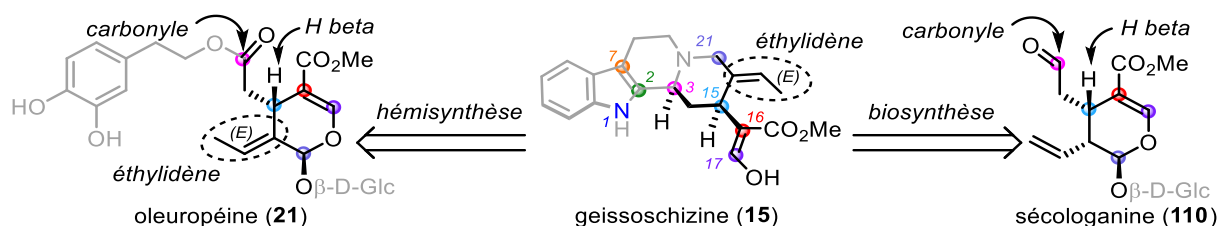


Figure 126 Similarité de structure entre la sécologanine et l'oleuropéine

Cette similarité de structure s'observe également avec la partie monoterpénique de la geissoschizine (15), notamment avec la présence d'un groupement éthylidène présentant une configuration (E).

### 2. L'oleuropéine comme matière première

La sécologanine (110) étant l'un des précurseurs biosynthétiques de la geissoschizine (15), nous avons donc envisagé d'utiliser l'oleuropéine (21) comme substrat de base pour l'hémisynthèse d'un analogue de la sécologanine (110), afin d'obtenir la geissoschizine (15) par voie synthétique. L'oleuropéine (21) est présente en grande quantité dans les feuilles de qui sont un sous-produit de la culture de l'olivier, s'accumulant en grande quantité dans les industries et les exploitations oléicoles pendant la taille des arbres.<sup>260</sup> La quantité varie de 1 à 171 mg par gramme de feuilles sèches.<sup>261</sup> Les feuilles d'olivier n'ont pas d'applications

<sup>260</sup> Lídia A. S. CAVACA et Carlos A. M. AFONSO, « Oleuropein: A Valuable Bio-Renewable Synthetic Building Block », *European Journal of Organic Chemistry*, vol. 2018, n° 5, 7 février 2018, p. 581-589.

<sup>261</sup> Deniz BAYÇIN, Evren ALTIÖK, Semra ÜLKÜ et Oguz BAYRAKTAR, « Adsorption of Olive Leaf (*Olea europaea* L.) Antioxidants on Silk Fibroin », *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, vol. 55, n° 4, 1 février 2007, American Chemical Society, p. 1227-1236 ; Nikos XYNOS, Georgios PAPAESTATHIOU, Evangelos GIKAS, Aikaterini ARGYROPOULOU, Nektarios ALIGIANNIS et Alexios-Leandros SKALTSOUNIS, « Design optimization study of the extraction of olive leaves performed with pressurized liquid extraction using response surface methodology », *Separation and Purification Technology*, vol. 122, 10 février 2014, p. 323-330 ; Nikos XYNOS, Georgios PAPAESTATHIOU, Marios PSYCHIS, Aikaterini ARGYROPOULOU, Nektarios ALIGIANNIS et Alexios-Leandros SKALTSOUNIS, « Development of a green extraction procedure with super/subcritical fluids to produce extracts enriched in oleuropein from olive leaves », *The Journal of Supercritical Fluids*, vol. 67, 1 juillet 2012, p. 89-93 ; R. JAPÓN-LUJÁN, J. M. LUQUE-RODRÍGUEZ et M. D. LUQUE DE CASTRO, « Dynamic ultrasound-assisted extraction of oleuropein and related biophenols from olive leaves », *Journal of Chromatography A*, vol. 1108, n° 1, 3 mars 2006, p. 76-82 ; Hedy JEMAI, Mohamed BOUAZIZ, Ines FKI, Abdelfattah EL FEKI et Sami SAYADI, « Hypolipidimic and antioxidant activities of oleuropein and its hydrolysis derivative-rich extracts from Chemlali olive leaves », *Chemico-Biological Interactions*, vol. 176, n° 2, 25 novembre 2008, p. 88-98 ; Konstantinos STAMATOPOULOS, Evangelos KATSOYANNOS, Arhontoula CHATZILAZAROU et Spyros J. KONTELES, « Improvement of oleuropein extractability by optimising steam blanching process as pre-treatment of olive leaf extraction via response surface methodology », *Food Chemistry*, vol. 133, n° 2, 15 juillet 2012, p. 344-351 ; Margarita Hussam AHMAD-QASEM, Enrique BARRAJÓN-CATALÁN, Vicente MICOL, Antonio MULET et José Vicente GARCÍA-PÉREZ, « Influence of freezing and dehydration of olive leaves (var. Serrana) on extract composition and antioxidant potential », *Food*

## Chapitre 5 – Hémisynthèse de la geissoschizine

pratiques et, étant très riches en oleuropéine (**21**), elles sont considérées comme une source naturelle bon marché et facilement disponible de ce composé.<sup>262</sup> Les lecteurs intéressés par les connaissances générales portant sur l'utilisation de l'oleuropéine (**21**) comme brique de base pour la chimie de synthèse peuvent s'orienter vers l'article de Cavaca et Afonso.<sup>263</sup>

En résumé, l'intérêt d'utiliser l'oleuropéine (**21**) comme substrat rend possible l'hémisynthèse de la geissoschizine (**15**) en ayant accès à une molécule analogue à la sécologanine (**110**). L'obtention de cet analogue par voie hémisynthétique sera développée dans les parties suivantes.

---

*Research International*, vol. 50, n° 1, 1 janvier 2013, p. 189-196 ; R. JAPÓN-LUJÁN, J. M. LUQUE-RODRÍGUEZ et M. D. LUQUE DE CASTRO, « Multivariate optimisation of the microwave-assisted extraction of oleuropein and related biophenols from olive leaves », *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, vol. 385, n° 4, 1 juin 2006, p. 753-759 ; Raffaella BRIANTE, Maurizio PATUMI, Stefano TEREZIANI, Ettore BISMUTO, Ferdinando FEBBRAIO et Roberto NUCCI, « *Olea europaea* L. Leaf Extract and Derivatives: Antioxidant Properties », *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, vol. 50, n° 17, 1 août 2002, American Chemical Society, p. 4934-4940 ; Nasim NALEINI, Masoud RAHIMI et Rouhollah HEYDARI, « Oleuropein extraction using microfluidic system », *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification*, vol. 92, 1 juin 2015, p. 1-6 ; Fathia AOUIDI, Nathalie DUPUY, Jacques ARTAUD, Sevastianos ROUSSOS, Monji MSALLEM, Isabelle PERRAUD GAIME et Moktar HAMDI, « Rapid quantitative determination of oleuropein in olive leaves (*Olea europaea*) using mid-infrared spectroscopy combined with chemometric analyses », *Industrial Crops and Products*, vol. 37, n° 1, 1 mai 2012, p. 292-297 ; P. GARIBOLDI, G. JOMMI et L. VERRA, « Secoiridoids from *Olea europaea* », *Phytochemistry*, vol. 25, n° 4, 1 janvier 1986, p. 865-869 ; R. JAPÓN-LUJÁN et M. D. LUQUE DE CASTRO, « Superheated liquid extraction of oleuropein and related biophenols from olive leaves », *Journal of Chromatography A*, vol. 1136, n° 2, 15 décembre 2006, p. 185-191 ; Antonio PROCOPIO, Stefano ALCARO, Monica NARDI, Manuela OLIVERIO, Francesco ORTUSO, Paolo SACCHETTA, Damiana PIERAGOSTINO et Giovanni SINDONA, « Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Modeling of Oleuropein and Its Semisynthetic Derivatives as Cyclooxygenase Inhibitors », *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, vol. 57, n° 23, 9 décembre 2009, American Chemical Society, p. 11161-11167 ; Hedy JEMAI, Abdelfattah EL FEKI et Sami SAYADI, « Antidiabetic and Antioxidant Effects of Hydroxytyrosol and Oleuropein from Olive Leaves in Alloxan-Diabetic Rats », *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, vol. 57, n° 19, 14 octobre 2009, American Chemical Society, p. 8798-8804.

<sup>262</sup> Neda RAHMANIAN, Seid Mahdi JAFARI et Touseef Ahmed WANI, « Bioactive profile, dehydration, extraction and application of the bioactive components of olive leaves », *Trends in Food Science & Technology*, vol. 42, n° 2, 1 avril 2015, p. 150-172 ; Ángeles GUINDA, José María CASTELLANO, José Manuel SANTOS-LOZANO, Teresa DELGADO-HERVÁS, Pilar GUTIÉRREZ-ADÁNEZ et Mirela RADA, « Determination of major bioactive compounds from olive leaf », *LWT - Food Science and Technology*, vol. 64, n° 1, 1 novembre 2015, p. 431-438 ; Mohamed BOUAZIZ, Ines FKI, Hedy JEMAI, Mohamed AYADI et Sami SAYADI, « Effect of storage on refined and husk olive oils composition: Stabilization by addition of natural antioxidants from Chemlali olive leaves », *Food Chemistry*, vol. 108, n° 1, 1 mai 2008, p. 253-262 ; Alfonso RANALLI, Stefania CONTENTO, Lucia LUCERA, Moira DI FEBBO, Donato MARCHEGANI et Vittoria DI FONZO, « Factors Affecting the Contents of Iridoid Oleuropein in Olive Leaves (*Olea europaea* L.) », *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, vol. 54, n° 2, 1 janvier 2006, American Chemical Society, p. 434-440 ; Mohamed BOUAZIZ et Sami SAYADI, « Isolation and evaluation of antioxidants from leaves of a Tunisian cultivar olive tree », *European Journal of Lipid Science and Technology*, vol. 107, n° 7-8, 2005, p. 497-504 ; Alexandros APOSTOLAKIS, Spyros GRIGORAKIS et Dimitris P. MAKRIS, « Optimisation and comparative kinetics study of polyphenol extraction from olive leaves (*Olea europaea*) using heated water/glycerol mixtures », *Separation and Purification Technology*, vol. 128, 13 mai 2014, p. 89-95 ; Chen LI, Yuanyuan ZHENG, Xiaofei WANG, Shilan FENG et Duolong DI, « Simultaneous separation and purification of flavonoids and oleuropein from *Olea europaea* L. (olive) leaves using macroporous resin », *Journal of the Science of Food and Agriculture*, vol. 91, n° 15, 2011, p. 2826-2834.

<sup>263</sup> CAVACA et AFONSO, *op. cit.* (note 258).

## Chapitre 5 – Hémisynthèse de la geissoschizine

### 2. Hémisynthèse bioinspirée

Dans la biosynthèse des MIA, la sécologanine (**110**) réagit avec la tryptamine pour former la strictosidine (**2**), composé précurseur de tous les MIA.<sup>264</sup> La synthèse de la geissoschizine (**15**) à partir de la strictosidine est présentée dans la Figure 127.

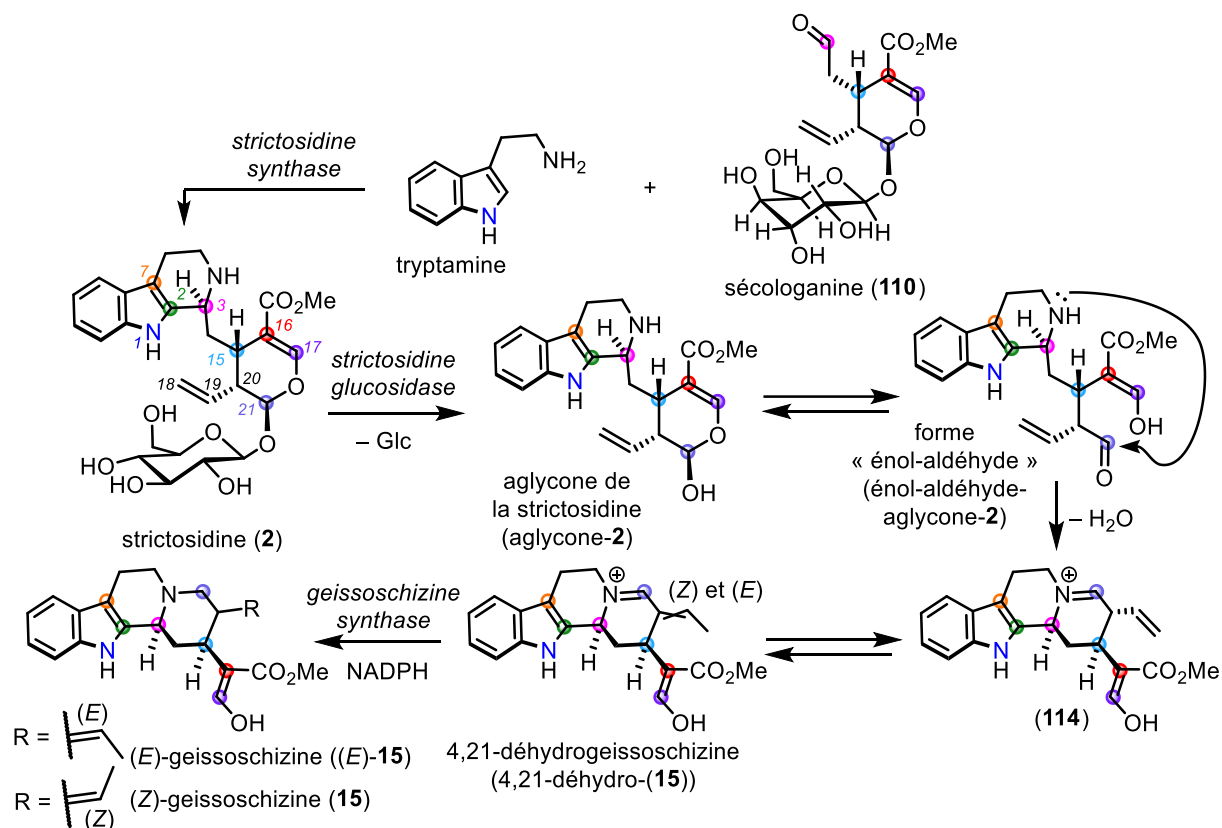


Figure 127 Biosynthèse de la geissoschizine à partir de la strictosidine

La réaction est catalysée par une « pictet-spenglerase », la *strictosidine synthase*.<sup>265</sup> Une fois biosynthétisée, la strictosidine (**2**) peut subir une déglucosylation par la *strictosidine glucosidase*<sup>266</sup> menant à la formation de l'aglycone de la strictosidine (aglycone-2).<sup>267</sup> Cette

<sup>264</sup> E. O'CONNOR et J. MARESH, *op. cit.* (note 87).

<sup>265</sup> Toni M. KUTCHAN, « Strictosidine: From alkaloid to enzyme to gene », *Phytochemistry*, vol. 32, n° 3, 1 février 1993, titre du fascicule : *The International Journal of Plant Biochemistry*, p. 493-506.

<sup>266</sup> Irina GERASIMENKO, Yuri SHELUDKO, Xueyan MA et Joachim STÖCKIGT, « Heterologous expression of a *Rauvolfia* cDNA encoding strictosidine glucosidase, a biosynthetic key to over 2000 monoterpene indole alkaloids », *European Journal of Biochemistry*, vol. 269, n° 8, 2002, p. 2204-2213 ; Arjan GEERLINGS, Matias Martinez-Lozano IBAÑEZ, Johan MEMELINK, Robert van der HEIJDEN et Robert VERPOORTE, « Molecular Cloning and Analysis of Strictosidine  $\beta$ -D-Glucosidase, an Enzyme in Terpenoid Indole Alkaloid Biosynthesis in *Catharanthus roseus* », *Journal of Biological Chemistry*, vol. 275, n° 5, 2 avril 2000, American Society for Biochemistry and Molecular Biology, p. 3051-3056.

<sup>267</sup> BATTERSBY et HALL, *op. cit.* (note 112) ; GERASIMENKO et al., *op. cit.* (note 264) ; E. O'CONNOR et J. MARESH, *op. cit.* (note 87) ; SZABO, « Rigorous Biogenetic Network for a Group of Indole Alkaloids Derived from Strictosidine », *op. cit.* (note 86).

## Chapitre 5 – Hémisynthèse de la geissoschizine

intermédiaire très réactif<sup>268</sup> est en équilibre avec sa forme ouverte « énoal-déhyde » (énoal-déhyde-aglycone-2). Après attaque nucléophile de l'azote N<sub>4</sub> sur le carbone C<sub>21</sub>, l'iminium (**115**) est obtenu. Après une isomérisation de la liaison double C<sub>18</sub>=C<sub>19</sub>, la 4,21-déhydrogeissoschizine (4,21-déhydro-(**15**)) est obtenue sous forme d'un mélange Z et E. Elle est ensuite réduite en (E)-geissoschizine ((E)-(**15**)) et en (Z)-geissoschizine (**15**) par la *geissoschizine synthase*, une réductase à cofacteur NADPH.<sup>269,270</sup> Les deux diastéréoisomères, (E) et (Z), de la geissoschizine sont présentes dans la nature<sup>271</sup> mais, comme nous l'avons développé précédemment dans la partie dédiée aux travaux de Gaich et Eckermann (p44), nous rappelons aux lecteurs que seule la forme E est susceptible de se cycliser pour former d'autres squelettes en aval dans les voies de biosynthèse des MIA.<sup>272</sup>

En suivant une séquence similaire à celle de la biosynthèse à partir de l'analogue de la sécologanine (**118**), nous avons considéré la possibilité de synthétiser un composé dont la structure rappelle celle de la strictosidine : la 19,20-*iso*-strictosidine (**116**) (Figure 128).

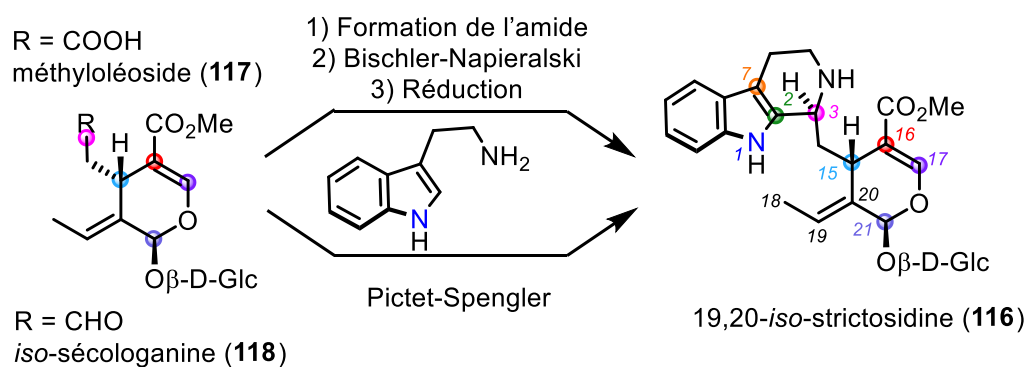


Figure 128 Accès à la 19,20-*iso*-strictosidine à partir d'un analogue de la sécologanine

L'accès à la 19,20-*iso*-strictosidine (**116**) au travers d'une réaction de Bischler-Napieralski à partir du méthyloléoside (**117**) ou avec une réaction de Pictet-Spengler avec l'*iso*-sécologanine (**118**), nous permettrait d'obtenir la geissoschizine (**15**) en invoquant la réactivité dévoilée lors de la déglucosylation (Figure 129).

<sup>268</sup> Grégory GUIRIMAND, Vincent COURDAVAULT, Arnaud LANOUE, Samira MAHROUG, Anthony GUIHUR, Nathalie BLANC, Nathalie GIGLIOLI-GUIVARC'H, Benoit ST-PIERRE et Vincent BURLAT, « Strictosidine activation in Apocynaceae: towards a "nuclear time bomb"? », *BMC Plant Biology*, vol. 10, n° 1, 19 août 2010, p. 182.

<sup>269</sup> TATSIS et al., *op. cit.* (note 122).

<sup>270</sup> QU et al., *op. cit.* (note 123).

<sup>271</sup> *Ibid.*

<sup>272</sup> ECKERMANN et GAICH, *op. cit.* (note 64).



## Chapitre 5 – Hémisynthèse de la geissoschizine

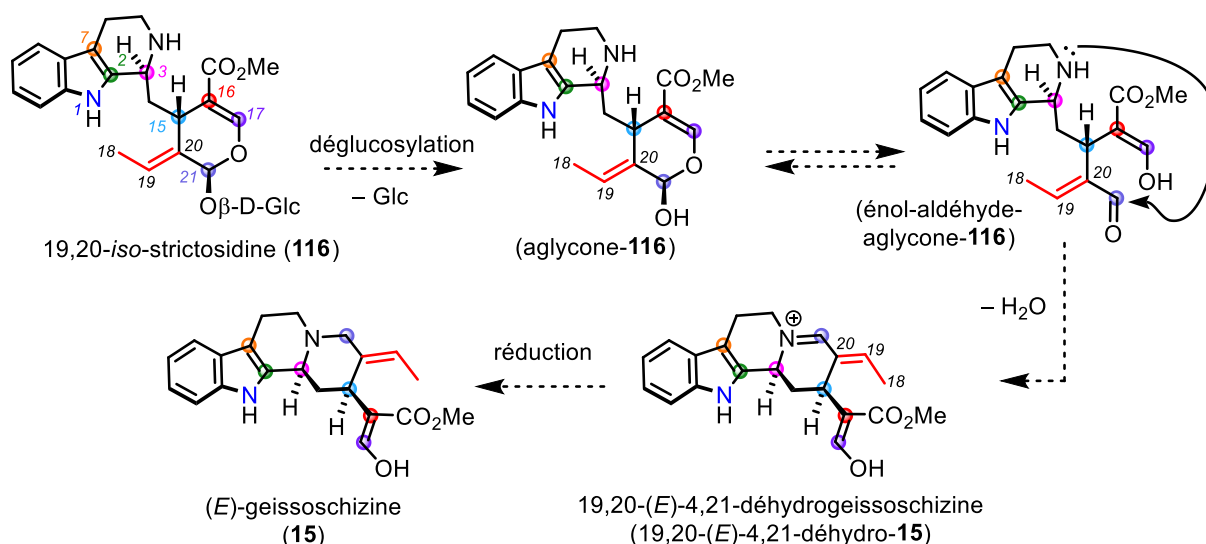


Figure 129 Projet : accès à la geissoschizine à partir de la 19,20-*iso*-strictosidine

En effet, et de la même façon que pour la strictosidine (**2**), l'(aglycone-**116**) se formerait à la suite d'une étape de déglucosylation. La 4,21-déhydrogeissoschizine (4,21-déhydro-**15**) serait ainsi obtenue et la structure de la geissoschizine (**15**) serait atteinte après une dernière étape de réduction. La configuration *E* de la liaison double C<sub>19</sub>=C<sub>20</sub> de l'*iso*-strictosidine (**116**), déjà fixée en amont sur le corps monoterpénique de l'oleuropéine (**21**), nous dispenserait de l'étape d'isomérisation du groupement vinyle impliquant l'obtention de l'isomère *Z* en plus de l'isomère *E* de la geissoschizine.

### 4. Atteindre le méthyloléoside peracétylé

Dans cette partie, nous présenterons les étapes réalisées en vue d'obtenir la 19,20-*iso*-strictosidine (**116**) à partir du méthyloléoside (**117**) (Figure 130).

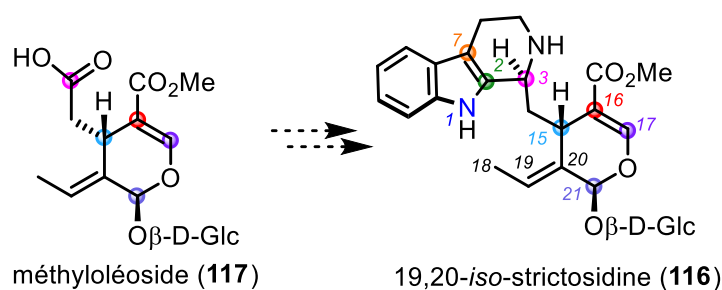


Figure 130 Atteindre la 19,20-*iso*-sécologanine à partir du méthyloléoside

## Chapitre 5 – Hémisynthèse de la geissoschizine

### 1. Réaction de Bischler-Napieralski

#### 1. Généralités sur la réaction de Bischler-Napieralski

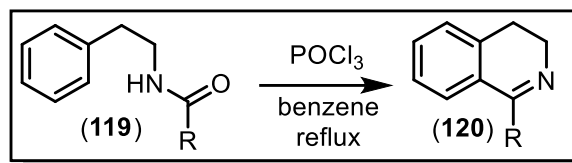


Figure 131 Réaction de Bischler-Napieralski

La réaction Bischler-Napieralski est une réaction de substitution aromatique électrophile intramoléculaire qui permet la cyclisation des  $\beta$ -aryléthylamides (119) (Figure 131). Elle a été découverte pour la première fois en 1893 par August Bischler et Bernard Napieralski.<sup>273</sup> La réaction est particulièrement utilisée pour la synthèse de dihydroisoquinoléines (120).

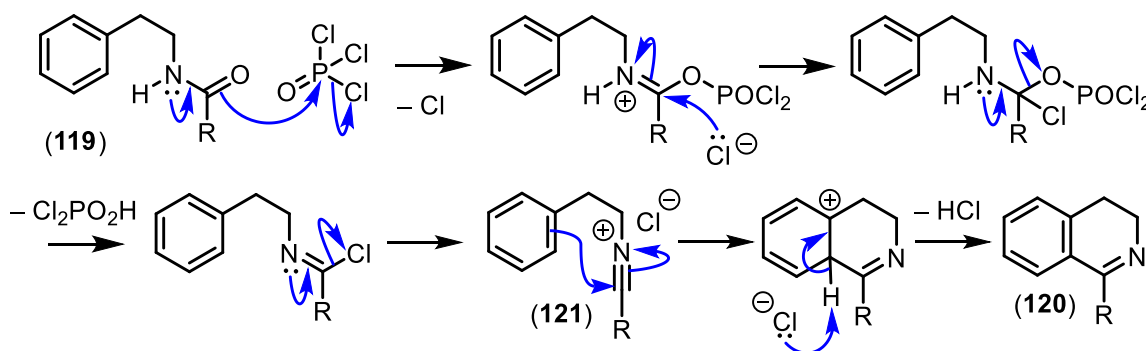


Figure 132 Mécanisme de la réaction de Bischler-Napieralski

Le mécanisme de la réaction fait intervenir une attaque intramoléculaire sur un ion nitrilium (121) (Figure 132).<sup>274</sup>

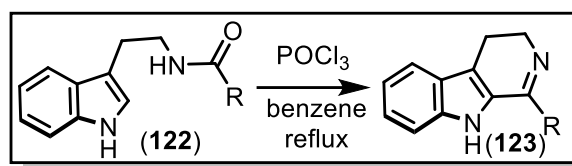


Figure 133 Variante de la réaction de Bischler-Napieralski pour la synthèse dihydro- $\beta$ -carboline

<sup>273</sup> August BISCHLER et Bernard NAPIERALSKI, « Zur Kenntniss einer neuen Isochinolinsynthese », *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, vol. 26, n° 2, 1893, p. 1903-1908.

<sup>274</sup> Sreeramulu NAGUBANDI et G. FODOR, « The mechanism of the bischler-napieralski reaction », *Journal of Heterocyclic Chemistry*, vol. 17, n° 7, 1980, p. 1457-1463 ; G. FODOR et S. NAGUBANDI, « Correlation of the von Braun, Ritter, Bischler-Napieralski, Beckmann and Schmidt reactions via nitrilium salt intermediates », *Tetrahedron*, vol. 36, n° 10, 1 janvier 1980, p. 1279-1300.

## Chapitre 5 – Hémisynthèse de la geissoschizine

Il existe une variante de cette réaction pour laquelle une dihydro- $\beta$ -carboline (**123**) est synthétisée à partir d'un 3-indol- $\beta$ -éthylamide (**122**) (Figure 133).<sup>275</sup>

### 2. Séquence réactionnelle envisagée avec la réaction de Bischler Napieralski

Au travers de la réaction de Bischler-Napieralski, la séquence réactionnelle présentée dans la Figure 134 a été envisagée dans le but d'obtenir la 19,20-*iso*-strictosidine (**116**).

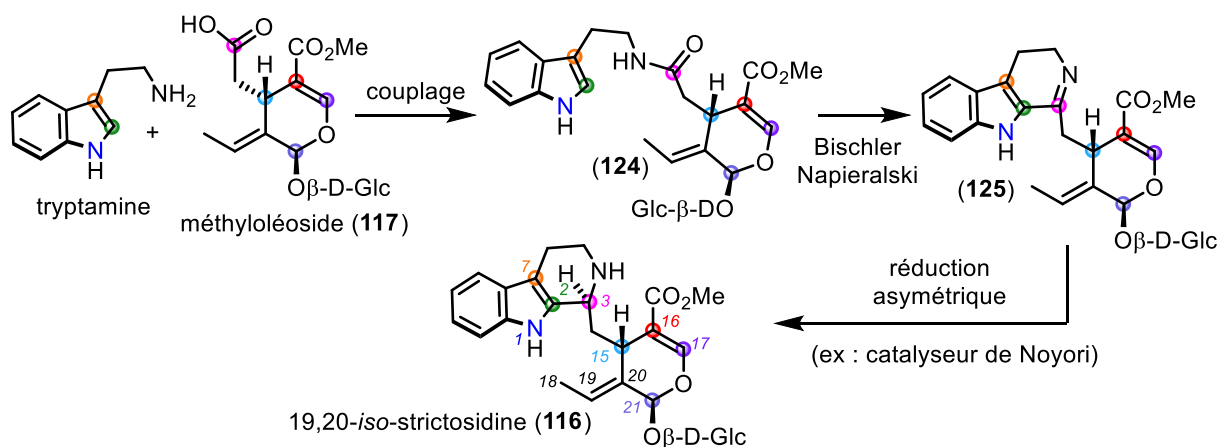


Figure 134 Accès à la 19,20-*iso*-strictosidine via la réaction de Bischler-Napieralski

## 2. Extraction de l'oleuropéine et synthèse du méthyloléoside peracétylé

### 1. Extraction de l'oleuropéine

Cette hémisynthèse débute avec l'étape d'extraction de l'oleuropéine (**21**) des feuilles d'olivier séchées. Pour cela, nous avons choisi d'utiliser un protocole d'extraction classique avec de l'éthanol à 70 %. Après extraction liquide/liquide par un mélange eau/AcOEt et purification du brut d'extraction par colonne chromatographique ( $\text{SiO}_2$ ), 14,1 g d'oleuropéine (**21**) ont été obtenus à partir de 600 g de feuilles sèches (24 mg pour 1 g de feuilles sèches). Afin d'améliorer le rendement de l'extraction, nous avons soumis l'extrait éthanolique à une partition liquide/liquide avec un mélange MeOH/Éther de pétrole. L'analyse par RMN du brut d'extraction obtenu après évaporation de la phase méthanolique a été jugé suffisamment pur

<sup>275</sup> Jeffrey AUBE, Shomir GHOSH et Mehmet TANOL, « Symmetry-Driven Synthesis of Indole Alkaloids: Asymmetric Total Syntheses of (+)-Yohimbine, (-)-Yohimbone, (-)-Yohimbane, and (+)-Alloyohimbane », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 116, n° 20, 1 octobre 1994, American Chemical Society, p. 9009-9018.

## Chapitre 5 – Hémisynthèse de la geissoschizine

en oleuropéine (**21**) pour être utilisé pour la suite de la séquence réactionnelle. Par ce procédé d'extraction, 65 g d'oleuropéine (**21**) ont été obtenus à partir de 500 g de feuilles sèches soit un rendement massique de 130 mg d'oleuropéine (**21**) pour 1 g de feuilles sèches.

### 2. Synthèse du méthyloléoside peracétylé

En s'inspirant du protocole de Hanessian *et al.*,<sup>276</sup> l'oleuropéine (**21**) a été soumise à des conditions basiques en présence de soude pour hydrolyser l'ester d'hydroxytyrosol (Figure 135).

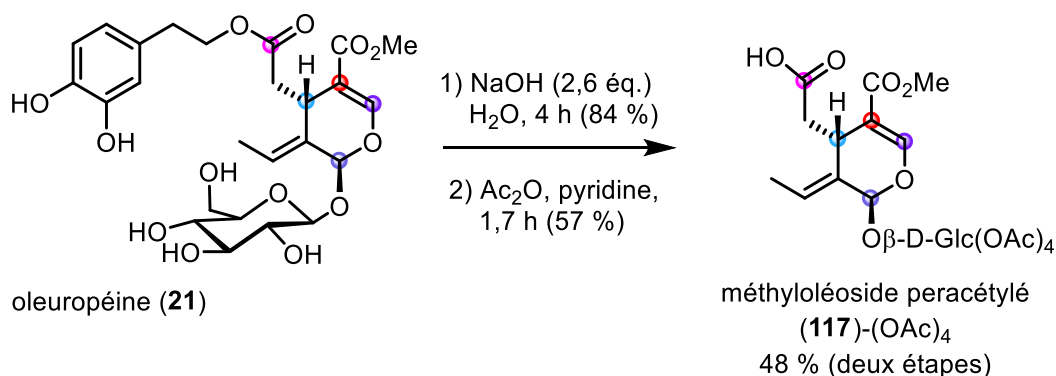


Figure 135 Saponification et protection du sucre

Une seconde étape de protection du glucose en présence d'anhydride acétique dans la pyridine a permis d'obtenir le méthyloléoside peracétylé (**117**)-(OAc)<sub>4</sub> avec un rendement total de 48 % en deux étapes. L'acétylation du glucose permet une augmentation de la lipophilie et donc de la solubilité des intermédiaires de synthèse dans les solvants utilisés classiquement en synthèse organique.

### 3. Stratégie par la réaction de Bischler-Napieralski

#### 1. Synthèse du dérivé amide

Afin de tester la réaction de Bischler-Napieralski, la synthèse du dérivé amide a été réalisée (Figure 136).

<sup>276</sup> Stephen HANESSIAN, Emily MAINETTI et Fabien LECOMTE, « Synthesis and Stereochemical Confirmation of the Secoiridoid Glucosides Nudiflosides D and A », *Organic Letters*, vol. 8, n° 18, 1 août 2006, p. 4047-4049.

## Chapitre 5 – Hémisynthèse de la geissoschizine

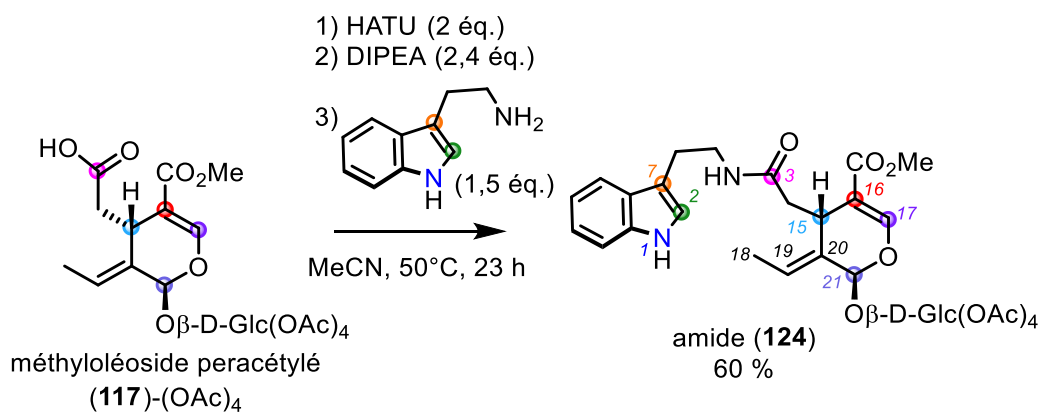


Figure 136 Couplage peptidique

L'utilisation de HATU<sup>277</sup> comme réactif de couplage a permis d'obtenir l'amide **124** avec un rendement de 60 %.

### 2. Tentative de couplage par la réaction de Bischler-Napieralski

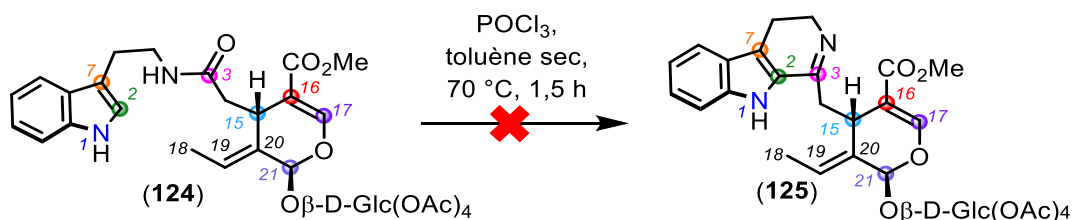


Figure 137 Essai de réaction de Bischler-Napieralski sur le composé amide

En s'inspirant des conditions de Aube *et al.*,<sup>278</sup> l'amide **124** a été mis à réagir avec le POCl<sub>3</sub> dans le toluène sec à 70° C pendant 1,5 h (Figure 137). L'analyse par RMN du composé obtenu après purification a montré que celui-ci comportait bien une structure de type dihydro-β-carboline, nous indiquant que la réaction de Bischler-Napieralski avait eu lieu. Cependant, l'absence de signal correspondant au groupement éthylidène a été interprétée comme un réarrangement de la partie monoterpénique, en lien probable avec l'hydrolyse de la liaison osidique, d'où l'absence de formation de la dihydro-β-carboline **125** attendue. L'élucidation du composé obtenu n'a pas été poursuivie.

Ce dernier résultat ne nous ayant pas permis de compléter la séquence réactionnelle *via* la réaction de Bischler-Napieralski pour obtenir la dihydro-β-carboline **125**, il a donc été choisi de tester la séquence réactionnelle faisant intervenir la réaction de Pictet-Spengler (Figure 138).

<sup>277</sup> Louis A. CARPINO, « 1-Hydroxy-7-azabenzotriazole. An efficient peptide coupling additive », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 115, n° 10, 1 mai 1993, American Chemical Society, p. 4397-4398.

<sup>278</sup> AUBE *et al.*, *op. cit.* (note 273).

## Chapitre 5 – Hémisynthèse de la geissoschizine

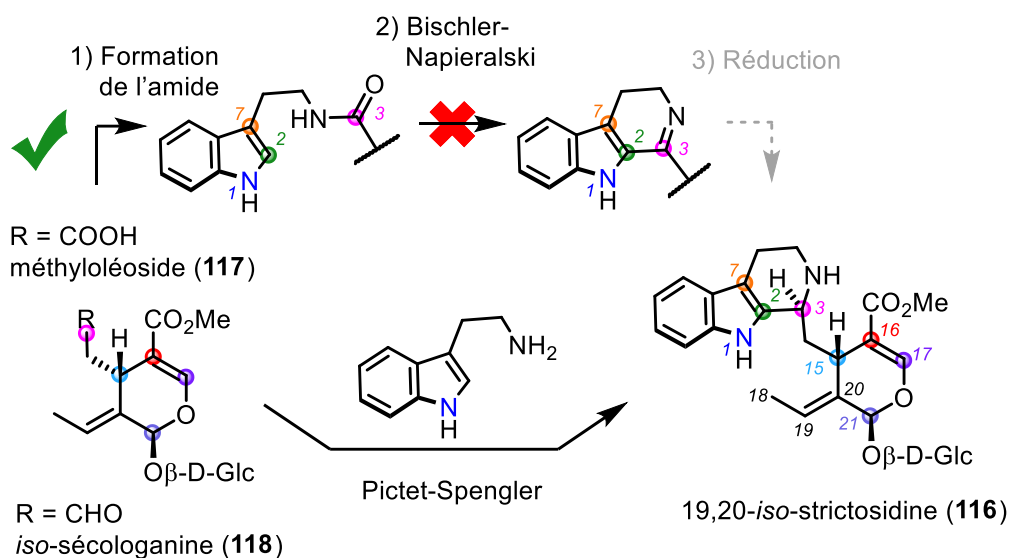


Figure 138 Tentative non concluante de la "séquence Bischler-Napieralski"

Cette séquence comportant la réaction de Pictet-Spengler sera l'objet de la partie suivante.

## 5. Atteindre la sécologanine et l'iso-strictosidine peracétylés

### 1. Réaction Pictet-Spengler

#### 1. Généralités sur la réaction de Pictet-Spengler

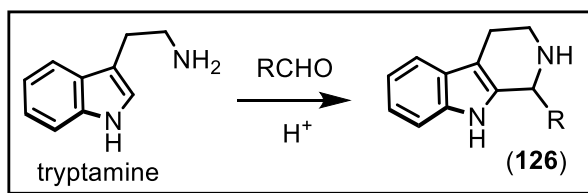


Figure 139 Réaction de Pictet-Spengler

La réaction de Pictet-Spengler est une réaction chimique, catalysée par un acide, dans laquelle une  $\beta$ -aryléthylamine (exemple : la tryptamine) subit une condensation avec un aldéhyde ou une cétone suivie d'une fermeture de cycle (Figure 139). La réaction a été découverte pour la première fois en 1911 par Amé Pictet et Theodor Spengler,<sup>279</sup> et est utilisée dans la synthèse des tétrahydro- $\beta$ -carboline **126**.

<sup>279</sup> Amé PICTET et Theod SPENGLER, « Über die Bildung von Isochinolin-derivaten durch Einwirkung von Methylal auf Phenyl-äthylamin, Phenyl-alanin und Tyrosin », *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, vol. 44, n° 3, 1911, p. 2030-2036.

## Chapitre 5 – Hémisynthèse de la geissoschizine

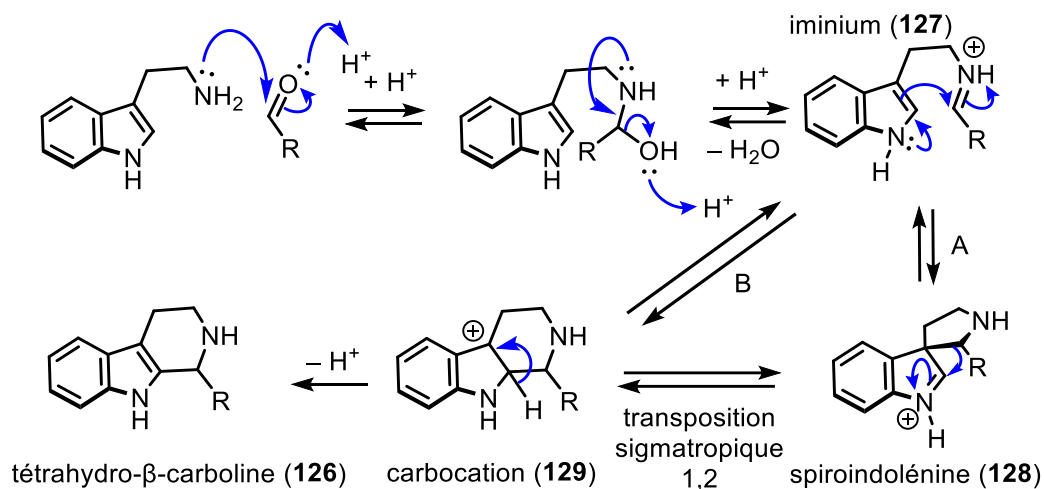


Figure 140 Mécanisme de la réaction de Pictet-Spengler

Le mécanisme de la réaction fait intervenir deux réactivités différentes au niveau de l'espèce iminium **127** (Figure 140). En 1968, Jackson *et al.* ont apporté des éléments allant dans le sens de l'existence d'un intermédiaire spiroindolénine **128** dans la séquence réactionnelle (voie A),<sup>280</sup> et Bailey *et al.* en ont fait la confirmation en 1987.<sup>281,282</sup> Casnati *et al.* ont cependant montré en 1972<sup>283</sup> que la cyclisation pouvait se produire par attaque directe de la position 2 de l'indole sur l'atome de carbone de l'iminium **127** (voie B) lorsque des groupements R électrophiles très réactifs étaient employés. Davantage d'informations relatives à la réaction de Pictet-Spengler en synthèse organique sont disponibles dans la revue de Cox et Cook.<sup>284</sup> Dans la nature, la réaction de Pictet-Spengler est catalysée par des enzymes appelées « Pictet-Spenglerase », dont la première à avoir été découverte est la *strictosidine synthase* qui catalyse la formation de la strictosidine (**2**) à partir de la tryptamine et de la sécologanine (**110**).<sup>285</sup> Dans le but d'identifier le mécanisme à l'œuvre au sein du site actif dans la

<sup>280</sup> A. H. JACKSON, B. NAIDOO et P. SMITH, « Electrophilic substitution in indoles—IV: The cyclization of indolylbutanol to tetrahydrocarbazole », *Tetrahedron*, vol. 24, n° 19, 1 janvier 1968, p. 6119-6129.

<sup>281</sup> Patrick D BAILEY, « On the stereochemistry of the Pictet-Spengler reaction », *Tetrahedron Letters*, vol. 28, n° 43, 1 janvier 1987, p. 5181-5184.

<sup>282</sup> Patrick D. BAILEY, Sean P. HOLLINSHEAD, Neil R. MCLAY, Keith MORGAN, Sarah J. PALMER, Stephen N. PRINCE, Colin D. REYNOLDS et Stephen D. WOOD, « Diastereo- and enantio-selectivity in the Pictet-Spengler reaction », *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, n° 4, 1 janvier 1993, The Royal Society of Chemistry, p. 431-439.

<sup>283</sup> G. CASNATI, A. DOSSENA et A. POCHINI, « Electrophilic substitution in indoles: direct attack at the 2-position of 3-alkylindoles », *Tetrahedron Letters*, vol. 13, n° 52, 1 janvier 1972, p. 5277-5280.

<sup>284</sup> Eric D. COX et James M. COOK, « The Pictet-Spengler condensation: a new direction for an old reaction », *Chemical Reviews*, vol. 95, n° 6, 1 septembre 1995, American Chemical Society, p. 1797-1842.

<sup>285</sup> J. STÖCKIGT et M. H. ZENK, « Isovincoside (strictosidine), the key intermediate in the enzymatic formation of indole alkaloids », *FEBS Letters*, vol. 79, n° 2, 1977, p. 233-237 ; J. STÖCKIGT et M. H. ZENK, « Strictosidine (isovincoside): the key intermediate in the biosynthesis of monoterpene indole alkaloids », *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, n° 18, 1 janvier 1977, The Royal Society of Chemistry, p. 646-648 ;

## Chapitre 5 – Hémisynthèse de la geissoschizine

*strictosidine synthase*, Maresh *et al.* ont utilisé des calculs de structure électronique (DFT) sur un modèle moléculaire simplifié (R = méthyle).<sup>286</sup> Avec ces calculs, les auteurs ont suggéré que la formation de l'espèce spiroindolénine **128** (voie A) n'était pas favorable et ne contribuait pas de manière significative au mécanisme de la réaction, privilégiant ainsi la formation directe du carbocation **129** (voie B). Ces travaux suggèrent également que l'étape de transposition sigmatropique 1,2 depuis l'intermédiaire spiroindolénine **128** vers le carbocation **129** n'avait pas lieu.

Pour plus d'information au sujet de la réaction de Pictet-Spengler catalysée par le vivant, le lecteur est invité à lire l'article de revue de Stöckigt *et al.*<sup>287</sup>

### 2. Tentatives de réduction du méthyloléoside peracétylé en 19,20-iso-sécologanine peracétylée

Afin de pouvoir effectuer la réaction de Pictet-Spengler, une recherche de conditions de réduction du méthyloléoside peracétylé ((**117**)-(OAc)<sub>4</sub>) en *iso*-sécologanine peracétylée ((**118**)-(OAc)<sub>4</sub>) (Figure 141) a été entreprise.

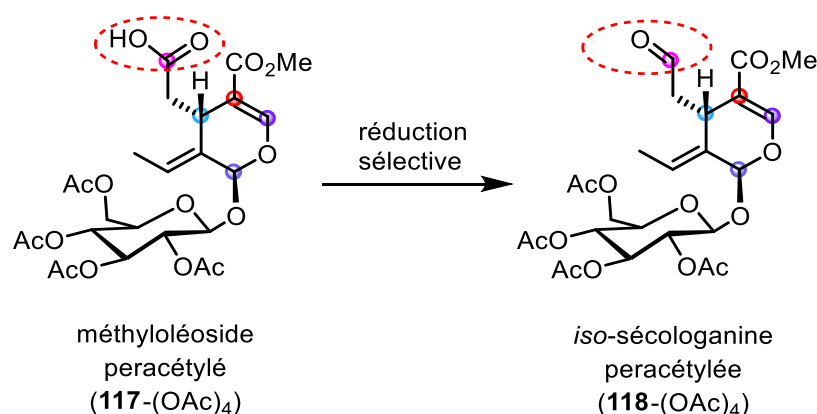


Figure 141 Réduction sélective du groupement acide carboxylique en aldéhyde

Joachim STÖCKIGT, « Enzymatic formation of intermediates in the biosyntheses of ajmalicine: Strictosidine and cathenamine », *Phytochemistry*, vol. 18, n° 6, 1 janvier 1979, p. 965-971.

<sup>286</sup> Justin J. MARESH, Lesley-Ann GIDDINGS, Anne FRIEDRICH, Elke A. LORIS, Santosh PANJIKAR, Bernhardt L. TROUT, Joachim STÖCKIGT, Baron PETERS et Sarah E. O'CONNOR, « Strictosidine Synthase: Mechanism of a Pictet-Spengler Catalyzing Enzyme », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 130, n° 2, 1 janvier 2008, American Chemical Society, p. 710-723.

<sup>287</sup> Joachim STÖCKIGT, Andrey P. ANTONCHICK, Fangrui WU et Herbert WALDMANN, « The Pictet-Spengler Reaction in Nature and in Organic Chemistry », *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 50, n° 37, 5 septembre 2011, p. 8538-8564.



## Chapitre 5 – Hémisynthèse de la geissoschizine

La réduction du groupement acide carboxylique en aldéhyde a déjà été décrite dans la littérature en utilisant des agents réducteurs forts tels que le lithium dans la méthylamine<sup>288</sup>, un alane<sup>289</sup>, le thexhylborane<sup>290</sup>, l'*i*-BuMgBr en combinaison avec un catalyseur titanocène<sup>291</sup>, et des amino-silanes activés<sup>292</sup>. Cependant, ces conditions ont montré une faible sélectivité et une mauvaise tolérance du point de vue du groupement chimique à réduire. Dans la mesure où le méthyloléoside (**117**) présente quatre esters éthyliques sur son glucose ainsi qu'un ester méthylique sur l'aglycone, la réduction de l'acide carboxylique nécessite d'être sélective de cette seule dernière fonction. En conséquence, il a été décidé de tester les conditions développées pour la réduction sélective d'acides carboxyliques en aldéhydes par l'équipe de Brookhart (catalyse par le B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub>)<sup>293</sup> et par l'équipe de Bergman (catalysées par le nickel).

---

<sup>288</sup> Angela O. BEDENBAUGH, John H. BEDENBAUGH, W. A. BERGIN et James D. ADKINS, « Synthesis of aldehydes and secondary amines from carboxylic acids via imines », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 92, n° 19, 1 septembre 1970, American Chemical Society, p. 5774-5775.

<sup>289</sup> Masayoshi MURAKI et Teruaki MUKAIYAMA, « Aminoaluminum hydride as new reducing agents. i. selective reduction of carboxylic acids to aldehydes », *Chemistry Letters*, vol. 3, n° 12, 5 décembre 1974, The Chemical Society of Japan, p. 1447-1450 ; Terrance D. HUBERT, Darrell P. EYMAN et David F. WIEMER, « A convenient synthesis of bis(N-methylpiperazinyl)aluminum hydride: a reagent for the reduction of carboxylic acids to aldehydes », *The Journal of Organic Chemistry*, vol. 49, n° 12, 1 juin 1984, American Chemical Society, p. 2279-2281.

<sup>290</sup> Herbert C. BROWN, Peter. HEIM et Nung Min. YOON, « Selective reductions. XVII. Reaction of thexylborane in tetrahydrofuran with selected organic compounds containing representative functional groups. Comparison of the reducing characteristics of diborane and its alkyl derivatives », *The Journal of Organic Chemistry*, vol. 37, n° 19, 1 septembre 1972, American Chemical Society, p. 2942-2950 ; Herbert C. BROWN, Jin Soon CHA, Behrooz NAZER et Nung Min YOON, « Exceptionally facile reduction of acyclic and alicyclic carboxylic acids to aldehydes by thexylchloroborane-dimethyl sulfide », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 106, n° 25, 1 décembre 1984, American Chemical Society, p. 8001-8002 ; Jin-Soon CHA, Jin-Euog KIM et Se-Yeon OH, « Reaction of Thexylbromoborane-Methyl Sulfide in Methylene Chloride with Selected Organic Compounds Containing Representative Functional Groups », *Bulletin of the Korean Chemical Society*, vol. 8, n° 4, 1987, Korean Chemical Society, p. 313-318 ; Jin Soon CHA, Jin Euog KIM et Kwang Woo LEE, « Facile reduction of saturated and unsaturated carboxylic acids and their salts to aldehydes by thexylbromoborane-dimethyl sulfide », *The Journal of Organic Chemistry*, vol. 52, n° 22, 1 octobre 1987, American Chemical Society, p. 5030-5032 ; Herbert C. BROWN, Jin Soon CHA, Nung Min YOON et Behrooz NAZER, « Selective reductions. 39. Partial reduction of carboxylic acids with thexylchloroborane-methyl sulfide. A direct and simple aldehyde synthesis », *The Journal of Organic Chemistry*, vol. 52, n° 24, 1 novembre 1987, American Chemical Society, p. 5400-5406.

<sup>291</sup> Fumie SATO, Takamasa JINBO et Masao SATO, « The Reduction of Carboxylic Acids to Aldehydes by Dichlorobis[π-cyclopentadienyl]titanium-Catalyzed Grignard Reactions », *Synthesis*, vol. 1981, n° 11, 1981, p. 871-871.

<sup>292</sup> R. J. P. CORRIU, G. F. LANNEAU et M. PERROT, « The one-pot conversion of carboxylic acids to aldehydes via activated silyl carboxylates. », *Tetrahedron Letters*, vol. 28, n° 34, 1 janvier 1987, p. 3941-3944.

<sup>293</sup> David BÉZIER, Sehoon PARK et Maurice BROOKHART, « Selective Reduction of Carboxylic Acids to Aldehydes Catalyzed by B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub> », *Organic Letters*, vol. 15, n° 3, 1 février 2013, p. 496-499.

## Chapitre 5 – Hémisynthèse de la geissoschizine

### 2. Travaux de Brookhart et al. sur la catalyse par le $B(C_6F_5)_3$

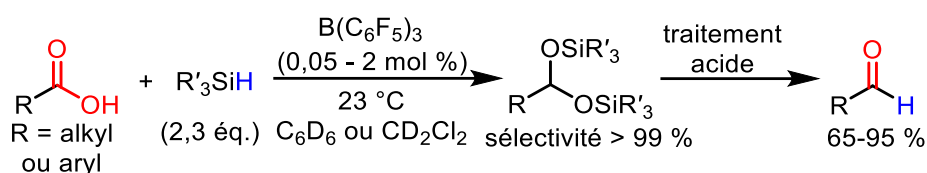


Figure 142 Réduction sélective d'acide carboxylique catalysée par le  $B(C_6F_5)_3$

Dans leur travaux, Brookhart et coll.<sup>294</sup> ont proposé une réduction d'acides carboxyliques catalysée par le *tris(pentafluorophenyl)borane* ( $B(C_6F_5)_3$  ou *BCF*) (Figure 142). Au cours de la réaction, il se forme un acétal silylé qui livrera, après traitement acide, l'aldéhyde attendu.

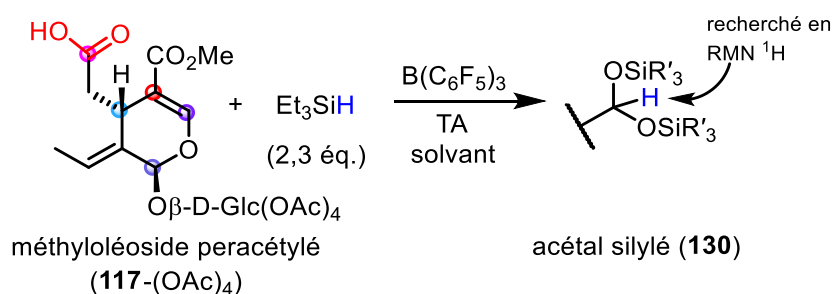


Figure 143 Tentative de réduction du méthyloléoside peracétylé catalysée par le *BCF*

Tableau 7 Conditions des essais de réduction du méthyloléoside peracétylé catalysée par le *BCF*

Entrée	Équivalent BCF	Solvant	Détection 130 en RMN
1	0,1 mol %	$CDCl_3$	non
2	1 mol %	$CDCl_3$	non
3	1 mol %	$C_6D_6$	non
4	10 mol %	$CDCl_3$	non

En suivant les conditions de Brookhart et coll., l'acétal silylé **130** n'a pas été détecté en RMN (signal attendu vers 5,30 ppm<sup>295</sup>) (Figure 143). Ces résultats pourraient être expliqués par la présence des fonctions ester, dont les oxygènes carbonyliques peuvent jouer le rôle de base de Lewis et complexer l'atome de bore, rendant ainsi le catalyseur inactif. De la même manière, l'augmentation de la quantité de *BCF* à 10 mol %, n'a pas permis d'observer l'acétal silylé **130**.

<sup>294</sup> *Ibid.*

<sup>295</sup> *Ibid.*

## Chapitre 5 – Hémisynthèse de la geissoschizine

### 3. Travaux de Bergman et al. sur la catalyse par le nickel

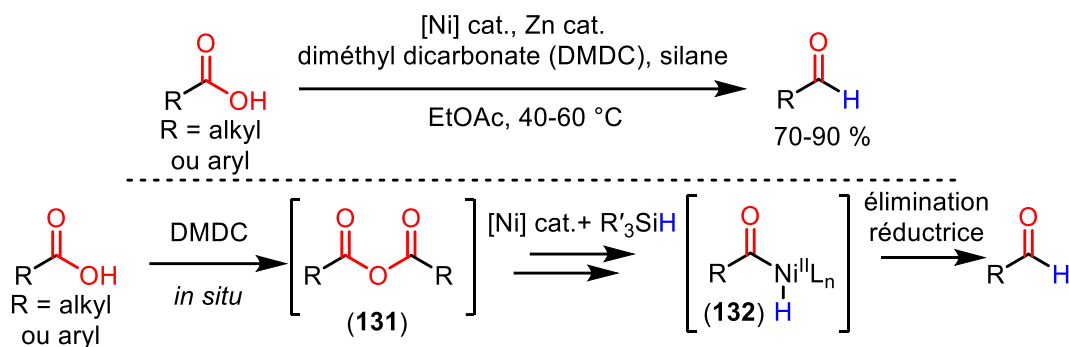


Figure 144 Réduction sélective d'acide carboxylique catalysée par le nickel

Les travaux de Bergman et coll.<sup>296</sup> ont permis d'obtenir la formation d'aldéhyde directement à partir d'un acide carboxylique, catalysée par le nickel, en présence de DMDC et d'un silane (Figure 144). Les auteurs ont présenté cette méthode comme étant simple à mettre en place, sélective, et présentant des conditions douces. Durant la réaction, l'utilisation de DMDC permet la formation de l'anhydride **131**. La formation secondaire de l'hydrure d'acyle de nickel **132** en présence de nickel et d'un silane permet d'obtenir l'aldéhyde après une étape d'élimination réductrice.

<sup>296</sup> Andrei V. IOSUB, Štefan MORAVČÍK, Carl-Johan WALLENTIN et Joakim BERGMAN, « Nickel-Catalyzed Selective Reduction of Carboxylic Acids to Aldehydes », *Organic Letters*, vol. 21, n° 19, 4 octobre 2019, American Chemical Society, p. 7804-7808.

## Chapitre 5 – Hémisynthèse de la geissoschizine

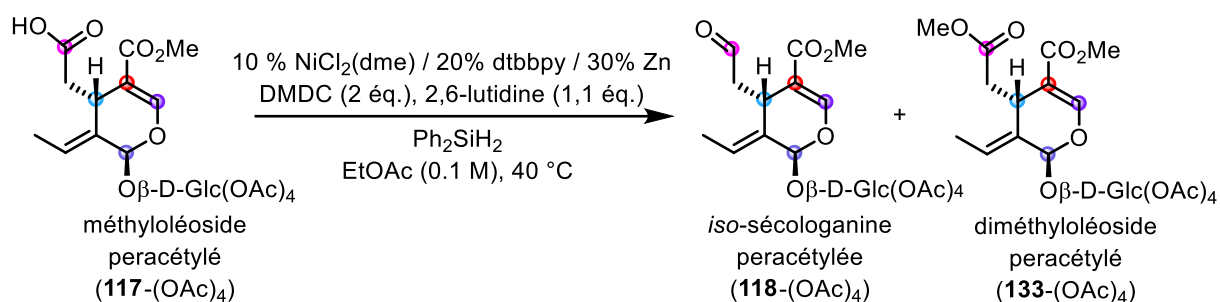


Figure 145 Tentative de réduction du méthyloléoside peracétylé catalysée par le nickel

Tableau 8 Conditions des essais de réduction du méthyloléoside peracétylé catalysée par le nickel

Entrée	Ph <sub>2</sub> SiH <sub>2</sub>	Durée	R-CHO	R-CO <sub>2</sub> Me
1	2,25 éq.	3,5 H	9 %	10 %
2	2,25 éq.	4,5 H	24 %	26 %
3	4 éq.	14 H	18 %	25 %

En suivant les conditions de Bergman et coll., l'*iso*-sécologanine peracétylée (**118**-(OAc)<sub>4</sub>) a été obtenue avec un rendement de 9 % au bout de 3,5 heures et 24 % au bout de 4,5 heures. Cependant, la formation d'un produit secondaire correspondant à l'équivalent ester, le diméthyloléoside peracétylé (**133**), a été observée dans des proportions similaires (Figure 148). Bergman *et al.*, ont reporté cette formation de l'ester comme étant le produit secondaire majoritaire. Ajoutés à la formation du diester (**133**), sa séparation difficile de l'*iso*-sécologanine peracétylée (**118**-(OAc)<sub>4</sub>) lors de la purification du brut réactionnel sur colonne chromatographique a rendu laborieuse l'obtention de l'aldéhyde attendu (**118**-(OAc)<sub>4</sub>) par cette méthode de réduction. Pour cette raison, il a été décidé de suivre la séquence réactionnelle développée par Hugues Lemoine<sup>297</sup> et décrite dans sa thèse pour obtenir l'*iso*-sécologanine peracétylée (**118**-(OAc)<sub>4</sub>). Cette séquence est développée dans la partie suivante.

<sup>297</sup> Hugues LEMOINE, *Les sécoiridoïdes d'Olea europaea et du Lonicera tatarica : matières premières destinées à la conception de nouveaux synthons chiraux pour la synthèse de composés biologiquement actifs et outils pour le développement de nouvelles méthodes d'extraction et de synthèse*, phdthesis, Université René Descartes - Paris V, [s.l.], 30 novembre 2012. URL : <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00923156>. Consulté le 14 novembre 2020.

## Chapitre 5 – Hémisynthèse de la geissoschizine

### 3. Synthèse de l'iso-sécologanine peracétylée : travaux de Lemoine

Dans sa thèse<sup>298</sup> portant sur la conception de nouveaux synthons chiraux pour la synthèse de composés biologiquement actifs à partir des sécoiridoïdes d'*Olea europaea* et du *Lonicera tatarica* L., Lemoine a développé une séquence réactionnelle permettant d'obtenir l'iso-sécologanine (**118**) (dont les fonctions alcool du glucose ont été protégées par des groupements pivaloyl), à partir du méthyloléoside (**117**) protégé de la même façon sur sa partie osidique. L'iso-sécologanine-(OPiv)<sub>4</sub> (**118**-(OPiv)<sub>4</sub>) a ainsi été obtenue avec un rendement de 42 % en deux étapes (Figure 146).

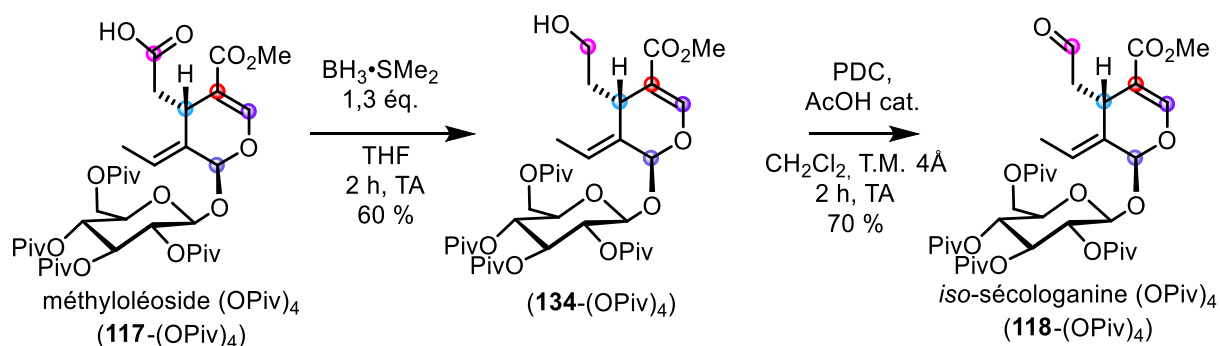


Figure 146 Travaux de Lemoine sur la synthèse de l'iso-sécologanine(OPiv)<sub>4</sub> à partir du méthyloléoside (OPiv)<sub>4</sub>

La première étape est une réduction sélective de l'acide carboxylique du méthyloléoside-(OPiv)<sub>4</sub> (**117**-(OPiv)<sub>4</sub>) en alcool (**134**-(OPiv)<sub>4</sub>) par le borane ( $\text{BH}_3$ ) selon la méthode développée par Lane *et al.*<sup>299</sup> Lemoine a ensuite utilisé la méthode de Czernecki *et al.*<sup>300</sup> pour ré-oxyster l'alcool (**117**-(OPiv)<sub>4</sub>) en iso-sécologanine-(OPiv)<sub>4</sub> (**118**-(OPiv)<sub>4</sub>) en utilisant le dichromate de pyridinium (PDC) et l'acide acétique (AcOH) comme catalyseur.

<sup>298</sup> *Ibid.*

<sup>299</sup> Clinton F. LANE, Hal L. MYATT, John DANIELS et Harvey B. HOPPS, « Organic synthesis using borane-methyl sulfide. II. Reduction of aromatic carboxylic acids in the presence of trimethyl borate », *The Journal of Organic Chemistry*, vol. 39, n° 20, octobre 1974, p. 3052-3054.

<sup>300</sup> S. CZERNECKI, C. GEORGOLIS, C. L. STEVENS et K. VIJAYAKUMARAN, « Pyridinium dichromate oxidation. Modifications enhancing its synthetic utility », *Tetrahedron Letters*, vol. 26, n° 14, 1 janvier 1985, p. 1699-1702.

## Chapitre 5 – Hémisynthèse de la geissoschizine

### 4. Réduction en alcool puis oxydation en aldéhyde

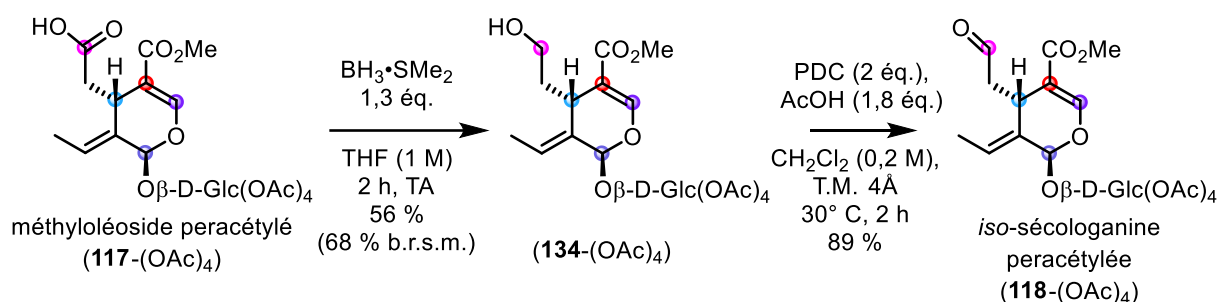


Figure 147 Synthèse de l'*iso*-sécologanine peracétylée

En reprenant les conditions de Lemoine inspirées de la littérature, l'*iso*-sécologanine peracétylée (**118**-(OAc)<sub>4</sub>) a été obtenue avec un rendement de 39 % en deux étapes (Figure 147). L'étape de réduction par le borane nécessite d'être effectuée à une concentration relativement élevée (1 M). Un meilleur rendement est donc obtenu si au moins 1 gramme de substrat est engagé dans la réaction. Pour la réaction d'oxydation, celle-ci présente des rendements similaires pour des quantités de substrat allant de plusieurs dizaines de milligrammes jusqu'à plusieurs grammes.

#### 4. Synthèse de l'*iso*-strictosidine peracétylée

Comme nous l'avons vu plus tôt (p. 173), la réaction de Pictet-Spengler nécessite d'être catalysée par un acide.

##### 1. Utilisation de différents acides

Pour catalyser la réaction de Pictet-Spengler, différents acides présents au laboratoire ont été testés selon le schéma réactionnel présenté dans la Figure 148. Le synthon **118**-(OAc)<sub>4</sub> comportant un sucre pouvant faire office de copule chirale, nous avons voulu déterminer si cette chiralité était suffisante pour contrôler la configuration en C<sub>3</sub>. Dans ces conditions, la formation de deux épimères en C<sub>3</sub> est attendue: la 19,20-*iso*-strictosidine peracétylée (**116**-(OAc)<sub>4</sub>) et le 19,20-*iso*-vincoside<sup>301</sup> peracétylé (**135**-(OAc)<sub>4</sub>).

<sup>301</sup> STÖCKIGT et ZENK, « Strictosidine (isovincoside) », *op. cit.* (note 283).

## Chapitre 5 – Hémisynthèse de la geissoschizine

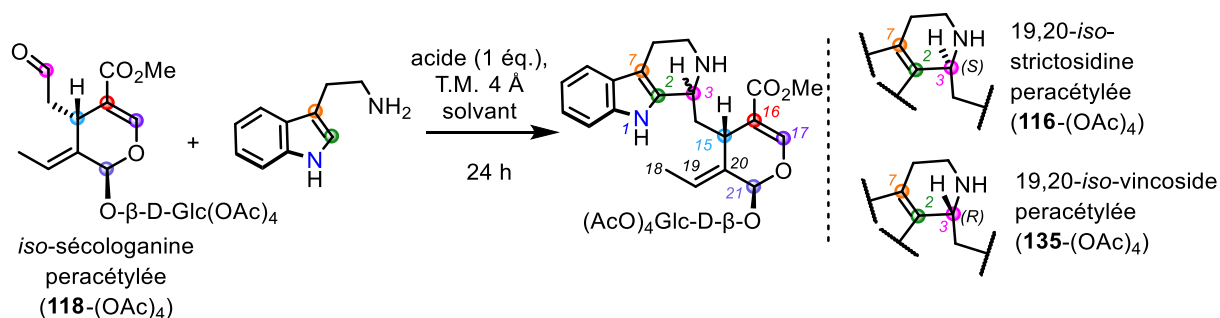


Figure 148 Catalyse de la réaction de Pictet-Spengler par différents acides

Sur l'image ci-dessous (Figure 149) est présentée une plaque CCM avec les différents acides testés et le(s) solvant(s) utilisé(s), avec de gauche à droite :

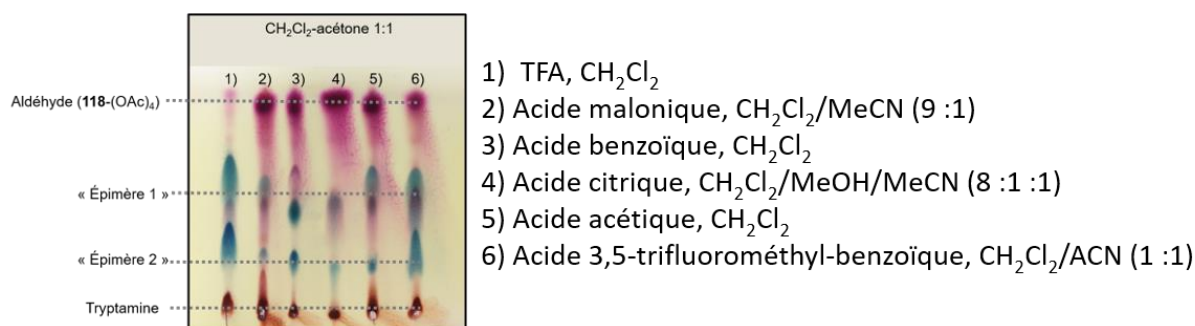


Figure 149 Photographie d'une CCM présentant les différents acides utilisés pour la réaction de Pictet-Spengler

L'analyse de la CCM nous a conduits à choisir l'acide trifluoroacétique (TFA) pour effectuer la réaction (Figure 150). Ces conditions ont récemment été utilisées pour la synthèse de la strictosidine (**2**) et d'analogues par Ichikawa *et al.*<sup>302</sup> et Vincent *et al.*<sup>303</sup>

<sup>302</sup> Jukiya SAKAMOTO, Yuhei UMEDA, Kenta RAKUMITSU, Michinori SUMIMOTO et Hayato ISHIKAWA, « Total Syntheses of (-)-Strictosidine and Related Indole Alkaloid Glycosides », *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 59, n° 32, 2020, p. 13414-13422.

<sup>303</sup> Yingchao DOU, Cyrille KOUKLOVSKY et Guillaume VINCENT, « Bioinspired Divergent Oxidative Cyclization from Strictosidine and Vincoside Derivatives: Second Generation Total Synthesis of Cymoside and Access to an Original Hexacyclic-Fused Furo[3,2-b]indoline », *Chemistry – A European Journal*, n/a. URL : <https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/chem.202003758>. Consulté le 17 novembre 2020 ; Yingchao DOU, Cyrille KOUKLOVSKY, Vincent GANDON et Guillaume VINCENT, « Enantioselective Total Synthesis of Cymoside through a Bioinspired Oxidative Cyclization of a Strictosidine Derivative », *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 59, n° 4, 2020, p. 1527-1531.

## Chapitre 5 – Hémisynthèse de la geissoschizine

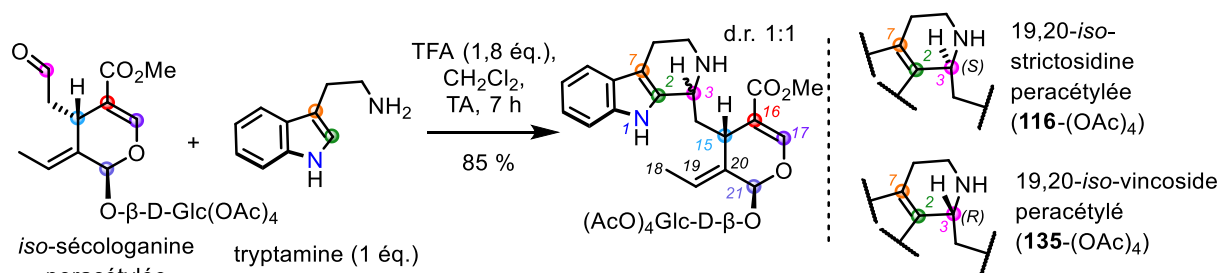


Figure 150 Conditions optimisées pour la synthèse de la 19,20-*iso*-strictosidine peracétylée et de son épimère en C<sub>3</sub>

Avec ces conditions optimisées, la 19,20-*iso*-strictosidine peracétylée (**116-(OAc)<sub>4</sub>**) et son épimère en C<sub>3</sub>, le 19,20-*iso*-vincoside peracétylé (**135-(OAc)<sub>4</sub>**), ont été obtenus avec un rendement total de 85 % et un ratio diastéréoisomérique de 1:1.

### 2. Détermination de la configuration de la position 3 et synthèse de la cathénamine et de la 19-*epi*-cathénamine

Dans la nature, la strictosidine synthase catalyse la réaction de Pictet-Spengler de façon sélective,<sup>304</sup> alors qu'en l'absence d'enzyme, la réaction est peu sélective.<sup>305</sup> Concernant l'attribution de la stéréochimie du C<sub>3</sub> de la strictosidine (**2**) et du vincoside (**136**), celle-ci a fait l'objet de nombreuses controverses dans la littérature (Figure 151).<sup>306</sup>

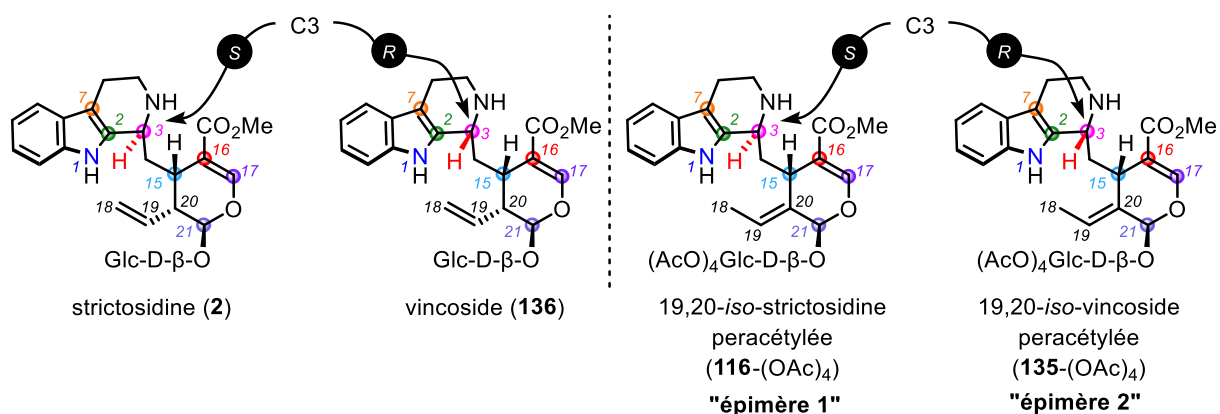


Figure 151 Difficulté d'attribution de la configuration du C<sub>3</sub>

<sup>304</sup> Johannes F. TREIMER et Meinhart H. ZENK, « Purification and Properties of Strictosidine Synthase, the Key Enzyme in Indole Alkaloid Formation », *European Journal of Biochemistry*, vol. 101, n° 1, 1979, p. 225-233.

<sup>305</sup> BATTERSBY et al., *op. cit.* (note 112).

<sup>306</sup> Ágnes PATTHY-LUKÁTS, László KÁROLYHÁZY, László F. SZABÓ et Benjamin PODÁNYI, « First Direct and Detailed Stereochemical Analysis of Strictosidine », *Journal of Natural Products*, vol. 60, n° 2, février 1997, p. 69-75 ; Ágnes PATTHY-LUKÁTS, Ákos KOCSIS, László F. SZABÓ et B. PODÁNYI, « Configurative Correlation and Conformational Analysis of Strictosidine and Vincoside Derivatives », *Journal of Natural Products*, vol. 62, n° 11, 1 novembre 1999, p. 1492-1499.



## Chapitre 5 – Hémisynthèse de la geissoschizine

La configuration du C3 ne pouvant être attribuée avec certitude par les corrélations NOESY, il a été décidé d'hydrolyser la liaison osidique sur un des deux épimères afin d'obtenir la formation de l'aglycone-(**116**), en équilibre avec sa forme ouverte « énoalaldéhyde ». Après fermeture du cycle D selon la réactivité de la Figure 129, les corrélations NOESY observées avec H-3 permettent indirectement d'établir la configuration de son précurseur ouvert (**116**-(OAc)<sub>4</sub>). Le résultat de l'hydrolyse de la liaison osidique est illustré dans la Figure 152.

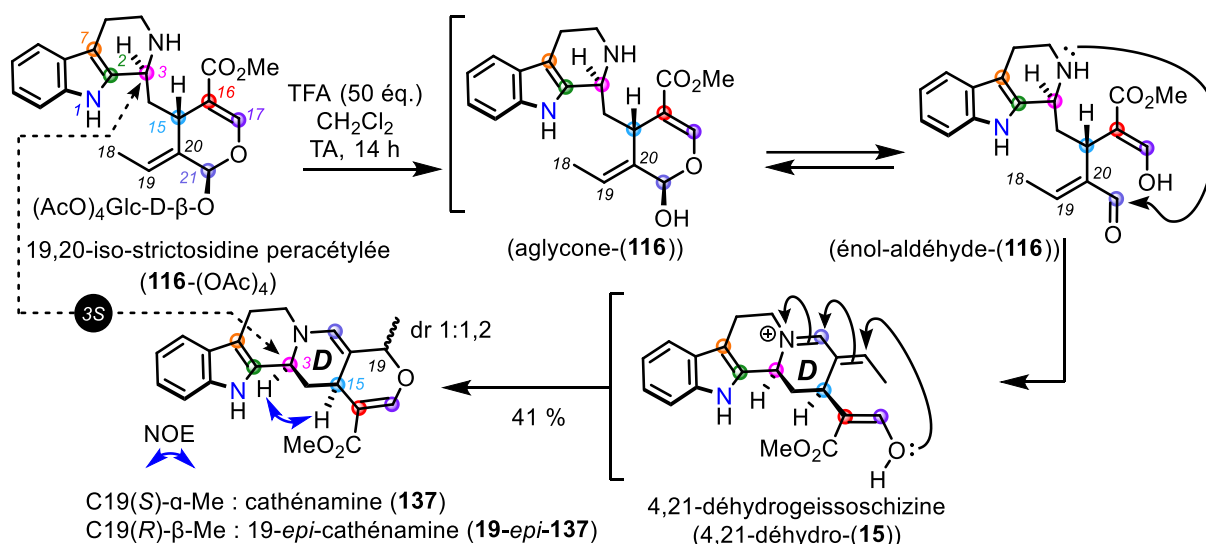


Figure 152 Synthèse de la cathénamine et de la 19-épi-cathénamine à partir de la 19,20-iso-strictosidine peracétylée

En présence de TFA en excès, l'hydrolyse de la liaison osidique a permis d'obtenir la cathénamine (**137**) en mélange avec un isomère, la 19-épi-cathénamine (**19-épi-137**), avec un rendement de 41 % et un ratio diastéréoisomérique de 1 :1,2. La configuration du C<sub>15</sub> étant connue, une orientation  $\alpha$  a pu être déterminée pour le H<sub>3</sub>, impliquant une configuration C<sub>3</sub>S pour « l'épimère 1 » (le plus apolaire, tache bleu turquoise sur l'image de la Figure 149 Photographie d'une CCM présentant les différents acides utilisés pour la réaction de Pictet-Spengler). Une configuration C<sub>3</sub>R a donc été attribuée à « l'épimère 2 » (le plus polaire, tache bleu foncé) : le 19,20-iso-vincoside peracétylé (**135**-(OAc)<sub>4</sub>).

Concernant le mécanisme de la réaction, nous avons proposé qu'après la formation de la 4,21-déhydrogeissoschizine (4,21-déhydro-**15**), l'accepteur de Michael, constitué de l'iminium conjugué avec l'éthylidène, subisse une attaque 1,4 de l'oxygène énoalique. Ce mécanisme

## Chapitre 5 – Hémissynthèse de la geissoschizine

avait été proposé par Husson et Kan-Fan<sup>307</sup> ainsi que Zenk et coll.<sup>308</sup> dans leurs travaux portant sur l'étude de la 4,21-déhydrogeissoschizine (4,21-déhydro-**15**), précurseur biosynthétique de la cathénamine (**137**) et de la 19-*epi*-cathénamine (19-*epi*-**137**).

L'obtention de la cathénamine (**137**) confirme l'existence de la (4,21-déhydro-**15**) en tant qu'intermédiaire réactionnel. Ceci a validé la stratégie de synthèse que nous avons planifiée pour accéder à la geissoschizine (**15**). Ainsi, nous avons réalisé la première hémissynthèse énantiosélective de la cathénamine (**137**) et de la 19-*epi*-cathénamine (19-*epi*-**137**) à partir de l'(-)-oleuropéine (**21**), sans utilisation d'enzyme, et avec un rendement global de 6,4 % en six étapes.

Dans la littérature, de précédentes synthèses de la cathénamine (**137**) et de la 19-*epi*-cathénamine (19-*epi*-**137**) ont déjà été réalisées :

- Hémissynthèses de Stöckigt<sup>309</sup> et Brown et Leonard<sup>310</sup>, avec utilisation d'enzyme respectivement à partir de sécologanine (**110**) et de tryptamine, et de strictosidine (**2**).
- Synthèses racémiques de Martin<sup>311</sup> et Lounasmaa.<sup>312</sup>

Les temps de rétention très proches de ces deux composés en chromatographie sur colonne phase normale (SiO<sub>2</sub>) et phase inverse (C<sub>18</sub>) n'ont pas permis leur bonne séparation.

Suite à ce résultat, les objectifs sont de:

- 1) Réaliser la réaction de Pictet-Spengler de manière diastéréosélective
- 2) Réduire la 4,21-déhydrogeissoschizine (4,21-(**15**)) pour obtenir la geissoschizine (**15**).

---

<sup>307</sup> Christiane KAN-FAN et Henri-Philippe HUSSON, « Isolation and biomimetic conversion of 4,21-dehydrogeissoschizine », *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, vol. 0, n° 22, 1 janvier 1979, p. 1015-1016.

<sup>308</sup> Martina RUEFFER, Christiane KAN-FAN, Henri-Phillipe HUSSON, Joachim STÖCKIGT et Meinhard H. ZENK, « 4,21-Dehydrogeissoschizine, an intermediate in heteroyohimbine alkaloid biosynthesis », *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, n° 22, 1 janvier 1979, p. 1016-1018.

<sup>309</sup> STÖCKIGT, *op. cit.* (note 283).

<sup>310</sup> Richard T. BROWN et John LEONARD, « Biomimetic synthesis of cathenamine and 19-epicathenamine, key intermediates to heteroyohimbine alkaloids », *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, n° 20, 1 janvier 1979, p. 877-879.

<sup>311</sup> MARTIN et al., « A concise strategy for the syntheses of indole alkaloids of the heteroyohimboid and corynantheoid families. Total syntheses of (.+.)-tetrahydroalstonine, (.+.)-cathenamine and (.+.)-geissoschizine », *op. cit.* (note 238).

<sup>312</sup> Mauri LOUNASMAA, Reija JOKELA, Pirjo HANHINEN et Ulla ANTTILA, « Synthesis of (±)-Cathenamine and (±)-19-Epicathenamine, Isolated as Their C-21a-Cyano Derivatives », *HETEROCYCLES*, vol. 45, n° 4, 1997, p. 779.

## Chapitre 5 – Hémisynthèse de la geissoschizine

### 3. Pictet-Spengler diastéréosélective : catalyseurs de Jacobsen *et al.*

Afin d'optimiser l'étape impliquant la réaction de Pictet-Spengler, nous avons décidé de nous tourner vers l'utilisation de catalyseurs chiraux pour développer une approche diastéréosélective de cette transformation,<sup>313</sup> et plus particulièrement les urées et les thiourées développées par Jacobsen *et al.*<sup>314</sup> (Figure 153).

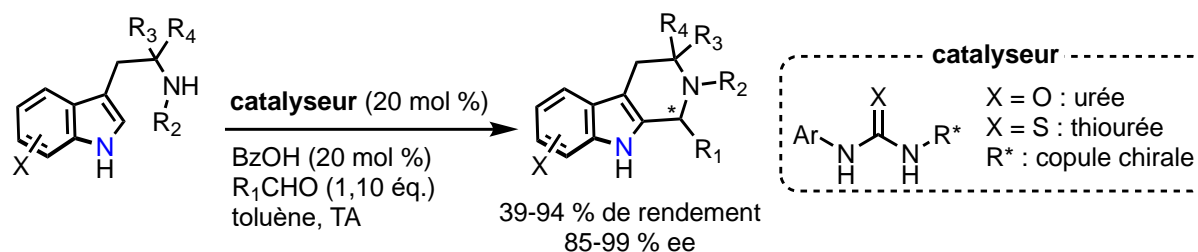


Figure 153 Méthode de Jacobsen *et al.* pour la synthèse diastéréosélective de tétrahydro- $\beta$ -carboline.

En effet, la méthode de Jacobsen *et al.* présente l'avantage de catalyser la réaction de Pictet-Spengler à partir de la tryptamine non modifiée (R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> =H), comparée à d'autres méthodes employant des dérivés chiraux de la tryptamine et/ou comportant des groupements directeurs.<sup>315</sup>

Notre choix s'est porté sur deux des catalyseurs développés par l'équipe de Jacobsen, associés aux meilleurs rendements et disponibles dans le commerce (Figure 154).

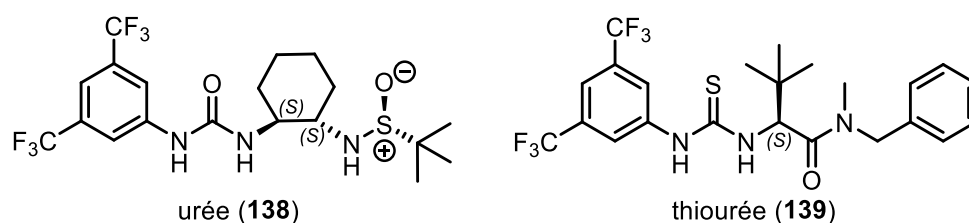


Figure 154 Catalyseurs de Jacobsen *et al.*

Au cours de l'optimisation de la réaction, le meilleur rendement a été obtenu avec la thiourée (**139**), dans les conditions présentées dans la Figure 155.

<sup>313</sup> Nicolas GLINSKY-OLIVIER et Xavier GUINCHARD, « Enantioselective Catalytic Methods for the Elaboration of Chiral Tetrahydro- $\beta$ -carbolines and Related Scaffolds », *Synthesis*, vol. 49, n° 12, juin 2017, p. 2605-2620.

<sup>314</sup> Rebekka S. KLAUSEN et Eric N. JACOBSEN, « Weak Brønsted Acid–Thiourea Co-catalysis: Enantioselective, Catalytic Protio-Pictet–Spengler Reactions », *Organic Letters*, vol. 11, n° 4, 19 février 2009, p. 887-890 ; Rebekka S. KLAUSEN, C. Rose KENNEDY, Alan M. HYDE et Eric N. JACOBSEN, « Chiral Thioureas Promote Enantioselective Pictet–Spengler Cyclization by Stabilizing Every Intermediate and Transition State in the Carboxylic Acid-Catalyzed Reaction », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 139, n° 35, 6 septembre 2017, p. 12299-12309.

<sup>315</sup> GLINSKY-OLIVIER et GUINCHARD, *op. cit.* (note 311).

## Chapitre 5 – Hémisynthèse de la geissoschizine

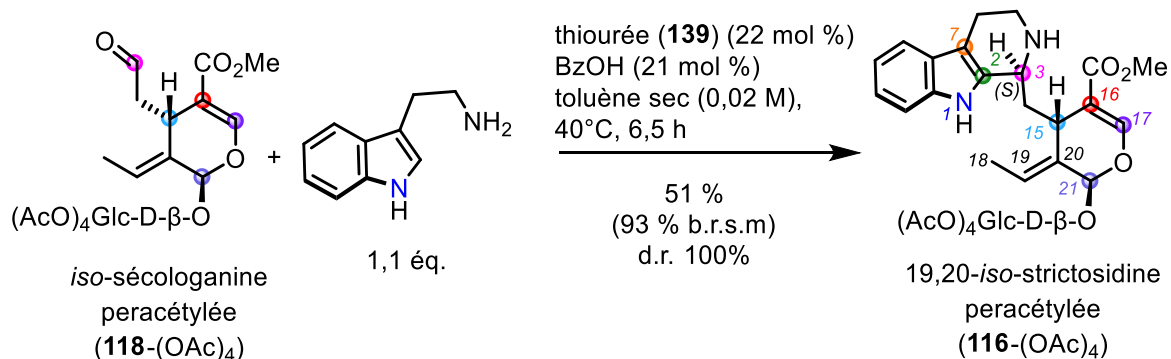


Figure 155 Conditions optimisées pour la réaction de Pictet-Spengler diastéréosélective

Avec la thiourée (**139**), il a été possible d'obtenir la 19,20-iso-strictosidine peracétylée (**116-(OAc)<sub>4</sub>**) avec un rendement de 51 % (93 % b.r.s.m) et un ratio diastéréoisomérique de 100 %. Durant les essais d'optimisation, il est ressorti que l'augmentation de la température était délétère vis-à-vis du rendement et de la sélectivité de la réaction. En effet, la formation du produit secondaire (**140-(OAc)<sub>4</sub>**) a été observée (Figure 156).

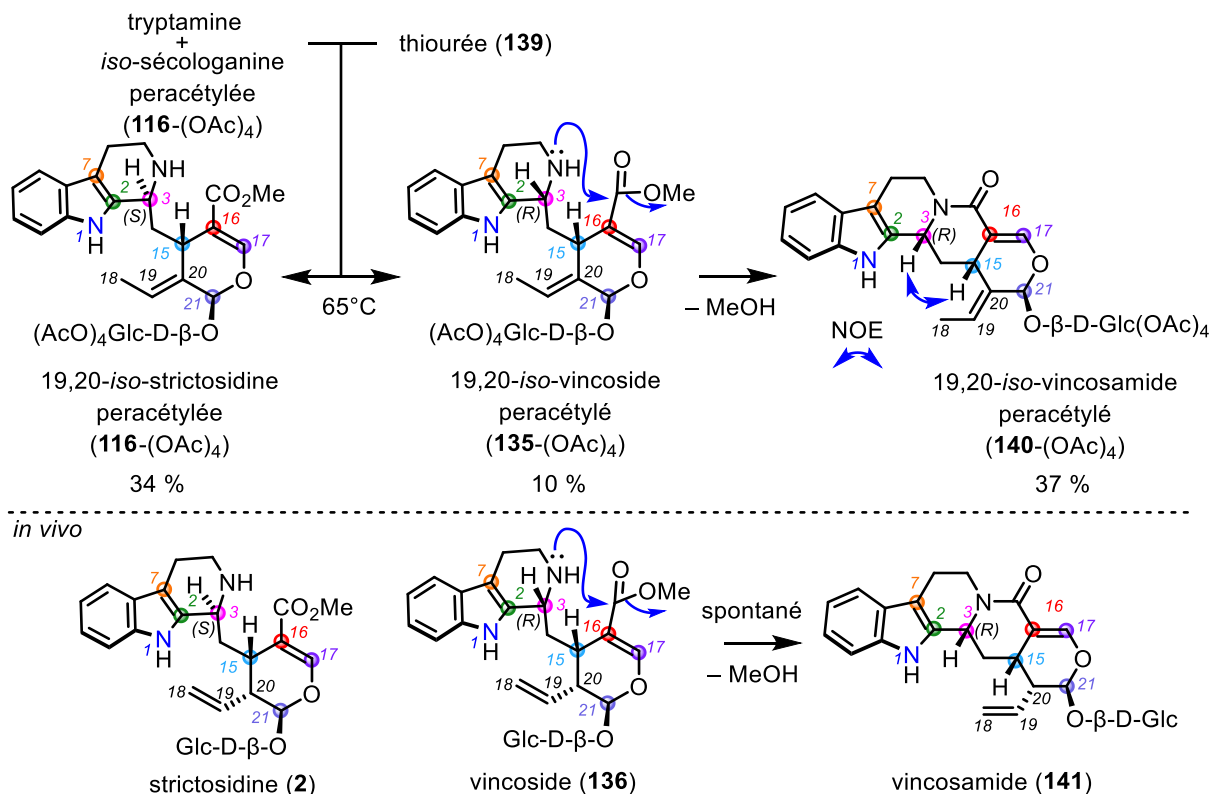


Figure 156 Formation du 19,20-iso-vincosamide peracétylé par augmentation de la température

Ces résultats corroborent les observations de Battersby *et al.*<sup>316</sup> concernant la stabilité du vincoside (**136**). En effet, Battersby *et al.* ont décrit le vincoside (**136**) comme étant instable,

<sup>316</sup> BATTERSBY *et al.*, *op. cit.* (note 112).

## Chapitre 5 – Hémisynthèse de la geissoschizine

subissant une lactamisation pour former le vincosamide (**141**). Le lactame **140** non protégé sur le sucre n'a jamais été retrouvé dans la nature. Les similitudes entre cette molécule et le vincosamide (**141**) peuvent laisser penser qu'une telle molécule pourrait exister sans avoir été décrite jusqu'à présent. Les corrélations NOESY ont permis d'établir une configuration C3R, confirmant ainsi de façon indirecte la configuration C3R du 19,20-*iso*-vincoside peracétylé (**135**-(OAc)<sub>4</sub>). Dans les conditions non diastéréosélectives (catalyse au TFA), la lactamisation du 19,20-*iso*-vincoside peracétylé (**135**-(OAc)<sub>4</sub>) n'a pas été observée. Nous proposons donc, qu'associée à une élévation de la température du milieu réactionnel, cette lactamisation soit catalysée par la thiourée (**139**). Le rôle éventuel de l'acide benzoïque dans cette réaction n'est pas connu.

Il a également été observé qu'une augmentation de la concentration du milieu réactionnel engendrait une baisse du rendement, ainsi que la formation du lactame (**140**). Les différentes conditions testées pour la réaction de Pictet-Spengler diastéréosélective sont présentées dans les parties expérimentales, dans la patrie débutant p. 302. La thiourée (**139**) donnant des résultats satisfaisants, nous avons choisi de la synthétiser en suivant le protocole de Jacobsen *et al.*<sup>317</sup>

### 6. Vers la synthèse de la geissoschizine au départ de l'*iso*-strictosidine peracétylée

L'accès à la 19,20-*iso*-strictosidine peracétylée (**116**-(OAc)<sub>4</sub>) nous a ensuite permis de considérer la dernière étape vers l'obtention de la geissoschizine (**15**) (Figure 157).

---

<sup>317</sup> KLAUSEN et JACOBSEN, *op. cit.* (note 312).

