



HAL
open science

**Synthèse totale d'alcaloïdes Indolomonoterpéniques de
la famille des mavacuranes : 16-épi-Pléiocarpamine,
Normavacurine, C-Mavacurine, Taberdivarine H,
C-Profluorocurine et C-Fluorocurine**

Audrey Mauger

► **To cite this version:**

Audrey Mauger. Synthèse totale d'alcaloïdes Indolomonoterpéniques de la famille des mavacuranes : 16-épi-Pléiocarpamine, Normavacurine, C-Mavacurine, Taberdivarine H, C-Profluorocurine et C-Fluorocurine. Chimie organique. Université Paris-Saclay, 2022. Français. NNT : 2022UPASF096 . tel-04841988

HAL Id: tel-04841988

<https://theses.hal.science/tel-04841988v1>

Submitted on 17 Dec 2024

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.

Synthèse Totale d'Alcaloïdes
Indolomonoterpéniques de la Famille des
Mavacuranes : 16-épi-Pléiocarpamine,
Normavacurine, C-Mavacurine,
Taberdivarine H, C-Profluorocurine et
C-Fluorocurine

Total Synthesis of Monoterpene Indole Alkaloids of the Mavacurane Family: 16-epi-Pleiocarpamine, Normavacurine, C-Mavacurine, Taberdivarine H, C-Profluorocurine and C-Fluorocurine

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n° 571 Sciences chimiques : molécules, matériaux,
instrumentation et biosystèmes (2MIB)

Spécialité de doctorat : Chimie

Graduate School : Chimie. Référent : Faculté des Sciences d'Orsay

Thèse préparée dans l'unité de recherche Institut de Chimie Moléculaire et des
Matériaux d'Orsay, sous la direction du Dr. **Guillaume VINCENT**, Directeur de recherche

Thèse soutenue à Paris-Saclay, le 16 décembre 2022, par

Audrey MAUGER

Composition du Jury

Dr. Xavier GUINCHARD Directeur de recherche, Université Paris-Saclay	Président
Pr. Sylvain COLLET Professeur, Nantes Université	Rapporteur & Examineur
Dr. Camille OGER Maître de conférences, Université de Montpellier	Rapporteur & Examinatrice
Pr. Georges MASSIOT Professeur émérite, Université de Reims	Examineur
Pr. Cyrille KOUKLOVSKY Professeur, Université Paris-Saclay	Examineur

Remerciements

Ce travail est l'aboutissement de longues années d'études semées d'embûches (notamment le COVID) et je suis fière de voir enfin le bout du tunnel. Il est temps pour moi de remercier les différentes personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à ce projet de recherche.

Tout d'abord, ce travail n'aurait pas été possible sans le soutien de l'Université Paris-Saclay et de l'école doctorale Molécules, Matériaux, Instrumentation et Biosynthèse (2MIB) qui m'ont permis, grâce à une allocation de recherche, de mener à bien mon doctorat.

J'aimerais remercier le Pr. Cyrille Kouklovsky de m'avoir accueilli dans son équipe. Merci pour tes précieux conseils et pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci également d'avoir pris le temps de corriger mon manuscrit de thèse.

Je tiens à remercier mon directeur de thèse, le Dr. Guillaume Vincent, pour sa confiance qu'il m'a témoignée en participant à ce projet de recherche. Merci pour ta gentillesse, ta disponibilité au quotidien et la liberté que tu m'as accordée tout au long de ces 3 ans. Merci également pour toutes ces recommandations lors de nos échanges et lors des corrections du manuscrit. Ce fût un réel plaisir de travailler avec toi.

J'adresse mes remerciements aux différents membres du jury qui ont accepté d'évaluer mes travaux de thèse. Merci au Pr. Sylvain Collet et au Dr. Camille Oger d'avoir accepté le rôle de rapporteur au sein de ce jury. Merci au Dr. Xavier Guinchard d'avoir suivi mes travaux tout au long des trois ans du fait de sa présence dans mon comité de suivi de thèse. Enfin, merci au Pr. Georges Massiot d'avoir accepté de faire partie du jury ainsi que pour sa réactivité lors de nos échanges concernant les spectres des molécules naturelles.

Je souhaite également remercier les autres membres permanents de l'équipe MSMT : le Dr. Valérie Alezra, le Dr. Aurélien de la Torre, le Dr. Christine Le Narvor, le Pr. David Bonaffé, Jérôme Hénault et le Dr. Nicolas Rabasso que je remercie tout particulièrement pour ses conseils avisés et pour m'avoir aidé, sans le savoir, tout au long de mon parcours universitaire grâce à ses livres.

Je remercie les personnes des différents services analytiques : Jean-Pierre Baltaze et Amandine Dos Santos pour la partie RMN, Tanya Inceoglu et Hélène Maisonneuve pour la partie analyse de masse et Régis Guillot pour les analyses DRX.

Une mention spéciale pour Flavie Rambaud, son arrivée au laboratoire au début de ma deuxième année m'a réjoui. Merci pour ta gentillesse et pour tout ces moments, ces discussions, ces fous rires partagés au labo mais aussi en dehors. Merci de m'avoir aidé pour les posters, présentations et entretiens. Merci aussi d'avoir accepté de corriger ma thèse (et désolée pour toutes les petites fautes que tu as dû corriger). Etre avec toi au labo et au bureau a considérablement amélioré mon environnement de travail.

Merci également à tous les étudiants de l'équipe mais aussi de l'institut pour leur bonne humeur et leur gentillesse au quotidien : Rémi, Nicolas, Guillaume, Antoine, Shanyu, Guanghao, Adrien, Charlie, Sophie, etc.

Un grand merci à ma famille : mes parents et mes frères qui m'ont épaulé, de près ou de loin, pendant ces 8 années d'études et sans qui je ne serais arrivée jusqu'ici. Ils m'ont toujours encouragé et poussé à aller plus loin. Merci aussi à mes copines de l'IUT et à mes copains du Master, ils se reconnaîtront, qui m'ont suivi et soutenu également tout au long de ces années universitaires.

A titre plus personnel, je tiens également à te remercier Hadrien, merci de m'avoir supporté dans les très bons et les moins bons moments pendant ces derniers mois et notamment lors de la rédaction. Je suis chanceuse de t'avoir dans ma vie.

Listes des abréviations

2,6-DTBPY 2,6-Di-tert-butylpyridine
9-BBN 9-Borabicyclo[3.3.1]nonane

A

Ac Acétyle
Acac Acétylacétone
ACN Acétonitrile
AIBN Azobisisobutyronitrile
AIM Alcaloïdes indolo-monoterpéniques
APCI Atmospheric-Pressure Chemical Ionization
APDPP 4-aminophényl-diphénylphosphine
APTS Acide paratoluènesulfonique
aq aqueous
Ar Aryle

B

BINAP 2,2'-bis-1,1'-binaphtyle
Bipy bipyridine
Boc *tert*-Butoxycarbonyle
Bn Benzyle
Bu Butyle

C

CAN Nitrate de cérium et d'ammonium
Cbz Carboxybenzyle
CCM Chromatographie sur couche mince
CDI 1,1'-Carbonyldiimidazole
COD Cycloocta-1,5-diène
Cy Cyclohexyle

D

DBA Dibenzylidèneacétone
DCC Dicyclohexylcarbodiimide
DCE 1,2-Dichloroéthane
DCM Dichlorométhane
DDQ 2,3-Dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone
DIBAL-H Hydrure de diisobutylaluminium
DIPEA *N,N*-Diisopropyléthylamine
DMA Diméthylacétamide
DMAP 4-Diméthylaminopyridine
DMDO Diméthylidioxirane
DME 1,2-Diméthoxyéthane
DMF *N,N*-Diméthylformamide
DMS Sulfure de diméthyle
DMSO Sulfoxyde de diméthyle
DMTSF Tétrahydroborate de diméthyl(méthylthio)sulfonium

dppb 1,4-Bis(diphénylphosphino)butane
dr Diastereomeric ratio

E

E Electrophile
ee Excès énantiomérique
éq. Équivalent
equiv Equivalent
ESI Electrospray ionization
Et Éthyle

G

GEA Groupement électroattracteur
Glc Glucose
GP Groupement protecteur

H

HMDS Hexaméthylidisilazane
HMPA Hexaméthylphosphoramide
HPLC High-performance liquid chromatography
HRMS High-resolution mass spectrometry

I

Imid Imidazole
IR Infrared radiation

L

LDA Diisopropylamidure de lithium

M

*m*CPBA Acide métachloroperbenzoïque
Me Méthyle
MOM Méthoxyméthyle
Ms Mésyle
MS Molecular sieve

N

NADP Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NBS *N*-Bromosuccinimide
NIS *N*-Iodosuccinimide
NMM *N*-Méthylmorpholine
NMP *N*-Méthyl-2-pyrrolidone
NMR Nuclear magnetic resonance
NOESY Nuclear Overhauser effect spectroscopy

Ns Nosyle
Nu Nucléophile

P

Pc Phtalocyanure
PE Petroleum ether
Pin Pinacole
Ph Phényle
PIFA (Diacétoxyiodo)benzène
PMB *p*-Méthoxybenzyle
PMP *p*-méthoxyphényle
pyr Pyridine

R

rd Rapport diastéréoisomérique
Rf Retention factor
RMN Résonance magnétique nucléaire
rt Room temperature