## Chapitre 5 – Hémisynthèse de la geissoschizine

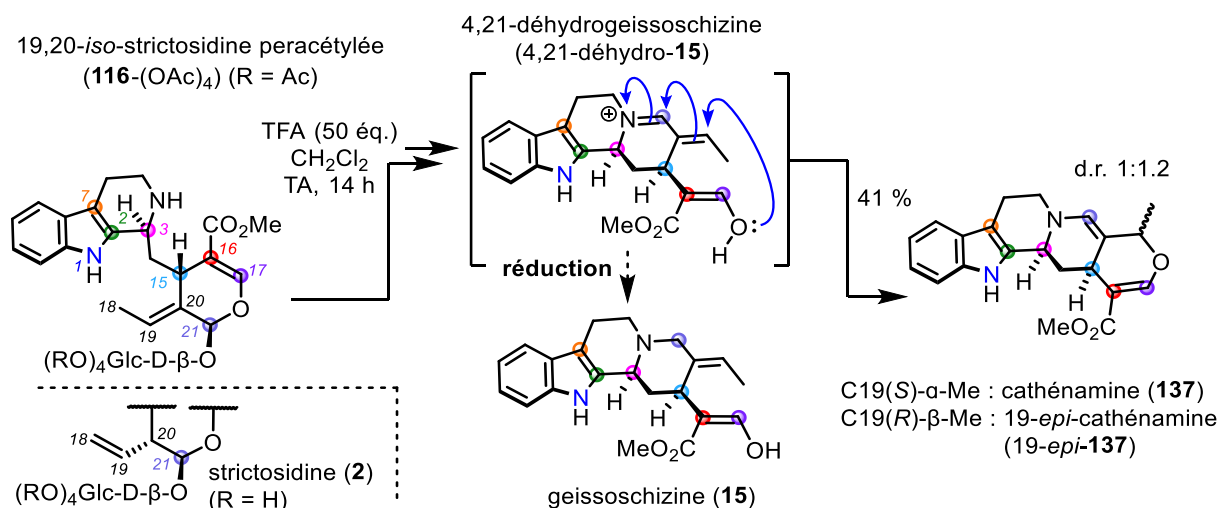


Figure 157 Réduction de la 4,21-déhydrogeissoschizine en geissoschizine

Comme nous l'avons vu plus haut, la cathénamine (**137**) a été obtenue à partir de la 19,20-*iso*-strictosidine peracétylée (**116**-(OAc)<sub>4</sub>) dans le dichlorométhane en présence de TFA. Cela implique l'existence de la 4,21-déhydrogeissoschizine (4,21-déhydro-**15**) dans la séquence réactionnelle. En effet, cet iminium (4,21-déhydro-**15**) est connu comme étant l'intermédiaire rapidement formé après l'hydrolyse de la liaison osidique de la strictosidine (**2**) dans la biosynthèse de la cathénamine (**137**).<sup>318</sup> Dans cette partie, les tentatives de réduction de l'iminium (4,21-déhydro-**15**) *in situ* seront développées.

### 1. Tentative de réduction par une séquence en une étape

Comme première stratégie, nous avons envisagé de former la 4,21-déhydrogeissoschizine (4,21-déhydro-**15**) et de simultanément la réduire dans le milieu réactionnel.

#### 1. Essais de réduction par l'acide formique

L'utilisation de l'acide formique pour réduire les imines est connue dans la littérature,<sup>319</sup> et notamment sur des systèmes de type quinolizidine (**142**) (Figure 158).<sup>320</sup> Deux mécanismes

<sup>318</sup> RUEFFER et al., *op. cit.* (note 306) ; KAN-FAN et HUSSON, *op. cit.* (note 305) ; E. O'CONNOR et J. MARESH, *op. cit.* (note 87).

<sup>319</sup> Harry W. GIBSON, « Chemistry of formic acid and its simple derivatives », *Chemical Reviews*, vol. 69, n° 5, 1 octobre 1969, American Chemical Society, p. 673-692.

<sup>320</sup> Nelson J. LEONARD et Ronald R. SAUERS, « Unsaturated Amines. XI. The Course of Formic Acid Reduction of Enamines », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 79, n° 23, 1 décembre 1957, p. 6210-6214.

## Chapitre 5 – Hémisynthèse de la geissoschizine

ont été proposés pour cette réduction : un mécanisme ionique<sup>321</sup> et un mécanisme radicalaire.<sup>322</sup>

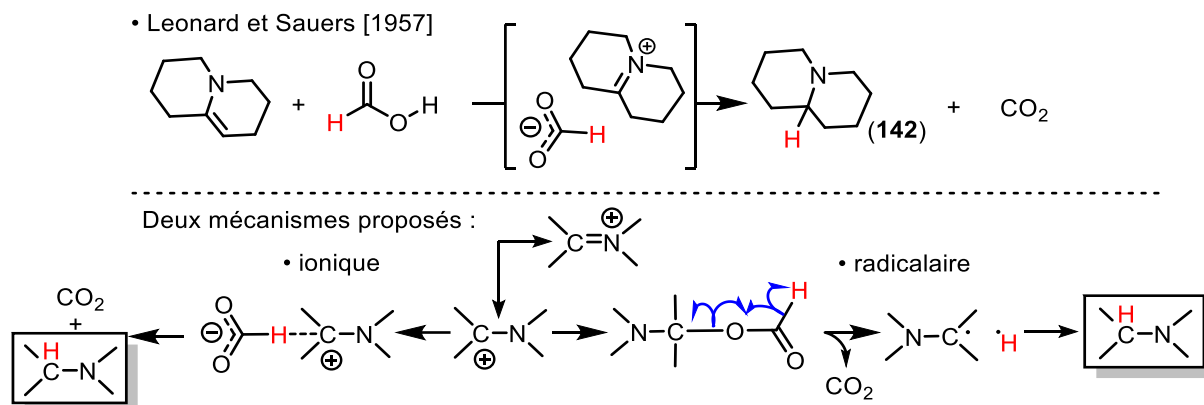


Figure 158 Réduction d'imine et d'iminium par l'acide formique

Dans le cas de la synthèse de la geissoschizine (**15**) à partir de la 19,20-*iso*-strictosidine peracétylée (**116**-(OAc)<sub>4</sub>), l'utilisation d'acide formique présente un double intérêt : 1) il permet l'hydrolyse de la liaison osidique et 2) la réduction de l'iminium (Figure 159).

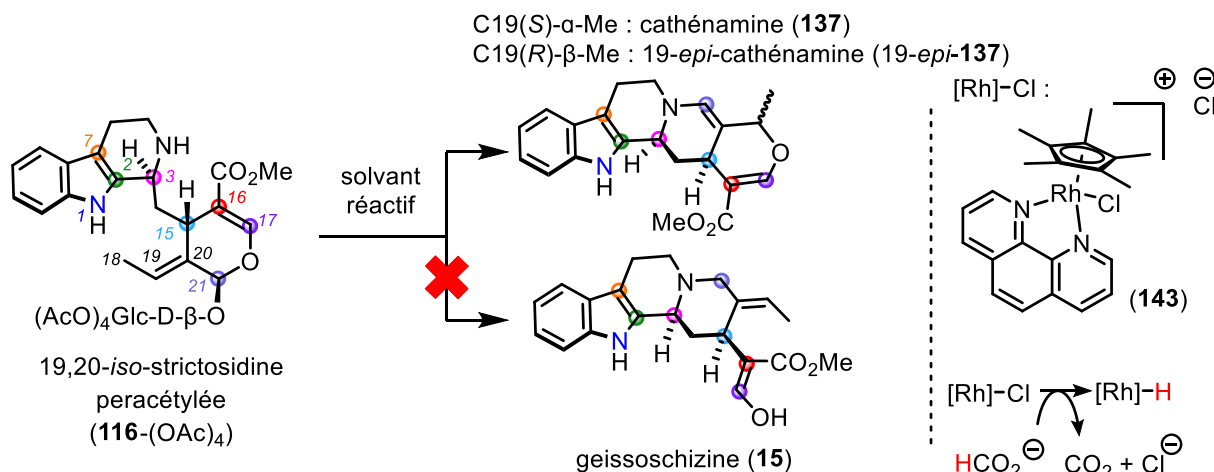


Figure 159 Essais de réduction avec l'acide formique

Les résultats des essais d'hydrolyse et de réduction sont présentés dans le Tableau 9 :

Tableau 9 Conditions de réduction avec l'acide formique

Entrée	Solvant	Réactif	Température	Durée	Produit(s) <sup>a</sup>
1	HCOOH	HCOOH	60° C	1,5 h 5 j	Cathénamines

<sup>321</sup> GIBSON, *op. cit.* (note 317).

<sup>322</sup> A. LUKASIEWICZ, « A study of the mechanism of certain chemical reactions—I: The mechanism of the leuckart-wallach reaction and of the reduction of schiff bases by formic acid », *Tetrahedron*, vol. 19, n° 11, 1 janvier 1963, p. 1789-1799 ; Roberto BIANCHINI, Claudia FORTE, Giuseppe MUSUMARRA, Calogero PINZINO et Caterina SERGI, « Spectroscopic evidence of a free-radical mechanism in the reduction of Schiff bases by formic acid », *Tetrahedron*, vol. 53, n° 20, 19 mai 1997, p. 6907-6916.

## Chapitre 5 – Hémisynthèse de la geissoschizine

					Cathénamines + mélange complexe
2	HCOOH	HCOOH	Reflux ( $\approx 110^\circ \text{C}$ )	1,5 h	Cathénamines
				4,5 h	Cathénamines + mélange complexe
3	HCOOH/H <sub>2</sub> O (4 : 1)	[Rh]-Cl (0,5 éq.)	60° C	5 j	Cathénamines + un composé inconnu ( <b>144</b> ) avec $m/z$ 353

<sup>a</sup>Le suivi de la réaction a été fait par analyse LC-MS, les temps de rétention de la cathénamine (**137**), de la 19-*epi*-cathénamine (19-*epi*-**137**) et de la geissoschizine (**15**) étant connus.

Avec l'acide formique comme seul réactif, la cathénamine (**137**) et la 19-*epi*-cathénamine (19-*epi*-**137**) ont été obtenues au bout de 1,5 heure, puis semblent s'être dégradées avec un temps de réaction plus long. L'utilisation du catalyseur (**143**) employé par Süß-Fink *et al.*<sup>323</sup> pour la réduction de NAD<sup>+</sup> en NADH dans l'eau a permis la formation d'un produit (**144**) ayant un ratio  $m/z$  de 353 ((+)-ESI-MS), comme la geissoschizine (**15**). Cependant, son temps de rétention était supérieur à celui de la geissoschizine (**15**) par chromatographie phase inverse C<sub>18</sub>, suggérant un composé différent et moins polaire. Ce composé (**144**) n'a pas été isolé en quantité assez importante pour permettre son identification. Néanmoins, les spectres RMN <sup>1</sup>H révèlent un système de spin -CH-CH<sub>3</sub>, avec  $\delta_{\text{H}}$  de 4,37 ppm (quadruplet,  $J = 6,7$  Hz) et  $\delta_{\text{CH}_3}$  de 1,35 ppm (doublet,  $J = 6,7$  Hz) laisse supposer qu'il s'agit d'une structure réduite, plus proche de celle de la cathénamine (**137**) que de la geissoschizine (**15**) (Figure 160).

• <sup>1</sup>H NMR dans le CDCl<sub>3</sub>

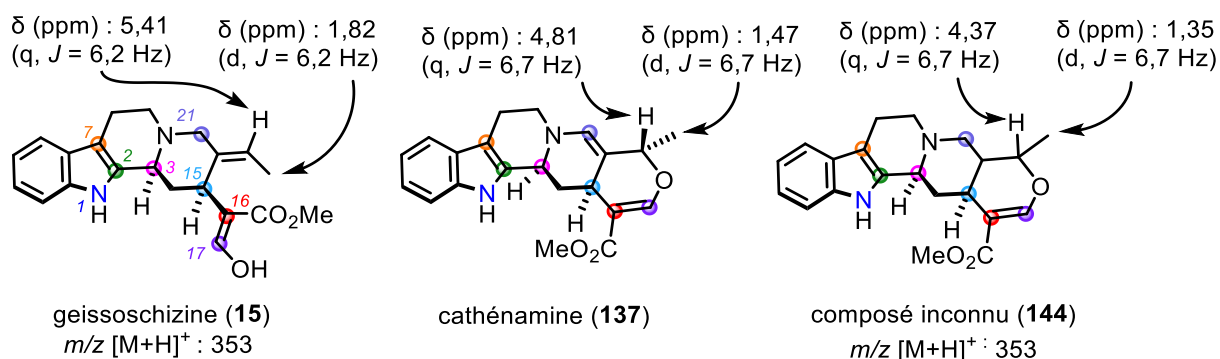


Figure 160 Formation d'un composé inconnu avec un ratio  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> de 353

<sup>323</sup> Jérôme CANIVET, Georg SÜSS-FINK et Petr ŠTĚPNIČKA, « Water-Soluble Phenanthroline Complexes of Rhodium, Iridium and Ruthenium for the Regeneration of NADH in the Enzymatic Reduction of Ketones », *European Journal of Inorganic Chemistry*, vol. 2007, p. 4736-4742.



## Chapitre 5 – Hémisynthèse de la geissoschizine

Pour expliquer la formation de ce composé inconnu, nous avons proposé le mécanisme présenté dans la Figure 161.

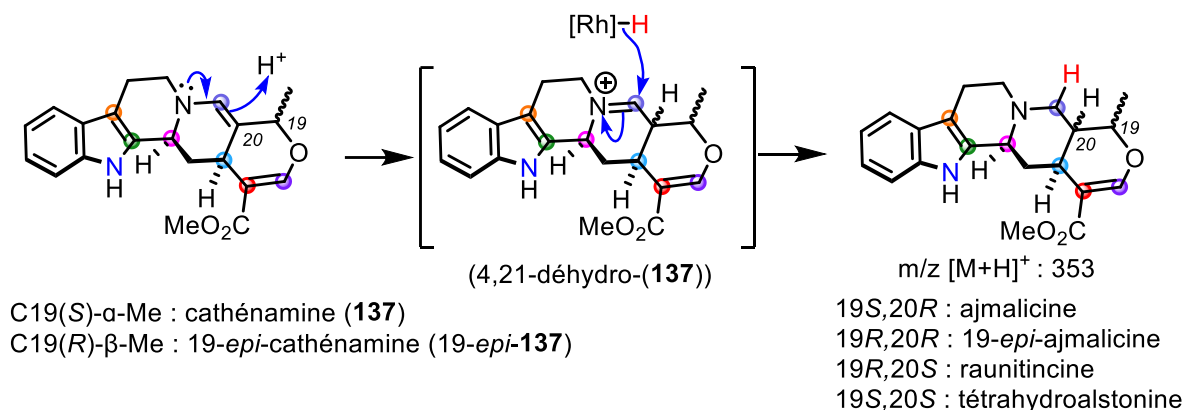


Figure 161 Protonation de l'énamine et réduction par transfert d'hydrure

Les conditions acides du milieu réactionnel entraînent la formation d'un équilibre entre les formes énamine de (**137**) et (19-*epi*-**137**), et l'iminium (4,21-déhydro-(**137**)). Celui-ci subit ensuite une réduction par transfert d'hydrure depuis le catalyseur (**143**). La geissoschizine (**15**) n'ayant pas été obtenue ainsi, les essais d'optimisation utilisant le catalyseur (**143**) n'ont pas été poursuivis.

### 2. Essai de réduction par l'ester de Hantzsch

L'utilisation par le vivant de co-facteurs à dihydropyridine comme le nicotinamide adénine dinucléotide (NADH) permet la réduction d'imines.<sup>324</sup> L'ester de Hantzsch (**145**) présentant une structure à motif dihydropyridine, son utilisation pour la réduction d'imine par transfert d'hydrure a déjà fait l'objet de publication dans la littérature.<sup>325</sup>

Pour cela, l'utilisation de l'ester de Hantzsch (**145**) pour la réduction de la 4,21-déhydrogeissoschizine (4,21-déhydro-(**15**)) a été envisagée. De la même façon que dans la partie précédente, des conditions en présence d'acide formique ont été utilisées pour hydrolyser la liaison osidique de (**116**-(OAc)<sub>4</sub>) (Figure 162).

<sup>324</sup> Werner HUMMEL et Maria-Regina KULA, « Dehydrogenases for the synthesis of chiral compounds », in P. CHRISTEN et E. HOFMANN (dirs.), *EJB Reviews* 1989, Berlin, Heidelberg : Springer, 1989 (*EJB Reviews*), p. 85-97. URL : [https://doi.org/10.1007/978-3-642-75189-9\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-642-75189-9_6). Consulté le 22 novembre 2020.

<sup>325</sup> Shu-Li YOU, « Recent Developments in Asymmetric Transfer Hydrogenation with Hantzsch Esters: A Biomimetic Approach », *Chemistry – An Asian Journal*, vol. 2, n° 7, 2007, p. 820-827 ; Chao ZHENG et Shu-Li YOU, « Transfer hydrogenation with Hantzsch esters and related organic hydride donors », *Chemical Society Reviews*, vol. 41, n° 6, 2012, Royal Society of Chemistry, p. 2498-2518.

## Chapitre 5 – Hémisynthèse de la geissoschizine

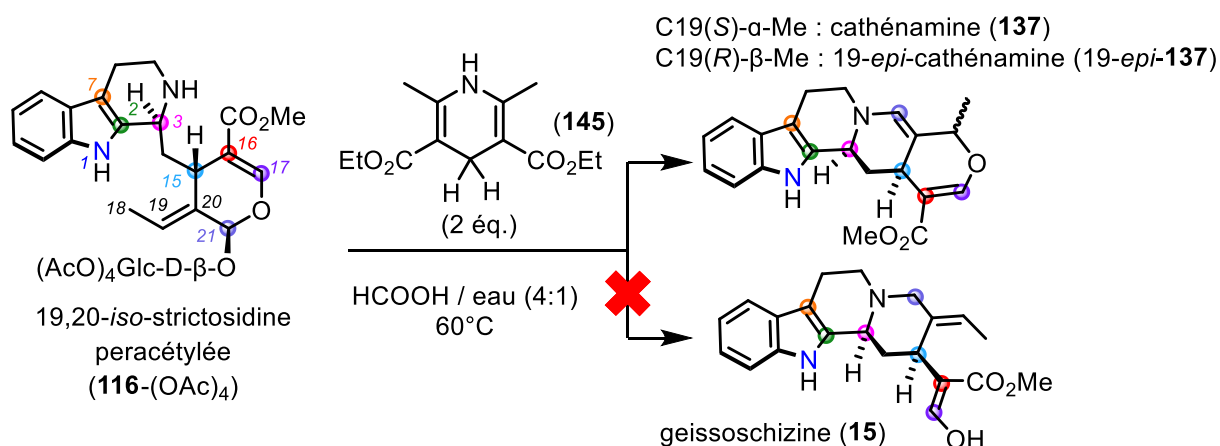


Figure 162 Essai de réduction avec l'ester de Hantzsch

Après 1,5 heure, un prélèvement du milieu réactionnel analysé en LC-MS a permis de montrer la formation de cathénamine (**137**) et de 19-*epi*-cathénamine (19-*epi*-**137**), et aucun composé présentant un ratio  $m/z$  de 353 ((+)-ESI-MS) n'a été observé. Les essais utilisant l'ester de Hantzsch (**145**) n'ont pas été poursuivis.

Dans les conditions utilisant l'acide formique à 60°C, la formation rapide de la cathénamine (**137**) et de la 19-*epi*-cathénamine (19-*epi*-**137**) ne laisse pas envisager, en une étape, la possibilité d'hydrolyser la liaison osidique de la 19,20-*iso*-strictosidine peracétylée (**116**-(OAc)<sub>4</sub>) et de réduire la 4,21-déhydrogeissoschizine (4,21-déhydro-**15**) *in situ*. Une seconde stratégie basée sur une séquence en deux étapes a été envisagée et sera présentée dans la partie suivante.

### i. Tentative de réduction par une séquence en deux étapes

Dans cette partie seront présentées les tentatives de réduction de la 4,21-déhydrogeissoschizine (4,21-déhydro-**15**) en deux étapes : 1) isolement de la 4,21-déhydrogeissoschizine (4,21-déhydro-**15**) et 2) sa réduction (Figure 163).

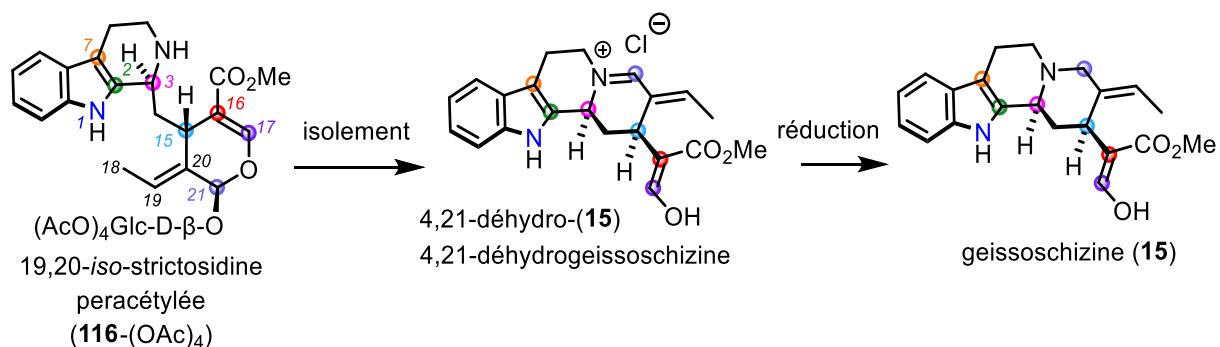


Figure 163 Stratégie de réduction en deux étapes

## Chapitre 5 – Hémisynthèse de la geissoschizine

Jusqu'à aujourd'hui, l'isolement de la 4,21-déhydrogeissoschizine (4,21-déhydro-**15**) n'a fait que d'une publication dans la littérature. En 1979, Husson et Kan-Fan<sup>326</sup> ont rapporté son isolement au cours de l'extraction des feuilles de *Timonius eximius* (Baill.) Schltr. (anciennement *Guettarda eximia* Baill., Rubiaceae) avec un rendement massique de 3,45 g par kg de feuilles séchées. Les chercheurs ont extrait les feuilles de la plante par de l'eau basique (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 10 %) avant de procéder à une contre-extraction par l'éther éthylique. Après concentration, la phase d'éther a été extraite par une solution aqueuse acide (HCl 2 %). Après 12 heures à température ambiante, la 4,21-déhydrogeissoschizine (4,21-déhydro-**15**) a été récupérée sous forme de précipité dans la phase aqueuse. Ce schéma d'extraction n'exclut pas que la 4,21-déhydrogeissoschizine (4,21-déhydro-**15**) n'ait pas été nativement présente dans les feuilles de *T. eximius*. En effet, l'extraction de la strictosidine (**2**) suivie d'un traitement par une solution aqueuse d'HCl 2 % aurait pu conduire à l'hydrolyse de la liaison osidique, puis à la formation artéfactuelle de la 4,21-déhydrogeissoschizine (4,21-déhydro-**15**) sous forme de précipité (Figure 164).

• Husson et Kan-Fan [1979]

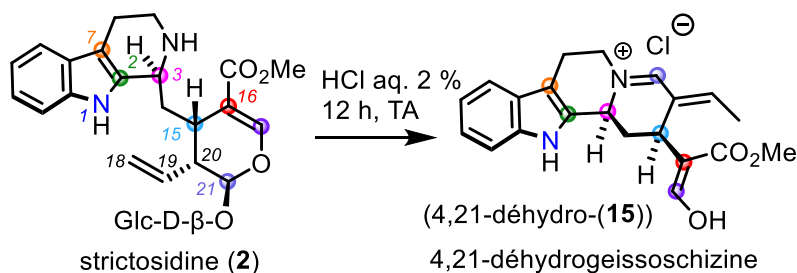


Figure 164 Formation du chlorure de 4,21-déhydrogeissoschizine à partir de strictosidine en milieu aqueux acide (HCl)

Partant de ce postulat, nous avons décidé de soumettre la 19,20-*iso*-strictosidine peracétylée (**116**-(OAc)<sub>4</sub>) à des conditions acides (HCl) pour tenter d'obtenir la 4,21-déhydrogeissoschizine (4,21-déhydro-**15**) sous forme de chlorure d'iminium.

### 3. Essais de formation de la 4,21-déhydrogeissoschizine dans l'éther éthylique

<sup>326</sup> KAN-FAN et HUSSON, *op. cit.* (note 305).

## Chapitre 5 – Hémisynthèse de la geissoschizine

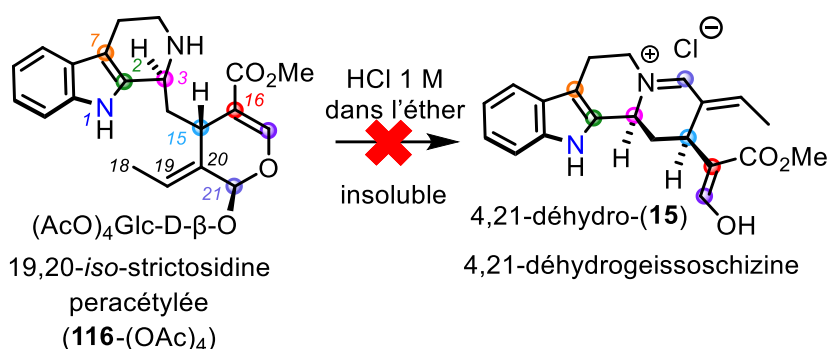


Figure 165 La 19,20-*iso*-strictosidine peracétylée est insoluble dans l'éther

La Figure 165 présente le résultat de l'essai de précipitation de la 4,21-déhydrogeissoschizine (4,21-déhydro-**15**) dans l'éther éthylique. Celle-ci n'a pas abouti car la 19,20-*iso*-strictosidine peracétylée (**116-(OAc)<sub>4</sub>**) s'est avérée être insoluble dans l'éther éthylique.

### 4. Essais de formation de la 4,21-déhydrogeissoschizine dans le THF

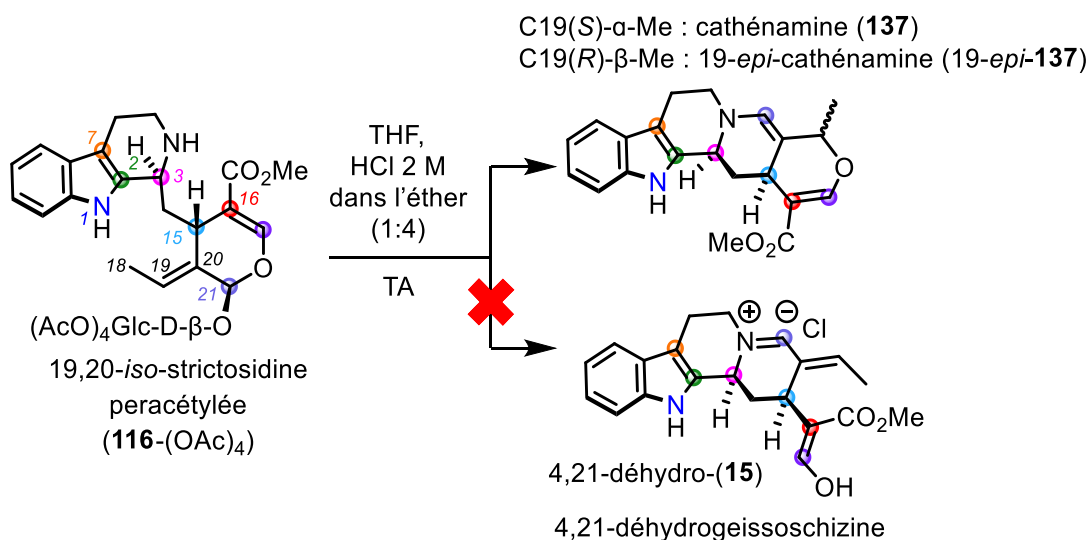


Figure 166 Essai de précipitation de la 4,21-déhydrogeissoschizine dans le THF en présence d'HCl dans l'éther

La Figure 166 présente le résultat de l'essai de précipitation de la 4,21-déhydrogeissoschizine (4,21-déhydro-**15**) dans le THF en présence d'HCl. La solubilisation préalable de la 19,20-*iso*-strictosidine peracétylée (**116-(OAc)<sub>4</sub>**) suivi par l'ajout régulier d'HCl 2 M dans l'éther a permis d'obtenir un précipité. Cependant, l'analyse de ce précipité en LC-MS a montré qu'il s'agissait de cathénamine (**137**) et de 19-*epi*-cathénamine (19-*epi*-**137**), et l'optimisation de ces conditions n'a pas été poursuivie.

## 7. Conclusion

Au cours de ce chapitre, différentes étapes de synthèse en vue d'obtenir la geissoschizine (**15**) ont été abordées. Un isomère de la strictosidine (**2**), la (-)-19,20-*epi*-strictosidine peracétylée (**116**-(OAc)<sub>4</sub>), a été synthétisé avec un rendement de 13 % (27 % b.r.s.m) sur cinq étapes à partir de l'(-)-oleuropéine (**21**), elle-même extraite des feuilles d'olivier avec un rendement massique de 130 g par kg de feuilles sèches. Cet isomère (**116**-(OAc)<sub>4</sub>) a été soumis à diverses conditions afin d'obtenir la geissoschizine (**15**) directement en une étape ou indirectement en deux étapes au travers de l'obtention la 4,21-déhydrogeissoschizine (4,21-déhydro-(**15**)), dont l'existence en tant qu'intermédiaire a été validée par la synthèse de la cathénamine (**137**). Cependant, les conditions testées n'ont pas encore abouti à la synthèse de la geissoschizine (**15**).

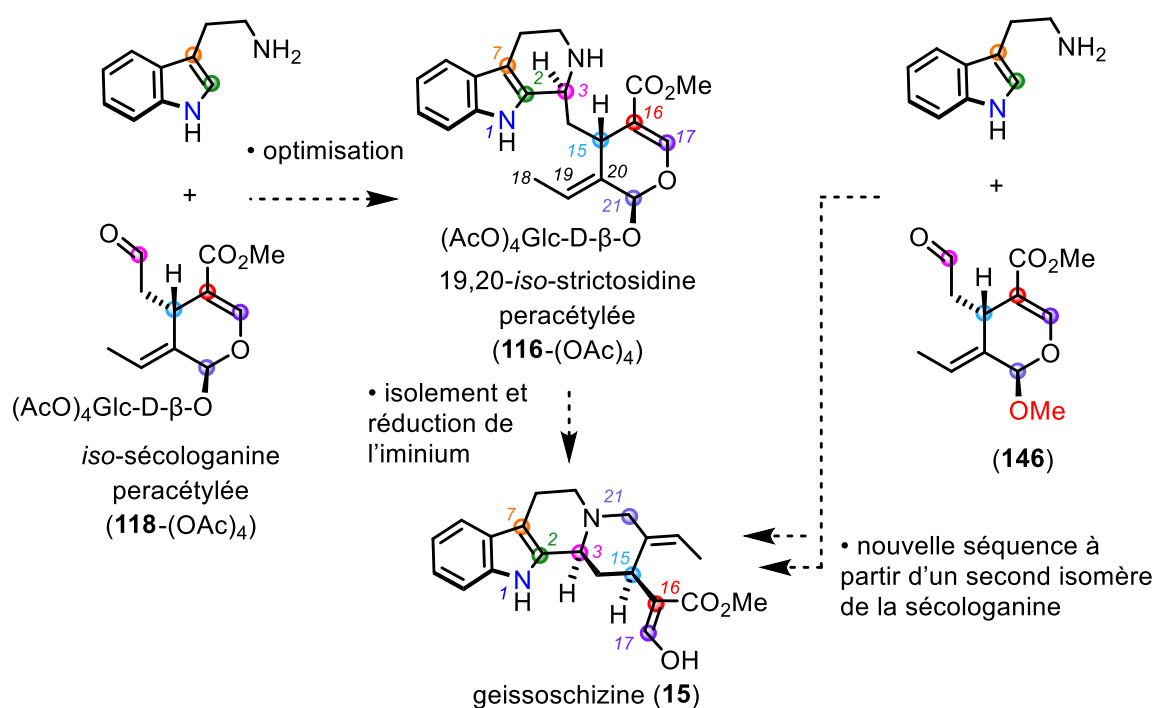


Figure 167 Points stratégiques à développer en vue d'obtenir la geissoschizine

Dans cette conclusion seront présentées les propositions (Figure 167) visant à améliorer le rendement de la (-)-19,20-*iso*-strictosidine peracétylée (**116**-(OAc)<sub>4</sub>), de nouvelles suggestions pour obtenir le chlorure de 4,21-déhydrogeissoschizine (4,21-déhydro-(**15**)), ainsi qu'une nouvelle stratégie de synthèse menant à un second analogue de la sécologanine (**146**), à partir duquel la geissoschizine (**15**) pourrait être obtenue.

## Chapitre 5 – Hémisynthèse de la geissoschizine

### 2. Optimisation de la réaction de Pictet-Spengler diastéréosélective

Durant les essais d'optimisation de la réaction de Pictet-Spengler diastéréosélective, un rendement optimal de 51 % (93 % b.r.s.m) a été obtenu pour la formation de 19,20-*iso*-strictosidine peracétylée (**118**-(OAc)<sub>4</sub>). Dans leur travail sur l'utilisation d'urées et de thiourées pour la catalyse asymétrique de la réaction de Pictet-Spengler,<sup>327</sup> Jacobsen et son équipe ont identifié un mécanisme responsable de la désactivation du catalyseur lors de la réaction (Figure 168).

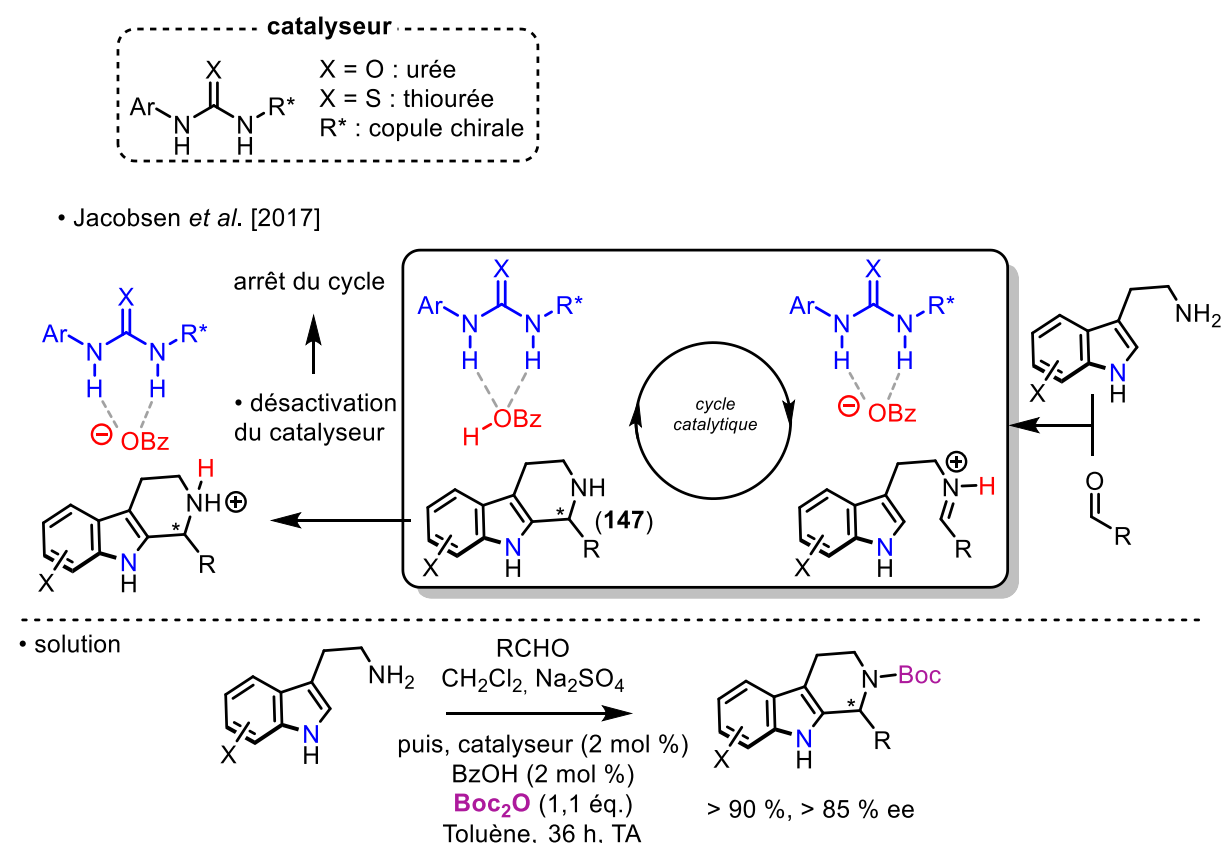


Figure 168 Désactivation du catalyseur par la tétrahydro- $\beta$ -carboline

Lors de la formation de la tétrahydro- $\beta$ -carboline **147**, celle-ci se protone et empêche la régénération de l'acide benzoïque, provoquant ainsi l'arrêt du cycle catalytique. Pour y remédier, les auteurs ont utilisé le Boc<sub>2</sub>O pour piéger l'imine formée *in situ*, et permettre la continuité du cycle catalytique.

Ainsi, suivre ce protocole de Jacobsen *et al.* et ajouter du Boc<sub>2</sub>O dans le milieu réactionnel permettrait en théorie d'obtenir un rendement supérieur à 51 % pour l'étape de la réaction

<sup>327</sup> KLAUSEN *et al.*, *op. cit.* (note 312).

## Chapitre 5 – Hémisynthèse de la geissoschizine

de Pictet-Spengler diastéréosélective pour former la 19,20-*iso*-strictosidine peracétylée (4-Boc-**116**-(OAc)<sub>4</sub>) comportant un groupement Boc sur l'azote aliphatique (Figure 169).

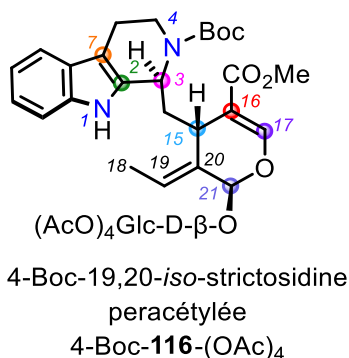


Figure 169 19,20-*epi*-strictosidine peracétylée

La déprotection du groupement Boc se faisant en milieu acide, cette amine (4-Boc-**116**-(OAc)<sub>4</sub>) protégée par le groupement Boc, pourra être engagée telle quelle dans l'étape d'hydrolyse de la liaison osidique, qui elle aussi se fait en conditions acides. La protection de l'azote aliphatique par un groupement Boc n'ajoute donc pas d'étape supplémentaire à notre hémisynthèse de la geissoschizine (**15**).

### 3. Accès à la geissoschizine

#### 1. Tentative de réduction par une séquence en deux étapes à basse température

Comme nous l'avons proposé au début de cette conclusion, l'hypothèse peut être faite selon laquelle la 4,21-déhydrogeissoschizine (4-déhydro-**15**) a été obtenue par Husson et Kan-Fan<sup>328</sup> à partir de strictosidine (**2**) en milieu aqueux acide (HCl) (Figure 170).

<sup>328</sup> KAN-FAN et HUSSON, *op. cit.* (note 305).

## Chapitre 5 – Hémisynthèse de la geissoschizine

• Husson et Kan-Fan [1979]

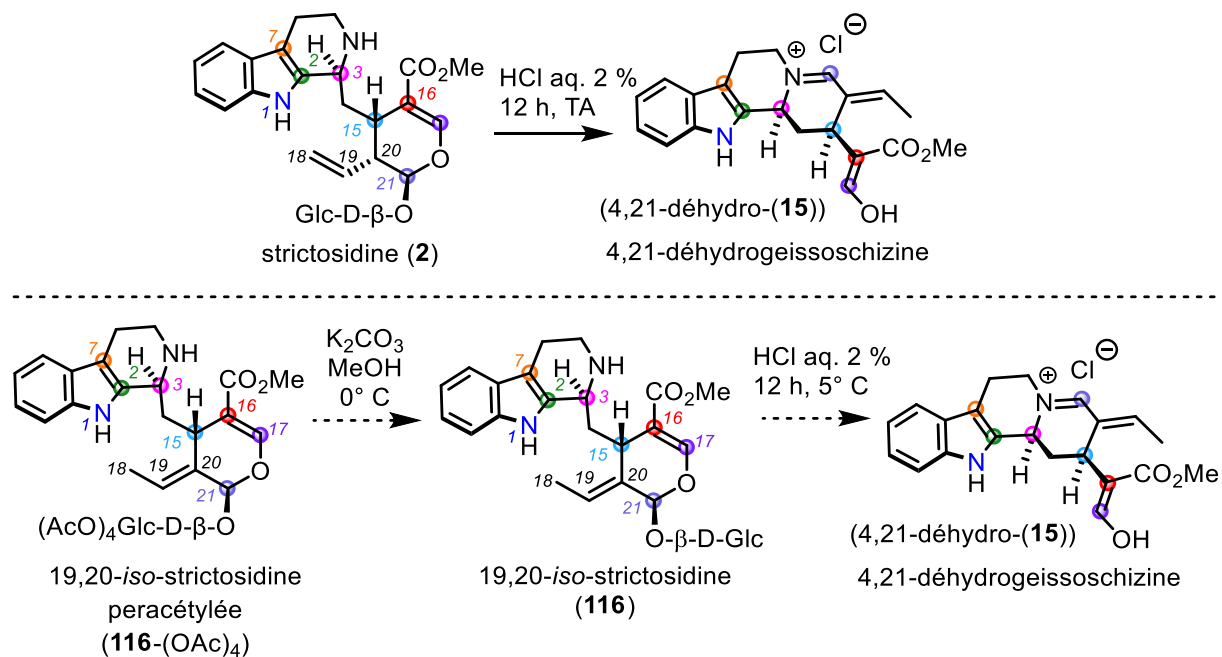


Figure 170 Propositions pour la synthèse de la 4,21-déhydrogeissoschizine après une étape de déprotection de sucre

Nous pourrions envisager qu'à la suite d'une étape de déprotection du sucre en présence de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans le méthanol,<sup>329</sup> la 19,20-*iso*-strictosidine (**116**) pourrait être obtenue. En suivant le mode opératoire de Husson et Kan-Fan,<sup>330</sup> l'hydrolyse de la liaison osidique de (**116**) dans une solution aqueuse d'HCl 2 % permettrait d'obtenir la 4,21-déhydrogeissoschizine (4-déhydro-**15**) sous forme de chlorure d'iminium. De plus, l'eau ayant une constante diélectrique<sup>331</sup> élevée (78,4 F.m<sup>-1</sup>), la 4,21-déhydrogeissoschizine (4-déhydro-**15**) sera davantage stabilisée sous forme de chlorure d'iminium car la dissociation des charges sera favorisée, contrairement aux solvants utilisés jusqu'à présent pour sa synthèse : dichlorométhane (8,93 F.m<sup>-1</sup>), éther (4,2 F.m<sup>-1</sup>), tétrahydrofurane (7,4 F.m<sup>-1</sup>). L'acide formique ayant également une constante diélectrique élevée (51,1 F.m<sup>-1</sup>), nous expliquons la formation favorisée de la cathénamine (**137**) par la température élevée du milieu réactionnel (de 60 °C à ≈ 115° C) dans nos conditions réactionnelles où l'acide formique est le solvant. Ainsi, nous proposons que la formation de la cathénamine (**137**) soit favorisée dans les solvants à constante diélectrique faible et à température élevée, contrairement à la 4,21

<sup>329</sup> SAKAMOTO et al., *op. cit.* (note 300).

<sup>330</sup> KAN-FAN et HUSSON, *op. cit.* (note 305).

<sup>331</sup> « SCRF | Gaussian.com », [s.d.]. URL : <http://gaussian.com/scrf/?tabid=7>. Consulté le 23 novembre 2020.



## Chapitre 5 – Hémisynthèse de la geissoschizine

déhydrogeissoschizine (4,21-déhydro-(**15**)) dont la formation serait favorisée dans les solvants à constante diélectrique élevée et à basse température.

### 2. Réduction de la 4,21-déhydrogeissoschizine

Pour réduire l'iminium de la 4,21-déhydrogeissoschizine (4-déhydro-**15**), plusieurs réducteurs de type donneurs d'hydrure seraient envisageables (Figure 171).

• <b>Hydruure de bore</b> : ex : NaBH(OAc) <sub>3</sub> ou NaBH <sub>3</sub> CN dans le MeOH à 0° C	• <b>Hydruure de silane</b> : ex : Et <sub>3</sub> SiH dans le MeOH à 0° C	• <b>Hydruure de sel de formiate</b> : ex : HCO <sub>2</sub> Na dans le MeOH à 0° C, en présence ou non de catalyseur [Rh]-Cl
--	--	--

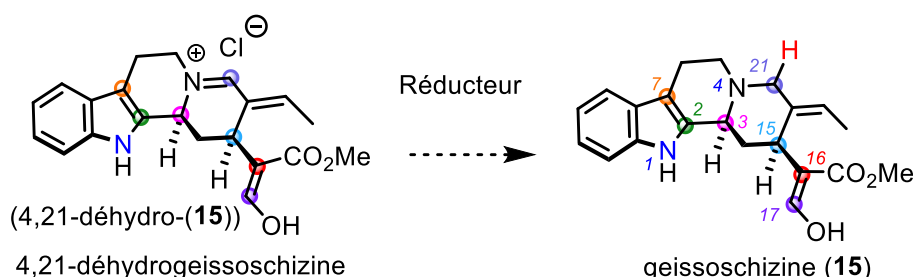


Figure 171 Propositions pour différents réducteurs pour la réduction de la 4,21 déhydrogeissoschizine à froid

Le choix de ces réducteurs peut s'expliquer par leur sélectivité plus ou moins importante pour la réduction de l'iminium plutôt que pour la réduction de l'énol.

Le choix du MeOH comme solvant se justifie par sa constante diélectrique relativement élevée (32,6 F.m<sup>-1</sup>) pour limiter théoriquement la formation de la cathénamine (**137**) (non chargée) par addition de Michael de l'oxygène énolique sur l'iminium  $\alpha,\beta$ -insaturé. Ce solvant est également facilement éliminable par évaporation. L'utilisation de l'isopropanol hexafluoré (HFIP) pourrait également servir d'alternative. Concernant la température, opérer à basse température (ex : 0° C) permettrait de limiter la formation de cathénamine (**137**), ainsi que la réaction parasite de réduction du groupement énone en alcool  $\alpha,\beta$ -saturé.

### 4. Une stratégie alternative pour l'hémisynthèse de la geissoschizine

Afin d'obtenir la geissoschizine (**15**), nous avons proposé une voie alternative dont quelques résultats préliminaires sont présentés dans la Figure 172.

## Chapitre 5 – Hémisynthèse de la geissoschizine

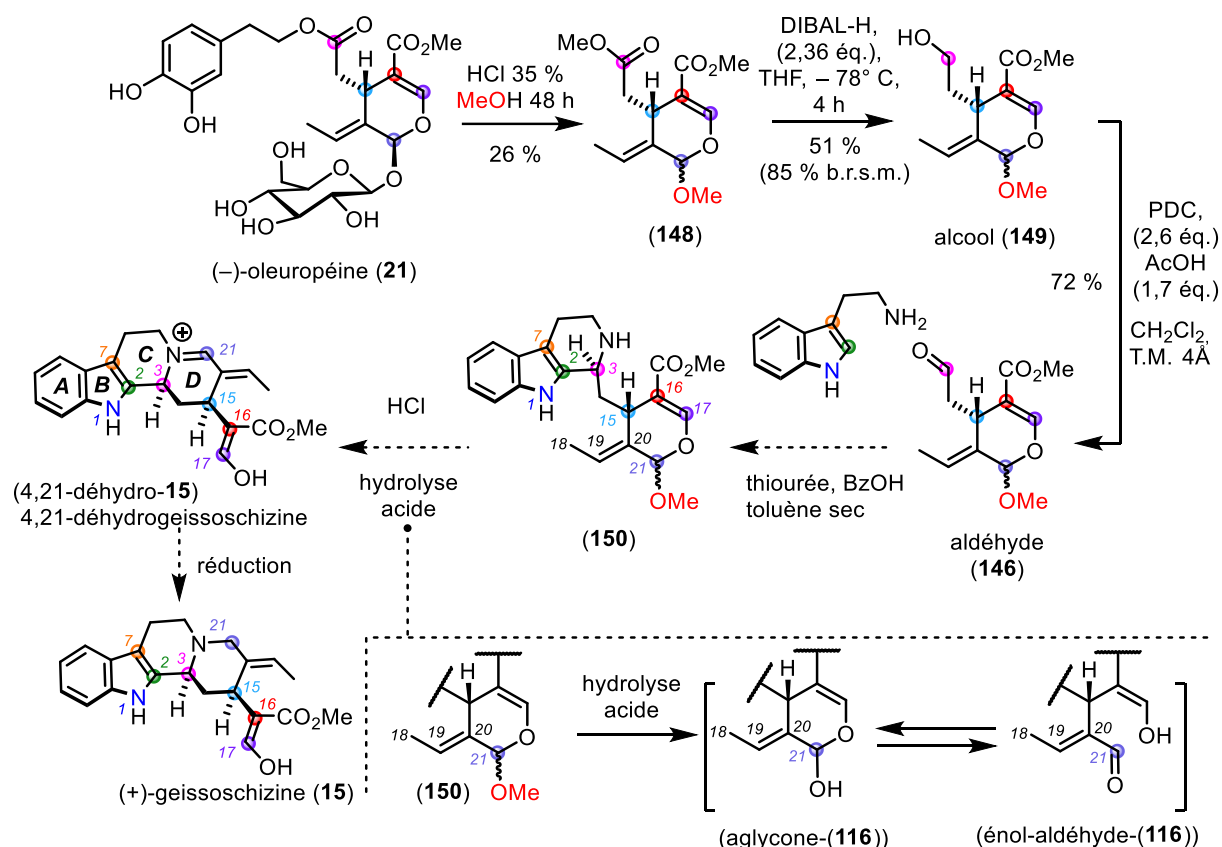


Figure 172 Une voie alternative pour la synthèse de la geissoschizine

Cette stratégie est légèrement différente de celle présentée au début de ce chapitre. La saponification de l'oleuropéine (**21**) a été remplacée par une transestérification par le méthanol en présence d'acide chlorhydrique. De manière concomitante, la liaison osidique est méthanolysée, formant en une étape le synthon (**148**). Ceci nous permet de nous affranchir de l'étape d'acétylation du sucre. Dès cette étape, seul l'enchaînement carboné qui nous est utile dans l'oleuropéine (**21**) est conservé. Ensuite, une réduction sélective en alcool du diester (**148**) en présence de DIBAL-H dans le THF et une oxydation de l'alcool (**149**) donnent accès à l'aldéhyde (**146**), obtenu à partir de l'(-)-oleuropéine (**21**) avec un rendement total de 10 % sur trois étapes. Au cours de la mise au point de cette hémisynthèse, une épimérisation du carbone portant le groupement méthoxyle a été observée et peut être expliquée par l'ouverture/fermeture de l'acétal. Cette épimérisation n'a pas de conséquence sur la diastéréosélectivité de la synthèse car le groupement méthoxyle sera hydrolysé ultérieurement pour former l'aglycone-**116**, en équilibre avec la forme « énol-aldéhyde » (énol-aldéhyde-**116**), qui subira l'attaque nucléophile de l'azote aliphatique lors de la fermeture du cycle D. Actuellement, l'aldéhyde (**146**) a été obtenue et sera valorisé en parallèle de son équivalent glycosylé pour développer les dernières étapes de notre

## Chapitre 5 – Hémisynthèse de la geissoschizine

hémisynthèse. L'intérêt de cette synthèse alterative serait de fournir un analogue de la strictosidine (**2**) en quatre étapes au lieu de cinq dans la première hémisynthèse que nous avons proposée à partir de l'(-)-oléuropéine (**21**). Concernant le travail déjà fourni, la première étape de méthanolyse du sucre reste à être optimisée. Concernant l'étape de la réaction de Pictet-Spengler, des résultats différents de la première hémisynthèse peuvent être attendus. En effet, le sucre pouvant être considéré comme une copule chirale, son remplacement par un groupement méthoxyl risque de modifier les interactions avec le catalyseur de Jacobsen.

L'obtention de la (+)-geissoschizine (**15**) par cette hémisynthèse représenterait la synthèse diastéréosélective la plus courte à ce jour (six étapes) de cet alcaloïde indolomonoterpénique, et ce au travers de réactions chimiques simples à mettre en place à partir de l'(-)-oléuropéine (**21**), une matière première disponible à bas coût et en large quantité par extraction des feuilles séchées d'olivier.

## Conclusion

### Conclusion générale

Au cours de ce travail, différents aspects concernant la compréhension des voies de biosynthèse précoces des MIA à partir de la geissoschizine (**15**) ont été abordés. Dans le but d'étayer les connaissances actuelles sur la formation des squelettes mavacurane et akuammilane, nous avons considéré la geissoschizine (**15**) en tant que substrat potentiel pour atteindre ces squelettes. En effet, leur processus de formation par voie enzymatique (étude biochimique) n'est toujours pas connu à ce jour, mais fait cependant l'objet de postulats depuis les années 60<sup>332</sup> à partir de la geissoschizine (**15**).

Le premier chapitre de cette thèse présente ainsi le travail ayant consisté à étudier la réactivité de la geissoschizine (**15**) dans des conditions connues dans la littérature<sup>333</sup> pour permettre la réalisation d'un couplage oxydant entre une unité indolyloxy et une unité malonyloxy (Figure 173).

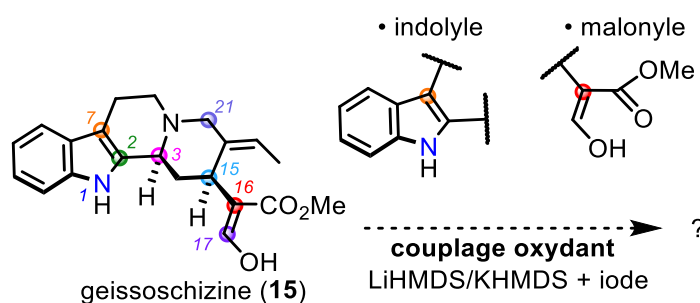


Figure 173 Étude de la réactivité de la geissoschizine en conditions oxydantes

La mise en place de ces conditions oxydantes, ayant déjà mené notre équipe vers le squelette de la 17-*nor*-excelsinidine (**41**) grâce au travail de thèse du Dr. Maxime Jarret,<sup>334</sup> nous a permis d'obtenir le squelette mavacurane à partir de la geissoschizine (**15**) non modifiée sur ses groupements chimiques clés (azote indolique et malonyl), mais possédant un groupement directeur sur l'azote aliphatique (Figure 174).

<sup>332</sup> WENKERT et WICKBERG, *op. cit.* (note 46).

<sup>333</sup> RICHTER et al., *op. cit.* (note 54) ; ZI et al., *op. cit.* (note 56) ; REN et al., *op. cit.* (note 58).

<sup>334</sup> JARRET et al., « Bioinspired Oxidative Cyclization of the Geissoschizine Skeleton for the Total Synthesis of (-)-17-*nor*-Excelsinidine », *op. cit.* (note 59).

## Conclusion

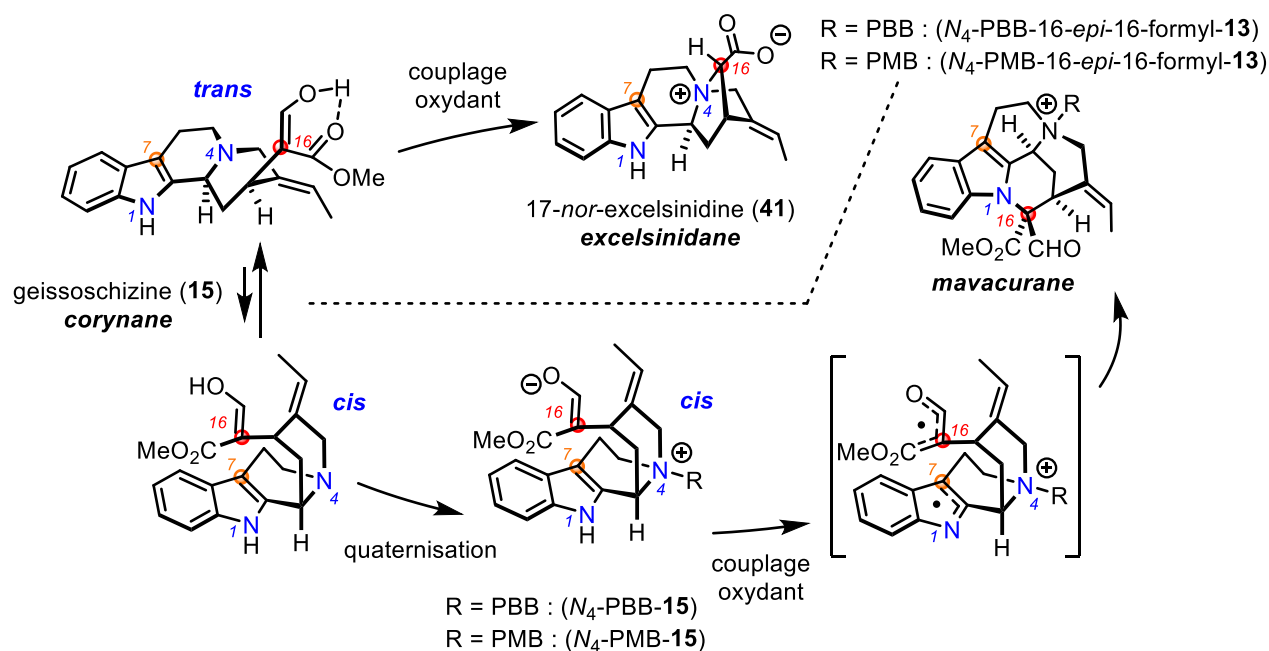


Figure 174 Accès au squelette mavacurane via un couplage oxydant sur la geissoschizine en conformation *cis* forcée

La quaternisation de l'azote aliphatique par ce dernier groupement favorise la conformation *cis* de la geissoschizine (**15**), rapprochant ainsi les positions 1 et 16 impliquées dans le couplage. Ce travail représente le seul exemple de construction du squelette mavacurane à partir de la geissoschizine (**15**)<sup>335</sup> non modifiée sur ses groupements chimiques clés.<sup>336</sup> Ce résultat démontre que le squelette mavacurane peut être obtenu à partir de la geissoschizine (**15**) *via* un processus oxydant selon un mécanisme compatible avec celui postulé par Wenkert et Wickberg dès 1965.<sup>337</sup>

De plus, la mise en place de ces conditions oxydantes nous a permis de réaliser la synthèse de la 16-*epi*-pléiocarpamine (16-*epi*-**13**). Concernant la pléiocarpamine (**13**), alcaloïde dont la synthèse faisait partie des objectifs de ce travail, celle-ci n'a pas été obtenue à la suite de l'oxydation de la geissoschizine (**15**) (Figure 175).

<sup>335</sup> Le squelette mavacurane a également été synthétisé par Takayama *et al.* Keigo SATO, Noriyuki KOGURE, Mariko KITAJIMA et Hiromitsu TAKAYAMA, « Total Syntheses of Pleiocarpamine, Normavacurine, and C-Mavacurine », *Organic Letters*, vol. 21, n° 9, 3 mai 2019, American Chemical Society, p. 3342-3345. à partir de la geissoschizine modifiée avec un groupement diazo.

<sup>336</sup> JARRET *et al.*, « Bioinspired Oxidative Cyclization of the Geissoschizine Skeleton for Enantioselective Total Synthesis of Mavacuran Alkaloids », *op. cit.* (note 70) ; JARRET *et al.*, « Bioinspired Divergent Oxidative Cyclizations of Geissoschizine », *op. cit.* (note 59).

<sup>337</sup> WENKERT *et* WICKBERG, *op. cit.* (note 46).

## Conclusion

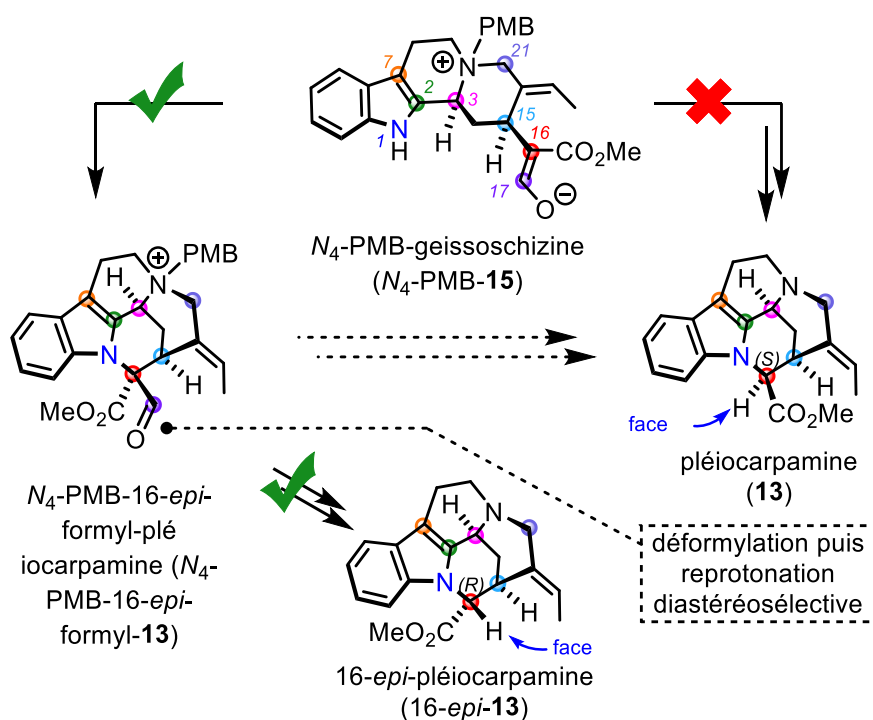


Figure 175 Synthèse de l'*epi*-pléiocarpamine et proposition pour obtenir la pléiocarpamine

Pour expliquer ce résultat, nous avons proposé que la formation de la pléiocarpamine (**13**), de configuration C16S, n'était pas favorisée au cours du processus de couplage oxydant, et que l'étape de protonation suivant la déformylation du précurseur ( $N_4$ -PMB-16-*epi*-16-formyl-**13**) était diastéréosélective de la face  $\beta$ . Étudier des conditions de reprotonation sélective de la face  $\alpha$  permettrait d'obtenir la configuration C16S souhaitée de la pléiocarpamine (**13**). Les travaux concernant l'accès au squelette mavacurane *via* un couplage oxydant de la geissoschizine (**15**) a fait l'objet d'un article paru en 2019 dans *Angewandte Chemie International Edition*.<sup>338</sup>

Un autre volet de ce travail a consisté en la réalisation de divers essais de transformation de la polyneuridine aldéhyde (**24**), dans le but de synthétiser la geissoschizine comme substrat pour les tentatives de couplage oxydant (**15**) (Figure 176).

<sup>338</sup> JARRET et al., « Bioinspired Oxidative Cyclization of the Geissoschizine Skeleton for Enantioselective Total Synthesis of Mavacuran Alkaloids », *op. cit.* (note 70).

## Conclusion

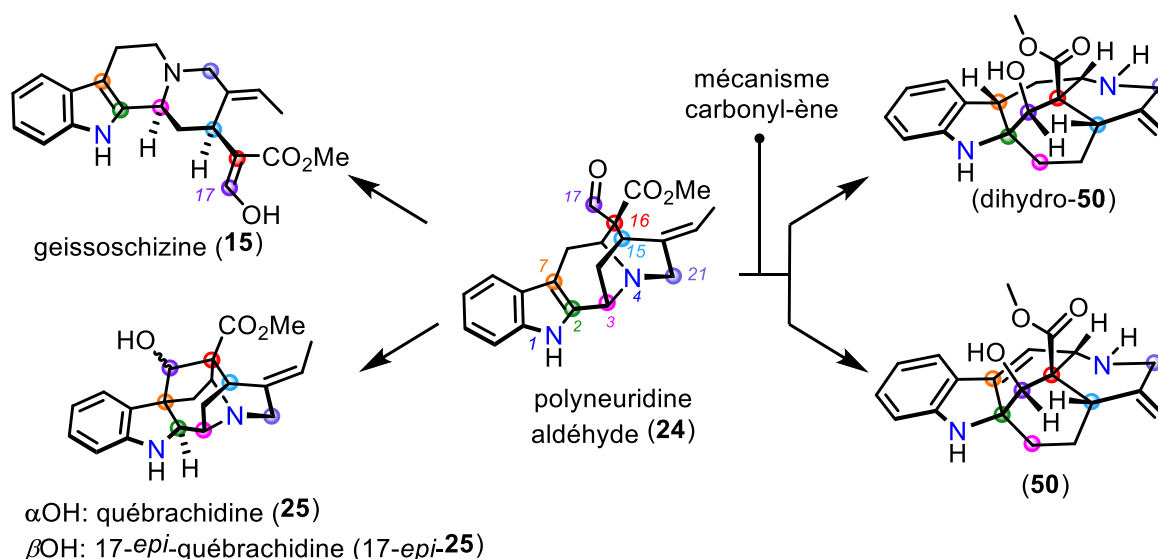


Figure 176 Étude de la réactivité autour de la polyneuridine aldéhyde

À la suite de ces différents essais, la geissoschizine (**15**) a pu être obtenue mais avec un modeste rendement. Ce travail a néanmoins permis de mettre en lumière certaines réactivités de la polyneuridine aldéhyde (**24**), notamment son processus de déformylation, ainsi que la possibilité de former la quebrachidine (**25**) et son épimère en C17 (17-*epi*-**25**). Aussi, l'accès à deux dérivés originaux (**50**) et (dihydro-**50**) a été rendu possible par un traitement acide de la polyneuridine aldéhyde (**24**) dans l'acide acétique en présence de poudre de zinc, au travers d'un supposé mécanisme de type carbonyl-ène. L'ensemble des résultats portant sur les différentes réactivités du squelette de la polyneuridine aldéhyde (**24**) ont fait l'objet d'une publication parue en 2020 dans *European Journal of Organic Chemistry*.<sup>339</sup>

Ensuite, une étude numérique portant sur les mécanismes de cyclisation possibles à partir de la geissoschizine (**15**) a été réalisée. Ces résultats ont permis d'apporter un éclairage important quant aux possibles mécanismes à l'œuvre dans la formation des squelettes mavacurane et akuammilane, mais également dans la formation du squelette strychnane à partir de la geissoschizine (**15**). En effet, l'utilisation des calculs de structure électronique (*DFT*) a permis de montrer que la nature de l'oxydation subie par la geissoschizine (**15**) (simple et double abstraction d'un atome d'hydrogène, transfert monoélectronique ou hydroxylation suivie d'une déshydratation), fait varier le coût énergétique nécessaire à sa cyclisation du simple au quadruple. Les scénarios impliquant une oxydation de la geissoschizine à type

<sup>339</sup> TURPIN et al., *op. cit.* (note 85).

## Conclusion

d'hydroxylation, suivie d'une déshydratation, sont associés aux cyclisations ayant les valeurs de barrières d'énergie les plus basses, avec une cyclisation par voie cationique favorisée si ce type d'oxydation avait lieu (Figure 177).

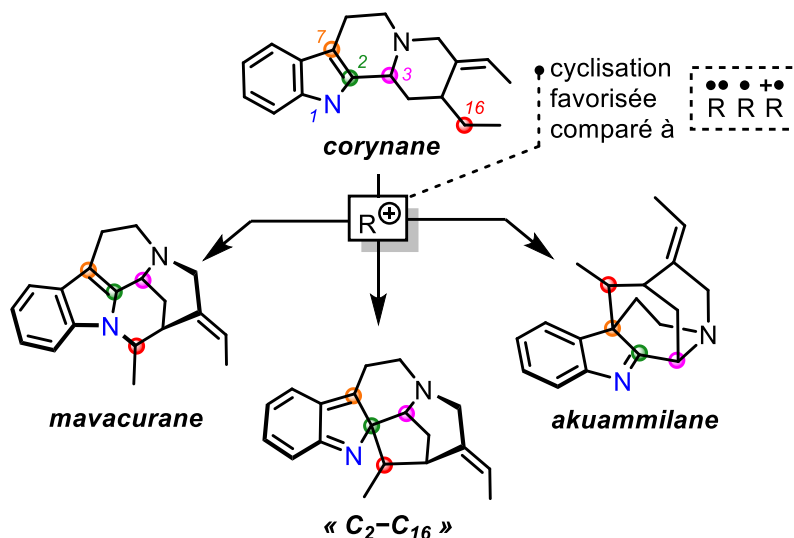


Figure 177 Cyclisation favorisée dans le cas de l'hypothèse cationique

Cependant, l'étude de ces différentes cyclisations ne renseigne pas sur l'énergie nécessaire à mettre en œuvre pour oxyder la geissoschizine (**15**), et d'autres recherches nécessitent d'être menées en ce sens. En effet, bien que la cyclisation du squelette corynane soit favorisée dans l'hypothèse cationique, le coût énergétique de « l'activation » de la geissoschizine (**15**) selon un scénario « hydroxylation-déshydratation » n'est pas quantifiable dans cette étude, seul le coût énergétique de la cyclisation étant mesuré (Figure 178).

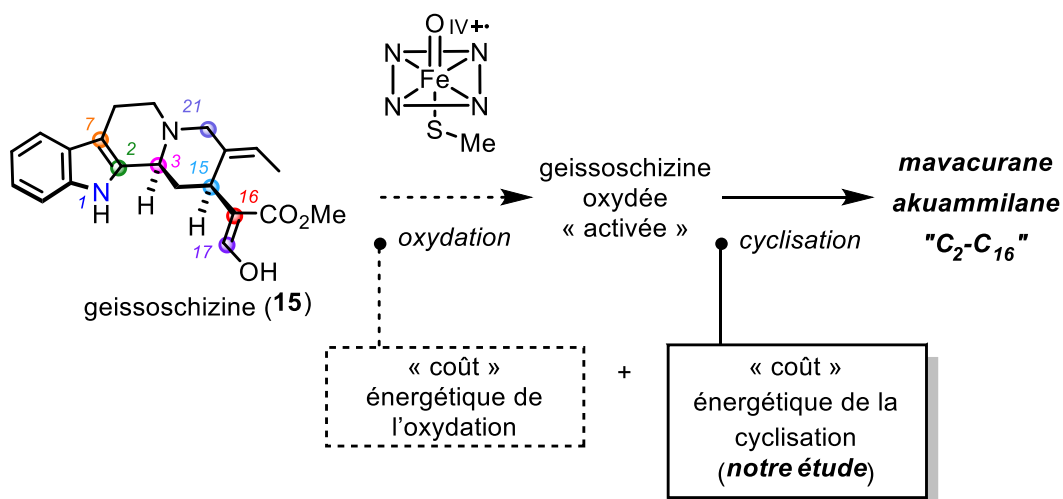


Figure 178 Proposition d'étude de modélisation pour évaluer le coût global de formation des squelettes mavacurane, akuammilane et « C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> »



## Conclusion

Afin de quantifier également ce « coût d'activation » pour l'hypothèse cationique mais également pour les hypothèses radicalaires, une étude semblable à celle de Houk *et al.*<sup>340</sup> doit être menée, incluant un modèle d'oxydant tel qu'un analogue d'hème.

Ce travail a également permis de comprendre la formation favorisée du squelette mavacurane par rapport à celle du squelette akuammilane du fait d'une quantité d'énergie requise moins importante pour la formation de la liaison N<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>.

Au cours de ces études de cyclisation, il est également apparu que la création d'une liaison entre le C<sub>2</sub> et le C<sub>16</sub> était possible, menant ainsi à la formation du squelette « C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> » par l'intermédiaire de l'hypothèse de cyclisation cationique. Ce squelette « C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> », dont l'existence en tant qu'intermédiaire a été postulée par Wenkert et Wickberg en 1965,<sup>341</sup> s'est avéré jouer le rôle de pilier central dans la nouvelle hypothèse de mécanisme de biosynthèse précoce des MIA que nous proposons dans cette thèse (Figure 179).

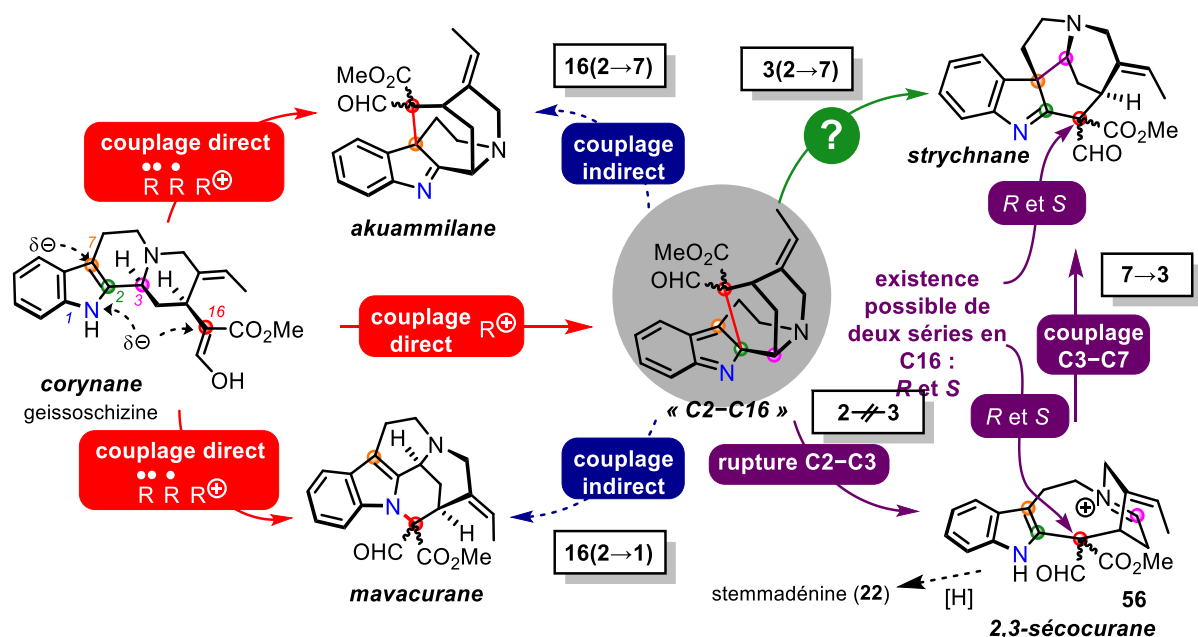


Figure 179 Nouvelle hypothèse de mécanisme de biosynthèse à partir de la geissoschizine

En effet, par l'intermédiaire de migration sigmatropique [1,2], l'accès aux squelettes akuammilane et mavacurane a pu être observé à partir du squelette « C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> », ainsi que la formation du squelette strychnane *via* le dérivé *seco*-iminium (56) présentant un squelette 2,3-sécocurane.

<sup>340</sup> SHENDE *et al.*, *op. cit.* (note 170).

<sup>341</sup> WENKERT *et* WICKBERG, *op. cit.* (note 46).

## Conclusion

Ces résultats ont permis d'appréhender la formation des squelettes akuammilane, mavacurane et strychnane de façon séparée, contrairement à ce qu'il est communément admis dans la littérature aujourd'hui (Figure 1).<sup>342</sup> En effet, dans l'hypothèse formulée dans cette thèse, et sur la base des résultats issus des études numériques portant sur la cyclisation de la geissoschizine (**15**), nous proposons que :

- 1) le squelette akuammilane ne soit plus perçu comme un précurseur du squelette strychnane, mais plutôt comme une voie de biosynthèse à part entière résultant d'un couplage radicalaire ou cationique à partir de la geissoschizine (**15**)
- 2) le squelette 2,3-sécocurane du *seco*-imminium (**56**) ne soit plus vu comme résultant de la rupture de la liaison C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> du squelette strychnane, mais plutôt qu'il en soit le précurseur, par formation de cette dernière liaison, faisant des voies de biosynthèse menant à la stémmadénine (**22**) et aux strychnanes, deux voies distinctes<sup>343</sup>
- 3) le squelette 2,3-sécocurane du *seco*-imminium (**56**) soit directement issu de la rupture de la liaison C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> du squelette « C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> »
- 4) les deux séries épimériques en position 16 (*R* et *S*) puissent être obtenues à l'issue de la cyclisation et la formation des squelettes mavacurane, akuammilane et « C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> », impliquant ainsi l'existence de deux séries épimériques distinctes en position 16 pour le squelette strychnane et la stemmadénine (**22**).

Enfin, le quatrième volet du travail de cette thèse a consisté à développer une nouvelle voie de synthèse de la geissoschizine (**15**) au travers d'une hémisynthèse à partir de l'oleuropéine (**21**). Malgré les synthèses totales déjà existantes et représentant un moyen d'accès à la geissoschizine (**15**), nous avons proposé une hémisynthèse à partir de l'oleuropéine (**21**), ayant l'avantage d'introduire la partie monoterpénique de la geissoschizine (**15**) avec la bonne configuration déjà fixée au niveau du C<sub>15</sub>, ainsi que la géométrie (*E*) désirée au niveau de la liaison double C<sub>19</sub>=C<sub>20</sub>. Dans le cadre de cette hémisynthèse, la synthèse de la (-)-19,20-*iso*-strictosidine peracétylée (**116**-(OAc)<sub>4</sub>), un isomère de la strictosidine (**2**), a ainsi pu être réalisée en cinq étapes à partir de l'(-)-oleuropéine (**21**), la configuration C3S ayant été fixée grâce à une réaction de Pictet-Spengler diastéréosélective organocatalysée (Figure 180).

---

<sup>342</sup> *Ibid.* ; HERBERT, *op. cit.* (note 87) ; SZABO, « Rigorous Biogenetic Network for a Group of Indole Alkaloids Derived from Strictosidine », *op. cit.* (note 86) ; TATSIS et al., *op. cit.* (note 122).

<sup>343</sup> QU et al., *op. cit.* (note 127).

## Conclusion

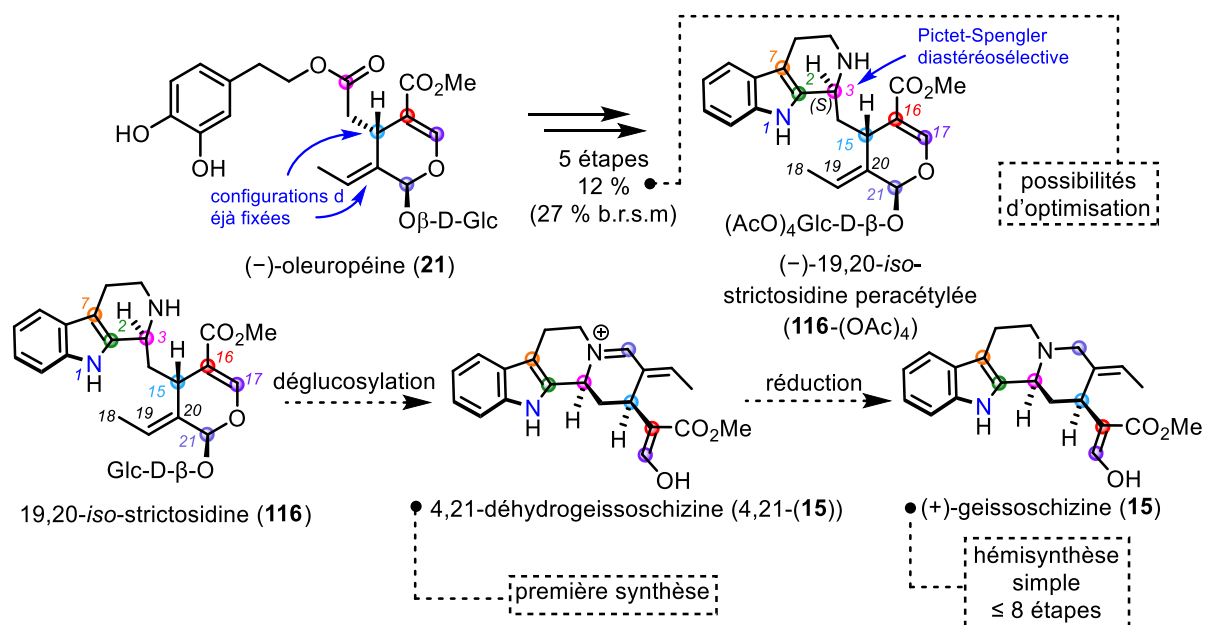


Figure 180 Enjeux stratégiques pour l'hémisynthèse de la geissoschizine à partir de l'oleuropéine

La synthèse de cet isomère de la strictosidine permet d'envisager l'accès à la geissoschizine (**15**) à travers une séquence bioinspirée de déglucosylation et d'une réduction de la 4,21-déhydrogeissoschizine (4,21-déhydro-**15**).<sup>344</sup> Cette séquence est confortée par l'obtention de la cathénamine (**137**) à la suite de l'hydrolyse de la liaison osidique de **116-(OAc)<sub>4</sub>**, qui confirme le mécanisme faisant intervenir la 4,21-déhydrogeissoschizine (4,21-déhydro-**15**) en tant qu'intermédiaire réactionnel. Si cette hémisynthèse venait à aboutir, elle constituerait un moyen de choix pour obtenir la (+)-geissoschizine (**15**) en huit étapes ou moins en utilisant des protocoles simples à mettre en place, à partir de l'(-)-oleuropéine (**21**). Cela permettrait également de réaliser la première synthèse de la 4,21-déhydrogeissoschizine (4,21-déhydro-**15**), intermédiaire clé dans la biosynthèse des MIA.

<sup>344</sup> KAN-FAN et HUSSON, *op. cit.* (note 305) ; E. O'CONNOR et J. MARESH, *op. cit.* (note 87).

## Experimental Section

### Parties expérimentales

#### 1. General procedures

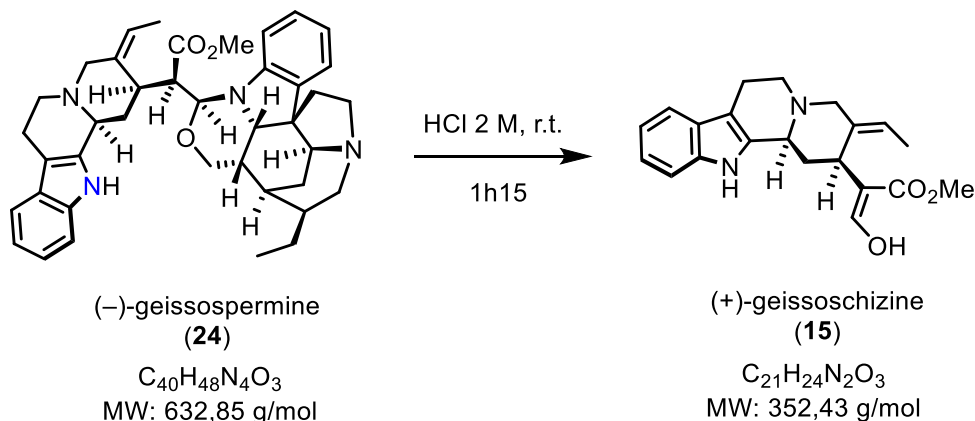
IR spectra were recorded with a Vector 22 Bruker spectrometer (IRFT) spectrometer. The NMR spectra were recorded on Bruker AVANCE 400 (400 MHz) and Bruker AVANCE 300 (300 MHz) apparatus using  $\text{CDCl}_3$ , methanol- $d_4$  and acetonitrile- $d_3$  as the solvents. The solvent signals were used as references. Multiplicities are described by the following abbreviations: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, hex = hexuplet, m = multiplet, br = broad. HRESIMS were run using Electrospray Ionisation (ESI) on a Thermoquest TLM LCQ Deca ion-trap spectrometer. Sunfire<sup>®</sup> preparative  $\text{C}_{18}$  column (150 × 30 mm; i.d. 5  $\mu\text{M}$ , Waters) was used for preparative HPLC separation using a Waters Delta Prep equipped with a binary pump (Waters 2525) and a UV-visible diode array detector (190-600 nm, Waters 2996). Analytical and preparative TLC were performed using Merck silica gel F254 (230-400 mesh) plates and analysed by UV light or by staining upon heating with a vanillin solution (2 g vanillin, 1 mL conc.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 100 mL EtOH) or with a ceric ammonium sulphate reagent (1 g  $(\text{NH}_4)_4\text{Ce}(\text{SO}_4)_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 100 mL  $\text{H}_3\text{PO}_4$ -50%). Flash chromatography were realized with Merck silica gel 60 (230-400 mesh). While required, reactions were performed using oven-dried glassware under an atmosphere of argon. Dry THF was obtained by distillation from sodium benzophenone, and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  was obtained from a PureSolv MD-5 (Inovative Technology) drying apparatus. Other reagents were obtained from commercial sources and used as received.

## Experimental Section

### 2. Towards the synthesis of the mavacurane skeleton

#### 1. (+)-Geissoschizine (**15**) supply

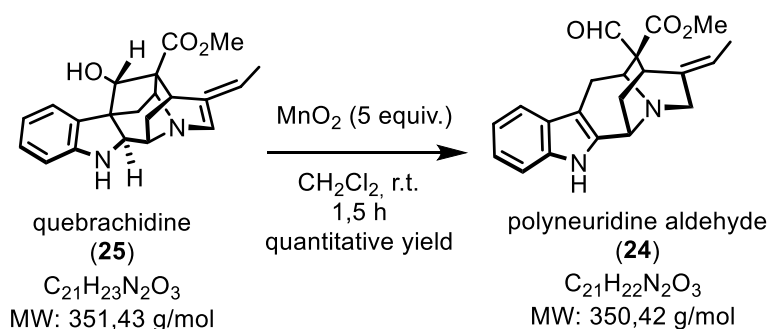
##### 1. Acid hydrolysis of (-)-geissospermine (**23**)



A sample of (-)-geissospermine (**23**) (81 mg, 0.13 mmol) was hydrolysed in HCl (7.0 mL, 2 M) for 3 hours at room temperature. Mixture was quenched with a saturated  $\text{NaHCO}_3$  solution and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 200 mL). Combined organic layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo* to afford 85 mg of yellow-brown lacquer. Crude batch was purified by flash chromatography on silica gel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 96:4  $\rightarrow$  1:1) afforded (+)-geissoschizine (**15**) (18.8 mg, 0.053 mmol, 41% yield).

Spectral data were consistent with those reported.<sup>345</sup>

##### 2. Synthesis from polyneuridine aldehyde (**24**):



To a solution of quebrachidine (**25**) (500 mg, 1.42 mmol) in chloroform (50 mL) was added manganese oxide (1.30 g, 14.9 mmol). After 1 h stirring, the reaction mixture was filtered through a silica plug (dichloromethane/methanol: 95/5, 50 mL). The filtrate was concentrated under reduced pressure affording the title compound as a white solid (**24**) (495 mg, 99%).

\* **Rf**: 0.57 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 95:5).

<sup>345</sup> Yu et al., *op. cit.* (note 239).

## Experimental Section

\*  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +50 ( $c = 0.10$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

\* IR (neat) of (**24**):  $\nu_{\text{max}}$ : 2920-2856, 1740, 1698, 1598, 1312, 1259, 1230  $\text{cm}^{-1}$ .

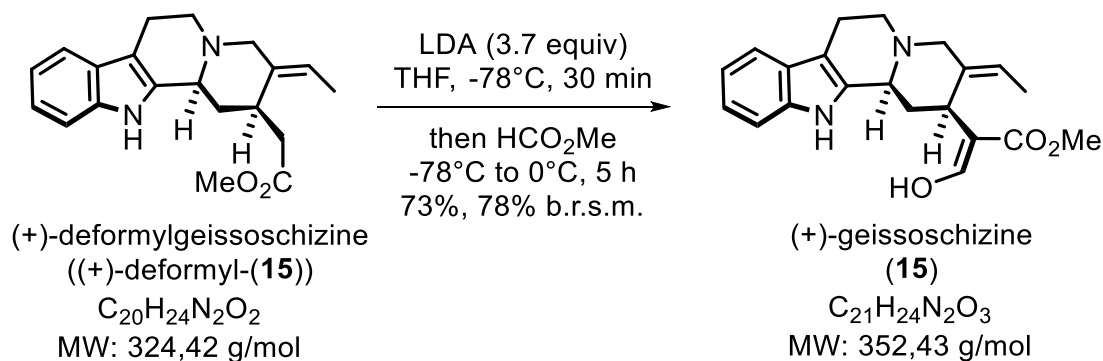
\* HRMS (ESI+)  $m/z$ : calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  351.1721, found 351.1709.

\*  $^1\text{H NMR}$  (360 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  10.89 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.35 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.04 (dd,  $J_1 = 8.3$  Hz,  $J_2 = 8.0$  Hz, 1H), 6.95 (dd,  $J_1 = 8.3$  Hz,  $J_2 = 8.0$  Hz, 1H), 5.25 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.18 (dd,  $J_1 = 10.6$  Hz,  $J_2 = 2.0$  Hz, 1H), 4.01 (br d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.55 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 3.45 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 3.38 (br d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 2.97 (dd,  $J_1 = 15.5$  Hz,  $J_2 = 1.0$  Hz, 1H), 2.89 (dd,  $J_1 = 15.5$  Hz,  $J_2 = 4.7$  Hz, 1H), 2.19 (ddd,  $J_1 = 13.6$  Hz,  $J_2 = 4.2$  Hz,  $J_3 = 2.0$  Hz, 1H), 1.83 (dd,  $J_1 = 13.6$  Hz,  $J_2 = 10.6$  Hz, 1H), 1.56 (s, 3H).

\*  $^{13}\text{C NMR}$  (90 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  195.2, 170.5, 138.4, 136.5, 136.0, 125.5, 120.9, 118.6, 117.7, 115.7, 111.1, 104.1, 62.2, 57.1, 54.7, 52.4, 48.8, 29.0, 27.3, 23.0, 12.6.

(+)-geissoschizine (**15**) was obtained from polyneuridine aldehyde (**24**). The experimental aspects related to this reaction are provided in the dedicated section (p. 236).

### 3. Formylation from (+)-desformyl-(**15**)



The sample of desformyl-(**15**) was kindly provided by Dr. M. Jarret and Dr. G. Vincent (ICMMO, CNRS, Université Paris-Saclay). The experimental procedure followed the guidelines edicted by Yu et al.<sup>346</sup>

To a solution of diisopropylamine (162  $\mu\text{L}$ , 1.152 mmol) in THF (0.6 mL) at  $-78^\circ\text{C}$  was added *n*-BuLi (743  $\mu\text{L}$ , 1.55 M in THF, 1.152 mmol) dropwise. After 30 min at  $0^\circ\text{C}$ , the reaction mixture was cooled to  $-78^\circ\text{C}$  and a solution of (+)-desformyl-(**15**) (101 mg, 0.311 mmol) in THF (3.2 mL) was added dropwise. After 30 min at  $-78^\circ\text{C}$ , methyl formate (1.61 mL, 26.151 mmol) was added neat dropwise. The reaction mixture was stirred at  $-78^\circ\text{C}$  for 3 h, slowly warmed to  $0^\circ\text{C}$

<sup>346</sup> *ibid.*

## Experimental Section

over 2 h and poured into water (20 mL). 1 M aq NaOH was added until pH = 12 and the aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. Then the aqueous layer was acidified until pH = 5 with solid citric acid and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 20 mL). After neutralization of the aqueous layer with 1 M aq NaOH, the latter was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 20 mL). All CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> organic layers were combined, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. The two residues were purified independently by preparative TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5) to yield (+)-geissoschizine (**15**) (80 mg, 0.227 mmol, 73%, 78% b.r.s.m.) as a light yellow solid and to recover ((+)-desformyl-**15**) (6 mg, 18 μmol, 6%).

Spectral data were consistent with those reported.<sup>347</sup>

\* **Rf**: 0.31 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 94:6).

\* **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>**: +107.5 (*c* = 0.40, EtOH).

\* **HRMS** (ESI+) *m/z*: calculated for C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 353.1860, found 353.1841.

\* **<sup>1</sup>H NMR** (360 MHz, chloroform-*d*): δ 8.49 (bs, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.17-7.09 (m, 2H), 5.42 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.86-3.81 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.23-3.16 (m, 2H), 3.12-3.03 (m, 1H), 2.82 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.77-2.66 (m, 2H), 2.09 (t, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.83 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

\* **<sup>13</sup>C NMR** (90 MHz, chloroform-*d*): δ 170.8, 161.9, 136.6, 133.2, 132.9, 126.5, 122.1, 121.9, 119.7, 118.3, 111.1, 108.1, 107.5, 59.2, 53.7, 51.4, 50.6, 33.9, 27.7, 20.5, 13.3.

### 2. *N*<sub>1</sub>-C<sub>16</sub> tethering from *N*<sub>4</sub>-para-bromobenzylated geissoschizine

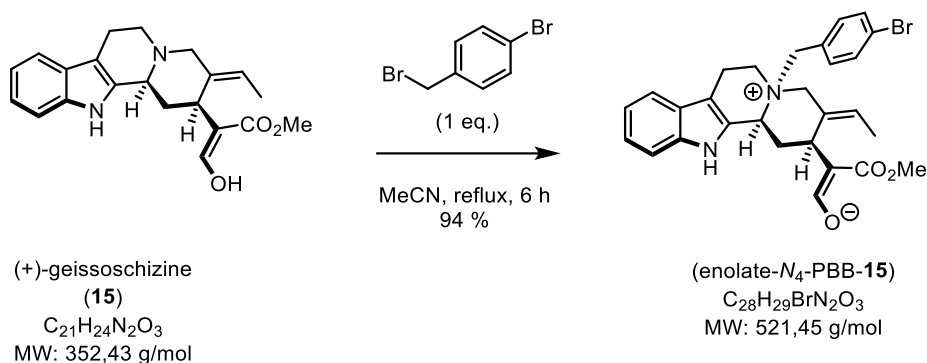
“Locked” *cis*-geissoschizine (*N*<sub>4</sub>-PBB-**15**):

**IUPAC name**: (Z)-2-((2*S*,5*S*,12*bS*,*E*)-5-(4-bromobenzyl)-3-ethylidene-2,3,4,5,6,7,12,12*b*-octahydro-1*H*-indolo[2,3-*a*]quinolizin-5-ium-2-yl)-3-methoxy-3-oxoprop-1-en-1-olate.

---

<sup>347</sup> *Ibid.*

## Experimental Section



Compound (enolate- $N_4$ -PBB-**15**) was synthesized according to Eckermann and Gaich.<sup>348</sup>

To a solution of (+)-geissoschizine (17.3 mg, 49  $\mu$ mol) in anhydrous MeCN (7 mL), 4-bromo benzylbromide (12.3 mg, 49  $\mu$ mol) was added. The mixture was refluxed for 6 h. After cooling to rt the mixture was concentrated under reduced pressure and purified by preparative TLC ( $CH_2Cl_2/MeOH$  96:4) to yield (enolate- $N_4$ -PBB-**15**) (24.1 mg, 46  $\mu$ mol, 94%) as a colorless lacquer.

\* **Physical state:** colorless lacquer

\* **Rf:** 0.75 ( $CH_2Cl_2/MeOH$  9:1).

\* **HRMS** (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$ : calculated for  $C_{28}H_{29}^{79}BrN_2O_3^+$  [M+H]<sup>+</sup> 521.1434, found  $C_{28}H_{30}^{79}BrN_2O_3^+$  521.1455

\* **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, chloroform-*d*):  $\delta$  10.83 (bs, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.62, (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.49 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 3H), 7.39 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.21 (dd,  $J_1$  = 7.6 Hz,  $J_2$  = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J_1$  = 7.2 Hz,  $J_2$  = 7.2 Hz, 1H), 5.54 (q,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 5.04 (d,  $J$  = 11.2 Hz, 1H), 4.55 (d,  $J$  = 13.1 Hz, 2H), 4.43 (d,  $J$  = 13.2 Hz, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.07 (d,  $J$  = 13.4 Hz, 1H), 3.79-3.70 (m, 1H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.34 (ddd,  $J_1$  = 16.6 Hz,  $J_2$  = 11.4 Hz,  $J_3$  = 5.2 Hz, 1H), 3.18 (dd,  $J_1$  = 16.8 Hz,  $J_2$  = 4.0 Hz, 1H), 2.67 (dd,  $J_1$  = 14.3 Hz,  $J_2$  = 6.2 Hz, 1H), 2.36 (dd,  $J_1$  = 14.2 Hz,  $J_2$  = 14.2 Hz, 1H), 1.53 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H).

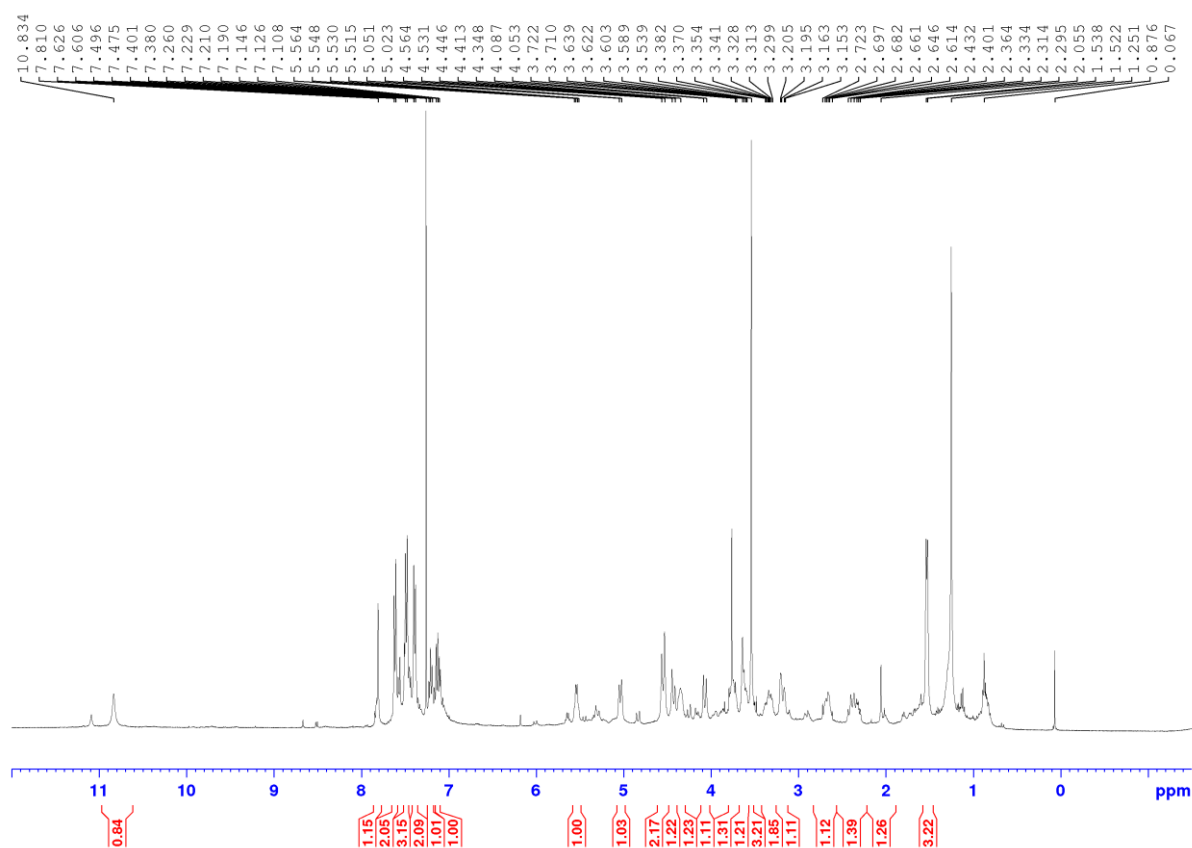
\* **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, chloroform-*d*):  $\delta$  171.5, 168.9, 158.4, 137.2, 134.8 (2C), 133.0, 132.9 (2C), 128.6, 128.0, 126.0, 125.2, 123.3, 120.1, 118.2, 112.5, 107.2, 102.3, 66.3 (2C), 62.1, 54.8, 50.9, 32.7, 32.6, 18.6, 13.9.

<sup>348</sup> ECKERMANN et GAICH, *op. cit.* (note 64).

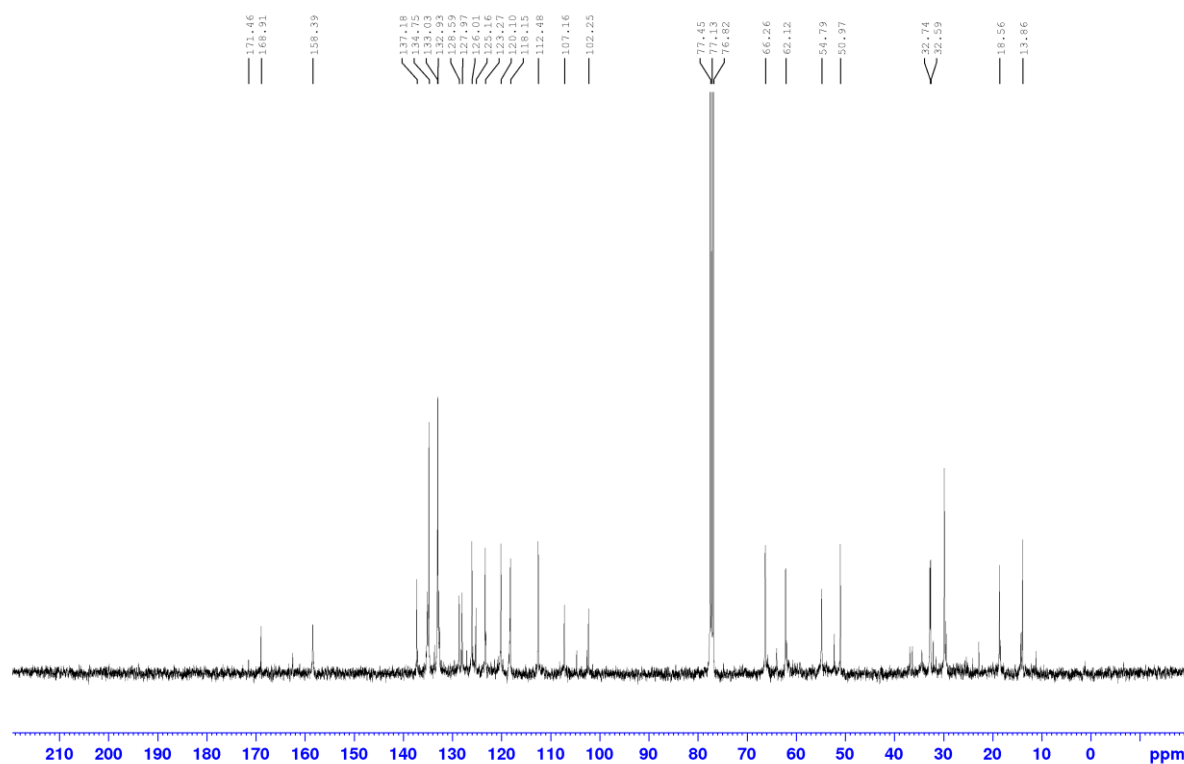


# Experimental Section

$^1\text{H}$  NMR spectrum of (enolate- $N_4$ -PBB-15) (400 MHz, chloroform- $d$ ).



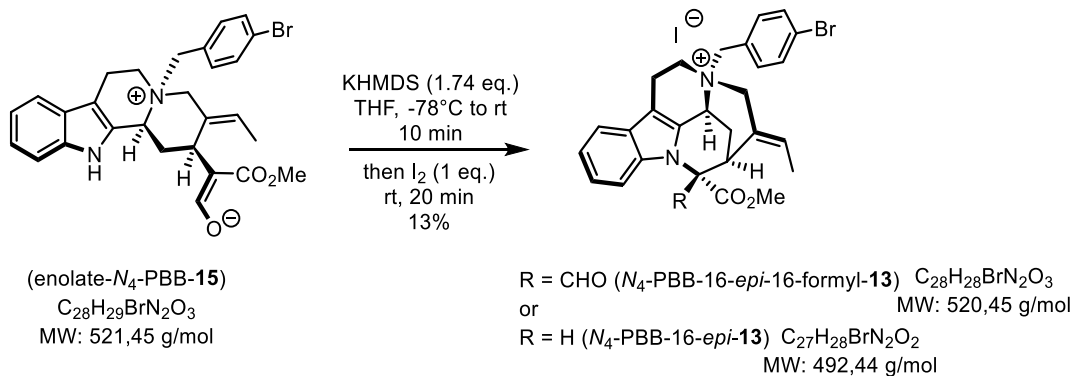
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of (enolate- $N_4$ -PBB-15) (100 MHz, chloroform- $d$ ).



## Experimental Section

Compound (*N*<sub>4</sub>-PBB-16-*epi*-16-formyl-**13**) and (*N*<sub>4</sub>-PBB-16-*epi*-**13**):

**IUPAC name:** (2*S*,12*bS*,13*S*,*E*)-5-(4-bromobenzyl)-3-ethylidene-13-formyl-13-(methoxycarbonyl)-1,2,3,4,5,6,7,12*b*-octahydro-2,12-methanoindolo[2,3-*a*]quinolizin-5-ium iodide.



To a solution of (enolate-*N*<sub>4</sub>-PBB-**15**) (12.2 mg, 23 μmol) in THF (2 mL) cooled at -78°C, KHMDS (40 μL, 1 M in THF, 40 μmol) was added dropwise. After 10 min at -78°C, the cooling bath was removed and a solution of I<sub>2</sub> (5.8 mg, 23 μmol) in THF (0.5 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at rt for 20 min, diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and quenched with 0.5 M aq Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> solution. The resultant mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by preparative TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/Et<sub>3</sub>N 74:25:1) to give two fractions: Fraction A with deformedylated product (*N*<sub>4</sub>-PBB-16-*epi*-**13**) (1 mg, 2 μmol, 8%) and Fraction B with a mixture of deformedylated product (*N*<sub>4</sub>-PBB-16-*epi*-**13**) and expected product (*N*<sub>4</sub>-PBB-16-*epi*-16-formyl-**13**) with 3/2 mol/mol ratio (based on H19 NMR signal integration) for deformedylated/expected product respectively (0.7 mg, 1 μmol, 5%).

\* **Physical state:** colorless solid

\* **Rf:** 0.75 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1).

\* **IR (neat) of (*N*<sub>4</sub>-PBB-16-*epi*-**13**):** ν<sub>max</sub> = 3368, 2924, 2853, 1721, 1517, 1452, 1366, 1272, 1176, 1111 cm<sup>-1</sup>

\* **HRMS (ESI<sup>+</sup>) of (*N*<sub>4</sub>-PBB-16-*epi*-16-formyl-**13**)** calculated for C<sub>28</sub>H<sub>28</sub><sup>79</sup>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M]<sup>+</sup> 519.1283, found 519.1292

\* **HRMS (ESI<sup>+</sup>) of (*N*<sub>4</sub>-PBB-16-*epi*-**13**)** calculated for C<sub>27</sub>H<sub>28</sub><sup>79</sup>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M]<sup>+</sup> 491.1329, found 491.1334

\* **<sup>1</sup>H NMR of (*N*<sub>4</sub>-PBB-16-*epi*-**13**)** (600 MHz, chloroform-*d*): δ 7.59 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 2H), 7.24 (dd, *J*<sub>1</sub> = 7.2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 7.2 Hz, 1H), 5.76 (q, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.50 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), , , 4.90 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.73 (dd, *J*<sub>1</sub> = 10.7 Hz, *J*<sub>2</sub> = 10.7 Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.95 (bs, 4H), 3.61 – 3.72 (m, 8H), 3.39 (bd, *J* = 14.5 Hz, 1H), 3.27 (dd, *J*<sub>1</sub> = 15.8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 7.7 Hz, 1H), 3.02 (bd, *J* = 16.1 Hz, 1H), 2.71 (bd, *J* = 15.8 Hz, 1H), 2.52 (td, *J*<sub>1</sub> = 16.2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 6.5 Hz, 1H), 1.93 (dd, *J*<sub>1</sub> = 6.9 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.4 Hz, 3H), 1.76 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H).

\* **<sup>1</sup>H NMR of (*N*<sub>4</sub>-PBB-16-*epi*-16-formyl-**13**)** (600 MHz, chloroform-*d*): δ 9.16 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 14.5 Hz, 4H), 7.31 (m, 1H), 7.26 (dd, *J*<sub>1</sub> = 7.4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 7.4 Hz, 1H), 7.24 (d, *J*<sub>1</sub> = 7.5 Hz, 1H),

## Experimental Section

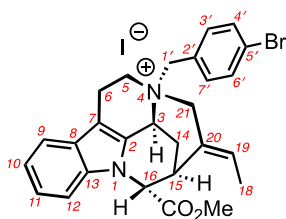
5.97 (q,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.44 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 4.96 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H), 4.73 (d,  $J = 11.0$ , 1H), 4.32 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.71 (dd,  $J_1 = 17.0$  Hz,  $J_2 = 8.2$  Hz, 1H), 3.65 (dd,  $J_1 = 16.7$  Hz,  $J_2 = 9.0$  Hz, 1H), 3.60 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 3.12 (bd,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.38 (bd,  $J = 14.3$  Hz, 1H), 1.80, (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H),

\*  $^{13}\text{C}$  NMR of (*N*<sub>4</sub>-PBB-16-*epi*-16-formyl-**13**) (150 MHz, chloroform-*d*):  $\delta$  193.7, 167.2, 137.9, 137.4, 134.7 (2C), 133.1 (2C), 130.1, 127.4, 126.8, 125.7, 125.2, 120.5, 122.7, 121.8, 113.3, 113.1, 72.8, 61.9, 60.3, 60.0, 59.1, 54.5, 34.0, 21.3, 20.4, 14.5,

\*  $^{13}\text{C}$  NMR of (*N*<sub>4</sub>-PBB-16-*epi*-**13**) (150 MHz, chloroform-*d*):  $\delta$  169.6, 140.3, 134.6, 133.7, 133.0, 130.9, 128.3, 127.3, 126.0, 125.7, 124.8, 122.3, 120.1, 112.6, 111.1, 61.1 (2C), 60.5, 60.1, 59.8, 59.0, 53.9, 30.8, 20.2, 19.8, 14.3,

## Experimental Section

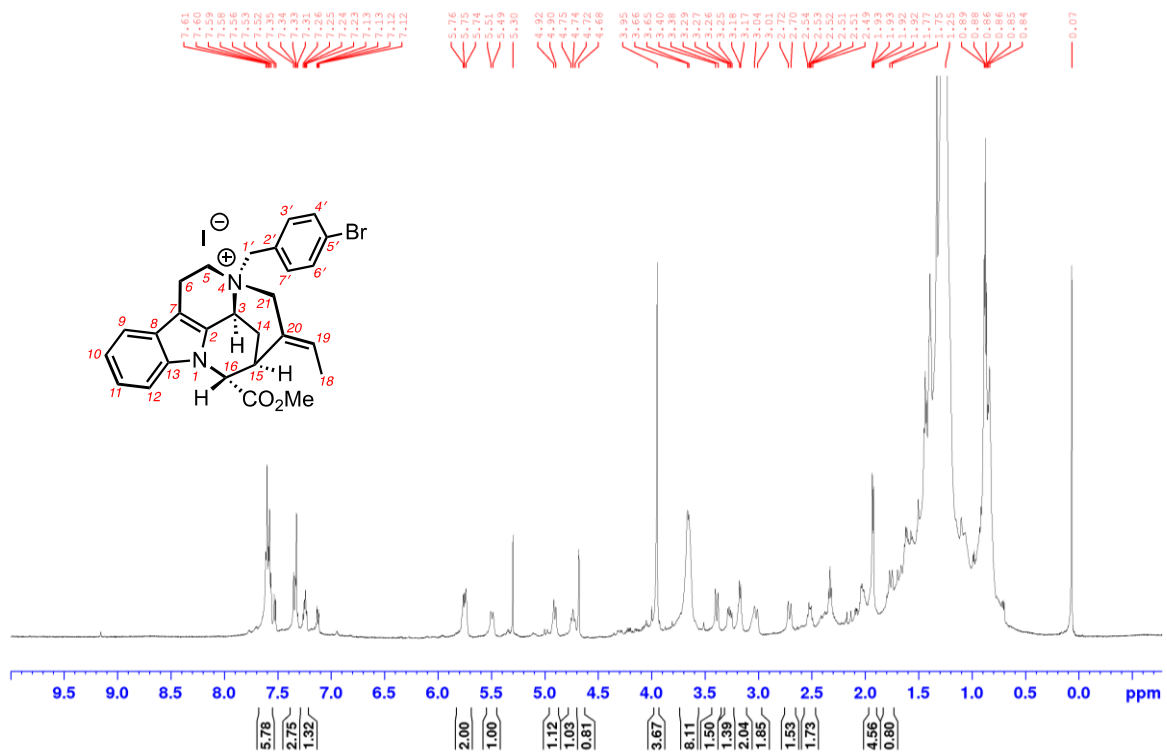
Assignment of (*N*<sub>4</sub>-PBB-16-*epi*-**13**) (chloroform-*d*):



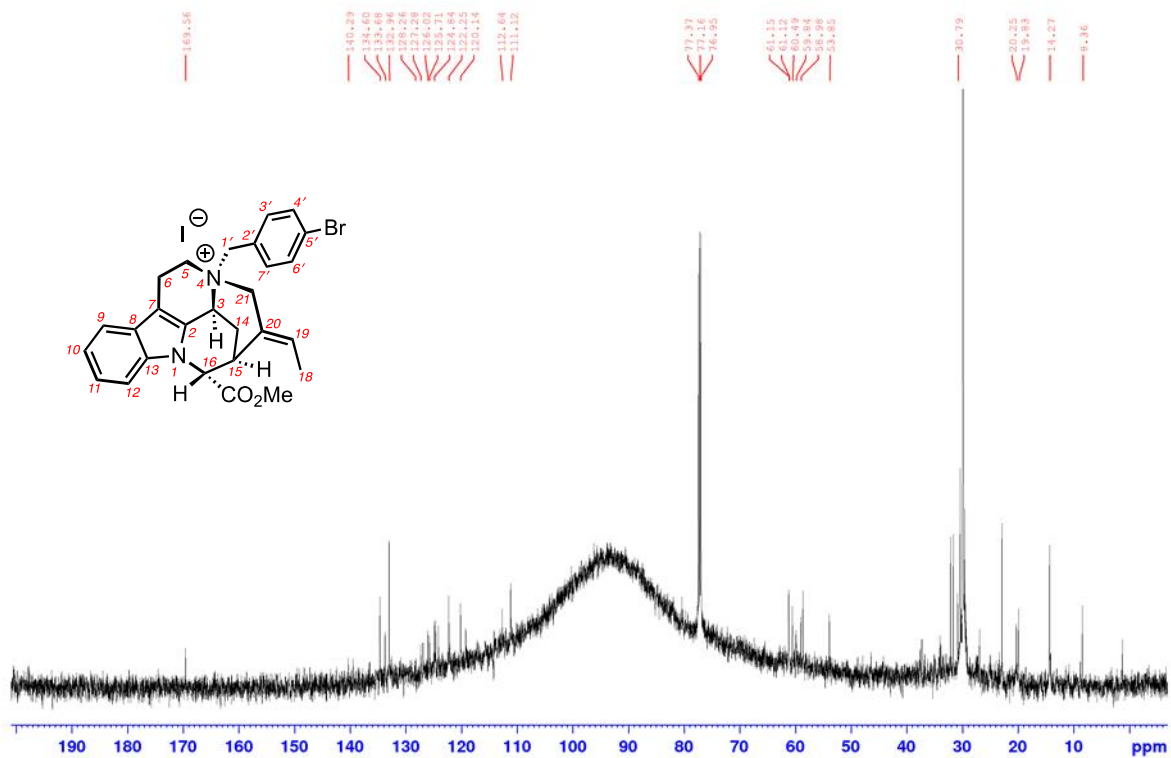
assignment	<sup>1</sup> H δ (ppm)	integration	multiplicity	<i>J</i> (Hz)	<sup>13</sup> C δ (ppm)
<b>1 (N)</b>	-	-	-	-	-
<b>2</b>	-	-	-	-	130.9
<b>3</b>	5.74	1	s	-	61.1
<b>5<sub>1</sub></b>	2.52	1	td	16.2/6.5	59.0
<b>5<sub>2</sub></b>	4.73	1	dd	10.7/10.7	59.0
<b>6<sub>1</sub></b>	3.27	1	dd	15.8/7.7	20.2
<b>6<sub>2</sub></b>	3.61-3.72	-	-	-	20.2
<b>7</b>	-	-	-	-	112.6
<b>8</b>	-	-	-	-	128.3
<b>9</b>	7.59	1	d	7.7	120.1
<b>10</b>	7.24	1	dd	7.2/7.2	122.3
<b>11</b>	7.31 – 7.37	1	m	-	124.8
<b>12</b>	7.31 – 7.37	-	m	-	111.1
<b>13</b>	-	-	-	-	140.3
<b>14<sub>β</sub></b>	3.02	1	bd	16.1	19.8
<b>14<sub>α</sub></b>	2.71	1	bd	15.8	19.8
<b>15</b>	3.94-3.97	1	observed in HSQC	-	30.8
<b>16</b>	4.68	1	s	-	60.5
<b>(CH<sub>3</sub>)O<sub>2</sub>C-C<sub>16</sub></b>	3.95	3	bs	-	53.9
<b>18</b>	1.93	3	dd	6.9/1.4	14.3
<b>19</b>	5.76	1	q	6.2	133.7
<b>20</b>	-	-	-	-	126.0
<b>21<sub>β</sub></b>	1.76	1	d	14.6	60.1
<b>21<sub>α</sub></b>	3.39	1	bd	14.5	60.1
<b>(CH<sub>3</sub>)O<sub>2</sub>C-C<sub>16</sub></b>	-	-	-	-	169.6
<b>1'<sub>1</sub></b>	5.50	1	d	12.9	59.8
<b>1'<sub>2</sub></b>	4.90	1	d	11.9	59.8
<b>2'</b>	-	-	-	-	127.3
<b>3' and 7'</b>	-	-	-	-	134.6
<b>4' and 6'</b>	-	-	-	-	133.0
<b>5'</b>	-	-	-	-	125.7

# Experimental Section

$^1\text{H}$  NMR spectrum of ( $N_4$ -PBB-16-*epi*-**13**) (600 MHz, chloroform-*d*).

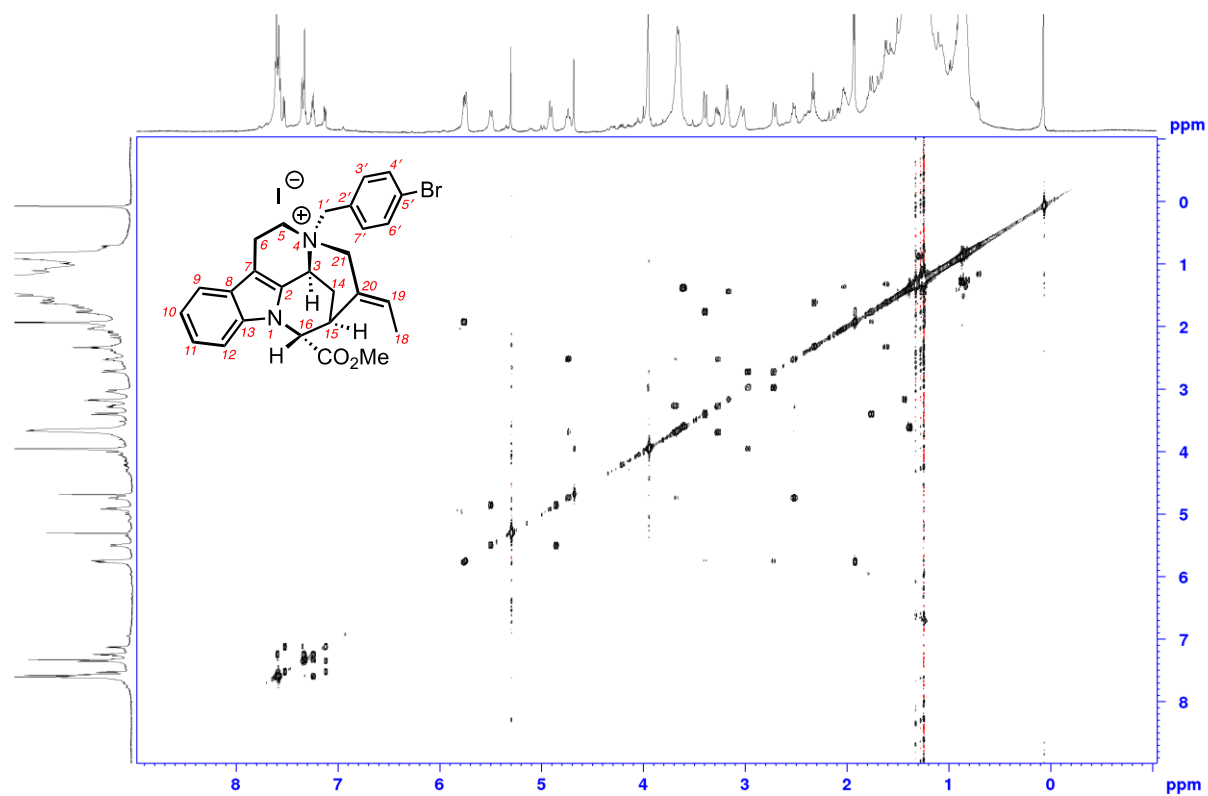


$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of ( $N_4$ -PBB-16-*epi*-**13**) (150 MHz, chloroform-*d*).

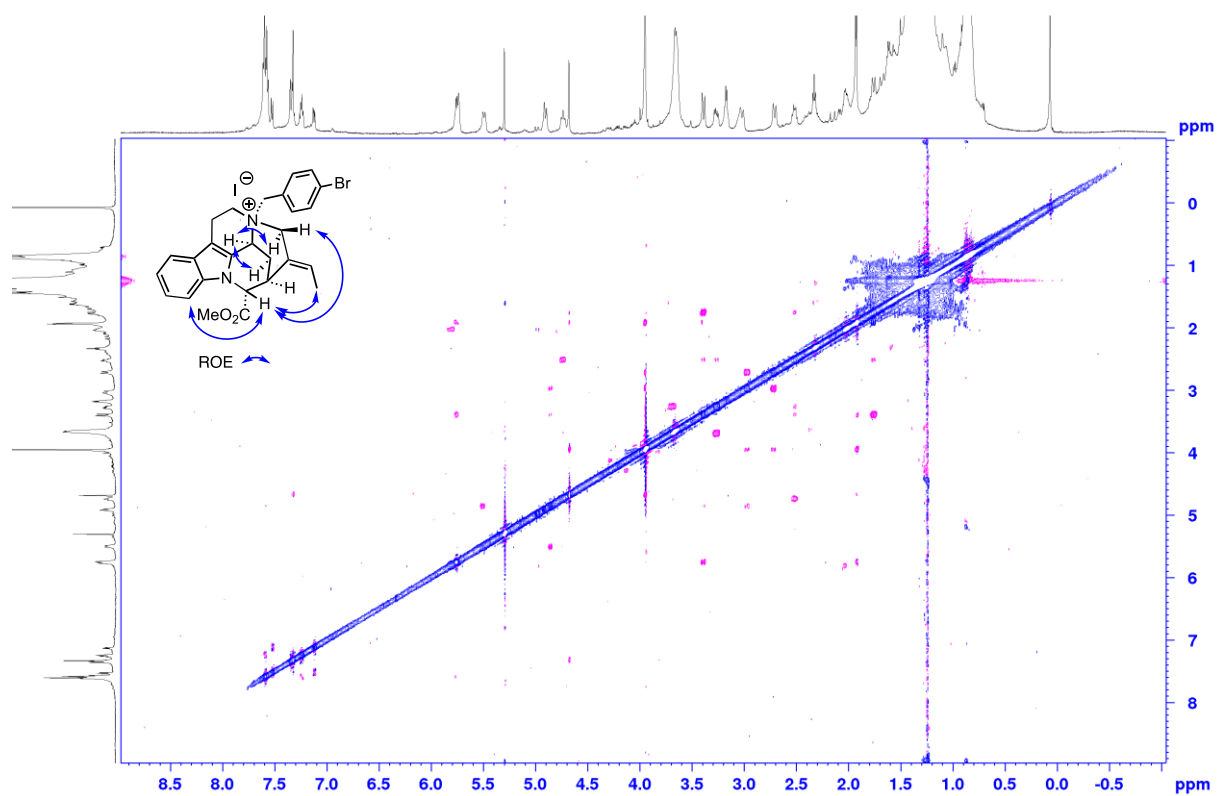


## Experimental Section

COSY NMR spectrum of (*N*<sub>4</sub>-PBB-16-*epi*-**13**) (600 MHz, chloroform-*d*).

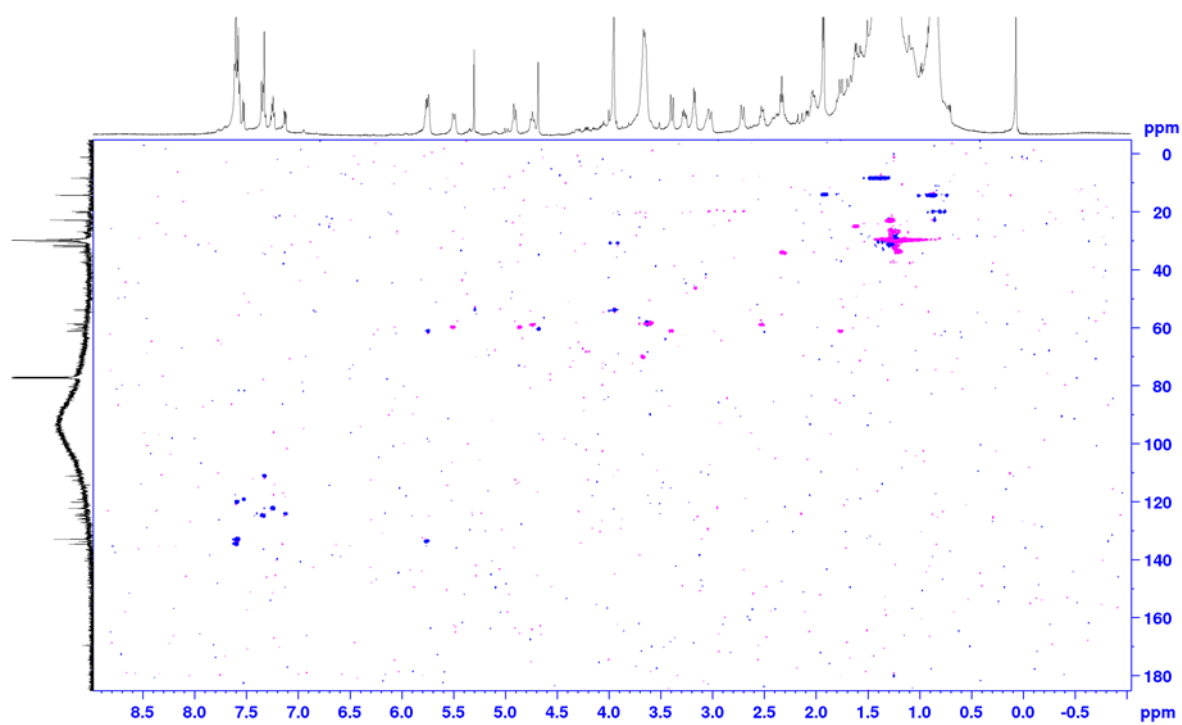


ROESY NMR spectrum of (*N*<sub>4</sub>-PBB-16-*epi*-**13**) (600 MHz, chloroform-*d*).

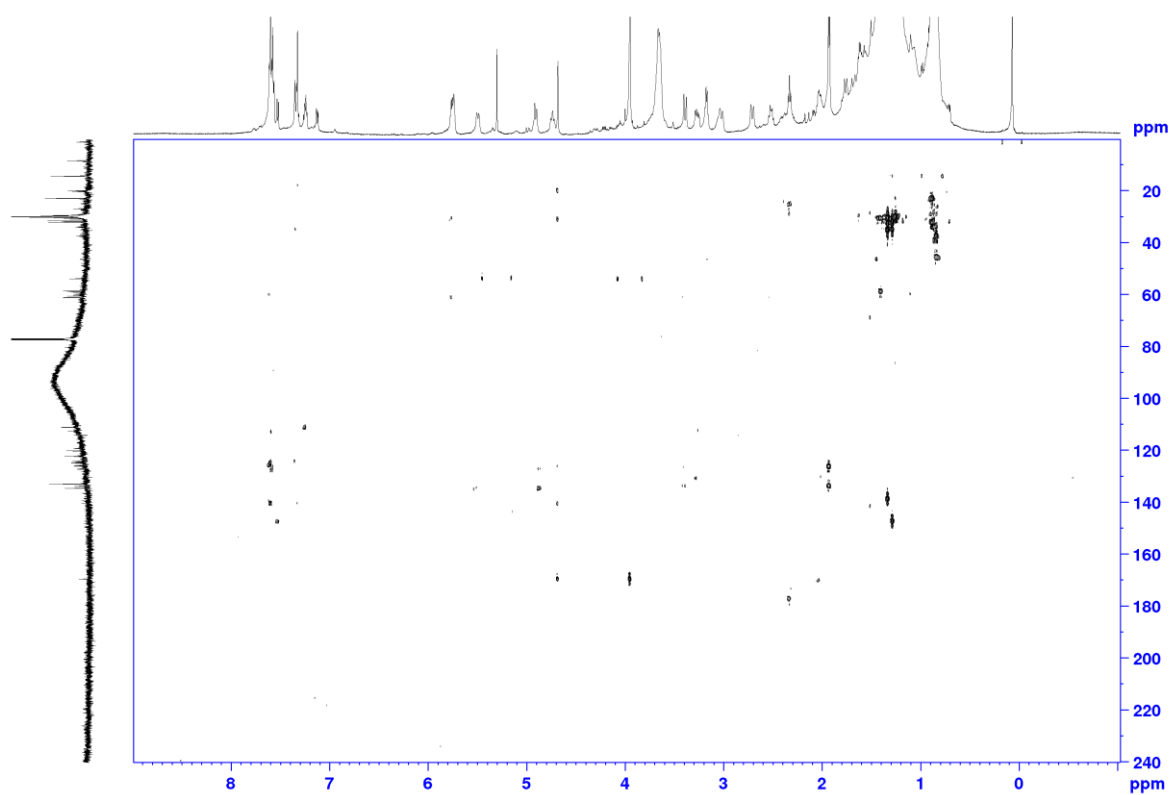


## Experimental Section

HSQC NMR spectrum of (*N*<sub>4</sub>-PBB-16-*epi*-**13**) (600/150 MHz, chloroform-*d*).

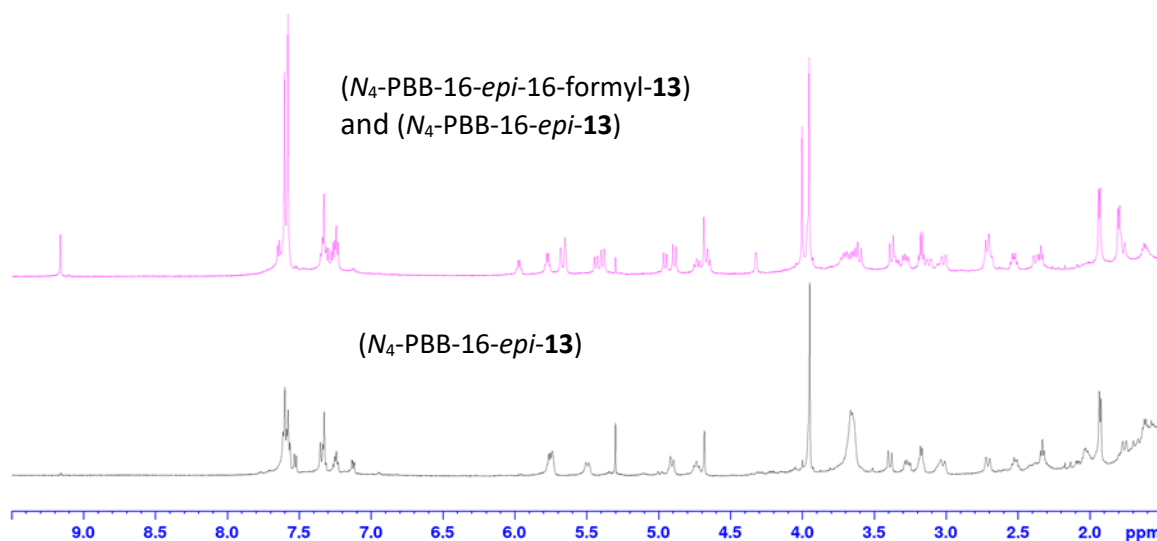


HMBC NMR spectrum of (*N*<sub>4</sub>-PBB-16-*epi*-**13**) (600/150 MHz, chloroform-*d*).



## Experimental Section

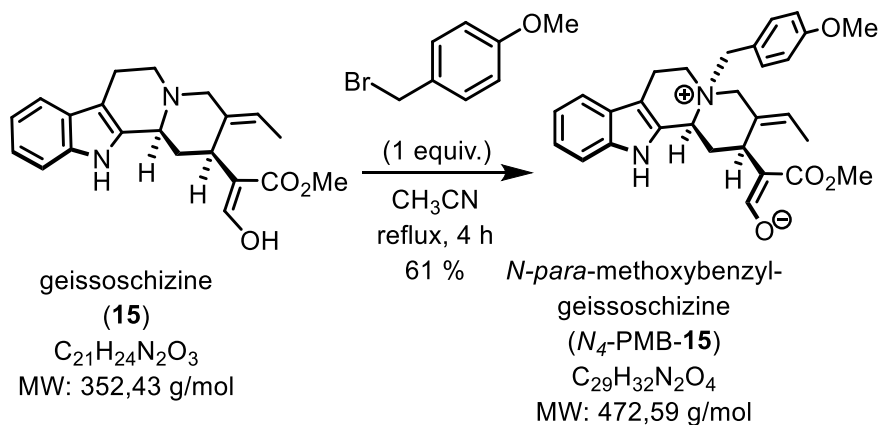
$^1\text{H}$  NMR spectrum of a mixture with (*N*<sub>4</sub>-PBB-16-*epi*-16-formyl-**13**) and (*N*<sub>4</sub>-PBB-16-*epi*-**13**) (600 MHz, chloroform-*d*).



### 3. *N*<sub>1</sub>-C<sub>16</sub> tethering from *N*<sub>4</sub>-*para*-methoxylated geissoschizine

**Compound** (enolate-*N*<sub>4</sub>-PMB-**15**).

**IUPAC name:** (*Z*)-2-((2*S*,5*S*,12*bS*,*E*)-3-ethylidene-5-(4-methoxybenzyl)-2,3,4,5,6,7,12,12*b*-octahydro-1*H*-indolo[2,3-*a*]quinolizin-5-ium-2-yl)-3-methoxy-3-oxoprop-1-en-1-olate



To a solution of (+)-geissoschizine (**15**) (42 mg, 119  $\mu\text{mol}$ ) in anhydrous MeCN (2.0 mL), PMB-Br (23.9 mg, 119  $\mu\text{mol}$ ) was added. The reaction mixture was refluxed for 4 h. After cooling reaction mixture was concentrated under reduced pressure and purified by preparative TLC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/i\text{-PrOH}$  97:3) to yield (enolate-*N*<sub>4</sub>-PMB-**15**) (34.1 mg, 72  $\mu\text{mol}$ , 61%) as an orange solid.

\* **Physical state:** orange solid.

\* **Rf:** 0.5 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1).

\*  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : -28.0 ( $c = 0.1$ , MeOH).

\* **HRMS** (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$ : calculated for  $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4^+$  [M+H]<sup>+</sup> 473.2440, found 473.2437.



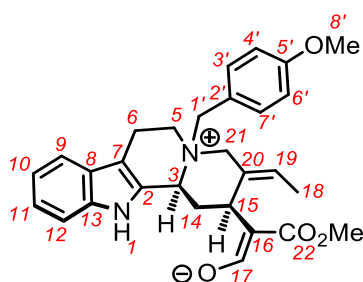
## Experimental Section

\* **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, chloroform-*d*):  $\delta$  10.71 (br s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.51 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.23 (dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J = 7.4, 7.4$ , 1H), 7.00 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 5.74 (q,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 4.96 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 4.56-4.51 (m, 1H), 4.43 (d,  $J = 13.6$  Hz, 2H), 4.34 (d,  $J = 13.5$ , 1H), 4.08 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.65-3.61 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.48-3.44 (m, 1H), 3.39-3.33 (m, 1H), 3.18 (dd,  $J = 16.8$  Hz, 4.6 Hz, 1H), 2.86 (dd,  $J = 14.7$  Hz, 5.4 Hz, 1H), 2.34 (q,  $J = 12.9$  Hz, 1H), 1.64 (d,  $J = 6.8$ , 3H).

\* **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, chloroform-*d*):  $\delta$  168.8, 161.7, 157.8, 137.2, 134.6 (2 C), 133.2, 129.0, 128.0, 125.1, 123.3, 120.0, 118.5, 118.0, 115.2 (2 C), 112.6, 107.7, 102.1, 67.1, 65.3, 62.7, 55.7, 54.0, 51.0, 33.1 (2 C), 18.6, 14.0.

## Experimental Section

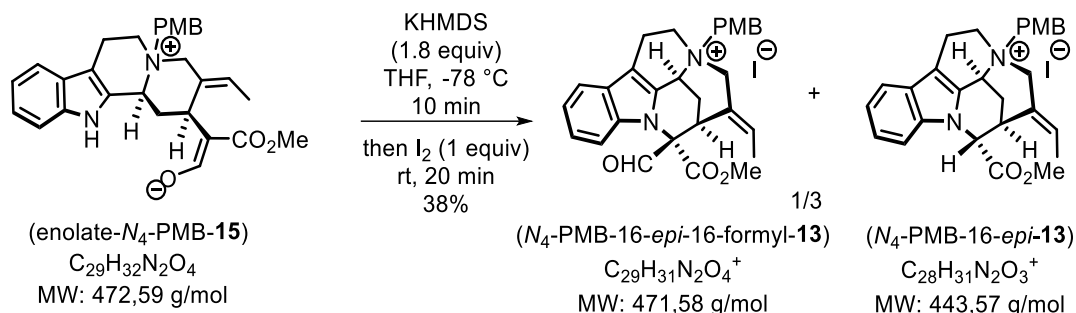
### Assignment (chloroform-d):



assignment	$^1\text{H } \delta$ (ppm)	integration	multiplicity	$J$ (Hz)	$^{13}\text{C } \delta$ (ppm)
1(N)	10.71	1	s	-	-
2	-	-	-	-	128.0
3	4.96	1	d	11.5	67.1
5 <sub>1</sub>	3.48 – 3.44	1	m	-	54.0
5 <sub>2</sub>	3.65 – 3.61	1	m	-	
6 <sub>1</sub>	3.18	1	dd	16.8/4.6	18.6
6 <sub>2</sub>	3.39 - 3.33	1	m	-	
7	-	-	-	-	102.1
8	-	-	-	-	125.1
9	7.49	1	d	7.2	118.0
10	7.13	1	dd	7.4/7.4	120.0
11	7.23	1	dd	7.8/7.8	123.3
12	7.51	1	d	7.7	112.6
13	-	-	-	-	137.2
14 <sub>α</sub>	2.86	1	dd	14.7/5.4	33.1
14 <sub>β</sub>	2.34	1	q	12.9	
15	4.56-4.51	1	m	-	33.1
16	-	-	-	-	107.7
17	7.75	1	s	-	157.8
(CH <sub>3</sub> )O(OC <sub>(22)</sub> )C <sub>(16)</sub>	3.57	3	s	-	51.0
18	1.64	3	d	6.8	14.0
19	5.74	1	q	6.4	133.2
20	-	-	-	-	129.0
21 <sub>1</sub>	4.08	1	d	13.3	65.3
21 <sub>2</sub>	4.43	1	d	13.6	
22	-	-	-	-	168.8
1' <sub>1</sub>	4.34	1	d	13.5	62.7
1' <sub>2</sub>	4.43	1	d	13.6	
2'	-	-	-	-	118.5
3' and 7'	7.40	2	d	8.6	134.6 (2 C)
4' and 6'	7.00	2	d	8.7	115.2 (2 C)
5'	-	-	-	-	161.7
8'	3.86	3	s	-	55.7

## Experimental Section

Compounds (*N*<sub>4</sub>-PMB-16-*epi*-16-formyl-**13**) and (*N*<sub>4</sub>-PMB-16-*epi*-**13**).



To a solution of (enolate-*N*<sub>4</sub>-PMB-**15**) (29 mg, 61 μmol) in THF (2.0 mL) cooled at -78°C, KHMDS (110 μL, 1 M in THF, 110 μmol) was added dropwise. After 10 min of stirring at -78°C, the cooling bath was removed and a solution of I<sub>2</sub> (15.6 mg, 61 μmol) in THF (0.5 mL) was added dropwise. After 20 min at rt, the reaction mixture was quenched with 5% aq Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (10 mL). The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure affording a 3:1 mixture of (*N*<sub>4</sub>-PMB-16-*epi*-**13**) and (*N*<sub>4</sub>-PMB-16-*epi*-16-formyl-**13**). The crude mixture was purified by preparative TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/*i*-PrOH 95:5 two times and 9:1 one time) to give two fractions: Fraction A (3.6 mg, 8 μmol, 13%) corresponds to compound (*N*<sub>4</sub>-PMB-16-*epi*-**13**) and Fraction B (7.1 mg, 15 μmol, 25%) contains a mixture of (*N*<sub>4</sub>-PMB-16-*epi*-**13**) and (*N*<sub>4</sub>-PMB-16-*epi*-16-formyl-**13**) with 3/2 mol/mol ratio (based on H19 NMR signal integration).

Compound (*N*<sub>4</sub>-PMB-16-*epi*-**13**).

**IUPAC name:** (2*S*,5*R*,12*bS*,13*S*,*E*)-3-ethylidene-13-(methoxycarbonyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1,2,3,4,5,6,7,12*b*-octahydro-2,12-methanoindolo[2,3-*a*]quinolizin-5-ium iodide.

\* **Physical state:** yellow solid.

\* **R<sub>f</sub>:** 0.75 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1).

\* **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +4 (*c* = 0.18, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

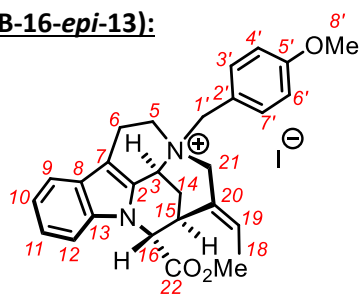
\* **HRMS (ESI<sup>+</sup>):** *m/z*: calculated for C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup> [M]<sup>+</sup> 471.2284, found 471.2280.

\* **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, chloroform-*d*): δ 7.63 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.33-7.31 (m, 2H), 7.24-7.22 (m, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.82 (s, 1H), 5.76 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.53 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.79 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.94-3.91 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.52 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 3.22 (d, *J* = 15.8 Hz, 7.6 Hz, 1H), 2.89 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 2.69 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 2.56 (td, *J* = 16.4 Hz, 6.4 Hz, 1H), 1.90 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 1.76 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H).

\* **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, chloroform-*d*): δ 169.6, 161.4, 140.4, 134.4 (2C), 133.0, 131.2, 127.0, 126.5, 124.7, 122.2, 120.1 (2 C), 115.0 (2 C), 112.8, 111.1, 60.8, 60.6, 60.4, 60.1, 58.7, 55.6, 53.8, 30.9, 20.2, 19.8, 13.8.

## Experimental Section

### Assignment (chloroform-*d*) of (*N*<sub>4</sub>-PMB-16-*epi*-13):



assignment	<sup>1</sup> H δ (ppm)	integration	multiplicity	<i>J</i> (Hz)	<sup>13</sup> C δ (ppm)
1(N)	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	131.2
3	5.82	1	s	-	60.4
5 <sub>1</sub>	2.56	1	td	16.4/6.4	58.7
5 <sub>2</sub>	4.83	1	m	-	-
6 <sub>β</sub>	3.22	1	dd	15.8/7.6	20.2
6 <sub>α</sub>	3.75-3.68	1	m	-	-
7	-	-	-	-	112.8
8	-	-	-	-	127.0
9	7.58	1	d	7.9	120.1
10	7.33-7.31	1	m	-	111.1
11	7.33-7.31	1	m	-	124.7
12	7.24-7.22	1	m	-	122.2
13	-	-	-	-	140.4
14 <sub>1</sub>	2.89	1	d	15.7	19.8
14 <sub>2</sub>	2.69	1	d	15.5	-
15	3.94-3.91	1	m	-	30.9
16	4.67	1	s	-	60.6
(CH <sub>3</sub> )O(OC <sub>22</sub> )C <sub>16</sub>	3.94	3	s	-	53.8
18	1.90	3	d	5.2	13.8
19	5.76	1	q	6.3	133.0
20	-	-	-	-	126.5
21 <sub>α</sub>	3.52	1	d	14.7	60.8
21 <sub>β</sub>	1.76	1	d	15.3	-
22	-	-	-	-	169.6
1' <sub>1</sub>	5.53	1	d	12.7	60.1
1' <sub>2</sub>	4.79	1	d	13.0	-
2'	-	-	-	-	120.1
3' and 7'	7.63	2	d	8.5	134.4
4' and 6'	6.94	2	d	8.6	115.0
5'	-	-	-	-	161.4
8'	3.82	3	s	-	55.6

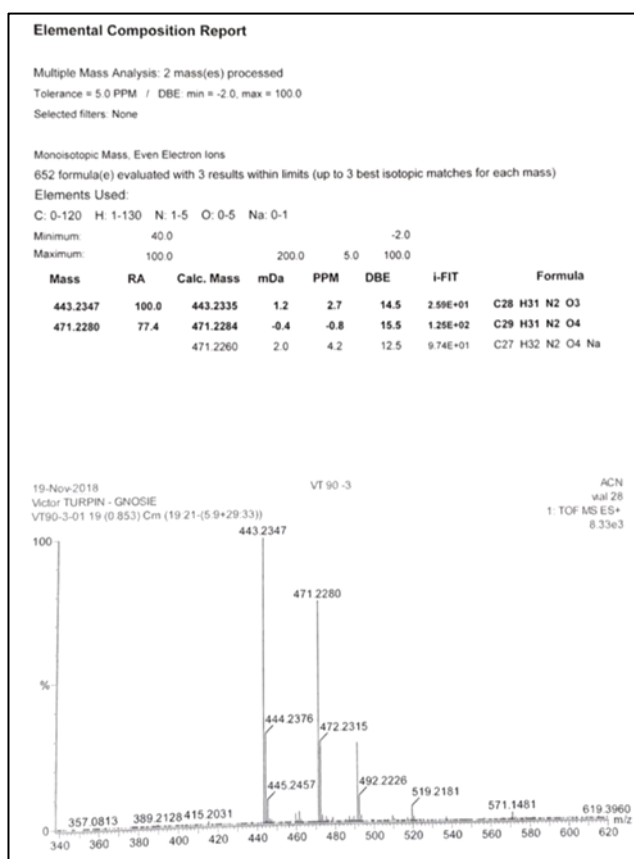
## Experimental Section

Compound (*N*<sub>4</sub>-PMB-16-*epi*-16-formyl-13).

**IUPAC name:** (2*S*,5*R*,12*bS*,13*S*,*E*)-3-ethylidene-13-formyl-13-(methoxycarbonyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1,2,3,4,5,6,7,12*b*-octahydro-2,12-methanoindolo[2,3-*a*]quinolizin-5-ium iodide.

\* <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR (500 MHz, chloroform-*d*): Most of NMR-signals of **25** are superimposable with those of compound (+)-**26**. Specific signals are listed in table below.

\* HRMS (ESI<sup>+</sup>) *m/z*: calculated for C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M]<sup>+</sup> 443.2335, found 443.2347.



HRMS (ESI<sup>+</sup>) of mixture of (*N*<sub>4</sub>-PMB-16-*epi*-16-formyl-13) and (*N*<sub>4</sub>-PMB-16-*epi*-13).

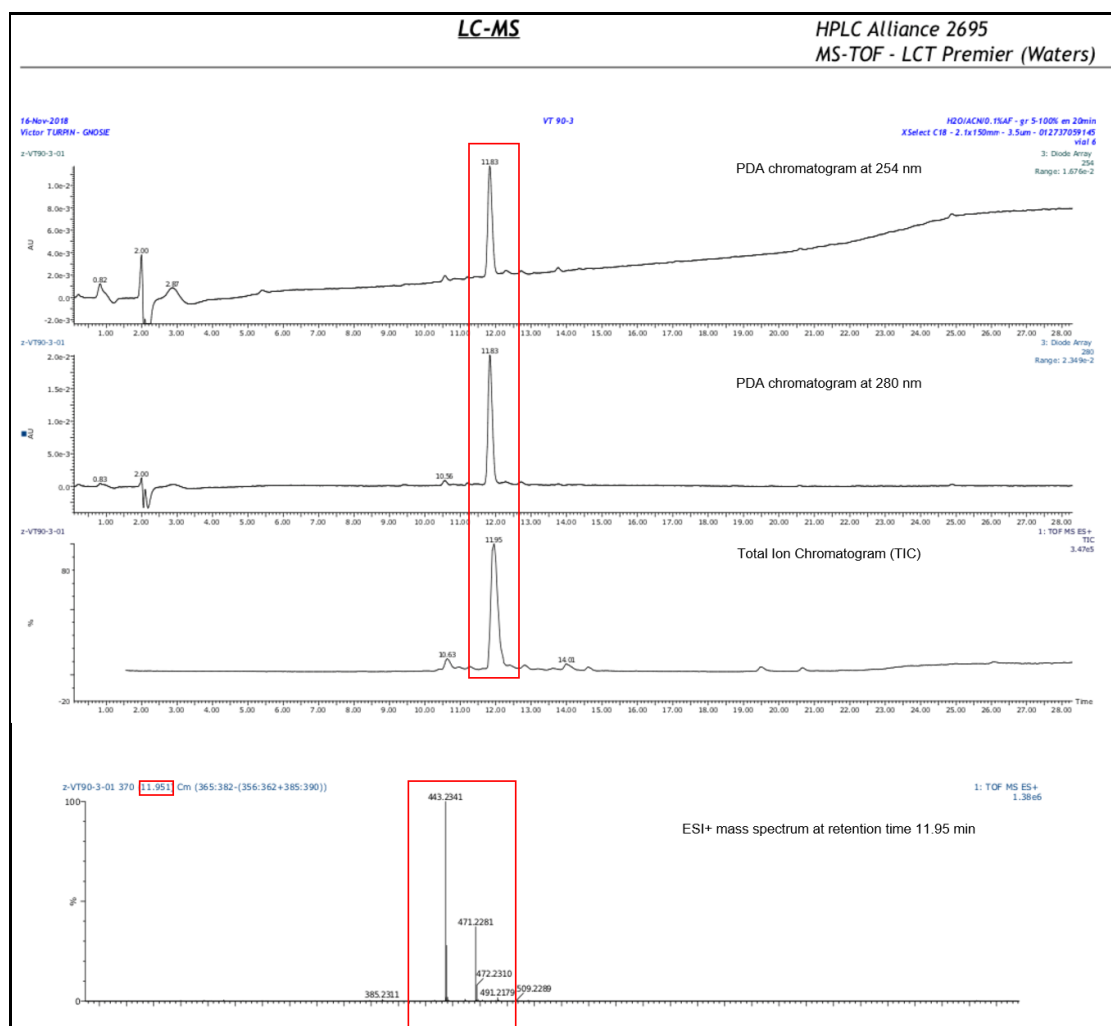
## Experimental Section

### Assignment (chloroform-*d*) of (*N*<sub>4</sub>-PMB-16-*epi*-16-formyl-13):

assignment	<sup>1</sup> H δ (ppm)	integration	multiplicity	<i>J</i> (Hz)	<sup>13</sup> C δ (ppm)
1(N)	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	131.2
3	5.82	1	s	-	60.4
5 <sub>1</sub>	2.56	1	td	16.4/6.4	58.7
5 <sub>2</sub>	4.83	1	m	-	
6 <sub>β</sub>	3.22	1	dd	15.8/7.6	20.2
6 <sub>α</sub>	3.75-3.68	1	m	-	
7	-	-	-	-	112.8
8	-	-	-	-	127.0
9	7.58	1	d	7.9	120.1
10	7.33-7.31	1	m	-	111.1
11	7.33-7.31	1	m	-	124.7
12	7.24-7.22	1	m	-	122.2
13	-	-	-	-	140.4
14 <sub>1</sub>	2.89	1	d	15.7	19.8
14 <sub>2</sub>	2.69	1	d	15.5	
15	3.94-3.91	1	m	-	30.9
16	4.67	1	s	-	60.6
17	9.12	1	s	-	193.7
(CH <sub>3</sub> )O(OC <sub>22</sub> )C <sub>16</sub>	3.99	3	s	-	54.4
18	1.77	3	d	6.9	14.1
19	5.94	1	q	6.5	136.6
20	-	-	-	-	126.5
21 <sub>α</sub>	3.52	1	d	14.7	60.8
21 <sub>β</sub>	1.76	1	d	15.3	
22	-	-	-	-	169.6
1' <sub>1</sub>	5.53	1	d	12.7	60.1
1' <sub>2</sub>	4.79	1	d	13.0	
2'	-	-	-	-	120.1
3' and 7'	7.63	2	d	8.5	134.4
4' and 6'	6.94	2	d	8.6	115.0
5'	-	-	-	-	161.4
8'	3.82	3	s	-	55.6

# Experimental Section

LC-HRMS analysis of mixture of (*N*<sub>4</sub>-PMB-16-*epi*-16-formyl-**13**) and (*N*<sub>4</sub>-PMB-16-*epi*-**13**):



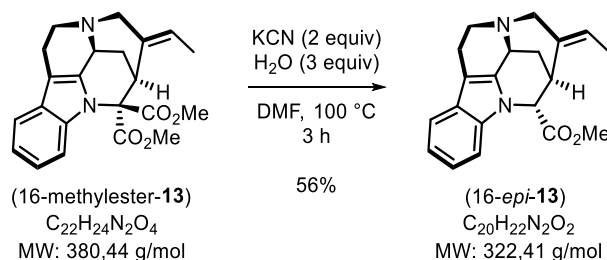
(Xselect<sup>®</sup> analytical C<sub>18</sub> column (150 × 2.1 mm; 3.5 μm, Waters) 5% to 100% MeCN in H<sub>2</sub>O (0.2% HCO<sub>2</sub>H) over 20 min at 1 mL/min.

## Experimental Section

The following procedure was performed by Dr. Maxime Jarret (Dr. Guillaume Vincent's Team – ICMMO)

(+)-16-*epi*-pleiocarpamine (16-*epi*-13):

**IUPAC Name:** (2*S*,12*bS*,13*R*,*E*)-methyl 3-ethylidene-2,3,4,6,7,12*b*-hexahydro-1*H*-2,12-methanoindolo[2,3-*a*]quinolizine-13-carboxylate.



To a solution of (+)-**29** (11.5 mg, 30.2  $\mu$ mol) in DMF (0.46 mL) at rt was added successively H<sub>2</sub>O (1.6  $\mu$ L, 90.7  $\mu$ mol) and KCN (3.9 mg, 60.4  $\mu$ mol). The reaction mixture was heated to 100 °C. After 3 h at 100 °C, the reaction mixture was allowed to cool to rt and was quenched with sat brine (5 mL). The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed sat brine (5 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by preparative TLC (EtOAc/MeOH 85:15) to yield (+)-**16-epi-pleiocarpamine** (16-*epi*-13) (5.5 mg, 17.1  $\mu$ mol, 56%) as a colorless oil.

\* **Physical state:** colorless oil.

\* **IR** (neat):  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3385, 3048, 2927, 2853, 1732, 1454, 1336, 1351, 1259, 1205, 1174, 1014, 739.

\* **Rf:** 0.35 (EtOAc/MeOH 4:1).

\*  $[\alpha]_D^{21}$ : +239.1 (*c* = 0.23, MeOH).

\* **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) *m/z*: calculated for C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 323.1754, found 323.1753.

\* **<sup>1</sup>H NMR** (360 MHz, chloroform-*d*):  $\delta$  7.59 (dd, *J* = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 7.17 (quintd, *J* = 7.1, 1.6 Hz, 2H), 5.22 (qd, *J* = 6.8, 1.7 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (bs, 1H), 3.67 (bs, 1H), 3.32 (ddd, *J* = 13.2, 10.4, 2.8 Hz, 1H), 3.17 (ddd, *J* = 15.4, 8.8, 3.0 Hz, 1H), 2.68 (ddd, *J* = 15.4, 10.4, 5.7 Hz, 1H), 2.58 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 2.45 (ddd, *J* = 13.5, 3.9, 2.2 Hz, 1H), 2.30-2.23 (m, 1H), 2.05 (dt, *J* = 13.7, 2.5 Hz, 1H), 1.65 (dd, *J* = 6.8, 1.7 Hz, 3H), 1.09 (dt, *J* = 13.6, 2.0 Hz, 1H).

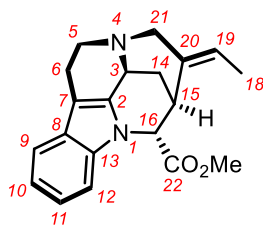
\* **<sup>1</sup>H NMR** (360 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  7.56 (dd, *J* = 6.8, 1.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 7.2, 1.5 Hz, 1H), 7.09 (quintd, *J* = 7.1, 1.5 Hz, 2H), 5.20 (qd, *J* = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (bs, 1H), 3.70 (bs, 1H), 3.24 (ddd, *J* = 13.2, 10.4, 3.0 Hz, 1H), 3.16 (ddd, *J* = 15.2, 8.7, 3.0 Hz, 1H), 2.63 (ddd, *J* = 15.5, 10.1, 5.4 Hz, 1H), 2.57 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.38 (ddd, *J* = 13.4, 3.9, 2.3 Hz, 1H), 2.22 (ddd, *J* = 12.8, 8.5, 5.6 Hz, 1H), 1.98 (bd, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.64 (dd, *J* = 6.9, 2.5 Hz, 3H), 0.99 (dt, *J* = 13.6, 2.4 Hz, 1H).

\* **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  171.7, 140.8, 138.2, 135.5, 129.9, 122.3, 122.2, 120.9, 119.0, 111.4, 109.8, 61.4, 55.3, 53.0, 52.2, 50.2, 32.9, 25.6, 21.0, 12.7.



## Experimental Section

### Assignment (acetone-*d*6):



Assignment	$^1\text{H } \delta$ (ppm)	Integration	Multiplicity	$J$ (Hz)	$^{13}\text{C } \delta$ (ppm)
<b>2</b>					138.2
<b>3</b>	3.84	1	bs		52.2
<b>5a</b>	3.24	1	ddd	13.2 – 10.4 – 3.0	50.2
<b>5b</b>	2.22	1	ddd	12.8 – 8.5 – 5.6	
<b>6a</b>	3.16	1	ddd	15.2 – 8.7 – 3.0	21.0
<b>6b</b>	2.63	1	ddd	15.5 – 10.1 – 5.4	
<b>7</b>					109.8
<b>8</b>					129.9
<b>9</b>	7.56	1	dd	6.8 – 1.8	119.0
<b>10</b>	7.09	1	quintd	7.1 – 1.5	120.9
<b>11</b>	7.09	1	quintd	7.1 – 1.5	122.3
<b>12</b>	7.35	1	dd	7.2 – 1.5	111.4
<b>13</b>					140.8
<b>14a</b>	2.38	1	ddd	13.4 – 3.9 – 2.3	25.6
<b>14b</b>	1.98	1	bd	13.4	
<b>15</b>	3.70	1	bs		32.9
<b>16</b>	4.76	1	s		61.4
<b>18</b>	1.64	3	dd	6.9 – 2.5	12.7
<b>19</b>	5.20	1	qd	6.9 – 2.0	122.2
<b>20</b>					135.5
<b>21a</b>	2.57	1	d	13.5	55.3
<b>21b</b>	0.99	1	dt	13.6 – 2.4	
<b>22</b>					171.7
<b>(CH<sub>3</sub>)OC<sub>22</sub></b>	3.87	3	s		53.0

### 3. Biosynthetically relevant reactivity of polyneuridine aldehyde

The experimental section dedicated to this work is taken from the supporting material of a communication entitled « Biosynthetically Relevant Reactivity of Polyneuridine Aldehyde », published in the European Journal of Organic Chemistry.<sup>349</sup>



#### Supporting Information

#### **Biosynthetically Relevant Reactivity of Polyneuridine Aldehyde**

Victor Turpin, Erwan Poupon, Jean-Christophe Jullian, Laurent Evanno\*

---

<sup>349</sup> TURPIN et al., *op. cit.* (note 85).

# Experimental Section

2.	Biosynthetically relevant reactivity of polyneuridine aldehyde .....	233
1.	<b>General procedures.....</b>	<b>235</b>
2.	<b>Experimental procedures .....</b>	<b>236</b>
2.1.	(16 <i>E</i> ,19 <i>E</i> )-16-Carboxymethyl-curane-15,19-dien-17-ol – geissoschizine (2) .....	236
2.2.	(16 <i>E</i> ,19 <i>E</i> )-16-Carboxymethyl-3,4,5,6-tetrahydro-curane-15,19-dien-17-ol – tetrahydro-geissoschizine (8) .....	236
2.3.	(16 <i>R</i> )-17-Hydroxy-16-methoxycarbonyl-sarpagane - polyneuridine (10).....	237
2.4.	Reduction of polyneuridine aldehyde by NaBH <sub>3</sub> CN in acetic acid .....	238
➤	(16 <i>R</i> -17 <i>S</i> )-17-Hydroxy-16-Methoxycarbonyl-ajmalane – quebrachidine (4) .....	239
➤	(16 <i>R</i> -17 <i>R</i> )-17-Hydroxy-16-Methoxycarbonyl-ajmalane – 17-epi-quebrachidine (9) .....	239
2.6.	(16 <i>R</i> )-4-Benzyl-16-methoxycarbonyl-sarpaganium bromide – <i>N</i> -benzyl-polyneuridine aldehyde bromide (12) .....	243
2.7.	4-Benzyl-17-methoxy-17-oxo-sarpaganium bromide (13) .....	243
2.8.	4-(16- <sup>2</sup> H)-Benzyl-17-methoxy-17-oxo-sarpaganium bromide (14) .....	246
3.	.....	247
2.9.	Reaction of polyneuridine aldehyde with Zn in AcOH .....	248
➤	(2 <i>S</i> ,16 <i>R</i> ,17 <i>R</i> )-17-Hydroxy-16-methoxycarbonyl-2,17-cyclo-2,7-didehydro-vobas-6-ene – mauricine A (16) .....	248
➤	(2 <i>S</i> ,7 <i>S</i> ,16 <i>R</i> ,17 <i>R</i> )-17-Hydroxy-16-methoxycarbonyl-2,17-cyclo-2,7-didehydro-vobasane – mauricine B (17) .....	249

## Experimental Section

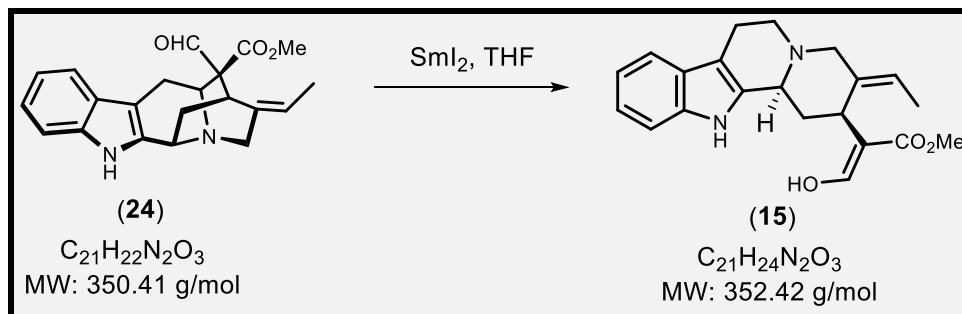
### 1. General procedures

IR spectra were recorded with a Vector 22 Bruker spectrometer (IRFT) spectrometer. The NMR spectra were recorded on Bruker AVANCE 400 (400 MHz) and Bruker AVANCE 300 (300 MHz) apparatus using  $\text{CDCl}_3$ , methanol- $d_4$  and acetonitrile- $d_3$  as the solvents. The solvent signals were used as references. Multiplicities are described by the following abbreviations: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, hex = hexuplet, m = multiplet, br = broad. HRESIMS were run using Electrospray Ionisation (ESI) on a Thermoquest TLM LCQ Deca ion-trap spectrometer. Sunfire<sup>®</sup> preparative  $\text{C}_{18}$  column (150 × 30 mm; i.d. 5  $\mu\text{M}$ , Waters) was used for preparative HPLC separation using a Waters Delta Prep equipped with a binary pump (Waters 2525) and a UV-visible diode array detector (190-600 nm, Waters 2996). Analytical and preparative TLC were performed using Merck silica gel F254 (230-400 mesh) plates and analysed by UV light or by staining upon heating with a vanillin solution (2 g vanillin, 1 mL conc.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 100 mL EtOH) or with a ceric ammonium sulphate reagent (1 g  $(\text{NH}_4)_4\text{Ce}(\text{SO}_4)_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , 100 mL  $\text{H}_3\text{PO}_4$ -50%). Flash chromatography were realized with Merck silica gel 60 (230-400 mesh). While required, reactions were performed using oven-dried glassware under an atmosphere of argon. Dry THF was obtained by distillation from sodium benzophenone, and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  was obtained from a PureSolv MD-5 (Inovative Technology) drying apparatus. Other reagents were obtained from commercial sources and used as received.

## Experimental Section

### 2. Experimental procedures

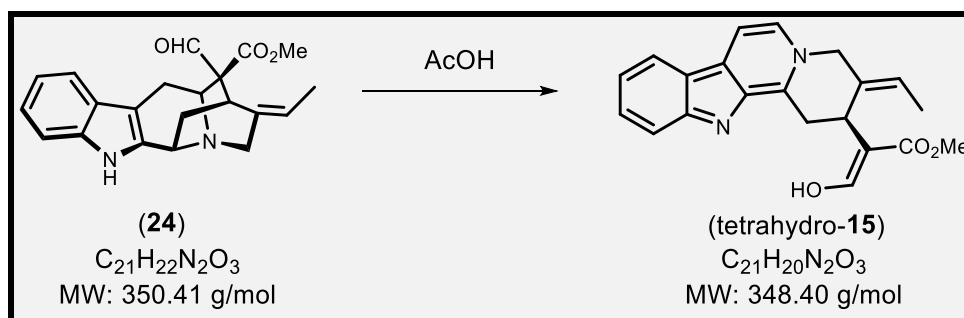
#### 1. (16*E*,19*E*)-16-Carboxymethyl-curane-15,19-dien-17-ol – geissoschizine (**15**)



To a solution of polyneuridine aldehyde (**24**) (104 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv.) in strictly degassed THF (10 mL) a solution of SmI<sub>2</sub> in THF (0.1 M, 3.5 mL, 0.35 mmol, 1.16 equiv.) was added. After 15 min of stirring, the reaction mixture was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), quenched with H<sub>2</sub>O (5 mL) and filtered. Filtrate was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL), washed with H<sub>2</sub>O (20 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Purification by preparative TLC on silica gel (eluent: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 97:3) afforded (**15**) as a yellow foam (15 mg, 15 %).

- **Spectral data identical to our precedent description:** a) Jarret, M.; Tap, A.; Kouklovsky, C.; Poupon, E.; Evanno, L.; Vincent, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 12294-12298; b) Jarret, M.; Turpin, V.; Tap, A.; Gallard, J. -F.; Kouklovsky, C.; Poupon, E.; Vincent, G. Evanno, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 9861-9865.

#### 2. (16*E*,19*E*)-16-Carboxymethyl-3,4,5,6-tetrahydro-curane-15,19-dien-17-ol – tetrahydro-geissoschizine (tetrahydro-**15**)



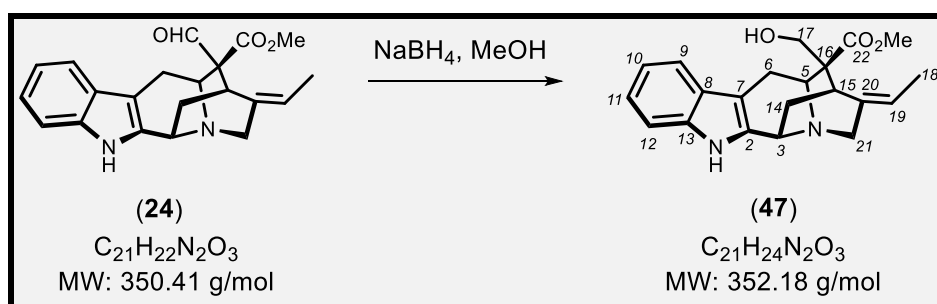
A solution of polyneuridine aldehyde (**24**) (43 mg, 0.12 mmol) in AcOH (1 mL) was heated to 65°C for 4.5 h. After cooling, the reaction mixture was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL), washed

## Experimental Section

with H<sub>2</sub>O (5 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure to afford (tetrahydro-**15**) as an off-white solid (32 mg, 74 %).

- **<sup>1</sup>H NMR δ ppm (300 MHz, chloroform-*d*):** 8.95 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 5.84 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 5.69 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.14 (dd, *J* = 15.5, 6.3 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.50 – 3.32 (m, 1H), 1.74 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H);
- **<sup>13</sup>C NMR δ ppm (101 MHz, chloroform-*d*):** 171.0, 146.2, 143.0, 135.5, 135.0, 131.4, 130.8 (2C), 128.4, 124.879, 122.2, 121.0, 120.01, 114.5, 114.4, 102.3, 64.2, 50.0, 30.0, 29.8, 13.9;
- **IR (neat):**  $\nu_{\max}$  = 3500, 2940, 1706, 1639, 1584, 1528, 1503, 1468, 1413, 1349, 1254, 1128 cm<sup>-1</sup>;
- **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = + 150 (c = 0.4; CH<sub>3</sub>OH);
- **HRMS ESI:** *m/z* [M+H]<sup>+</sup>: 349.1551; calculated for C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>: 349.1568.

### 3. (16*R*)-17-Hydroxy-16-methoxycarbonyl-sarpagane - polyneuridine (**47**)



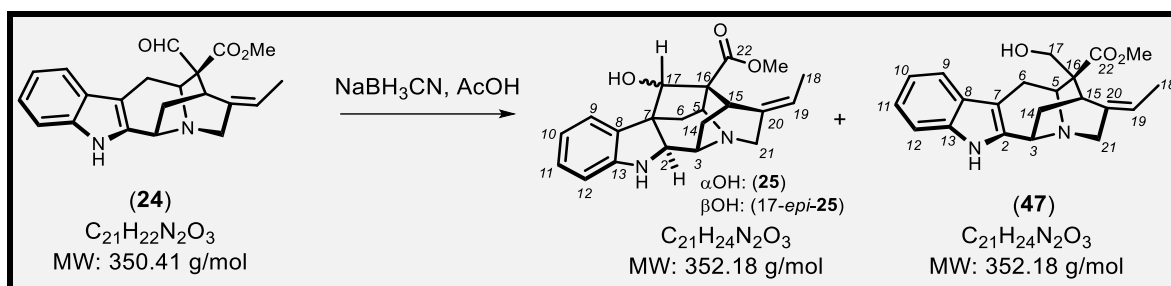
To a solution of polyneuridine aldehyde (**24**) (10 mg, 0.029 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (1 mL) NaBH<sub>4</sub> (5 mg, 0.13 mmol, 4.6 equiv.) was added. After 16 h of stirring, the reaction mixture was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) and washed with H<sub>2</sub>O (5 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (eluent: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 98:2) afforded (**47**) as a white solid (8 mg, 80 %).

- **<sup>1</sup>H NMR δ ppm (400 MHz, methanol-*d*<sub>4</sub>):** 7.53 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.56 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.91 – 4.87 (m, 1H), 4.20 (dt, *J* = 16.3, 2.5 Hz, 1H), 4.10 (dt, *J* = 16.0, 2.1 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (m, 1H), 3.73 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.44 (t, *J* = 3.1 Hz, 1H), 3.40 – 3.31 (m, 1H), 2.35 (ddd, *J* = 13.6, 10.9, 2.4 Hz, 1H), 2.09 (dt, *J* = 13.9, 3.6 Hz, 1H), 1.71 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H);

## Experimental Section

- $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  ppm (101 MHz, methanol- $d_4$ ): 174.7, 138.6, 132.0, 128.1, 126.6, 123.9, 122.5, 120.8, 119.5, 112.6, 104.8, 63.7, 57.4, 55.3, 54.8, 53.2, 51.8, 31.6, 28.5, 21.7, 13.1;
- IR (neat):  $\nu_{\text{max}}$  = 30500, 3056, 2949, 2923, 2854, 1736, 1473, 1453, 1234, 1212, 1085  $\text{cm}^{-1}$ ;
- $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  = + 4 (c = 0.14;  $\text{CHCl}_3$ );
- HRMS ESI:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 353.1863; calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3^+$ : 353.1860.

### 4. Reduction of polyneuridine aldehyde by $\text{NaBH}_3\text{CN}$ in acetic acid



To a solution of polyneuridine aldehyde (**24**) (50 mg, 0.14 mmol, 1.0 equiv.) in AcOH (2 mL),  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (100 mg, 1.58 mmol, 11.0 equiv.) was added. After 16 h of stirring, the reaction mixture was diluted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) and basified with an aqueous solution of  $\text{NH}_3$  (5%, 5 mL). The organic layer was separated, washed with  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under reduced pressure. Purification by preparative HPLC (Sunfire<sup>®</sup> preparative  $\text{C}_{18}$  column 150  $\times$  30 mm; i.d. 5  $\mu\text{m}$ , Waters) 25% to 50% MeOH in  $\text{H}_2\text{O}$  (0.2 % TFA) over 15 min at 42 mL/min) afforded (17-*epi*-**25**) ( $R_{\text{T}}$  = 7.00 min, 10 mg, 20 %), (**25**) ( $R_{\text{T}}$  = 9.50 min, 20 mg, 40 %) and (**47**) ( $R_{\text{T}}$  = 11.0 min, 10 mg, 20 %).

## Experimental Section

- (16R-17S)-17-Hydroxy-16-Methoxycarbonyl-ajmalane – quebrachidine (**25**)
- **$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  ppm (300 MHz, methanol-*d*4):** 7.18 (dd,  $J = 7.6, 1.3$  Hz, 1H), 7.09 (td,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, 1H), 6.78 (m, 2H), 5.54 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.24 – 4.16 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.80 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 3.77 – 3.72 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.84 (td,  $J = 13.6, 12.8, 4.9$  Hz, 2H), 1.95 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 1.87 (dd,  $J = 14.4, 10.3$  Hz, 1H), 1.67 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H).
  - **$^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  ppm (75 MHz, methanol-*d*4):** 171.9, 152.8, 129.5, 129.0, 126.7, 122.7, 120.7, 112.1, 74.3, 67.3, 64.4, 61.1, 58.6, 58.3, 54.6, 52.6, 35.4, 30.31, 20.7, 13.2;
  - **IR (neat):**  $\nu_{\text{max}} = 3500, 29547, 2857, 1721, 1462, 1239$   $\text{cm}^{-1}$ ;
  - **$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +75$**  ( $c = 0.032$ ;  $\text{CHCl}_3$ );
  - **HRMS ESI:**  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 353.1853; calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3^+$ : 353.1860.
- (16R-17R)-17-Hydroxy-16-Methoxycarbonyl-ajmalane – 17-epi-quebrachidine (17-*epi*-**25**)
- **$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  ppm (300 MHz, methanol-*d*4):** 7.25 – 7.15 (m, 2H), 7.01 – 6.92 (m, 2H), 5.52 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.39 (dd,  $J = 10.0, 4.9$  Hz, 1H), 4.24 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 4.10 – 4.03 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 3.55 (dd,  $J = 13.9, 5.3$  Hz, 1H), 2.58 (dd,  $J = 13.5, 4.3$  Hz, 1H), 2.03 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 1.85 (dd,  $J = 13.9, 10.0$  Hz, 1H), 1.66 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H);
  - **$^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  ppm (75 MHz, methanol-*d*4):** 174.0, 151.8, 130.5, 129.8, 128.7, 123.5, 122.7, 122.2, 114.0, 85.5, 68.8, 63.7, 59.2, 55.5, 55.0, 54.4, 53.1, 35.2, 30.3, 22.0, 13.3;
  - **IR (neat):**  $\nu_{\text{max}} = 3500, 2954, 1725, 1450, 1235$   $\text{cm}^{-1}$ ;
  - **$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +50$**  ( $c = 0.04$ ;  $\text{CHCl}_3$ );
  - **HRMS ESI:**  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 353.1857; calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3^+$ : 353.1860.

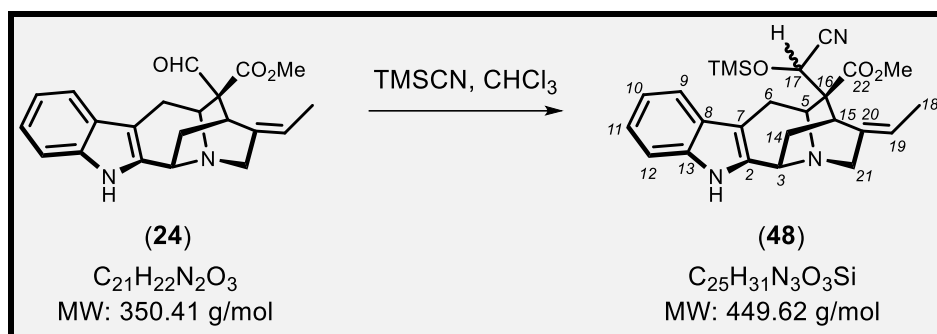


## Experimental Section

assignment	$^1\text{H}$ $\delta$ ppm	Integration	multiplicity	$J$ (Hz)	$^{13}\text{C}$ $\delta$ ppm
2	4.10 – 4.03	1	m		68.8
3	4.39	1	dd	10.0 – 4.9 Hz	59.2
5	4.24	1	d	4.0 Hz	63.7
6 $\alpha$	2.03	1	d	13.5 Hz	35.2
6 $\beta$	2.58	1	dd	13.5 – 4.3 Hz	
7	-				55.5
8	-				151.8
9	7.25 – 7.15	1	m		123.5
10	7.01 – 6.92	1	m		122.2
11	7.25 – 7.15	1	m		129.8
12	7.01 – 6.92	1	m		114.0
13	-				130.5
14 $\alpha$	1.85	1	dd	13.9 – 10.0 Hz	22.0
14 $\beta$	3.55	1	dd	13.9 – 5.3 Hz	
15	3.68	1	d	5.3 Hz	30.3
16	-				54.4
17	4.14	1	s		85.5
18	1.66	3	d	6.9 Hz	13.3
19	5.52	1	q	6.9 Hz	122.7
20					128.7
21	4.10 – 4.03	2	m		55.0
22	-				174.0
22-OCH <sub>3</sub>	3.75	3	s		53.1

## Experimental Section

### 5. (16*R*-17-*ambo*)-16-Cyano-16-methoxycarbonyl-16-trimethylsilyloxy-sarpagane (**48**)



To a solution of polyneuridine aldehyde (**24**) (35 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv.) in CHCl<sub>3</sub> (2 mL), TMSCN (250 μL, 2.0 mmol, 2.0 equiv.) was added. The mixture was heated to 60 °C for 4 h. After cooling, the reaction mixture was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) and washed with H<sub>2</sub>O (5 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (eluent: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 98:2) afforded (**48**) as a white solid (27 mg, 60 %) – A mixture of two inseparable diastereomers in a ratio 3.4 to 1 was obtained.

#### Major diastereomer

- **<sup>1</sup>H NMR δ ppm (400 MHz, chloroform-*d*):** 8.36 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.09 (dd, *J* = 7.7, 7.6 Hz, 1H), 5.29 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.48 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J* = 10.6, 3.1 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.62 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 3.49 (s large, 1H), 3.41 (dt, *J* = 19.0, 2.7 Hz, 1H), 3.22 – 3.03 (m, 2H), 2.00 (ddd, *J* = 13.5, 10.5, 2.4 Hz, 1H), 1.76 (dt, *J* = 13.5, 3.4 Hz, 1H), 1.62 (d, *J* = 6.8, 3H), 0.03 (s, 9H);
- **<sup>13</sup>C NMR δ ppm (101 MHz, chloroform-*d*):** 172.2, 136.33, 136.29, 133.9, 126.0, 122.1, 119.8, 118.38, 118.34, 118.1, 111.3, 104.8, 63.4, 56.2, 55.1, 53.1, 52.0, 48.8, 31.9, 29.0, 22.3, 12.6, – 0.30 (3C);

#### Minor diastereomer

- **<sup>1</sup>H NMR δ ppm (400 MHz, chloroform-*d*):** 8.47 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 5.29 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.40 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J* = 10.9, 3.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.63 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.41 (m, 3H), 3.30 – 3.17 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.62 (d, *J* = 6.8, 3H), – 0.17 (s, 9H);
- **<sup>13</sup>C NMR δ ppm (101 MHz, chloroform-*d*):** 173.2, 136.5, 136.1, 133.7, 125.7, 122.3, 120.0, 119.2, 118.4, 118.1, 111.0, 105.1, 60.5, 55.7, 55.3, 53.8, 52.4, 49.1, 29.7, 29.2, 22.4, 12.9, – 0.90 (3C);

## Experimental Section

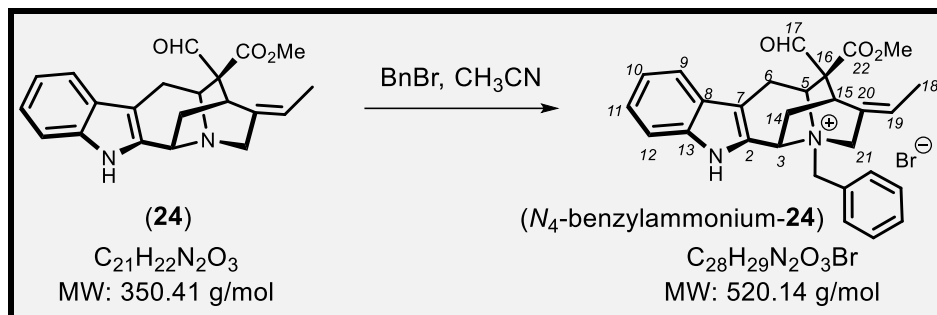
- **IR (neat):**  $\nu_{\max} = 2952, 1745, 1453, 1255, 1116 \text{ cm}^{-1}$ ;
- **$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -27$**  ( $c = 0.1$ ;  $\text{CH}_3\text{OH}$ );
- **HRMS ESI:**  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 450.2216; calculated for  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}^+$ : 450.2207.

### Major diastereomer

assignment	$^1\text{H}$ $\delta$ ppm	integration	multiplicity	$J$ (Hz)	$^{13}\text{C}$ $\delta$ ppm
1	8.36	1	s		-
2	-				136.33
3	4.48	1	d	5.9 Hz	53.1
5	4.10	1	dd	10.6 – 3.1 Hz	48.8
6 $\alpha$	1.76	1	dt	13.5 – 3.4 Hz	29.0
6 $\beta$	2.00	1	ddd	13.5 – 10.5 – 2.4 Hz	
7	-				104.8
8	-				126.0
9	7.43	1	d	7.7 Hz	188.34
10	7.09	1	dd	7.7 – 7.6 Hz	119.9
11	7.16	1	m		122.1
12	7.33	1	d	8.1 Hz	111.3
13	-				136.29
14	3.22 – 3.03	2	m		22.3
15	3.49	1	s		31.9
16					56.2
17	4.65	1	s		63.4
18	1.62	1	d	6.8 Hz	12.6
19	5.29	1	q	6.8 Hz	118.1
20	-				133.9
21 $\alpha$	3.41	1	dt	19.0 – 2.7 Hz	55.1
21 $\beta$	3.62	1	d	16.6 Hz	
22	-				172.2
22-OCH <sub>3</sub>	3.75	3	s		52.0
CN	-				118.38
OSi(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0.03	9	s		-0.30

## Experimental Section

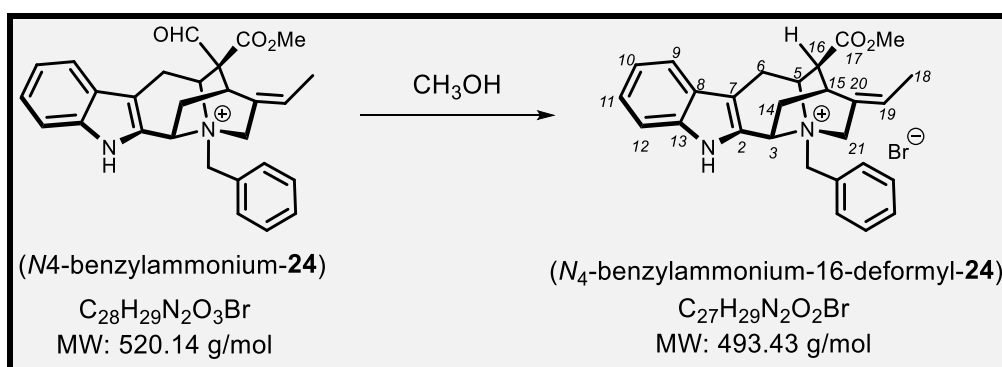
### 6. (16*R*)-4-Benzyl-16-methoxycarbonyl-sarpaganium bromide – *N*-benzyl-polyneuridine aldehyde bromide (*N*<sub>4</sub>-benzylammonium-**24**)



To a suspension of polyneuridine aldehyde (**24**) (133 mg, 0.38 mmol, 1.0 equiv.) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (10 mL)  $\text{BnBr}$  (47  $\mu\text{L}$ , 0.40 mmol, 1.04 equiv.) was added. After 16 h of stirring, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to afford (*N*<sub>4</sub>-benzylammonium-**24**) as an off-white solid (187 mg, 95 %). Product is stable at the solid state but quickly decompose in solution.

- **<sup>1</sup>H NMR  $\delta$  ppm (300 MHz, acetonitrile-*d*<sub>3</sub>):** 11.19 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.58 – 7.31 (m, 7H), 7.24 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.45 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.43 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.63 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.33 – 2.18 (m, 3H), 1.57 (d, *J* = 5.3 Hz, 3H);
- **<sup>13</sup>C NMR  $\delta$  ppm (75 MHz, acetonitrile-*d*<sub>3</sub>):** 191.2, 167.8, 137.2, 133.2, 130.8 (2C), 130.4, 129.0 (2C), 126.3, 124.9, 124.4, 123.0, 120.9, 120.0, 118.3, 111.8, 101.9, 66.2, 61.3, 61.0, 60.4, 55.0, 53.2, 28.0, 26.2, 19.5, 11.8;
- **IR (neat):**  $\nu_{\text{max}}$  = 3300, 3060, 2953, 2905, 1743, 1712, 1486, 1455, 1443, 1241  $\text{cm}^{-1}$ ;
- **$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$**  = + 5.0 (*c* = 0.2;  $\text{CH}_3\text{CN}$ );
- **HRMS ESI:** *m/z* [*M*]<sup>+</sup>: 441.2179; calculated for  $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3^+$ : 441.2178.

### 7. 4-Benzyl-17-methoxy-17-oxo-sarpaganium bromide (*N*<sub>4</sub>-benzylammonium-16-déformyl-**24**)



## Experimental Section

A suspension of (*N*<sub>4</sub>-benzylammonium-**24**) (50 mg, 0.01 mmol, 1.0) in CH<sub>3</sub>OH (1 mL) was stirred for 48 h and, then concentrated under reduced pressure. Purification by preparative TLC on silica gel (eluent: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 95:5) afforded (*N*<sub>4</sub>-benzylammonium-16-desformyl-**24**) as a white solid (30 mg, 63 %).

- **<sup>1</sup>H NMR δ ppm (400 MHz, methanol-*d*<sub>4</sub>):** 7.60 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.55 – 7.46 (m, 4H), 7.31 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 7.25 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.56 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.91 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 4.65 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (dd, *J* = 17.5, 5.2 Hz, 1H), 3.54 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.18 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 3.11 (dd, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 2.40 (ddd, *J* = 12.5, 10.4, 1.9 Hz, 1H), 2.20 (ddd, *J* = 13.3, 4.7, 1.9 Hz, 1H), 1.64 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H);
- **<sup>13</sup>C NMR δ ppm (101 MHz, methanol-*d*<sub>4</sub>):** 172.1, 139.0, 134.2 (2C), 132.0, 131.9, 130.6 (2C), 128.1, 127.7, 127.6, 124.2, 122.4, 121.2, 119.6, 112.9, 102.2, 64.6, 63.6, 62.4, 57.1, 53.1, ~48.8,\* 32.2, 29.0, 25.7, 12.9;
- **IR (neat):**  $\nu_{\max}$  = 3500, 2955, 2920, 1736, 1495, 1457, 1304 cm<sup>-1</sup>;
- **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = + 10.0 (c = 0.1; CH<sub>3</sub>OH);
- **HRMS ESI:** *m/z* [M]<sup>+</sup>: 413.2244; calculated for C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>: 413.2224.

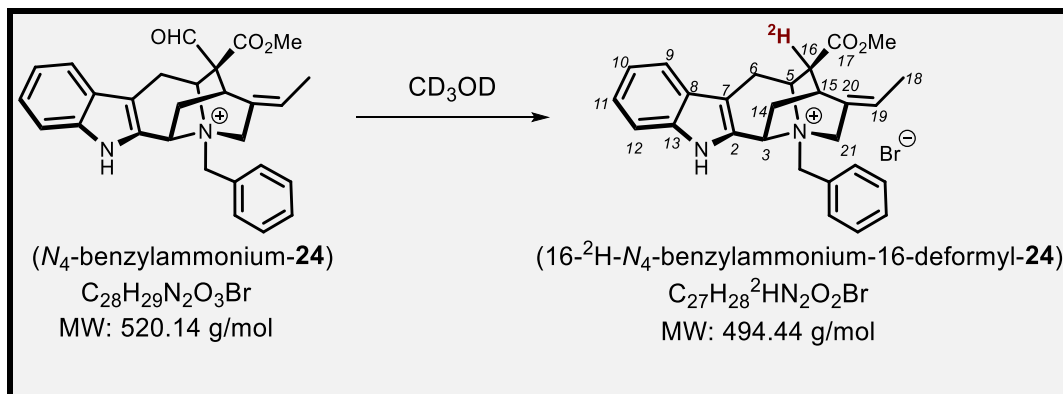
## Experimental Section

\* determined by HMBC-NMR experiment

assignment	<sup>1</sup> H δ ppm	integration	multiplicity	J (Hz)	<sup>13</sup> C δ ppm
<b>2</b>	-				131.9
<b>3</b>	4.91	1	d	10.2	57.1
<b>5</b>	4.65	1	t	6.1	64.6
<b>6<math>\alpha</math></b>	3.18	1	d	17.5	25.7
<b>6<math>\beta</math></b>	3.71	1	dd	17.5 – 5.2	
<b>7</b>	-				102.2
<b>8</b>	-				127.6
<b>9</b>	7.60	1	d	7.9	119.6
<b>10</b>	7.14	1	t	7.8	121.2
<b>11</b>	7.25	1	t	7.7	124.2
<b>12</b>	7.55 – 7.46	1	m		112.9
<b>13</b>	-				139.0
<b>14<math>\alpha</math></b>	2.40	1	ddd	12.5 – 10.4 -1.9	32.2
<b>14<math>\beta</math></b>	2.20	1	dd	13.3 – 1.9	
<b>15</b>	3.54	1	d	1.9	29.0
<b>16</b>	3.1	1	dd	7.7 – 1.9	~48.8
<b>17</b>	-				172.1
<b>18</b>	1.64	3	d	7.1	12.9
<b>19</b>	5.56	1	q	7.1	122.4
<b>20</b>	-				127.7
<b>21<math>\alpha</math></b>	4.40	1	d	15.2	62.4
<b>21<math>\beta</math></b>	4.06	1	d	15.2	
<b>17-OCH<sub>3</sub></b>	3.77	3	s		53.1
<b>Ar-CH<sub>2</sub></b>	4.76	1	d	12.9	63.6
	4.58	1	d	12.9	
<b>Ar<sub>i</sub></b>	-				128.1
<b>Ar<sub>o</sub></b>	7.31	2	d	6.1	134.2
<b>Ar<sub>m</sub></b>	7.55 – 7.46	2	m		130.6
<b>Ar<sub>p</sub></b>	7.55 – 7.46	1	m		132.0

## Experimental Section

### 8. 4-(16-<sup>2</sup>H)-Benzyl-17-methoxy-17-oxo-sarpaganium bromide (16-<sup>2</sup>H-*N*<sub>4</sub>-16-desformyl-benzylammonium-**24**)



A suspension of (*N*<sub>4</sub>-benzylammonium-**24**) (50 mg, 0.01 mmol, 1.0 equiv.) in CD<sub>3</sub>OD (1 mL) was stirred for 48 h and then concentrated under reduced pressure. Purification by preparative TLC on silica gel (eluent: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 95:5) afforded (16-<sup>2</sup>H-*N*<sub>4</sub>-16-desformyl-benzylammonium-**24**) as a white solid (32 mg, 67 %).

- **<sup>1</sup>H NMR δ ppm (400 MHz, methanol-*d*<sub>4</sub>):** 7.60 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.55 – 7.45 (m, 4H), 7.31 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.56 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.91 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (dd, *J* = 17.5, 5.2 Hz, 1H), 3.54 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 3.18 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 2.40 (ddd, *J* = 12.5, 10.4, 1.9 Hz, 1H), 2.20 (dd, *J* = 13.4, 2.9 Hz, 1H), 1.64 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H);
- **<sup>13</sup>C NMR δ ppm (101 MHz, methanol-*d*<sub>4</sub>):** 172.1, 139.0, 134.2 (2C), 132.0, 131.9, 130.6 (2C), 128.1, 127.7, 127.6, 124.2, 122.4, 121.2, 119.6, 112.9, 102.2, 64.5, 63.6, 62.4, 57.1, 53.1, ~48.6, \* 32.2, 28.9, 25.7, 12.9;
- **IR (neat):**  $\nu_{\max}$  = 3500, 2955, 2928, 1735, 1458, 1438, 1297 cm<sup>-1</sup>;
- **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = + 8.0 (*c* = 0.2; CH<sub>3</sub>OH);
- **HRMS ESI:** *m/z* [M]<sup>+</sup>: 414.2294; calculated for C<sub>27</sub>H<sub>28</sub><sup>2</sup>H<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>: 414.2287.

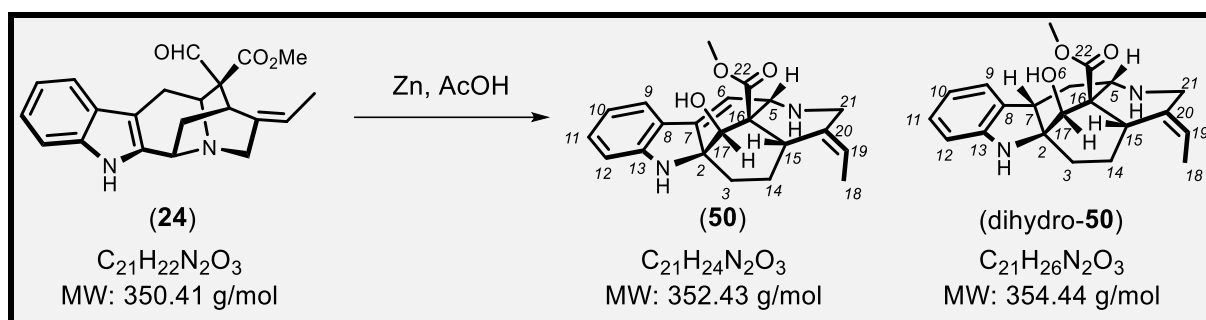
## Experimental Section

assignment	<sup>1</sup> H δ ppm	integration	multiplicity	J (Hz)	<sup>13</sup> C δ ppm
2	-				131.9
3	4.91	1	d	10.2	57.1
5	4.65	1	d	5.1	64.4
6 $\alpha$	3.18	1	d	17.5	25.7
6 $\beta$	3.71	1	dd	17.5 – 5.2	
7	-				102.2
8	-				127.6
9	7.60	1	d	7.0	119.6
10	7.14	1	t	7.1	121.2
11	7.25	1	t	7.7	124.2
12	7.55 – 7.46	1	m		112.9
13	-				139.0
14 $\alpha$	2.40	1	ddd	12.5 – 10.4 -1.9	32.2
14 $\beta$	2.20	1	dd	13.3 – 2.9	
15	3.54	1	d	2.9	28.9
16	3.1	1	dd	7.7 – 1.9	~48.6
17	-				171.1
18	1.64	3	d	7.1	12.9
19	5.56	1	q	7.1	122.4
20	-				127.7
21 $\alpha$	4.40	1	d	15.2	62.4
21 $\beta$	4.06	1	d	15.2	
17-OCH <sub>3</sub>	3.77	3	s		53.1
Ar-CH <sub>2</sub>	4.76	1	d	12.9	63.6
	4.58	1	d	12.9	
Ar <sub>i</sub>	-				128.1
Ar <sub>o</sub>	7.31	2	d	6.4	134.2
Ar <sub>m</sub>	7.55 – 7.46	2	m		130.6
Ar <sub>p</sub>	7.55 – 7.46	1	m		132.0



## Experimental Section

### 9. Reaction of polyneuridine aldehyde with Zn in AcOH



To a solution of polyneuridine aldehyde (**24**) (100 mg, 0.29 mmol, 1.0 equiv.) in AcOH (2 mL) zinc dust (1.00 g, 15.4 mmol, 53.1 equiv.) was added. After 48 h of stirring, the reaction mixture was filtered, diluted with  $CH_2Cl_2$  (20 mL) and basified with an aqueous solution of  $NH_3$  (5%, 5 mL). The organic layer was separated, washed with  $H_2O$  (5 mL), dried over  $Na_2SO_4$  and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (gradient of elution:  $CH_2Cl_2/MeOH = 98:2$  then  $95:5$  then  $9:1$ ) afforded recycled (**24**) (19 mg, 19 %), (**50**) as a yellow foam (25 mg, 25 %, 30 % BOSMR) and (dihydro-**50**) as a yellow foam (11 mg, 10 %, 13 % b.s.m.r.).