S

sat saturated
SET Single Electron Transfert

T

T Température
TA Température ambiante
TBAB Bromure de tétrabutylammonium
TBAF Fluorure de tétrabutylammonium
TBDMS *tert*-butyldiméthylsilyle
TBS *tert*-butyldiméthylsilyle
*t*Bu *tert*-butyle
TES Triéthylsilyle
Tf Triflyle
TFP tri(2-furyl)phosphine
TFA Acide trifluoroacétique
TFAA Anhydride trifluoroacétique
th Thiényle
THF Tétrahydrofurane
TLC Thin-layer chromatography
TMEDA Tétraméthyléthylènediamine
TMS Triméthylsilyle
Ts Tosyle
TTBP 2,4,6-Tri-*tert*-butylpyrimidine

U

UV Ultraviolet

SOMMAIRE

Sommaire

Introduction générale.....	15
Chapitre 1 : Les mavacuranes.....	19
I. Généralités	19
1. Introduction.....	19
2. Elucidations structurales	20
3. Diversité moléculaire.....	23
II. Biosynthèse des mavacuranes	26
III. Synthèses totales.....	33
1. Formation du cycle E et de la liaison N ₁ -C ₁₆	33
a. Synthèse totale de la (±)-19,20-dihydro-norfluorocurine et de la (±)-19,20-dihydro-normavacurine par Boekelheide <i>et al.</i>	33
b. Synthèses totales de la (+)-16-hydroxyméthyl-pléiocarpamine, de la (+)-16-épi-pléiocarpamine et de la (+)-taberdivarine H par Poupon, Evanno, Vincent <i>et al.</i>	35
c. Synthèses de la (±)-pléiocarpamine, de la (±)-16-épi-pléiocarpamine, de la (±)-normavacurine et de la (±)-C-mavacurine par Takayama <i>et al.</i>	41
2. Fermeture de la jonction de cycle C/D.....	42
a. Héli-synthèse de la (±)-16-épi-pleiocarpamine par Sakai <i>et al.</i>	42
b. Synthèse totale de la (±)-16-épi-pléiocarpamine, de la (±)-16-épi-pléiocarpamine N-oxyde, de la (±)-normavacurine et de la (±)-C-mavacurine par Harley-Mason <i>et al.</i>	44
3. Fermeture du cycle C.....	47
a. Synthèse totale de la (-) et (±)-vinoxine par Bosch <i>et al.</i>	47
b. Synthèse totale de la (±)-2,7-dihydro-pléiocarpamine par Bosch <i>et al.</i>	49
IV. Alcaloïdes bis-indoliques contenant le squelette mavacurane.....	52
1. Généralités	52
2. Sous-familles des bis-indoles contenant le motif mavacurane.....	53
a. Bis-indoles macrolanes-mavacuranes	53
b. Bis-indoles sarpaganes-mavacuranes.....	57
c. Bis-indoles aspidospermanes-mavacuranes	57
d. Bis-indoles akuammilanes-mavacuranes	60
e. Adduits de mavacuranes avec une espèce non indolique	63
V. Travaux précédents pour la synthèse des mavacuranes par addition 1,4.....	69
1. Addition 1,4-intramoléculaire	69
a. Tentative de fermeture du cycle D des mavacuranes par addition 1,4 intramoléculeire.	69
b. Synthèse de la vinoxine par Tokuyama (2022) par fermeture du cycle D <i>via</i> addition intramoléculeire radicalaire	71
2. Fermeture du cycle D par addition 1,4 intermoléculeire	72
a. Rétrosynthèse.....	72
b. Addition 1,4 intermoléculeire	74

Sommaire

c.	Synthèse totale de la 16- <i>épi</i> -pléiocarpamine.....	76
VI.	Objectifs de la thèse.....	78
Chapitre 2 : Addition de Michael intermoléculaire.....		83
I.	Introduction.....	83
II.	Synthèse des précurseurs d'addition 1,4.....	83
1.	Iodure vinylique.....	84
2.	Accepteur de Michael possédant une <i>N</i> -PMB amine en N ₄	84
a.	Synthèse selon la méthode précédente du laboratoire.....	84
b.	Tentative de réaction de Pictet-Spengler avec le céto-ester libre.....	85
c.	Tentatives de déprotection du céto-ester en conditions douces.....	86
3.	Accepteur de Michael possédant une <i>N</i> -Me amine en N ₄	88
III.	Tentatives infructueuses d'additions conjuguées.....	88
1.	Tentative d'additions conjuguées d'organoborés par catalyse au rhodium.....	89
a.	Introduction et état de l'art.....	89
b.	Synthèses de composés organoborés vinyliques.....	90
c.	Tentatives d'additions de composés organoborés sur l'indolylacrylate (±)- 299	91
2.	Tentatives de couplages au Palladium et au Nickel.....	94
a.	Etat de l'art de la réaction de Heck réductrice.....	94
b.	Tentatives de réaction de Heck réductrice.....	97
c.	Réaction de B-alkyl Suzuki.....	99
3.	Tentatives d'additions d'organocuprates.....	100
a.	Etat de l'art.....	100
b.	Tentatives d'addition 1,4 de vinylcuprates sur l'indolylacrylate (±)- 299	102
IV.	Addition conjuguée d'organolithiens.....	103
1.	Etat de l'art.....	103
2.	Echange étain/lithium.....	105
3.	Echange halogène/lithium.....	106
4.	Extension de l'addition 1,4 intermoléculaire.....	109
V.	Conclusion.....	111
Chapitre 3 : Vers la synthèse totale des mavacuranes.....		117
I.	Synthèse totale de la taberdivrine H à partir de la <i>N</i> -méthyl amine.....	117
1.	Cyclisation de la <i>N</i> -méthyl amine tétracyclique pour la synthèse de la (±)-taberdivrine H 118	
a.	Optimisation de l'étape de chloration.....	118
b.	Cyclisation et saponification pour l'obtention de la taberdivrine H.....	122
2.	Tentatives de réduction de l'ester pour accéder à la C-mavacurine.....	122
II.	Synthèse totale de la 16- <i>épi</i> -pléiocarpamine, de la normavacurine, de la C-mavacurine à partir de la <i>N</i> -PMB amine tétracyclique.....	124

Sommaire

1. Cyclisation de la <i>N</i> -PMB amine tétracyclique pour la synthèse de la (±)-16- <i>épi</i> -pléiocarpamine	124
a. Bromation et cyclisation.....	124
b. Coupure du groupement PMB de l'ammonium pour la synthèse de la 16- <i>épi</i> -pléiocarpamine.....	124
2. Synthèse de la (±)-normavacurine et de la (±)-C-mavacurine.....	130
a. Réduction de la (±)-16- <i>épi</i> -pléiocarpamine en (±)-normavacurine.....	130
b. Méthylation de la (±)-normavacurine en (±)-C-mavacurine	130
III. Synthèse totale de la (±)-C-profluorocurine et de la (±)-C-fluorocurine	131
1. Dihydroxylation de la C-mavacurine en C-profluorocurine.....	131
2. Réarrangement pinacolique de la (±)-C-profluorocurine en (±)-C-fluorocurine	138
IV. Tentatives de synthèse de la (±)-pléiocarpamine par épimérisation du carbone C ₁₆	141
V. Conclusion	144
Conclusion et perspectives.....	149
Experimental section.....	157
I. General Information.....	157
II. Experimental Procedures and Data for Compounds.....	158
1. Preparation of the 1,4 addition precursors.....	158
2. Congugated Additions	165
3. Total syntheses of mavacurane alkaloids.....	172
III. Comparison Between Our Synthetic Compounds and the Natural Products	180
1. (±)-16- <i>épi</i> -pléiocarpamine (18)	180
a. ¹ H NMR spectra comparison	180
b. ¹³ C NMR spectra comparison	182
2. (±)-normavacurine (16)	184
a. ¹ H NMR spectra comparison	184
b. ¹³ C NMR spectra comparison	187
3. (±)-C-mavacurine (5).....	190
a. ¹ H NMR spectra comparison	190
b. ¹³ C NMR spectra comparison	192
4. (±)-taberdivarine H (24).....	194
a. ¹ H NMR comparison	194
b. ¹³ C NMR spectra comparison	196
5. (±)-C-profluorocurine (11).....	198
a. ¹ H and ¹³ C NMR spectra assignment	198
b. UV spectra comparison	200
6. (±)-C-fluorocurine (12).....	201
a. ¹ H NMR spectra comparison	201

Sommaire

b. ^{13}C NMR spectra comparison	203
Références.....	208

INTRODUCTION GENERALE

Introduction générale

Les mavacuranes font partie de la grande famille des alcaloïdes indolomonoterpéniques (AIMs) et plus précisément, les mavacuranes représentent une sous-famille des corynanthes, possédant une liaison N_1-C_{16} et un squelette pentacyclique caractéristique (**Figure 1**).

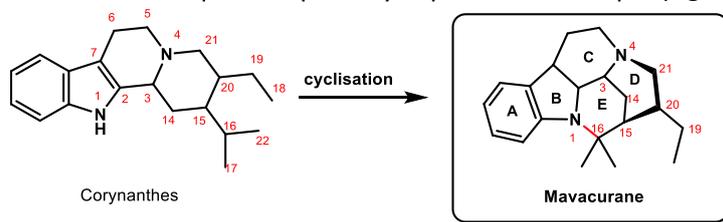


Figure 1 Squelette des corynanthes et des mavacuranes

Parmi les mavacuranes, la pléiocarpamine **1** présente la capacité de s'assembler avec d'autres unités indoliques afin de former des alcaloïdes complexes bis-indoliques et présentant diverses activités biologiques (**Figure 2**).