- (2*S*,16*R*,17*R*)-17-Hydroxy-16-methoxycarbonyl-2,17-cyclo-2,7-didehydro-vobas-6-ene – mauricine A (**50**)
- $^1H$  NMR  $\delta$  ppm (400 MHz, methanol-*d*<sub>4</sub>): 7.33 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.04 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 6.75 – 6.68 (m, 2H), 6.05 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 5.38 (q,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 4.42 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.58 (dt,  $J = 14.3, 1.8$  Hz, 1H), 3.42 (dd,  $J = 12.6, 6.4$  Hz, 1H), 2.98 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H), 2.17 (qd,  $J = 13.2, 5.5$  Hz, 1H), 1.82 (td,  $J = 13.0, 4.5$  Hz, 1H), 1.69 (ddd,  $J = 13.0, 5.5, 2.0$  Hz, 1H), 1.58 (d,  $J = 6.1, 3H$ ), 1.43 (m, 1H);
- $^{13}C$  NMR  $\delta$  ppm (101 MHz, methanol-*d*<sub>4</sub>): 176.1, 153.9, 141.9, 137.6, 130.5, 126.7, 122.2, 120.8, 120.1, 119.3, 112.9, 77.1, 68.3, 57.0, 54.2, 52.7, 46.7, 40.4, 34.5, 24.6, 12.1;
- IR (neat):  $\nu_{max} = 3300$  (large); 2949, 2920, 1728, 1609, 1501, 1238  $cm^{-1}$ ;
- $[\alpha]_D^{20} = +45$  ( $c = 0.085$ ;  $CH_3OH$ );
- HRMS ESI:  $m/z$   $[M+H]^+$ : 353.1852; calculated for  $C_{21}H_{25}N_2O_3^+$ : 353.1865.

## Experimental Section

Assignment	<sup>1</sup> H δ ppm	integration	multiplicity	J (Hz)	<sup>13</sup> C δ ppm
2	-				68.6
3α	1.69	1	ddd	13.0 – 5.5 – 2.0	34.5
3β	1.82	1	td	13.0 – 4.5	
5	4.42	1	d	3.4	54.2
6	6.05	1	d	3.4	141.9
7	-				112.9
8	-				126.7
9	7.33	1	d	7.5	122.2
10	6.70	1	m		120.1
11	7.04	1	t	7.0	130.5
12	6.72	1	m		112.9
13	-				153.9
14α	2.17	1	qd	13.2 – 5.5	24.6
14β	1.43	1	m		
15	3.42	1	dd	12.6 – 6.4	40.4
16	-				57.0
17	4.18	1	s		77.1
18	1.58	3	d	6.1	12.1
19	5.38	1	q	6.1	120.8
20	-				137.6
21α	2.98	1	d	14.3	46.7
21β	3.58	1	dt	14.3 – 1.8	
22	-				176.1
22-OCH <sub>3</sub>	3.73	3	s		52.7

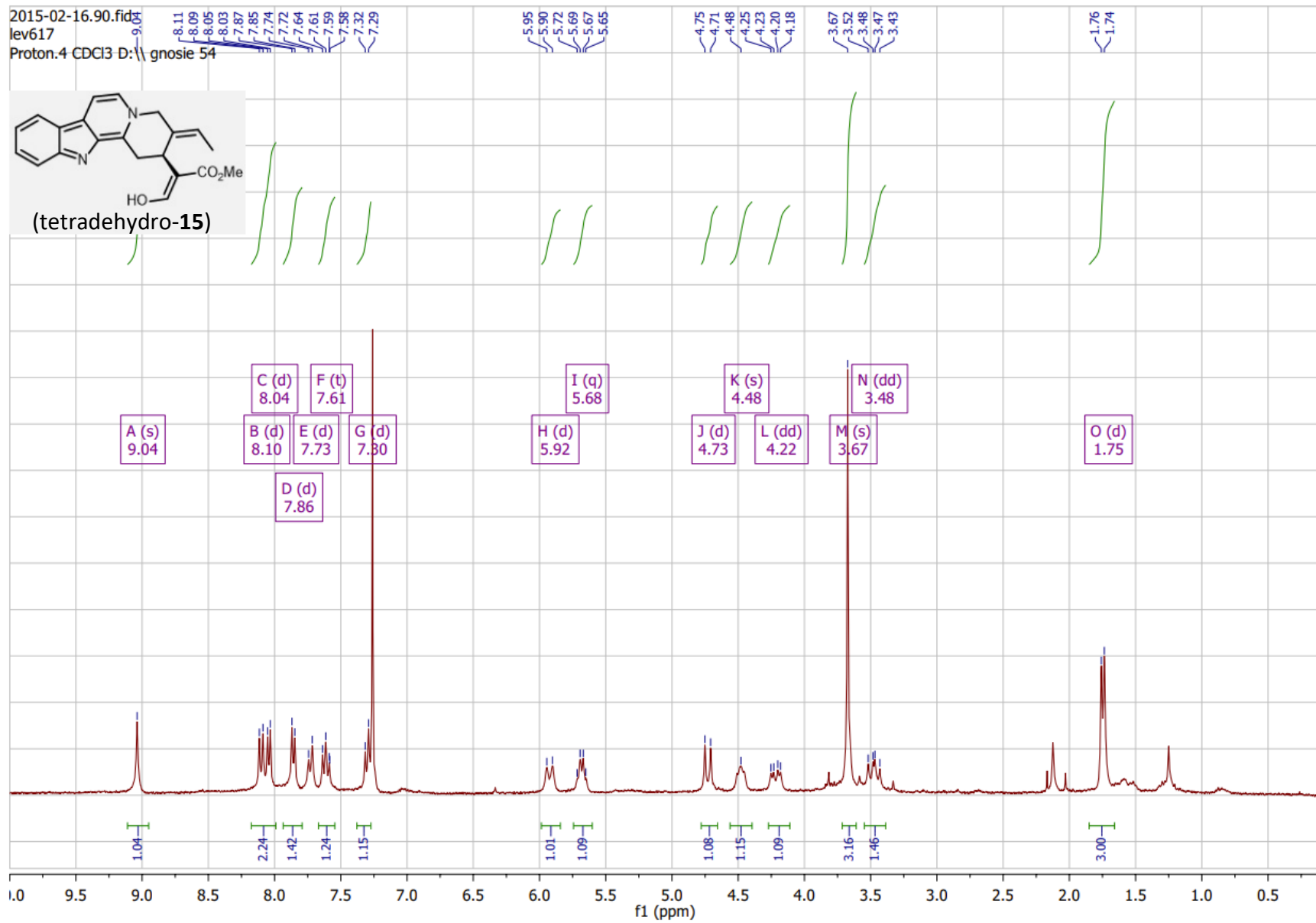
➤ (2*S*,7*S*,16*R*,17*R*)-17-Hydroxy-16-methoxycarbonyl-2,17-cyclo-2,7-didehydro-vobasane – mauricine B (dihydro-**51**)

- **<sup>1</sup>H NMR δ ppm (400 MHz, methanol-*d*4):** 7.06 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.36 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.71 – 3.64 m, 2H), 3.53 (m, 1H), 2.96 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 2.44 (q, *J* = 12.9 Hz, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.13 (dd, *J* = 12.7, 7.5 Hz, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.58 (dd, *J* = 6.7, 1.9 Hz, 3H), 1.57 – 1.50 (m, 2H);
- **<sup>13</sup>C NMR δ ppm (101 MHz, methanol-*d*4):** 176.3, 151.5, 137.8, 131.9, 127.9, 123.1, 121.0, 120.0, 111.9, 76.4, 70.8, 57.5, 52.5 (2C), 45.2, 42.7, 40.2, 32.4, 27.3, 26.4, 12.1;
- **IR (neat):**  $\nu_{\max}$  = 3350, 2925, 2858, 1747, 1705, 1628, 1255, 1238 cm<sup>-1</sup>;
- **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = + 148 (c = 0.035; CH<sub>3</sub>OH);
- **HRMS ESI:** *m/z* [M+H]<sup>+</sup>: 355.2033; calculated for C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>: 355.2017.

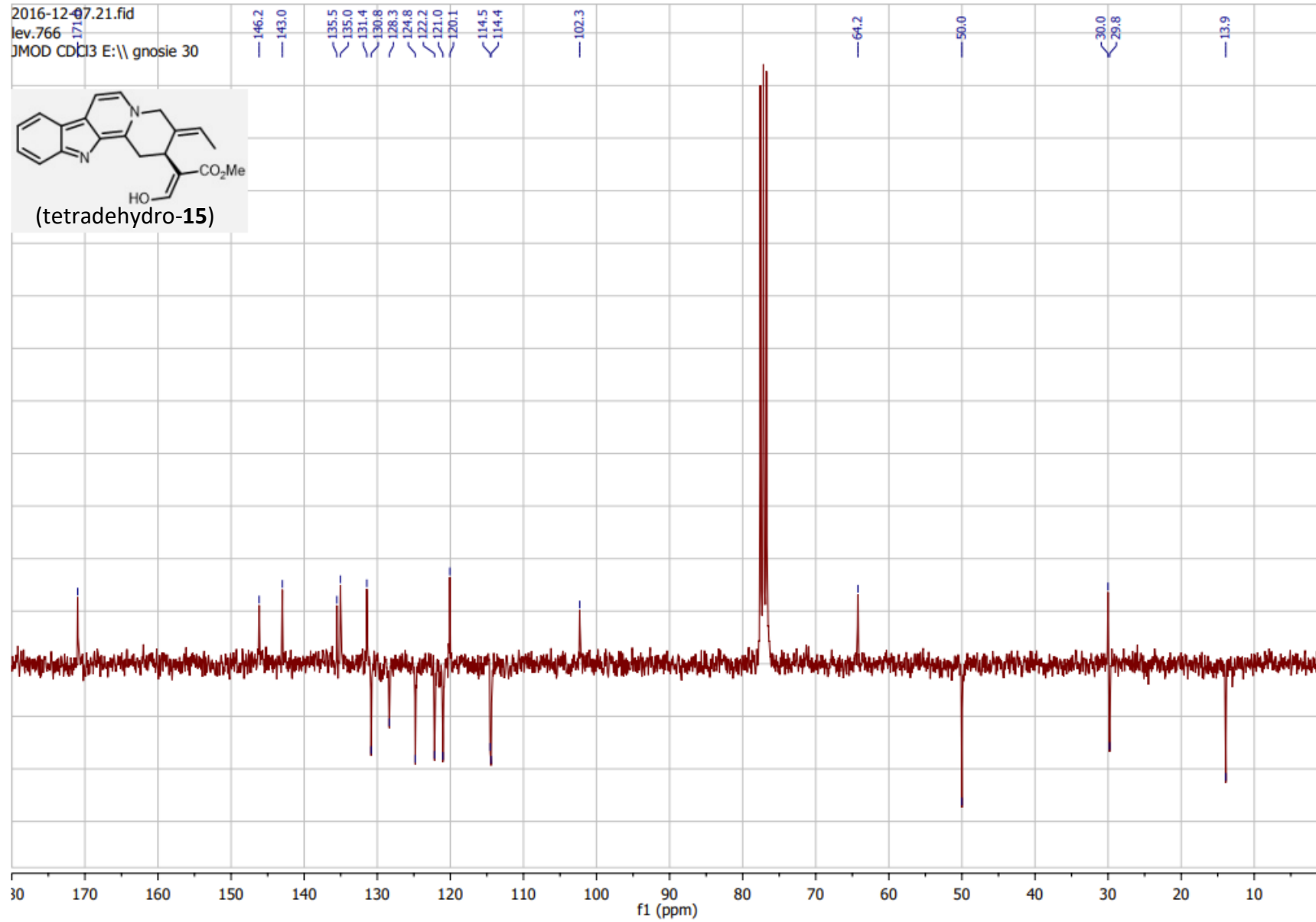
## Experimental Section

assignment	$^1\text{H}$ $\delta$ ppm	integration	multiplicity	$J$ (Hz)	$^{13}\text{C}$ $\delta$ ppm
<b>2</b>	-				70.8
<b>3<math>\alpha</math></b>	2.13	1	dd	12.7 – 7.5	32.4
<b>3<math>\beta</math></b>	1.99	1	m		
<b>5</b>	3.82	1	m		52.5
<b>6a</b>	2.44	1	q	12.9	27.3
<b>6b</b>	2.35	1	m		
<b>7</b>	3.68	1	m		42.7
<b>8</b>	-				131.9
<b>9</b>	7.06	1	d	7.3	123.1
<b>10</b>	6.72	1	t	7.3	120.0
<b>11</b>	6.98	1	t	7.6	127.9
<b>12</b>	6.67	1	d	7.6	111.9
<b>13</b>	-				151.5
<b>14</b>	1.57 – 1.50	2	m		26.4
<b>15</b>	3.53	1	m		40.2
<b>16</b>	-				57.5
<b>17</b>	4.11	1	s		76.4
<b>18</b>	1.58	3	dd	6.7 – 1.9	12.1
<b>19</b>	5.36	1	q	6.7	121.0
<b>20</b>	-				137.8
<b>21<math>\alpha</math></b>	2.96	1	d	14.8	45.2
<b>21<math>\beta</math></b>	3.68	1	m		
<b>22</b>	-				176.3
<b>22-OCH<sub>3</sub></b>	3.73	3	s		52.5

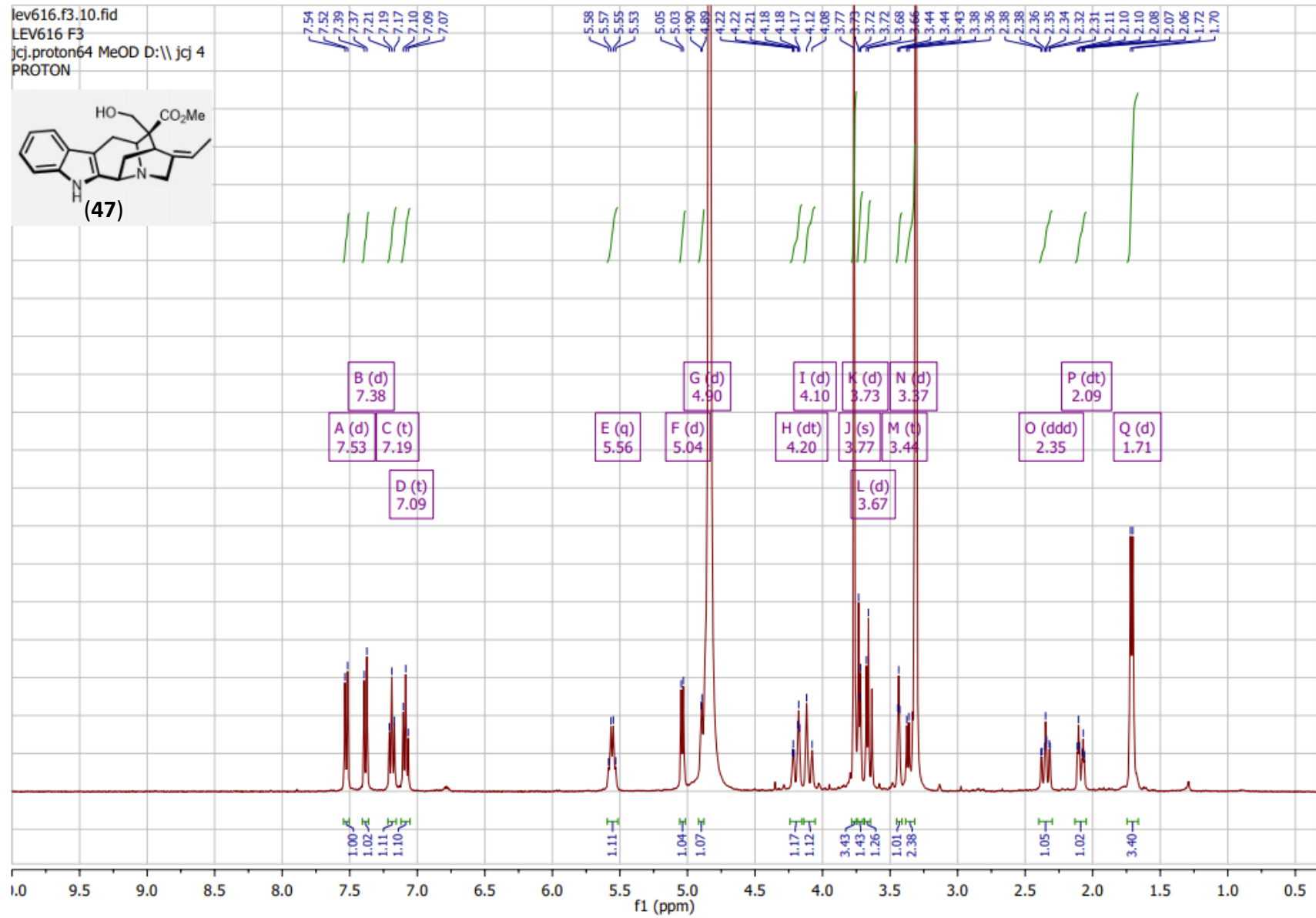
# Experimental Section



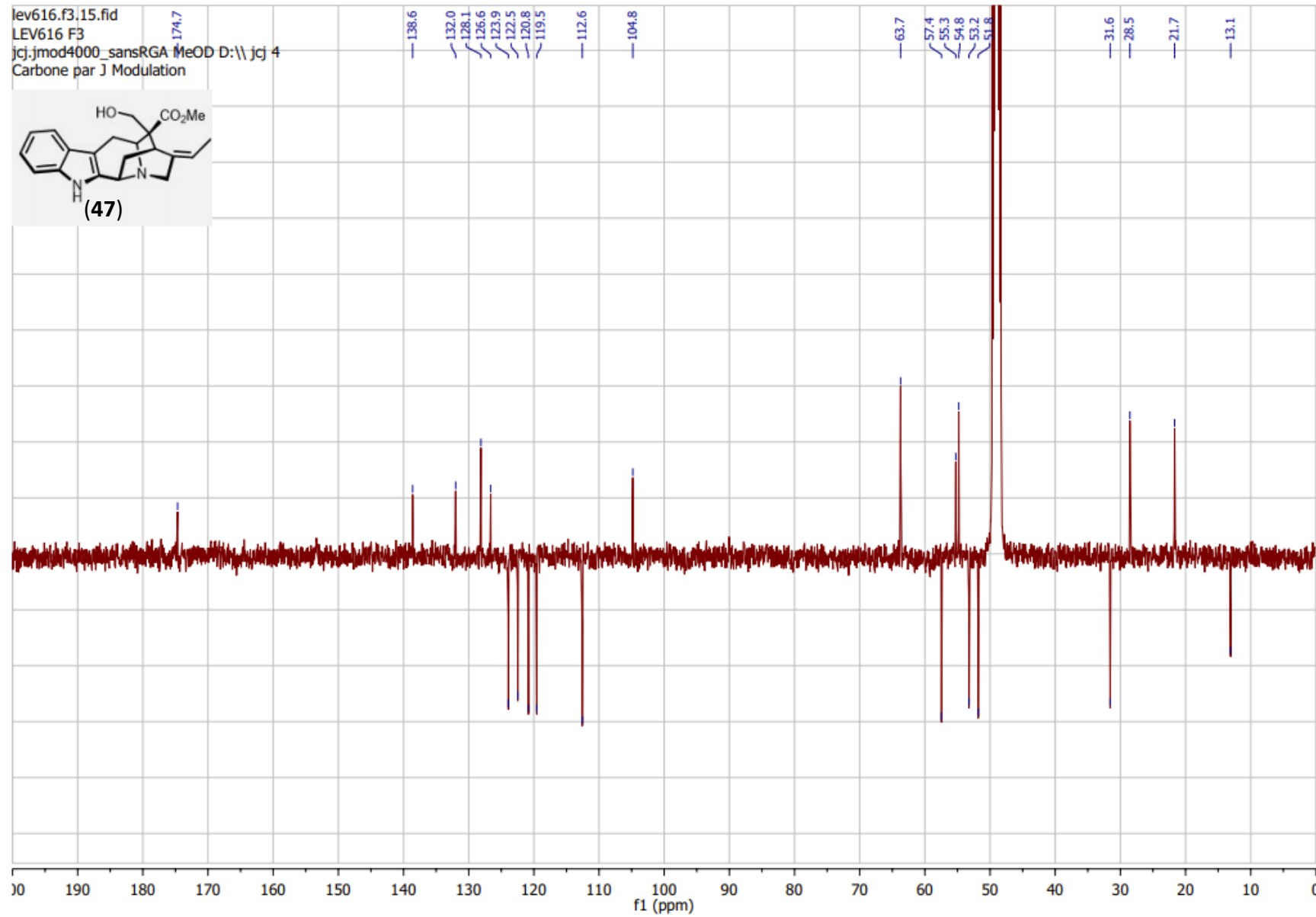
# Experimental Section



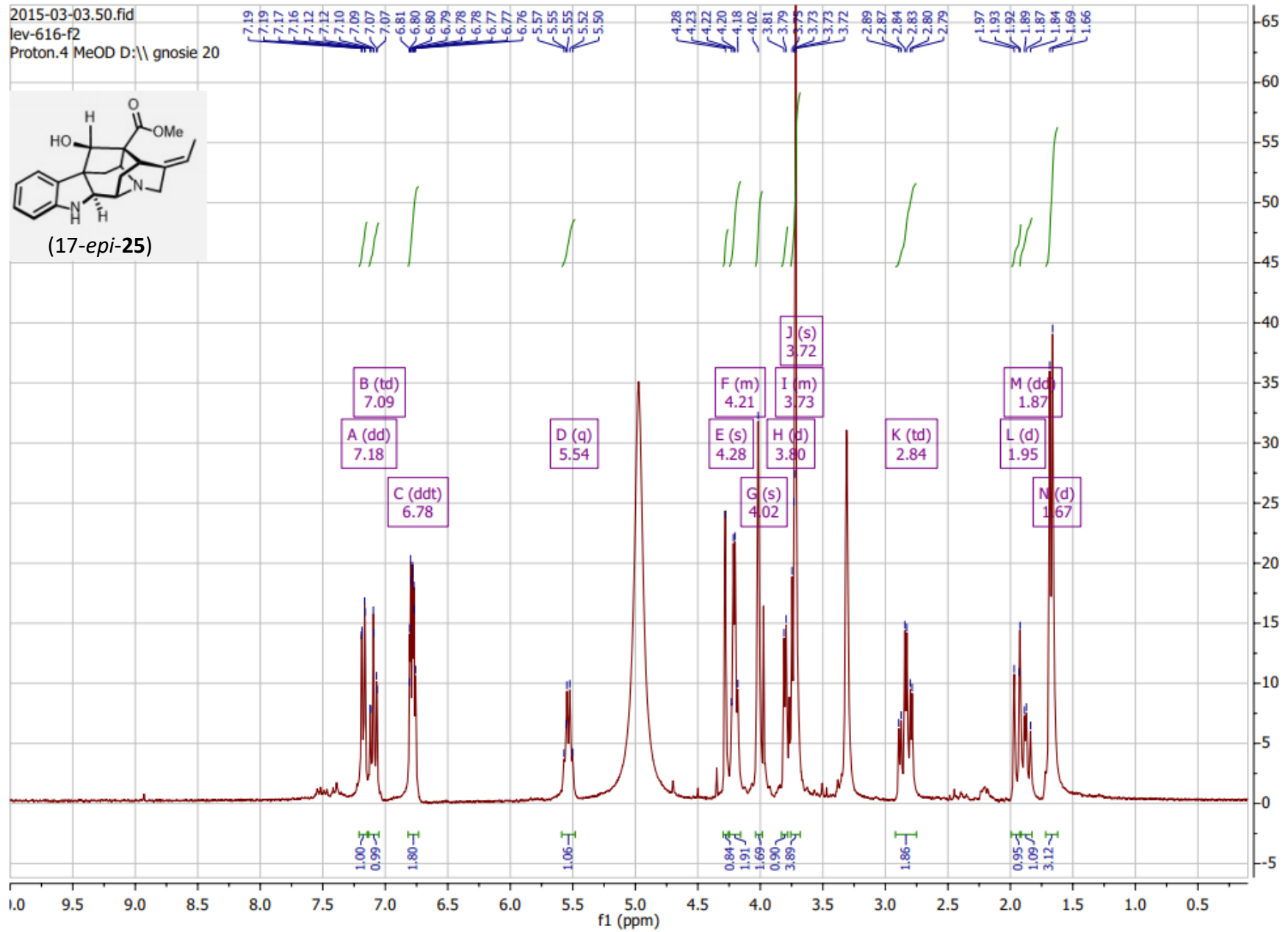
# Experimental Section



# Experimental Section

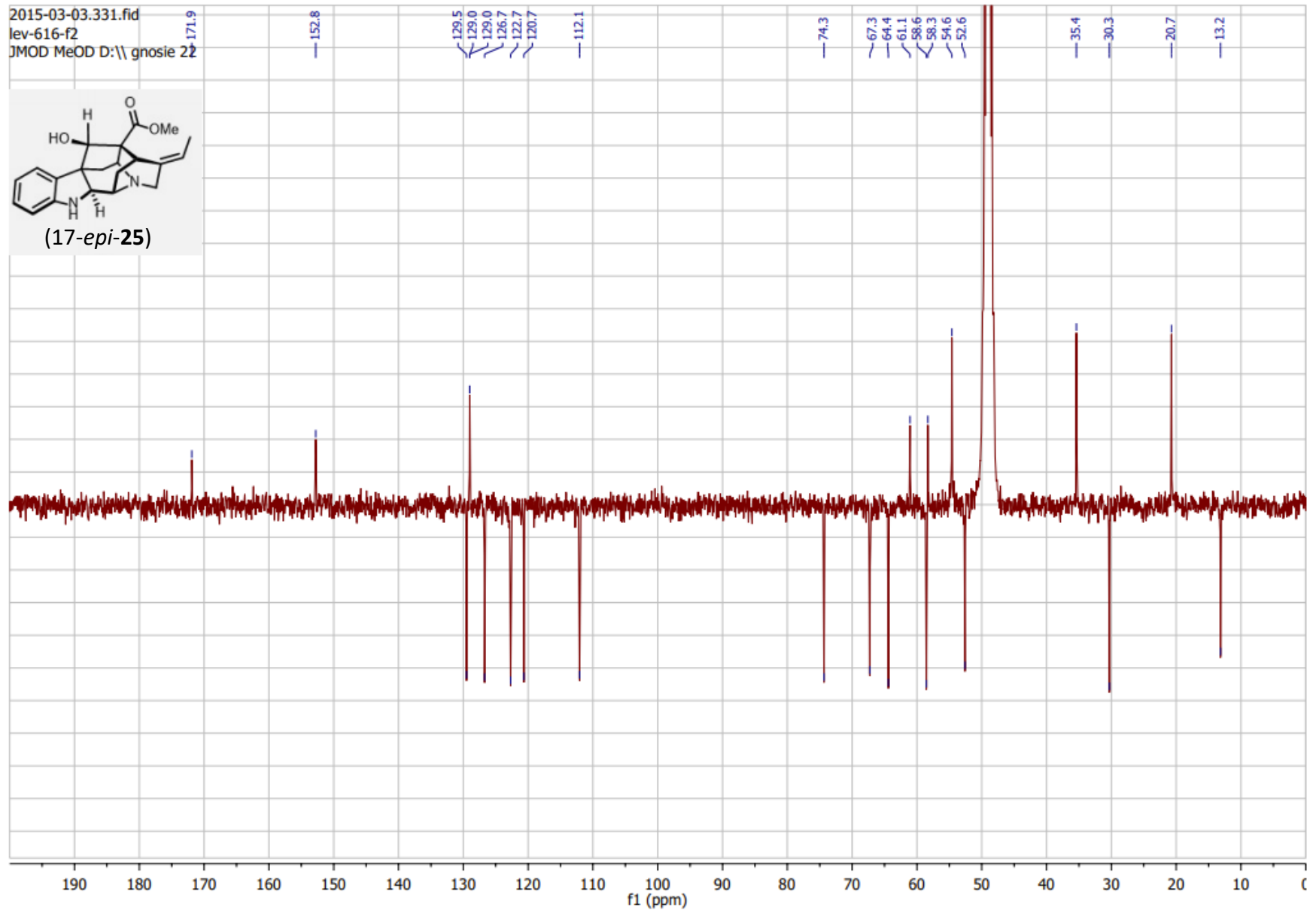


# Experimental Section

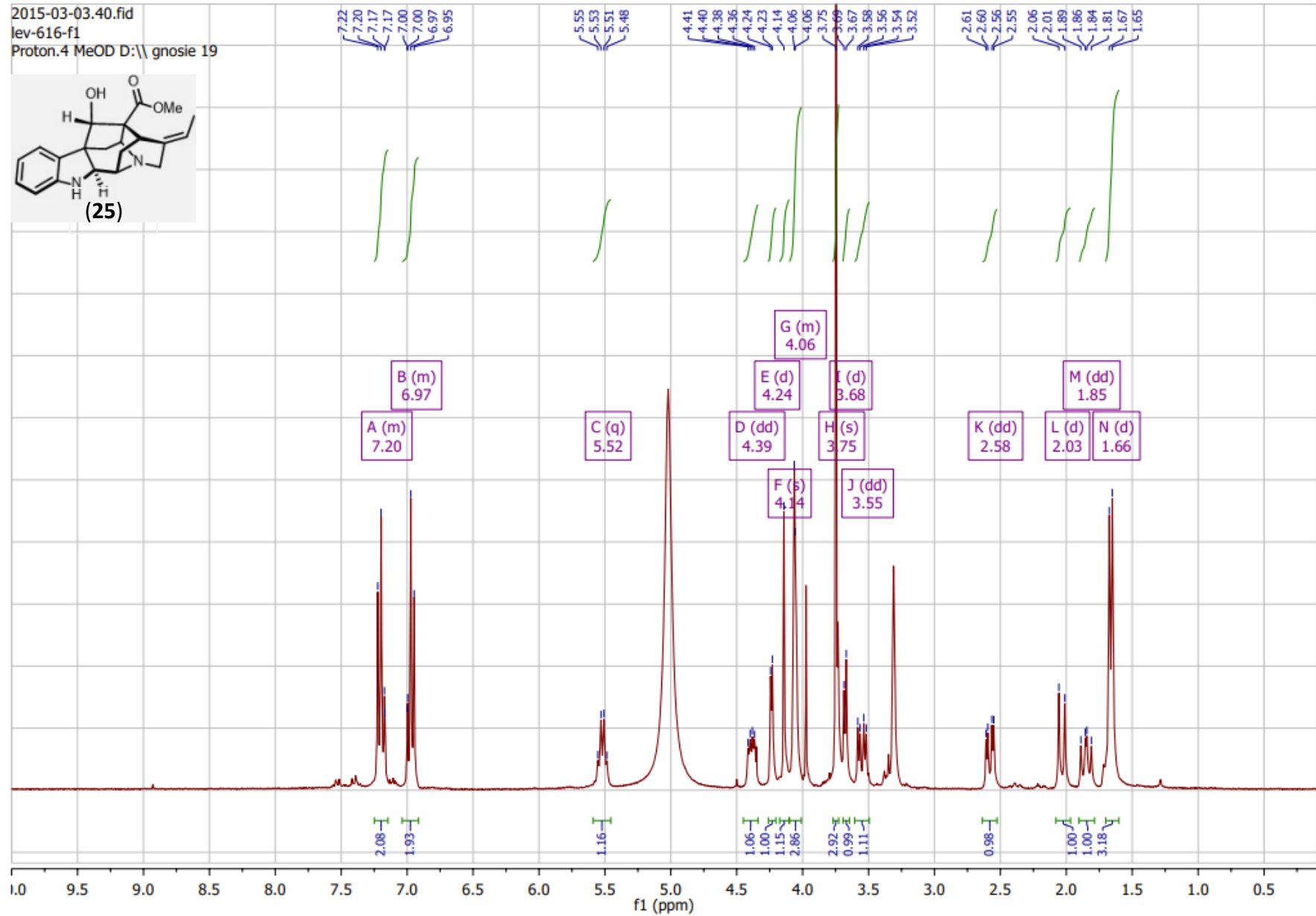




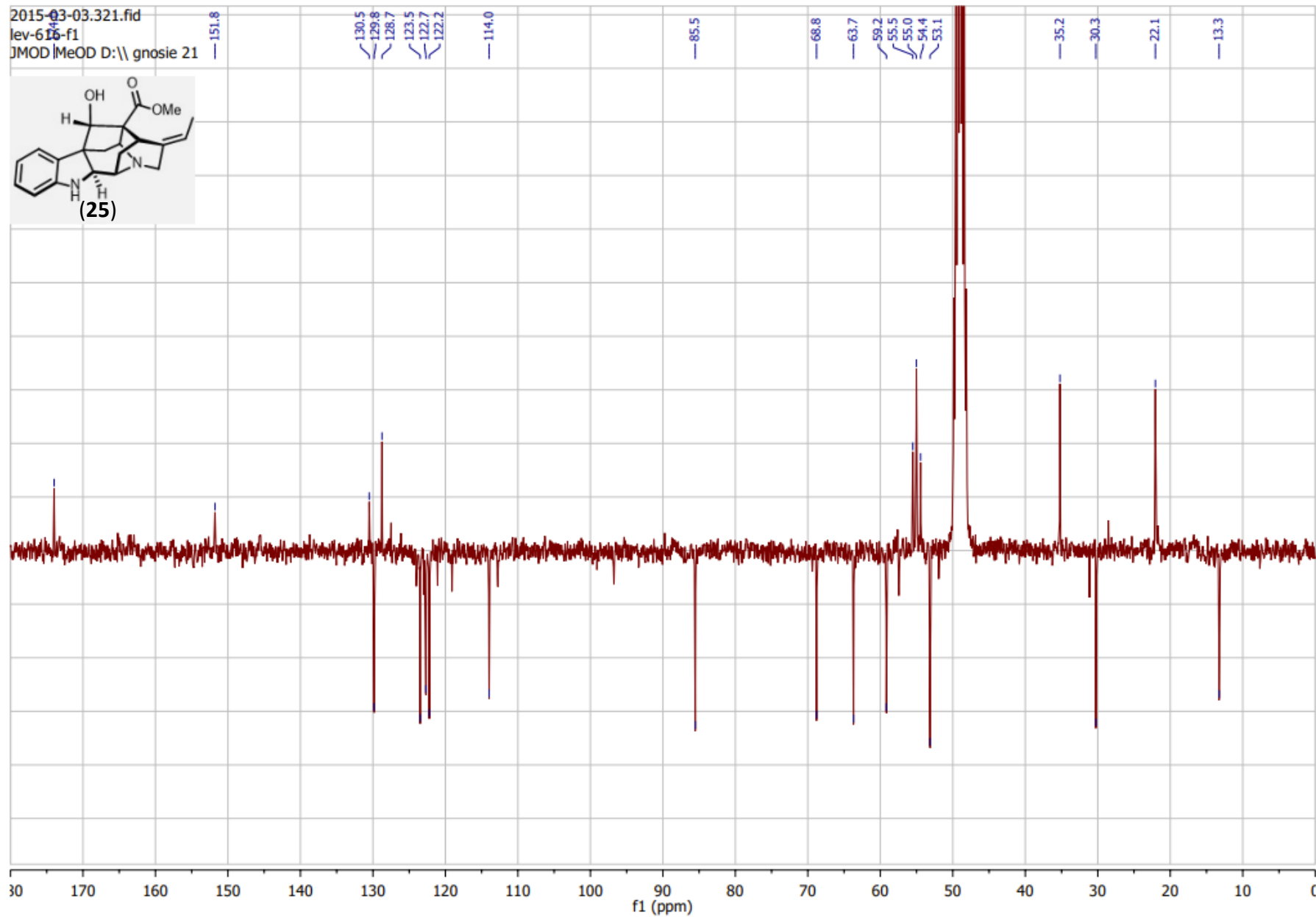
# Experimental Section



# Experimental Section

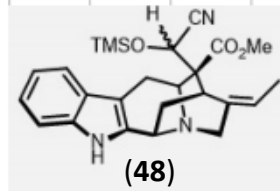


# Experimental Section

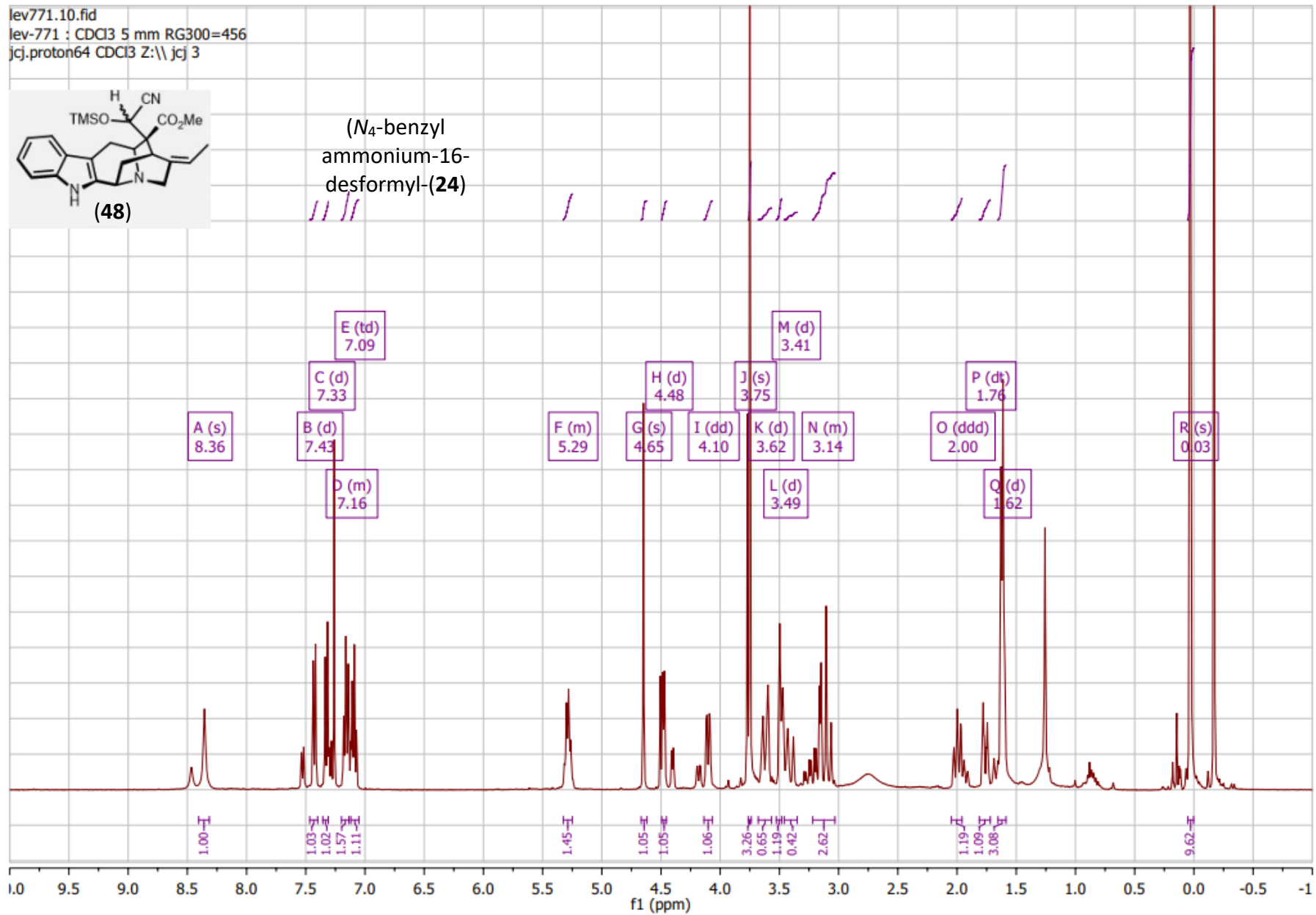


# Experimental Section

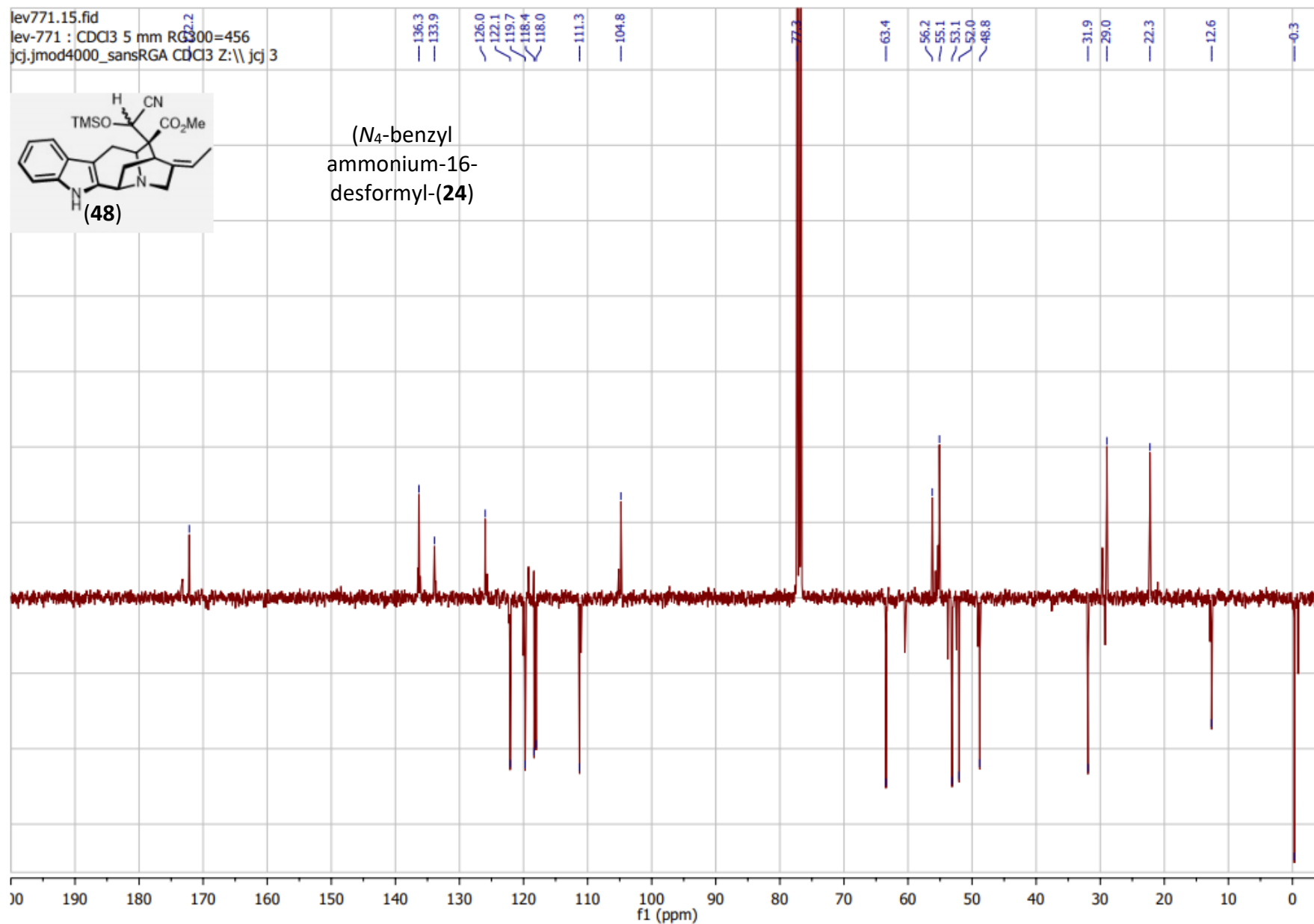
lev771.10.fid  
lev-771 : CDCl3 5 mm RG300=456  
jcj.proton64 CDCl3 Z:\\ jcj 3



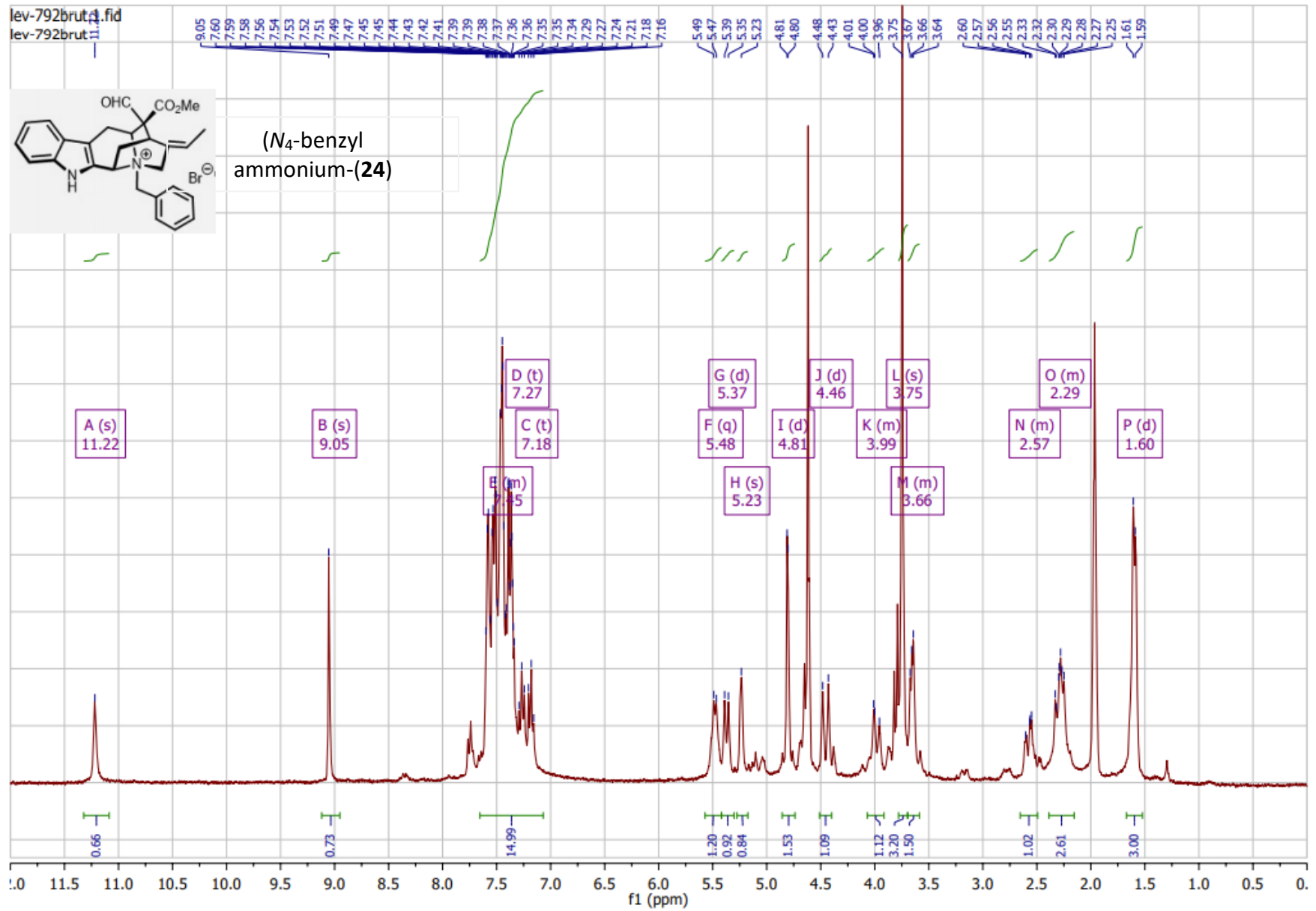
(N<sub>4</sub>-benzyl  
ammonium-16-  
desformyl-(24)



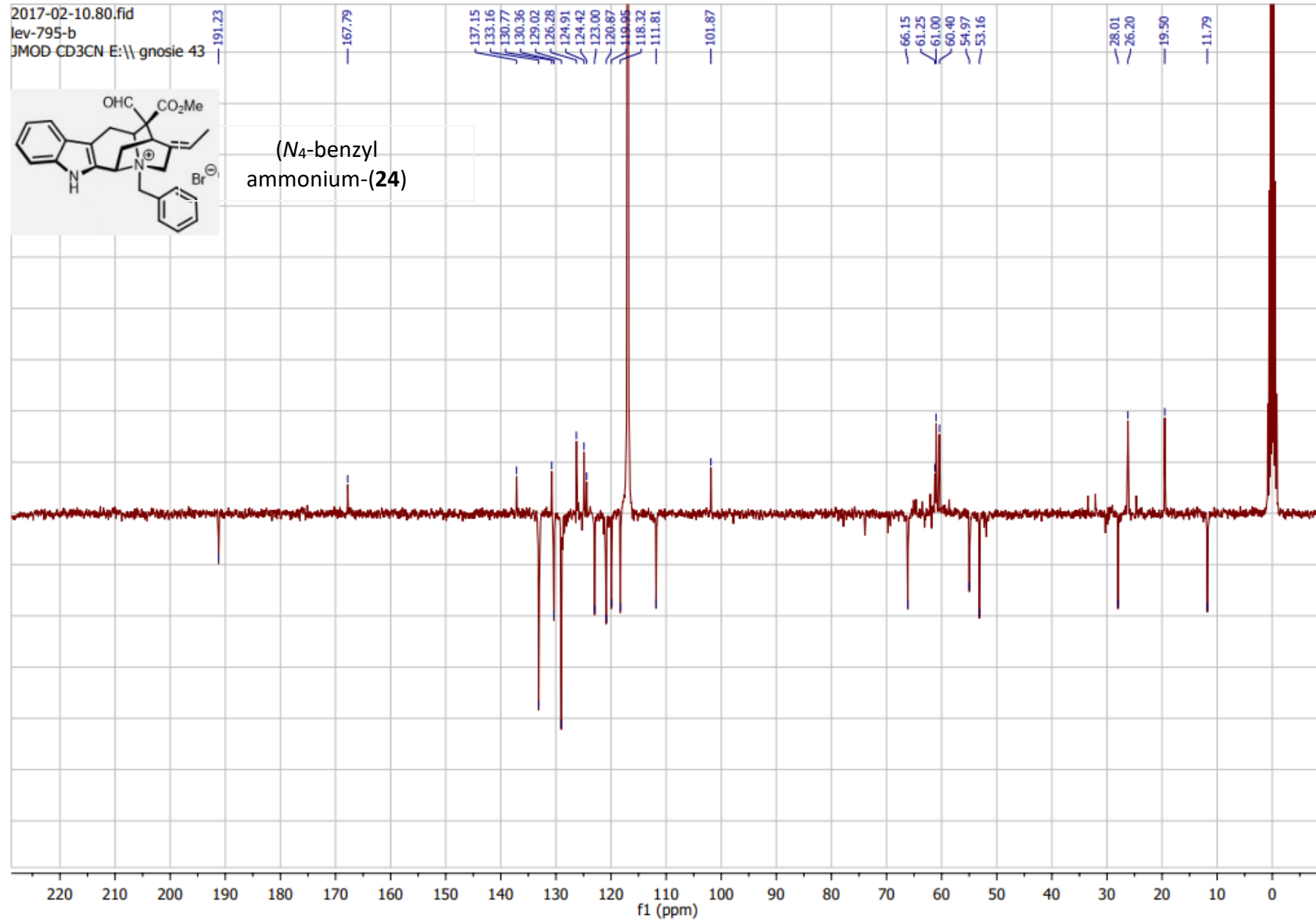
# Experimental Section



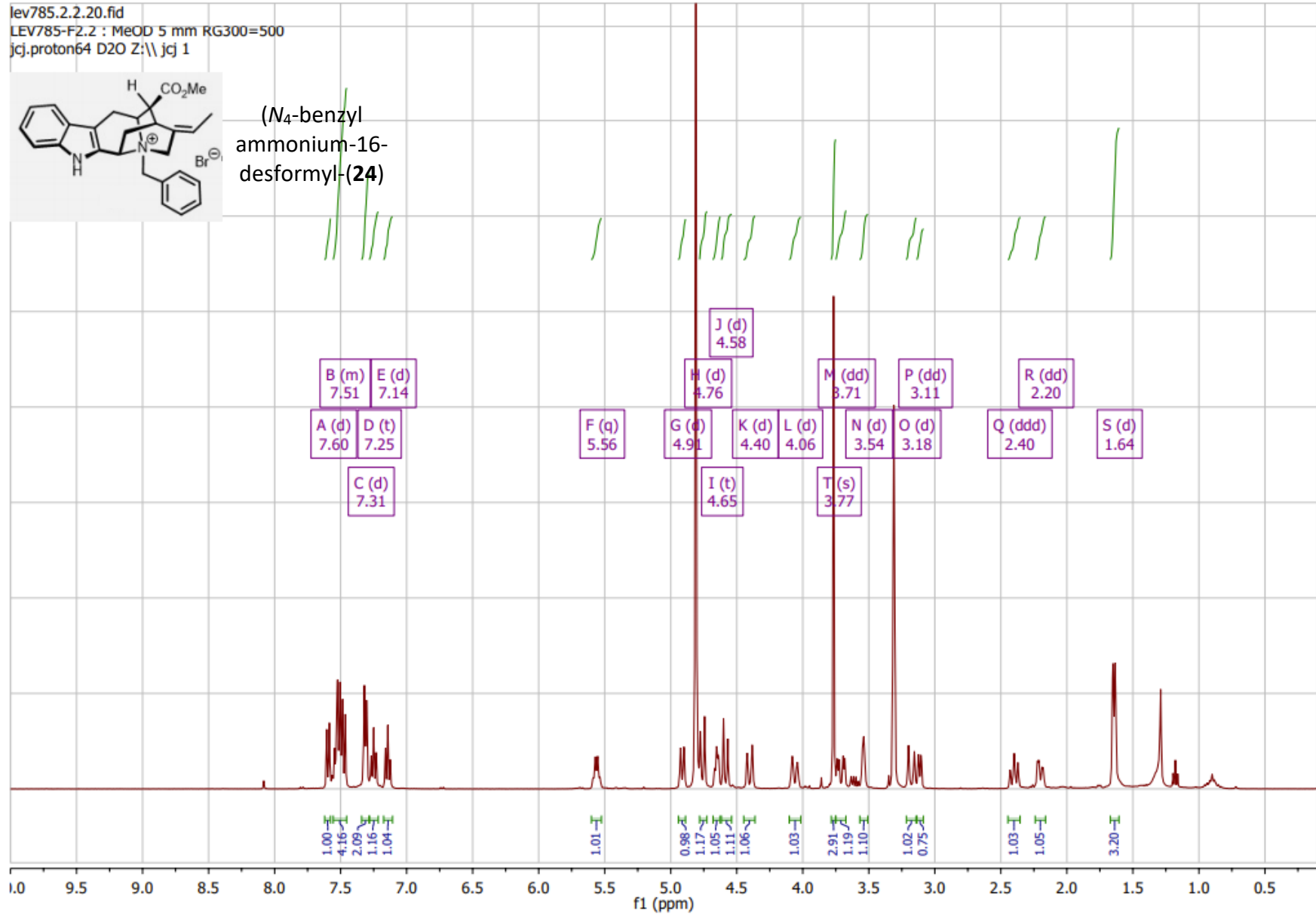
# Experimental Section



# Experimental Section

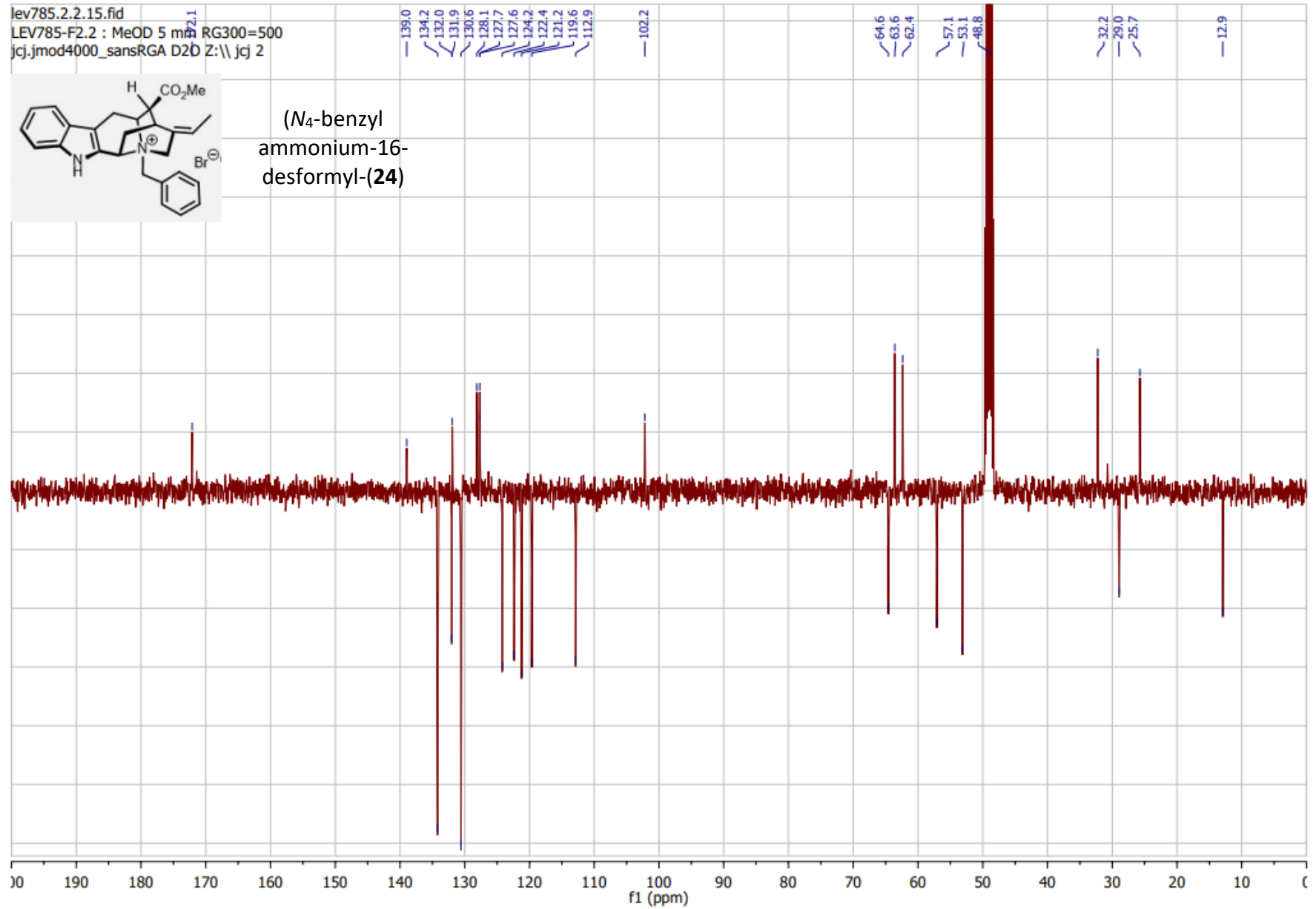


# Experimental Section

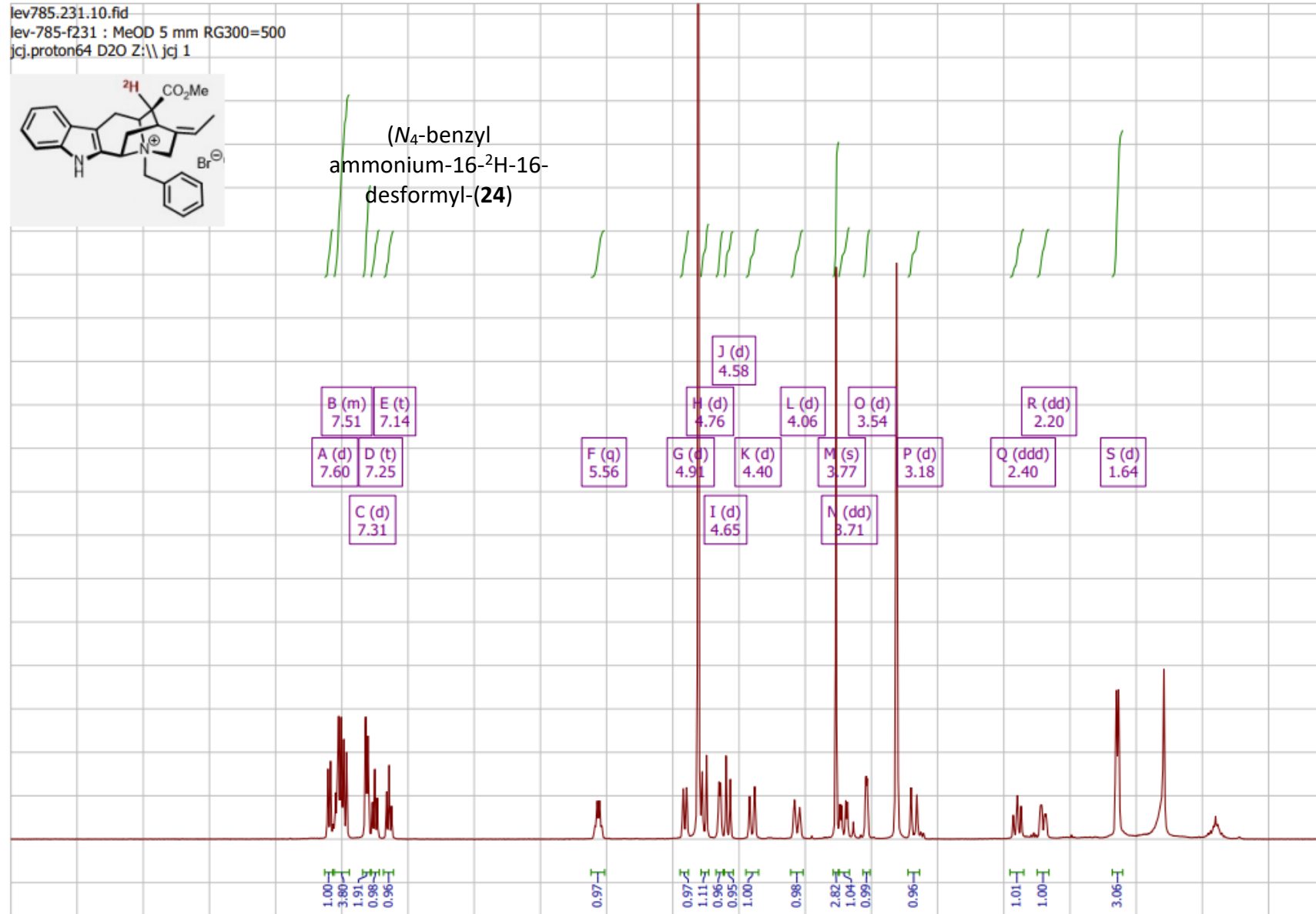




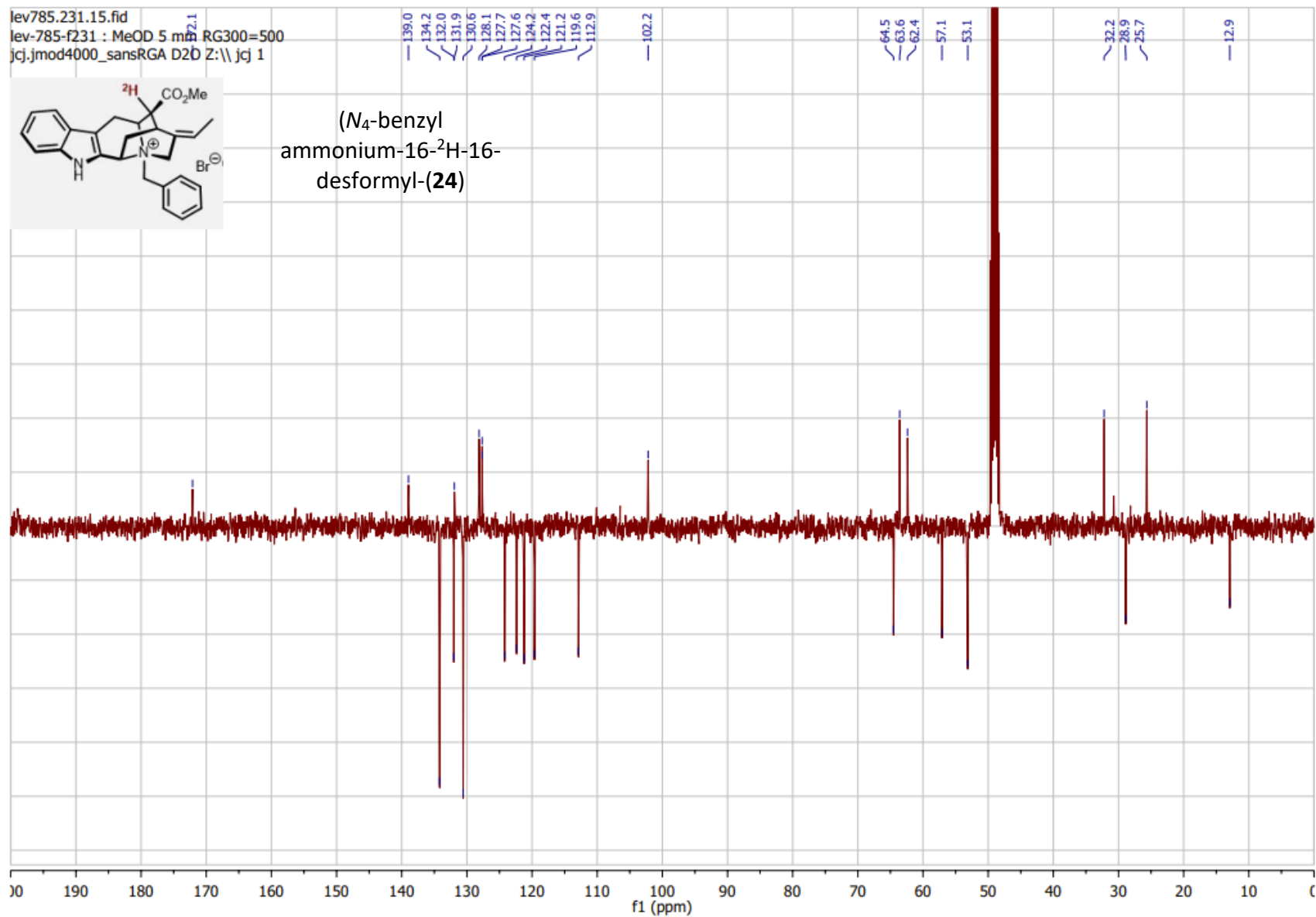
# Experimental Section



# Experimental Section

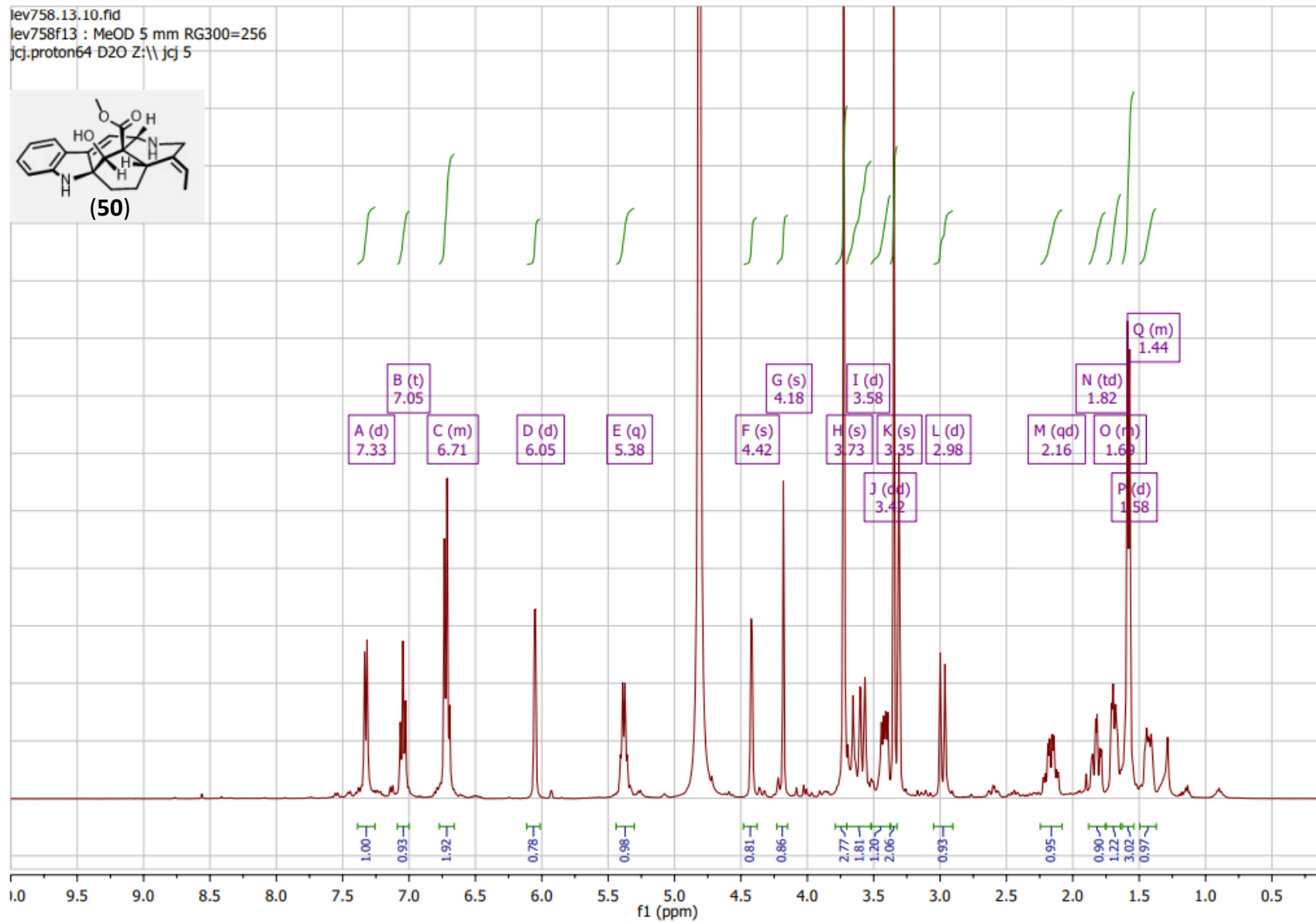
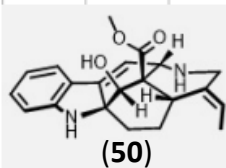


# Experimental Section

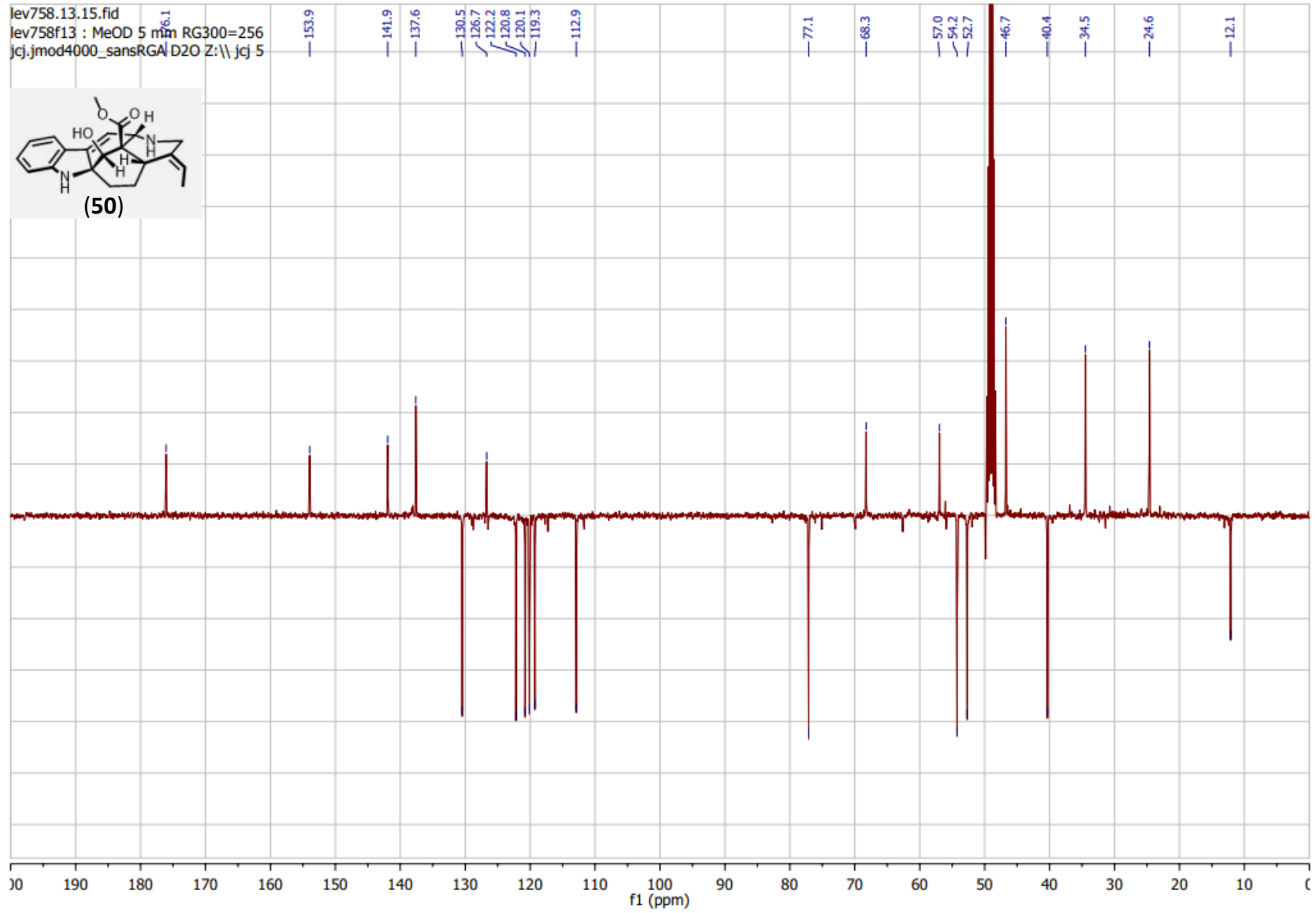


# Experimental Section

lev758.13.10.fid  
 lev758f13 : MeOD 5 mm RG300=256  
 jcj.proton64 D2O Z:\\ jcj 5

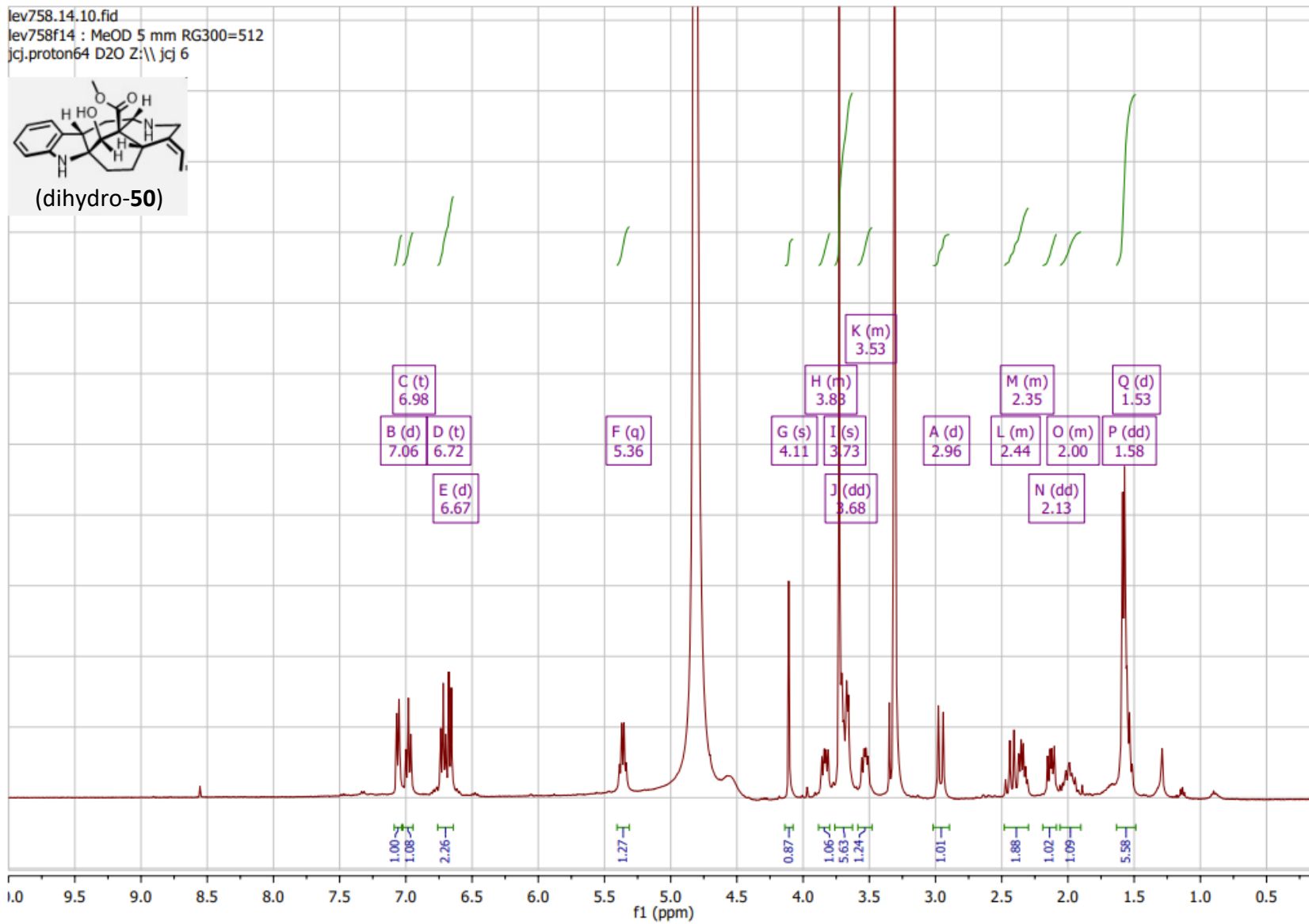
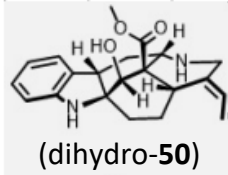


# Experimental Section

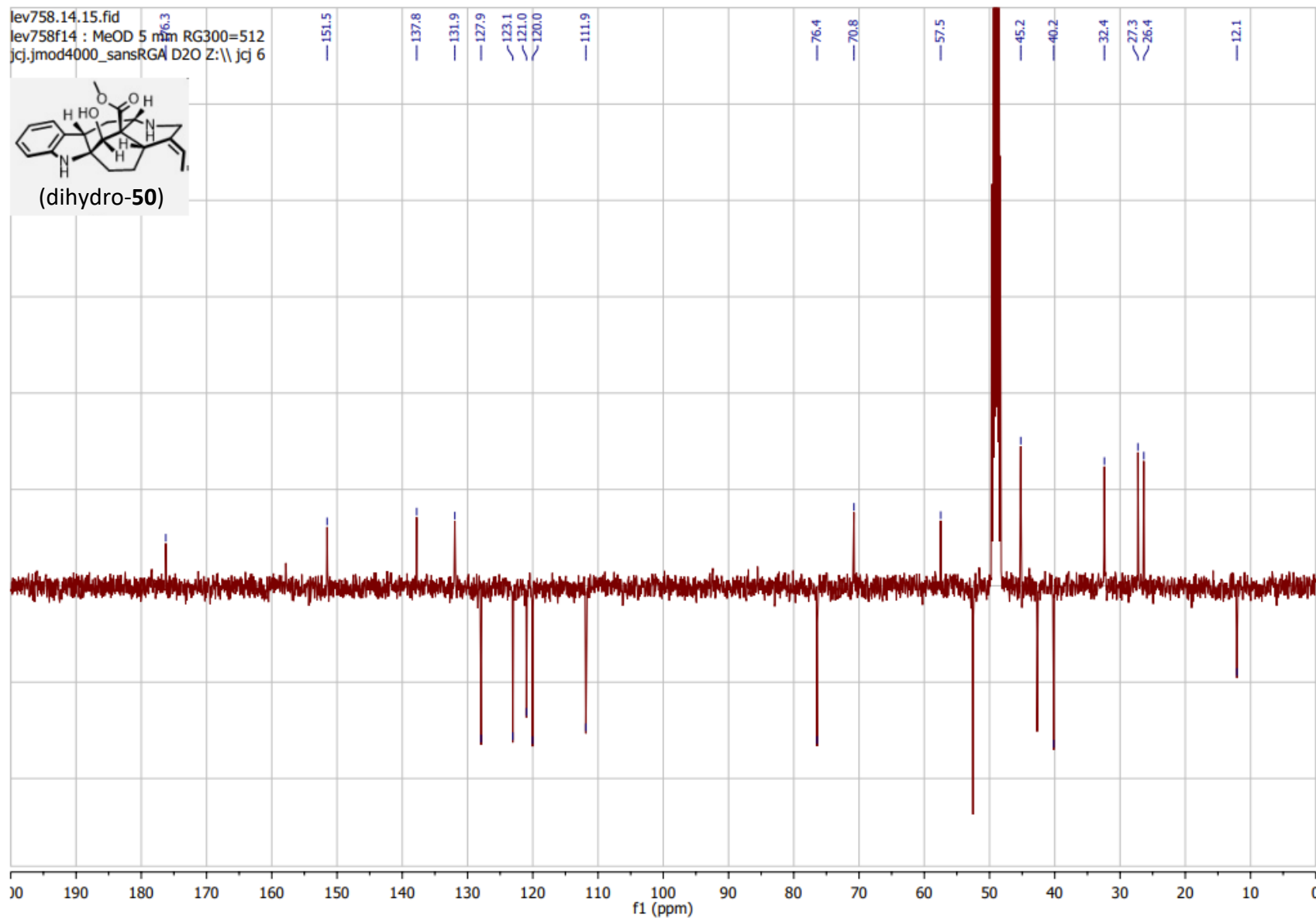


# Experimental Section

lev758.14.10.fid  
lev758f14 : MeOD 5 mm RG300=512  
jcj.proton64 D2O Z:\\jcj 6



# Experimental Section



## Experimental Section

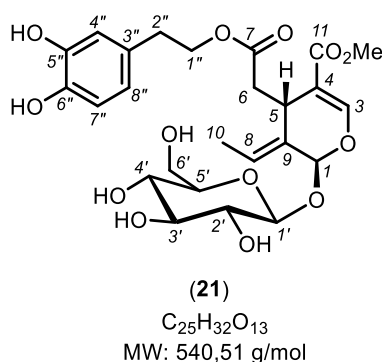
### 4. Computational studies

The cartesian coordinates related to the minimized structures discussed in the course of the molecular modelling chapter of the manuscript are being made available to the readers in a separate file.

### 5. Geissoschizine hemisynthesis

#### 1. (-)-Oleuropein (21)

Dry olive leaves (500 g) were extracted with EtOH 70% (3 L) at 70 °C for 45 min. Then, solvent evaporation in a crystallizing dish under bench hood during 14 h gave a brownish amorphous gum. The gum was dissolved in methanol (2 L) and the resulting solution was washed with petroleum ether (3 x 500 mL). The two organic layers were separated and the methanol layer was collected and concentrated in a crystallizing dish under bench hood during 14 h to give a dark brownish gum. Residual solvent was removed under reduced pressure to give the title compound (-)-oleuropein (**21**) (65 g; 13 % m/m yield) as a light green solid which was considered pure enough to be engaged to the next step.



\* **IUPAC name:** methyl(4*S*,5*E*,6*S*)-4-[2-[2-(3,4-dihydroxyphenyl)ethoxy]-2-oxoethyl]-5-ethylidene-6-[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxy-4*H*-pyran-3-carboxylate

\* **Light green solid.**

\* **R<sub>f</sub>** = 0.23 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 9/1).

\* **IR (neat):**  $\nu_{\max}$  = 3329 large, 3296, 2988, 2944, 2911, 2832, 2362, 2341, 2258, 2224, 2162, 2070, 2038 cm<sup>-1</sup>.



## Experimental Section

\*  $[\alpha]_D^{25}$ : -119.3 ( $c = 0.11$ , methanol).

\* **HRMS ESI**:  $m/z$   $[M+Na]^+$ : 563.1736 ; calculated for  $C_{25}H_{32}N_3O_3Na^+$  = 563.1741.

\*  **$^1H$  NMR (400 MHz, methanol- $d_4$ )  $\delta$  ppm**: 7.51 (s, 1H), 6.69 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.66 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H) 6.55 (dd,  $J_1 = 8.0$  Hz,  $J_2 = 2.0$  Hz, 1H), 6.08 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 5.91 (bs, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.21 (td,  $J_1 = 10.7$  Hz,  $J_2 = 7.0$  Hz, 1H), 4.11 (td,  $J_1 = 10.7$  Hz,  $J_2 = 7.0$  Hz, 1H), 3.97 (dd,  $J_1 = 9.2$  Hz,  $J_2 = 4.7$  Hz, 1H), 3.88 (dd,  $J_1 = 12.0$  Hz,  $J_2 = 1.7$  Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.68, (dd,  $J_1 = 12.0$  Hz,  $J_2 = 5.0$  Hz, 1H), 3.41 (t,  $J = 8.9$  Hz, 1H) 3.35 – 3.29 (m, 3H), 2.77 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.70 (dd,  $J_1 = 14.1$  Hz,  $J_2 = 4.6$  Hz, 1H), 2.44 (dd,  $J_1 = 14.1$  Hz,  $J_2 = 9.0$  Hz, 1H), 1.66 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

\*  **$^{13}C$  NMR (101 MHz, methanol- $d_4$ )  $\delta$  ppm**: 173.2, 168.7, 155.1, 146.2, 144.9, 130.8, 130.5, 124.9, 121.3, 117.1, 116.4, 109.4, 101.0, 95.2, 78.4, 78.0, 74.8, 71.5, 66.9, 62.7, 51.9, 41.3, 35.4, 31.8, 13.5.

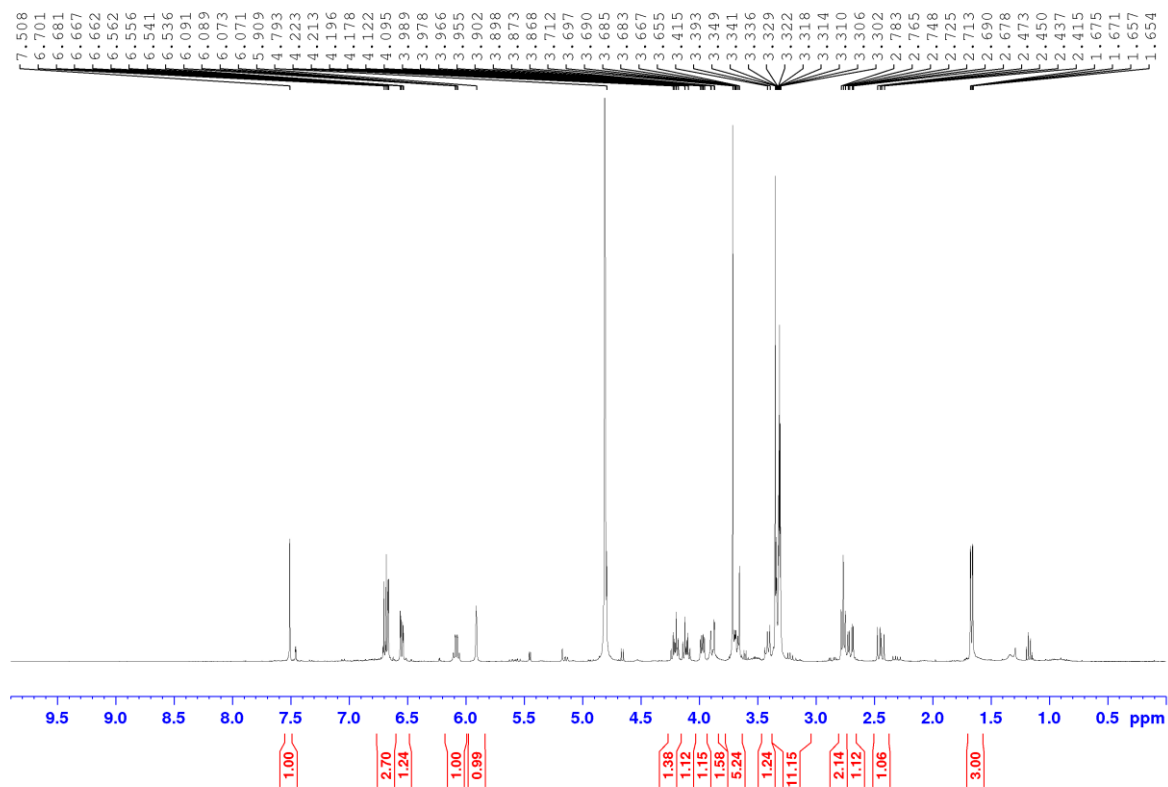
assignment	$^1H$ $\delta$ (ppm)	integration	multiplicity	$J$ (Hz)	$^{13}C$ $\delta$ (ppm)
1	5.91	1	bs		95.2
3	7.51	1	s		155.1
4	-				109.4
5	3.97	1	dd	9.2/4.7	31.8
6a	2.70	1	dd	14.1/4.6	41.3
6b	2.44	1	dd	14.1/9.0	41.3
7	-				173.2
8	6.08	1	q	7.1	124.9
9	-				130.5
10	1.66	3	d	7.1	13.5
11	-				168.7
11-OCH <sub>3</sub>	3.71	3	s		51.9
1'	4.80	1	m		101.0
2'	3.35 – 3.29	1	m		74.8
3'	3.42	1	t	8.9	78.0
4'	3.35 – 3.29	1	m		71.5
5'	3.35 – 3.29	1	m		78.4
6'a	3.88	1	dd	12.0/1.7	62.7
6'b	3.68	1	dd	12.0/5.0	62.7
1''a	4.21	1	td	10.7/7.0	66.9
1''b	4.11	1	td	10.7/7.0	66.9
2''	2.77	2	t	7.0	35.4
3''	-				130.8
4''	6.66	1	d	2.0	117.1
5''	-				146.2
6''	-				144.9
7''	6.69	1	d	8.0	116.4

## Experimental Section

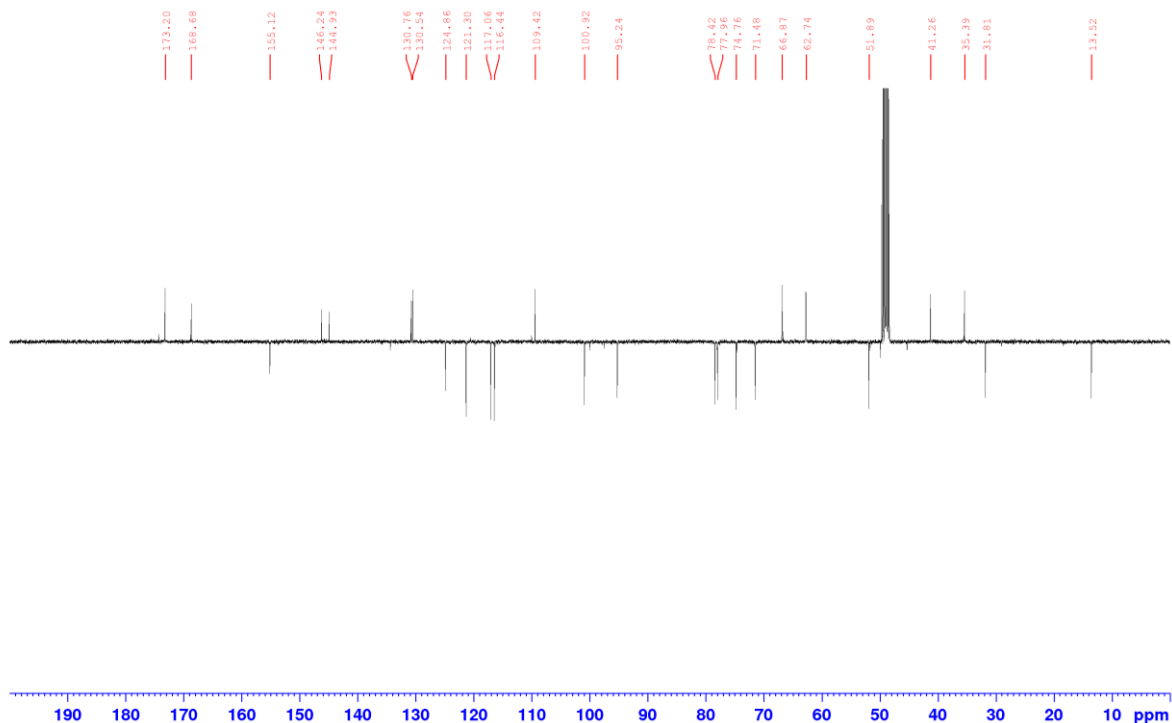
<b>8"</b>	6.55	1	dd	8.0/2.0	121.3
-----------	------	---	----	---------	-------

# Experimental Section

$^1\text{H}$  NMR spectrum of (**21**) (400 MHz, methanol- $d_4$ ).

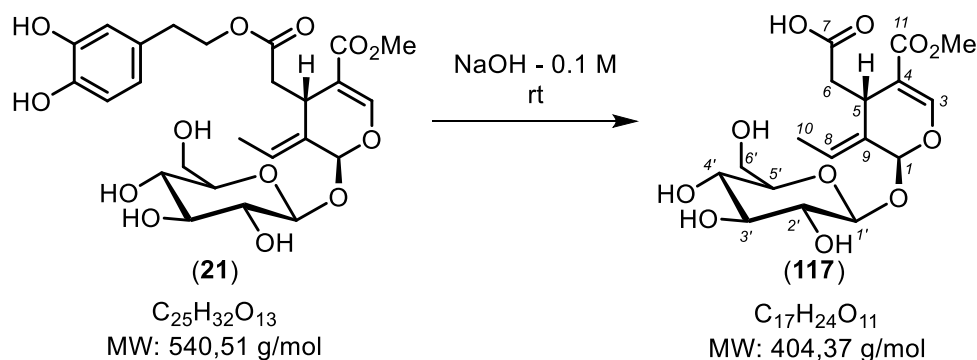


$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of (**21**) (100 MHz, methanol- $d_4$ ).



## Experimental Section

### 2. (-)-11-methyloleoside (117)



To a solution of (-)-oleuropein (**21**) (10.85 g; 20.0 mmol; 1 equiv.) in water (250 mL) at 10° C, aqueous solution of NaOH 0.2 M (250 mL; 50 mmol; 2.5 equiv.) was added. Reaction was monitored by TLC ( $CH_2Cl_2/MeOH$ : 8/2) after having removed residual water from TLC under reduced pressure. After 4 h of stirring, the mixture was acidified with a 2 M aqueous solution of HCl ( $\approx$  25 mL) until pH = 3 was reached (controlled with pH meter, at 10° C). Color mixture turned from clear dark brown-red to a dark yellow cloudy solution during HCl addition. After lyophilization of the acidic aqueous solution, the resulting yellow foamy crude was purified by flash chromatography on silica gel ( $CH_2Cl_2/MeOH$ : 95/5  $\rightarrow$  20/80), using solid Celite® deposit, affording the title compound (**117**) (6.80 g; 16.8 mmol; 84 % yield).

\* **IUPAC name:** 2-((2S,4S,E)-3-ethylidene-5-(methoxycarbonyl)-2-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy))-3,4-dihydro-2H-pyran-4-yl)acetic acid

\* **Light brownish yellow foamy hygroscopic solid.**

\* **R<sub>f</sub>** = 0.22 ( $CH_2Cl_2/MeOH$ : 8/2).

\* **IR (neat):**  $\nu_{max}$  = 3300 large, 2922, 1743, 1701, 1274  $cm^{-1}$ .

\* **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>:** -144 ( $c$  = 0.01, methanol).

\* **HRMS ESI:**  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup>: 427.1213; calculated for  $C_{17}H_{24}O_{11}Na^+$ : 427.1211.

\* **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, methanol-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm:** 7.52 (s, 1H), 6.12 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 5.94 (bs, 1H), 4.81 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 4.02 (dd,  $J_1$  = 9.7 Hz,  $J_2$  = 4.1 Hz, 1H), 3.88 (dd,  $J_1$  = 12.4 Hz,  $J_2$  = 1.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.67 (dd,  $J_1$  = 12.1 Hz,  $J_2$  = 5.5 Hz, 1H), 3.43 (t,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 3.32 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 3.35 – 3.29 (m, 1H), 2.73 (dd,  $J_1$  = 14.2 Hz,  $J_2$  = 4.1 Hz, 1H), 2.38 (dd,  $J_1$  = 14.2 Hz,  $J_2$  = 9.6 Hz, 1H), 1.76 (dd,  $J_1$  = 7.1 Hz,  $J_2$  = 1.4 Hz 3H).

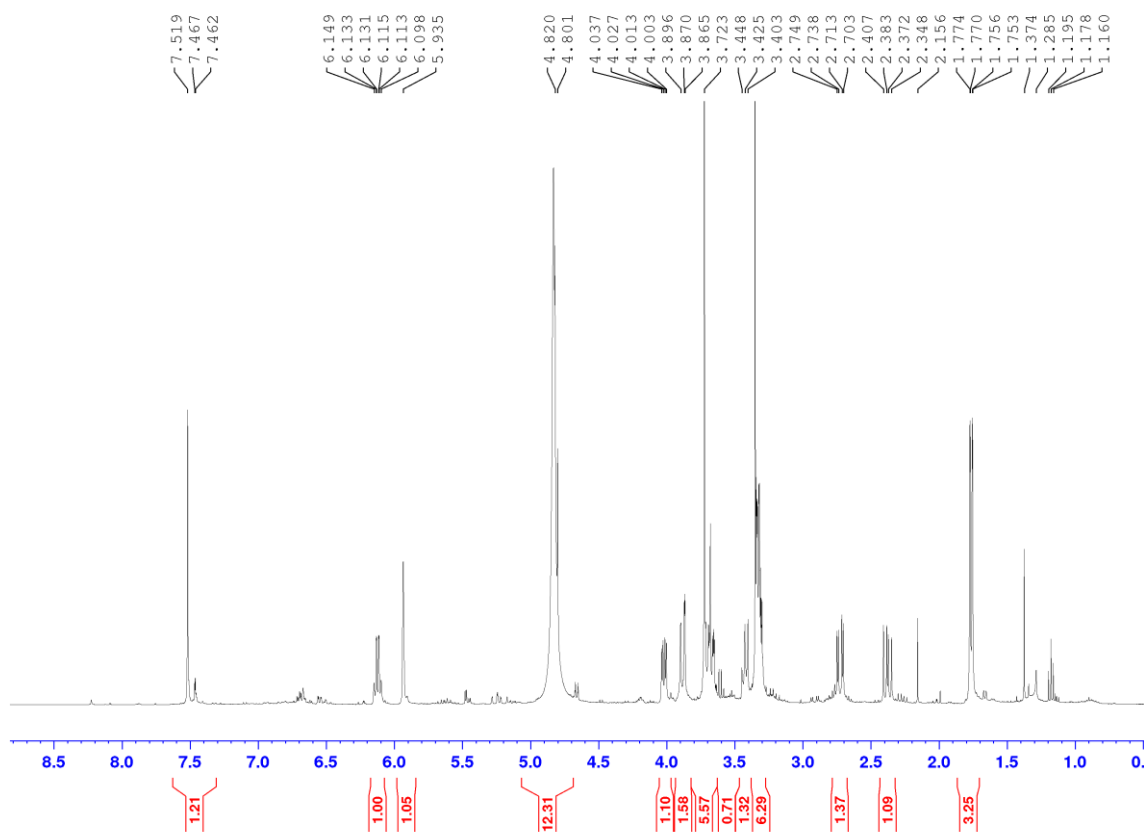
\* **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, methanol-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm:** 175.2, 168.7, 155.0, 130.6, 124.8, 110.0, 100.9, 95.3, 78.4, 77.9, 74.7, 71.4, 62.7, 51.8, 41.6, 31.9, 13.6.

## Experimental Section

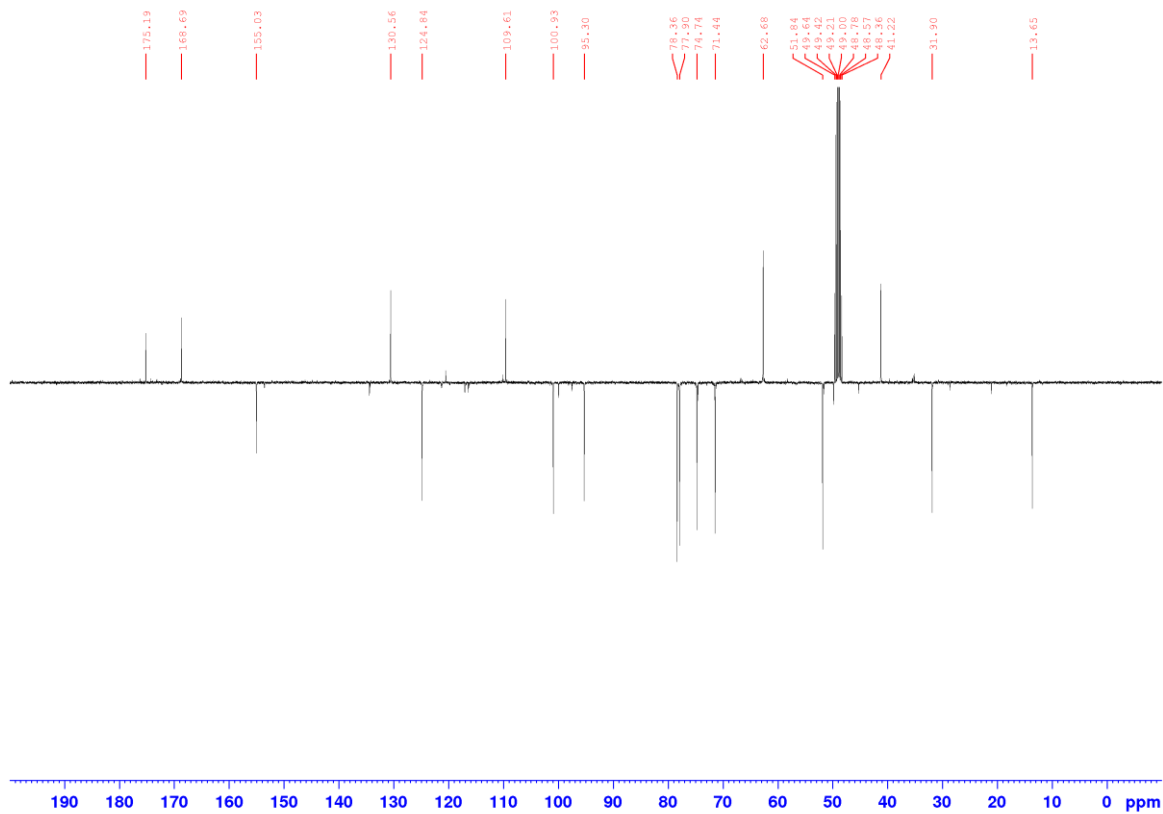
assignment	<sup>1</sup> H δ (ppm)	integration	multiplicity	J (Hz)	<sup>13</sup> C δ (ppm)
1	5.94	1	bs		95.3
3	7.53	1	s		155.0
4	-				109.6
5	4.02	1	dd	9.5/4.1	31.9
6a	2.73	1	dd	14.2/4.3	41.2
6b	2.38	1	dd	14.2/9.6	41.2
7	-				175.2
8	6.12	1	q	7.1	124.8
9	-				130.6
10	1.76	3	dd	7.1/1.4	13.6
11	-				168.7
11-OCH <sub>3</sub>	3.72	3	s		51.8
1'	4.81	1	d	7.8	100.9
2'	3.32	1	t	7.8	74.7
3'	3.43	1	t	8.9	77.9
4'	3.32	1	t	7.8	71.4
5'	3.35 – 3.29	1	m		78.4
6'a	3.88	1	dd	12.1/1.6	62.7
6'b	3.67	1	dd	12.1/5.5	62.7

# Experimental Section

$^1\text{H}$  NMR spectrum of (**117**) (400 MHz, methanol- $d_4$ ).

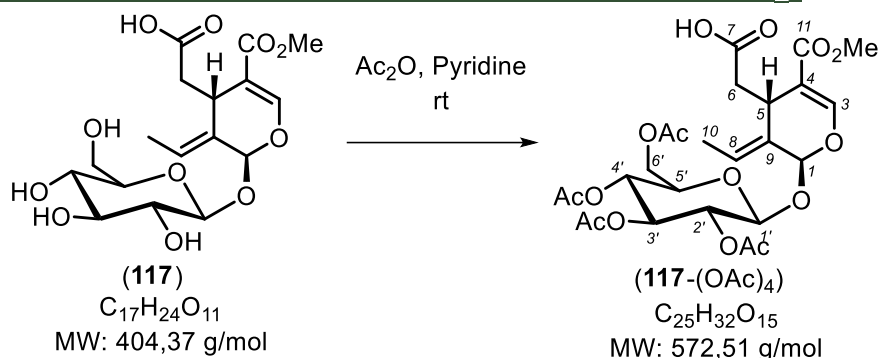


$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of (**117**) (400 MHz, methanol- $d_4$ ).



## Experimental Section

### 3. *(-)*-11-methyloleoside tetraacetate (**117**-(OAc)<sub>4</sub>)



To a solution of 11-methyloleoside (**117**) (11 g; 27.2 mmol; 1 equiv.) in pyridine (88 mL; 109.2 mmol; 40.1 equiv.), acetic anhydride (90 mL; 952.9 mmol; 35 equiv.) was added at 0°C. After 1.7 h of stirring at rt, mixture was diluted with dichloromethane (400 mL) then washed with water (3 x 200 mL) and saturated aqueous solution of copper sulfate (3 x 200 mL), and concentrated under reduced pressure. Azeotropic evaporation with toluene eliminated residual pyridine. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 100/0 → 90/5) affording the title compound (**117**-(OAc)<sub>4</sub>) (8.90 g; 15.6 mmol; 57 % yield).

\* **IUPAC name:** 2-((2*S*,4*S*,*E*)-3-ethylidene-5-(methoxycarbonyl)-2-(((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-triacetoxy-6-(acetoxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)-3,4-dihydro-2*H*-pyran-4-yl)acetic acid

\* **Brownish yellow solid.**

\* **R<sub>f</sub>** = 0.175 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 95/5).

\* **IR (neat):**  $\nu_{\text{max}}$  = 2957, 2920, 1758, 1733, 1632 cm<sup>-1</sup>.

\* **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>:** -128.8 (*c* = 0.09, methanol).

\* **HRMS ESI:** *m/z* [M+Na]<sup>+</sup>: 595.1637; calculated for C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>O<sub>15</sub>Na<sup>+</sup>: 595.1637.

\* **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, chloroform-*d*)  $\delta$  ppm:** 7.47 (s, 1H), 6.04 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.67 (bs, 1H), 5.27 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.13 – 5.09 (t, *J* = 9.4, 2H), 5.02 (d, *J* = 7.8, 1H), 4.28 (dd, *J*<sub>1</sub> = 12.4, *J*<sub>2</sub> = 4.8, 1H), 4.19 (dd, *J*<sub>1</sub> = 12.4, *J*<sub>2</sub> = 2.4 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 8.1, 4.6 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J*<sub>1</sub> = 4.8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.76 (dd, *J*<sub>1</sub> = 14.4, *J*<sub>2</sub> = 4.6 Hz, 1H), 2.49 (dd, *J*<sub>1</sub> = 14.4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8.2 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.02 (m, 9H), 1.76 (dd, *J*<sub>1</sub> = 7.1 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.4 Hz, 3H).

\* **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, chloroform-*d*)  $\delta$  ppm:** 174.1, 171.1, 170.2, 169.4, 169.3, 166.9, 153.3, 128.1, 125.0, 108.6, 97.0, 93.7, 72.6, 72.4, 70.8, 68.3, 61.7, 51.5, 39.4, 30.4, 20.8, 20.7, 20.6 (2C), 13.6.

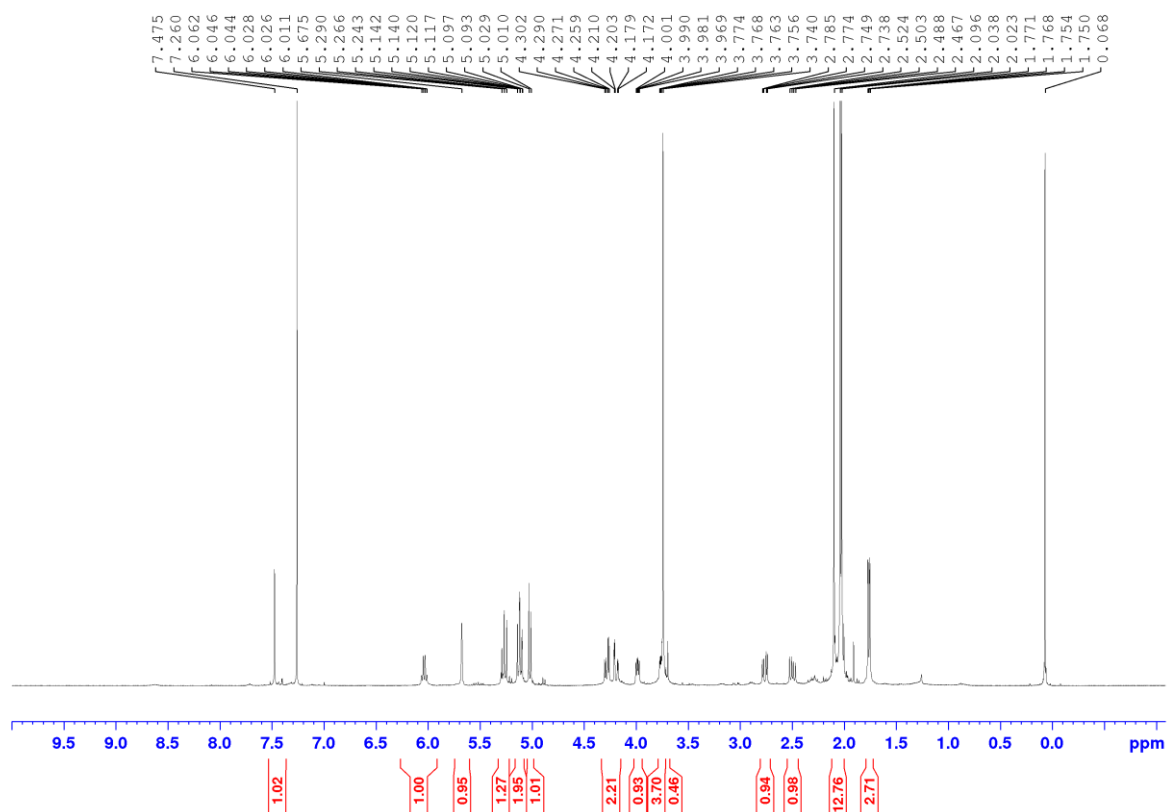
## Experimental Section

assignment	$^1\text{H } \delta$ (ppm)	integration	multiplicity	$J$ (Hz)	$^{13}\text{C } \delta$ (ppm)
1	5.67	1	br s		93.7
3	7.47	1	s		153.3
4	-				108.6
5	3.98	1	dd	8.1/4.6	30.4
6a	2.76	1	dd	14.4/4.6	39.4
6b	2.50	1	dd	14.4/8.2	39.4
7	-				174.1
8	6.04	1	q	7.0	125.0
9	-				128.1
10	1.76	3	dd	7.1/1.4	13.6
11	-				166.9
11-O <u>CH</u> <sub>3</sub>	3.74	3	s		51.5
1'	5.02	1	d	7.8	97.0
2'	5.13 – 5.09	1	t	9.4	70.8
3'	5.27	1	t	9.4	72.6
4'	5.13 – 5.09	1	t	9.4	68.3
5'	3.77	1	dd	4.8/2.4	72.4
6'a	4.28	1	dd	12.4/4.8	61.7
6'b	4.19	1	dd	12.4/2.4	61.7
4 × <u>C</u> (O)OAc	-				171.1 – 169.3
<u>C</u> (O)OAc	2.10	3	s		20.8
3 × <u>C</u> (O)OAc	2.03 – 2.02	9	m		20.6 – 20.7

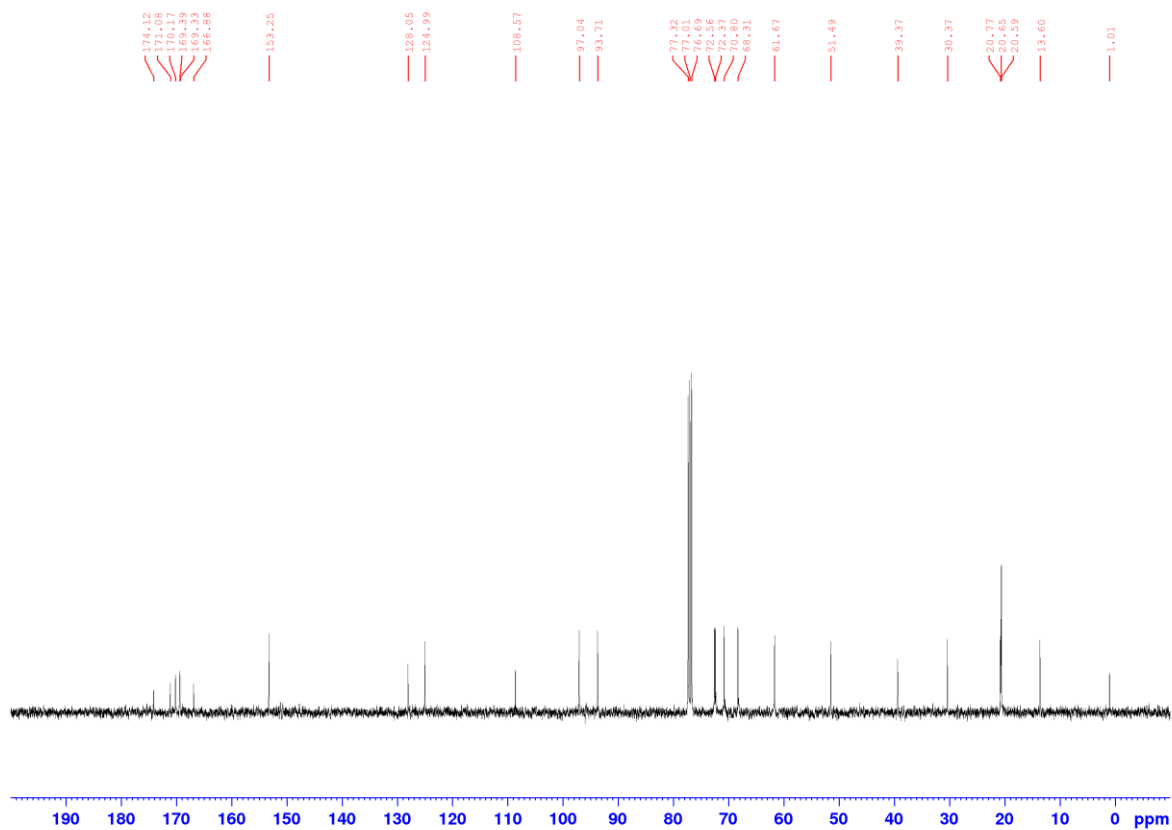


# Experimental Section

$^1\text{H}$  NMR spectrum of (**117**-(OAc)<sub>4</sub>) (400 MHz, chloroform-*d*).

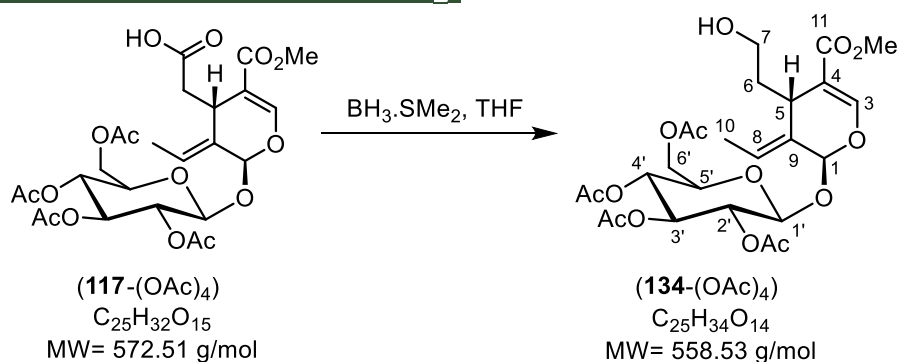


$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of (**117**-(OAc)<sub>4</sub>) (100 MHz, chloroform-*d*).



## Experimental Section

### 4. Compound (-)-(134-(OAc)<sub>4</sub>)



To a solution of 11-methyloleoside tetraacetate (**117-(OAc)<sub>4</sub>**) (1 g; 1.75 mmol; 1 equiv.) in THF (1.75 mL), borane dimethylsulfide complex (94%) (230  $\mu\text{L}$ ; 2.27 mmol; 1.3 equiv.) was added dropwise at 0°C. Seven batches were prepared. After gas evolution (*ca.* 2 min), the reaction mixture was stirred for 2 hours at rt. Batches were combined and reaction mixtures were quenched by the addition of a solution of 1% acetic acid in iced water (200 mL) and dichloromethane (200 mL). Mixture was washed with brine (100 mL) and extracted with dichloromethane (3  $\times$  200 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to give a light yellow foamy solid. The residue was purified by flash chromatography on silica gel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ : 100/0  $\rightarrow$  90/10) affording the title compound (**134-(OAc)<sub>4</sub>**) (3.81 g; 6.8 mmol; 56% yield; 68% b.r.s.m.).

\* **IUPAC Name:** (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-(((2S,4S,E)-3-ethylidene-4-(2-hydroxyethyl)-5-(methoxycarbonyl)-3,4-dihydro-2H-pyran-2-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate

\* **Light yellow solid.**

\* **Rf** = 0.5 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ : 95/5).

\* **IR (neat):**  $\nu_{\text{max}}$  = 3491 large, 3247, 2957, 2921, 2851, 1758, 1437, 1215  $\text{cm}^{-1}$ .

\*  $[\alpha]_D^{25}$ : -111.1 ( $c$  = 0.1, dichloromethane).

\* **HRMS ESI:**  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 581.185 ; calculated for  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_{15}\text{Na}^+$ : 581.1846.

\* **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, chloroform-*d*)  $\delta$  ppm:** 7.47 (s, 1H), 5.97 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 5.69 (dd,  $J_1$  = 1.32 Hz,  $J_2$  = 1.32 Hz, 1H), 5.27 (t,  $J$  = 9.4 Hz, 1H), 5.13 (t,  $J$  = 9.7 Hz, 1H), 5.12 (t,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 5.03 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 4.29 (dd,  $J_1$  = 12.4 Hz,  $J_2$  = 4.7 Hz, 1H), 4.15 (dd,  $J_1$  = 12.4 Hz,  $J_2$  = 2.5 Hz, 1H), 3.77 (dd,  $J_1$  = 4.7 Hz,  $J_2$  = 2.5 Hz, 1H), 3.74, (s, 3H), 3.72 (dd,  $J_1$  = 7.2 Hz,  $J_2$  = 7.2 Hz, 1H), 3.60 (bdd,  $J_1$  = 12.0 Hz,  $J_2$  = 6.0 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.04 – 2.02 (s, 9H), 1.85 (td,  $J_1$  = 19.9 Hz,  $J_2$  = 6.0 Hz, 1H), 1.75 (dd,  $J_1$  = 7.0 Hz,  $J_2$  = 1.4 Hz, 3H) 1.65 (td,  $J_1$  = 20.6 Hz,  $J_2$  = 7.0 Hz, 1H),

\* **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, chloroform-*d*)  $\delta$  ppm:** 170.6, 170.2, 169.4, 169.3, 167.9, 153.0, 129.2, 123.2, 109.7, 97.1, 93.7, 72.5, 72.3, 70.8, 68.3, 61.7, 59.9, 51.6, 39.4, 29.6, 20.6 (4C), 13.4.

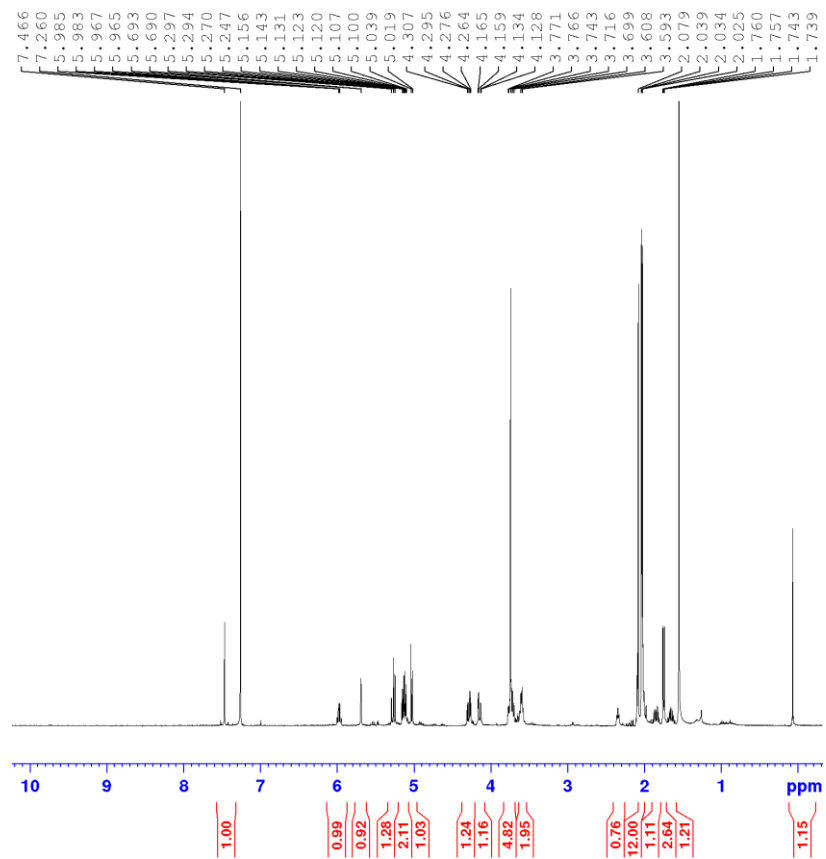
assignment	<sup>1</sup> H $\delta$ (ppm)	integration	multiplicity	$J$ (Hz)	<sup>13</sup> C $\delta$ (ppm)
------------	-------------------------------	-------------	--------------	----------	--------------------------------

## Experimental Section

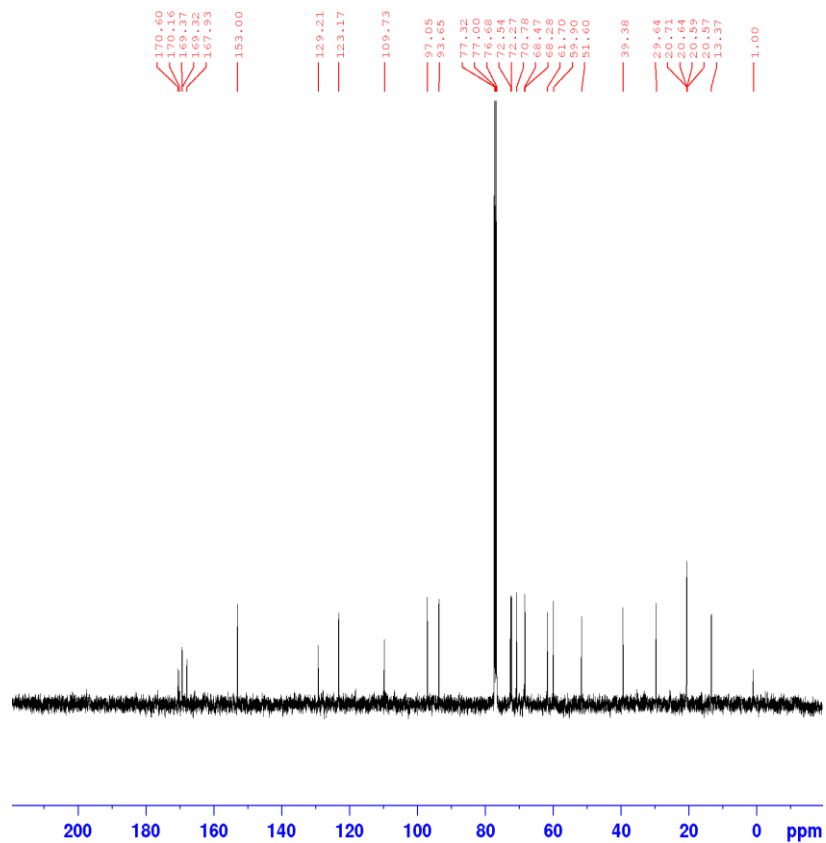
1	5.69	1	dd	1.32/1.32	93.7
3	7.47	1	s		153.0
4	-				109.7
5	3.72	1	dd	7.2/7.2	29.6
6a	1.85	1	td	19.9/6.0	39.4
6b	1.65	1	td	20.6/7.0	39.4
7	3.60	2	bdd	12.0/6.0	59.9
8	5.97	1	q	7.1	123.2
9	-				129.2
10	1.75	3	dd	7.0/1.4	13.4
11	-				167.9
11-OCH <sub>3</sub>	3.74	3	s		50.6
1'	5.03	1	d	7.9	97.1
2'	5.12	1	t	8.7	70.8
3'	5.27	1	t	9.4	72.5
4'	5.13	1	t	9.7	68.3
5'	3.77	1	dd	4.7/2.5	72.3
6'a	4.29	1	dd	12.4/4.7	61.7
6'b	4.15	1	dd	12.4/2.5	61.7
4 × C(O)OAc	-				170.6–169.3
OAc	2.08	3	s		20.7
3 × OAc	2.04–2.02	9	s		20.6 (3C)

# Experimental Section

$^1\text{H}$  NMR spectrum of (**134**-(OAc)<sub>4</sub>) (400 MHz, chloroform-*d*).

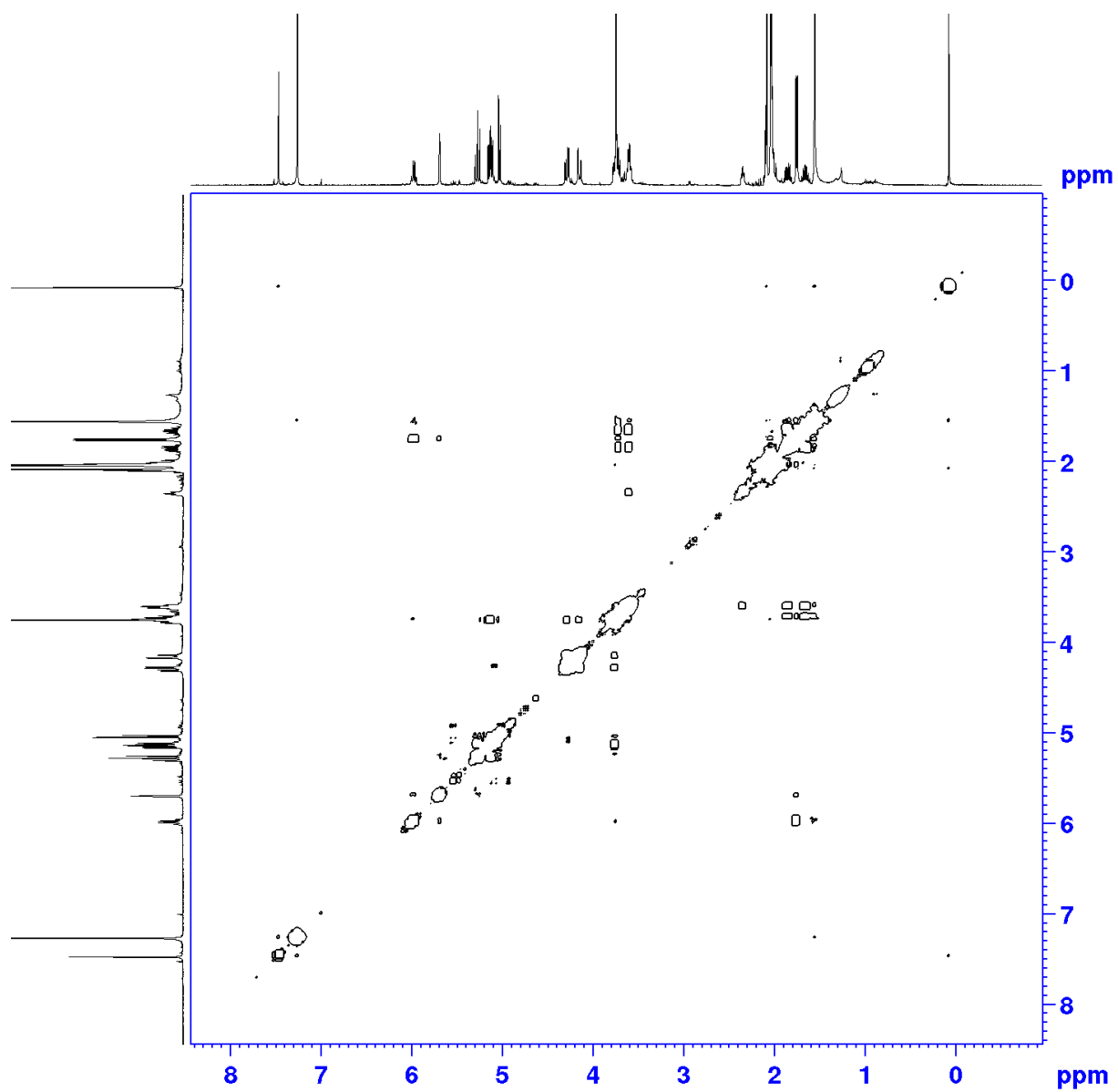


$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of (**134**-(OAc)<sub>4</sub>) (100 MHz, chloroform-*d*).



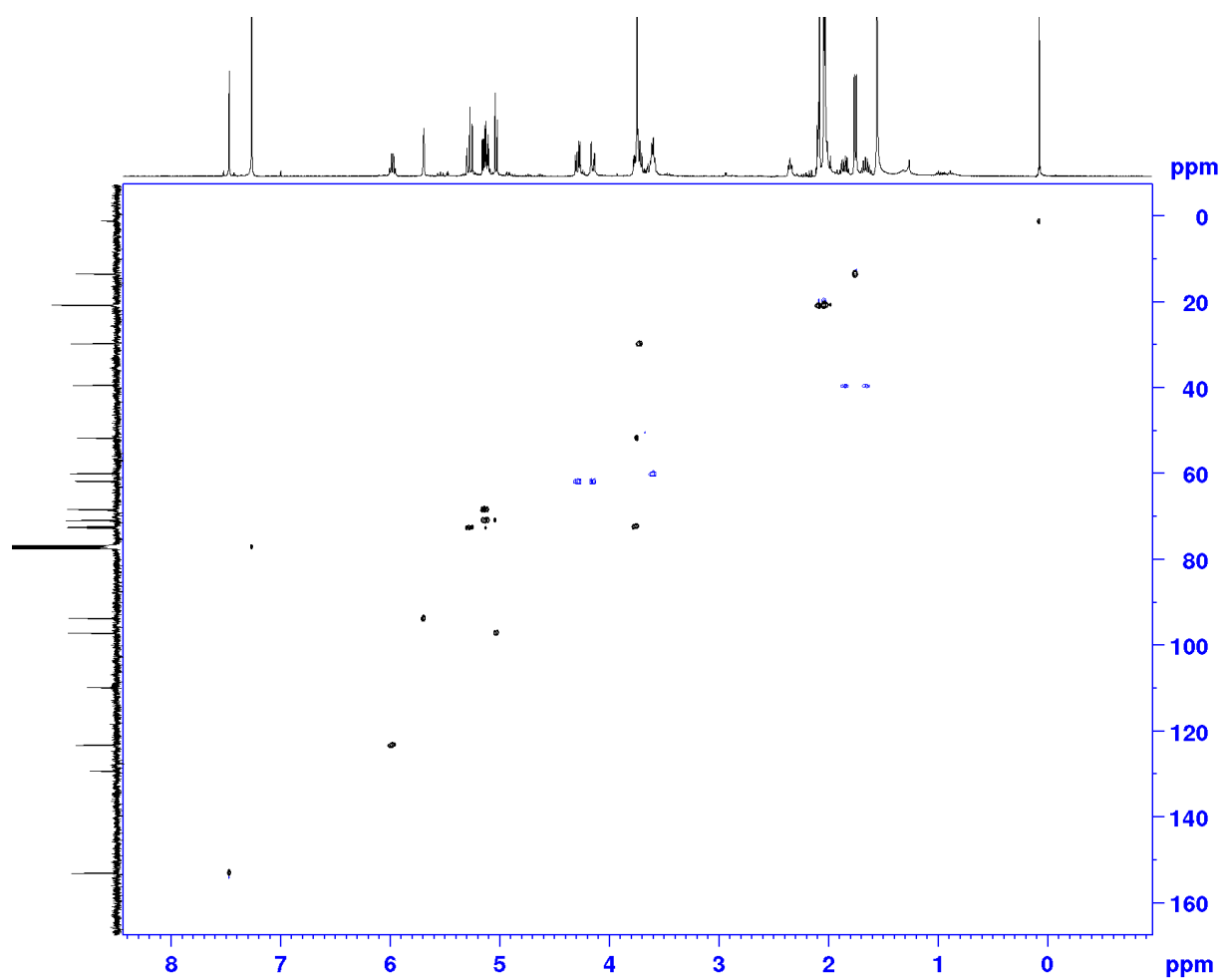
## Experimental Section

COSY NMR spectrum of **(134-(OAc)<sub>4</sub>)** (400MHz, chloroform-d)



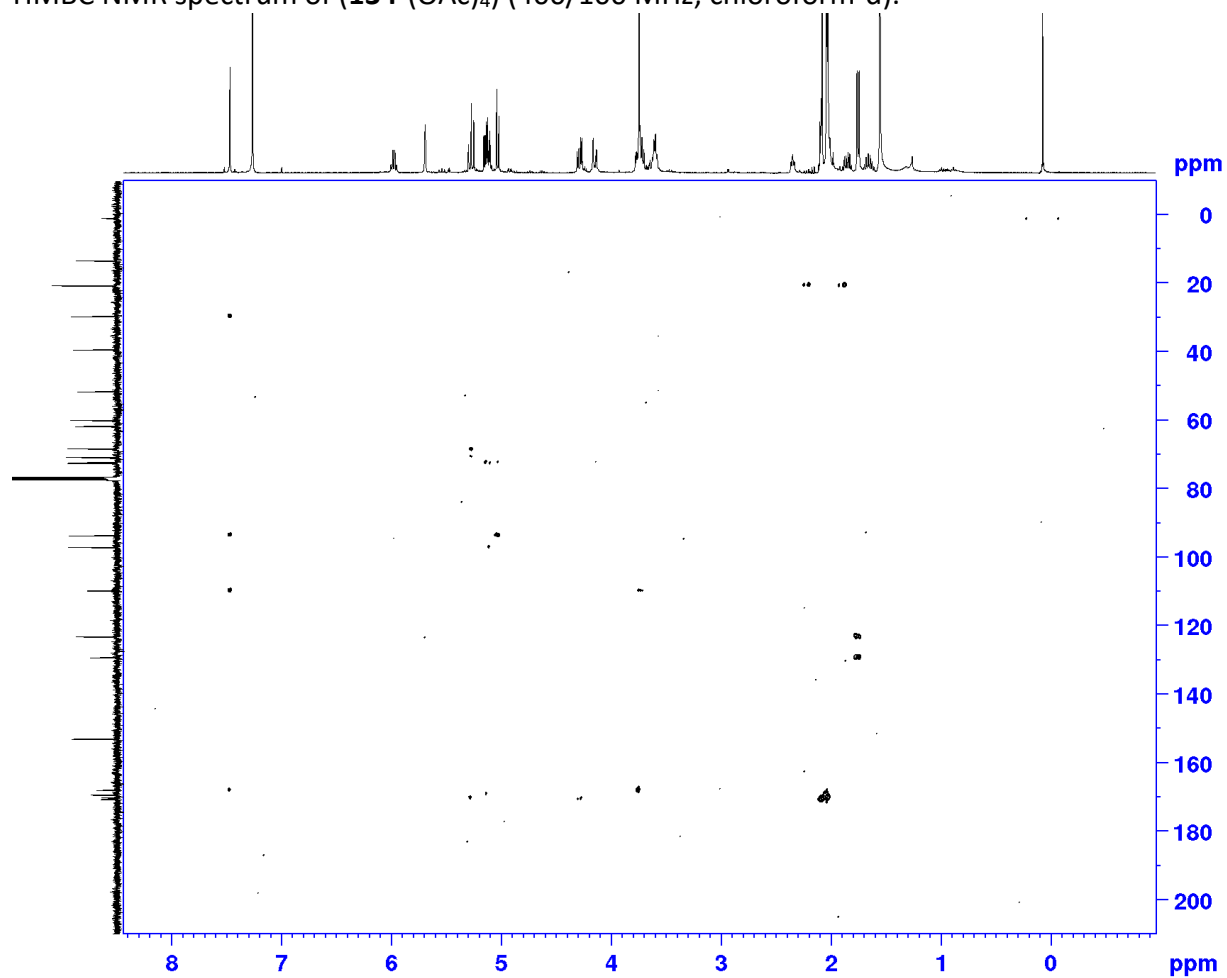
## Experimental Section

HSQC NMR spectrum of **(134-(OAc)<sub>4</sub>)** (400/100 MHz, chloroform-*d*).



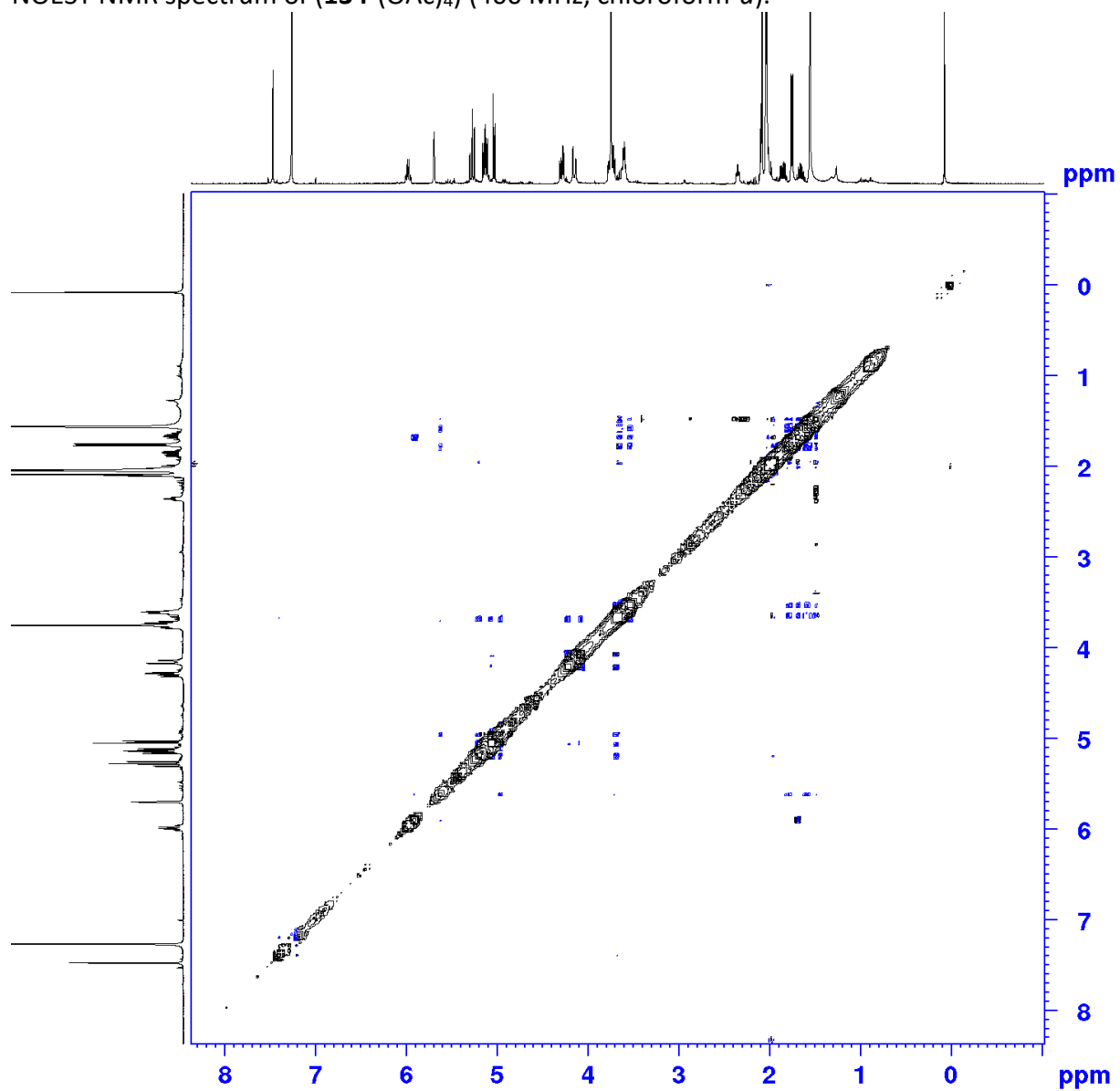
## Experimental Section

HMBC NMR spectrum of **(134-(OAc)<sub>4</sub>)** (400/100 MHz, chloroform-d).



## Experimental Section

NOESY NMR spectrum of (**134**-(OAc)<sub>4</sub>) (400 MHz, chloroform-*d*).

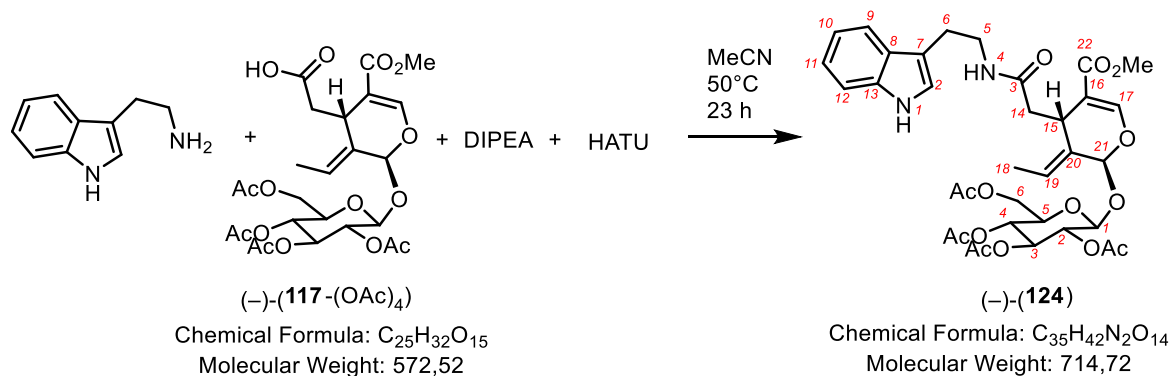




## Experimental Section

### 5. Iridoid amide tetraacetate ((-)-(124))

\* **IUPAC name:** (2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-(((2*S*,4*S*,*E*)-4-(2-((2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)amino)-2-oxoethyl)-3-ethylidene-5-(methoxycarbonyl)-3,4-dihydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)-6-(acetoxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triyl triacetate



To a solution of (-)-11-methyloleoside tetraacetate ((-)-(117)-(OAc)<sub>4</sub>) (215.6 mg ; 0.38 mmol ; 1 equiv.) in MeCN (5 mL), HATU (172 mg ; 0.45 mmol ; 1.2 equiv.) and DIPEA (153  $\mu$ L ; 0.90 mmol ; 2.4 equiv.) were added at rt. After 5 minutes of stirring, tryptamine (91 mg; 0.57 mmol; 1.5 equiv.) was added and the mixture was allowed to stir at 50 °C for 23 hours. Then, mixture was concentrated *in vacuo*, and the residue was solubilized in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL), washed with 0.2 M HCl aqueous solution and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 20 mL). Combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated *in vacuo* affording a yellow-brown lacquer crude, which was purified by flash chromatography on silica gel (AcOEt/cyclohexane: 8/2  $\rightarrow$  1/0) to give to the title compound (-)-(124) (162.4 mg; 0.23 mmol; 60 % yield).

\* **Off-white foamy solid**

\* **R<sub>f</sub>** = 0.66 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 95/5).

\* **IR (neat):**  $\nu_{\max}$  = 2954, 1739, 1702, 1631, 1539, 1437, 1366, 1305, 1227, 1165, 1068, 1033 cm<sup>-1</sup>.

\* **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>:** - 115 (*c* = 0.50, MeOH).

\* **HRMS ESI:** *m/z* [M+Na]<sup>+</sup>: 737.2558 ; calculated for C<sub>35</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>14</sub>Na<sup>+</sup>: 737.2528

\* **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, chloroform-*d*)  $\delta$  ppm:** 8.33 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.87 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.72 (br s, 1H), 5.27 (dd, *J*<sub>1</sub> = 9.3 Hz, *J*<sub>2</sub> = 7.8 Hz, 1H), 5.10-5.17 (m, 2H), 5.04 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J*<sub>1</sub> = 12.5 Hz, *J*<sub>2</sub> = 4.2 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J*<sub>1</sub> = 7.2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2.3 Hz, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.62 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 2.97 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.57 (dd, *J*<sub>1</sub> = 12.2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2.3 Hz, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.02-2.03 (br s, 9H), 1.51 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

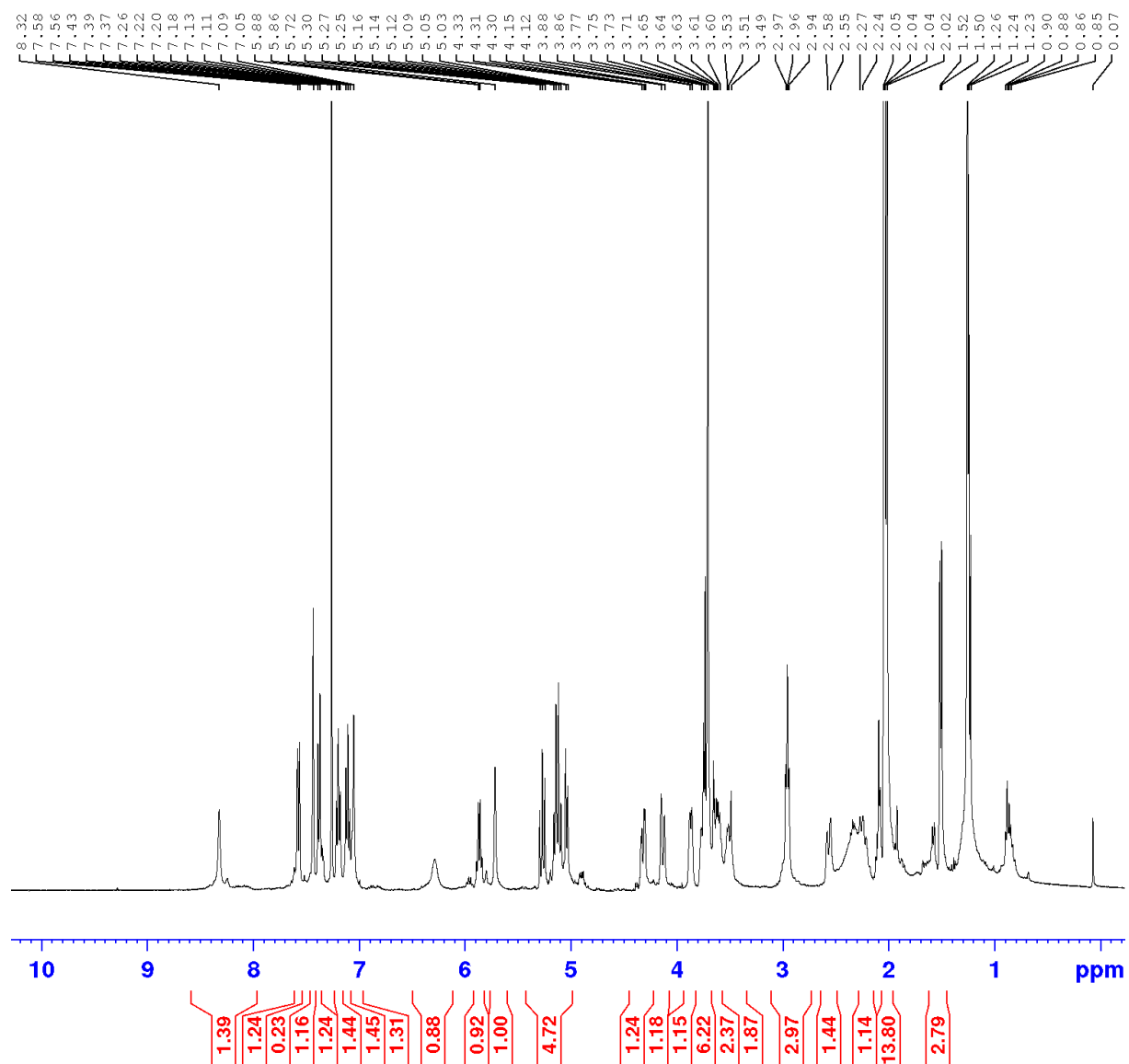
## Experimental Section

\*  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, chloroform-*d*)  $\delta$  ppm: 170.9-169.6, 170.8, 167.6, 153.2, 136.6, 128.2, 127.4, 124.9, 122.5, 122.3, 119.6, 118.8, 112.8, 111.4, 109.1, 97.2, 93.8, 72.7 (2C), 71.0, 68.3, 61.7, 51.7, 42.2, 39.9, 31.4, 25.2, 20.9, 20.8-20.7 (3C), 13.5.

assignment	$^1\text{H}$ $\delta$ (ppm)	integration	multiplicity	$J$ (Hz)	$^{13}\text{C}$ $\delta$ (ppm)
1	8.33	1	s	-	-
2	7.05	1	s	-	122.5
3	-	-	-	-	170.8
4	-	-	-	-	-
5	3.52	1	m	-	39.9
5	3.62	1	m	-	39.9
6	2.97	2	t	6.5	25.2
7	-	-	-	-	112.8
8	-	-	-	-	127.4
9	7.58	1	d	7.7	118.8
10	7.11	1	t	7.7	119.6
11	7.22	1	t	7.7	122.5
12	7.39	1	d	7.7	111.4
13	-	-	-	-	136.6
14	2.57	1	dd	12.2; 2.3	42.2
14	2.25	1	m	-	42.2
15	3.87	1	dd	7.2; 2.3	31.4
16	-	-	-	-	109.1
17	7.45	1	s	-	153.2
18	1.51	3	d	7.0	13.5
19	5.87	1	q	7.0	124.9
20	-	-	-	-	128.2
21	5.72	1	br s	-	93.8
22	-	-	-	-	167.6
22-O <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3.72	3	s	-	51.7
1'	5.04	1	d	7.8	97.2
2'	5.13-5.17	1	t	7.8	71.0
3'	5.27	1	dd	9.3, 7.8	72.7
4'	5.10-5.15	1	t	9.3	68.3
5'	3.77	1	m	-	72.7
6'a	4.13	1	d	12.5	61.7
6'b	4.32	1	dd	12.5, 4.2	61.7
4 × C(O)OAc	-	-	-	-	170.9-169.6
C(O)OAc	2.11	3	s	-	20.9
3 × C(O)OAc	2.02-2.03	9	ov	-	20.8-20.7

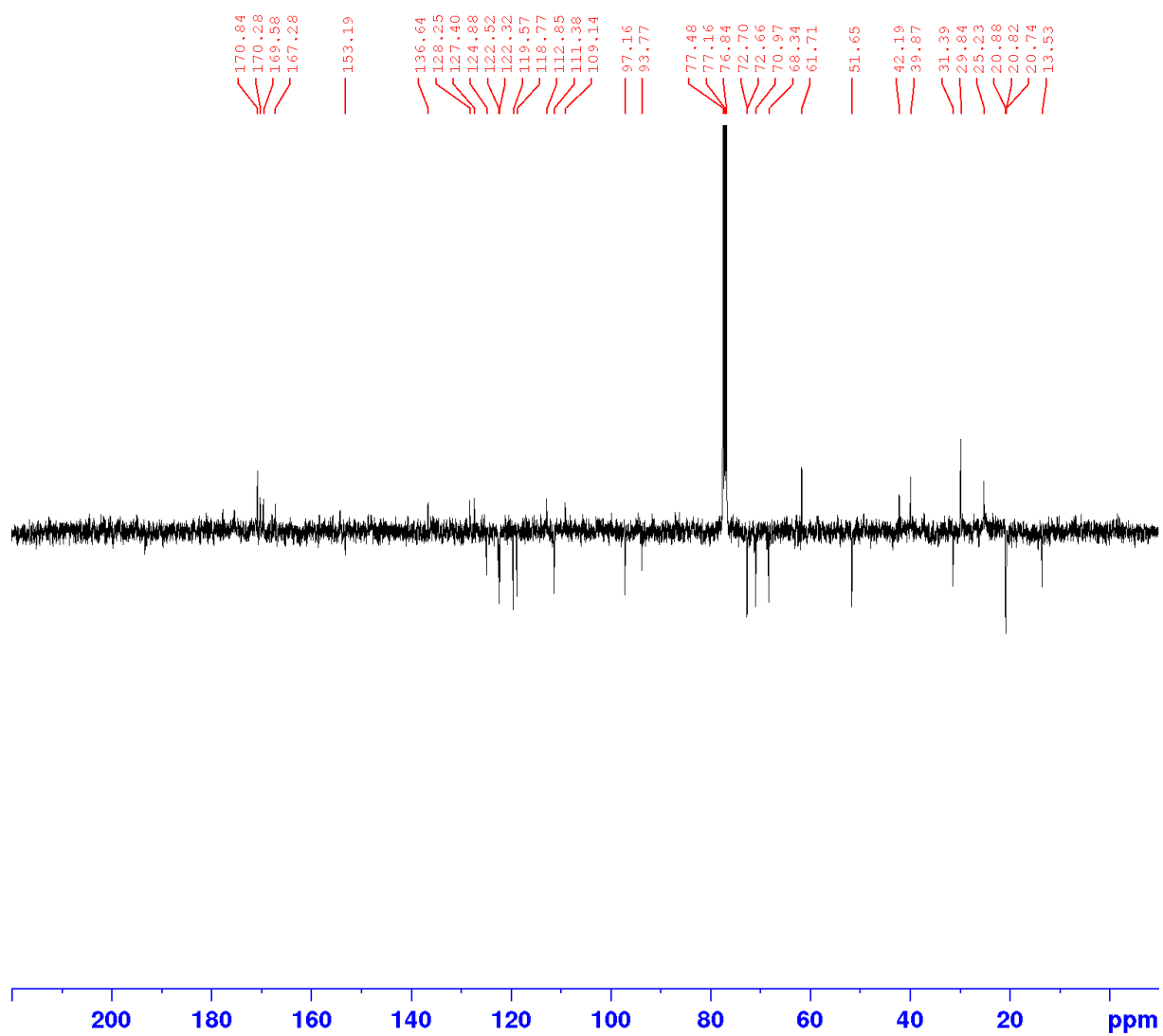
# Experimental Section

$^1\text{H}$  NMR spectrum of compound (**124**) (400 MHz, chloroform-*d*)



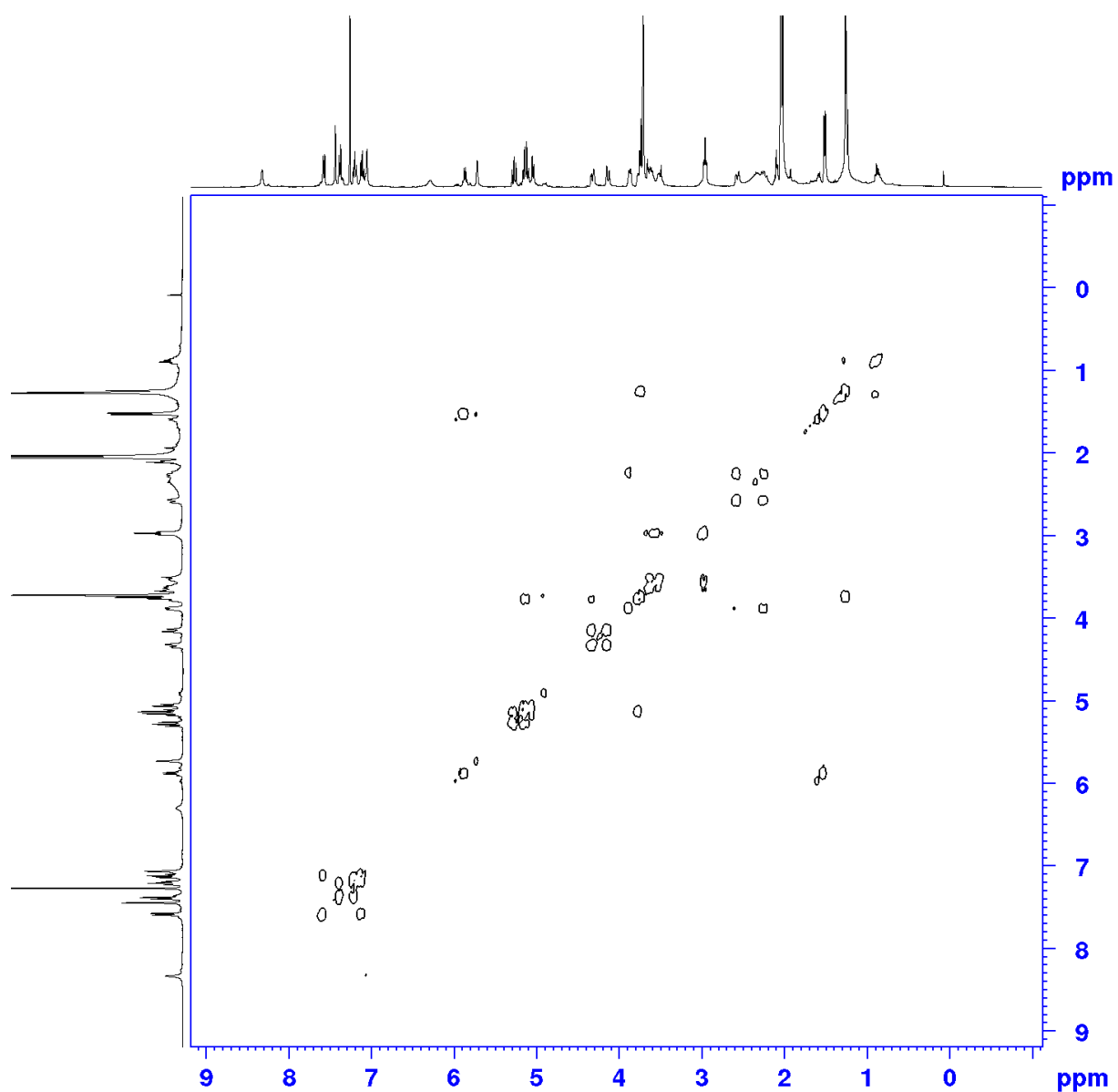
# Experimental Section

$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of compound (**124**) (100 MHz, chloroform-*d*)



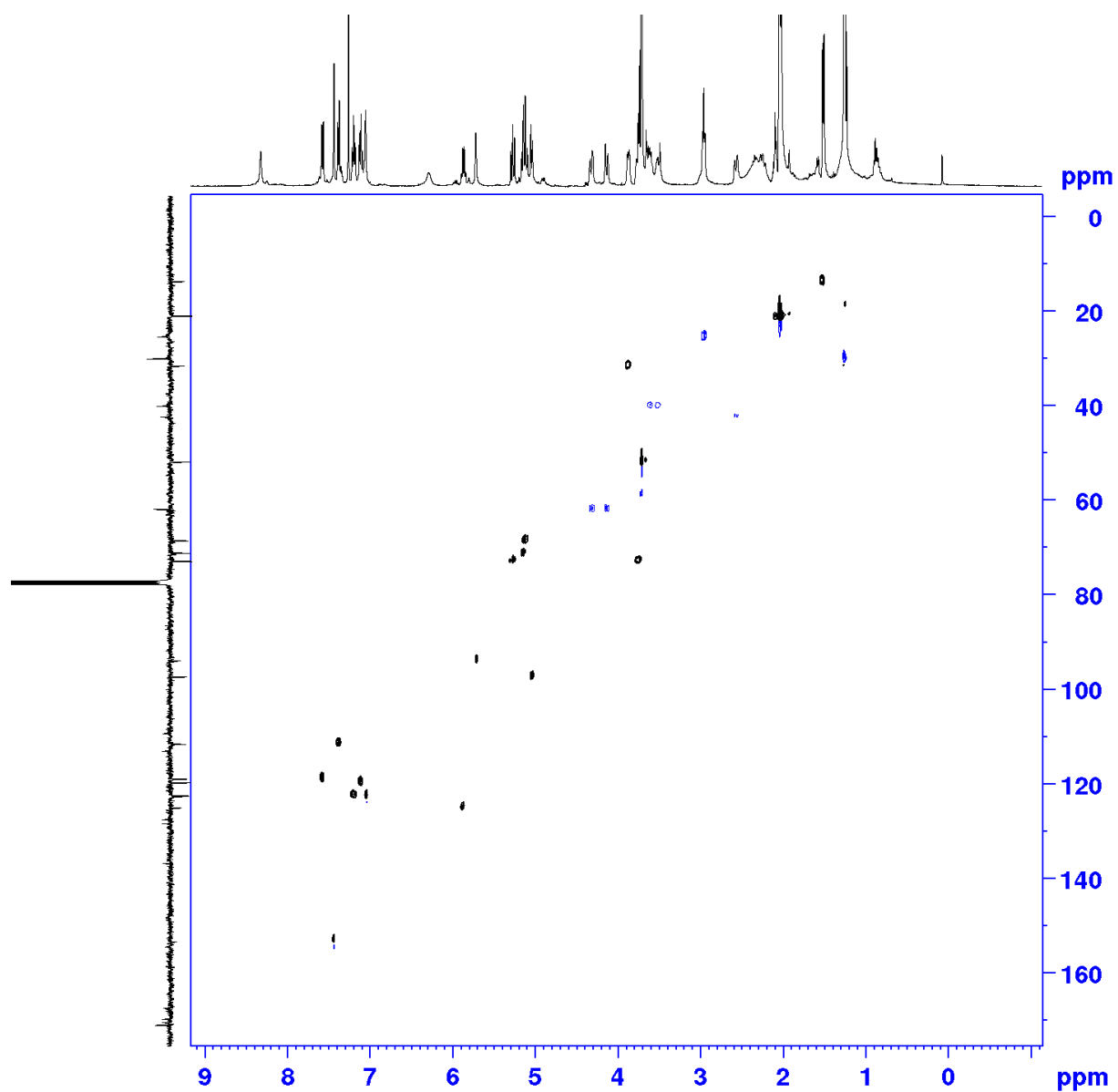
## Experimental Section

COSY NMR spectrum of compound (**124**) (400 MHz, chloroform-*d*).



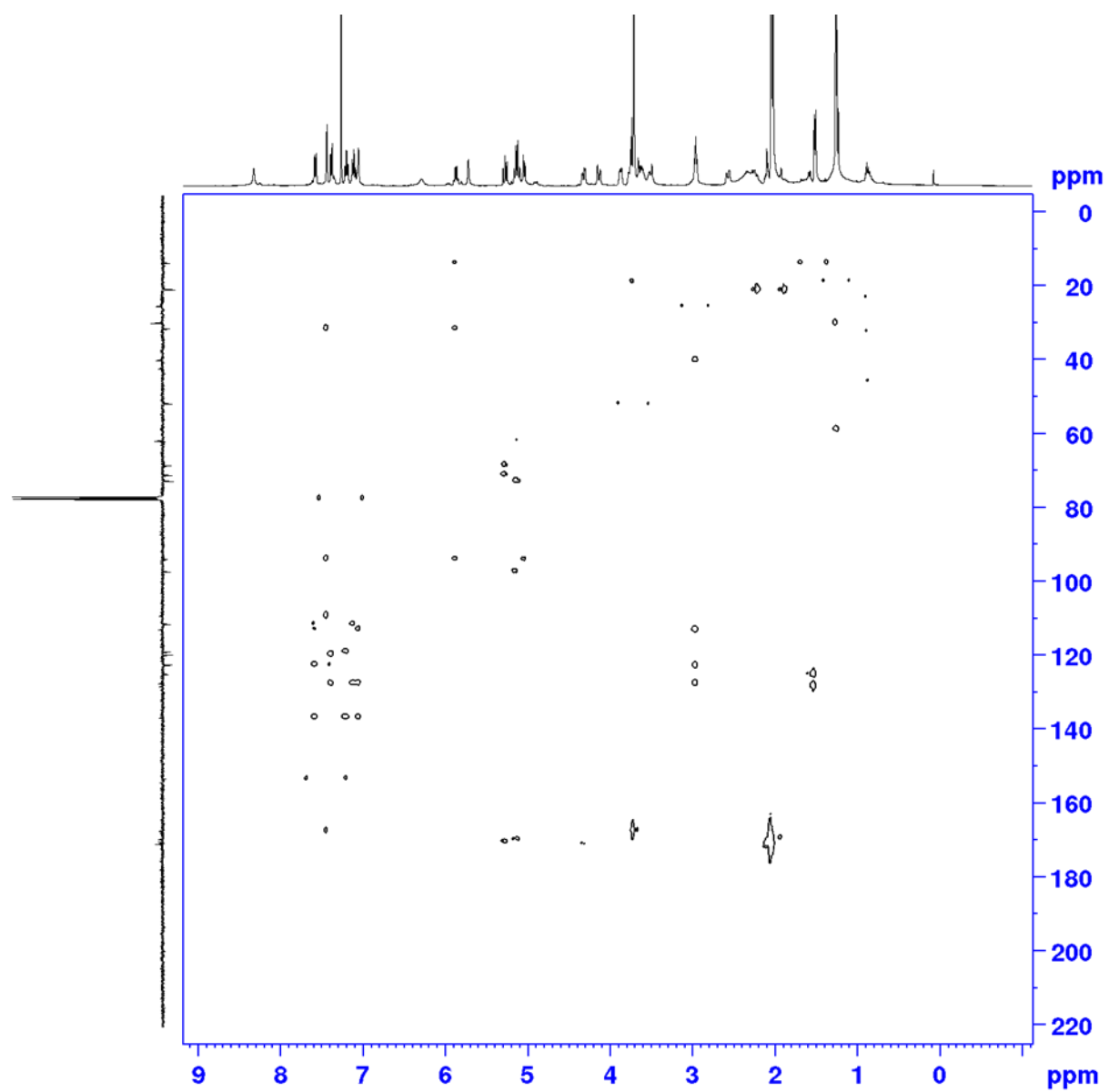
## Experimental Section

HSQC NMR spectrum of compound (**124**) (400/100 MHz, chloroform-*d*).



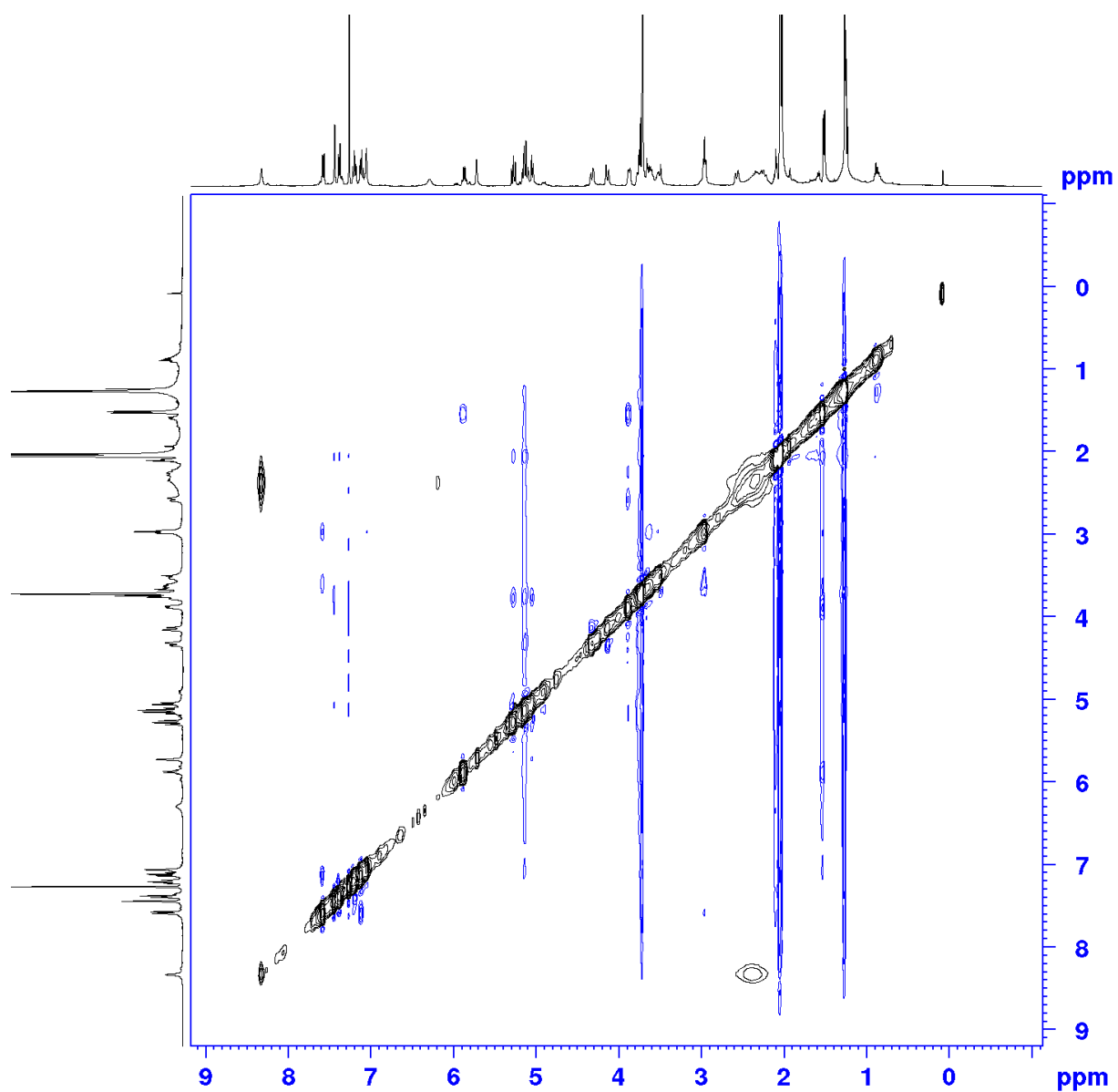
## Experimental Section

HMBC NMR spectrum of compound (**124**) (400/100 MHz, chloroform-d).



## Experimental Section

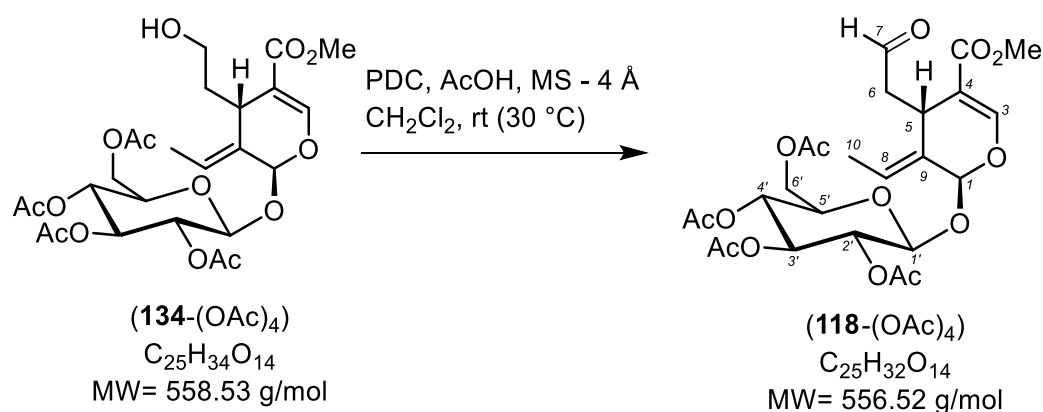
NOESY NMR spectrum of compound (**124**) (400 MHz, chloroform-d).





## Experimental Section

### 6. Compound (-)-(118-(OAc)<sub>4</sub>)



In a flame dried 150 mL round bottom flask, compound **(134-(OAc)<sub>4</sub>)** (2.26 g; 4.05 mmol; 1 equiv.) was solubilized in DCM (20 mL; 0.2 M). Activated molecular sieve 4 Å (3.24 g; 800 mg / mmol) and PDC (3.55 g; 9.4 mmol; 2.33 equiv.) were added. Solution was cooled to 0°C and acetic acid (407 μL; 7.12 mmol; 1.76 equiv.) was added. After 2 h of stirring, celite® (6 g) and Et<sub>2</sub>O (100 mL) were added. Mixture was stirred for 10 minutes vigorously and filtered through a 3 cm thick celite® plug [washes: Et<sub>2</sub>O (3 x 100 mL)]. The brown filtrate was concentrated under reduced pressure and the resulted lacquer was triturated in Et<sub>2</sub>O (50 mL). Et<sub>2</sub>O layer was concentrated under reduced pressure to give a slight green-white foamy solid (2.03 g). Purification by flash chromatography on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 100/0 → 99/1) afforded the title compound (-)-(118-(OAc)<sub>4</sub>) (2.01 g, 3.60 mmol, 89 % yield).

\* **IUPAC:** (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-(((2S,4S,E)-3-ethylidene-5-(methoxycarbonyl)-4-(2-oxoethyl)-3,4-dihydro-2H-pyran-2-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate.

\* **White foamy solid.**

\* **R<sub>f</sub>** = 0.6 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 95/5).

\* **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>:** -128.4 (c = 0.11, dichloromethane).

\* **HRMS ESI:** *m/z* [M+H]<sup>+</sup>: 557.1872 ; calculated for C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>O<sub>14</sub>: 557.1865

\* **IR (neat):** ν<sub>max</sub> = 3065, 2957, 1757, 1745, 1703, 1632, 1438, 1367, 1273, 1212, 1164, 1068, 1035cm<sup>-1</sup>.

\* **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, chloroform-*d*) δ ppm:** 9.73 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.01 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.65 (br s, 1H), 5.27 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.09-5.13 (m, 2H), 5.02 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.29 (dd, *J*<sub>1</sub> = 12.6 Hz, *J*<sub>2</sub> = 4.8 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J*<sub>1</sub> = 12.6 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2.4 Hz, 1H), 4.04 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8.2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 4.8 Hz, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.76 (ddd, *J*<sub>1</sub> = 16.0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 4.9 Hz, *J*<sub>3</sub> = 2.4 Hz, 1H), 2.55 (ddd, *J*<sub>1</sub> = 16.0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8.2 Hz, *J*<sub>3</sub> = 2.4 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.02-2.04 (br s, 9H), 1.76 (dd, *J*<sub>1</sub> = 7.2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.4 Hz, 3H).

## Experimental Section

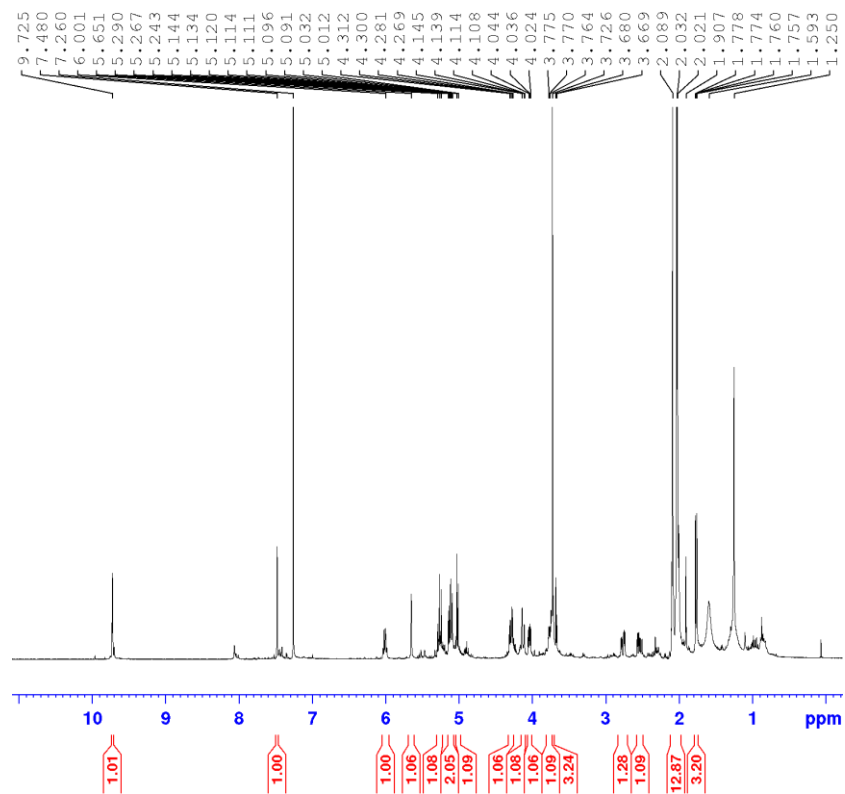
\*  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, chloroform-*d*)  $\delta$  ppm: 200.0, 170.6, 170.2, 169.4, 169.3, 166.8, 153.2, 128.4, 124.5, 108.5, 97.1, 93.6, 72.5, 72.3, 70.7, 68.4, 61.7, 51.5, 49.4, 28.3, 20.7, 20.6 (3C), 13.6.

assignment	$^1\text{H}$ $\delta$ (ppm)	integration	multiplicity	$J$ (Hz)	$^{13}\text{C}$ $\delta$ (ppm)
1	5.65	1	br s	-	93.6
3	7.48	1	s	-	153.2
4	-	-	-	-	108.5
5	4.04	1	dd	8.2-4.8	28.3
6a	2.76	1	ddd	16.0/4.9/2.4	49.4
6b	2.55	1	ddd	16.0/ 8.2/2.4	49.4
7	9.73	1	t	2.4	200.0
8	6.01	1	q	7.2	124.5
9	-	-	-	-	128.4
10	1.76	3	dd	7.2/1.4	13.6
11	-	-	-	-	166.8
11-OCH <sub>3</sub>	3.73	3	s	-	51.5
1'	5.02	1	d	7.9	97.1
2' <sup>a</sup>	5.09-5.13	1	Ov.	-	70.7
3'	5.27	1	t	9.3	72.5
4' <sup>a</sup>	5.09-5.12	1	Ov.	-	68.4
5'	3.76	1	ov.	-	72.3
6'a	4.29	1	dd	12.6/4.8	61.7
6'b	4.12	1	dd	12.6/2.4	61.7
4 × <u>C</u> (O)OAc	-				170.6–169.3
<u>C</u> (O)OAc	2.08	3	s		20.7
3 × <u>C</u> (O)OAc	2.04–2.02	9	s		20.6 (3C)

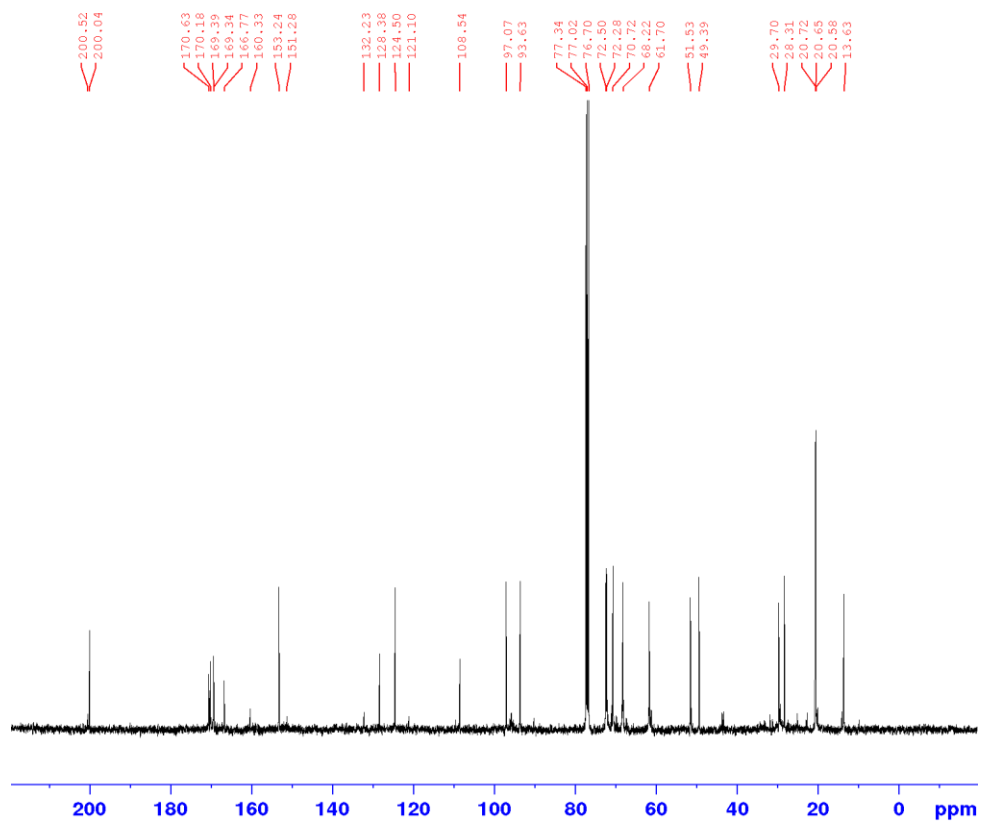
<sup>a</sup>These assignments could be interchanged

# Experimental Section

$^1\text{H}$  NMR spectrum of (**118**-(OAc)<sub>4</sub>) (400 MHz, chloroform-d).

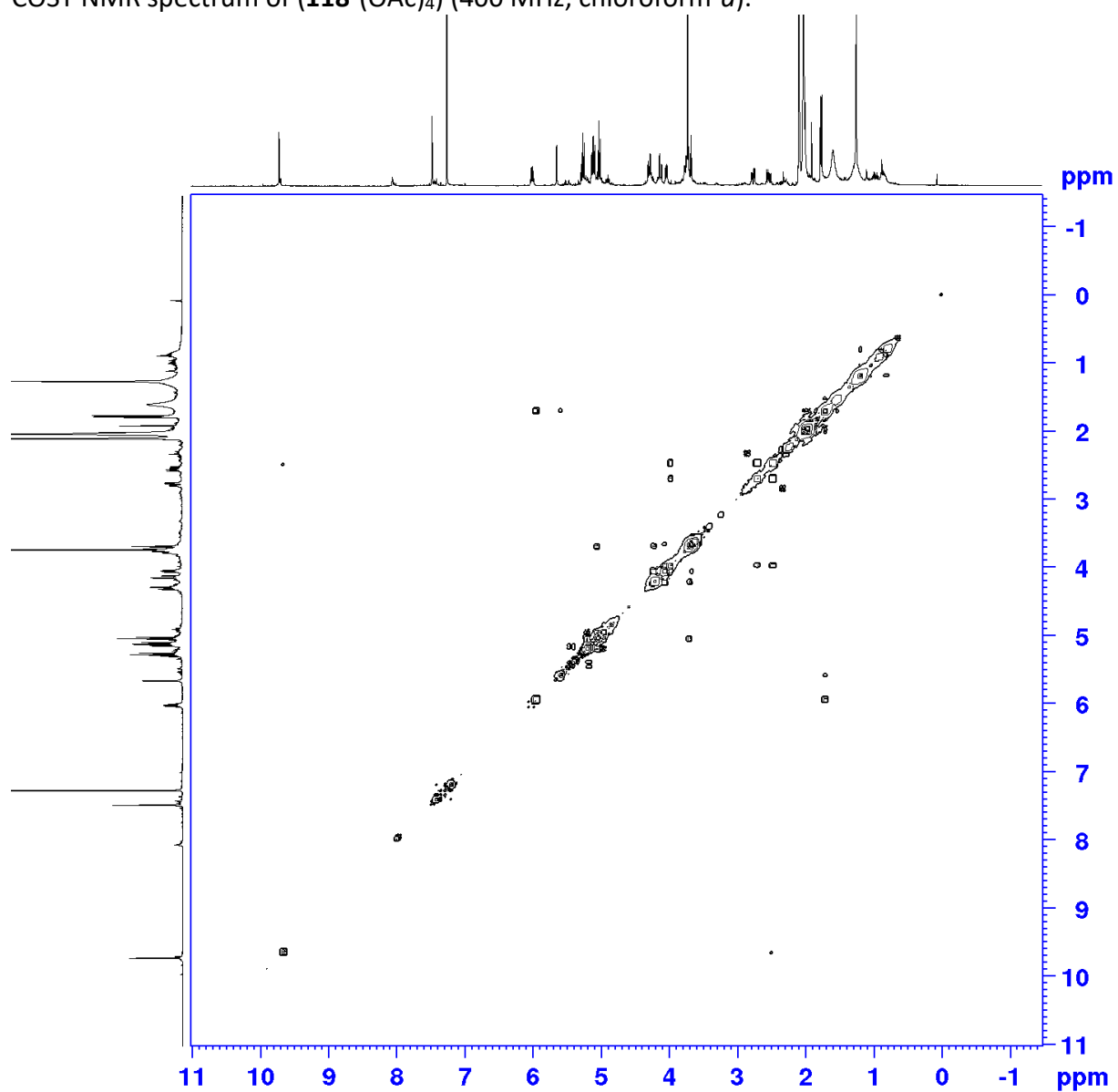


$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of (**118**-(OAc)<sub>4</sub>) (100 MHz, chloroform-d).



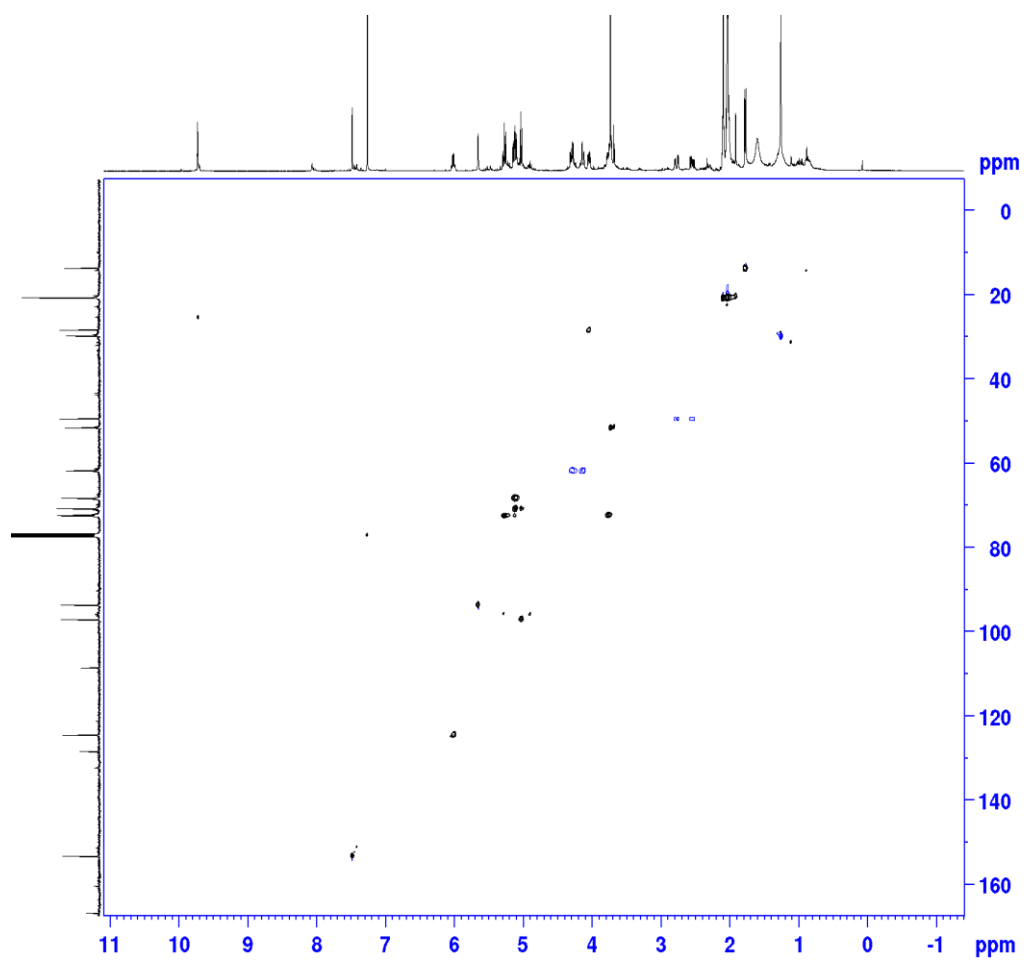
## Experimental Section

COSY NMR spectrum of **(118-(OAc)<sub>4</sub>)** (400 MHz, chloroform-*d*).

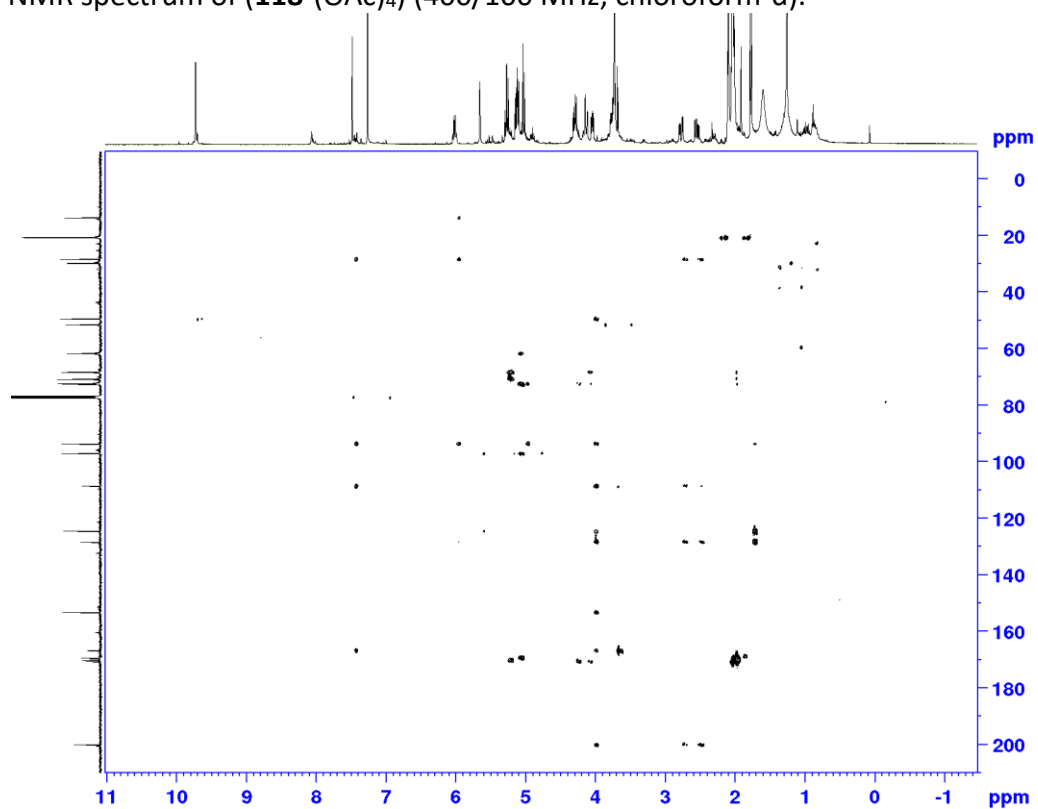


## Experimental Section

HSQC NMR spectrum of **(118-(OAc)<sub>4</sub>)** (400/100 MHz, chloroform-*d*).

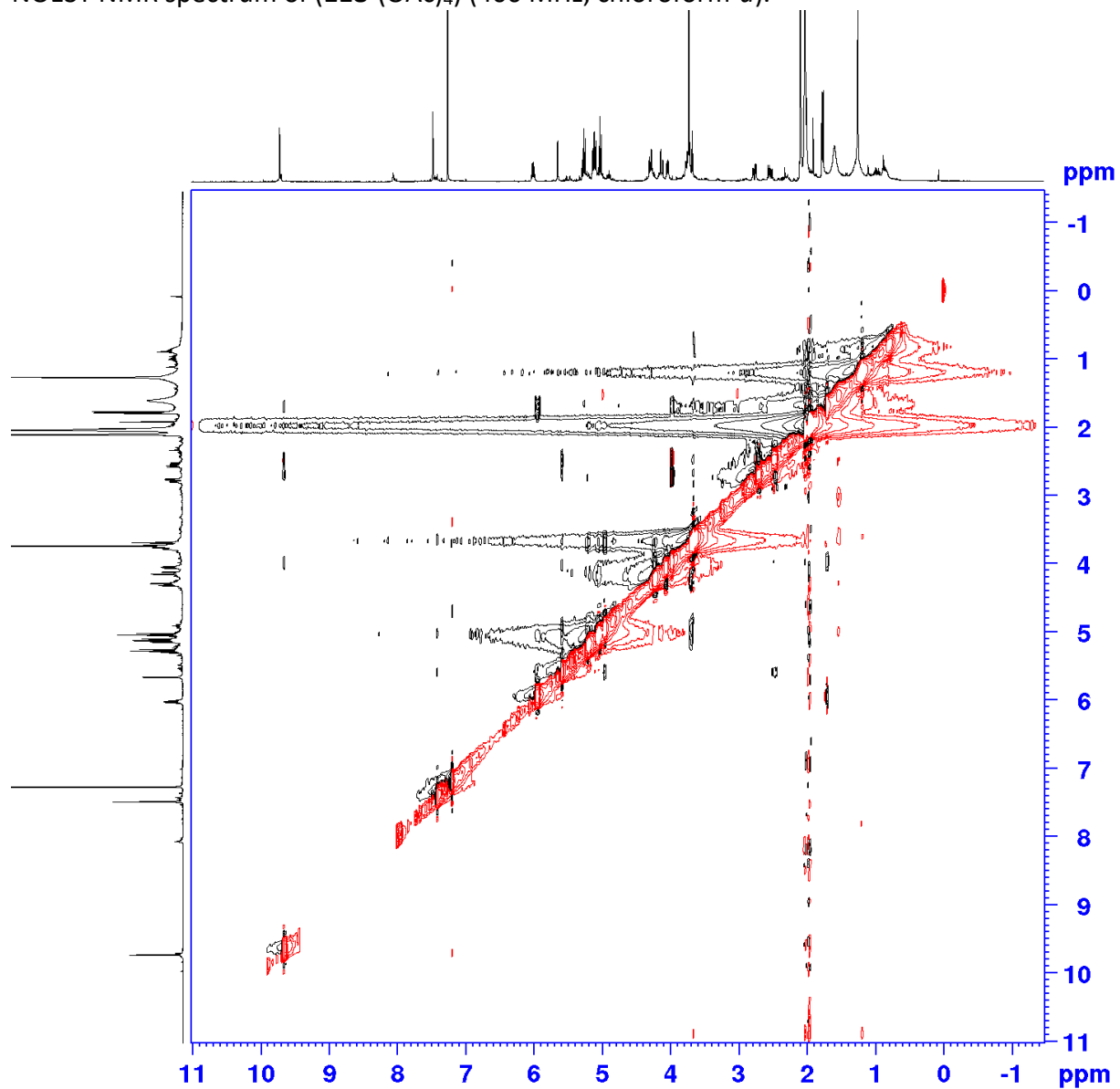


HMBC NMR spectrum of **(118-(OAc)<sub>4</sub>)** (400/100 MHz, chloroform-*d*).