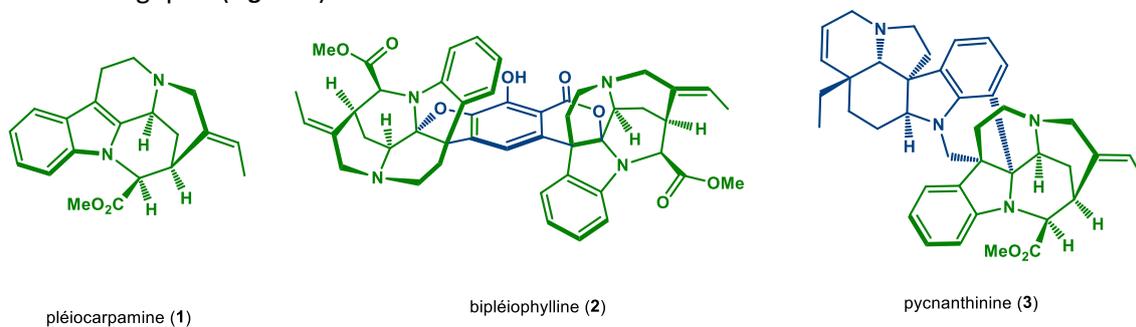


Figure 2 Structure de la pléiocarpamine **1** et bis-indoles dérivés de la pléiocarpamine, la bipléiophylline **2** et la pycnanthinine **3**

La tension de cycle de leur structure en forme de cage rend la synthèse des mavacuranes particulièrement difficile. Seules quelques synthèses totales ont été, jusqu'à présent, rapportées, impliquant 3 méthodes différentes pour la fermeture finale du squelette pentacyclique. En effet, une fermeture finale du cycle E, avec la formation de la liaison N_1-C_{16} , a été proposée par Boekelheide¹ puis reprise par Takayama² et l'équipe d'accueil en collaboration avec le groupe d'Evanno et Poupon.^{3,4} Une seconde stratégie utilisée par Sakai^{5,6} et Harley-Mason⁷ s'appuie sur la fermeture finale de la jonction de cycle C/D avec la formation de la liaison N_4-C_3 . Enfin, Bosch^{8,9} a effectué une fermeture finale du cycle C avec la formation de la liaison C_6-C_7 .

Nous avons imaginé une nouvelle stratégie de synthèse reposant sur la fermeture finale du cycle D avec la formation de la liaison N_4-C_{21} *via* une substitution nucléophile intramoléculaire. Cette nouvelle voie de synthèse met préalablement en jeu une réaction de Pictet-Spengler afin d'accéder au tétracycle ABCE.

Ainsi, la première partie de ce manuscrit présentera l'état de l'art des voies de biosynthèses et des études synthétiques concernant la famille des mavacuranes et de leurs dérivés naturels bis-indoliques. Le second chapitre sera consacré à l'étude et optimisation de l'addition de Michael, étape clé lors de la synthèse des mavacuranes. Enfin, le troisième et dernier chapitre portera sur la synthèse totale de la 16-*épi*-pléiocarpamine, de la normavacurine, de la C-mavacurine, de la taberdivarine H ainsi que les premières synthèses totales de la C-profluorocurine et de la C-fluorocurine.

CHAPITRE 1 : LES MAVACURANES

Chapitre 1 : Les mavacuranes

I. Généralités

1. Introduction

Les mavacuranes font partie des alcaloïdes indolomonoterpeniques (AIM), une grande famille de métabolites de plantes possédant une grande diversité moléculaire et une complexité structurale importante. Ces métabolites sont principalement isolés à partir de 3 plantes tropicales : Apocynaceae, Rubiaceae et Loganiaceae. Les AIM sont divisés en plusieurs familles et sous-familles de molécules, toutes possédant un squelette de base dérivé de la strictosidine (**4**), leur précurseur biosynthétique commun¹⁰⁻¹³.

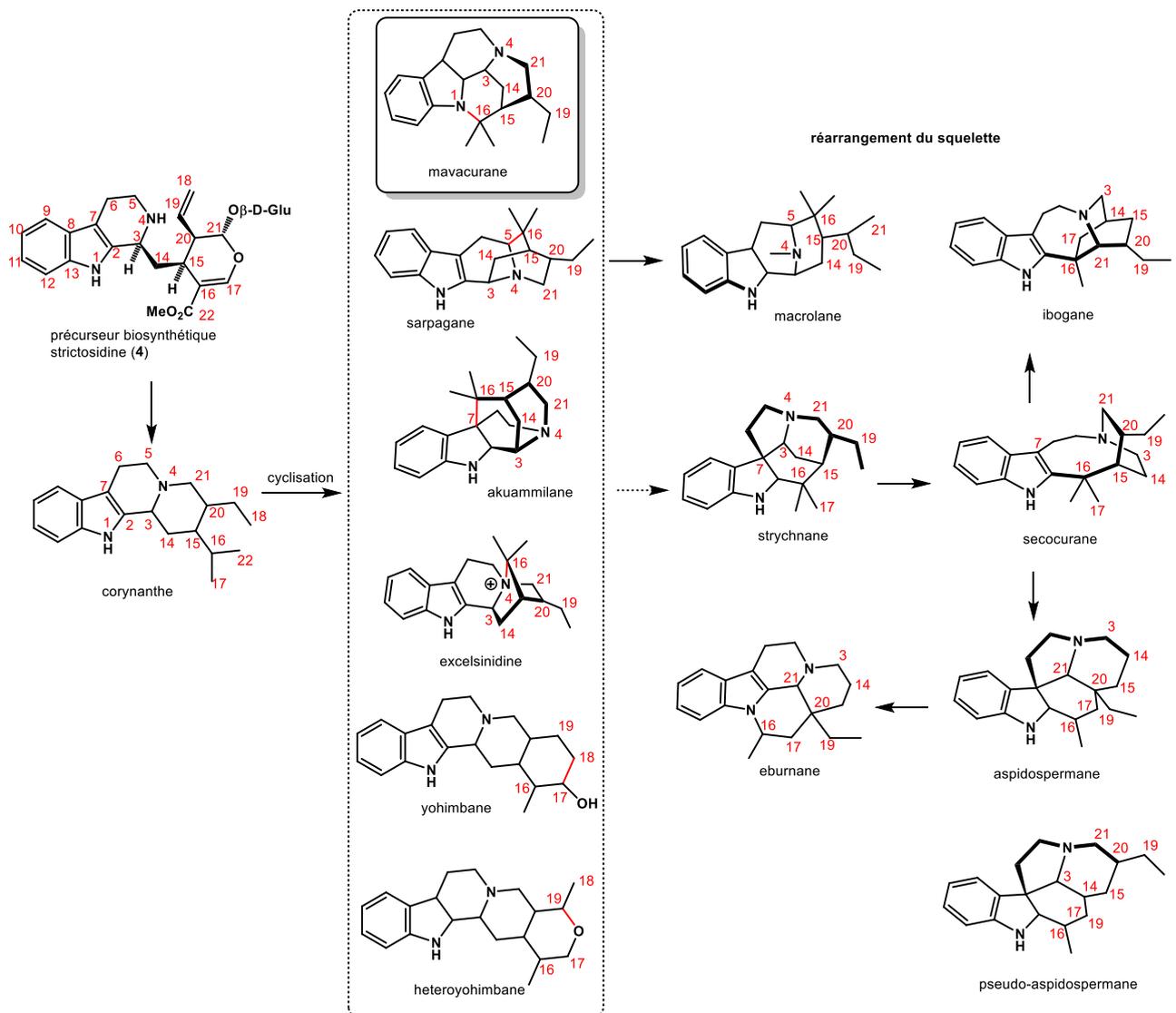


Schéma 1 Alcaloïdes indolomonoterpéniques provenant du squelette corynanthe

Les corynanthes représentent la plus grande famille des AIM étant donné que leur structure tétracyclique donne accès à plusieurs sous-familles avec un squelette pentacyclique *via* la formation d'une liaison supplémentaire. Cette dernière permet d'accéder à la sous-famille des hétéroyohimbanes ((C₁₇)O-C₁₉), des yohimbanes (C₁₇-C₁₈), des excelsinidines (N₄-C₁₆), des akuammilanes (C₇-C₁₆), des sarpaganes (C₅-C₁₆) ainsi que des mavacuranes (N₁-C₁₆). La présence d'une liaison N₁-C₁₆ est caractéristique des mavacuranes, sous-famille réduite des corynanthes (**Schéma 1**).

D'autres sous-familles des AIM peuvent être obtenues après un ou plusieurs réarrangements des squelettes des sarpaganes et akuammilanes, tels que les macrolanes, strychnanes, secocuranes, iboganes, aspidospermanes, eburnanes et pseudo-aspidospermanes, sous-famille des mavacuranes a été très peu étudiée contrairement aux familles des sarpaganes^{14,15}, akuammilanes¹⁶⁻¹⁸, strychnanes¹⁹ ou encore celle des aspidospermanes^{19,20}. En effet, peu de stratégies synthétiques ont été reportées jusqu'à récemment concernant les membres des mavacuranes tels que la C-mavacurine **5** et la pléiocarpamine **1**, membres emblématiques de cette sous-famille (**Schéma 2**). La pléiocarpamine possède une réactivité de type enamine lui procurant la capacité de s'assembler avec d'autres AIM afin de former des alcaloïdes bis-indoliques particulièrement complexes, comme la villalstonine **6**, la bipléiophylline **2** ou encore la pycnanthinine **3**.

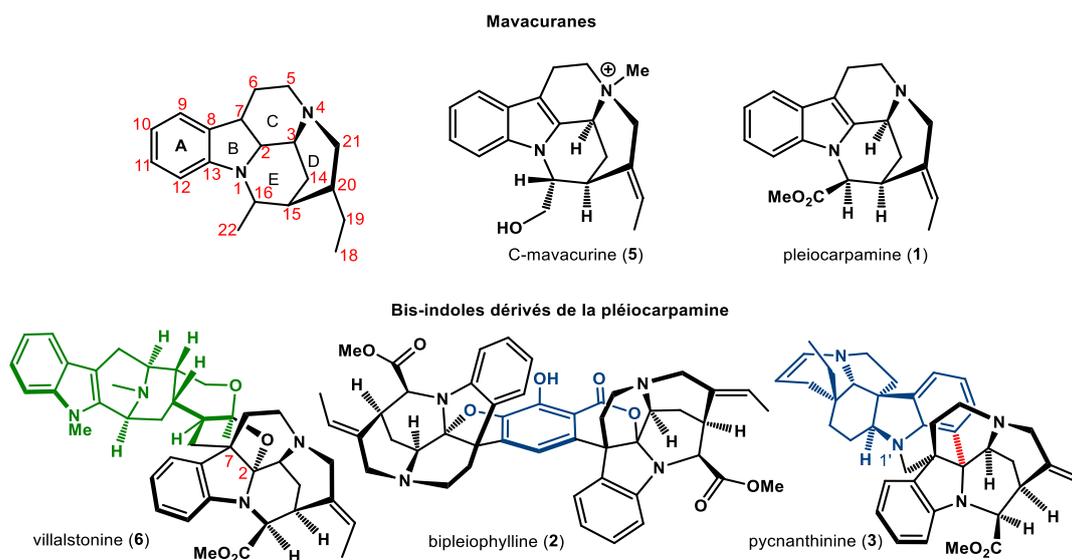


Schéma 2 Structures de la C-mavacurine, pléiocarpamine et de quelques bis-indoles dérivés de la pléiocarpamine

2. Elucidations structurales

La C-mavacurine **5** a été la première molécule de la sous-famille des mavacuranes à avoir été isolée de curare en calebasse (calabash curare) en 1952 par Wieland et Merz²¹⁻²³. Cette dernière a été nommée de la sorte car elle était présente dans un poison appelée « mavacure », utilisée pour préparer des flèches empoisonnées au Venezuela. La C-mavacurine a ensuite donné son nom à la sous-famille des mavacuranes. Il s'est avéré que la structure de cette dernière était liée à celle de la C-fluorocurine, isolée quelques années plus tôt, en 1947 par Schmid et Karrer²⁴. Ces derniers ont proposé les structures pentacycliques **8** et **10** pour les 2 molécules naturelles (**Schéma 3**).^{25,26} Il a été prouvé que la C-mavacurine possède le tétracycle ABCD des corynanthes avec un méthyle sur l'azote N₄. De plus, un lien de 2 carbones entre l'azote N₁ et le carbone C₁₅ permettrait de former la structure pentacyclique. Enfin, la position du groupement hydroxyle sur le cycle à 7 chaînons E n'a pas été définie. En ce qui concerne la C-fluorocurine **10**, les auteurs ont proposé un squelette spiroindolique où le carbone C₆ de la C-mavacurine aurait migré du carbone C₇ au carbone C₂.

Le C-alcaloïde Y, connu aussi sous le nom de C-profluorocurine²⁷, isolé en 1954 de curare en calebasse²⁸ également, s'avère être en réalité la 2,7-dihydroxy-mavacurine **9**²⁹ et pourrait correspondre à un intermédiaire lors de la conversion de la C-mavacurine **8** en C-fluorocurine **10**. Il s'est avéré que le cycle à 7 chaînons avait été attribué à tort à ces trois substances naturelles et correspond finalement à l'apogeissoschizine **7** où la liaison N₁-C₁₇ provient de la condensation de l'azote indolique N₁ sur l'aldéhyde C₁₇ de la geissoschizine^{30,31}.

Chapitre 1 – Les mavacuranes

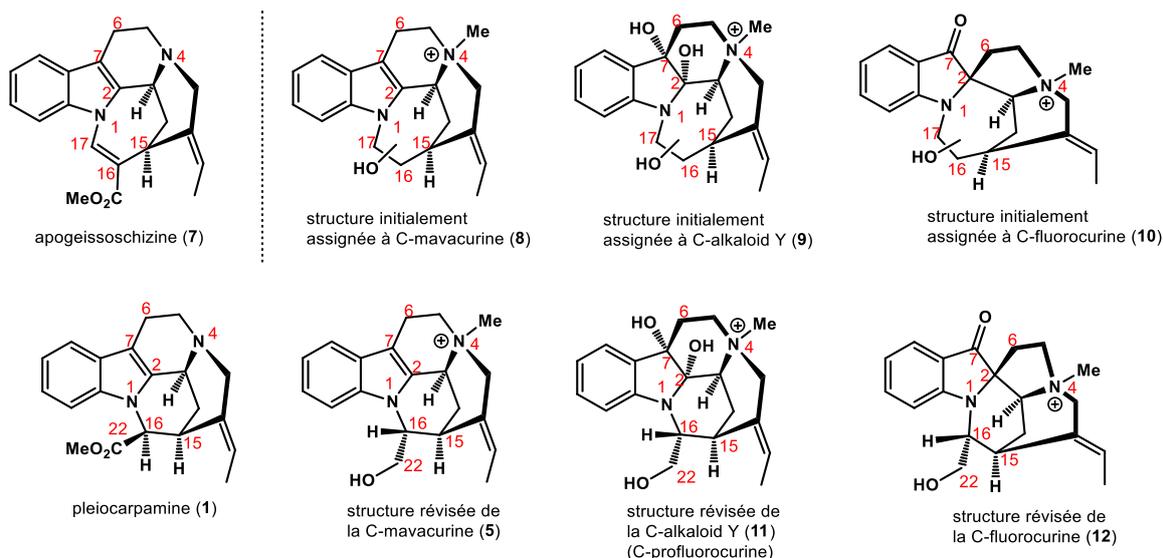


Schéma 3 Structures originales erronées et structures révisées de quelques mavacuranes

La pléiocarpamine a, quant à elle, été isolée en 1961 par Kump et Schmid³² de 2 espèces d'Apocyanaceae (*Pleiocarpa Mutica* Benth.) puis en 1963 par Taylor *et al.* de *Hunteria Eburnia* Pichon.³³

La structure des mavacuranes a été révisée par Hesse, Taylor, Schmid et Karrer en 1964.³⁴ Ils ont ainsi mis en évidence la fermeture du cycle E par la liaison N₁-C₁₆ (et non N₁-C₁₇) et donc la formation d'un cycle à 6 chaînons avec un carbone oxygéné C₂₂, sous la forme d'un alcool primaire dans le cas de la C-mavacurine **5**, du C-alkaloïde **11** et de la C-fluorocurine **12** ou d'un ester pour la pléiocarpamine **1**, porté par le carbone C₁₆.

Ces élucidations structurales ont pu être assistées par différentes transformations chimiques des produits naturels (**Schéma 4**). En effet, une relation entre la C-mavacurine **2** et la C-fluorocurine **12** a pu être prouvée avant l'attribution structurale puisque cette dernière peut être transformée en C-mavacurine **5** à l'aide de zinc et d'acide sulfurique. Cette transformation est également possible en 2 étapes. Le carbonyle de l'oxindole de la C-fluorocurine **12** est, dans un premier temps, réduit grâce au tétrahydroborate de sodium et conduit à la formation du motif hydroxy-spiroindoline de la dihydro-fluorocurine **13**²⁵ suivie d'un réarrangement en milieu acide. La déméthylation de l'azote N₄ de la C-fluorocurine **12**, à 190 °C, permet d'accéder à la norfluorocurine **14** qui, après réduction et réarrangement en milieu acide, aboutit à la normavacurine **16**. Enfin, la C-mavacurine **5** est à nouveau obtenue après une simple méthylation de l'azote N₄ de la normavacurine **16**.