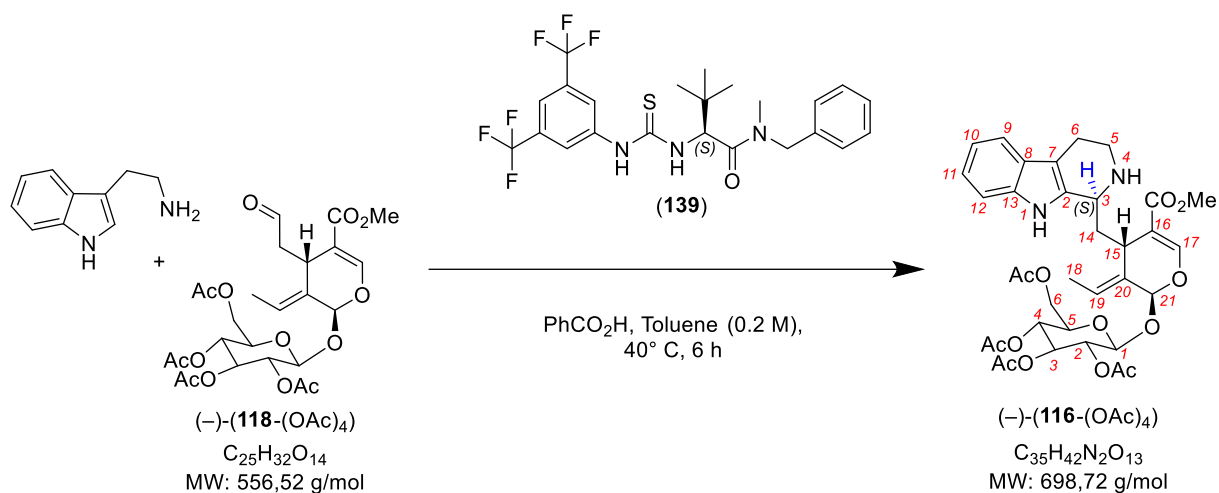
## Experimental Section

NOESY NMR spectrum of (**118**-(OAc)<sub>4</sub>) (400 MHz, chloroform-*d*).



## Experimental Section

### 7. (-)-19,20-iso-strictosidine tetraacetate



To a solution of ((-)-**118**-(OAc)<sub>4</sub>) (20.6 mg, 0.037 mmol, 1.0 equiv.), tryptamine (6.5 mg; 0.041 mmol; 1.1 equiv.), thiourea (**139**) (4.2 mg; 0.008 mmol; 0.22 equiv.) and benzoic acid (0.94 mg; 0.008 mmol; 0.22 equiv.) were added in dry toluene (1.9 mL, 0.02 M) to give a clear yellow solution which was allowed to stir for 6.5 hours at 40°C. Mixture was quenched with a saturated NaHCO<sub>3</sub> solution and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 150 mL). Combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced. Crude batch was purified by flash chromatography on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetone: 1:0 → 95:5 → 9:1 → 1:1) afforded ((-)-**116**-(OAc)<sub>4</sub>) (232 mg, 0.33 mmol, 37% yield ; 58% b.r.s.m).

\* **IUPAC Name:** (2*R*,3*R*,5*R*,6*S*)-2-(acetoxymethyl)-6-(((2*S*,4*S*,*E*)-3-ethylidene-5-(methoxycarbonyl)-4-(((*S*)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indol-1-yl)methyl)-3,4-dihydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triyl triacetate.

\* **Slight brown foamy solid.**

\* **Rf = \* IR (neat):**  $\nu_{\text{max}}$  = 2925, 1758, 1703, 1631, 1437, 1366, 1303, 1234, 1165, 1068, 1034 cm<sup>-1</sup>.

\*  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ : -163.5 ( $c = 0.072$ , chloroform).

\* **HRMS ESI:**  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup>: 699.2760 ; calculated for C<sub>35</sub>H<sub>43</sub>N<sub>2</sub>O<sub>13</sub><sup>+</sup>: 699.2760.

\* **<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, chloroform-*d*)  $\delta$  ppm:** 9.30 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.47 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.10 (dd,  $J_1 = 7.9$  Hz,  $J_2 = 7.2$  Hz, 1H), 7.05 (dd,  $J_1 = 7.9$  Hz,  $J_2 = 7.2$  Hz, 1H), 6.03 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.29 (dd,  $J_1 = 9.4$  Hz,  $J_2 = 9.4$  Hz, 1H), 5.13 – 5.19 (m, 2H), 5.08 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 4.47 (bd,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.32 (dd,  $J_1 = 12.0$  Hz,  $J_2 = 4.0$  Hz, 1H),

## Experimental Section

4.04 (bd,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 3.95 (bd,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 3.78 (ddd,  $J_1 = 10.0$  Hz,  $J_2 = 4.0$  Hz,  $J_3 = 2.4$  Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.35 (ddd,  $J_1 = 13.5$  Hz,  $J_2 = 5.5$  Hz,  $J_3 = 5.4$  Hz, 1H), 3.07 (ddd,  $J_1 = 13.1$  Hz,  $J_2 = 6.3$  Hz,  $J_3 = 6.3$  Hz, 1H), 2.73 (bdd,  $J_1 = 5.1$  Hz,  $J_2 = 5.1$  Hz, 2H), 3.35 (ddd,  $J_1 = 13.5$ ,  $J_2 = 5.5$  Hz,  $J_3 = 5.4$  Hz, 1H), 2.13 – 2.22 (m, 1H), 2.10, (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.07, (s, 3H), 2.04, (s, 3H), 1.69 – 1.78 (m, 1H), 1.75 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H).

\*  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, chloroform-*d*)  $\delta$  ppm: 171.9, 170.3, 169.6, 169.6, 167.5, 152.9, 136.1, 129.3, 127.6, 124.0, 121.4, 119.1, 118.0, 111.0, 110.6, 108.9, 96.5, 92.5, 72.9, 72.7, 71.0, 68.4, 61.1, 51.6, 49.8, 41.5, 41.1, 30.7, 23.1, 21.0, 20.8 (3C), 13.7.

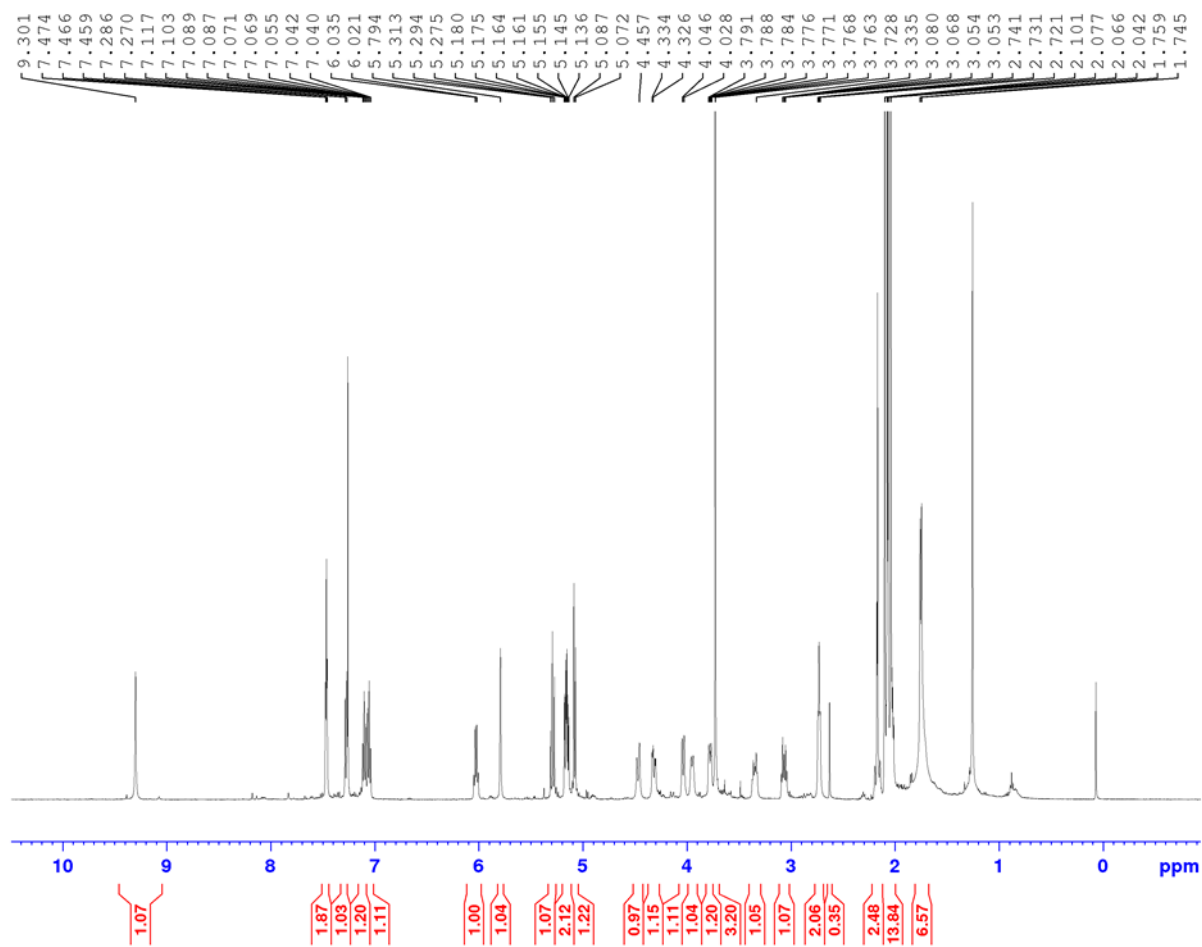
assignment	$^1\text{H}$ $\delta$ (ppm)	integration	multiplicity	$J$ (Hz)	$^{13}\text{C}$ $\delta$ (ppm)
1	9.30	1			
2					
3	3.95	1	bd	9.7	49.8
4					
5a	3.35	1	ddd	13.3/5.5/5.4	41.5
5b	3.07	1	ddd	13.1/6.3/6.3	41.5
6	2.73	2	bdd	5.1/5.1	23.1
7					108.9
8					127.6
9	7.47	1	d	7.2	118.0
10	7.05	1	dd	7.2/7.9	119.1
11	7.10	1	dd	7.2/7.9	121.4
12	7.28	1	d	8.0	111.0
13					136.1
14a	1.69 – 1.78	1	m		41.1
14b	2.13 – 2.22	1	m		41.1
15	4.04	1	bd	8.9	30.7
16					110.6
17	7.47	1	s		152.9
<u>CO<sub>2</sub>Me</u>					167.5
CO <sub>2</sub> Me	3.73	3	s		51.6
18	1.75	3	d	6.9	13.7
19	6.03	1	q	6.9	124.0
20					129.3
21	5.79	1	s		92.5
1'	5.08	1	d	7.9	96.5
2'	5.13 – 5.19	1	m		71.0
3'	5.29	1	dd	9.4/9.4	72.7
4'	5.13 – 5.19	1	m		68.4
5'	3.78	1	ddd	10.0/4.0/2.4	72.9



## Experimental Section

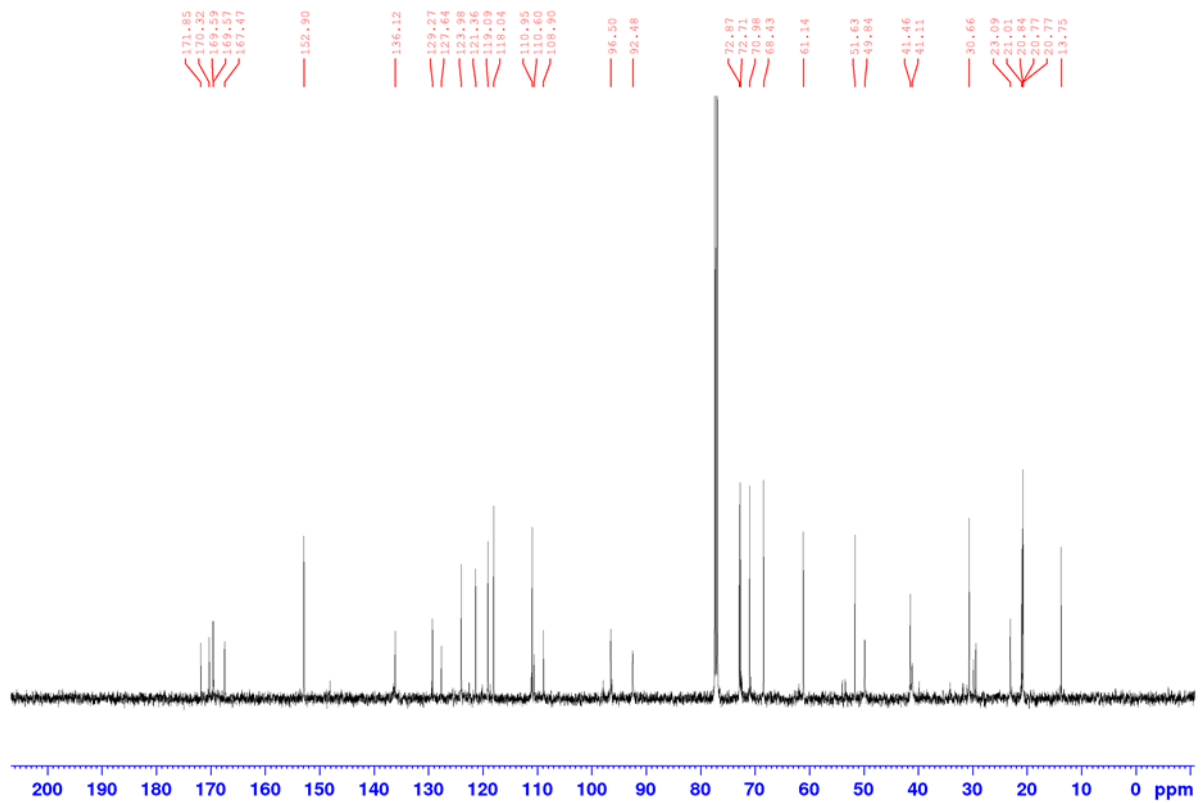
6'a	4.47	1	bd	12.0	61.1
6'b	4.32	1	dd	12.0/4.0	61.1
O-CO <sub>2</sub> Me x 4	2.04 – 2.10	12	s		20.8 – 21.0
O-CO <sub>2</sub> Me x 4					169.6 – 171.9

<sup>1</sup>H NMR spectrum of (–)-(116-(OAc)<sub>4</sub>) (500 MHz, chloroform-*d*)

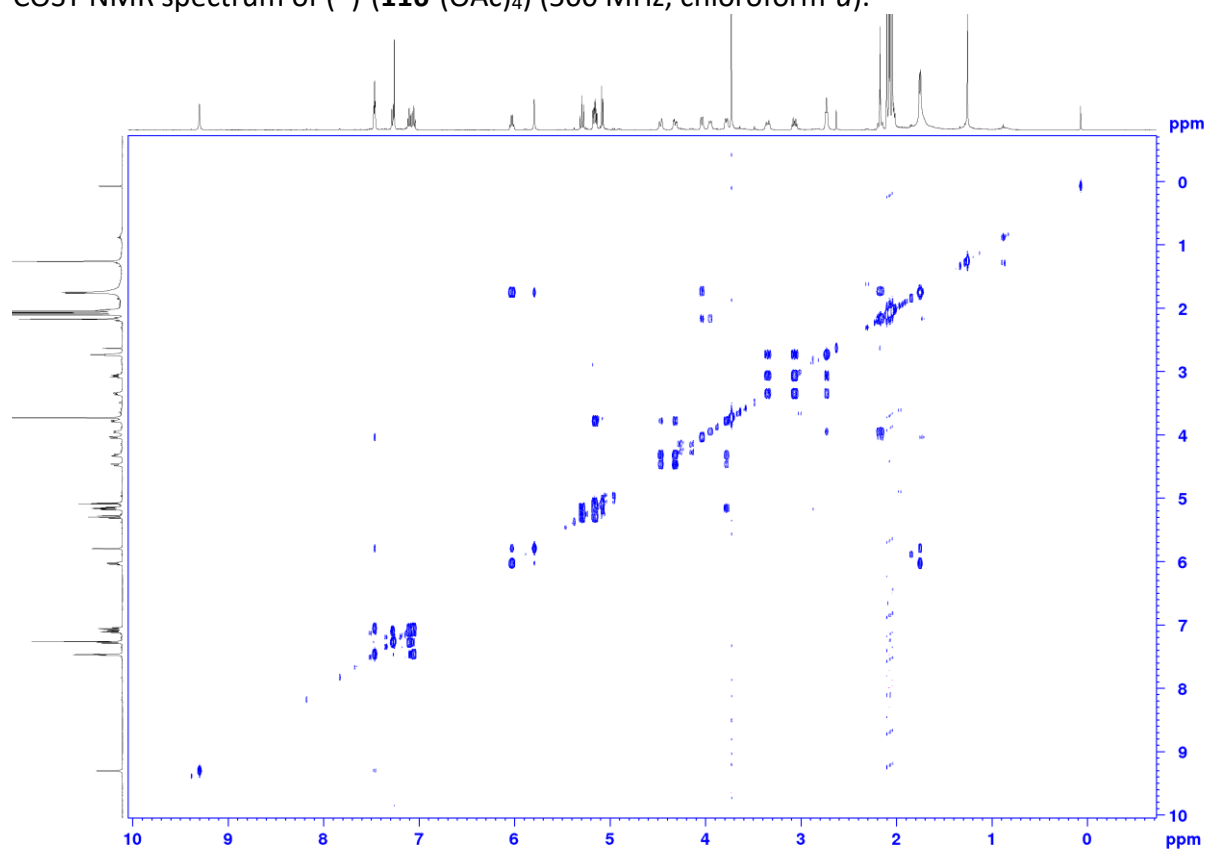


## Experimental Section

$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of  $(-)-(\mathbf{116}-(\text{OAc})_4)$  (125 MHz, chloroform- $d$ ).

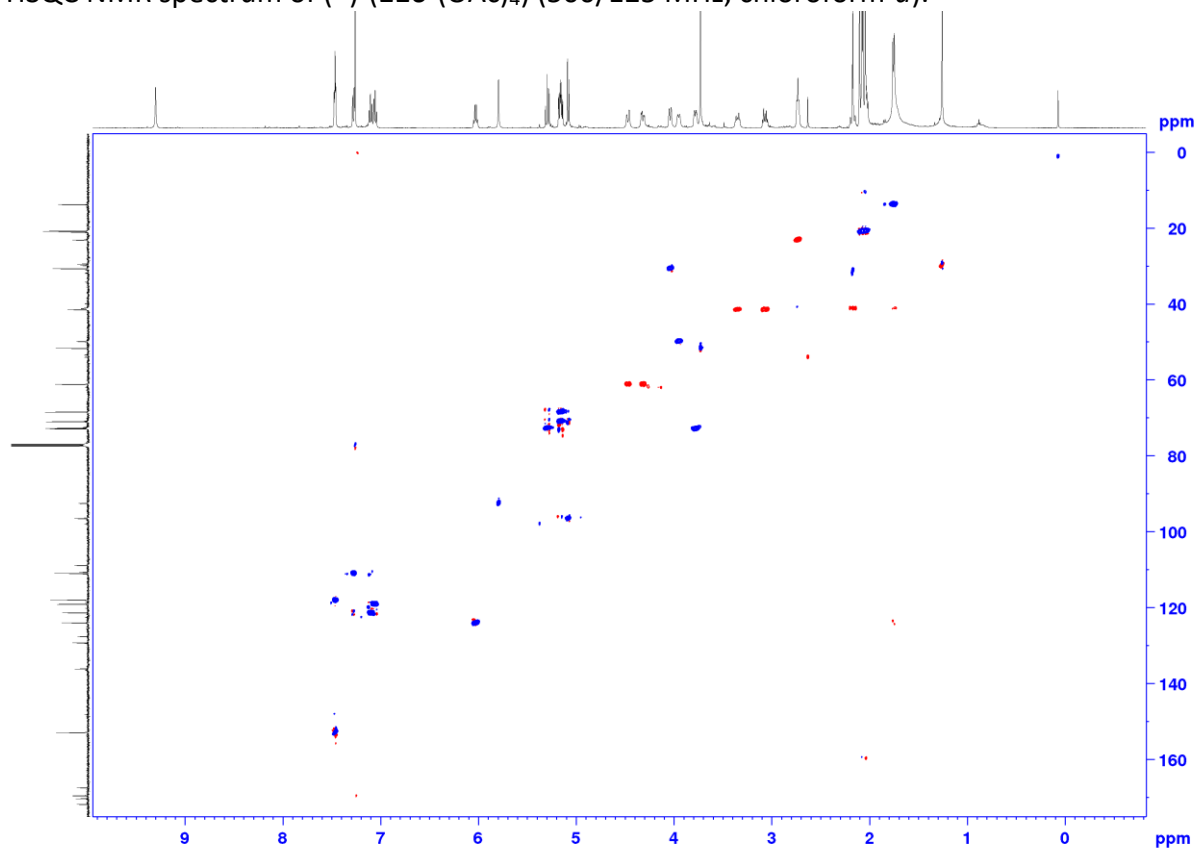


COSY NMR spectrum of  $(-)-(\mathbf{116}-(\text{OAc})_4)$  (500 MHz, chloroform- $d$ ).

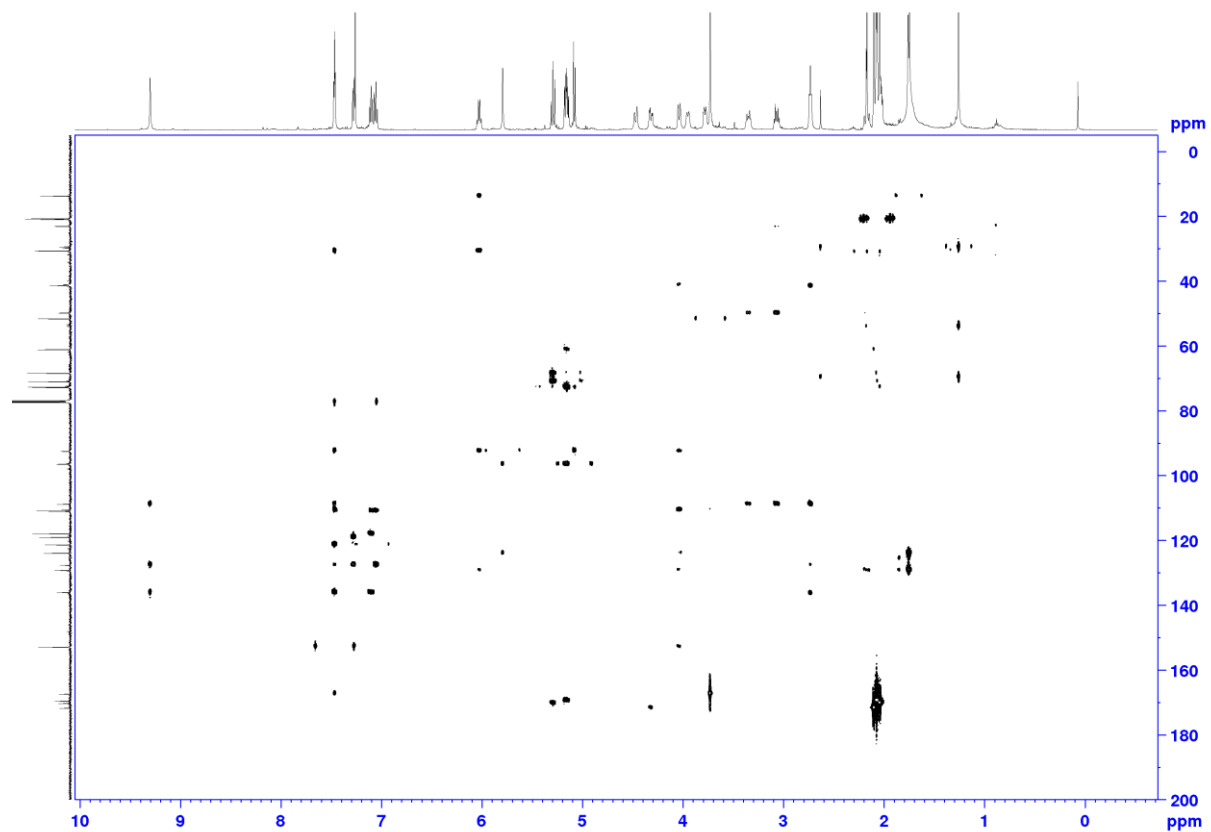


## Experimental Section

HSQC NMR spectrum of (–)-(116-(OAc)<sub>4</sub>) (500/125 MHz, chloroform-*d*).

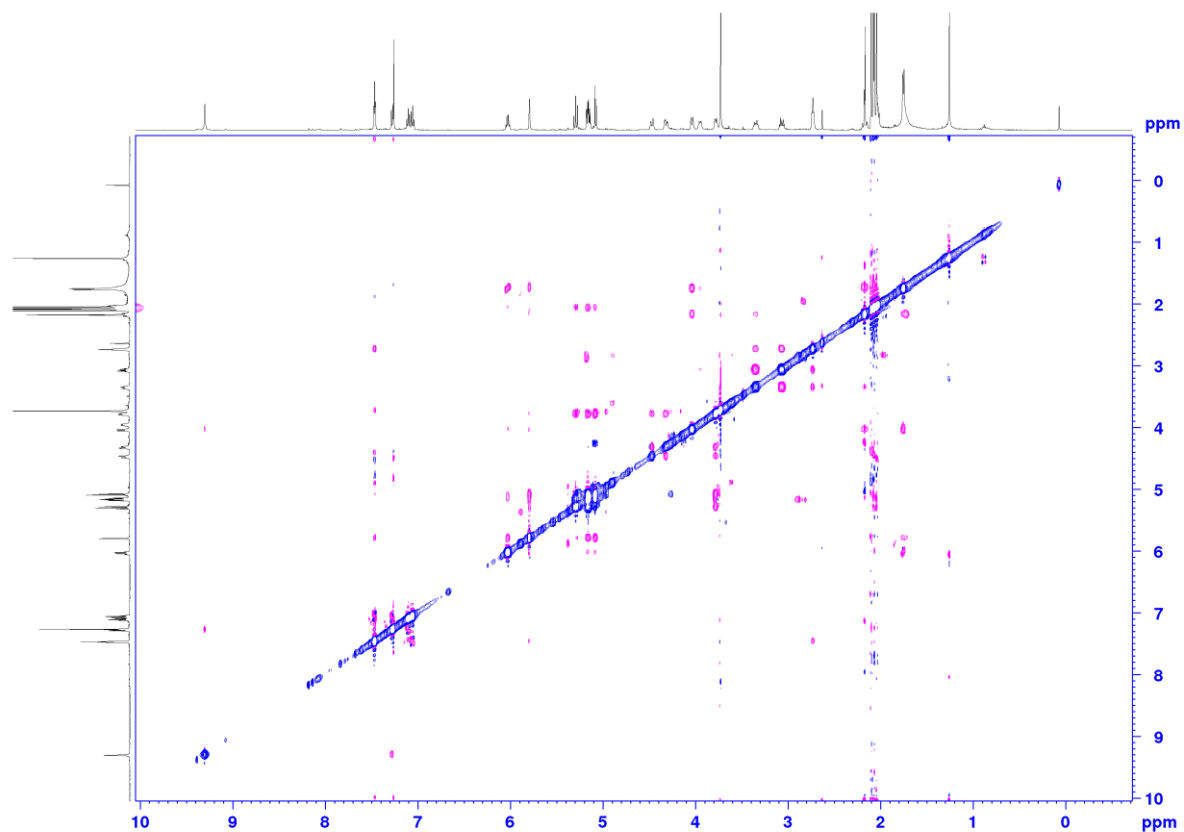


HMBC NMR spectrum of (–)-(116-(OAc)<sub>4</sub>) (500/125 MHz, chloroform-*d*).



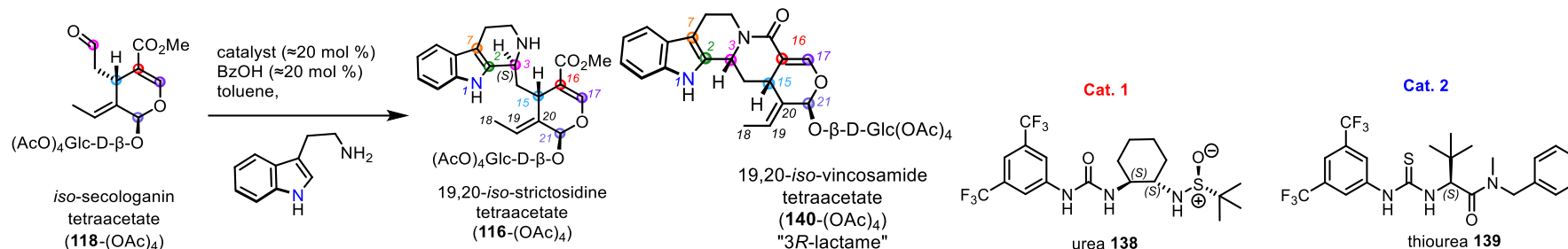
## Experimental Section

ROESY NMR spectrum of  $(-)-(\mathbf{116}-(\text{OAc})_4)$  (500/125 MHz, chloroform- $d$ ).



## Experimental Section

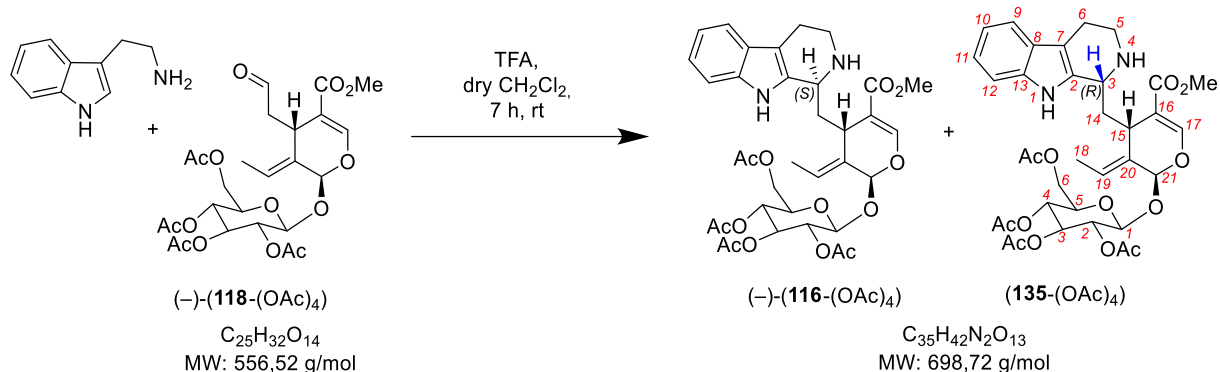
### Asymmetric Pictet-Spengler Reaction Optimizations



entry	aldehyde	Tryptamine	C (M)	Cat.	BzOH	T	microwave	duration	Global yield	% 3S	% 3R	% 3 <i>R</i> -lactam	% CHO	% b.r.s.m.
1	20 mg	1.0 equiv.	0,03	<b>1</b> 0.22 equiv.	0.21 equiv.	20° C	No	18 h	34%			traces	-	-
2	20 mg	1.1 equiv.	0,02	<b>1</b> 0.25 equiv.	0.21 equiv.	40° C	No	6.5 h	35%	35%	0%	0%	42 %	60 %
3	20 mg	1.1 equiv.	0,02	<b>2</b> 0.22 equiv.	0.21 equiv.	40° C	No	6.5 h	51%	51%	0%	0%	45 %	93 %
4	20 mg	1.0 equiv.	0,02	<b>2</b> 0.22 equiv.	0.22 equiv.	75° C	Yes	0.5 h	44%	34%	10%	0%	39 %	72 %
5	20 mg	1.1 equiv.	0,02	<b>2</b> 0.23 equiv.	0.21 equiv.	90° C	Yes	0.5 h	37%	28%	9%	31%	31 %	54 %
6	39 mg	1.1 equiv.	0,06	<b>2</b> 0.20 equiv.	0.20 equiv.	65° C	No	7.0 h	44%	34%	10%	37%	traces	-
7	106 mg	1.2 equiv.	0,10	<b>2</b> 0.21 equiv.	0.21 equiv.	40° C	No	5.0 h	17%	9%	8%	28%	14 %	20 %
8	500 mg	1.0 equiv.	0.05	<b>2</b> 0.20 equiv.	0.20 equiv.	40° C	No	6.0 h	37%	36%	1%	3%	48 %	71 %
9	500 mg	1.0 equiv.	0.05	<b>2</b> 0.20 equiv.	0.20 equiv.	40° C	No	6.0 h	43%	42%	1%	4%	43 %	75 %

## Experimental Section

### 8. 19-20-iso-vincoside tetraacetate (135-(OAc)<sub>4</sub>)



To a solution of aldehyde (–)-(118-(OAc)<sub>4</sub>) (20 mg; 0.036 mmol; 1 equiv.) and tryptamine (5.8 mg; 0.036 mmol; 1 equiv.), in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0 mL; 0.02 M), dry TFA (5 μL, 0.065 mmol, 1.8 equiv.) was added dropwise and the mixture was allowed to stir 7 hours at rt. Then, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) was added and the whole mixture was quenched with NaHCO<sub>3</sub> saturated solution (10 mL). Organic layer was isolated and aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL). Combined organic layers were rinsed with brine to remove salts, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulted brown crude batch (32 mg) was purified by flash chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetone: 1:0 → 95:5 → 9:1 → 1:1) to give three fractions : fraction 1 : (–)-(116-(OAc)<sub>4</sub>) (7.5 mg; 0.011 mmol; 30 % isolated yield), fraction 2 : mixture 1:1 of (–)-(116-(OAc)<sub>4</sub>) and (135-(OAc)<sub>4</sub>) (10 mg; 0.014 mmol; 40 % yield), and fraction 3 : (135-(OAc)<sub>4</sub>) (3.8 mg; 0.005 mmol; 15 % isolated yield). NMR analysis of crude batch showed 1:1 diastereoisomeric ratio and part of compound (135-(OAc)<sub>4</sub>) degraded during purification process.

**\* IUPAC Name:**

(2*R*,3*R*,5*R*,6*S*)-2-(acetoxymethyl)-6-(((2*S*,4*S*,*E*)-3-ethylidene-5-(methoxycarbonyl)-4-(((*R*)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indol-1-yl)methyl)-3,4-dihydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triyl triacetate

**\* Slight brown foamy solid.**

\* **R<sub>f</sub>** = 0.33 (see Figure 149)

\* **IR (neat):**  $\nu_{\text{max}}$  = 2925, 1758, 1703, 1631, 1437, 1366, 1303, 1234, 1165, 1068, 1034 cm<sup>-1</sup>.

\* **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>:** product (135-(OAc)<sub>4</sub>) was too unstable to monitor optical activity.

\* **HRMS ESI:**  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup>: 699.2760 ; calculated for C<sub>35</sub>H<sub>43</sub>N<sub>2</sub>O<sub>13</sub><sup>+</sup>: 699.2741.

\* **<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, chloroform-*d*)  $\delta$  ppm:** 9.47 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.47 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.39 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.16 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.09 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 6.03 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 5.85 (br s, 1H), 5.29 (t,  $J$  = 9.3 Hz, 1H), 5.12-5.16 (m, 2H), 5.07 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 4.23 (dd,  $J_1$  =

## Experimental Section

12.4 Hz,  $J_2 = 4.9$  Hz, 1H), 4.13 (dd,  $J_1 = 12.4$  Hz,  $J_2 = 2.4$  Hz, 1H), 4.08 (br s, 1H), 3.87 (dd,  $J_1 = 9.2$  Hz,  $J_2 = 3.7$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.02-2.04 (s, 9H), 1.83 (m, 1H), 1.71 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H).

\*  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, chloroform-*d*)  $\delta$  ppm: 170.6-169.3 (4C), 168.3, 153.7, 136.6, 128.6, 127.4, 124.1, 121.9, 119.6, 118.2, 111.4, 109.4, 108.6, 97.4, 93.8, 72.7, 72.5, 71.0, 68.3, 61.5, 52.1, 52.0, 43.6, 41.5, 31.5, 21.7, 21.0, 20.8 (3C), 14.0.

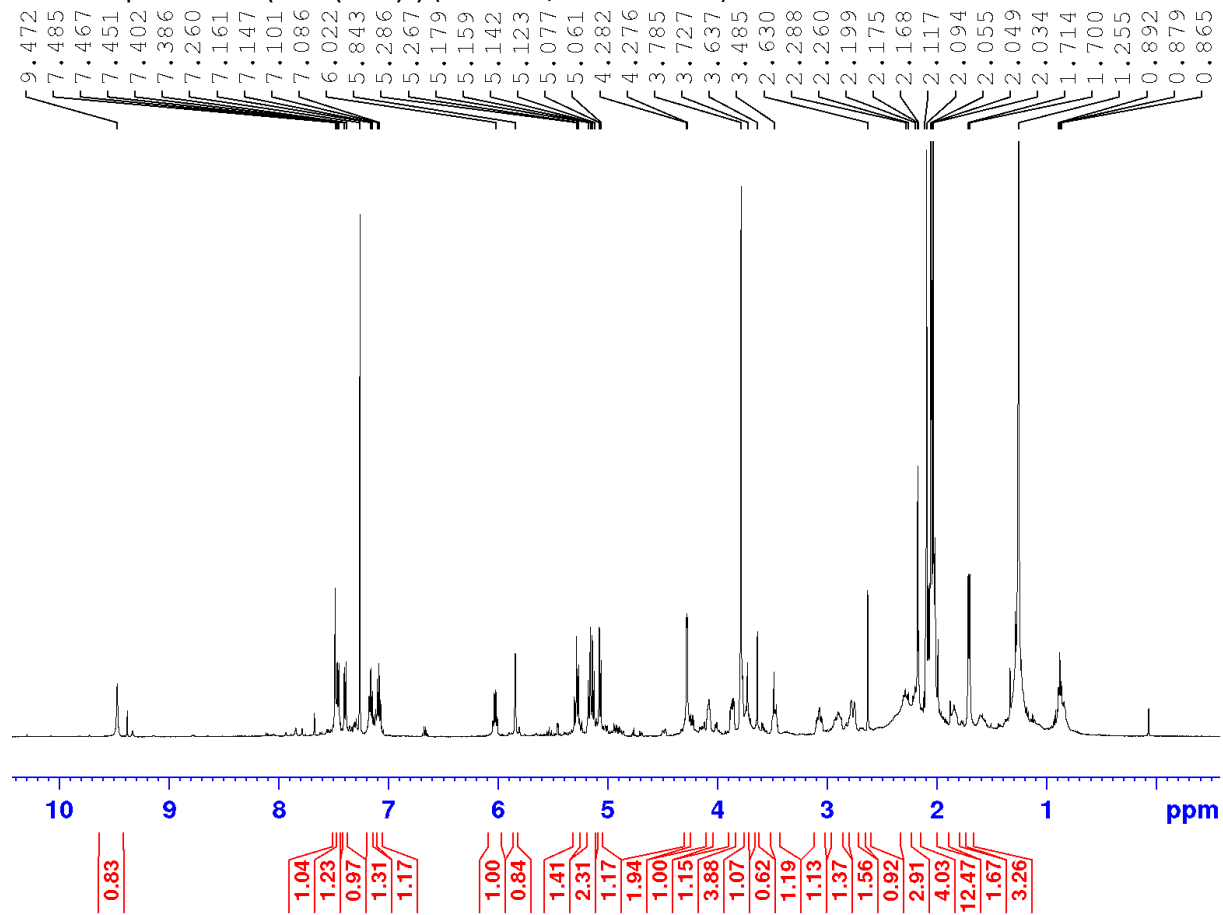
assignment	$^1\text{H}$ $\delta$ (ppm)	integration	multiplicity	$J$ (Hz)	$^{13}\text{C}$ $\delta$ (ppm)
1	9.47	1	s	-	-
2	-	-	-	-	??
3	4.08	1	br s	-	52.0
5	3.07	1	m	-	43.6
5	3.48	1	m	-	43.6
6	2.90	1	m	-	21.7
6	2.76	1	m	-	21.7
7	-	-	-	-	108.6
8	-	-	-	-	127.4
9	7.47	1	d	7.4	118.2
10	7.09	1	t	7.4	119.6
11	7.16	1	t	7.4	121.9
12	7.39	1	d	7.4	111.4
13	-	-	-	-	136.6
14	2.17	1	m	-	41.5
14	1.83	1	m	-	41.5
15	3.87	1	dd	9.2, 3.7	31.5
16	-	-	-	-	109.4
17	7.49	1	s	-	153.7
18	1.71	3	d	7.0	14.0
19	6.03	1	q	7.0	124.1
20	-	-	-	-	128.6
21	5.85	1	br s	-	93.8
22	-	-	-	-	168.5
C(22)O <sub>2</sub> Me	3.79	3	s	-	52.1
1'	5.07	1	d	7.9	97.4
2' <sup>a</sup>	5.12-5.16	1	Ov.	-	71.0
3'	5.29	1	t	9.3	72.7
4' <sup>a</sup>	5.12-5.16	1	Ov.	-	68.3
5'	3.78	1	ov.	-	72.5
6' <sup>a</sup>	4.23	1	dd	12.2, 4.9	61.5
6' <sup>b</sup>	4.13	1	dd	12.6, 2.4	61.5
4 × C(O)OAc	-	-	-	-	170.6–169.3

## Experimental Section

$C(O)OAc$	2.08	3	s		21.0
$3 \times C(O)OAc$	2.04–2.02	9	s		20.8 (3C)

<sup>a</sup> These assignments could be interverted.

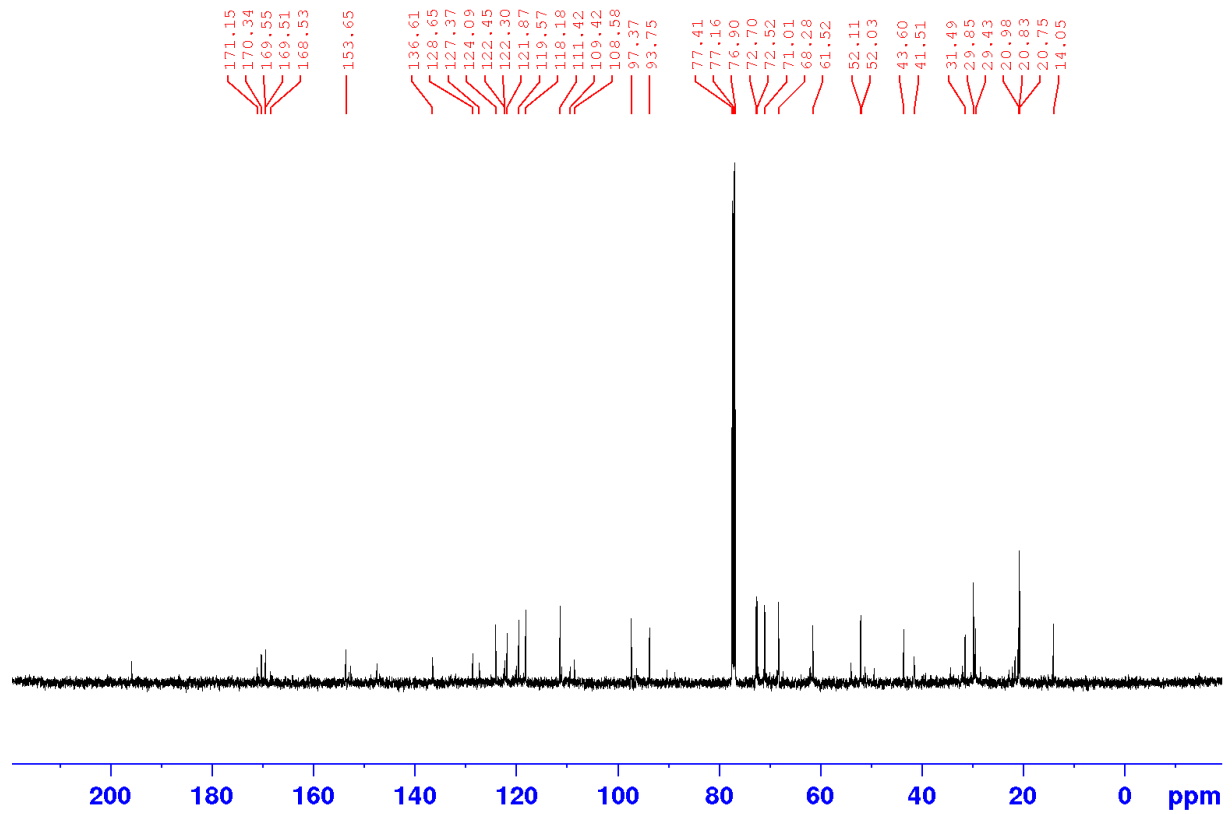
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **(135-(OAc)<sub>4</sub>)** (500 MHz, chloroform-*d*).



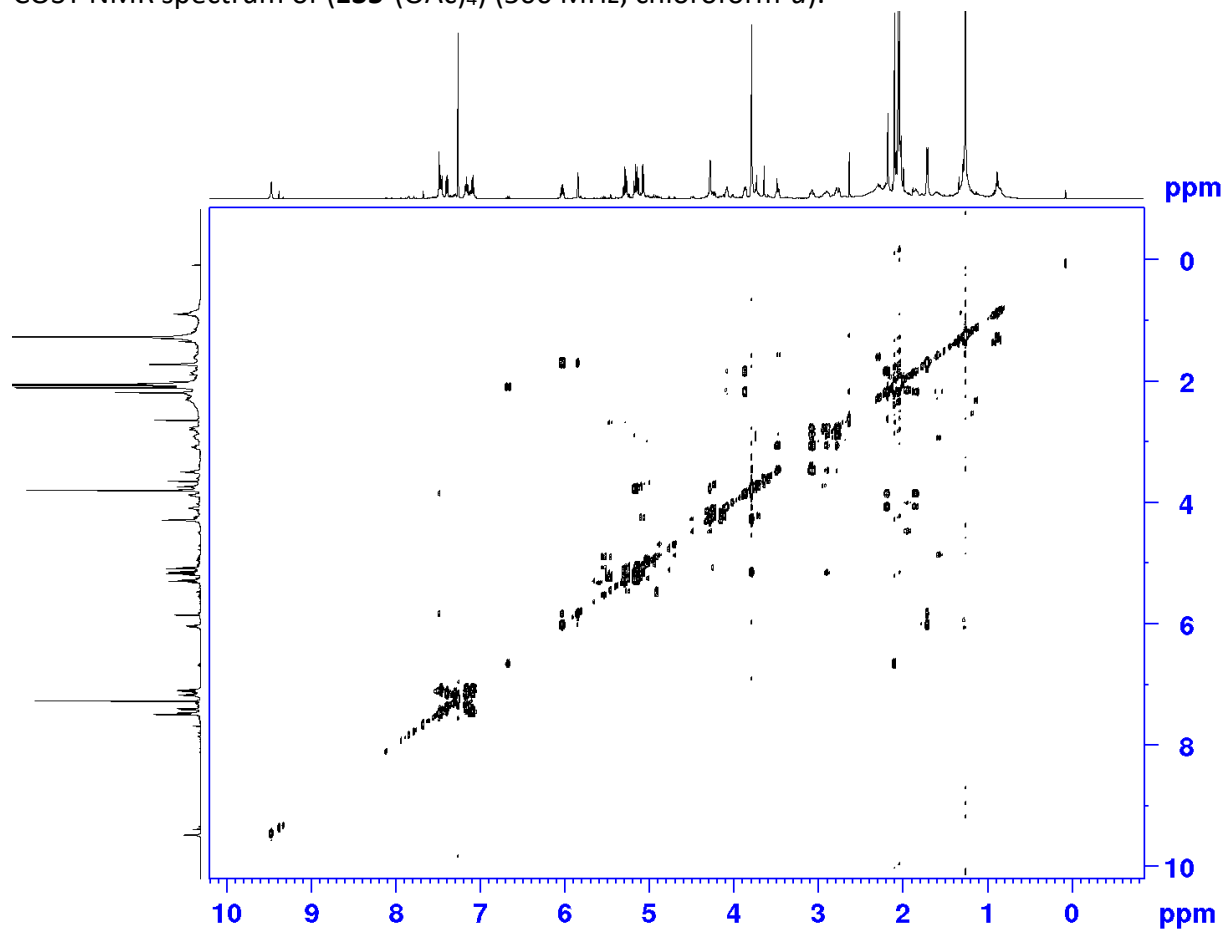
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **(135-(OAc)<sub>4</sub>)** (125 MHz, chloroform-*d*).



# Experimental Section

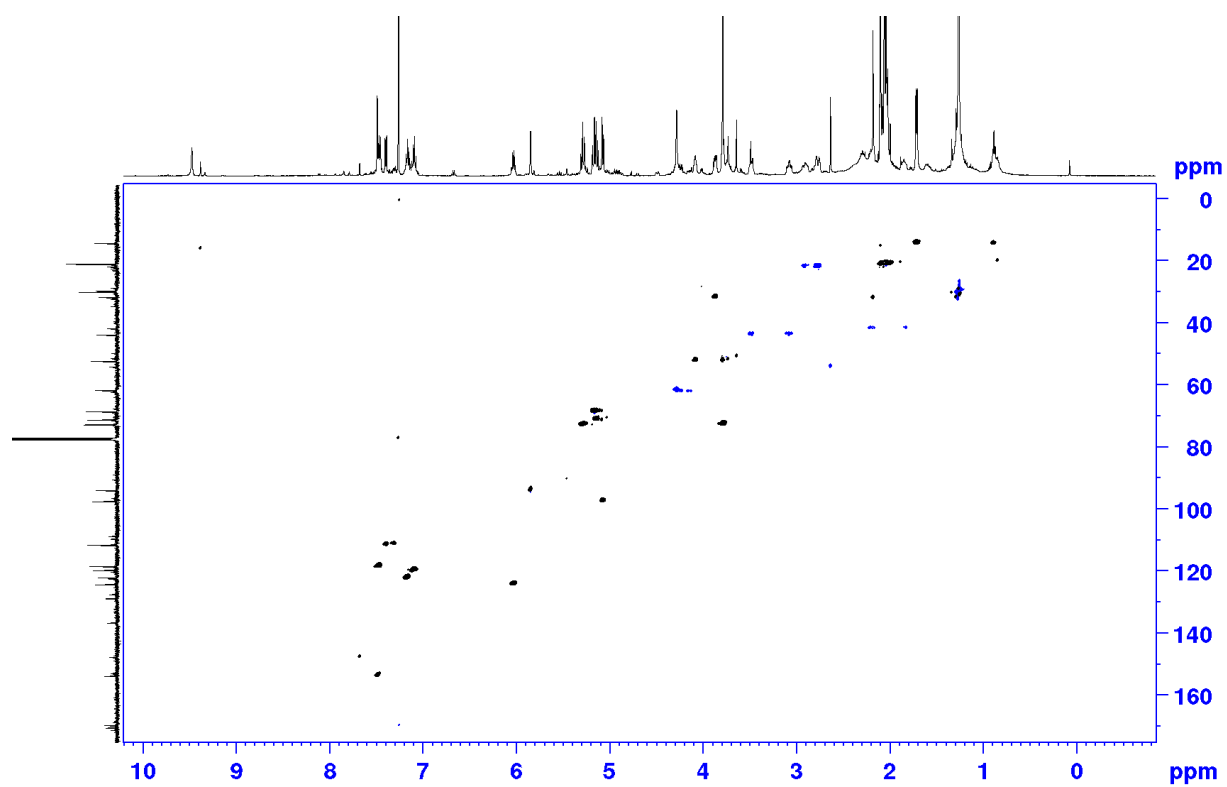


COSY NMR spectrum of (135-(OAc)<sub>4</sub>) (500 MHz, chloroform-*d*).

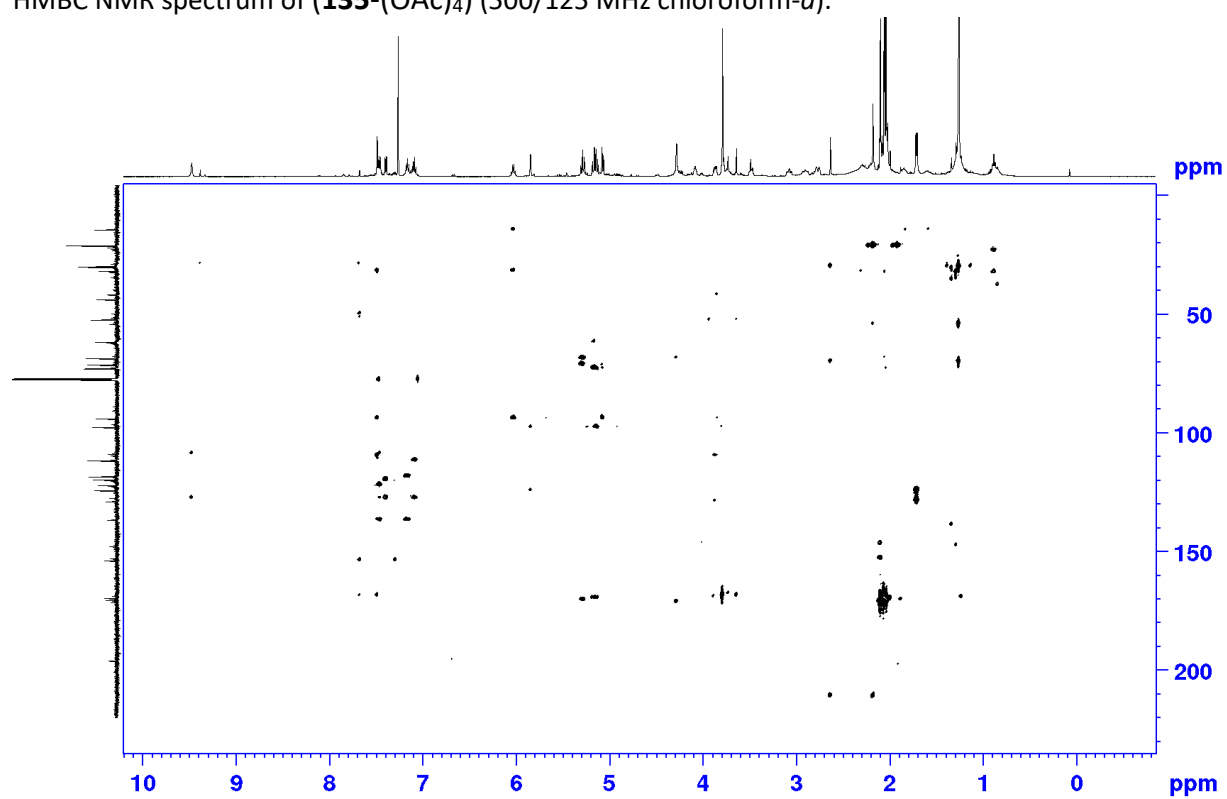


HSQC NMR spectrum of (135-(OAc)<sub>4</sub>) (500/125 MHz, chloroform-*d*).

## Experimental Section

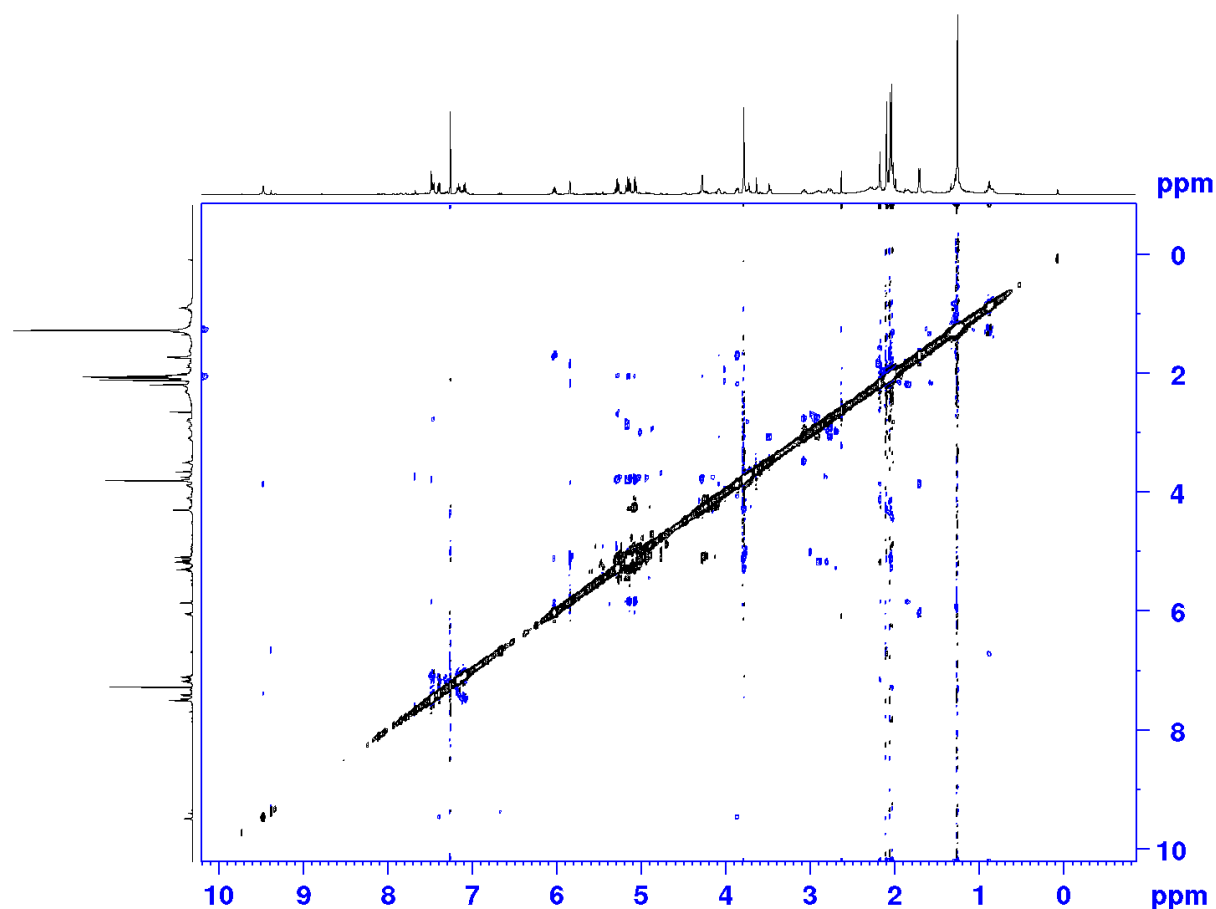


HMBC NMR spectrum of  $(\mathbf{135-(OAc)}_4)$  (500/125 MHz chloroform- $d$ ).

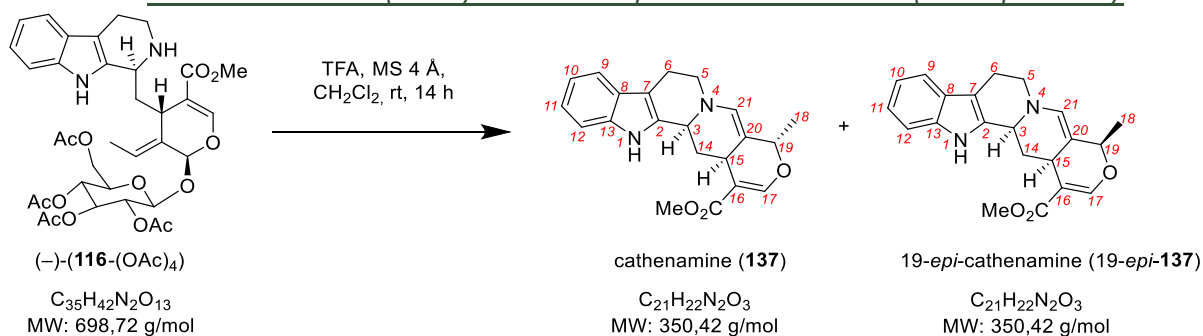


## Experimental Section

ROESY NMR spectrum of (**135**-(OAc)<sub>4</sub>) (500 MHz, chloroform-*d*).



### 9. *Cathenamine* (**137**) and 19-*epi*-*cathenamine* (19-*epi*-**137**)



To a solution of 19-20-*iso*-strictosidine tetraacetate (**(-)-(116-(OAc)<sub>4</sub>)**) (34 mg; 0.049 mmol; 1 equiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL), activated molecular sieve 4 Å (1 mg/mg) and TFA (186 μL; 2.429 mmol; 49.6 equiv.) were added. After 14 hours of stirring, mixture was diluted in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) and quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> until aqueous layer pH ≈ 9. Organic layer was isolated and aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 mL). Combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to give a yellow-brown foamy solid (52 mg) which was purified by preparative TLC

## Experimental Section

(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetone: 7/3). The silica was scraped off the silica plate, and the band of interest was desorbed in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (90/10) for 5 minutes to afford a brown solid (11.4 mg). This desorbed material was further fractionated by preparative HPLC (Sunfire° preparative C<sub>18</sub> column 150 x 4.6 mm, i.d. 5 μm, Waters) using a gradient of MeCN/H<sub>2</sub>O with 0.1% formic acid (95/5 → 1/1) at 17 mL/min over 12.5 min to afford two fractions of interest. Fraction A (4.5 mg) was dominated by cathenamine (**137**) (r.t. = 9.9 min) and contained 19-*epi*-cathenamine (19-*epi*-**137**) (r.t. = 10.4 min) as a minor product, with a ratio of 2.3:1 based on the respective integrations of H19. Fraction B (6.9 mg) contained 19-*epi*-cathenamine (19-*epi*-**137**) (r.t. = 10.4 min) co-occurring with Glc(OAc)<sub>4</sub> in a ratio of 1:1.8. These determined the following yields: cathenamine (**137**) (3.2 mg, 0.009 mmol, 18.5% yield), and 19-*epi*-cathenamine (19-*epi*-**137**) (3.9 mg, 0.011 mmol, 22.5% yield) for an overall yield of 41%.

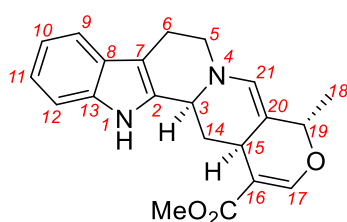
\* **IUPAC name:** methyl (13*b*S,14*a*S)-4-methyl-7,8,13,13*b*,14,14*a*-hexahydro-4*H*-indolo[2,3-*a*]pyrano[3,4-*g*]quinolizine-1-carboxylate

\* **Brownish solid.**

\* **R<sub>f</sub>** (crude batch) = 0.29 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetone: 1/1).

\* **HRMS ESI for cathenamine (137):** *m/z* [M+H]<sup>+</sup>: 351.1707 ; calculated for C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>: 351.1703.

\* **HRMS ESI for 19-*epi*-cathenamine (19-*epi*-137) :** *m/z* [M+H]<sup>+</sup>: 351.1708 ; calculated for C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>: 351.1703.



**NMR description of 137 :**

\* **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ ppm:** 7.54 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.81 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.19 (br d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.67 (br d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J*<sub>1</sub> = 12.3 ; *J*<sub>2</sub> = 5.6 Hz, 1H), 3.08 (dt, *J*<sub>1</sub> = 12.0 ; *J*<sub>2</sub> = 4.8 Hz, 1H), 2.79 (br d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.68-2.78 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 1.69 (ov., 1H), 1.48 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

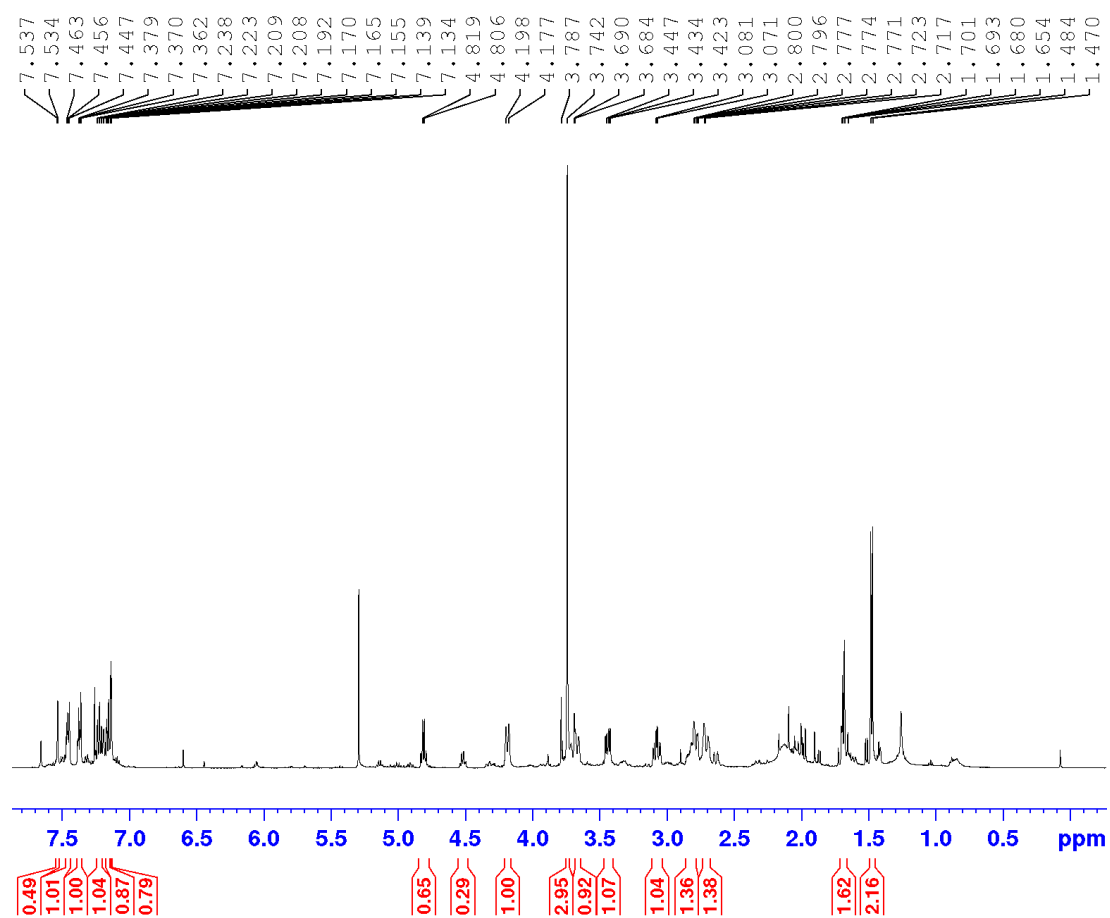
\* **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, chloroform-*d*) δ ppm:** 167.4, 153.9, 137.0, 136.1, 128.0, 122.4, 121.1, 120.3, 118.6, 115.3, 111.4, 109.1, 108.5, 79.3, 54.5, 51.4, 44.1, 34.0, 33.4, 22.3, 20.0.

## Experimental Section

assignment	$^1\text{H } \delta$ (ppm)	integration	multiplicity	$J$ (Hz)	$^{13}\text{C } \delta$ (ppm)
1					
2					137.0
3	4.19	1	br d	10.9	54.5
4					
5	3.08	1	dt	12.0 ; 4.8	44.1
5	3.44	1	dd	12.3 ; 5.6	44.1
6	2.68-2.78	1	m		22.3
6	2.71	1	m		22.3
7					111.4
8					128.0
9	7.46	1	d	7.9	118.6
10	7.15	1	t	7.9	121.1
11	7.22	1	t	7.7	122.4
12	7.37	1	d	8.1	109.1
13					136.1
14 $\alpha$	2.79	1	br d	12.2	34.0
14 $\beta$	1.69	1	Ov.		34.0
15	3.67		br d	13.2	33.4
16					108.5
C(16) <u>CO</u> <sub>2</sub> Me					167.4
C(16) <u>CO</u> <sub>2</sub> Me	3.74	3	s		51.4
17	7.54	1	d	1.5	153.9
18	1.48	3	d	6.7	20.0
19	4.81	1	q	6.7	79.3
20					115.3
21	7.14	1	s		120.3

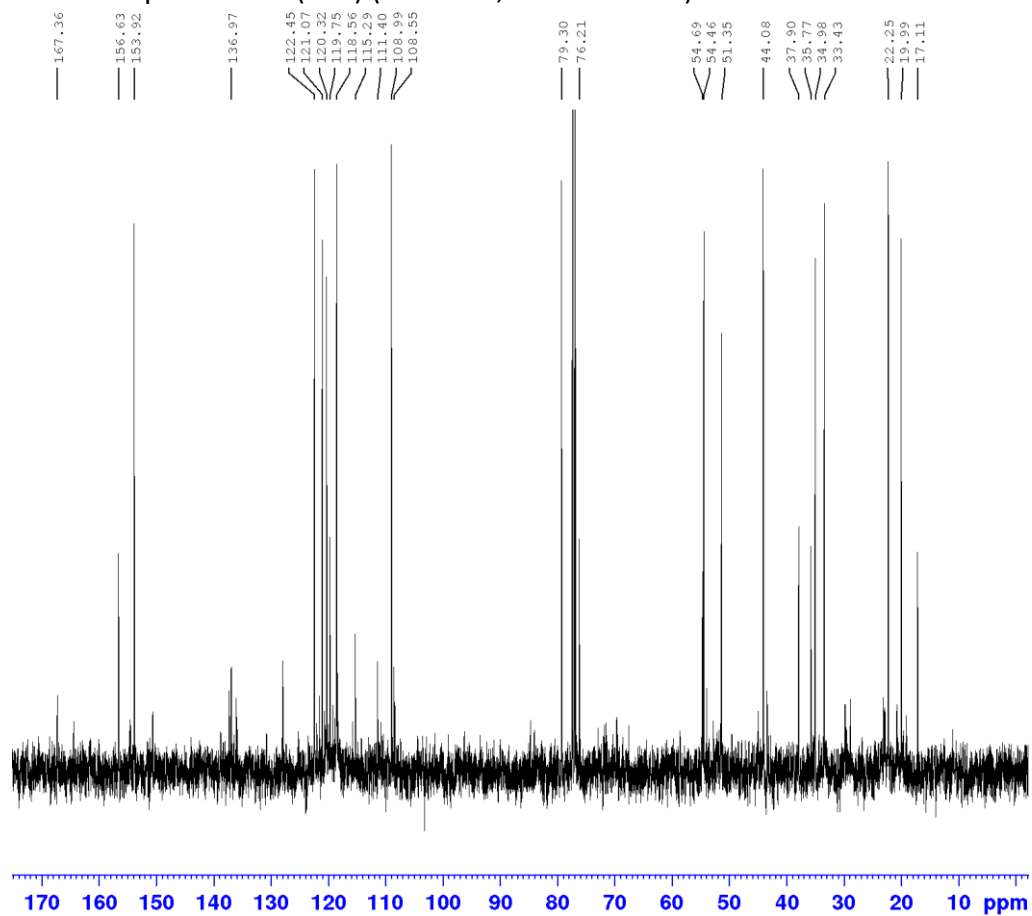
# Experimental Section

$^1\text{H}$  NMR spectrum of (**137**) (400 MHz, chloroform-*d*)



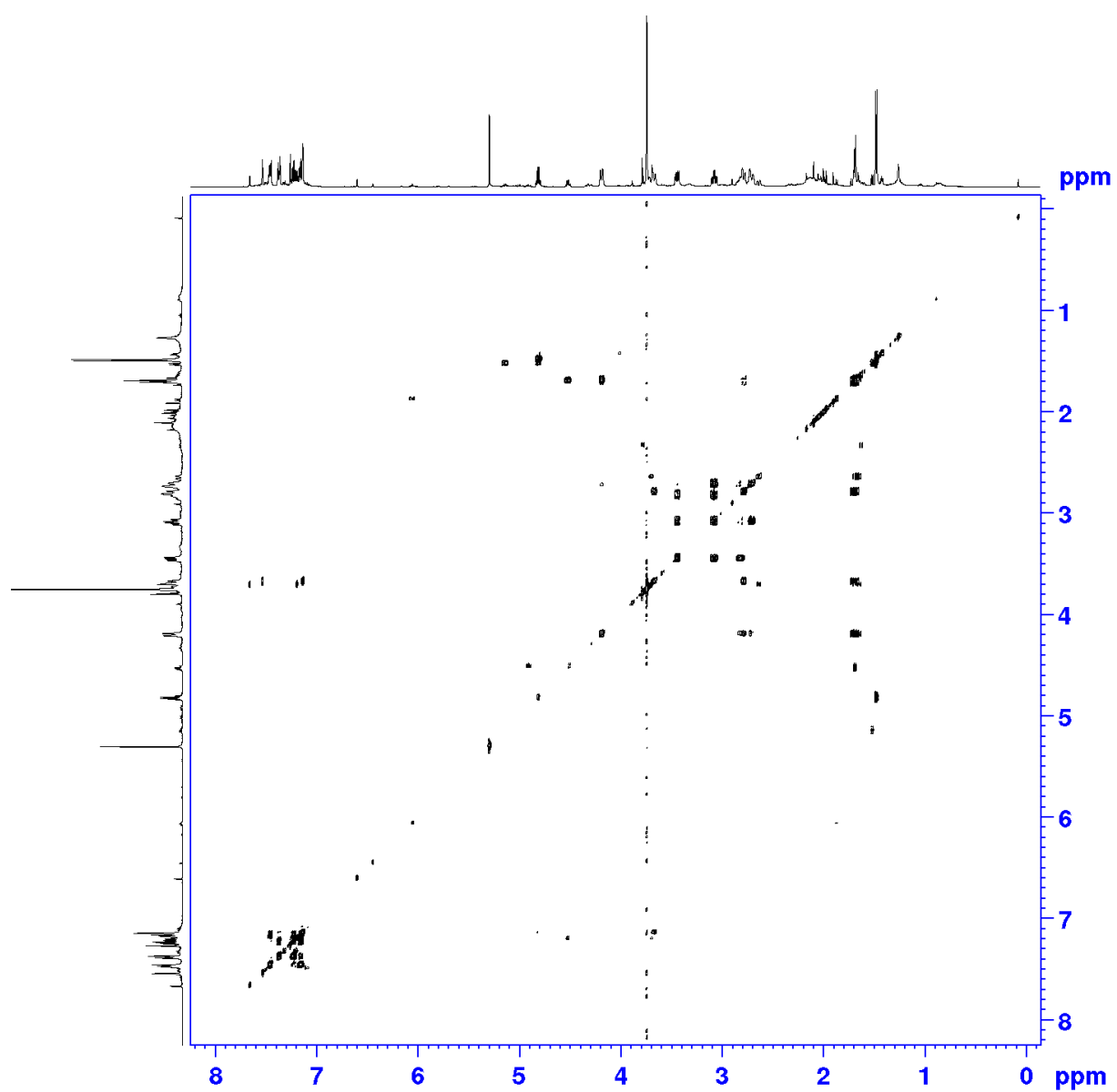
# Experimental Section

$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of (**137**) (100 MHz, chloroform-*d*)



## Experimental Section

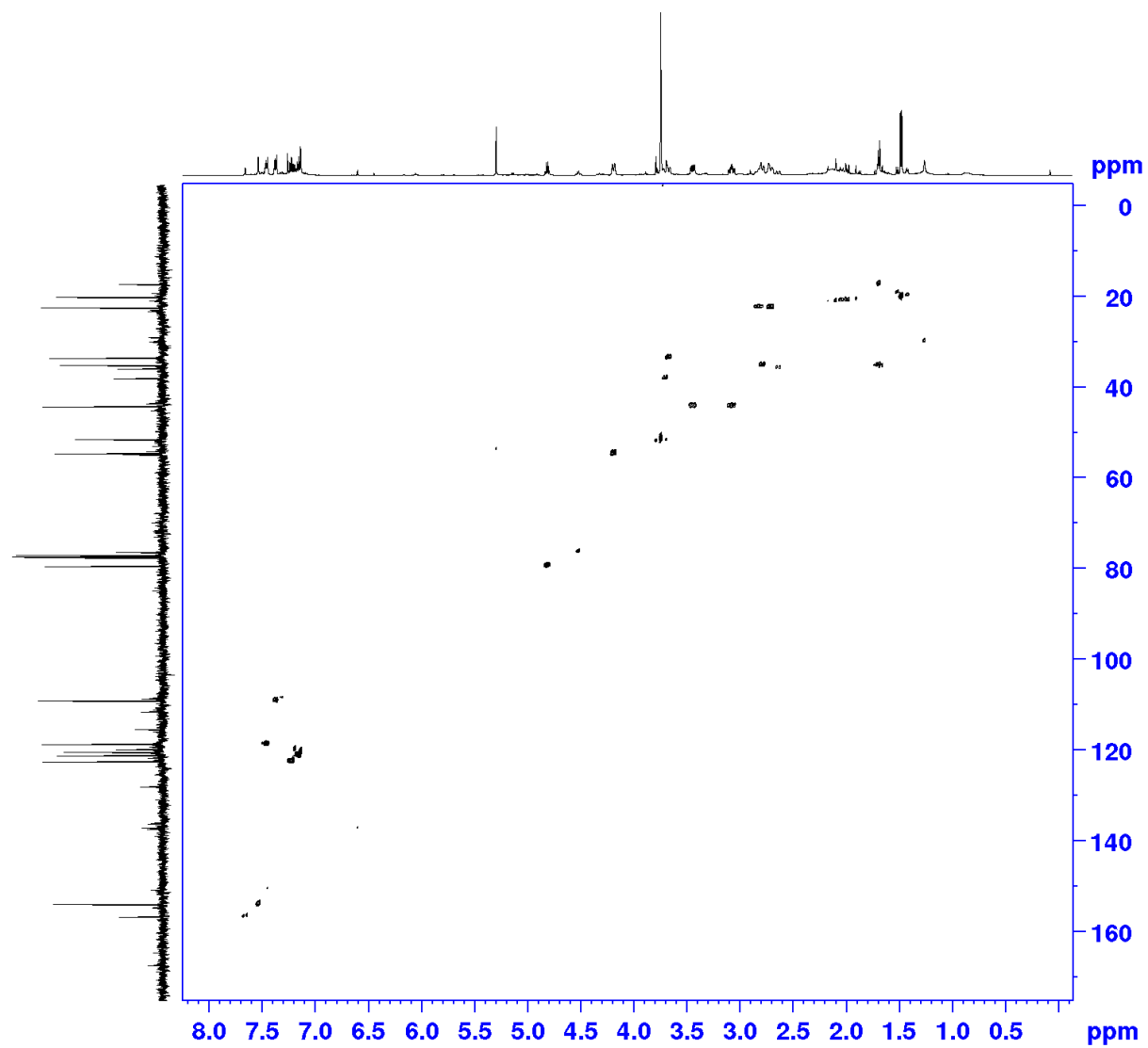
COSY NMR spectrum of **(137)** (400 MHz, chloroform-*d*).





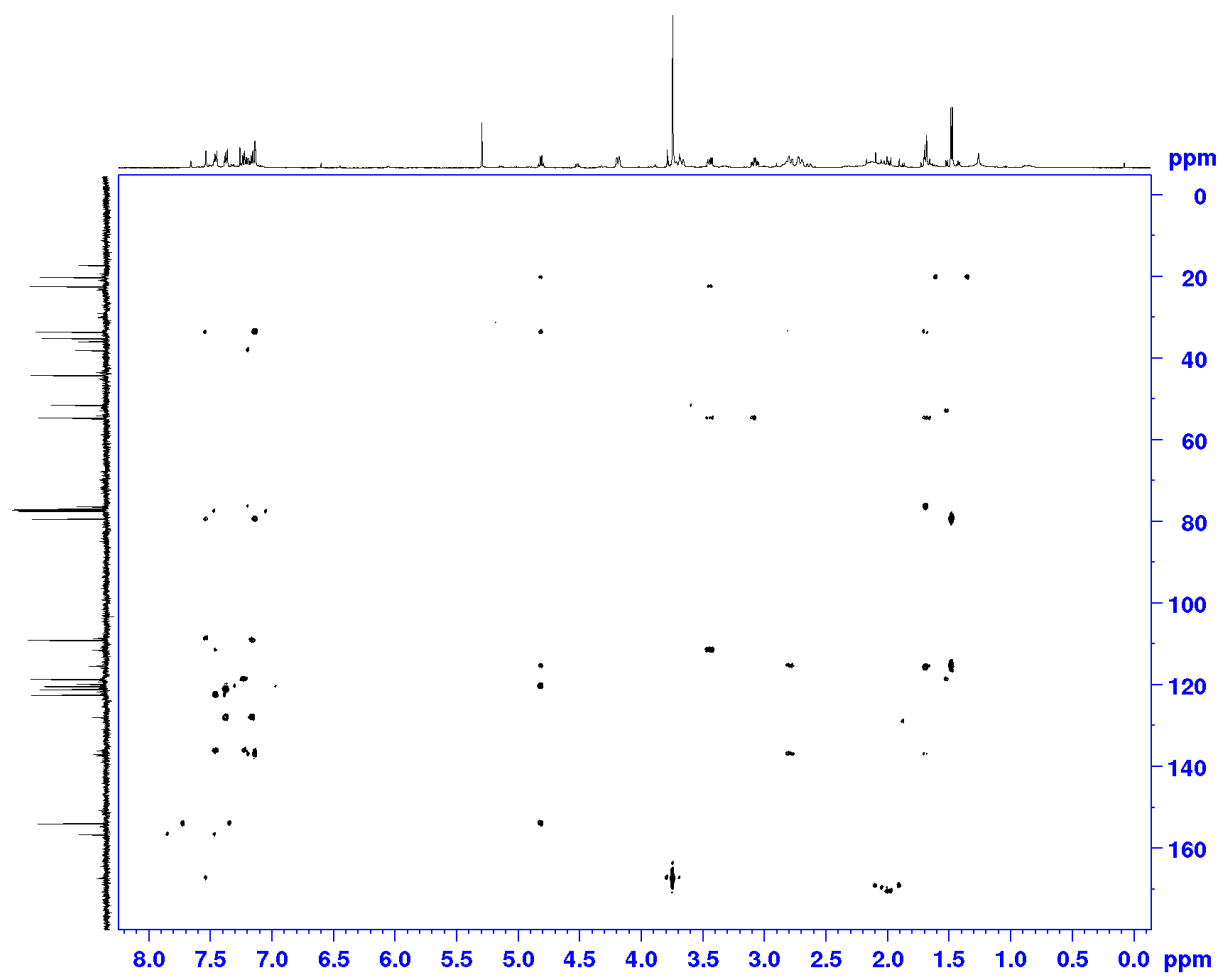
## Experimental Section

HSQC NMR spectrum of **(137)** (400/100 MHz, chloroform-*d*).



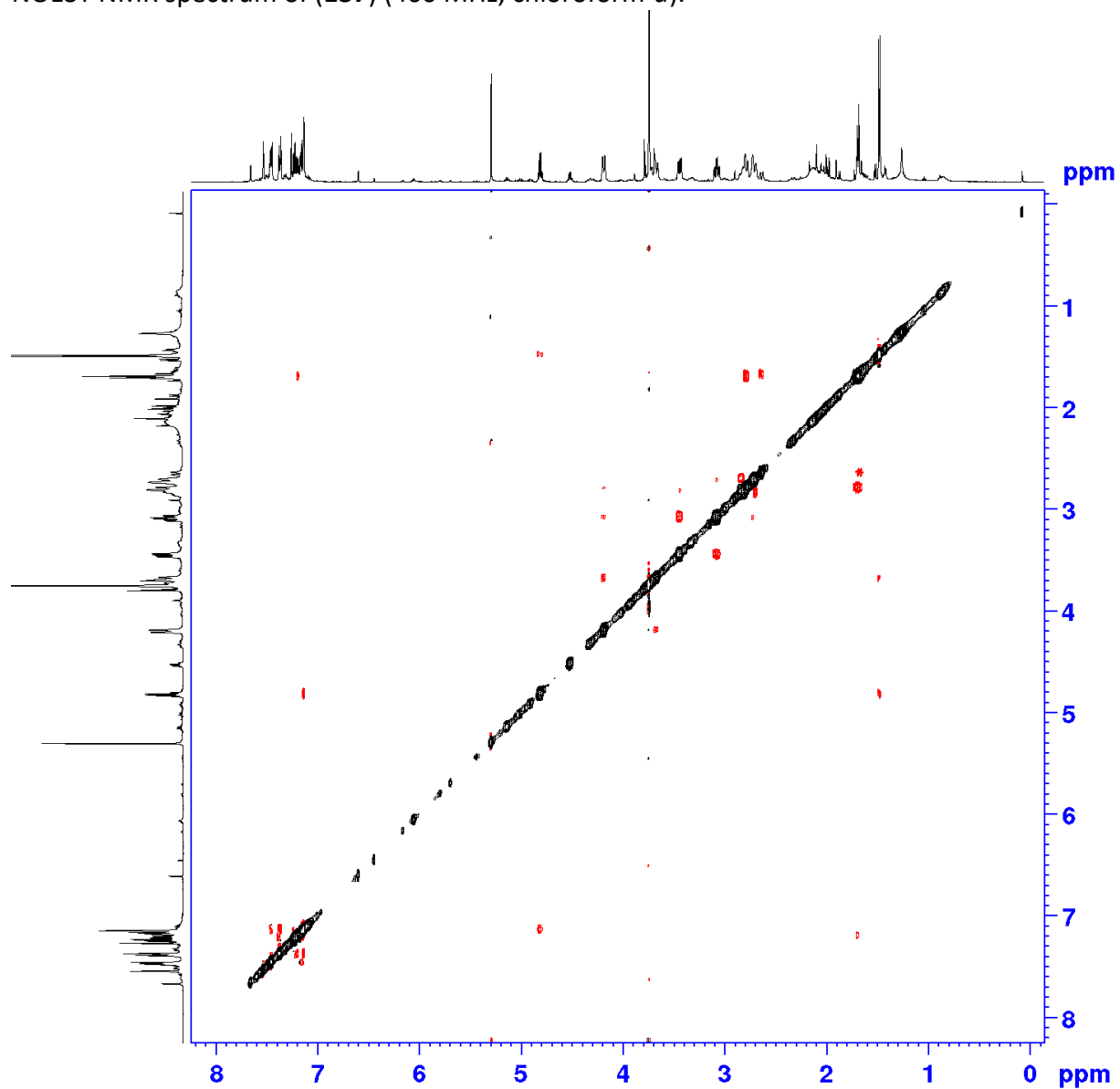
## Experimental Section

HMBC NMR spectrum of (**137**) (400/100 MHz, chloroform-*d*).



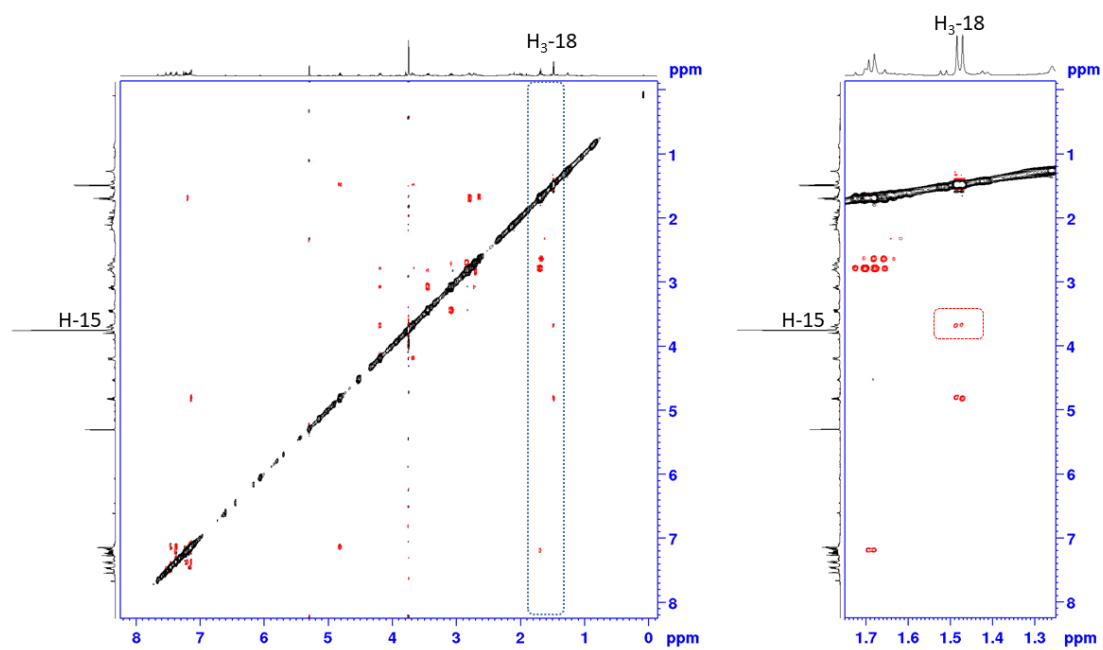
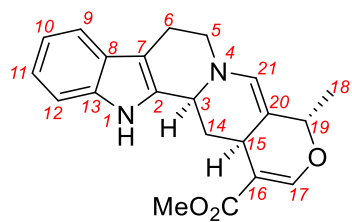
## Experimental Section

NOESY NMR spectrum of (**137**) (400 MHz, chloroform-*d*).

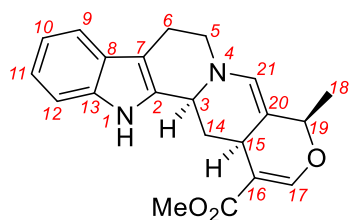


## Experimental Section

Extended view of the NOESY NMR spectrum of (**137**) highlighting the key H-15/H<sub>3</sub>-18 correlation (400 MHz, chloroform-*d*).



## Experimental Section



### NMR description of 19-*epi*-137 :

\* <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ ppm: 7.67 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.20 (ov., 1H), 7.19 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.52 (q, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.41 (br d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.70 (ov., 1H), 3.64 (m, 1H), 3.20 (br t, *J* = 12.1, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.87 (ov., 1H), 2.84 (br d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.69 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

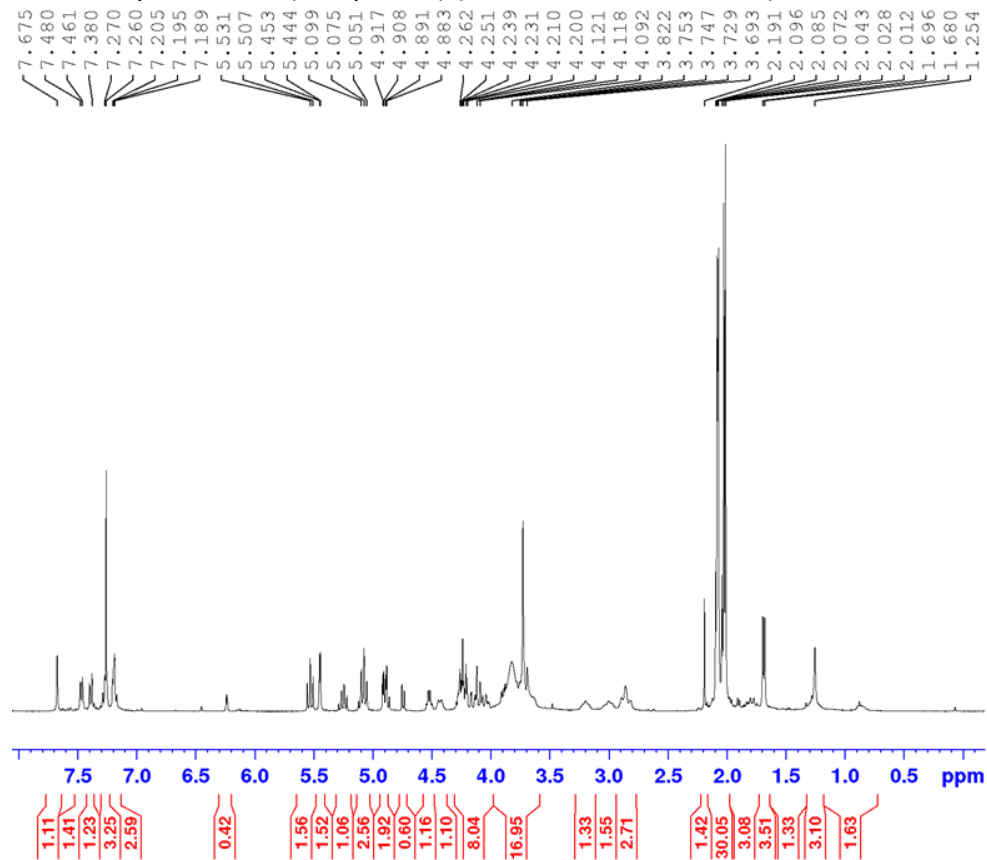
\* <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, chloroform-*d*) δ ppm: 167.2, 157.1, 136.8, 133.9, 127.4, 123.1, 121.5, 119.7, 118.9, 116.0, 110.9, 110.2, 109.2, 76.1, 54.1, 51.4, 43.1, 37.7, 34.1, 20.7, 17.1.

## Experimental Section

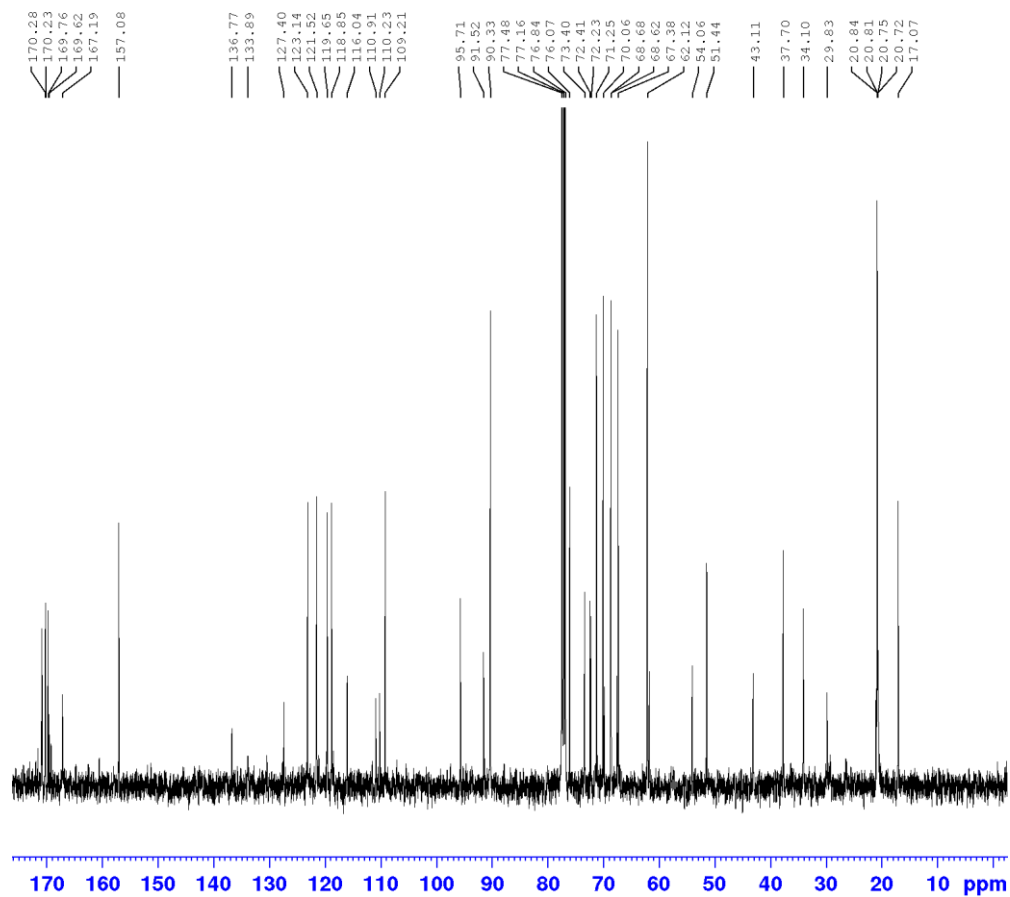
assignment	$^1\text{H } \delta$ (ppm)	integration	multiplicity	$J$ (Hz)	$^{13}\text{C } \delta$ (ppm)
1					
2					133.9
3	4.41	1	br d	10.1	54.1
4					
5	3.20	1	br t	12.1	43.1
5	3.64	1	m		43.1
6	2.84	1	br d	16.1	20.7
6	3.00	1	m		20.7
7					110.9
8					127.4
9	7.47	1	d	7.5	118.9
10	7.19	1	t	7.7	121.5
11	7.27	1	t	7.7	123.1
12	7.39	1	d	8.2	109.2
13					136.8
14 $\alpha$	2.87	1	ov.		34.1
14 $\beta$	1.79	1	m		34.1
15	3.70	1	Ov.		37.7
16					110.2
C(16) <u>C</u> O <sub>2</sub> Me					167.2
C(16)CO <sub>2</sub> <u>M</u> e	3.73	3	s		51.4
17	7.67	1	s		157.1
18	1.69	3	d	6.2	17.1
19	4.52	1	q	6.2	76.1
20					116.0
21	7.20	1	Ov.		119.7

## Experimental Section

$^1\text{H}$  NMR spectrum of (19-*epi*-137) (400 MHz, chloroform-*d*).

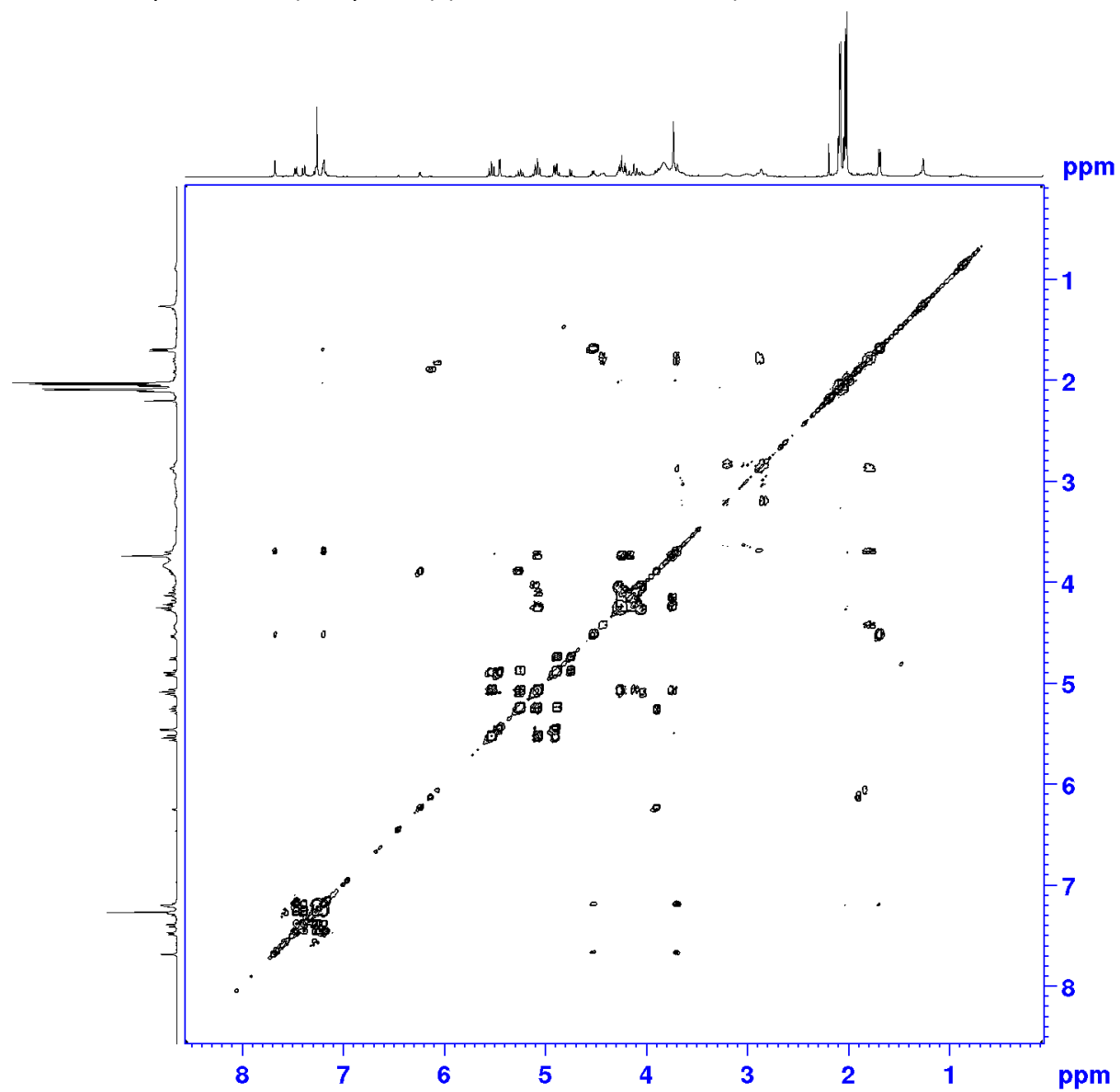


$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of (19-*epi*-137) (100 MHz, chloroform-*d*).