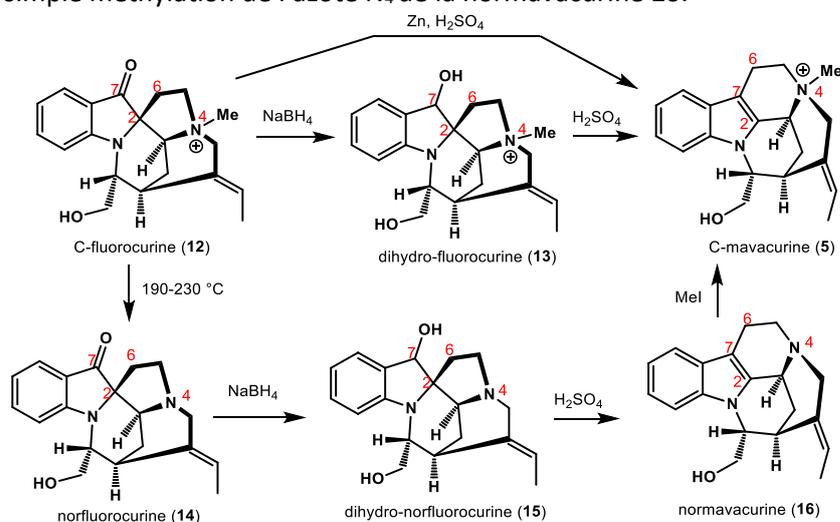


Schéma 4 Conversion de la C-fluorocurine en C-mavacurine

La configuration absolue du carbone C₁₆ est opposée entre la pléiocarpamine **1** et la C-mavacurine **5**. En effet, lorsque la pléiocarpamine **1** est réduite à l'aide de tétrahydroaluminat de lithium, elle donne accès au pléiocarpaminol **17** dont les données spectrales se différencient de la normavacurine **16** (Schéma 5). De plus, la pléiocarpamine **1**, en présence de *tert*-butylate de potassium dans le méthanol, est facilement épimérisable en 16-*épi*-pléiocarpamine **18**. La réduction de cette dernière permet d'aboutir à la normavacurine **16** puis, après méthylation, à la C-mavacurine **5**.³⁴

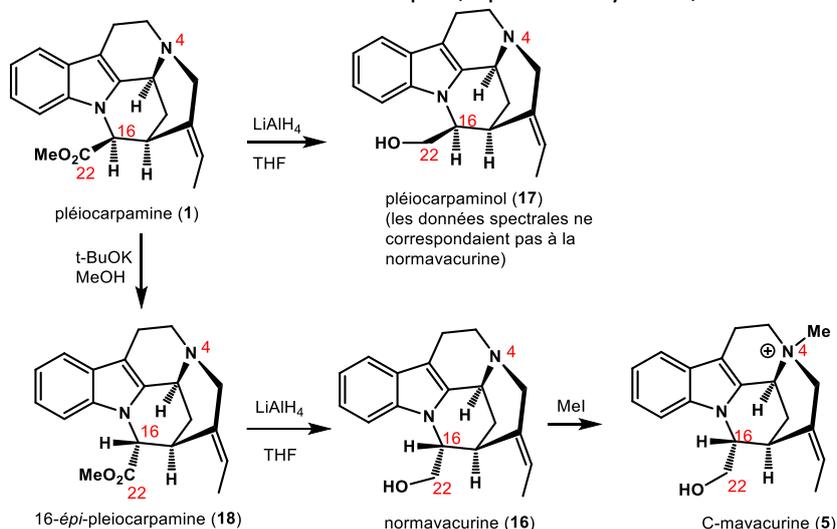


Schéma 5 Conversion de la pléiocarpamine en C-mavacurine via une épimérisation en C₁₆

Le squelette mavacurane a également été soumis à des réactions de réductions (Schéma 6). L'hydrogénation de la pléiocarpamine **1**, en présence d'oxyde de platine et d'acide sulfurique, donne accès à un produit de réduction hautement diastéréospécifique, la 2,7-dihydro-pléiocarpamine **19** tout en laissant l'éthylidène intacte.³⁴ Cela peut s'expliquer par l'isomérisation de l'énamine en iminium, induite par l'acide sulfurique, qui est ensuite réduit plus facilement. En revanche, l'éthylidène peut également être hydrogéné de façon diastéréosélective dans le cas de la norfluorocurine **14** ou de la dihydro-norfluorocurine **15** pour former les produits **20** et **21** qui, après réarrangement en milieu acide, donnent la 19,20-dihydro-normavacurine **22**.²⁶

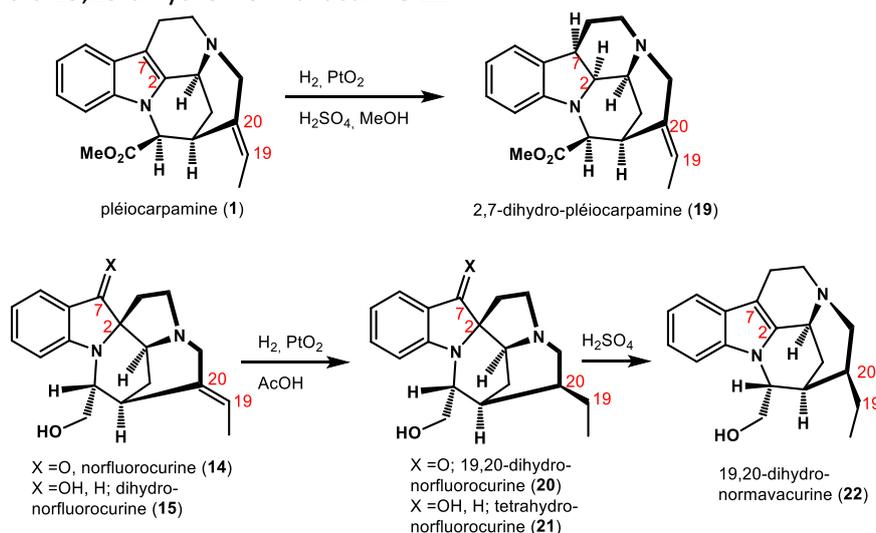


Schéma 6 Réduction de la pléiocarpamine et de la norfluorocurine

En résumé, la liaison N₁-C₁₆, caractéristique de la famille des mavacuranes, induit une structure pentacyclique très rigide qui adopte une forme d'hémisphère avec une face concave et une face convexe. Les groupements à l'intérieur de la cage sont engagés dans de fortes interactions

transannulaires, c'est particulièrement le cas pour l'ester méthylique de la pléiocarpamine **1** qui se retrouve sur la face concave. La libération de cette contrainte transannulaire correspond à la force motrice de l'épimérisation en position C₁₆ de la pléiocarpamine **1** en 16-*épi*-pleiocarpamine **18** en présence de conditions thermodynamiques (*t*BuOK, MeOH). Seule la face convexe étant accessible aux réactifs, cela explique la forte diastéréosélectivité de la réduction du motif indolique de **3** (C₂=C₇) pour obtenir la 2,7-dihydro-pléiocarpamine **19** ou encore la réduction de l'éthylidène C₁₉-C₂₀ de **14** ou **15** pour obtenir les composés **20** et **21**.

Certains de ces composés obtenus par voie synthétique ont, par la suite, été isolés de plantes comme la normavacurine **16**,^{35,36} la 16-*épi*-pleiocarpamine **18**,³⁷⁻³⁹ ou encore la 2,7-dihydro-pléiocarpamine **19**.⁴⁰

3. Diversité moléculaire

Depuis l'élucidation structurale du squelette mavacurane en 1964, d'autres molécules de cette famille ont, par la suite, été isolées de différentes espèces de plantes.

Mise à part la structure pentacyclique contrainte, la plupart des mavacuranes possèdent un éthylidène C₁₈-C₁₉ en C₂₀ de configuration *E*. Ils possèdent également un carbone oxygéné C₂₂, sous forme d'un ester ou d'un alcool primaire. Les différences majeures entre les molécules de cette sous-famille se situent au niveau du carbone C₁₆, de l'azote N₄ ainsi que du degré d'oxydation de l'indole (**Schéma 7**).

Concernant le carbone C₁₆, différentes substitutions existent : la 16-hydroxyméthyl-pléiocarpamine **23** (*Kopsia deverrei*, *Kopsia dasyrachis*, *Kopsia fruticosa*, *Kopsia singaporensis*, *Melodinus yunnanensis*) est la seule à posséder un carbone C₁₆ quaternaire où l'on retrouve l'ester méthylique sur la face concave et l'alcool primaire sur la face convexe.⁴¹⁻⁴⁵ Comme mentionné plus tôt, la pléiocarpamine **1** possède l'ester méthylique sur la face concave³⁴ tandis que son épimère thermodynamique, la 16-*épi*-pléiocarpamine **18** (*Catharanthus ovalis*, *Anartia meyeri*, *Ochrosia borbonica*)³⁷⁻³⁹ est naturellement moins abondant. De même pour la normavacurine **16** (*Strychnos infiensis*, *Strychnos potatorum*, *Strychnos longicaudata*), l'alcool primaire se situe sur la face la plus dégagée.^{35,36}

Certains composés naturels possèdent un azote N₄ quaternaire sous forme d'un ammonium N-méthyl dans le cas de la C-mavacurine **5**,³⁴ de la taberdivarine H **24** (*Tabernaemontana officinalis*),³⁷ existant sous la forme d'un zwitterion en C₁₆, du chlorure de pléiocarpamine N-méthyl ammonium **25** (*Pleiocarpa mutica*, *Hunteria eburnea*, *Kopsia officinalis*).⁴⁶⁻⁴⁸ L'azote quaternaire N₄ peut également se trouver sous la forme de N-oxyde dans le cas de la 16-*épi*-pléiocarpamine N-oxyde **26**.⁴⁹

Concernant la double liaison C₂=C₇ de l'énamine de l'indole, elle peut être dihydroxylée dans le cas du C-alcaloïde Y³⁴ **11**, aussi connu sous le nom de C-profluorocurine (*Strychnos guianensis*)²⁹ et de la 2,7-dihydroxy-pléiocarpamine **27** (*Alstonia plumosa*).⁵⁰ Alors que la 7-hydroxy-pléiocarpamine **28** (*Alstonia angustifolia*)⁵¹ résulte du produit d'hydratation de la pléiocarpamine. Quant à la pléiomalicine **29** (*Alstonia angustifolia*),⁵² elle possède un carbamate à la place de la double liaison C₂=C₇.

Cette double liaison C₂=C₇ peut également être réduite dans le cas de la 2,7-dihydro-pléiocarpamine **19** (*Alstonia muelleriana*)⁴⁰ et de la 10-méthoxy-2,7-dihydro-pléiocarpamine **35** (*Rauvolfia volkensii*),⁵³ présentant alors une fonction indoline.

Une autre modification que l'on retrouve sur le squelette mavacurane concerne l'oxygénation du cycle benzène comme pour la 10-méthoxy-pléiocarpamine **30** (*Rauvolfia volkensii*, *Rauvolfia oreogiton*)^{53,54} et la 10-méthoxy-pléiocarpamine N-oxyde **31** (*Rauvolfia volkensii*).⁵³ Une étude avait permis d'isoler de nouveaux AIM dont les structures avaient été attribuées par erreur aux 10-hydroxy et 11-hydroxy-pléiocarpamine.⁵⁵ Leurs structures ont ensuite été réattribuées à la 10-hydroxy-strictamine et à la 11-hydroxy-strictamine (*Vinca erecta*).⁵⁶

Cependant, d'autres positions du squelette mavacurane sont propices à l'oxydation. Par exemple la 6-oxo-pléiocarpamine **32** (*Alstonia angustifolia*)⁵¹ présente une cétone sur la position C₆, en α de l'indole. La normavacurin-21-one **33** (*Alstonia scholaris*), quant à elle, possède un lactame α-β insaturé où le carbonyle se situe sur le carbone C₂₁, attaché à l'éthylidène C₁₈-C₁₉.⁵⁷ Enfin, le squelette de la strictine **34** (*Rhazya stricta* Decne.) est un isomère de celui de **33** où le carbonyle et la double liaison ont été inversés, sous la forme d'un amide vinylogue.⁵⁸

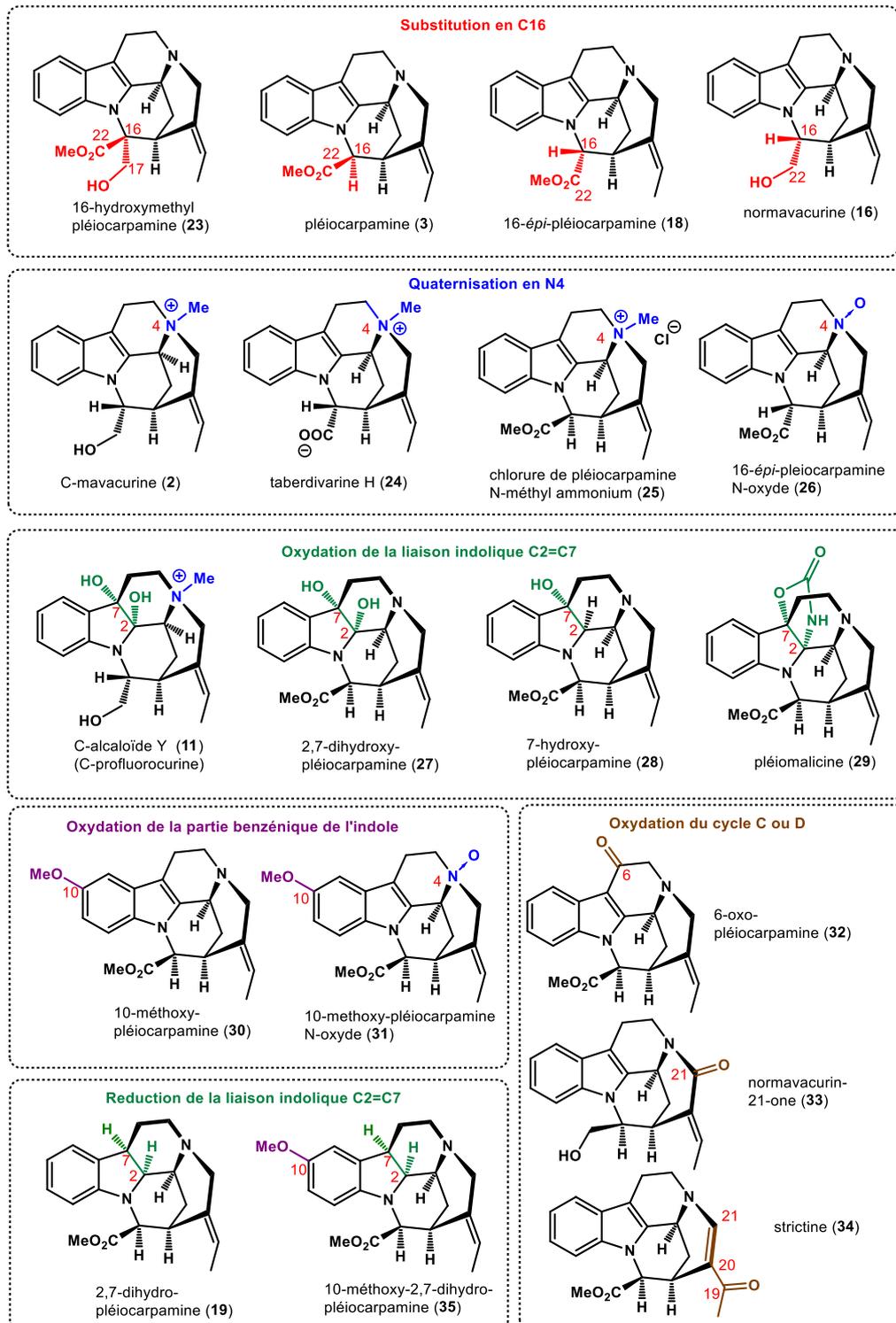


Schéma 7 Diversité des mavacuranes

Il existe des cas particuliers où certains produits naturels sont considérés comme faisant partie de la famille des mavacuranes bien que leur squelette diffère du squelette général. En effet, comme mentionnée plus tôt, la C-fluorocurine **12**,^{24,59-61} découverte avant la C-mavacurine **5**, est biogénétiquement directement reliée à cette dernière.^{28,34} La C-fluorocurine **12**, la fluorocarpamine **36** (*Gonioma kamassi*, *Alstonia plumosa*, *Catharanthus roseus*)^{50,62,63} ainsi que la fluorocarpamine N-oxyde **37** (*Catharanthus roseus*)⁶³ possèdent un squelette mavacurane réarrangé (**Schéma 8**). En effet, au lieu d'avoir un indole, elles possèdent toutes les trois un motif 2,2-spirocyclique indolin-7-one. De ce fait, le cycle C n'est plus un cycle à 6 chaînons mais un cycle à 5 chaînons. Le carbone C₆ est relié au carbone C₂ au lieu du carbone C₇. Le carbone C₁₆ est substitué par un alcool primaire dans le cas de la C-fluorocurine **12** et par un ester méthylique pour la fluorocarpamine **36** ainsi que pour la N-oxyde fluorocarpamine **37**. De façon similaire aux mavacuranes, l'azote N₄ peut se trouver sous la forme d'un ammonium méthylé (fluorocarpamine **12**) ou d'un N-oxyde (N-oxyde fluorocarpamine **37**).

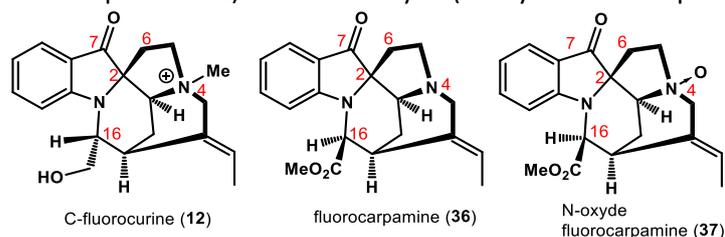


Schéma 8 Squelette mavacurane réarrangé sous forme de 7-oxindole-2,2-spirocyclique

Bien que l'un des cycles du squelette mavacurane soit manquant, certaines molécules exhibent une liaison N₁-C₁₆ et peuvent, par conséquent, être associées à cette famille (**Schéma 9**). Comme pour la C-fluorocurine **12** et ses congénères, la vinoxine **38** présente une coupure de la partie tryptamine en C₆-C₇. La vinoxine **38** a été isolée en 1966 (*Vinca minor*)⁶⁴ et sa structure, élucidée en 1974 par l'équipe de Potier et Massiot, possède le système cyclique ABDE.^{49,65} La liaison C₆-C₇, originaire de la tryptamine, ayant été coupée, le cycle C est manquant dans ce 6,7-seco-mavacurane qui possède une chaîne N₄-éthanolamine à la place.