## Experimental Section

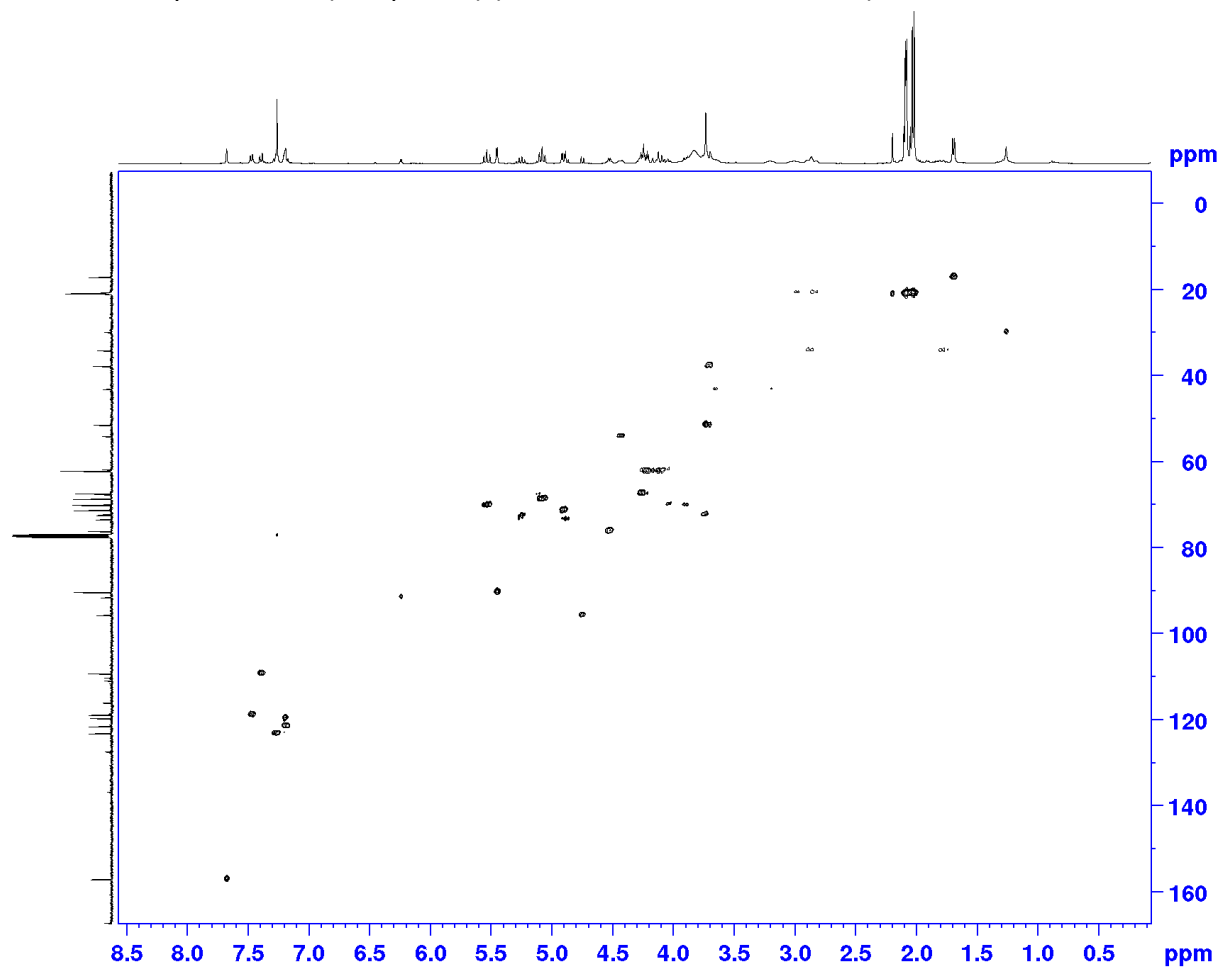
COSY NMR spectrum of (19-*epi*-137) (400 MHz, chloroform-*d*).





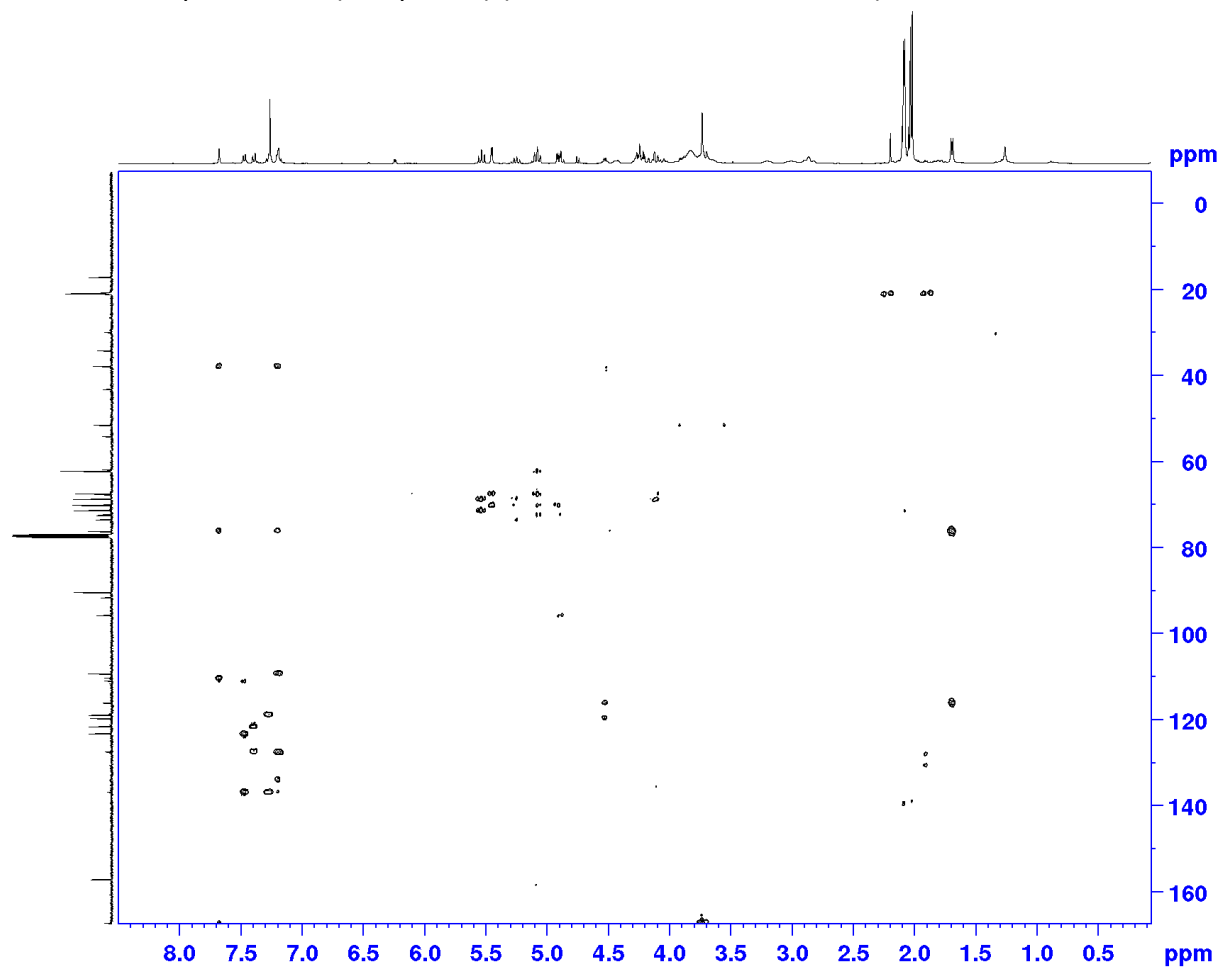
## Experimental Section

HSQC NMR spectrum of (19-*epi*-137) (400/100 MHz, chloroform-*d*).



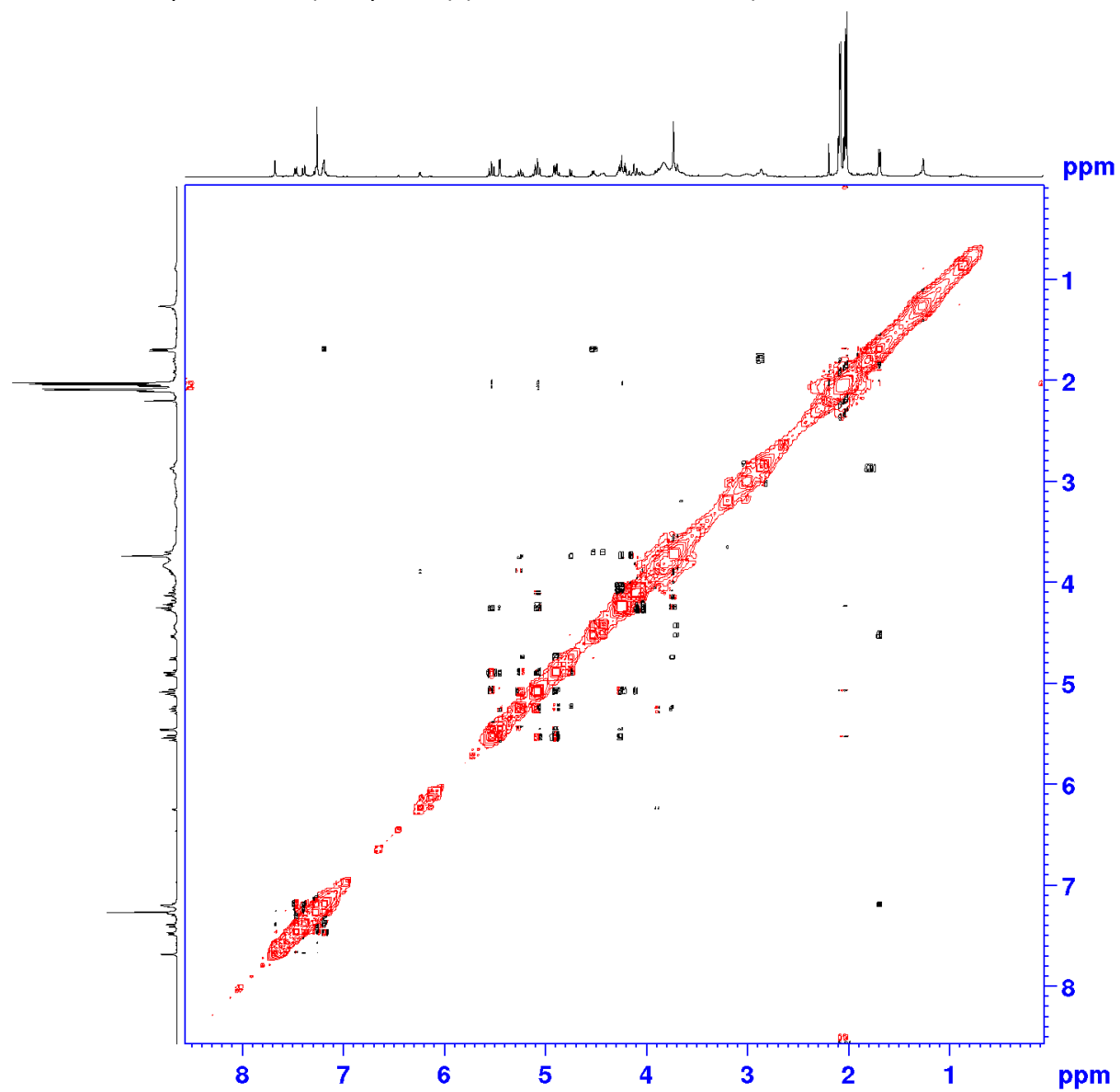
## Experimental Section

HMBC NMR spectrum of (19-*epi*-**137**) (400/100 MHz, chloroform-*d*).



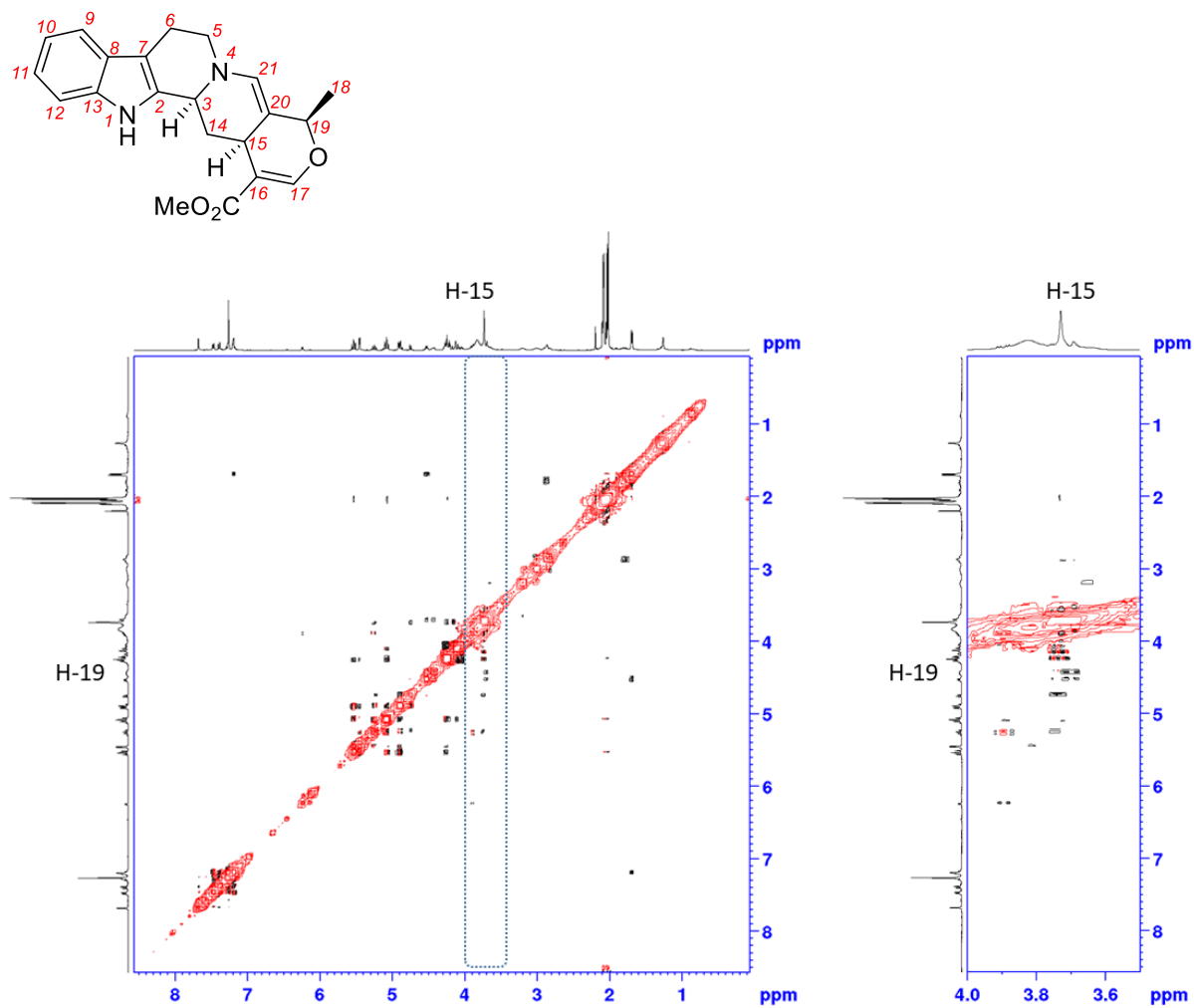
## Experimental Section

NOESY NMR spectrum of (19-*epi*-137) (400 MHz, chloroform-*d*).



## Experimental Section

Extended view of the NOESY NMR spectrum of (19-*epi*-137) highlighting the key H-15/H-19 correlation (400 MHz, chloroform-*d*).

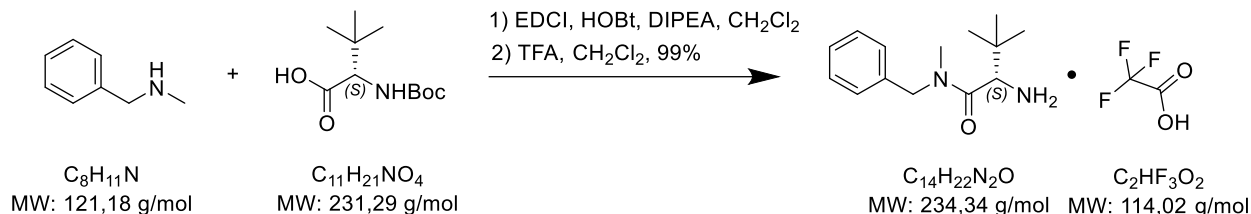


## Experimental Section

### 10. Thiourea (139)

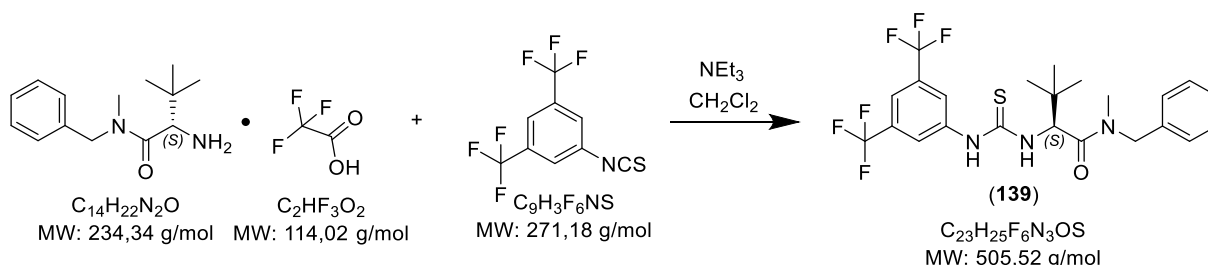
Thiourea **139** was synthesized as reported by Klausen and Jacobsen.<sup>350</sup>

\* **IUPAC name:** (S)-2-amino-N-benzyl-N,3,3-trimethylbutanamide 2,2,2-trifluoroacetate.



To a solution of EDCI (2.16 mmol; 382  $\mu\text{L}$ ; 1 equiv) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (11 mL; 0.2 M), HOBT (393 mg; 2.91 mmol; 1.35 equiv.) was added. After 2 minutes of stirring, DIPEA (508  $\mu\text{L}$ ; 2.94 mmol; 1.36 equiv.) was added. After 16 hours of stirring, the reaction mixture was diluted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (200 mL) and washed twice with 0.5 M aqueous solution of HCl (2 x 200 mL). Acidic aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 mL) and combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (150 mL) and brine (150 mL). The organic layer was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure to yield the crude Boc-amino amide as a white wax which was used without further purification. Crude product was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) and TFA (510  $\mu\text{L}$ , 6.66 mmol; 3.08 equiv.) was added. After 18 hours of stirring, reaction mixture was concentrated under reduced pressure to afford the amine trifluoroacetate salt as a brown oily solid (753 mg, >99 %) which was used without purification in the next step.

\* **IUPAC name:** (S)-N-benzyl-2-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)thioureido)-N,3,3-trimethylbutanamide



To a solution of ammonium trifluoroacetate salt (2.16 mmol; 753 mg; 1 equiv.). The oily solid in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL), TEA (1.1 mL; 7.87 mmol; 3.6 equiv.) was added dropwise. After 15

<sup>350</sup> KLAUSEN et JACOBSEN, *op. cit.* (note 312).

## Experimental Section

minutes of stirring, the isothiocyanate (460  $\mu$ L; 2.52 mmol, 1.17 equiv.) was added. The cloudy brown solution was allowed to stir for 19 hours at rt. Mixture was concentrated under reduced pressure and purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/acetone: 99/1  $\rightarrow$  95/5) to afford the title compound as a white solid (628 mg; 1.24 mmol; 49 % yield)

\* **White solid.**

\* **Rf** = 0.21 (cyclohexane/acetone: 9/1).

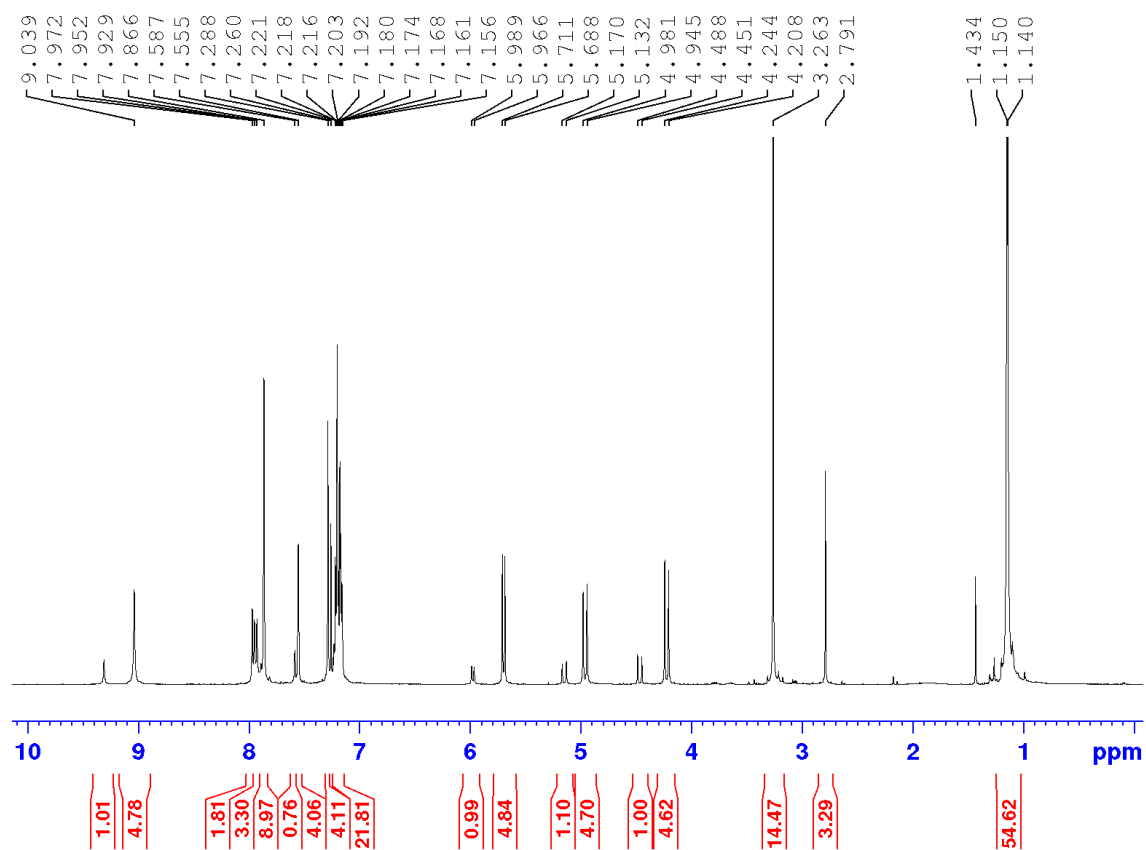
\* **HRMS ESI:**  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup>: 528.1520 ; calculated for C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>F<sub>6</sub>OSNa<sup>+</sup>: 528.1515

\* **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, chloroform-*d*)  $\delta$  ppm:** 9.31<sup>S</sup> (br s, 1H), 9.04\* (br s, 1H), 7.97<sup>S</sup> (br s, 2H), 7.94\* (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 7.89 – 7.85 (m, 1H), 7.86\* (br s, 2H), 7.59<sup>S</sup> (br s, 1H), 7.55\* (br s, 1H), 7.29 (br s, 1H), 7.24 – 7.15 (m, 10H), 5.98<sup>S</sup> (d,  $J$  = 9.3 Hz, 1H), 5.70\* (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 5.15<sup>S</sup> (d,  $J$  = 15.0 Hz, 1H), 4.96\* (d,  $J$  = 14.4 Hz, 1H), 4.47<sup>S</sup> (d,  $J$  = 15.0 Hz, 1H), 4.23\* (d,  $J$  = 14.4 Hz, 1H), 3.26\* (s, 3H), 2.79<sup>S</sup> (s, 3H), 1.15\* (br s, 9H), 1.14<sup>S</sup> (s, 9H), where \* and <sup>S</sup> denote clearly distinguishable resonances for the major and minor rotamers, respectively.

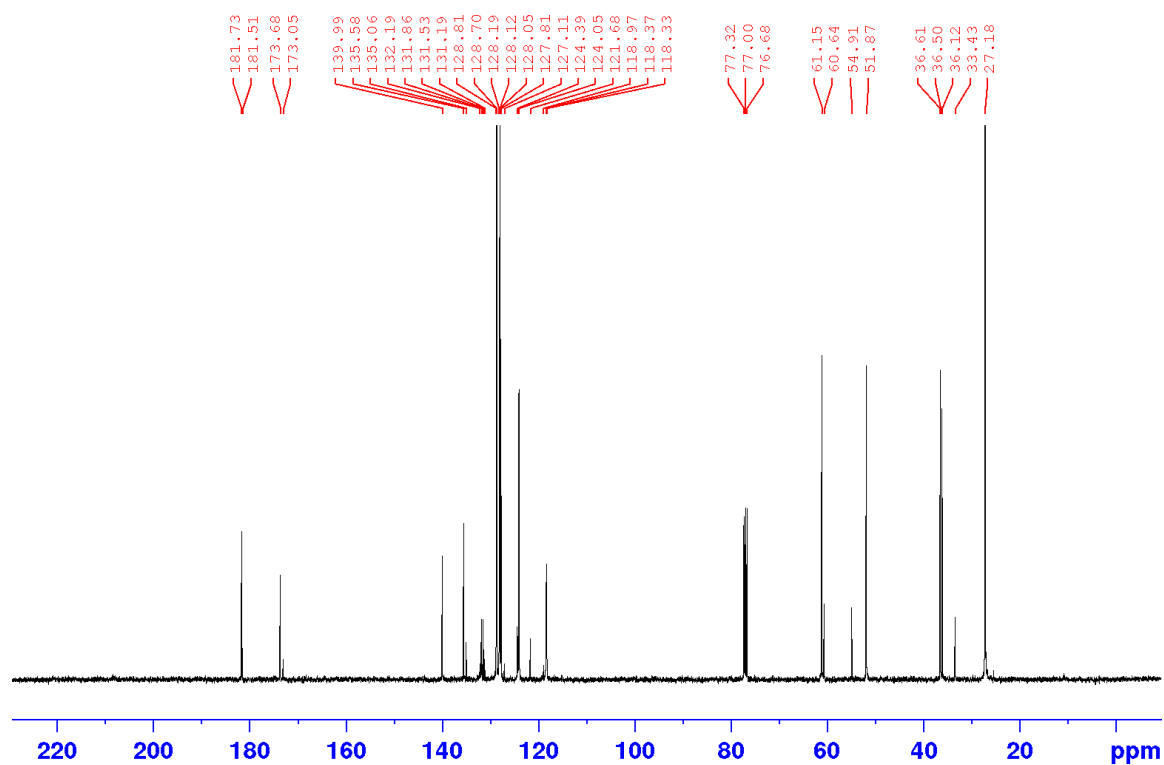
\* **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, chloroform-*d*)  $\delta$  ppm:** 181.7\*, 181.5<sup>S</sup>, 173.7\*, 173.1<sup>S</sup>, 140.0, 135.6\*, 135.1<sup>S</sup>, 131.7 (q,  $J$  = 33.6 Hz), 128.8<sup>S</sup>, 128.7\*, 128.2<sup>S</sup>, 128.12<sup>S</sup>, 128.05\*, 127.8\*, 127.1, 124.0 (2C), 123.0 (q,  $J$  = 272.8 Hz), 118.3 (m), 61.1\*, 60.6<sup>S</sup>, 54.9<sup>S</sup>, 51.9\*, 36.6<sup>S</sup>, 36.5\*, 36.1\*, 33.4<sup>S</sup>, 27.2, where \* and <sup>S</sup> denote clearly distinguishable resonances for the major and minor rotamers, respectively.

<sup>1</sup>H NMR spectrum of compound (**139**) (400 MHz, chloroform-*d*).

## Experimental Section



<sup>13</sup>C NMR spectrum of compound (139) (100 MHz, chloroform-*d*).



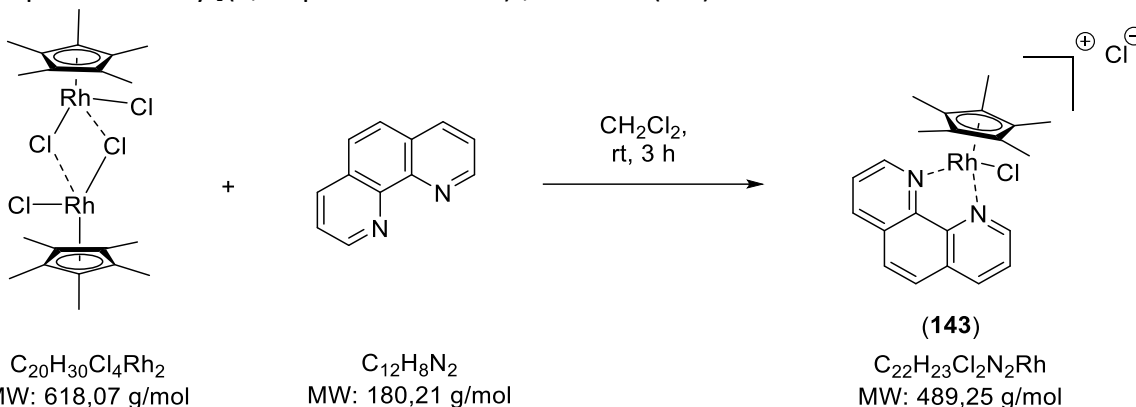
### 11. Rhodium catalyst (143)

This catalyst was prepared according Canivet *et al.* protocol.<sup>351</sup>

<sup>351</sup> CANIVET *et al.*, *op. cit.* (note 321).

## Experimental Section

\* **IUPAC name:** Rhodium (1+), chloro[(1,2,3,4,5- $\eta$ )-1,2,3,4,5-pentamethyl-2,4-cyclopentadien-1-yl](1,10-phenanthroline)-, chloride (1:1).



\* **Orange solid.**

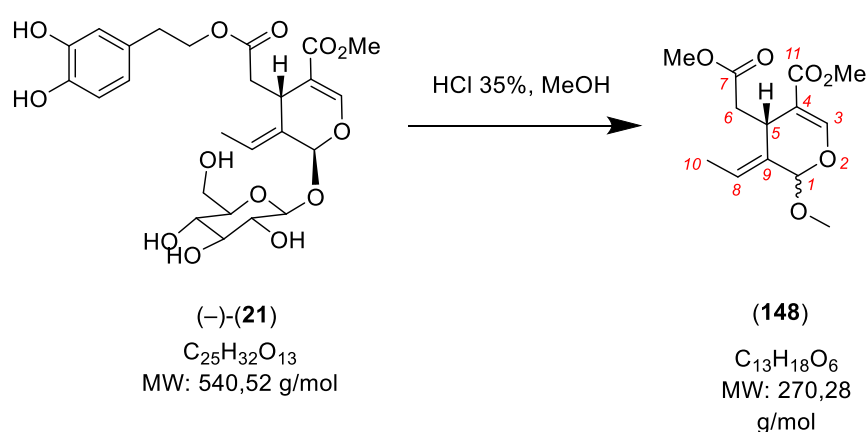
\* **HRMS ESI:**  $m/z$   $[\text{M}]^+$ : 453.0604; calculated for  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{ClRh}^+$ : 453.0401.

\*  **$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, water- $d_2$ )  $\delta$  ppm:** 9.34 (d,  $J = 4.9$  Hz, 2H), 8.77 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 8.14 (dd,  $J_1 = 8.2$  Hz,  $J_2 = 5.0$  Hz, 2H), 8.12 (bs, 2H), 1.74 (s, 15H).

\*  **$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, chloroform- $d$ )  $\delta$  ppm:** 151.6 ( $\underline{\text{C}}$ ), 143.1 ( $\underline{\text{C}}$ ), 139.4 ( $\underline{\text{CH}}$ ), 130.7 ( $\underline{\text{CH}}$ ), 127.6 ( $\underline{\text{CH}}$ ), 126.8 ( $\underline{\text{CH}}$ ), 98.0 [ $\underline{\text{C}}_5(\underline{\text{CH}}_3)_5$ ], 8.1 [ $\text{C}_5(\underline{\text{CH}}_3)_5$ ].

### 12. Compound (148)

\* **IUPAC name:** (–)-methyl (2*R*,4*S*,*E*)-3-ethylidene-2-methoxy-4-(2-methoxy-2-oxoethyl)-3,4-dihydro-2*H*-pyran-5-carboxylate.



To a suspension of (–)-oleuropein (**21**) (5 g; 9.25 mmol; 1 equiv) in MeOH (250 mL), 35 % HCl (25 mL) was added. After 48 hours of stirring, mixture was diluted with water (200 mL) and extracted with petroleum ether (3 x 250 mL). Combined organic layers were concentrated under reduced pressure to afford product (**148**) (650 mg; 2.40 mmol; 26 % yield) as a



## Experimental Section

diastereoisomeric mixture. The ketalic nature of C-1 renders its configuration labile throughout chromatographic fractionation.

\* **Pale yellow oil.**

\* **R<sub>f</sub>** = 0.83 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 99/1).

\* **IR (neat):**  $\nu_{\max}$  = 2920, 1737, 1706, 1636, 1437, 1288, 1252, 1174, 1080 cm<sup>-1</sup>.

\* **HRMS ESI:**  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup>: 293.0995 ; calculated for C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>Na<sup>+</sup>: 293.0996

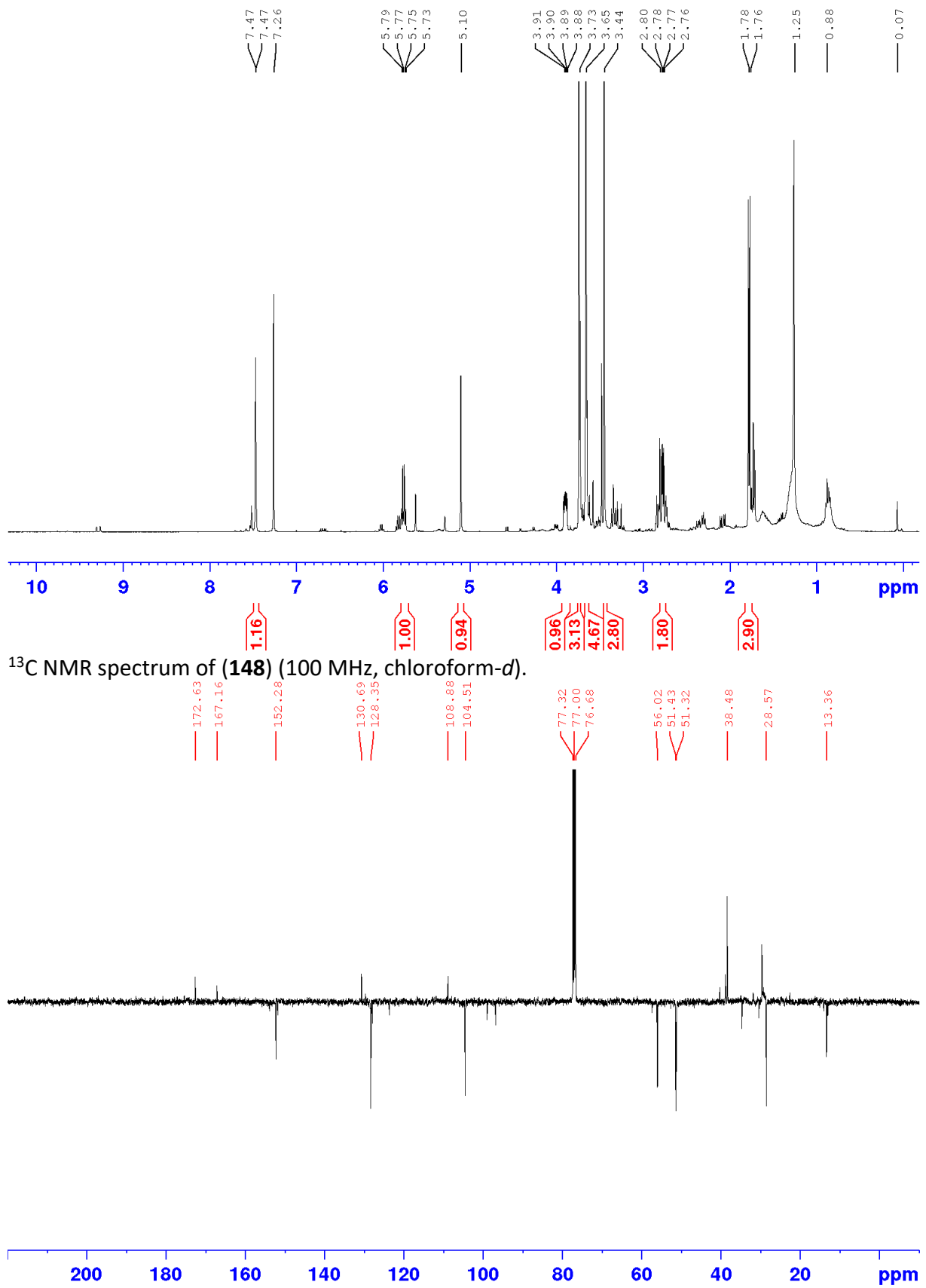
\* **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, chloroform-*d*)  $\delta$  ppm:** 7.47 (s, 1H), 5.76 (q,  $J$  = 6.2 Hz, 1H), 5.10 (br s, 1H), 3.89 (dd,  $J_1$  = 9.2 Hz,  $J_2$  = 5.2 Hz, 1H), 2.78 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 1.77 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 3H).

\* **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, chloroform-*d*)  $\delta$  ppm:** 172.6, 167.2, 152.3, 130.7, 128.4, 108.9, 104.5, 56.0, 51.4, 51.3, 38.5, 28.6, 13.4.

assignment	<sup>1</sup> H $\delta$ (ppm)	integration	multiplicity	$J$ (Hz)	<sup>13</sup> C $\delta$ (ppm)
1	5.10	1	br s	-	104.5
3	7.47	1	s	-	152.3
4	-	-	-	-	108.9
5	3.89	1	dd	9.2, 5.2	28.6
6	2.78	2	m		38.5
7	-	-	-	-	172.6
8	5.76	1	q	6.2	128.4
9	-	-	-	-	130.7
10	1.77	3	d	6.2	13.4
11	-	-	-	-	167.2
C(1)-OCH <sub>3</sub>	3.44	3	s	-	56.0
C(11)O <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3.73	3	s	-	51.3
C(7)O <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3.65	3	s	-	51.4

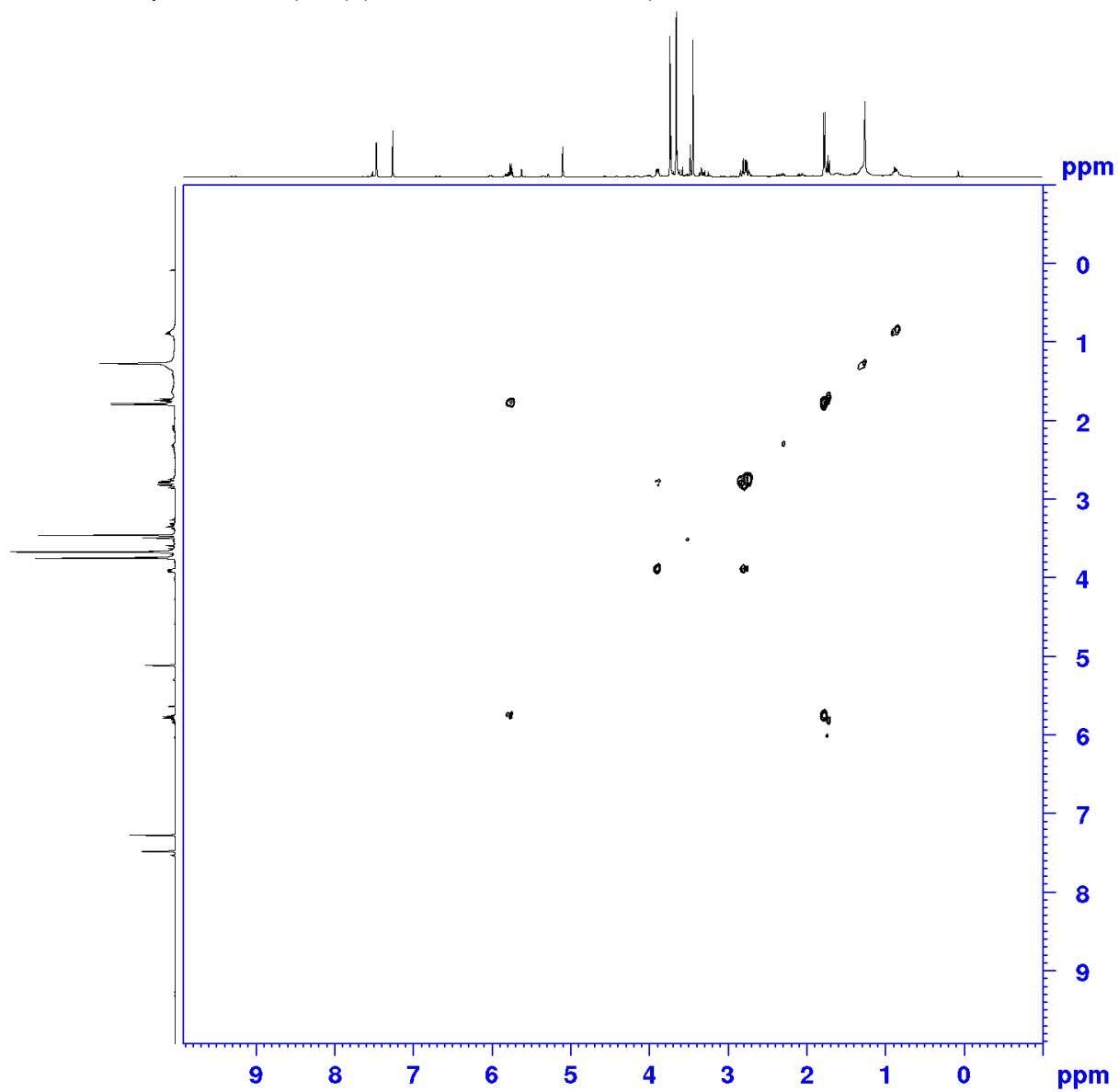
<sup>1</sup>H NMR spectrum of (**148**) (400 MHz, chloroform-*d*).

# Experimental Section



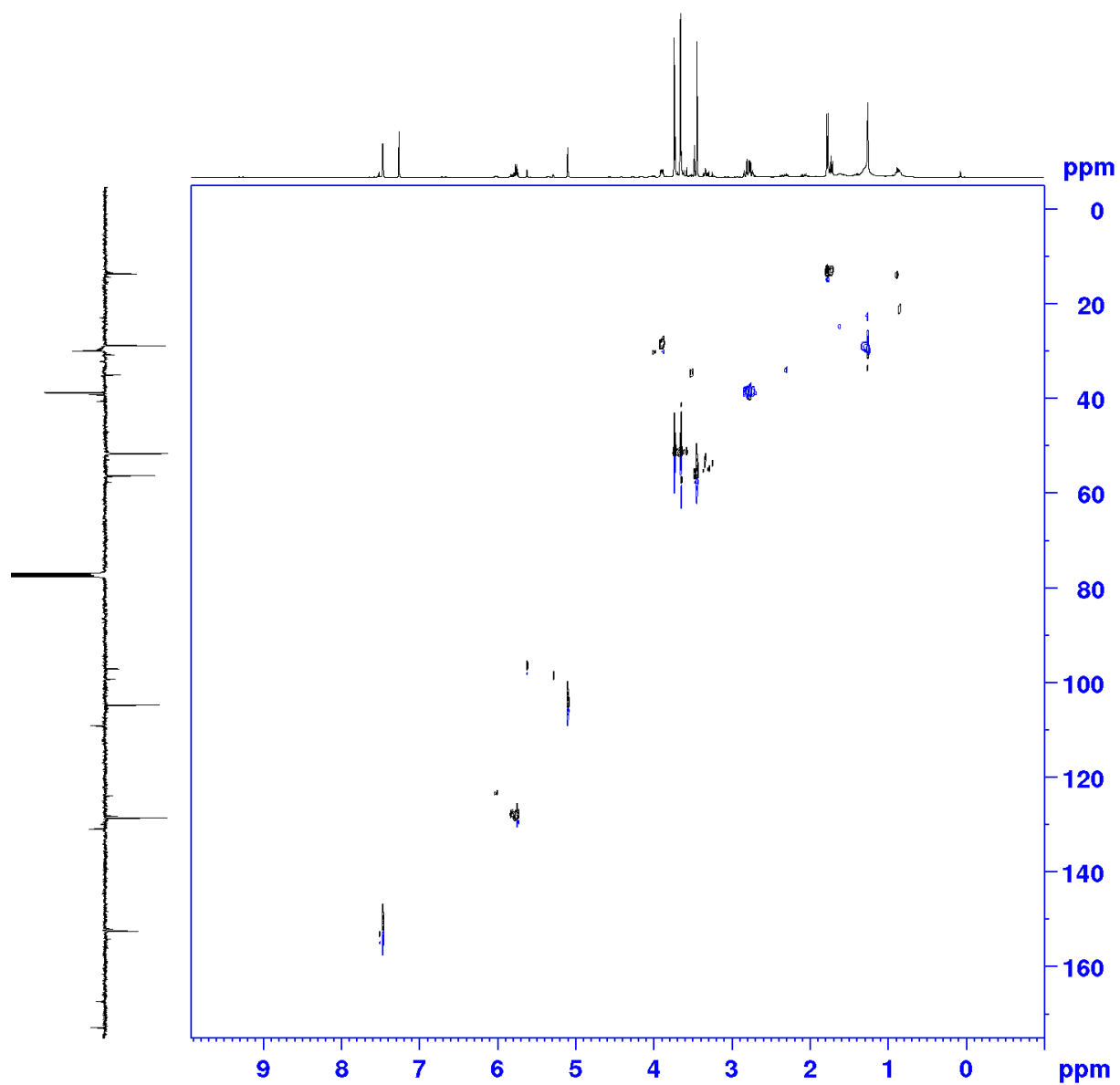
## Experimental Section

COSY NMR spectrum of **(148)** (400 MHz, chloroform-*d*).



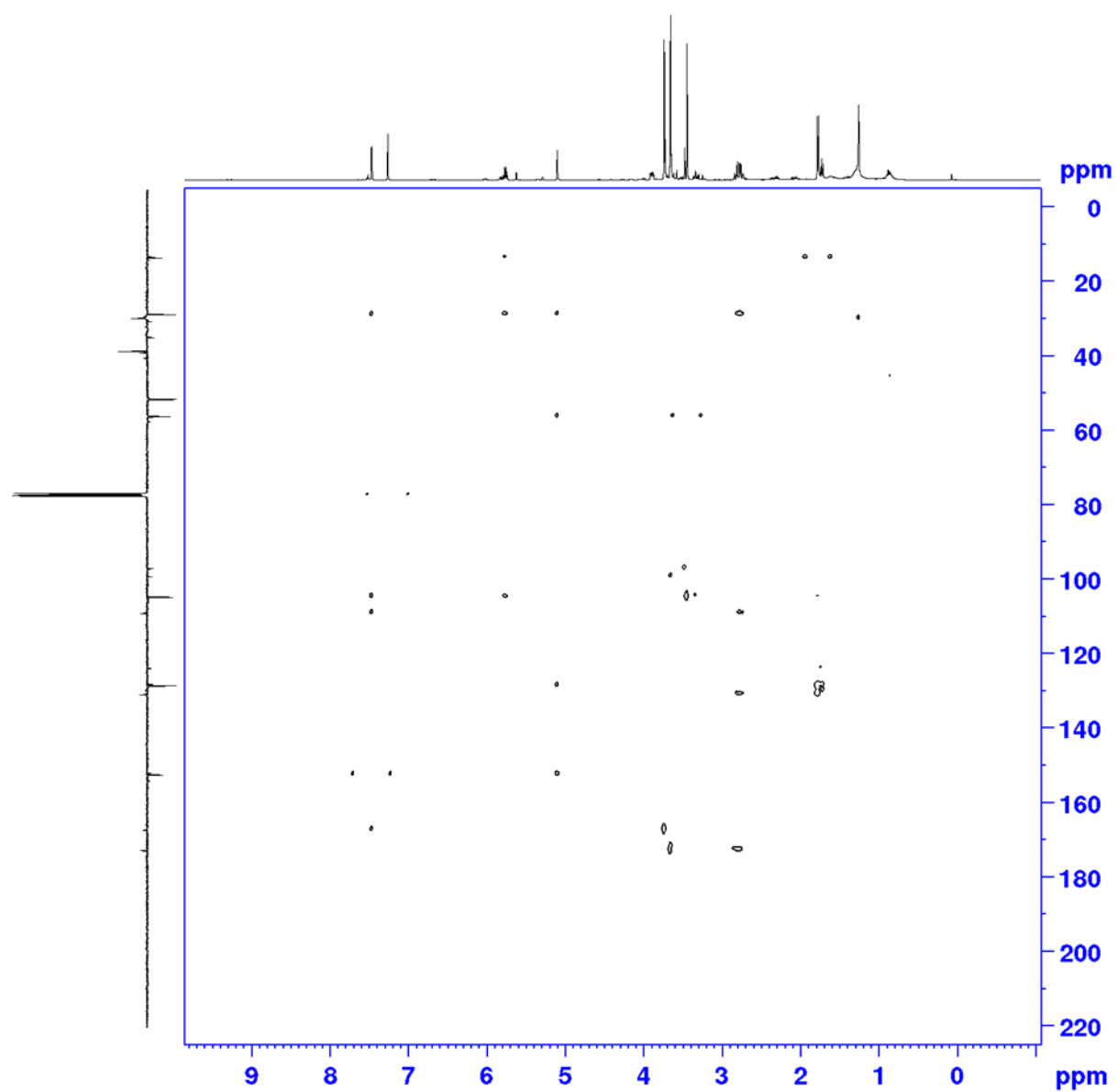
## Experimental Section

HSQC NMR spectrum of **(148)** (400/100 MHz, chloroform-*d*).



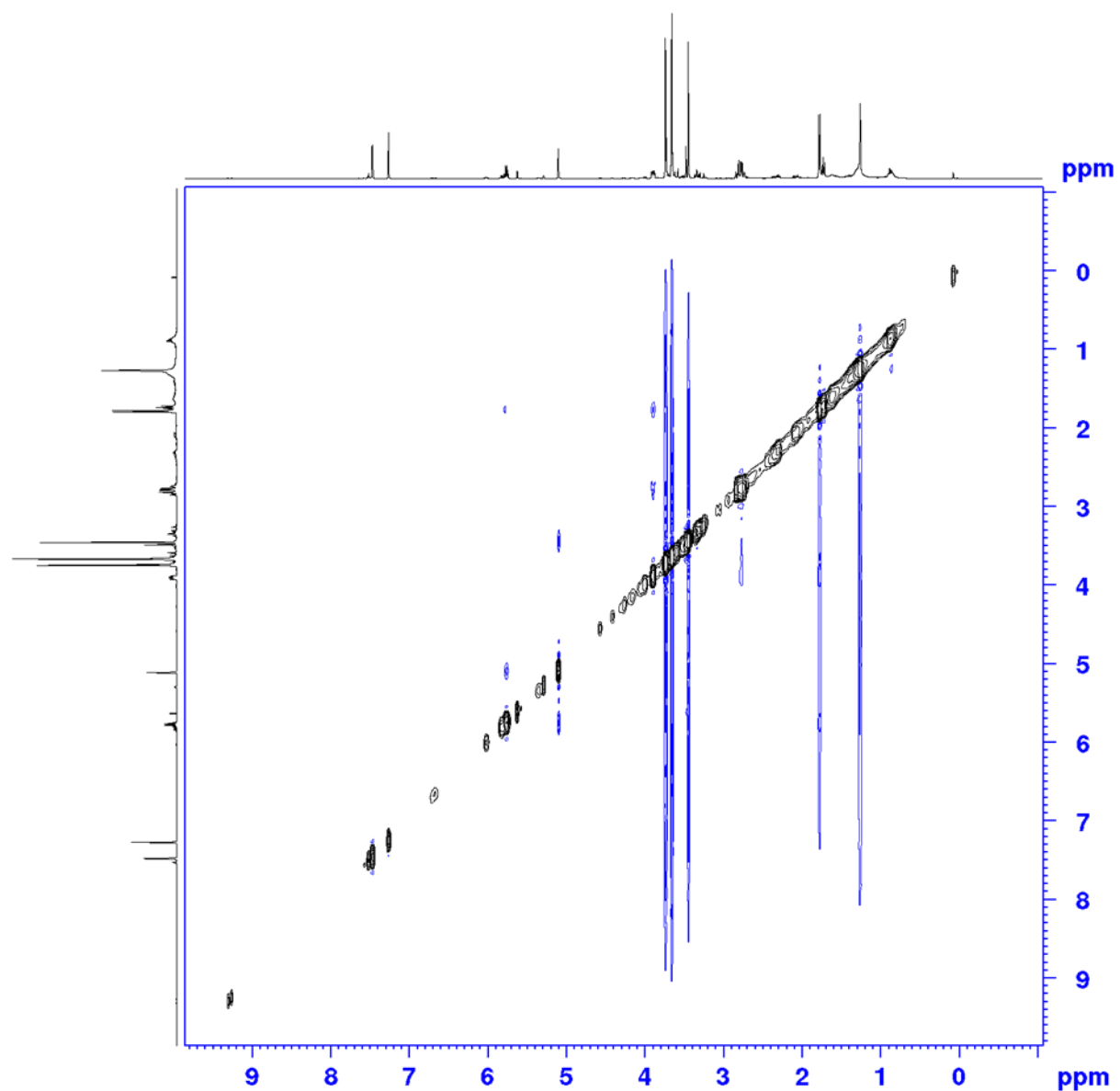
## Experimental Section

HMBC NMR spectrum of **(148)** (400/100 MHz, chloroform-*d*).



## Experimental Section

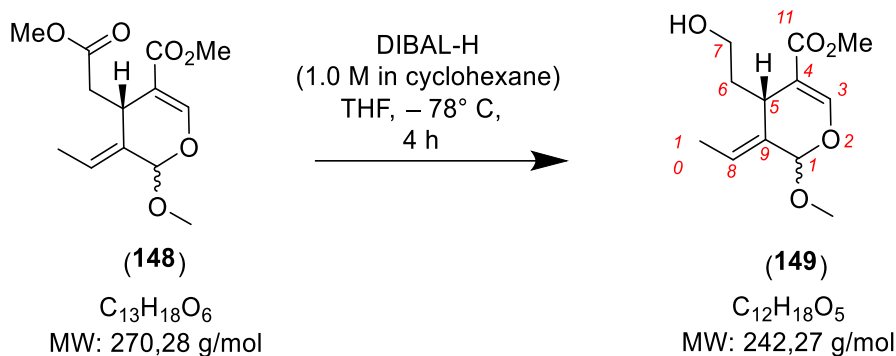
NOESY NMR spectrum of **(148)** (400 MHz, chloroform-*d*).



### 13. Compound (149)

\* **IUPAC name:** methyl (2*R*,4*S*,*E*)-3-ethylidene-4-(2-hydroxyethyl)-2-methoxy-3,4-dihydro-2*H*-pyran-5-carboxylate

## Experimental Section



To a solution of ester (60 mg; 0.22 mmol; 1 equiv.) in THF (4 mL), cooled to  $-78^{\circ}\text{C}$ , DIBAL-H (520  $\mu\text{L}$ ; 0.52 mmol; 2.36 equiv.) was added. After 4 hours of stirring at  $-78^{\circ}\text{C}$ , mixture was quenched with water (20 mL). Reaction mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 x 20 mL). Combined organic layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by preparative TLC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ : 99/1) afforded starting material **(148)** (24 mg; 0.089 mmol; 0.40 equiv.) and product **(149)** (27 mg; 0,11 mmol; 51 % yield; 85 % b.r.s.m.) as a diastereoisomeric mixture. The ketalic nature of C-1 renders its configuration labile throughout chromatographic fractionation.

\* **Colorless oil**

\* **Rf** = 0.16 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ : 99/1)

\* **IR (neat)**:  $\nu_{\text{max}}$  = 3477 (large), 2918, 1707, 1633, 1438, 1381, 1299, 1268, 1173, 1071  $\text{cm}^{-1}$ .

\* **HRMS ESI**:  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 265.1056 ; calculated for  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_{15}\text{Na}^+$ : 265.1046

\*  **$^1\text{H}$  NMR of major diastereoisomer (300 MHz, benzene- $d_6$ )  $\delta$  ppm**: 7.56 (s, 1H), 5.46 (q,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 4.85 (br s, 1H), 3.87 (dd,  $J_1$  = 9.1 Hz,  $J_2$  = 5.4 Hz, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.28 – 2.10 (m, 2H), 1.54 (dd,  $J_1$  = 6.9 Hz,  $J_2$  = 0.6, 3H).

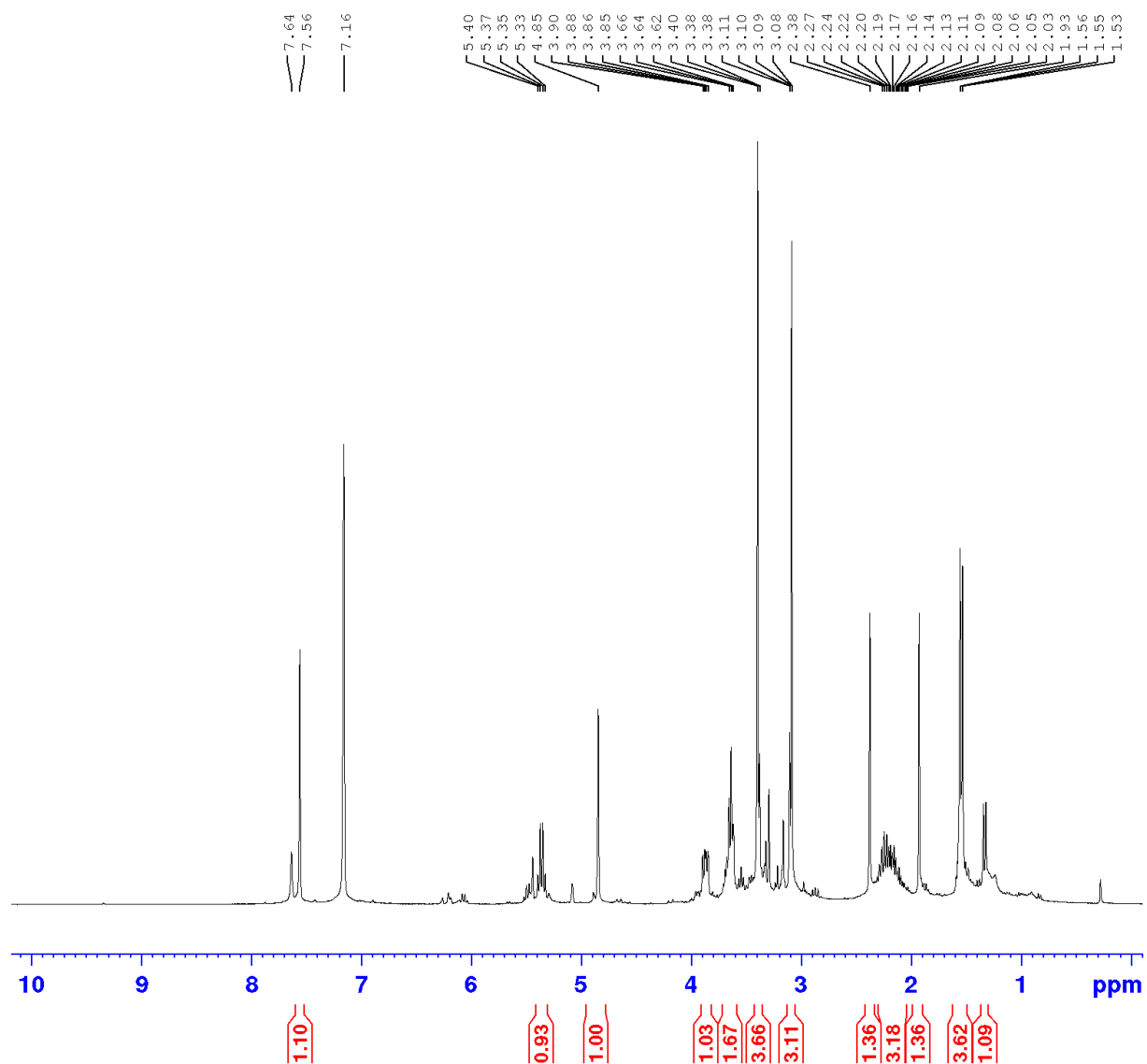
\*  **$^{13}\text{C}$  NMR of major diastereoisomer (75 MHz, benzene- $d_6$ )  $\delta$  ppm**: 167.9, 152.1, 132.1, 127.5, 110.6, 104.9, 60.4, 55.9, 51.0, 37.7, 28.8, 13.2.

assignment	$^1\text{H}$ $\delta$ (ppm)	integration	multiplicity	$J$ (Hz)	$^{13}\text{C}$ $\delta$ (ppm)
1	4.85	1	br s	-	104.9
3	7.56	1	s	-	152.1
4	-	-	-	-	110.6
5	3.87	1	dd	9.1, 5.4	28.8
6	2.28 – 2.10	1	m		37.7
7	3.64	2	m		60.4
8	5.46	1	q	6.9	127.5
9	-	-	-	-	132.1

## Experimental Section

10	1.54	3	dd	6.9/0.6	13.2
11	-	-	-	-	167.9
C(1)-OCH <sub>3</sub>	3.10	3	s	-	55.9
C(11)O <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3.40	3	s	-	51.0

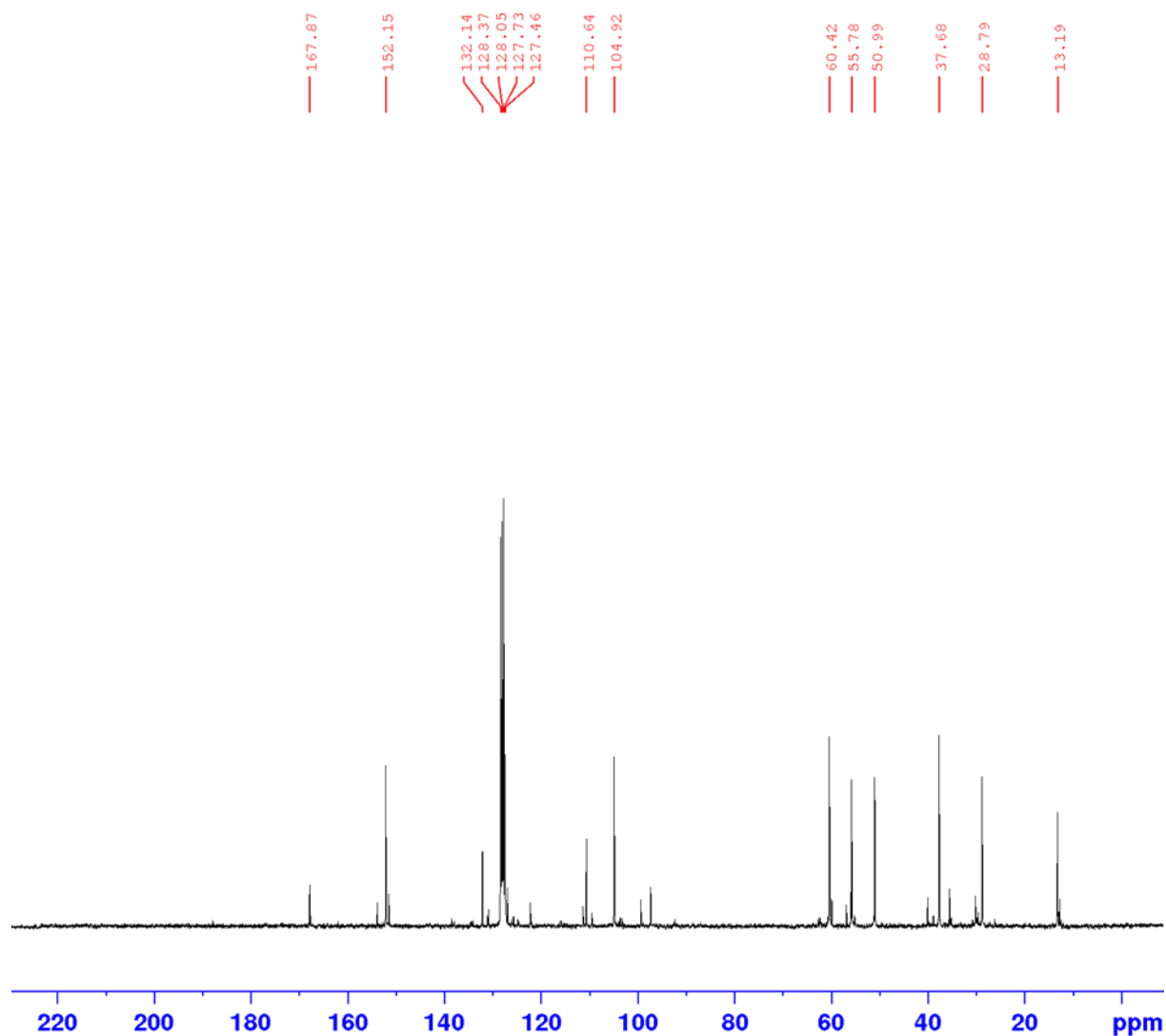
<sup>1</sup>H NMR spectrum of compound (**149**) (300 MHz, benzene-*d*<sub>6</sub>).



<sup>13</sup>C NMR spectrum of compound (**149**) (75 MHz, benzene-*d*<sub>6</sub>).



## Experimental Section



### 14. Composé (146)

\* **IUPAC name:** methyl (2*R*,4*S*,*E*)-3-ethylidene-2-methoxy-4-(2-oxoethyl)-3,4-dihydro-2*H*-pyran-5-carboxylate.



To a solution of alcohol **(149)** (27 mg; 0.11 mmol; 1 equiv.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 mL), molecular sieve 4 Å (88 mg; 800 mg/mol) was added. After 5 minutes of stirring, PDC (110 mg ; 0.29 mmol ;

## Experimental Section

2.6 equiv.) was added. After 5 minutes of stirring, acetic acid (11  $\mu\text{L}$  ; 0.19 mmol ; 1.7 equiv.) was added and the mixture was allowed to stir for 5.5 hours. at rt. Celite<sup>®</sup> (60 mg) was added, and the reaction mixture stirred vigorously for 10 minutes. Et<sub>2</sub>O (5mL) was added and the mixture was filtered through a celite<sup>®</sup> plug [Et<sub>2</sub>O washes (5 x 100 mL)]. Filtrate was concentrated under reduced pressure and purified by flash chromatography on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 99/1) to afford the title compound (**146**) (19 mg; 0.08 mmol; 72 % yield) as a diastereoisomeric mixture. The ketalic nature of C-1 renders its configuration labile throughout chromatographic fractionation.

\* **Pale yellow oil**

\* **Rf** = 0.50 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH)

\* **IR (neat):**  $\nu_{\text{max}}$  = 2920, 1702, 1634, 1438, 1381, 1304, 1171, 1078  $\text{cm}^{-1}$ .

\* **HRMS ESI:**  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup>: 265.1056 ; calculated for C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>O<sub>15</sub>Na<sup>+</sup>: 265.1046

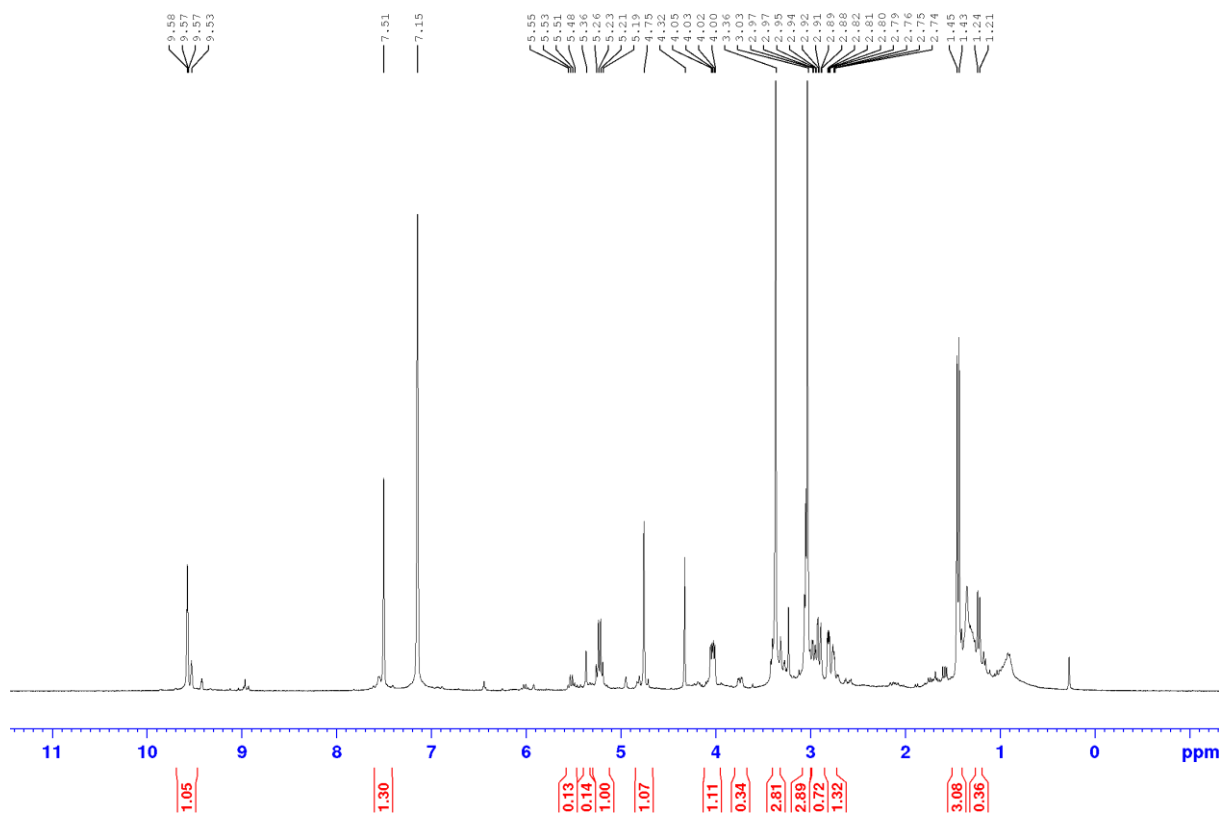
\* **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, benzene-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm:** 9.57 (t,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 5.22 (q,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 4.75 (br s, 1H), 4.03 (dd,  $J_1$  = 9.2 Hz,  $J_2$  = 4.7 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.93 (ddd,  $J_1$  = 16.5 Hz,  $J_2$  = 9.4 Hz,  $J_3$  = 2.1 Hz, 1H), 2.78 (ddd,  $J_1$  = 16.5 Hz,  $J_2$  = 4.8 Hz,  $J_3$  = 2.1 Hz, 1H), 1.44 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 3H).

\* **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, benzene-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm:** 200.0, 166.8, 152.3, 131.5, 109.5, 104.6, 55.7, 50.9, 48.1, 27.0, 13.2.

## Experimental Section

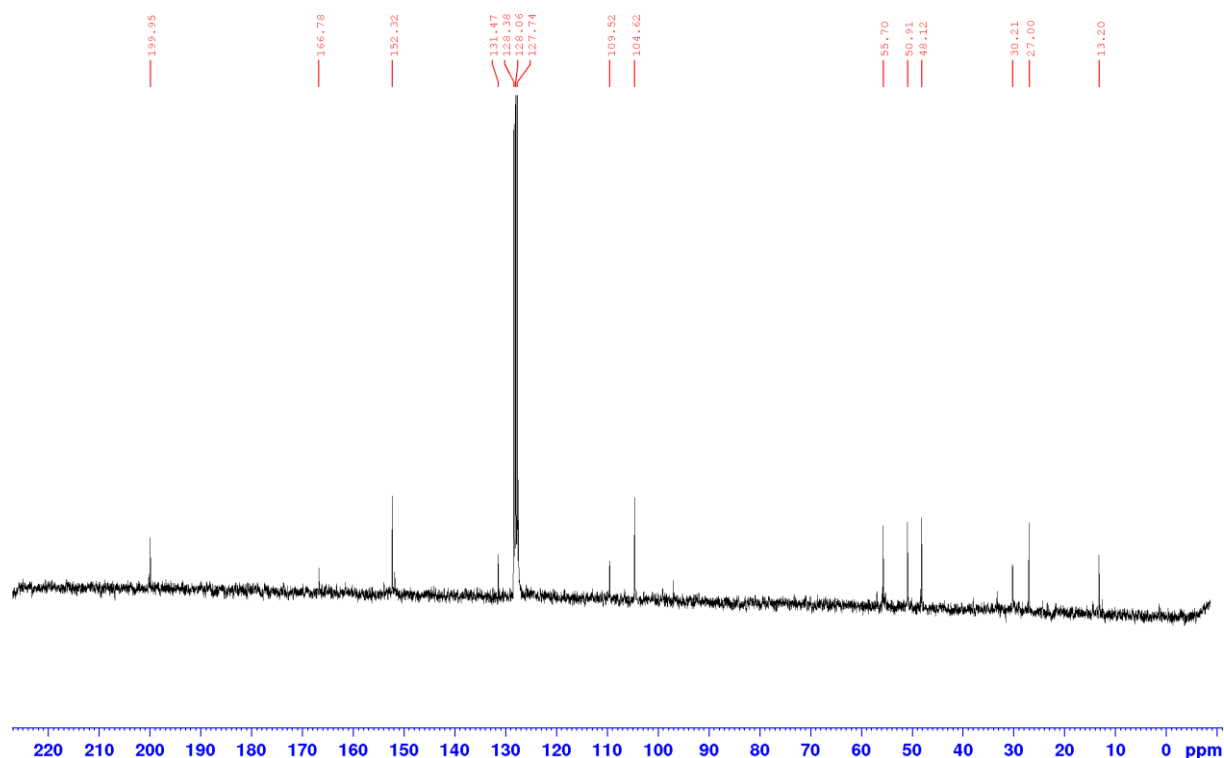
assignment	$^1\text{H}$ $\delta$ (ppm)	integration	multiplicity	$J$ (Hz)	$^{13}\text{C}$ $\delta$ (ppm)
1	4.75	1	br s	-	104.6
3	7.51	1	s	-	152.3
4	-	-	-	-	109.5
5	4.03	1	dd	9.2/4.7	27.0
6	2.78	1	ddd	16.5/4.8/2.1	48.1
6	2.93	1	ddd	16.5/9.4/2.1	48.1
7	9.57	1	t	2.1	200.0
8	5.22	1	q	6.9	127.5
9	-	-	-	-	131.5
10	1.44	3	d	7.4	13.2
11	-	-	-	-	166.8
1-OCH <sub>3</sub>	3.15	3	s	-	55.7
11-OCH <sub>3</sub>	3.47	3	s	-	50.9

$^1\text{H}$  NMR spectrum of compound (**146**) (300 MHz, benzene- $d_6$ ).

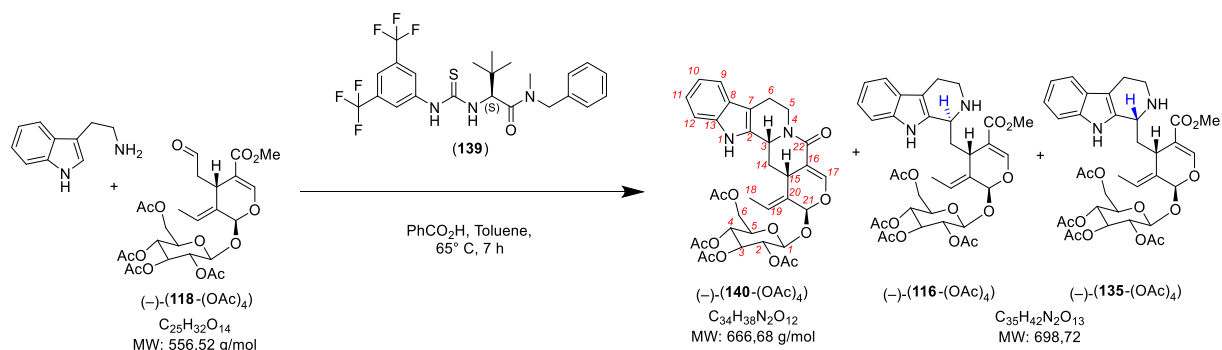


$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of compound (**146**) (75 MHz, benzene- $d_6$ ).

## Experimental Section



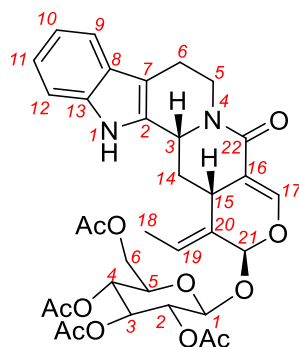
### 15. *(-)-19-20-iso-vincosamide tetraacetate (140-(OAc)<sub>4</sub>*



To a solution of **(-)-118-(OAc)<sub>4</sub>** (39.0 mg; 0.070 mmol; 1 equiv.) in toluene (0.6 mL), tryptamine (12.7 mg; 0.079 mmol; 1.13 equiv.) was added. Then, a solution of thiourea (**139**) (7.1 mg; 0.014 mmol; 0.2 equiv.) in toluene (0.4 mL) was added, followed by the addition of 0.1 mL of a solution of benzoic acid (9.3 mg; 0.08 mmol; 2.2 equiv.) in toluene (1 mL). The mixture was allowed to stir for 7 hours 65° C. Mixture was then cooled down to rt, diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) and quenched with addition of NaHCO<sub>3</sub> saturated solution (15 mL). Organic layer was isolated and aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL). Combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetone: 100/0 → 50/50) afforded

## Experimental Section

the title compounds (–)-(140-(OAc)<sub>4</sub>) (17.4 mg; 0.026 mmol; 37 % yield), (–)-(116-(OAc)<sub>4</sub>) (16.6 mg; 0.024 mmol; 34 % yield) and ((135-(OAc)<sub>4</sub>) (4.8 mg; 0.007 mmol; 10 % yield).



(–)-(140-(OAc)<sub>4</sub>)

\* **IUPAC:** (2*S*,3*R*,5*S*,6*S*)-2-(acetoxymethyl)-6-(((2*S*,13*bR*,14*aS*,*E*)-1-ethylidene-5-oxo-1,2,7,8,13,13*b*,14,14*a*-octahydro-5*H*-indolo[2,3-*a*]pyrano[3,4-*g*]quinolizin-2-yl)oxy)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triyl triacetate

\* **Brown foamy solid**

\* **R<sub>f</sub>** = 0.22 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetone : 95/5)

\* **IR (neat):**  $\nu_{\max}$  = 2923, 2853, 1757, 1657, 1588, 1434, 1217, 1037 cm<sup>-1</sup>.

\* **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>:** – 36 (*c* = 0.132, chloroform)

\* **HRMS ESI:** *m/z* [M+H]<sup>+</sup>: 667.2501 ; calculated for C<sub>34</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub><sup>+</sup>: 667.2498

\* **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, chloroform-*d*)  $\delta$  ppm:** 8.66 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.85 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.36 (br s, 1H), 5.24 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.13 (m, 1H), 5.00-5.10 (m, 2H), 4.95 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.86 (dd, *J*<sub>1</sub> = 11.2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 3.4 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J*<sub>1</sub> = 12.2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 4.9 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J*<sub>1</sub> = 12.2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2.4 Hz, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.57 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.80-2.90 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.02-2.04 (s, 9H), 1.90 (q, *J* = 11.2 Hz, 1H), 1.80 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

\* **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, chloroform-*d*)  $\delta$  ppm:** 170.6, 169.9, 169.7, 169.4, 163.1, 147.9, 136.4, 132.8, 129.2, 126.7, 125.3, 122.1, 119.7, 118.3, 110.9, 110.4, 109.4, 97.8, 96.2, 72.1 (2C), 70.6, 68.4, 61.8, 53.4, 39.8, 33.7, 31.4, 21.0, 20.7, 20.6 (3C), 13.5.

## Experimental Section

assignment	$^1\text{H } \delta$ (ppm)	integration	multiplicity	$J$ (Hz)	$^{13}\text{C } \delta$ (ppm)
1	8.66	1	s	-	-
2	-	-	-	-	132.8
3	4.86	1	dd	11.2/3.4	53.4
5	5.13	1	m	-	39.8
5	2.84	1	m	-	39.8
6	2.80-2.90	2	m	-	21.0
7	-	-	-	-	109.4
8	-	-	-	-	126.7
9	7.48	1	d	7.8	118.3
10	7.08	1	t	7.8	119.7
11	7.14	1	t	7.8	122.1
12	7.30	1	d	7.8	110.9
13	-	-	-	-	136.4
14	2.91	1	m	-	33.7
14	1.90	1	q	11.2	33.7
15	3.57	1	d	11.2	31.4
16	-	-	-	-	110.4
17	7.45	1	s	-	147.9
18	1.80	3	d	7.0	13.5
19	5.85	1	q	7.0	125.3
20	-	-	-	-	129.2
21	5.36	1	br s	-	97.8
22	-	-	-	-	163.1
1'	4.95	1	d	7.9	96.2
2' <sup>a</sup>	5.00-5.06	1	Ov.	-	70.6
3'	5.24	1	t	9.3	72.1
4' <sup>a</sup>	5.04-5.10	1	Ov.	-	68.4
5'	3.74	1	ov.	-	72.1
6' <sup>a</sup>	4.26	1	dd	12.2/4.9	61.8

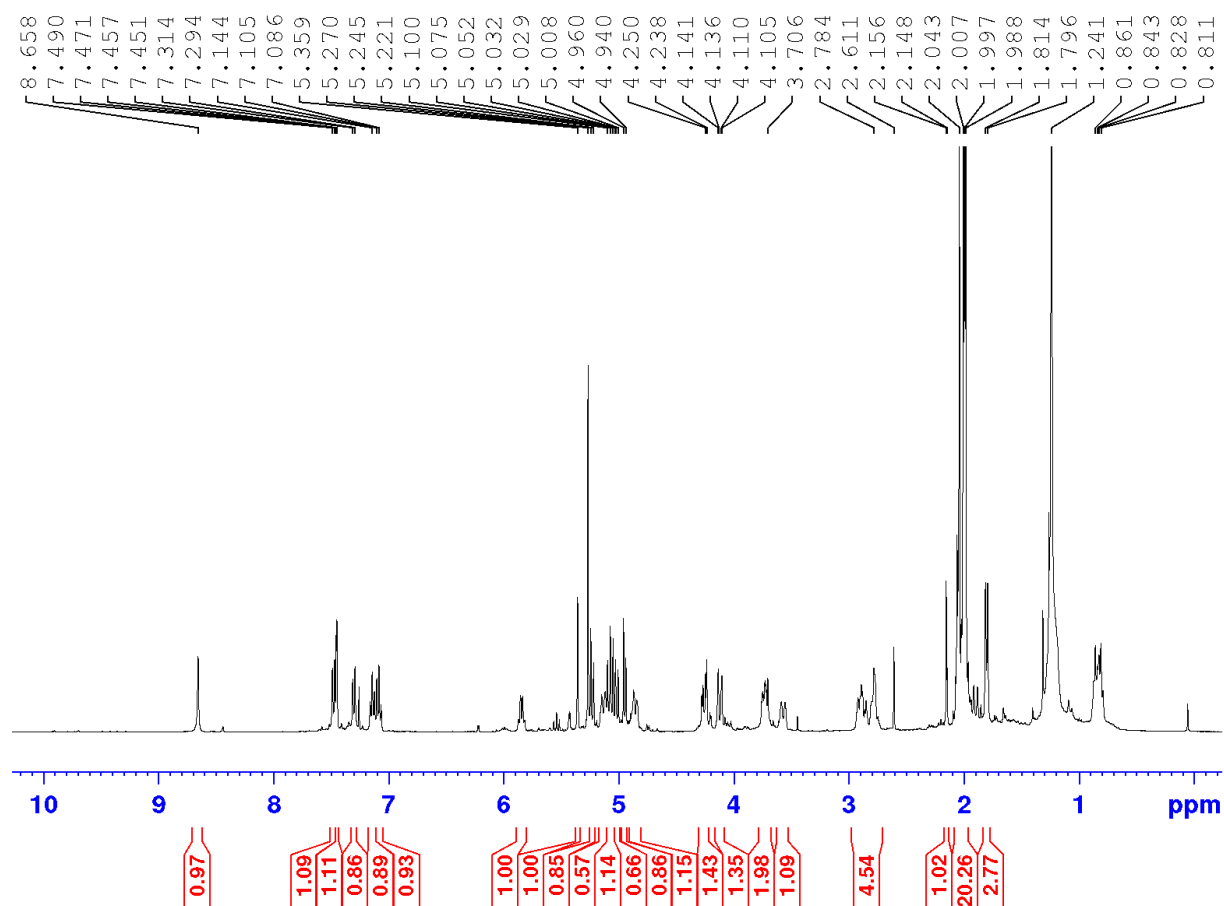
## Experimental Section

<b>6'b</b>	4.12	1	dd	12.6/2.4	61.8
<b>4 × <u>C(O)OAc</u></b>	-				170.6–169.3
<b><u>C(O)OAc</u></b>	2.08	3	s		20.7
<b>3 × <u>C(O)OAc</u></b>	2.04–2.02	9	s		20.6 (3C)

<sup>a</sup>These assignments could be interchanged.

## Experimental Section

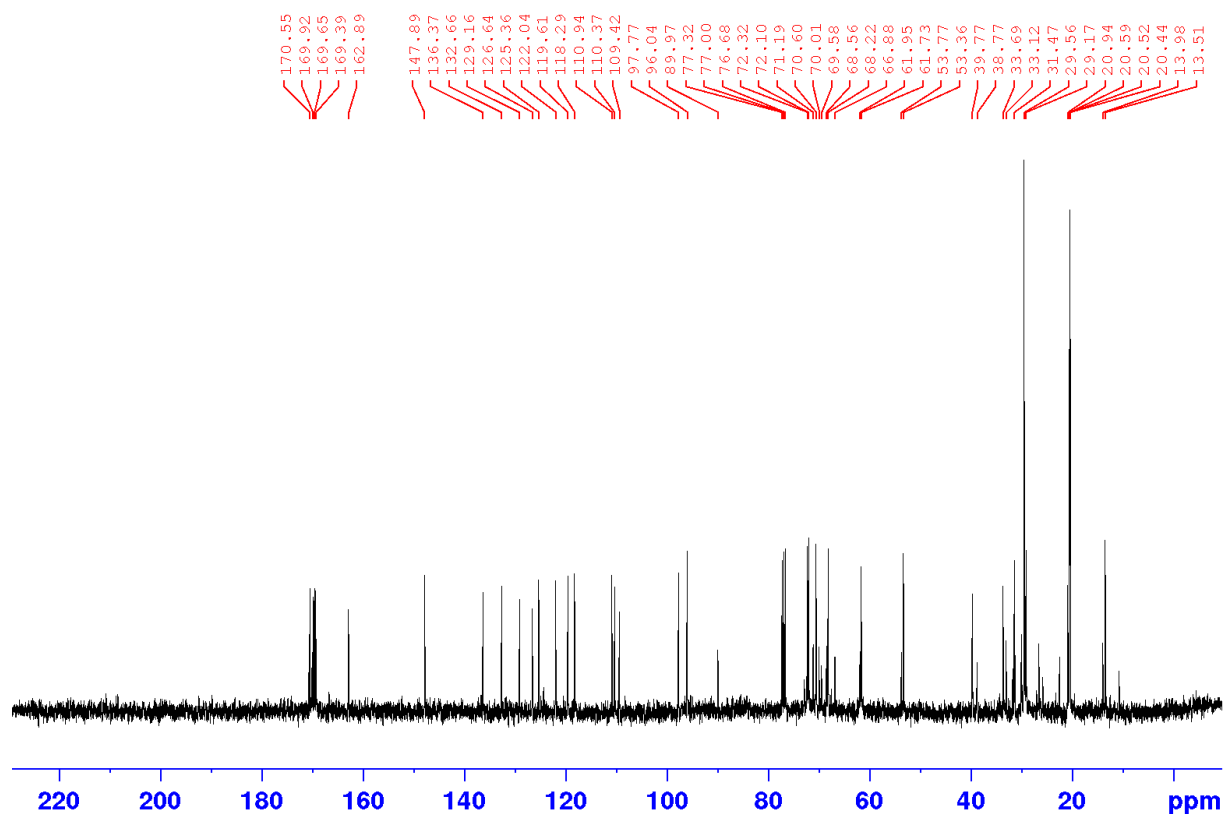
$^1\text{H}$  NMR spectrum of (–)-(140)-(OAc)<sub>4</sub> (400 MHz, chloroform-*d*)



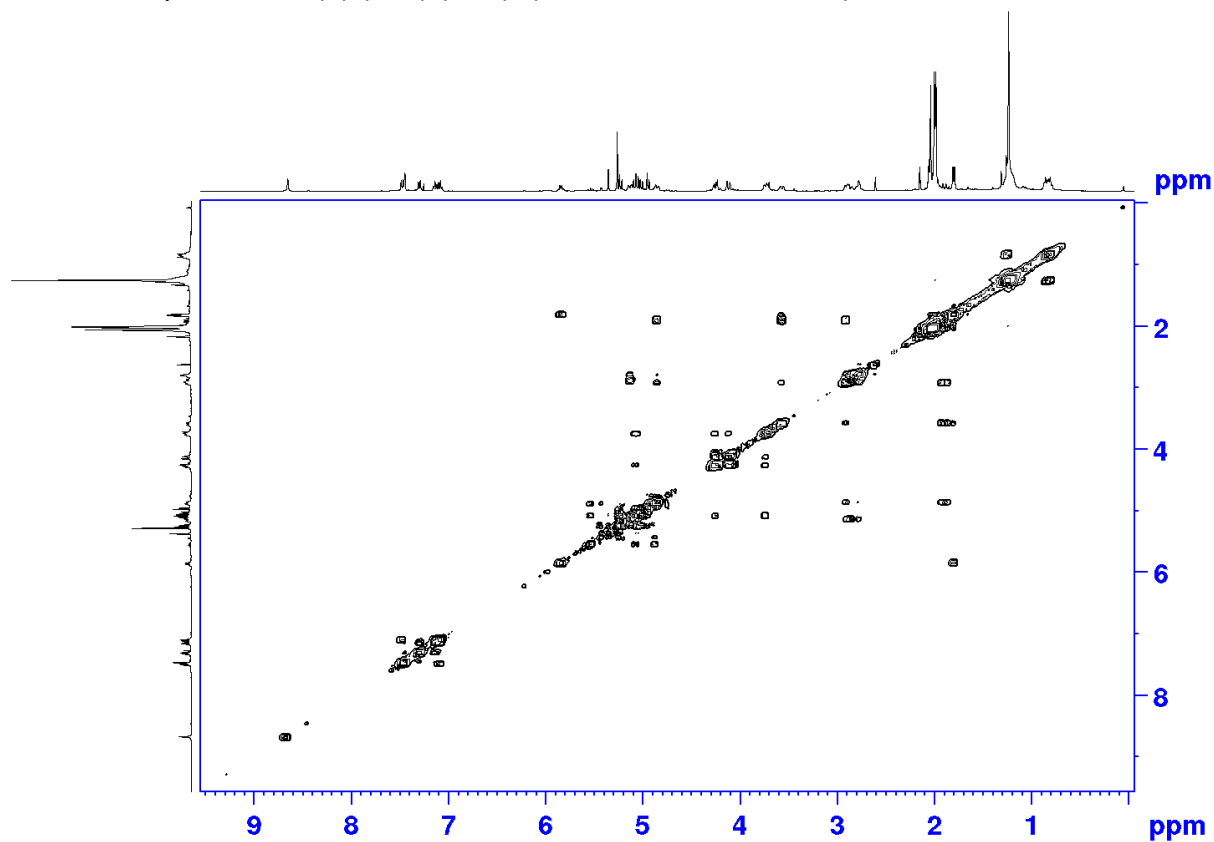
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of (–)-(140)-(OAc)<sub>4</sub> (100 MHz, chloroform-*d*).



## Experimental Section

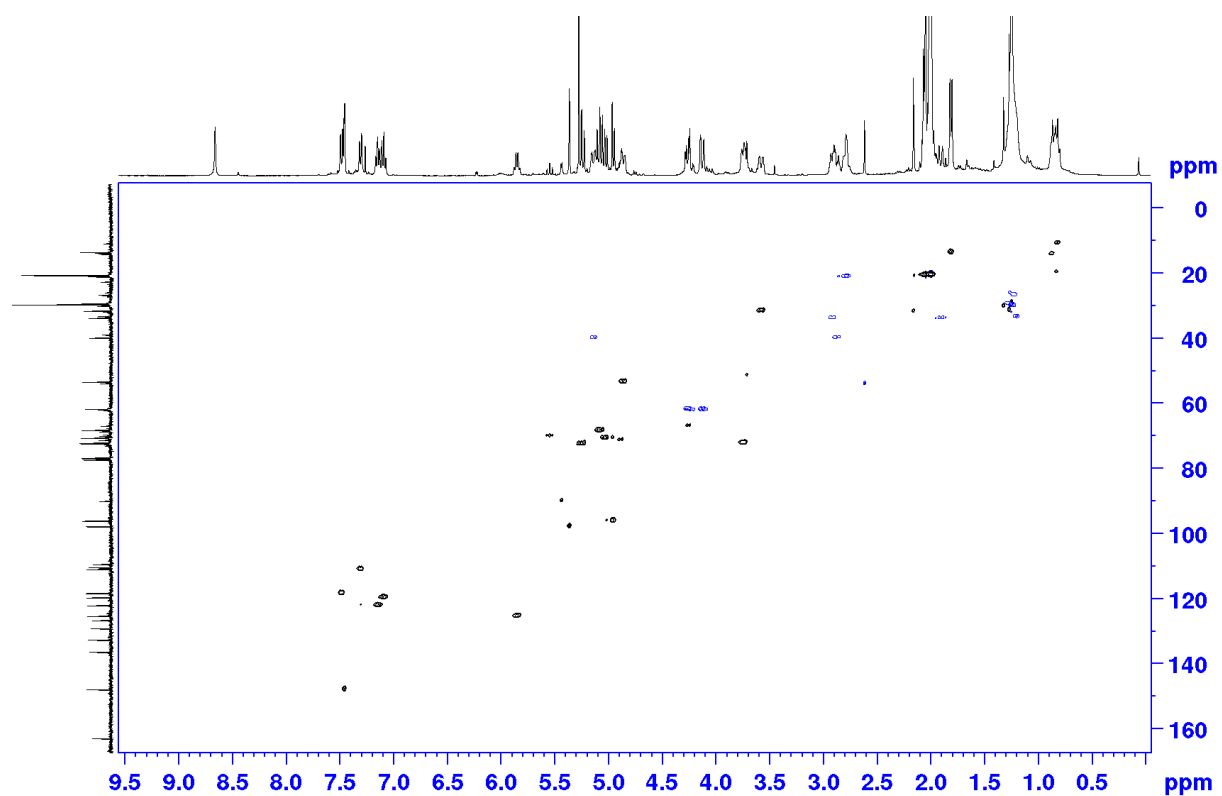


COSY NMR spectrum of (-)-(140)-(OAc)<sub>4</sub> (400 MHz, chloroform-d).

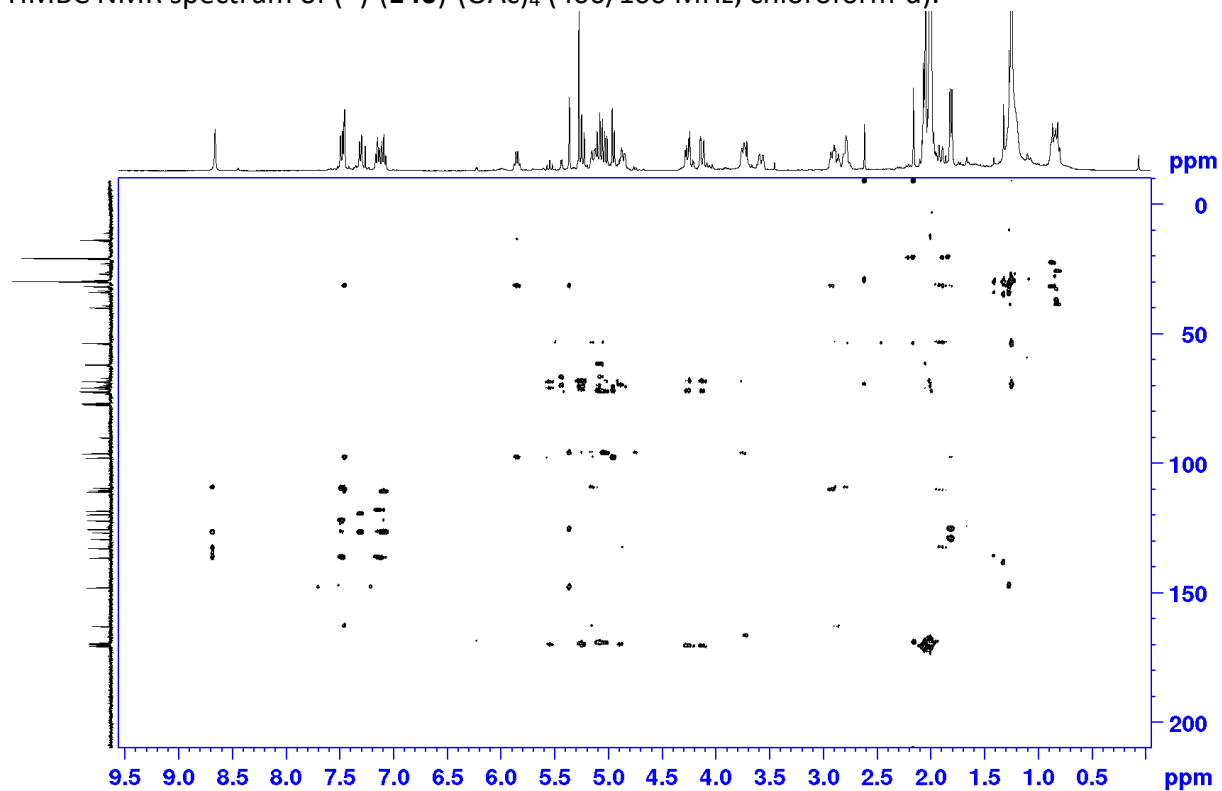


HSQC NMR spectrum of (-)-(140)-(OAc)<sub>4</sub> (400/100 MHz, chloroform-d).