De la même façon, la talbotine **39** peut être considérée comme un 4,21-seco-mavacurane. Cette dernière a été isolée par Pinar, Schmid, Hesse en 1971 (*Pleiocarpa talboti*)⁶⁶ et possède le système cyclique ABCE. En effet, la liaison N₄-C₂₁ et par conséquent le cycle D sont manquants. Cependant, la talbotine **39** possède un cinquième cycle sous la forme d'un lactol impliquant la réaction d'un alcool en position C₂₁ avec un aldéhyde en position C₁₇. Trois autres dérivés ont été découverts deux années plus tard provenant de la même source.⁶⁷ L'amine secondaire, résultante de l'absence de la liaison N₄-C₂₁, peut être oxydée en didéhydro-talbotine **40** ou en tétradéhydro-talbotine **41**. L'acide desformyl-talbotinique méthyl ester **42** résulte de la disparition de l'aldéhyde en C₁₇ de la talbotine **39**. Cependant, les auteurs n'excluent pas l'hypothèse qu'il s'agit d'un artéfact produit lors du processus d'isolement par desformylation. Enfin, la desformyl-talbotine lactone **43**, produit naturel isolé,⁶⁸ avait été synthétisée quelques années plus tôt par desformylation de la talbotine.⁶⁶

Chapitre 1 – Les mavacuranes

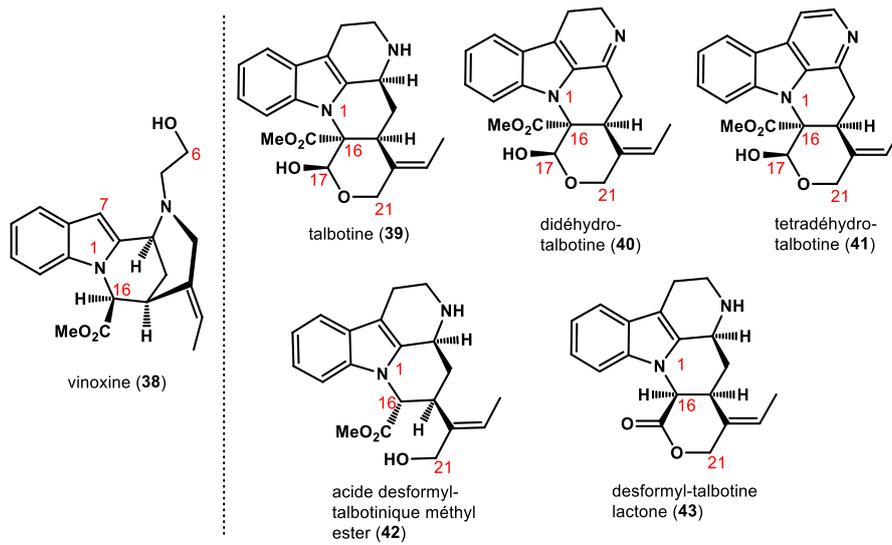


Schéma 9 Squelette mavacurane avec un cycle ouvert

II. Biosynthèse des mavacuranes

La geissoschizine **51** est considérée comme étant l'intermédiaire biosynthétique clé pour la synthèse de plusieurs familles d'alcaloïdes indolomonoterpéniques dont les mavacuranes.

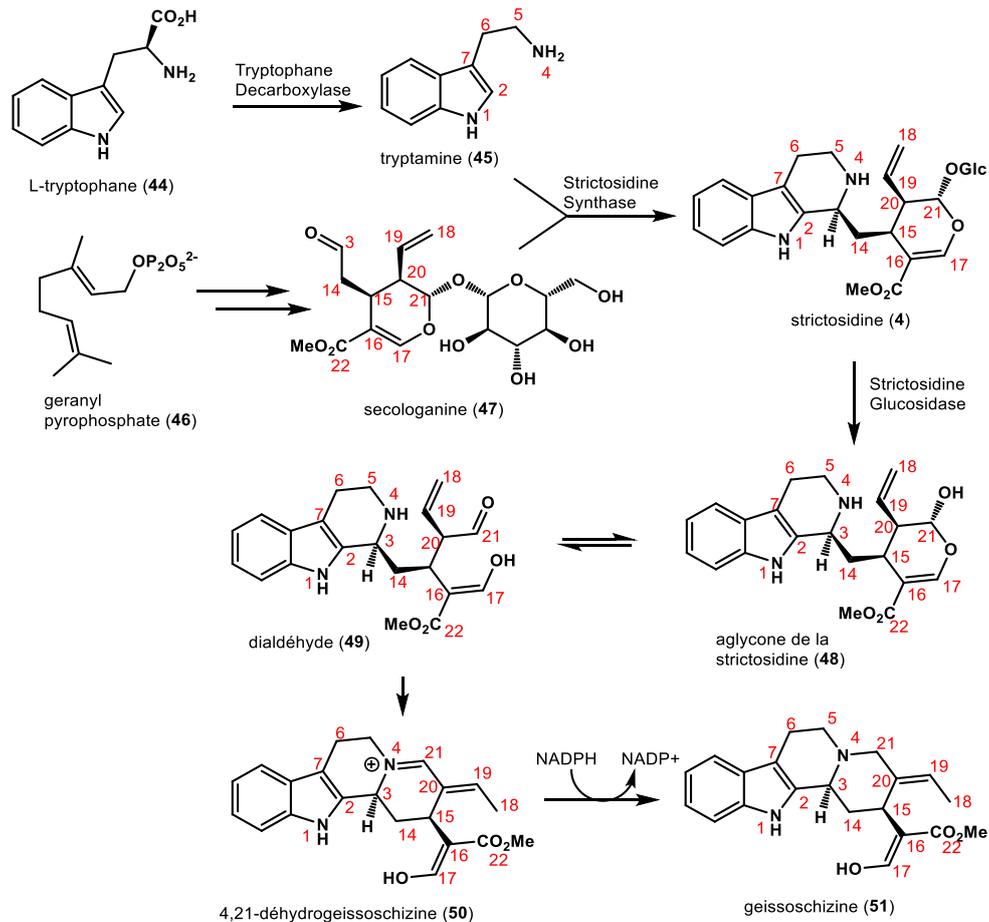


Schéma 10 Biosynthèse de la geissoschizine

Le squelette corynanthe de la geissoschizine ainsi que tous les alcaloïdes indolomonoterpéniques proviennent de la strictosidine **4** selon une voie de biosynthèse, qui est maintenant bien connue (**Schéma 10**).¹⁰⁻¹³

D'un côté, le tryptophane **44** est transformé en tryptamine à l'aide de la tryptophane décarboxylase. De l'autre côté, la sécologanine **47**, un monoterpène sécoridoïde, est obtenue à partir du géranyl pyrophosphate **46**. Puis, une réaction de Pictet-Spengler enzymatique entre la tryptamine **45** et la sécologanine **47**, catalysée par la strictosidine synthase, permet d'accéder à la strictosidine **4**. La strictosidine glucosidase permet ensuite la déglucosylation de la strictosidine **4** pour générer l'aglycone **48** de la strictosidine, qui, après ouverture, donne le dialdéhyde **49**. Ce dernier, après une condensation intramoléculaire entre l'aldéhyde C₂₁ et l'azote N₄, conduit à la formation de la 4,21-déhydrogeissoschizine **50**. Enfin, la geissoschizine **51** est obtenue après une réduction de la fonction iminium à l'aide de la NADPH réductase.^{69,70}

Concernant la biosynthèse des mavacuranes, plusieurs hypothèses ont été émises au fil du temps mais aucune d'entre elles n'a, pour l'instant été prouvée, soit par marquage d'intermédiaire de biosynthèse ou par identification des enzymes impliquées.

La première hypothèse reconnue a été émise par Wenkert en 1965,⁷¹ qui suggérait que le squelette mavacurane provenait directement de l'oxydation de la geissoschizine **51** (**Schéma 11**). En effet, il a imaginé que des couplages intramoléculaires divergents entre le carbone C₁₆ portant l'ester méthylique et le noyau indolique étaient à l'origine des mavacuranes et akuammilanes à l'aide d'une réaction d'Umpolung où deux nucléophiles sont couplés ensembles. Une telle transformation pourrait avoir lieu grâce à l'oxydation de la geissoschizine **51**, par deux transferts mono-électroniques (SET), produisant alors l'intermédiaire bis-radicalaire **52**. Cet intermédiaire hautement réactif pourrait posséder un radical stabilisé par l'aldéhyde et l'ester en C₁₆ ainsi qu'un second radical délocalisé sur la fonction énamine de l'indole. Le couplage du radical en C₁₆ avec la position C₇ de l'indole donnant une liaison C-C avec la formation du squelette akuammilane du rhazimal **53**, alors que le couplage de ce même radical en C₁₆ avec l'azote N₁ de l'indole conduirait à la formation de la liaison caractéristique N₁-C₁₆ du squelette mavacurane et donc de la 16-formyl-pléiocarpamine **54**. Cette dernière étant considérée comme le précurseur biosynthétique de la famille des mavacuranes mais n'a, à ce jour, pas encore été isolée. L'épimère **55** pourrait également être formé, en se basant sur la stéréochimie observée du C₁₆ de la talbotine **39**, qui proviendrait de la coupure de la liaison N₄-C₂₁.