# Experimental Section

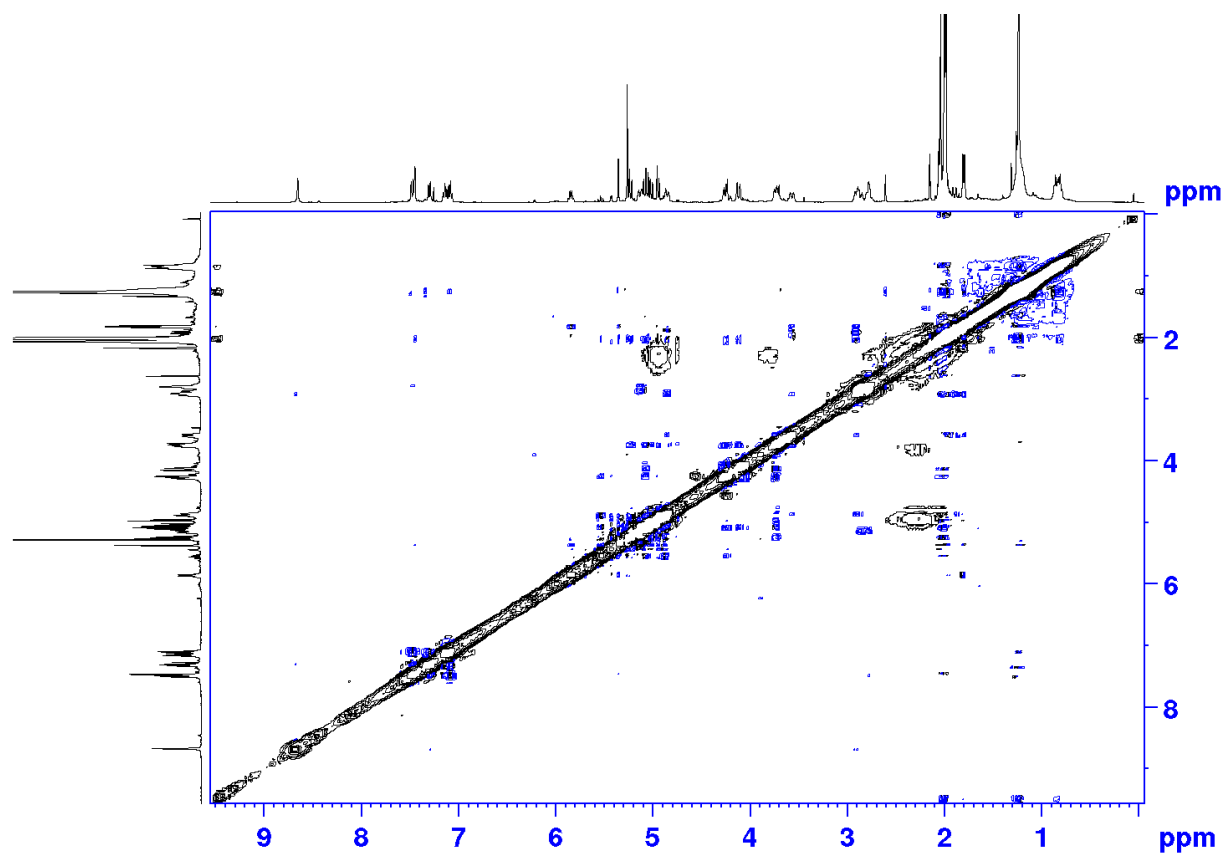


HMBC NMR spectrum of (-)-(140)-(OAc)<sub>4</sub> (400/100 MHz, chloroform-d).



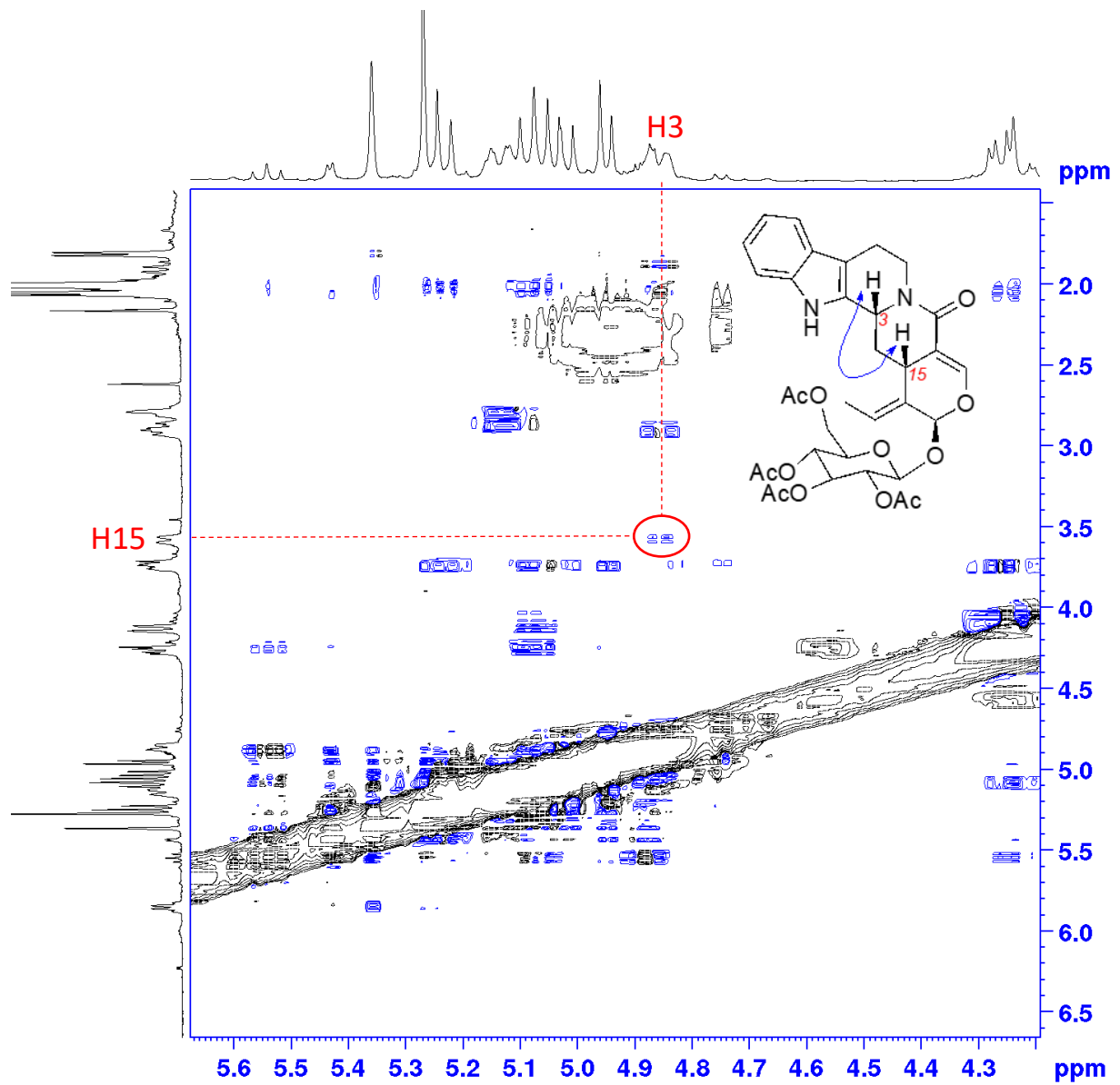
NOESY NMR spectrum of (-)-(140)-(OAc)<sub>4</sub> (400 MHz, chloroform-d).

# Experimental Section



## Experimental Section

Expanded view of the NOESY NMR spectrum Sof (-)-(140)-(OAc)<sub>4</sub> (400 MHz, chloroform-*d*).



## Bibliographie

### Bibliographie

- AHAMADA Kadiria, BENAYAD Sarah, POUPON Erwan et EVANNO Laurent, « Polyneuridine aldehyde: structure, stability overviews and a plausible origin of flavopereirine », *Tetrahedron Letters*, vol. 57, n° 15, 13 avril 2016, p. 1718-1720.
- AHMAD-QASEM Margarita Hussam, BARRAJON-CATALAN Enrique, MICOL Vicente, MULET Antonio et GARCIA-PEREZ José Vicente, « Influence of freezing and dehydration of olive leaves (var. Serrana) on extract composition and antioxidant potential », *Food Research International*, vol. 50, n° 1, 1 janvier 2013, p. 189-196.
- AIMI Norio, SAKAI Shin-Ichiro et BAN Yoshio, « Chapter 1 Alkaloids of *Strychnos* and *Gardneria* Species », in *The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology*, [s.l.] : Elsevier, 1990 (vol. 36), p. 1-68. URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0099959808600802>. Consulté le 18 septembre 2020.
- AMAT Mercedes, HADIDA Sabine, SATHYANARAYANA Swargam et BOSCH Joan, « A new synthetic entry to the indolo[2,3-a]quinolizidine system. Electrophilic cyclizations on the indole ring from 2-(2-piperidyl)indoles », *Tetrahedron Letters*, vol. 37, n° 17, 22 avril 1996, p. 3071-3074.
- AMER Mohammed M. et COURT William E., « Leaf alkaloids of *Rauwolfia vomitoria* », *Phytochemistry*, vol. 19, n° 8, 1 janvier 1980, p. 1833-1836.
- AMYES Tina L. et RICHARD John P., « Determination of the  $pK_a$  of Ethyl Acetate: Brønsted Correlation for Deprotonation of a Simple Oxygen Ester in Aqueous Solution », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 118, n° 13, janvier 1996, p. 3129-3141.
- AOUIDI Fathia, DUPUY Nathalie, ARTAUD Jacques, ROUSSOS Sevastianos, MSALLEM Monji, PERRAUD GAIME Isabelle et HAMDJ Moktar, « Rapid quantitative determination of oleuropein in olive leaves (*Olea europaea*) using mid-infrared spectroscopy combined with chemometric analyses », *Industrial Crops and Products*, vol. 37, n° 1, 1 mai 2012, p. 292-297.
- APOSTOLAKIS Alexandros, GRIGORAKIS Spyros et MAKRIIS Dimitris P., « Optimisation and comparative kinetics study of polyphenol extraction from olive leaves (*Olea europaea*) using heated water/glycerol mixtures », *Separation and Purification Technology*, vol. 128, 13 mai 2014, p. 89-95.
- ARISAWA Munehisa, GUNASEKERA Sarath P, CORDELL Geoffrey A et FARNSWORTH Norman R., « Plant Anticancer Agents XXI. Constituents of *Merrilliodendron megacarpum* », *Planta Medica*, vol. 43, n° 12, 1981, p. 404-407.
- ATTA-UR-RAHMAN, « Isolation and structural studies on new natural products of potential biological importance », *Pure and Applied Chemistry*, vol. 61, n° 3, 1 janvier 1989, De Gruyter, p. 453-456.
- AUBE Jeffrey, GHOSH Shomir et TANOL Mehmet, « Symmetry-Driven Synthesis of Indole Alkaloids: Asymmetric Total Syntheses of (+)-Yohimbine, (-)-Yohimbone, (-)-Yohimbane, and (+)-Alloyohimbane », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 116, n° 20, 1 octobre 1994, American Chemical Society, p. 9009-9018.
- BAILEY Patrick D, « On the stereochemistry of the Pictet-Spengler reaction », *Tetrahedron Letters*, vol. 28, n° 43, 1 janvier 1987, p. 5181-5184.
- BAILEY Patrick D., HOLLINSHEAD Sean P., MCLAY Neil R., MORGAN Keith, PALMER Sarah J., PRINCE Stephen N., REYNOLDS Colin D. et WOOD Stephen D., « Diastereo- and enantio-selectivity in the Pictet-Spengler reaction », *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, n° 4, 1 janvier 1993, The Royal Society of Chemistry, p. 431-439.

## Bibliographie

- BANKS B. J., CALVERLEY M. J., EDWARDS P. D. et HARLEY-MASON J., « A new synthesis of indolo[2,3- $\alpha$ ]quinolizidine derivatives: a formal total synthesis of ( $\pm$ )-geissoschizine », *Tetrahedron Letters*, vol. 22, n° 17, 1 janvier 1981, p. 1631-1634.
- BARTLETT M. F., LAMBERT B. F., WERBLOOD H. M. et TAYLOR W. I., « Rauwolfia Alkaloids. XLIII.1 A Facile Ring Closure of Deoxyajmalal-A to Deoxyajmaline », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 85, n° 4, 1 février 1963, American Chemical Society, p. 475-477.
- BATTERSBY A. R., BURNETT A. R. et PARSONS P. G., « Alkaloid biosynthesis. Part XV. Partial synthesis and isolation of vincoside and isovincoside: biosynthesis of the three major classes of indole alkaloids from vincoside », *Journal of the Chemical Society C: Organic*, n° 8, 1 janvier 1969, p. 1193-1200.
- BATTERSBY A. R. et HALL E. S., « The intermediacy of geissoschizine in indole alkaloid biosynthesis: rearrangement to the Strychnos skeleton », *Journal of the Chemical Society D: Chemical Communications*, n° 14, 1 janvier 1969, The Royal Society of Chemistry, p. 793-794.
- BAYÇIN Deniz, ALTIÖK Evren, ÜLKÜ Semra et BAYRAKTAR Oguz, « Adsorption of Olive Leaf (*Olea europaea* L.) Antioxidants on Silk Fibroin », *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, vol. 55, n° 4, 1 février 2007, American Chemical Society, p. 1227-1236.
- BAYER Anja, MA Xueyan et STÖCKIGT Joachim, « Acetyltransfer in natural product biosynthesis—functional cloning and molecular analysis of vinorine synthase », *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, vol. 12, n° 10, 15 mai 2004, p. 2787-2795.
- BEDENBAUGH Angela O., BEDENBAUGH John H., BERGIN W. A. et ADKINS James D., « Synthesis of aldehydes and secondary amines from carboxylic acids via imines », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 92, n° 19, 1 septembre 1970, American Chemical Society, p. 5774-5775.
- BEESEY Richard Moore, INGOLD Christopher Kelk et THORPE Jocelyn Field, « CXIX.—The formation and stability of spiro-compounds. Part I. spiro-Compounds from cyclohexane », *Journal of the Chemical Society, Transactions*, vol. 107, n° 0, 1 janvier 1915, The Royal Society of Chemistry, p. 1080-1106.
- BENAYAD Sarah, AHAMADA Kadiria, LEWIN Guy, EVANNO Laurent et POUPON Erwan, « Preakuammicine: A Long-Awaited Missing Link in the Biosynthesis of Monoterpene Indole Alkaloids », *European Journal of Organic Chemistry*, vol. 2016, n° 8, 1 mars 2016, p. 1494-1499.
- BENAYAD Sarah, AHAMADA Kadiria, LEWIN Guy, EVANNO Laurent et POUPON Erwan, « Preakuammicine: A Long-Awaited Missing Link in the Biosynthesis of Monoterpene Indole Alkaloids », *European Journal of Organic Chemistry*, vol. 2016, n° 8, 2016, p. 1494-1499.
- BENNASAR M. -Lluïsa, JIMENEZ Juan-Miguel, SUFI Bilal A. et BOSCH Joan, « A concise, stereoselective synthesis of ( $\pm$ )-geissoschizine », *Tetrahedron Letters*, vol. 37, n° 50, 9 décembre 1996, p. 9105-9106.
- BENNASAR M. Lluïsa, ZULAICA Ester, JIMENEZ Juan Miguel et BOSCH Joan, « Studies on the synthesis of mavacurine-type indole alkaloids. First total synthesis of ( $\pm$ )-2, 7-dihydropleiocarpamine », *The Journal of Organic Chemistry*, vol. 58, n° 27, 1993, p. 7756-7767.
- BERNONVILLE Thomas Dugé de, PAPON Nicolas, CLASTRE Marc, O'CONNOR Sarah E. et COURDAVAULT Vincent, « Identifying Missing Biosynthesis Enzymes of Plant Natural Products », *Trends in Pharmacological Sciences*, vol. 41, n° 3, 1 mars 2020, Elsevier, p. 142-146.
- BESSEAU Sébastien, KELLNER Franziska, LANOUE Arnaud, THAMM Antje M. K., SALIM Vonny, SCHNEIDER Bernd, GEU-FLORES Fernando, HÖFER René, GUIRIMAND Grégory, GUIHUR Anthony, OUDIN Audrey, GLEVAREC Gaëlle, FOUREAU Emilien, PAPON Nicolas, CLASTRE Marc, GIGLIOLI-

## Bibliographie

- GUIVARC'H Nathalie, ST-PIERRE Benoit, WERCK-REICHHART Danièle, BURLAT Vincent, LUCA Vincenzo De, O'CONNOR Sarah E. et COURDAVAULT Vincent, « A Pair of Tabersonine 16-Hydroxylases Initiates the Synthesis of Vindoline in an Organ-Dependent Manner in *Catharanthus roseus* », *Plant Physiology*, vol. 163, n° 4, 1 décembre 2013, American Society of Plant Biologists, p. 1792-1803.
- BEZIER David, PARK Sehoon et BROOKHART Maurice, « Selective Reduction of Carboxylic Acids to Aldehydes Catalyzed by B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub> », *Organic Letters*, vol. 15, n° 3, 1 février 2013, p. 496-499.
- BIANCHINI Roberto, FORTE Claudia, MUSUMARRA Giuseppe, PINZINO Calogero et SERGI Caterina, « Spectroscopic evidence of a free-radical mechanism in the reduction of Schiff bases by formic acid », *Tetrahedron*, vol. 53, n° 20, 19 mai 1997, p. 6907-6916.
- BISCHLER August et NAPIERALSKI Bernard, « Zur Kenntniss einer neuen Isochinolinsynthese », *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, vol. 26, n° 2, 1893, p. 1903-1908.
- BOHLMANN Claudia, BOHLMANN Rolf, RIVERA Enrique Guitian, VOGEL Claus, MANANDHAR Mangala Devi et WINTERFELDT Ekkehard, « Reaktionen an Indolderivaten, LIII. Enantioselektive Totalsynthese von (+)-Geissoschizin und (-)-Geissoschizol », *Liebigs Annalen der Chemie*, vol. 1985, n° 9, 1985, p. 1752-1763.
- BOUAZIZ Mohamed, FKI Ines, JEMAI Hedy, AYADI Mohamed et SAYADI Sami, « Effect of storage on refined and husk olive oils composition: Stabilization by addition of natural antioxidants from Chemlali olive leaves », *Food Chemistry*, vol. 108, n° 1, 1 mai 2008, p. 253-262.
- BOUAZIZ Mohamed et SAYADI Sami, « Isolation and evaluation of antioxidants from leaves of a Tunisian cultivar olive tree », *European Journal of Lipid Science and Technology*, vol. 107, n° 7-8, 2005, p. 497-504.
- BRIANTE Raffaella, PATUMI Maurizio, TEREZIANI Stefano, BISMUTO Ettore, FEBBRAIO Ferdinando et NUCCI Roberto, « *Olea europaea* L. Leaf Extract and Derivatives: Antioxidant Properties », *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, vol. 50, n° 17, 1 août 2002, American Chemical Society, p. 4934-4940.
- BROWN Herbert C., CHA Jin Soon, NAZER Behrooz et YOON Nung Min, « Exceptionally facile reduction of acyclic and alicyclic carboxylic acids to aldehydes by thexylchloroborane-dimethyl sulfide », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 106, n° 25, 1 décembre 1984, American Chemical Society, p. 8001-8002.
- BROWN Herbert C., CHA Jin Soon, YOON Nung Min et NAZER Behrooz, « Selective reductions. 39. Partial reduction of carboxylic acids with thexylchloroborane-methyl sulfide. A direct and simple aldehyde synthesis », *The Journal of Organic Chemistry*, vol. 52, n° 24, 1 novembre 1987, American Chemical Society, p. 5400-5406.
- BROWN Herbert C., HEIM Peter. et YOON Nung Min., « Selective reductions. XVII. Reaction of thexylborane in tetrahydrofuran with selected organic compounds containing representative functional groups. Comparison of the reducing characteristics of diborane and its alkyl derivatives », *The Journal of Organic Chemistry*, vol. 37, n° 19, 1 septembre 1972, American Chemical Society, p. 2942-2950.
- BROWN Patrick D. et LAWRENCE Andrew L., « The importance of asking "how and why?" in natural product structure elucidation », *Natural Product Reports*, vol. 34, n° 10, 2017, p. 1193-1202.
- BROWN Richard T. et LEONARD John, « Biomimetic synthesis of cathenamine and 19-epicathenamine, key intermediates to heteroyohimbine alkaloids », *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, n° 20, 1 janvier 1979, p. 877-879.
- BROWN Stephanie, CLASTRE Marc, COURDAVAULT Vincent et O'CONNOR Sarah E., « De novo production of the plant-derived alkaloid strictosidine in yeast », *Proceedings of the National*

## Bibliographie

- Academy of Sciences*, vol. 112, n° 11, 17 mars 2015, National Academy of Sciences, p. 3205-3210.
- BROWN Thomas Kingsley et ALPER Kenneth, « Treatment of opioid use disorder with ibogaine: detoxification and drug use outcomes », *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, vol. 44, n° 1, 2018, p. 24–36.
- BÜCHI G. et WARNHOFF E. W., « The structure of uleine », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 81, n° 16, 1959, p. 4433–4434.
- BUCKINGHAM John, BAGGALEY Keith H., ROBERTS Andrew D. et SZABO Laszlo F., *Dictionary of Alkaloids with CD-ROM*, [s.l.] : CRC press, 2010.
- CAI Xiang-Hai, LI Yan, LIU Ya-Ping, LI Xiao-Ning, BAO Mei-Fen et LUO Xiao-Dong, « Alkaloids from *Melodinus yunnanensis* » », *Phytochemistry*, vol. 83, 1 novembre 2012, p. 116-124.
- CALVERLEY M. J., BANKS B. J. et HARLEY-MASON J., « The total synthesis of ( $\pm$ )-C-mavacurine », *Tetrahedron Letters*, vol. 22, n° 17, 1981, p. 1635–1638.
- CANIVET Jérôme, SÜSS-FINK Georg et ŠTEPNICKA Petr, « Water-Soluble Phenanthroline Complexes of Rhodium, Iridium and Ruthenium for the Regeneration of NADH in the Enzymatic Reduction of Ketones », *European Journal of Inorganic Chemistry*, vol. 2007, p. 4736-4742.
- CAPUTI Lorenzo, FRANKE Jakob, FARROW Scott C., CHUNG Khoa, PAYNE Richard M. E., NGUYEN Trinh-Don, DANG Thu-Thuy T., CARQUEIJEIRO Inês Soares Teto, KOUDOUNAS Konstantinos, BERNONVILLE Thomas Dugé de, AMEYAW Belinda, JONES D. Marc, VIEIRA Ivo Jose Curcino, COURDAVAULT Vincent et O'CONNOR Sarah E., « Missing enzymes in the biosynthesis of the anticancer drug vinblastine in Madagascar periwinkle », *Science*, vol. 360, n° 6394, 15 juin 2018, p. 1235-1239.
- CAPUTI Lorenzo, FRANKE Jakob, FARROW Scott C., CHUNG Khoa, PAYNE Richard ME, NGUYEN Trinh-Don, DANG Thu-Thuy T., CARQUEIJEIRO Inês Soares Teto, KOUDOUNAS Konstantinos et BERNONVILLE Thomas Dugé DE, « Missing enzymes in the biosynthesis of the anticancer drug vinblastine in Madagascar periwinkle », *Science*, vol. 360, n° 6394, 2018, p. 1235–1239.
- CARPINO Louis A., « 1-Hydroxy-7-azabenzotriazole. An efficient peptide coupling additive », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 115, n° 10, 1 mai 1993, American Chemical Society, p. 4397-4398.
- CARQUEIJEIRO Inês, BROWN Stephanie, CHUNG Khoa, DANG Thu-Thuy, WALIA Manish, BESSEAU Sébastien, BERNONVILLE Thomas Dugé de, OUDIN Audrey, LANOUE Arnaud, BILLET Kevin, MUNSCH Thibaut, KOUDOUNAS Konstantinos, MELIN Céline, GODON Charlotte, RAZAFIMANDIMBY Bienvenue, CRAENE Johan-Owen de, GLEVAREC Gaëlle, MARC Jillian, GIGLIOLI-GUIVARC'H Nathalie, CLASTRE Marc, ST-PIERRE Benoit, PAPON Nicolas, ANDRADE Rodrigo B., O'CONNOR Sarah E. et COURDAVAULT Vincent, « Two Tabersonine 6,7-Epoxidases Initiate Lochnericine-Derived Alkaloid Biosynthesis in *Catharanthus roseus* » », *Plant Physiology*, vol. 177, n° 4, 1 août 2018, American Society of Plant Biologists, p. 1473-1486.
- CASNATI G., DOSSENA A. et POCHINI A., « Electrophilic substitution in indoles: direct attack at the 2-position of 3-alkylindoles », *Tetrahedron Letters*, vol. 13, n° 52, 1 janvier 1972, p. 5277-5280.
- CAVACA Lídia A. S. et AFONSO Carlos A. M., « Oleuropein: A Valuable Bio-Renewable Synthetic Building Block », *European Journal of Organic Chemistry*, vol. 2018, n° 5, 7 février 2018, p. 581-589.
- CHA Jin Soon, KIM Jin Euog et LEE Kwang Woo, « Facile reduction of saturated and unsaturated carboxylic acids and their salts to aldehydes by hexylbromoborane-dimethyl



## Bibliographie

- sulfide », *The Journal of Organic Chemistry*, vol. 52, n° 22, 1 octobre 1987, American Chemical Society, p. 5030-5032.
- CHA Jin-Soon, KIM Jin-Euog et OH Se-Yeon, « Reaction of Hexylbromoborane-Methyl Sulfide in Methylene Chloride with Selected Organic Compounds Containing Representative Functional Groups », *Bulletin of the Korean Chemical Society*, vol. 8, n° 4, 1987, Korean Chemical Society, p. 313-318.
- CHAMORRO Eduardo, PEREZ Patricia et DOMINGO Luis R., « On the nature of Parr functions to predict the most reactive sites along organic polar reactions », *Chemical Physics Letters*, vol. 582, 4 septembre 2013, p. 141-143.
- CHATTARAJ Pratim K., DULEY Soma et DOMINGO Luis R., « Understanding local electrophilicity/nucleophilicity activation through a single reactivity difference index », *Organic & Biomolecular Chemistry*, vol. 10, n° 14, 7 avril 2012, The Royal Society of Chemistry, p. 2855-2861.
- CHATTERJEE Asima, BANERJI Avijit, MAJUMDER Priyalal et MAJUMDER Rekha, « Alkaloids of *Rhazya stricta* Decaisne: Studies on Rhazinaline and Geissoschizine », *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, vol. 49, n° 7, 1 juillet 1976, The Chemical Society of Japan, p. 2000-2004.
- CORRIU R. J. P., LANNEAU G. F. et PERROT M., « The one-pot conversion of carboxylic acids to aldehydes via activated silyl carboxylates. », *Tetrahedron Letters*, vol. 28, n° 34, 1 janvier 1987, p. 3941-3944.
- COURDAVAULT Vincent, BESSEAU Sébastien, OUDIN Audrey, PAPON Nicolas et O'CONNOR Sarah Ellen, « Virus-Induced Gene Silencing: Hush Genes to Make Them Talk », *Trends in Plant Science*, vol. 0, n° 0, 17 mars 2020, Elsevier. URL : [https://www.cell.com/trends/plant-science/abstract/S1360-1385\(20\)30062-5](https://www.cell.com/trends/plant-science/abstract/S1360-1385(20)30062-5). Consulté le 9 avril 2020.
- COURDAVAULT Vincent, PAPON Nicolas et CLASTRE Marc, « Vers la bioproduction de métabolites anticancéreux par les levures », *médecine/sciences*, vol. 35, n° 5, mai 2019, p. 417-419.
- COX Eric D. et COOK James M., « The Pictet-Spengler condensation: a new direction for an old reaction », *Chemical Reviews*, vol. 95, n° 6, 1 septembre 1995, American Chemical Society, p. 1797-1842.
- CZERNECKI S., GEORGOULIS C., STEVENS C. L. et VIJAYAKUMARAN K., « Pyridinium dichromate oxidation. Modifications enhancing its synthetic utility », *Tetrahedron Letters*, vol. 26, n° 14, 1 janvier 1985, p. 1699-1702.
- DANG Thu-Thuy T., FRANKE Jakob, CARQUEIJEIRO Ines Soares Teto, LANGLEY Chloe, COURDAVAULT Vincent et O'CONNOR Sarah E., « Sarpagan bridge enzyme has substrate-controlled cyclization and aromatization modes », *Nature Chemical Biology*, 25 juin 2018, p. 1.
- DANG Thu-Thuy T., FRANKE Jakob, CARQUEIJEIRO Ines Soares Teto, LANGLEY Chloe, COURDAVAULT Vincent et O'CONNOR Sarah E., « Sarpagan bridge enzyme has substrate-controlled cyclization and aromatization modes », *Nature chemical biology*, vol. 14, n° 8, 2018, p. 760-763.
- DOMINGO Luis R., « Molecular Electron Density Theory: A Modern View of Reactivity in Organic Chemistry », *Molecules*, vol. 21, n° 10, octobre 2016, Multidisciplinary Digital Publishing Institute, p. 1319.
- DOMINGO Luis R, AURELL M. José, PEREZ Patricia et CONTRERAS Renato, « Quantitative characterization of the global electrophilicity power of common diene/dienophile pairs in Diels-Alder reactions », *Tetrahedron*, vol. 58, n° 22, 27 mai 2002, p. 4417-4423.
- DOMINGO Luis R., CHAMORRO Eduardo et PEREZ Patricia, « Understanding the Reactivity of Captodative Ethylenes in Polar Cycloaddition Reactions. A Theoretical Study », *The Journal of Organic Chemistry*, vol. 73, n° 12, 1 juin 2008, American Chemical Society, p. 4615-4624.

## Bibliographie

- DOMINGO Luis R. et PEREZ Patricia, « Global and local reactivity indices for electrophilic/nucleophilic free radicals », *Organic & Biomolecular Chemistry*, vol. 11, n° 26, 2013, p. 4350.
- DOMINGO Luis R., RIOS-GUTIERREZ Mar et PEREZ Patricia, « Applications of the Conceptual Density Functional Theory Indices to Organic Chemistry Reactivity », *Molecules*, vol. 21, n° 6, juin 2016, Multidisciplinary Digital Publishing Institute, p. 748.
- DOMINGO Luis R. et SAEZ José A., « Understanding the mechanism of polar Diels–Alder reactions », *Organic & Biomolecular Chemistry*, vol. 7, n° 17, 2009, p. 3576.
- DOU Yingchao, KOUKLOVSKY Cyrille, GANDON Vincent et VINCENT Guillaume, « Enantioselective Total Synthesis of Cymoside through a Bioinspired Oxidative Cyclization of a Strictosidine Derivative », *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 59, n° 4, 2020, p. 1527-1531.
- DOU Yingchao, KOUKLOVSKY Cyrille et VINCENT Guillaume, « Bioinspired Divergent Oxidative Cyclization from Strictosidine and Vincoside Derivatives: Second Generation Total Synthesis of Cymoside and Access to an Original Hexacyclic-Fused Furo[3,2-b]indoline », *Chemistry – A European Journal*, n/a. URL : <https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/chem.202003758>. Consulté le 17 novembre 2020.
- ECKERMANN Ruben et GAICH Tanja, « The Double-Bond Configuration of Corynanthean Alkaloids and Its Impact on Monoterpenoid Indole Alkaloid Biosynthesis », *Chemistry – A European Journal*, vol. 22, n° 16, 11 avril 2016, p. 5749-5755.
- ECKERMANN Ruben et GAICH Tanja, « The Akuammiline Alkaloids; Origin and Synthesis », *Synthesis*, vol. 45, n° 20, octobre 2013, p. 2813-2823.
- EDWARDS David R., LOHMAN Danielle C. et WOLFENDEN Richard, « Catalytic Proficiency: The Extreme Case of S–O Cleaving Sulfatases », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 134, n° 1, 11 janvier 2012, American Chemical Society, p. 525-531.
- E. O'CONNOR Sarah et J. MARESH Justin, « Chemistry and biology of monoterpene indole alkaloid biosynthesis », *Natural Product Reports*, vol. 23, n° 4, 2006, p. 532-547.
- EVANS David A. et ANDREWS Glenn C., « Allylic sulfoxides. Useful intermediates in organic synthesis », *Accounts of Chemical Research*, vol. 7, n° 5, mai 1974, p. 147-155.
- FATIMA K., RAHMAN A. U., QUESNE P. W. Le et AHMAD Y., « The Isolation and Structure of Rhazimal, Rhazimol and Rhazinol from the Leaves of *Rhazya stricta* », *Journal of The Chemical Society of Pakistan*, vol. 1, n° 2, 18 août 2011, p. 69.
- FISHEL Laurence A., FARNUM Martin F., MAURO J. Matthew, MILLER Mark A., KRAUT Joseph, LIU Yajun, TAN Xiao Ling et SCHOLTS Charles P., « Compound I radical in site-directed mutants of cytochrome c peroxidase as probed by electron paramagnetic resonance and electron-nuclear double resonance », *Biochemistry*, vol. 30, n° 7, 19 février 1991, American Chemical Society, p. 1986-1996.
- FLORES-BOCANEGRA Laura, RAJA Huzefa A., GRAF Tyler N., AUGUSTINOVIC Mario, WALLACE E. Diane, HEMATIAN Shabnam, KELLOGG Joshua J., TODD Daniel A., CECH Nadja B. et OBERLIES Nicholas H., « The Chemistry of Kratom [*Mitragyna speciosa*]: Updated Characterization Data and Methods to Elucidate Indole and Oxindole Alkaloids », *Journal of Natural Products*, vol. 83, n° 7, 24 juillet 2020, American Chemical Society, p. 2165-2177.
- FODOR G. et NAGUBANDI S., « Correlation of the von Braun, Ritter, Bischler-Napieralski, Beckmann and Schmidt reactions via nitrilium salt intermediates », *Tetrahedron*, vol. 36, n° 10, 1 janvier 1980, p. 1279-1300.

## Bibliographie

- FOLEY Michael et TILLEY Leann, « Quinoline Antimalarials: Mechanisms of Action and Resistance and Prospects for New Agents », *Pharmacology & Therapeutics*, vol. 79, n° 1, 1 juillet 1998, p. 55-87.
- FOX RAMOS Alexander E., ALCOVER Charlotte, EVANNO Laurent, MACIUK Alexandre, LITAUDON Marc, DUPLAIS Christophe, BERNADAT Guillaume, GALLARD Jean-François, JULLIAN Jean-Christophe, MOURAY Elisabeth, GRELLIER Philippe, LOISEAU Philippe M., POMEL Sébastien, POUPON Erwan, CHAMPY Pierre et BENIDDIR Mehdi A., « Revisiting Previously Investigated Plants: A Molecular Networking-Based Study of *Geissospermum laeve* », *Journal of Natural Products*, vol. 80, n° 4, 28 avril 2017, p. 1007-1014.
- FUKUI Kenichi, YONEZAWA Teijiro et SHINGU Haruo, « A Molecular Orbital Theory of Reactivity in Aromatic Hydrocarbons », *The Journal of Chemical Physics*, vol. 20, n° 4, 1 avril 1952, American Institute of Physics, p. 722-725.
- FURST Laura, NARAYANAM Jagan M. R. et STEPHENSON Corey R. J., « Total Synthesis of (+)-Gliocladin C Enabled by Visible-Light Photoredox Catalysis », *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 50, n° 41, 2011, p. 9655-9659.
- GARIBOLDI P., JOMMI G. et VEROTTA L., « Secoiridoids from *Olea europaea* », *Phytochemistry*, vol. 25, n° 4, 1 janvier 1986, p. 865-869.
- GASKELL A. J. et JOULE J. A., « The zinc-acetic acid reduction of reserpine and other tetrahydro- $\beta$ -carboline alkaloids », *Tetrahedron*, vol. 24, n° 14, 1 janvier 1968, p. 5115-5122.
- GEERLINGS Arjan, IBAÑEZ Matias Martinez-Lozano, MEMELINK Johan, HEIJDEN Robert van der et VERPOORTE Robert, « Molecular Cloning and Analysis of Strictosidine  $\beta$ -d-Glucosidase, an Enzyme in Terpenoid Indole Alkaloid Biosynthesis in *Catharanthus roseus* », *Journal of Biological Chemistry*, vol. 275, n° 5, 2 avril 2000, American Society for Biochemistry and Molecular Biology, p. 3051-3056.
- GERASIMENKO Irina, SHELUDKO Yuri, MA Xueyan et STÖCKIGT Joachim, « Heterologous expression of a Rauwolfia cDNA encoding strictosidine glucosidase, a biosynthetic key to over 2000 monoterpenoid indole alkaloids », *European Journal of Biochemistry*, vol. 269, n° 8, 2002, p. 2204-2213.
- GIBSON Harry W., « Chemistry of formic acid and its simple derivatives », *Chemical Reviews*, vol. 69, n° 5, 1 octobre 1969, American Chemical Society, p. 673-692.
- GLINSKY-OLIVIER Nicolas et GUINCHARD Xavier, « Enantioselective Catalytic Methods for the Elaboration of Chiral Tetrahydro- $\beta$ -carbolines and Related Scaffolds », *Synthesis*, vol. 49, n° 12, juin 2017, p. 2605-2620.
- GORMAN Marvin, BURLINGAME A. L. et BIEMANN K., « Application of mass spectrometry to structure problems. The structure of quebrachidine », *Tetrahedron Letters*, vol. 4, n° 1, 1 janvier 1963, p. 39-46.
- GROUTAS William C. et FELKER David, « Synthetic Applications of Cyanotrimethylsilane, Iodotrimethylsilane, Azidotrimethylsilane, and Methylthiotrimethylsilane », *Synthesis*, vol. 1980, n° 11, 1980, p. 861-868.
- GROVER Rajesh K., SRIVASTVA Sudhir, KULSHRESHTHA D. K. et ROY Raja, « A new stereoisomer of stemmadenine alkaloid from *Tabernaemontana heyneana* », *Magnetic Resonance in Chemistry*, vol. 40, n° 7, 2002, p. 474-476.
- GUGGISBERG A., HESSE M., SCHMID H. et KARRER P., « Notiz über das Vorkommen von C-Mavacurin in der Wurzelrinde von *Strychnos nux-vomica* L. 59. Mitteilung über Calebassen-Alkaloide [1] », *Helvetica Chimica Acta*, vol. 49, n° 1, 1966, p. 1-4.

## Bibliographie

- GUINDA Ángeles, CASTELLANO José María, SANTOS-LOZANO José Manuel, DELGADO-HERVAS Teresa, GUTIERREZ-ADANEZ Pilar et RADA Mirela, « Determination of major bioactive compounds from olive leaf », *LWT - Food Science and Technology*, vol. 64, n° 1, 1 novembre 2015, p. 431-438.
- GUIRIMAND Grégory, COURDAVAULT Vincent, LANOUE Arnaud, MAHROUG Samira, GUIHUR Anthony, BLANC Nathalie, GIGLIOLI-GUIVARC'H Nathalie, ST-PIERRE Benoit et BURLAT Vincent, « Strictosidine activation in Apocynaceae: towards a “nuclear time bomb”? », *BMC Plant Biology*, vol. 10, n° 1, 19 août 2010, p. 182.
- GÜLCEMAL Derya, MASULLO Milena, ALANKUS-ÇALISKAN Ozgen, KARAYILDIRIM Tamer, ŞENOL Serdar G., PIACENTE Sonia et BEDIR Erdal, « Monoterpenoid glucoindole alkaloids and iridoids from *Pterocephalus pinardii* », *Magnetic Resonance in Chemistry*, vol. 48, n° 3, 2010, p. 239-243.
- HACHMEISTER Bernd, THIELKE Dietrich et WINTERFELDT Ekkehard, « Reaktionen an Indolderivaten, XXXI Stereoselektive Totalsynthesen des Geissoschizins », *Chemische Berichte*, vol. 109, n° 12, 1976, p. 3825-3836.
- HANESSIAN Stephen, MAINETTI Emily et LECOMTE Fabien, « Synthesis and Stereochemical Confirmation of the Secoiridoid Glucosides Nudiflosides D and A », *Organic Letters*, vol. 8, n° 18, 1 août 2006, p. 4047-4049.
- HEATHCOCK Clayton H., « The Enchanting Alkaloids of Yuzuriha », *Angewandte Chemie International Edition in English*, vol. 31, n° 6, juin 1992, p. 665-681.
- HENRY Thomas A., « 415. The alkaloids of *Picalima Klaineana*, pierre. Part II », *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, n° 0, 1 janvier 1932, The Royal Society of Chemistry, p. 2759-2768.
- HERBERT Richard B., « Structural and Biosynthetic Relationships », in *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, [s.l.] : John Wiley & Sons, Ltd, 1983, p. 1-46. URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9780470186954.ch1>. Consulté le 24 novembre 2020.
- HESSE M., PHILIPSBORN W. V., SCHUMANN D., SPITELLER G., SPITELLER-FRIEDMANN M., TAYLOR W. I., SCHMID H. et KARRER P., « Die Strukturen von C-Fluorocurin, C-Mavacurin und Pleiocarpamin. 57. Mitteilung über Curare-Alkaloide », *Helvetica Chimica Acta*, vol. 47, n° 3, 1 janvier 1964, p. 878-911.
- HESSE Manfred, PHILIPSBORN W., SCHUMANN D., SPITELLER G., SPITELLER-FRIEDMAN M., TAYLOR W. I., SCHMID H. et KARRER P., *Helvetica Chimica Acta*, vol. 47, 1964, p. 878.
- HINSHAW William B., LEVY Jean et LE MEN Jean, « Methylene-indolines, indolenines et indoleniniums-I. Action de reactifs reducteurs 1. Akuammicine : Correlation avec la geissoschizine », *Tetrahedron Letters*, vol. 12, n° 15, 1 janvier 1971, p. 995-998.
- HIRASAWA Yusuke, ARAI Hiroko, RAHMAN Abdul, KUSUMAWATI Idha, ZAINI Noor Cholies, SHIROTA Osamu et MORITA Hiroshi, « Voacalginines A–E, new indole alkaloids from *Voacanga grandifolia* », *Tetrahedron*, vol. 69, n° 51, 2013, p. 10869–10875.
- HUANG Xiong, LI Ying, SU Yanfang, CHAI Xin et YAN Shilun, « Monoterpene indole alkaloids and monoterpene diglycosides from the roots of *Triosteum pinnatifidum* », *Phytochemistry Letters*, vol. 7, 1 février 2014, p. 30-34.
- HUBERT Terrance D., EYMAN Darrell P. et WIEMER David F., « A convenient synthesis of bis(N-methylpiperazinyl)aluminum hydride: a reagent for the reduction of carboxylic acids to aldehydes », *The Journal of Organic Chemistry*, vol. 49, n° 12, 1 juin 1984, American Chemical Society, p. 2279-2281.
- HUMMEL Werner et KULA Maria-Regina, « Dehydrogenases for the synthesis of chiral compounds », in P. CHRISTEN et E. HOFMANN (dirs.), *EJB Reviews 1989*, Berlin, Heidelberg :

## Bibliographie

Springer, 1989 (EJB Reviews), p. 85-97. URL : [https://doi.org/10.1007/978-3-642-75189-9\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-642-75189-9_6). Consulté le 22 novembre 2020.

HUYETT Jennifer E., DOAN Peter E., GURBIEL Ryszard, HOUSEMAN Andrew L. P., SIVARAJA Mohanram, GOODIN David B. et HOFFMAN Brian M., « Compound ES of Cytochrome c Peroxidase Contains a Trp .pi.-Cation Radical: Characterization by Continuous Wave and Pulsed Q-Band External Nuclear Double Resonance Spectroscopy », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 117, n° 35, 1 septembre 1995, p. 9033-9041.

IOSUB Andrei V., MORAVCIK Štefan, WALLENTIN Carl-Johan et BERGMAN Joakim, « Nickel-Catalyzed Selective Reduction of Carboxylic Acids to Aldehydes », *Organic Letters*, vol. 21, n° 19, 4 octobre 2019, American Chemical Society, p. 7804-7808.

ITO Masayuki, CLARK Cameron W., MORTIMORE Michael, GOH Jane Betty et MARTIN Stephen F., « Biogenetically Inspired Approach to the Strychnos Alkaloids. Concise Syntheses of (±)-Akuammicine and (±)-Strychnine », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 123, n° 33, 1 août 2001, p. 8003-8010.

JACKSON A. H., NAIDOO B. et SMITH P., « Electrophilic substitution in indoles—IV: The cyclization of indolylbutanol to tetrahydrocarbazole », *Tetrahedron*, vol. 24, n° 19, 1 janvier 1968, p. 6119-6129.

JAMISON Christopher R., BADILLO Joseph J., LIPSHULTZ Jeffrey M., COMITO Robert J. et MACMILLAN David W. C., « Catalyst-controlled oligomerization for the collective synthesis of polypyrroloindoline natural products », *Nature Chemistry*, vol. 9, n° 12, décembre 2017, p. 1165-1169.

JANOT Maurice-Marie, « Sur la geissospermine », *Tetrahedron*, vol. 14, n° 1, 1 janvier 1961, p. 113-125.

JAPON-LUJAN R. et LUQUE DE CASTRO M. D., « Superheated liquid extraction of oleuropein and related biophenols from olive leaves », *Journal of Chromatography A*, vol. 1136, n° 2, 15 décembre 2006, p. 185-191.

JAPON-LUJAN R., LUQUE-RODRIGUEZ J. M. et LUQUE DE CASTRO M. D., « Multivariate optimisation of the microwave-assisted extraction of oleuropein and related biophenols from olive leaves », *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, vol. 385, n° 4, 1 juin 2006, p. 753-759.

JAPON-LUJAN R., LUQUE-RODRIGUEZ J. M. et LUQUE DE CASTRO M. D., « Dynamic ultrasound-assisted extraction of oleuropein and related biophenols from olive leaves », *Journal of Chromatography A*, vol. 1108, n° 1, 3 mars 2006, p. 76-82.

JARAMILLO Paula, DOMINGO Luis R., CHAMORRO Eduardo et PEREZ Patricia, « A further exploration of a nucleophilicity index based on the gas-phase ionization potentials », *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, vol. 865, n° 1, 30 septembre 2008, p. 68-72.

JARRET Maxime, TAP Aurélien, KOUKLOVSKY Cyrille, POUPON Erwan, EVANNO Laurent et VINCENT Guillaume, « Bioinspired Oxidative Cyclization of the Geissoschizine Skeleton for the Total Synthesis of (-)-17-nor-Excelsinidine », *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 57, n° 38, 2018, p. 12294-12298.

JARRET Maxime, TAP Aurélien, TURPIN Victor, DENIZOT Natacha, KOUKLOVSKY Cyrille, POUPON Erwan, EVANNO Laurent et VINCENT Guillaume, « Bioinspired Divergent Oxidative Cyclizations of Geissoschizine: Total Synthesis of (-)-17-nor-Excelsinidine, (+)-16-epi-Pleiocarpamine, (+)-16-Hydroxymethyl-Pleiocarpamine and (+)-Taberdivarine H », *European Journal of Organic Chemistry*, n/a. URL : <https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ejoc.202000962>. Consulté le 11 septembre 2020.

## Bibliographie

- JARRET Maxime, TURPIN Victor, TAP Aurélien, GALLARD Jean-François, KOUKLOVSKY Cyrille, POUPON Erwan, VINCENT Guillaume et EVANNO Laurent, « Bioinspired Oxidative Cyclization of the Geissoschizine Skeleton for Enantioselective Total Synthesis of Mavacuran Alkaloids », *Angewandte Chemie*, vol. 131, n° 29, 2019, p. 9966-9970.
- JEMAI Hedy, BOUAZIZ Mohamed, FKI Ines, EL FEKI Abdelfattah et SAYADI Sami, « Hypolipidemic and antioxidant activities of oleuropein and its hydrolysis derivative-rich extracts from Chemlali olive leaves », *Chemico-Biological Interactions*, vol. 176, n° 2, 25 novembre 2008, p. 88-98.
- JEMAI Hedy, EL FEKI Abdelfattah et SAYADI Sami, « Antidiabetic and Antioxidant Effects of Hydroxytyrosol and Oleuropein from Olive Leaves in Alloxan-Diabetic Rats », *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, vol. 57, n° 19, 14 octobre 2009, American Chemical Society, p. 8798-8804.
- JOULE J. A., MONTEIRO H., DURHAM L. J., GILBERT B. et DJERASSI Carl, « 886. Alkaloid studies. Part XLVIII. The structure of apparicine, a novel aspidosperma alkaloid », *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 1965, p. 4773-4780.
- JOULE J. A., OHASHI M., GILBERT B. et DJERASSI Carl, « Alkaloids studies—LIII: The structures of nine new alkaloids from *Aspidosperma dasycarpon* A. DC. », *Tetrahedron*, vol. 21, n° 7, 1 janvier 1965, p. 1717-1734.
- JOULE John A., « The Sarpagine-Ajmaline-Akuammiline Group », in *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, [s.l.] : John Wiley & Sons, Ltd, 1983, p. 201-264. URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9780470186954.ch5>. Consulté le 14 décembre 2020.
- KAM Toh-Seok et CHOO Yeun-Mun, « Venalstonine and dioxokopsan derivatives from *Kopsia fruticosa* », *Phytochemistry*, vol. 65, n° 14, 1 juillet 2004, titre du fascicule : *Reports on Structure Elucidation*, p. 2119-2122.
- KAM Toh-Seok, SIM Kooi-Mow, KOYANO Takashi et KOMIYAMA Kanki, « Leishmanicidal alkaloids from *Kopsia griffithii* », *Phytochemistry*, vol. 50, n° 1, 15 janvier 1999, p. 75-79.
- KAM Toh-Seok, TAN Shin-Jowl, NG Seik-Weng et KOMIYAMA Kanki, « Bipleiophylline, an Unprecedented Cytotoxic Bisindole Alkaloid Constituted from the Bridging of Two Indole Moieties by an Aromatic Spacer Unit », *Organic Letters*, vol. 10, n° 17, 4 septembre 2008, p. 3749-3752.
- KAMP Marc W. VAN DER et MULHOLLAND Adrian J., « Combined Quantum Mechanics/Molecular Mechanics (QM/MM) Methods in Computational Enzymology », *Biochemistry*, vol. 52, n° 16, 23 avril 2013, American Chemical Society, p. 2708-2728.
- KAMP Marc W. VAN DER, PERRUCCIO Francesca et MULHOLLAND Adrian J., « Ab initio QM/MM modelling of acetyl-CoA deprotonation in the enzyme citrate synthase », *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, vol. 26, n° 3, 1 octobre 2007, titre du fascicule : *Graham Richards 67th Birthday Honour issue*, p. 676-690.
- KAN Christiane, DEVERRE Jean-Robert, SEVENET Thierry, QUIRION Jean-Charles et HUSSON Henri-Philippe, « Indole Alkaloids from *Kopsia deverrei* », *Natural Product Letters*, vol. 7, n° 4, 1 décembre 1995, Taylor & Francis, p. 275-281.
- KAN-FAN Christiane et HUSSON Henri-Philippe, « Isolation and biomimetic conversion of 4,21-dehydrogeissoschizine », *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, vol. 0, n° 22, 1 janvier 1979, p. 1015-1016.
- KLAUSEN Rebekka S. et JACOBSEN Eric N., « Weak Brønsted Acid–Thiourea Co-catalysis: Enantioselective, Catalytic Protio-Pictet–Spengler Reactions », *Organic Letters*, vol. 11, n° 4, 19 février 2009, p. 887-890.

## Bibliographie

- KLAUSEN Rebekka S., KENNEDY C. Rose, HYDE Alan M. et JACOBSEN Eric N., « Chiral Thioureas Promote Enantioselective Pictet–Spengler Cyclization by Stabilizing Every Intermediate and Transition State in the Carboxylic Acid-Catalyzed Reaction », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 139, n° 35, 6 septembre 2017, p. 12299-12309.
- KONG Fandong, MA Qingyun, HUANG Shengzhuo, YANG Shuang, FU Linran, ZHOU Liman, DAI Haofu, YU Zhifang et ZHAO Youxing, « Tetracyclic indole alkaloids with antinematode activity from *Uncaria rhynchophylla* », *Natural Product Research*, vol. 31, n° 12, 18 juin 2017, Taylor & Francis, p. 1403-1408.
- KOOPMANS T., « Über die Zuordnung von Wellenfunktionen und Eigenwerten zu den Einzelnen Elektronen Eines Atoms », *Physica*, vol. 1, n° 1, 1 janvier 1934, p. 104-113.
- KRUEGEL Andrew C., UPRETY Rajendra, GRINNELL Steven G., LANGRECK Cory, PEKARSKAYA Elizabeth A., LE ROUZIC Valerie, ANSONOFF Michael, GASSAWAY Madalee M., PINTAR John E. et PASTERNAK Gavril W., « 7-Hydroxymitragynine is an active metabolite of mitragynine and a key mediator of its analgesic effects », *ACS central science*, vol. 5, n° 6, 2019, p. 992–1001.
- KUTCHAN Toni M., « Strictosidine: From alkaloid to enzyme to gene », *Phytochemistry*, vol. 32, n° 3, 1 février 1993, titre du fascicule : *The International Journal of Plant Biochemistry*, p. 493-506.
- LACHKAR David, DENIZOT Natacha, BERNADAT Guillaume, AHAMADA Kadiria, BENIDDIR Mehdi A., DUMONTET Vincent, GALLARD Jean-François, GUILLOT Régis, LEBLANC Karine et N'NANG Elvis Otogo, « Unified biomimetic assembly of voacalgine A and bipleiophylline via divergent oxidative couplings », *Nature Chemistry*, vol. 9, n° 8, 2017, p. 793.
- LADHAR F., DAMAK M., AHOND A., POUPAT C., POTIER P. et MORETTI Christian, « Contribution A L'étude des Tabernaemontanées Américaines. III. Alcaloides de *Anartia cf. meyeri* », *Journal of Natural Products*, vol. 44, n° 4, 1981, p. 459–465.
- LANE Clinton F., MYATT Hal L., DANIELS John et HOPPS Harvey B., « Organic synthesis using borane-methyl sulfide. II. Reduction of aromatic carboxylic acids in the presence of trimethyl borate », *The Journal of Organic Chemistry*, vol. 39, n° 20, octobre 1974, p. 3052-3054.
- LE MEN J. et TAYLOR W. I., « A uniform numbering system for indole alkaloids », *Experientia*, vol. 21, n° 9, septembre 1965, p. 508-510.
- LE MEN J. et TAYLOR W. I., « A uniform numbering system for indole alkaloids », *Experientia*, vol. 21, n° 9, septembre 1965, p. 508-510.
- LEMOINE Hugues, *Les sécoiridoïdes d'Olea europaea et du Lonicera tatarica : matières premières destinées à la conception de nouveaux synthons chiraux pour la synthèse de composés biologiquement actifs et outils pour le développement de nouvelles méthodes d'extraction et de synthèse*, phdthesis, Université René Descartes - Paris V, [s.l.], 30 novembre 2012. URL : <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00923156>. Consulté le 14 novembre 2020.
- LEONARD Nelson J. et SAUERS Ronald R., « Unsaturated Amines. XI. The Course of Formic Acid Reduction of Enamines », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 79, n° 23, 1 décembre 1957, p. 6210-6214.
- LEONOV Artem I., TIMOFEEVA Daria S., OFIAL Armin R. et MAYR Herbert, « Metal Enolates – Enamines – Enol Ethers: How Do Enolate Equivalents Differ in Nucleophilic Reactivity? », *Synthesis*, vol. 51, n° 05, mars 2019, Georg Thieme Verlag, p. 1157-1170.
- LI Chen, ZHENG Yuanyuan, WANG Xiaofei, FENG Shilan et DI Duolong, « Simultaneous separation and purification of flavonoids and oleuropein from *Olea europaea* L. (olive) leaves using macroporous resin », *Journal of the Science of Food and Agriculture*, vol. 91, n° 15, 2011, p. 2826-2834.

## Bibliographie

- LI Lei, AIBIBULA Paruke, JIA Qianlan et JIA Yanxing, « Total Syntheses of Naucleamides A–C and E, Geissoschizine, Geissoschizol, ( *E* )-Isositsirikine, and 16- *epi* -( *E* )-Isositsirikine », *Organic Letters*, vol. 19, n° 10, 19 mai 2017, p. 2642-2645.
- LORENCE Argelia et NESSLER Craig L., « Camptothecin, over four decades of surprising findings », *Phytochemistry*, vol. 65, n° 20, 2004, p. 2735–2749.
- LOUNASMAA Mauri et HANHINEN Pirjo, « Conformational Study of Geissoschizine Isomers and Their Model Compounds », *HETEROCYCLES*, vol. 51, n° 3, 1999, p. 649.
- LOUNASMAA Mauri, JOKELA Reija, ANTTILA Ulla, HANHINEN Pirjo et LAINE Christiane, « Short synthetic route to (±)-geissoschizine », *Tetrahedron*, vol. 52, n° 19, 6 mai 1996, p. 6803-6810.
- LOUNASMAA Mauri, JOKELA Reija, HANHINEN Pirjo et ANTTILA Ulla, « Synthesis of (±)-Cathenamine and (±)-19-Epicathenamine, Isolated as Their C-21a-Cyano Derivatives », *HETEROCYCLES*, vol. 45, n° 4, 1997, p. 779.
- LOUNASMAA Mauri, JOKELA Reija, MIETTINEN Jari et HALONEN Minna, « New, Short Synthesis of (±)-Geissoschizine », *HETEROCYCLES*, vol. 34, n° 8, 1992, p. 1497.
- LUKASIEWICZ A., « A study of the mechanism of certain chemical reactions—I: The mechanism of the leuckart-wallach reaction and of the reduction of schiff bases by formic acid », *Tetrahedron*, vol. 19, n° 11, 1 janvier 1963, p. 1789-1799.
- LUQUE DE CASTRO M. D. et JAPON-LUJAN R., « State-of-the-art and trends in the analysis of oleuropein and derivatives », *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, vol. 25, n° 5, 1 mai 2006, p. 501-510.
- MARESH Justin J., GIDDINGS Lesley-Ann, FRIEDRICH Anne, LORIS Elke A., PANJIKAR Santosh, TROUT Bernhardt L., STÖCKIGT Joachim, PETERS Baron et O'CONNOR Sarah E., « Strictosidine Synthase: Mechanism of a Pictet–Spengler Catalyzing Enzyme », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 130, n° 2, 1 janvier 2008, American Chemical Society, p. 710-723.
- MARINI-BETTOLO G. B. et BISSET N. G., « Chemical studies on the alkaloids of American *Strychnos* species », *Lloydia*, vol. 35, 1972, p. 195.
- MARTIN Stephen F., BENAGE Brigitte. et HUNTER James E., « A concise strategy for the syntheses of indole alkaloids of the heteroyohimboïd and corynantheïd families. Total syntheses of (+-)-tetrahydroalstonine, (+-)-cathenamine and (+-)-geissoschizine », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 110, n° 17, août 1988, p. 5925-5927.
- MARTIN Stephen F., CHEN Kevin X. et EARY C. Todd, « An Enantioselective Total Synthesis of (+)-Geissoschizine », *Organic Letters*, vol. 1, n° 1, 1 juillet 1999, p. 79-82.
- MARTIN Stephen F., CLARK Cameron W., ITO Masayuki et MORTIMORE Michael, « A Biomimetic Approach to the Strychnos Alkaloids. A Novel, Concise Synthesis of (±)-Akuammicine and a Route to (±)-Strychnine », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 118, n° 40, 1 janvier 1996, p. 9804-9805.
- MARTIN Stephen F., HUNTER James E., BENAGE Brigitte, GERACI Leo S. et MORTIMORE Michael, « Unified strategy for synthesis of indole and 2-oxindole alkaloids », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 113, n° 16, juillet 1991, p. 6161-6171.
- MATTS P. J., WHITE G. F. et PAYNE W. J., « Purification and characterization of the short-chain alkylsulphatase of coryneform B1a », *Biochemical Journal*, vol. 304, n° 3, 15 décembre 1994, Portland Press, p. 937-943.
- MAUPERIN Pierre, LEVY Jean et LE MEN Jean, « Methylene-indolines, indolenines et indoleniniums-II. (1) Action de réactifs réducteurs 2. Tabersonine : Relations avec la vincamine. », *Tetrahedron Letters*, vol. 12, n° 15, 1 janvier 1971, p. 999-1002.
- MIETTINEN Karel, DONG Lemeng, NAVROT Nicolas, SCHNEIDER Thomas, BURLAT Vincent, POLLIÉR Jacob, WOITTEZ Lotte, KROL Sander van der, LUGAN Raphaël, ILC Tina, VERPOORTE Robert,



## Bibliographie

- OKSMAN-CALDENTY Kirsi-Marja, MARTINOIA Enrico, BOUWMEESTER Harro, GOOSSENS Alain, MEMELINK Johan et WERCK-REICHHART Danièle, « The seco-iridoid pathway from *Catharanthus roseus* », *Nature Communications*, vol. 5, 7 avril 2014, p. 3606.
- MOODY Peter C. E. et RAVEN Emma L., « The Nature and Reactivity of Ferryl Heme in Compounds I and II », *Accounts of Chemical Research*, vol. 51, n° 2, 20 février 2018, p. 427-435.
- MOVASSAGHI Mohammad et SCHMIDT Michael A., « Concise Total Synthesis of (-)-Calycanthine, (+)-Chimonanthine, and (+)-Folicanthine », *Angewandte Chemie*, vol. 119, n° 20, 2007, p. 3799-3802.
- MURAKI Masayoshi et MUKAIYAMA Teruaki, « Aminoaluminum hydride as new reducing agents. i. selective reduction of carboxylic acids to aldehydes », *Chemistry Letters*, vol. 3, n° 12, 5 décembre 1974, The Chemical Society of Japan, p. 1447-1450.
- NAGUBANDI Sreeramulu et FODOR G., « The mechanism of the bischler-napieralski reaction », *Journal of Heterocyclic Chemistry*, vol. 17, n° 7, 1980, p. 1457-1463.
- NALEINI Nasim, RAHIMI Masoud et HEYDARI Rouhollah, « Oleuropein extraction using microfluidic system », *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification*, vol. 92, 1 juin 2015, p. 1-6.
- NAMJOSHI Ojas A. et COOK James M., « Sarpagine and Related Alkaloids », in *The Alkaloids: Chemistry and Biology*, [s.l.] : Elsevier, 2016 (vol. 76), p. 63-169. URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1099483115000231>. Consulté le 22 septembre 2020.
- NDONGO Joseph Thierry, MBING Joséphine Ngo, TALA Michel Feussi, MONTEILLIER Aymeric, PEGNYEMB Dieudonné Emmanuel, CUENDET Muriel et LAATSCH Hartmut, « Indoline alkaloids from *Tabernaemontana contorta* with cancer chemopreventive activity », *Phytochemistry*, vol. 144, 1 décembre 2017, p. 189-196.
- O'CONNOR Sarah E. et MARESH Justin J., « Chemistry and biology of monoterpene indole alkaloid biosynthesis », *Natural product reports*, vol. 23, n° 4, 2006, p. 532-547.
- OHIRI F. C., VERPOORTE R. et SVENDSEN A. Baerheim, « The African strychnos species and their alkaloids: A review », *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 9, n° 2, 1 décembre 1983, p. 167-223.
- OIKAWA Yuji, YOSHIOKA Tadao et YONEMITSU Osamu, « Specific removal of o-methoxybenzyl protection by DDQ oxidation. », *Tetrahedron Letters*, vol. 23, n° 8, 1 janvier 1982, p. 885-888.
- OISHI T., NAGAI M. et BAN Y., « The reactions of activated amides. Part (II). A new synthetic route to  $\beta\beta$ -disubstituted indoline derivatives. », *Tetrahedron Letters*, vol. 9, n° 4, 1 janvier 1968, p. 491-495.
- OLAH George A. et NARANG Subhash C., « Iodotrimethylsilane—a versatile synthetic reagent », *Tetrahedron*, vol. 38, n° 15, 1 janvier 1982, p. 2225-2277.
- O'RELL Dennis D., LEE Fred GH et BOEKELHEIDE V., « Calabash curare alkaloids. Synthetic study in the C-fluorocurine-mavacurine series », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 94, n° 9, 1972, p. 3205-3212.
- OVERMAN Larry E. et ROBICHAUD Albert J., « Total syntheses of (+)-geissoschizine, (.+-.)-geissoschizine, and (.+-.)-(Z)-isositsirikine. Stereocontrolled synthesis of exocyclic double bonds by stereospecific iminium ion-vinylsilane cyclizations », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 111, n° 1, janvier 1989, p. 300-308.
- OWELLEN Richard J., OWENS JR Albert H. et DONIGIAN Douglas W., « The binding of vincristine, vinblastine and colchicine to tubulin », *Biochemical and biophysical research communications*, vol. 47, n° 4, 1972, p. 685-691.

## Bibliographie

- PADDON C. J., WESTFALL P. J., PITERA D. J., BENJAMIN K., FISHER K., MCPHEE D., LEAVELL M. D., TAI A., MAIN A., ENG D., POLICHUK D. R., TEOH K. H., REED D. W., TREYNOR T., LENIHAN J., JIANG H., FLECK M., BAJAD S., DANG G., DENGROVE D., DIOLA D., DORIN G., ELLENS K. W., FICKES S., GALAZZO J., GAUCHER S. P., GEISTLINGER T., HENRY R., HEPP M., HORNING T., IQBAL T., KIZER L., LIEU B., MELIS D., MOSS N., REGENTIN R., SECREST S., TSURUTA H., VAZQUEZ R., WESTBLADE L. F., XU L., YU M., ZHANG Y., ZHAO L., LIEVENSE J., COVELLO P. S., KEASLING J. D., REILING K. K., RENNINGER N. S. et NEWMAN J. D., « High-level semi-synthetic production of the potent antimalarial artemisinin », *Nature*, vol. 496, n° 7446, avril 2013, p. 528-532.
- PARR Robert G., « Density Functional Theory of Atoms and Molecules », in Kenichi FUKUI et Bernard PULLMAN (dirs.), *Horizons of Quantum Chemistry*, Dordrecht, Springer Netherlands, 1980 (Académie Internationale Des Sciences Moléculaires Quantiques / International Academy of Quantum Molecular Science), p. 5-15.
- PARR Robert G. et PEARSON Ralph G., « Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 105, n° 26, 1 décembre 1983, American Chemical Society, p. 7512-7516.
- PARR Robert G., SZENTPÁLY László v. et LIU Shubin, « Electrophilicity Index », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 121, n° 9, 1 mars 1999, American Chemical Society, p. 1922-1924.
- PATTHY-LUKATS Ágnes, KAROLYHAZY László, SZABO László F. et PODANYI Benjamin, « First Direct and Detailed Stereochemical Analysis of Strictosidine », *Journal of Natural Products*, vol. 60, n° 2, février 1997, p. 69-75.
- PATTHY-LUKATS Ágnes, KOCSIS Ákos, SZABO László F. et PODANYI B., « Configurative Correlation and Conformational Analysis of Strictosidine and Vincoside Derivatives », *Journal of Natural Products*, vol. 62, n° 11, 1 novembre 1999, p. 1492-1499.
- PICTET Amé et SPENGLER Theod., « Über die Bildung von Isochinolin-derivaten durch Einwirkung von Methylal auf Phenyl-äthylamin, Phenyl-alanin und Tyrosin », *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, vol. 44, n° 3, 1911, p. 2030-2036.
- POEGGELER B., REITER R. J., HARDELAND R., TAN D.-X. et BARLOW-WALDEN L. R., « Melatonin and structurally-related, endogenous indoles act as potent electron donors and radical scavengers in vitro », *Redox Report*, vol. 2, n° 3, 1 juin 1996, Taylor & Francis, p. 179-184.
- PONGLUX Dhavadee, WONGSERIPATANA Sumphan, TAKAYAMA Hiromitsu, KIKUCHI Masae, KURIHARA Mika, KITAJIMA Mariko, AIMI Norio et SAKAI Shin-ichiro, « A New Indole Alkaloid, 7  $\alpha$ -Hydroxy-7H-mitragynine, from *Mitragyna speciosa* in Thailand », *Planta Medica*, vol. 60, n° 6, 13 mars 1994, Georg Thieme Verlag Stuttgart, p. 580-581.
- PROCOPIO Antonio, ALCARO Stefano, NARDI Monica, OLIVERIO Manuela, ORTUSO Francesco, SACCHETTA Paolo, PIERAGOSTINO Damiana et SINDONA Giovanni, « Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Modeling of Oleuropein and Its Semisynthetic Derivatives as Cyclooxygenase Inhibitors », *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, vol. 57, n° 23, 9 décembre 2009, American Chemical Society, p. 11161-11167.
- QU Yang, EASSON Michael E. A. M., SIMIONESCU Razvan, HAJICEK Josef, THAMM Antje M. K., SALIM Vonny et LUCA Vincenzo De, « Solution of the multistep pathway for assembly of corynanthean, strychnos, iboga, and aspidosperma monoterpenoid indole alkaloids from 19E-geissoschizine », *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 115, n° 12, 20 mars 2018, National Academy of Sciences, p. 3180-3185.
- QU Yang, THAMM Antje M. K., CZERWINSKI Matthew, MASADA Sayaka, KIM Kyung Hee, JONES Graham, LIANG Ping et DE LUCA Vincenzo, « Geissoschizine synthase controls flux in the

## Bibliographie

- formation of monoterpene indole alkaloids in a *Catharanthus roseus* mutant », *Planta*, vol. 247, n° 3, mars 2018, p. 625-634.
- QURESHI A. A. et SCOTT A. I., « Biogenetic-type synthesis of Iboga alkaloids: (±)-catharanthine », *Chemical Communications (London)*, n° 16, 1 janvier 1968, The Royal Society of Chemistry, p. 947-948.
- RADZICKA A. et WOLFENDEN R., « A proficient enzyme », *Science*, vol. 267, n° 5194, 6 janvier 1995, American Association for the Advancement of Science, p. 90-93.
- RAHMANIAN Neda, JAFARI Seid Mahdi et WANI Touseef Ahmed, « Bioactive profile, dehydration, extraction and application of the bioactive components of olive leaves », *Trends in Food Science & Technology*, vol. 42, n° 2, 1 avril 2015, p. 150-172.
- RANALLI Alfonso, CONTENTO Stefania, LUCERA Lucia, DI FEBBO Moira, MARCHEGIANI Donato et DI FONZO Vittoria, « Factors Affecting the Contents of Iridoid Oleuropein in Olive Leaves (*Olea europaea* L.) », *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, vol. 54, n° 2, 1 janvier 2006, American Chemical Society, p. 434-440.
- RAPOPORT Henry, WINDGASSEN Richard J., HUGHES Neil A. et ONAK Thomas P., « Alkaloids of *Geissospermum vellosii*. Further Studies on Geissospermine and the Structures of the Indolic Cleavage Products, Geissoschizine<sup>1</sup> and Apogeissoschizine », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 82, n° 16, 1 août 1960, American Chemical Society, p. 4404-4414.
- R. DOMINGO Luis, « A new C–C bond formation model based on the quantum chemical topology of electron density », *RSC Advances*, vol. 4, n° 61, 2014, Royal Society of Chemistry, p. 32415-32428.
- R. DOMINGO Luis, PEREZ Patricia et A. SAEZ José, « Understanding the local reactivity in polar organic reactions through electrophilic and nucleophilic Parr functions », *RSC Advances*, vol. 3, n° 5, 2013, Royal Society of Chemistry, p. 1486-1494.
- REN Weiwu, TAPPIN Nicholas, WANG Qian et ZHU Jieping, « Synthetic Study towards Strictamine: The Oxidative Coupling Approach », *Synlett*, vol. 24, n° 15, septembre 2013, p. 1941-1944.
- R. GEDGE David, PATTENDEN Gerald et G. SMITH Anthony, « New syntheses of pulvinic acids via reformatsky-type reactions with aryl-methoxymaleic anhydrides », *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, vol. 0, n° 0, 1986, Royal Society of Chemistry, p. 2127-2131.
- RICHTER Jeremy M., WHITEFIELD Brandon W., MAIMONE Thomas J., LIN David W., CASTROVIEJO M. Pilar et BARAN Phil S., « Scope and Mechanism of Direct Indole and Pyrrole Couplings Adjacent to Carbonyl Compounds: Total Synthesis of Acremoauxin A and Oxazinin 3 », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 129, n° 42, octobre 2007, p. 12857-12869.
- ROJA G. et HEBLE M. R., « The quinoline alkaloids camptothecin and 9-methoxycamptothecin from tissue cultures and mature trees of *Nothapodytes foetida* », *Phytochemistry*, vol. 36, n° 1, 1994, p. 65–66.
- RUEFFER Martina, KAN-FAN Christiane, HUSSON Henri-Phillipe, STÖCKIGT Joachim et ZENK Meinhart H., « 4,21-Dehydrogeissoschizine, an intermediate in heteroyohimbine alkaloid biosynthesis », *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, n° 22, 1 janvier 1979, p. 1016-1018.
- SAKAI Shin-ichiro et SHINMA Nobuo, « Transformation of indole alkaloids. V. Synthesis of C-mavacurine type indole alkaloid, 16-epipleiocarpamine », *Yakugaku Zasshi*, vol. 98, n° 7, 1978, p. 950-964.
- SAKAI Shin-ichiro et SHINMA Nobuo, « Transformation of Indole Alkaloids. The Chemical Transformation of Corynantheine Type Alkaloids to C-Mavacurine Type Alkaloids », *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, vol. 22, n° 12, 1974, p. 3013–3016.

## Bibliographie

- SAKAMOTO Jukiya, UMEDA Yuhei, RAKUMITSU Kenta, SUMIMOTO Michinori et ISHIKAWA Hayato, « Total Syntheses of (-)-Strictosidine and Related Indole Alkaloid Glycosides », *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 59, n° 32, 2020, p. 13414-13422.
- SATO Fumie, JINBO Takamasa et SATO Masao, « The Reduction of Carboxylic Acids to Aldehydes by Dichlorobis[ $\pi$ -cyclopentadienyl]titanium-Catalyzed Grignard Reactions », *Synthesis*, vol. 1981, n° 11, 1981, p. 871-871.
- SATO Keigo, KOGURE Noriyuki, KITAJIMA Mariko et TAKAYAMA Hiromitsu, « Total Syntheses of Pleiocarpamine, Normavacurine, and C-Mavacurine », *Organic Letters*, vol. 21, n° 9, 3 mai 2019, American Chemical Society, p. 3342-3345.
- SATO Keigo, KOGURE Noriyuki, KITAJIMA Mariko et TAKAYAMA Hiromitsu, « Total Syntheses of Pleiocarpamine, Normavacurine, and C-Mavacurine », *Organic Letters*, 18 avril 2019, acs.orglett.9b01084.
- SATO Keigo, KOGURE Noriyuki, KITAJIMA Mariko et TAKAYAMA Hiromitsu, « Total syntheses of pleiocarpamine, normavacurine, and C-mavacurine », *Organic letters*, vol. 21, n° 9, 2019, p. 3342–3345.
- SAXTON J. Edwin, *Indoles, Part 4: The Monoterpenoid Indole Alkaloids*, [s.l.] : John Wiley & Sons, 15 septembre 2009, page 338.
- SCOTT A. I., MCCAPRA Frank. et HALL E. S., « Chimonanthine. A One-Step Synthesis and Biosynthetic Model », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 86, n° 2, 1 janvier 1964, American Chemical Society, p. 302-303.
- SCOTT Alastair I., CHERRY P. C. et QURESHI Asaf Ali, « Mechanism of indole alkaloid biosynthesis. The Corynanthe-Strychnos relationship », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 91, n° 17, 1 août 1969, American Chemical Society, p. 4932-4933.
- SCOTT Alastair I. et QURESHI Asaf A., « Biogenesis of Strychnos, Aspidosperma, and Iboga alkaloids. Structure and reactions of preakuammicine », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 91, n° 21, 1 octobre 1969, p. 5874-5876.
- SENN Hans Martin et THIEL Walter, « QM/MM Methods for Biomolecular Systems », *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 48, n° 7, 2009, p. 1198-1229.
- SENN Hans Martin et THIEL Walter, « QM/MM studies of enzymes », *Current Opinion in Chemical Biology*, vol. 11, n° 2, 1 avril 2007, titre du fascicule : *Bioinorganic chemistry / Biocatalysis and biotransformation*, p. 182-187.
- SHAIK Sason, COHEN Shimrit, WANG Yong, CHEN Hui, KUMAR Devesh et THIEL Walter, « P450 Enzymes: Their Structure, Reactivity, and Selectivity—Modeled by QM/MM Calculations », *Chemical Reviews*, vol. 110, n° 2, 10 février 2010, American Chemical Society, p. 949-1017.
- SHENDE Vikram Vijay, KHATRI Yogan, NEWMISTER Sean A., SANDERS Jacob, LINDOVSKA Petra, YU Fengan, DOYON Tyler, KIM Justin, HOUK K. N., MOVASSAGHI Mohammad et SHERMAN David H., « Structure and Function of NzeB, a Versatile C–C and C–N Bond Forming Diketopiperazine Dimerase », *Journal of the American Chemical Society*, 12 août 2020, American Chemical Society. world. URL : <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/jacs.0c06312>. Consulté le 20 août 2020.
- SIVARAJA M, GOODIN D., SMITH M et HOFFMAN B., « Identification by ENDOR of Trp191 as the free-radical site in cytochrome c peroxidase compound ES », *Science*, vol. 245, n° 4919, 18 août 1989, p. 738-740.
- SOMERS K. R. F., KRYACHKO E. S. et CEULEMANS A., « Theoretical study of indole: protonation, indolyl radical, tautomers of indole, and its interaction with water », *Chemical Physics*, vol. 301, n° 1, 31 mai 2004, p. 61-79.

## Bibliographie

- STAMATOPOULOS Konstantinos, KATSOYANNOS Evangelos, CHATZILAZAROU Arhontoula et KONTELES Spyros J., « Improvement of oleuropein extractability by optimising steam blanching process as pre-treatment of olive leaf extraction via response surface methodology », *Food Chemistry*, vol. 133, n° 2, 15 juillet 2012, p. 344-351.
- STAVRINIDES Anna, TATSIS Evangelos C., FOUREAU Emilien, CAPUTI Lorenzo, KELLNER Franziska, COURDAVAULT Vincent et O'CONNOR Sarah E., « Unlocking the Diversity of Alkaloids in *Catharanthus roseus*: Nuclear Localization Suggests Metabolic Channeling in Secondary Metabolism », *Chemistry & Biology*, vol. 22, n° 3, mars 2015, p. 336-341.
- STÖCKIGT J. et ZENK M. H., « Strictosidine (isovincoside): the key intermediate in the biosynthesis of monoterpene indole alkaloids », *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, n° 18, 1 janvier 1977, The Royal Society of Chemistry, p. 646-648.
- STÖCKIGT J. et ZENK M. H., « Isovincoside (strictosidine), the key intermediate in the enzymatic formation of indole alkaloids », *FEBS Letters*, vol. 79, n° 2, 1977, p. 233-237.
- STÖCKIGT Joachim, « Enzymatic formation of intermediates in the biosynthesis of ajmalicine: Strictosidine and cathenamine », *Phytochemistry*, vol. 18, n° 6, 1 janvier 1979, p. 965-971.
- STÖCKIGT Joachim, ANTONCHICK Andrey P., WU Fangrui et WALDMANN Herbert, « The Pictet–Spengler Reaction in Nature and in Organic Chemistry », *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 50, n° 37, 5 septembre 2011, p. 8538-8564.
- ST-PIERRE Benoit, BESSEAU Sébastien, CLASTRE Marc, COURDAVAULT Vincent, COURTOIS Martine, CRECHE Joel, DUCOS Eric, BERNONVILLE Thomas Dugé DE, DUTILLEUL Christelle, GLEVAREC Gaëlle, IMBAULT Nadine, LANOUE Arnaud, OUDIN Audrey, PAPON Nicolas, PICHON Olivier et GIGLIOLI-GUIVARCH Nathalie, « Deciphering the Evolution, Cell Biology and Regulation of Monoterpene Indole Alkaloids », in *Advances in Botanical Research*, [s.l.] : Elsevier, 2013 (vol. 68), p. 73-109. URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780124080614000031>. Consulté le 22 septembre 2020.
- SUBRAMANIAM G., HIRAKU Osamu, HAYASHI Masahiko, KOYANO Takashi, KOMIYAMA Kanki et KAM Toh-Seok, « Biologically Active Aspidofractinine Alkaloids from *Kopsia singaporensis* », *Journal of Natural Products*, vol. 71, n° 1, 1 janvier 2008, p. 53-57.
- SUBRAMANIAM G., HIRAKU Osamu, HAYASHI Masahiko, KOYANO Takashi, KOMIYAMA Kanki et KAM Toh-Seok, « Biologically Active Aspidofractinine, Rhazinilam, Akuammiline, and Vincorine Alkaloids from *Kopsia* », *Journal of Natural Products*, vol. 70, n° 11, 1 novembre 2007, American Chemical Society, p. 1783-1789.
- SZABO László F., « Rigorous Biogenetic Network for a Group of Indole Alkaloids Derived from Strictosidine », *Molecules*, vol. 13, n° 8, 27 août 2008, p. 1875-1896.
- SZABO László F., « Rigorous biogenetic network for a group of indole alkaloids derived from strictosidine », *Molecules*, vol. 13, n° 8, 2008, p. 1875-1896.
- SZABO László F., « Molecular interrelations in the Melodinus alkaloids », *Arkivoc*, 2007, p. 11.
- TAKAYAMA Hiromitsu, WATANABE Fumio, KITAJIMA Mariko et AIMI Norio, « A radical cyclization strategy for the concise total synthesis of (±)-geissoschizine », *Tetrahedron Letters*, vol. 38, n° 30, 28 juillet 1997, p. 5307-5310.
- TAKAYAMA Hiromitsu, WATANABE Toshiyuki, SEKI Hiroko, AIMI Norio et SAKAI Shin-ichiro, « Geissoschizine revisited - definite proof of its stereostructure. », *Tetrahedron Letters*, vol. 33, n° 45, 3 novembre 1992, titre du fascicule : *The International Journal for the Rapid Publication of Preliminary*, p. 6831-6834.
- TAN Shin-Jowl, CHOO Yeun-Mun, THOMAS Noel F., ROBINSON Ward T., KOMIYAMA Kanki et KAM Toh-Seok, « Unusual indole alkaloid–pyrrole, –pyrone, and –carbamic acid adducts from *Alstonia angustifolia* », *Tetrahedron*, vol. 66, n° 39, septembre 2010, p. 7799-7806.

## Bibliographie

- TAN Shin-Jowl, LIM Jun-Lee, LOW Yun-Yee, SIM Kae-Shin, LIM Siew-Huah et KAM Toh-Seok, « Oxidized Derivatives of Macroline, Sarpagine, and Pleiocarpamine Alkaloids from *Alstonia angustifolia* », *Journal of Natural Products*, vol. 77, n° 9, 26 septembre 2014, p. 2068-2080.
- TATSIS Evangelos C., CARQUEJEIRO Inês, BERNONVILLE Thomas Dugé de, FRANKE Jakob, DANG Thu-Thuy T., OUDIN Audrey, LANOUE Arnaud, LAFONTAINE Florent, STAVRINIDES Anna K., CLASTRE Marc, COURDAVAULT Vincent et O'CONNOR Sarah E., « A three enzyme system to generate the Strychnos alkaloid scaffold from a central biosynthetic intermediate », *Nature Communications*, vol. 8, n° 1, 22 août 2017, p. 316.
- TENG Mingxing, ZI Weiwei et MA Dawei, « Total Synthesis of the Monoterpenoid Indole Alkaloid (±)-Aspidophylline A », *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 53, n° 7, 10 février 2014, p. 1814-1817.
- THE ANGIOSPERM PHYLOGENY GROUP, CHASE M. W., CHRISTENHUSZ M. J. M., FAY M. F., BYNG J. W., JUDD W. S., SOLTIS D. E., MABBERLEY D. J., SENNIKOV A. N., SOLTIS P. S. et STEVENS P. F., « An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG IV », *Botanical Journal of the Linnean Society*, vol. 181, n° 1, 1 mai 2016, p. 1-20.
- THOMAS Craig J., RAHIER Nicolas J. et HECHT Sidney M., « Camptothecin: current perspectives », *Bioorganic & medicinal chemistry*, vol. 12, n° 7, 2004, p. 1585-1604.
- TIETZE Lutz-F., « Secologanin, a Biogenetic Key Compound—Synthesis and Biogenesis of the Iridoid and Secoiridoid Glycosides », *Angewandte Chemie International Edition in English*, vol. 22, n° 11, 1983, p. 828-841.
- TITS M., FRANZ M., TAVERNIER D. et ANGENOT L., « Les alcaloïdes quaternaires majoritaires du *Strychnos variabilis* du Zaïre », *Planta Medica*, vol. 42, n° 08, août 1981, p. 371-374.
- TREIMER Johannes F. et ZENK Meinhart H., « Purification and Properties of Strictosidine Synthase, the Key Enzyme in Indole Alkaloid Formation », *European Journal of Biochemistry*, vol. 101, n° 1, 1979, p. 225-233.
- TURJANSKI Adrián G., ROSENSTEIN Ruth E. et ESTRIN Darío A., « Reactions of Melatonin and Related Indoles with Free Radicals: A Computational Study », *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 41, n° 19, 1 septembre 1998, p. 3684-3689.
- TURPIN Victor, POUPON Erwan, JULLIAN Jean-Christophe et EVANNO Laurent, « Biosynthetically Relevant Reactivity of Polyneuridine Aldehyde », *European Journal of Organic Chemistry*, vol. 2020, n° 45, 2020, p. 6989-6991.
- VAN TAMELEN Eugene E. et OLIVER L. K., « Biogenetic-type total synthesis of ajmaline », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 92, n° 7, 1 avril 1970, American Chemical Society, p. 2136-2137.
- WACHSMUTH Oliver et MATUSCH Rudolf, « Anhydronium bases from *Rauvolfia serpentina* », *Phytochemistry*, vol. 61, n° 6, 1 novembre 2002, p. 705-709.
- WALDEN Susan E. et WHEELER Ralph A., « First Evidence of Anchimeric Spin Delocalization in Tryptophan Radical Cation<sup>1</sup> », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 119, n° 13, 1 avril 1997, American Chemical Society, p. 3175-3176.
- WALDEN Susan E. et WHEELER Ralph A., « Distinguishing Features of Indolyl Radical and Radical Cation: Implications for Tryptophan Radical Studies », *The Journal of Physical Chemistry*, vol. 100, n° 5, 1 janvier 1996, p. 1530-1535.
- WENKERT Ernest, GUO Ming, PESTCHANKER Mauricio J., SHI Yao Jun et VANKAR Yashwant D., « Preparation and H(3) isomerization of C(15)-substituted deplancheine derivatives. Synthesis of geissoschizol and geissoschizine », *The Journal of Organic Chemistry*, vol. 54, n° 5, mars 1989, p. 1166-1174.

## Bibliographie

- WENKERT Ernest, VANKAR Yashwant D. et YADAV Jhillu S., « Short syntheses of hirsutine and geissoschizine », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 102, n° 27, décembre 1980, p. 7971-7972.
- WENKERT Ernest et WICKBERG Börje, « General Methods of Synthesis of Indole Alkaloids. IV. A Synthesis of dl-Eburnamonine<sup>1,2</sup> », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 87, n° 7, 1 avril 1965, p. 1580-1589.
- WENKERT Ernest et WICKBERG Borje, « General Methods of Synthesis of Indole Alkaloids. IV. A Synthesis of dl-Eburnarnonine », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 87, n° 7, 1965, p. 1580-1589.
- WHITE G. F., DODGSON K. S., DAVIES I., MATTS P. J., SHAPLEIGH J. P. et PAYNE W. J., « Bacterial utilisation of short-chain primary alkyl sulphate esters », *FEMS Microbiology Letters*, vol. 40, n° 2-3, 1 février 1987, Oxford Academic, p. 173-177.
- WOODWARD R. B., « THE MECHANISM OF THE DIELS-ALDER REACTION », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 64, n° 12, 1 décembre 1942, American Chemical Society, p. 3058-3059.
- WOODWARD R. B., YANG N. C., KATZ T. J., CLARK V. M., HARLEY-MASON J., INGLEBY R. F. J. et SHEPPARD N., « Calycanthine: The Structure of the Alkaloid and its Degradation Product, Calycanine », *Proceedings of the Chemical Society*, February, 1 janvier 1960, The Royal Society of Chemistry, p. 76-78.
- WU Fangrui, KERCMAR Petra, ZHANG Chenggui et STÖCKIGT Joachim, « Chapter One - Sarpagan-Ajmalan-Type Indoles: Biosynthesis, Structural Biology, and Chemo-Enzymatic Significance », in Hans-Joachim KNÖLKER (dir.), *The Alkaloids: Chemistry and Biology*, [s.l.] : Academic Press, 1 janvier 2016 (vol. 76), p. 1-61. URL : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1099483115000255>. Consulté le 22 juillet 2020.
- XU Qiongfeng, CHENG Bin, YE Xinshan et ZHAI Hongbin, « Sml2-Mediated Carbon–Carbon Bond Fragmentation in  $\alpha$ -Aminomethyl Malonates », *Organic Letters*, vol. 11, n° 18, 17 septembre 2009, American Chemical Society, p. 4136-4138.
- XYNOS Nikos, PAPAESTATHIOU Georgios, GIKAS Evangelos, ARGYROPOULOU Aikaterini, ALIGIANNIS Nektarios et SKALTSOUNIS Alexios-Leandros, « Design optimization study of the extraction of olive leaves performed with pressurized liquid extraction using response surface methodology », *Separation and Purification Technology*, vol. 122, 10 février 2014, p. 323-330.
- XYNOS Nikos, PAPAESTATHIOU Georgios, PSYCHIS Marios, ARGYROPOULOU Aikaterini, ALIGIANNIS Nektarios et SKALTSOUNIS Alexios-Leandros, « Development of a green extraction procedure with super/subcritical fluids to produce extracts enriched in oleuropein from olive leaves », *The Journal of Supercritical Fluids*, vol. 67, 1 juillet 2012, p. 89-93.
- YAMADA Kioyoyuki, AOKI Kozo, KATO Tetsuya, UEMURA Daisuke et TAMELEN Eugene E. van, « Total synthesis of the alkaloid ( $\pm$ )-geissoschizine », *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, n° 21, 1 janvier 1974, p. 908-909.
- YAN Ming, LO Julian C., EDWARDS Jacob T. et BARAN Phil S., « Radicals: Reactive Intermediates with Translational Potential », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 138, n° 39, 5 octobre 2016, p. 12692-12714.
- YANG Liuqing, HILL Marco, WANG Meitian, PANJIKAR Santosh et STÖCKIGT Joachim, « Structural Basis and Enzymatic Mechanism of the Biosynthesis of C9- from C10-Monoterpenoid Indole Alkaloids », *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 48, n° 28, 2009, p. 5211-5213.

## Bibliographie

YANG Wei et DRUECKHAMMER Dale G., « Computational Study of the Citrate Synthase Catalyzed Deprotonation of Acetyl-Coenzyme A and Fluoroacetyl-Coenzyme A: Demonstration of a Layered Quantum Mechanical Approach », *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 107, n° 24, 1 juin 2003, American Chemical Society, p. 5986-5994.

YOU Shu-Li, « Recent Developments in Asymmetric Transfer Hydrogenation with Hantzsch Esters: A Biomimetic Approach », *Chemistry – An Asian Journal*, vol. 2, n° 7, 2007, p. 820-827.

YU Shu, BERNER Otto Mathias et COOK James M., « General Approach for the Synthesis of Indole Alkaloids via the Asymmetric Pictet–Spengler Reaction: First Enantiospecific Total Synthesis of (–)-Corynantheidine as Well as the Enantiospecific Total Synthesis of (–)-Corynantheidol, (–)-Geissoschizol, and (+)-Geissoschizine », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 122, n° 32, 1 août 2000, p. 7827-7828.

ZHANG Bing-Jie, YAN Ju-Ming, WU Zi-Kun, LIU Ya-Ping, BAO Mei-Fen, CHENG Gui-Guang, LUO Xiao-Dong, CAI Xiang-Hai et LI Yan, « Alkaloids from *Ochrosia borbonica* », *Helvetica Chimica Acta*, vol. 96, n° 12, 2013, p. 2288-2298.

ZHENG Chao et YOU Shu-Li, « Transfer hydrogenation with Hantzsch esters and related organic hydride donors », *Chemical Society Reviews*, vol. 41, n° 6, 2012, Royal Society of Chemistry, p. 2498-2518.

ZI Weiwei, XIE Weiqing et MA Dawei, « Total Synthesis of Akuammiline Alkaloid (–)-Vincorine via Intramolecular Oxidative Coupling », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 134, n° 22, 6 juin 2012, p. 9126-9129.

ZIEGLER Jörg et FACCHINI Peter J., « Alkaloid biosynthesis: metabolism and trafficking », *Annu. Rev. Plant Biol.*, vol. 59, 2008, p. 735–769.

« Vinblastine », in *Wikipédia*, [s.l.] : [s.n.], 21 mai 2020. URL : <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Vinblastine&oldid=171116190>. Consulté le 14 août 2020.

« Vincristine », in *Wikipédia*, [s.l.] : [s.n.], 21 mai 2020. URL : <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Vincristine&oldid=171118346>. Consulté le 14 août 2020.

« GO - Geissoschizine oxidase - *Catharanthus roseus* (Madagascar periwinkle) - GO gene & protein », [s.d.]. URL : <https://www.uniprot.org/uniprot/I1TEM0>. Consulté le 9 septembre 2020.

« SCRF | Gaussian.com », [s.d.]. URL : <http://gaussian.com/scrf/?tabid=7>. Consulté le 23 novembre 2020.



**Titre :** Hypothèses de biosynthèse des alcaloïdes indolomonoterpéniques : résolution de mécanismes fondamentaux par la synthèse et par la modélisation

**Mots clés :** Alcaloïdes indolomonoterpéniques, Biosynthèse, Substances Naturelles, Modélisation Moléculaire, Chimie Biomimétique, Synthèse Organique

**Résumé :** Les alcaloïdes indolomonoterpéniques constituent une classe de molécules naturelles très étudiée en raison de leurs bioactivités et de leur diversité structurale. Les voies de biosynthèse menant à ces molécules font l'objet de nombreuses recherches depuis des décennies mais la biosynthèse de certains squelettes demeure inconnue, à l'image du squelette mavacurane (*e.g.* pléiocarpamine). Dès les années 60, il est proposé que le squelette mavacurane soit obtenu par une cyclisation consécutive à une oxydation de la geissoschizine, par la formation d'une liaison C–N.

Cette thèse se concentre sur la cyclisation de la geissoschizine pour aboutir à la formation du squelette mavacurane par des voies chimiques

Ce couplage démontre que le squelette mavacurane peut être obtenu à partir de la geissoschizine en conditions oxydantes. Des calculs de structure électronique (*DFT*) ont également été menés pour comprendre les mécanismes de formation de la liaison C–N. Ces calculs ont également permis de proposer de nouvelles hypothèses concernant les mécanismes de formation des squelettes akuammilane, secocurane et strychnane, à partir d'un squelette « C<sub>2</sub>–C<sub>16</sub> ».

Une dernière partie du travail de cette thèse a consisté à développer une hémisynthèse de la geissoschizine à partir de l'oleuropéine.

**Title :** Biosynthetic hypotheses of monoterpene indole alkaloids: resolution of fundamental mechanisms by synthesis and molecular modeling

**Key Words :** Monoterpene Indole Alkaloids, Biosynthesis, Natural Products, Molecular Modeling, Biomimetic Chemistry

**Abstract :** Monoterpene Indole Alkaloids represent an iconic group of natural products both structurally diverse and endowed with various bioactivities. The biosynthetic processes shaping these complex were deeply dug during the last decades. Yet, the biochemical events giving rise to some MIA subtypes remain unknown, such as the mavacuran skeleton (*e.g.* pleiocarpamine). Plausible biochemical events to reach the mavacuran core were inferred since the 60s, assuming it to be derived from geissoschizine by an oxidative cyclization settling the N<sub>1</sub>–C<sub>16</sub> bond. Nevertheless, these claims are not backed up by any experimental evidence

This Ph.D thesis dealt with the cyclization reactions affording the mavacuran skeleton from geissoschizine. The ability to undertake this conversion through organic chemistry reactions enlightens its feasibility in oxidative conditions. Further, DFT calculations were carried out to investigate the mechanisms underpinning N<sub>1</sub>–C<sub>16</sub> tethering. These calculations challenged the currently admitted biosynthetic schemes affording the akuammilan, secocuran, and strychnan scaffolds and led us to propose an alternative scenario proceeding through a "C<sub>2</sub>–C<sub>16</sub>" skeleton. A last salient aspect of this thesis consisted in the hemisynthesis of geissoschizine from oleuropein