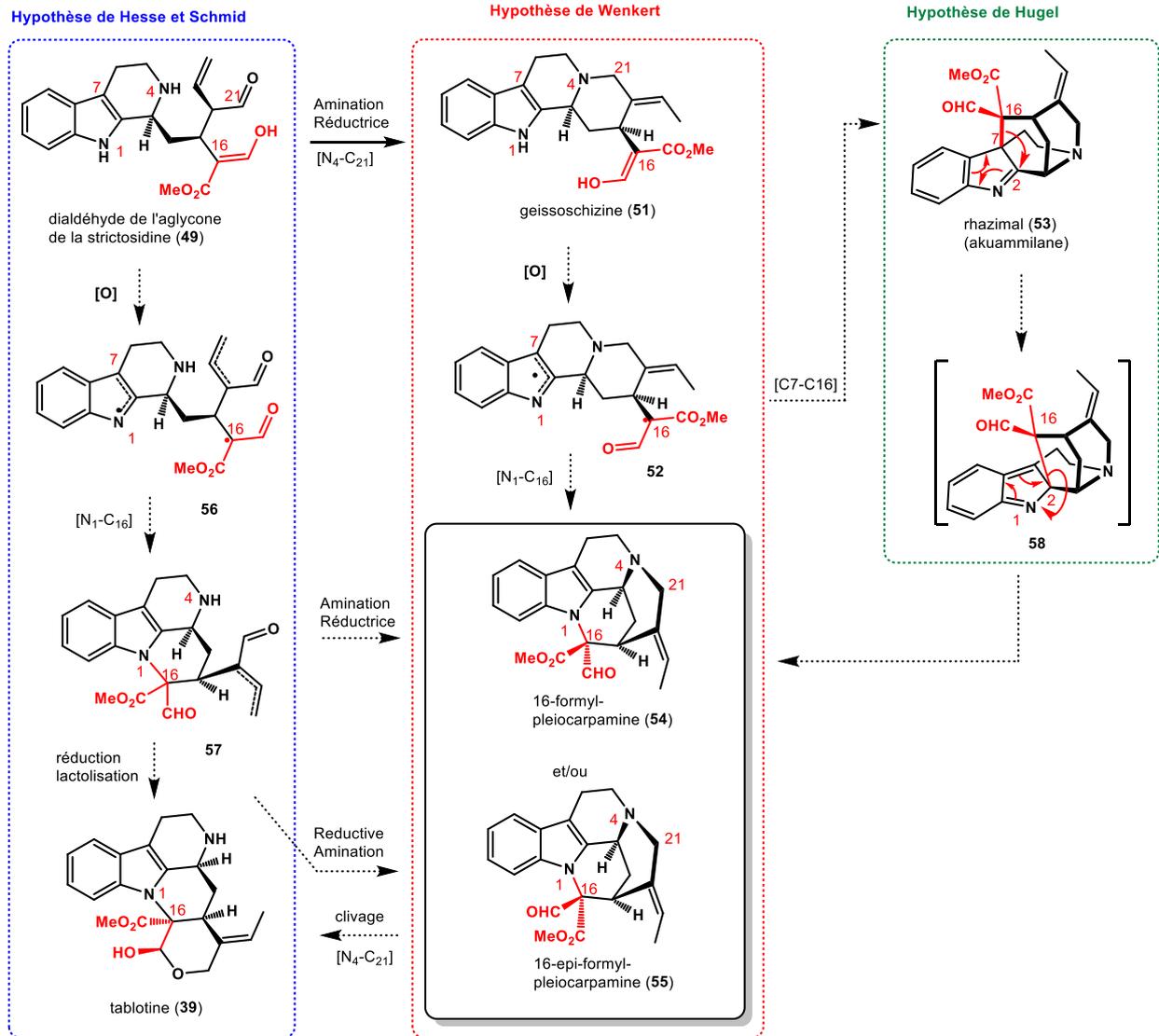


Schéma 11 Hypothétiques voies de biosynthèses des mavacuranes

Il est également envisageable qu'une telle cyclisation oxydante passe par un processus ionique *via* la formation d'un intermédiaire électrophile sur la partie énamine de l'indole ou au niveau de l'ester méthylique en C₁₆.

L'ester méthylique en C₁₆ de la geissoschizine **51** peut aussi être impliqué dans d'autres cyclisations oxydantes avec, par exemple le carbone C₅ pour les sarpaganes⁷² ou encore l'azote N₄ pour les excelsinidines.⁷³ Il est donc important de prendre en compte l'influence de la conformation de la geissoschizine lors de ces cyclisations oxydantes (**Schéma 12**). En effet, selon des analyses RMN, l'équipe de Sakai pense que, lorsque la geissoschizine est en solution dans le chloroforme deutéré, cette dernière adopte une conformation *trans*-quinolizidinique **51-A**, où l'ester méthylique en C₁₆ et l'amine tertiaire N₄ se rapprochent grâce à une liaison hydrogène entre le proton de l'énol C₁₇ et l'amine N₄.⁷⁴

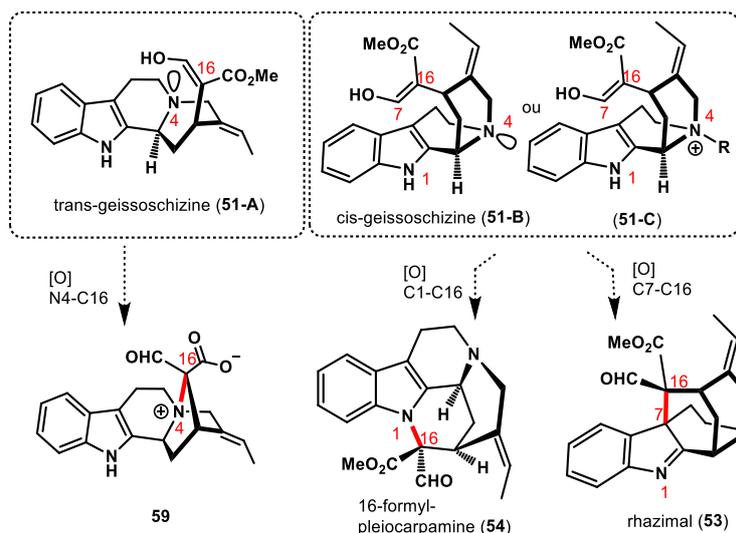


Schéma 12 Influence de la conformation de la geissoschizine sur les cyclisations oxydantes

Cette proximité permet donc la formation de la liaison N_4-C_{16} du squelette excelsinidine à partir de la geissoschizine. Cependant, une étude plus récente, réalisée par Eckermann et Gaich, montre une prédominance de la conformation *cis*-quinolizidinique de la geissoschizine **51-B**, cette conformation étant plus favorable à la formation d'une liaison entre le C_{16} de l'ester méthylique et le noyau indolique permettant d'accéder aux familles des mavacuranes et akuammilanes.⁷⁵ La cyclisation d'un sel d'ammonium **51-C**, soit par protonation ou alkylation, peut également être envisagée puisque cela pourrait bloquer la conformation *cis*-quinolizidinique, comme le montre le cliché aux rayons X d'un monocristal d'un ammonium *N*-benzylique de la geissoschizine réalisée par Eckermann et Gaich.

Après l'isolement de la talbotine **39** en 1971 par Pinar, Hesse et Schmid,⁶⁶ une biosynthèse alternative a été proposée par les auteurs (Schéma 11). Cette nouvelle hypothèse met en jeu la formation de la liaison clé N_1-C_{16} , et donc le cycle E, avant la formation de la geissoschizine **51** ainsi que du cycle D. Dans ce cas, la forme dialdéhyde **49** de l'aglycone de la strictosidine pourrait être oxydée afin de former le bis-radical **56** qui, conduirait à la formation de la liaison C_7-C_{16} des akuammilanes ou à la liaison N_1-C_{16} , spécifique des mavacuranes. Le dialdéhyde **57** permettrait ainsi d'accéder ensuite à la talbotine grâce à une réduction de l'aldéhyde C_{21} , ou encore au squelette mavacurane complet avec la formation de la liaison N_4-C_{21} *via* une amination réductrice (Schéma 11).

Cependant, en se basant sur la stéréochimie en C_{16} de la talbotine, il est probable que la 16-*épi*-formyl-pleiocarpamine **55** soit obtenue bien que cette dernière ne possède pas la même stéréochimie que la 16-hydroxyméthyl-pleiocarpamine **23**. De ce fait, il est possible que les deux épimères de **57** se forment et que seul celui correspondant à la stéréochimie de la 16-formyl-pleiocarpamine **54** puisse subir une cyclisation pour former la liaison N_4-C_{21} et donc le cycle D.

Enfin, il a été proposé que le squelette des akuammilanes soit, dans certains cas, un précurseur biosynthétique pour la synthèse de plusieurs familles pentacycliques d'AIM, comme les excelsinidines,⁷³ ou les strychnanes.^{71,76-78} Cette hypothèse a été reprise par Hugel concernant la synthèse des mavacuranes.⁷⁹ Cette dernière implique une cyclisation oxydante de la geissoschizine **51** menant seulement au rhazimal **53**, qui serait en réalité, le vrai précurseur biosynthétique des mavacuranes (Schéma 11). Le squelette mavacurane serait obtenu après 2 transpositions sigmatropiques [1,5] du carbone C_{16} depuis le carbone C_7 vers le carbone C_2 pour donner l'intermédiaire **58** puis du carbone C_2 vers l'azote indolique N_1 afin d'obtenir la 16-formyl-pleiocarpamine **54**. Cependant, cette transformation n'a jamais pu être reproduite en laboratoire malgré différentes tentatives.

La majorité des étapes pour accéder aux différents membres des mavacuranes, à partir de la 16-formyl-pleiocarpamine **54**, semble évidente malgré le fait qu'aucune preuve expérimentale n'ait été reportée. L'ordre des transformations reste cependant moins évident à déterminer.

Seule la réduction de l'aldéhyde de la 16-formyl-pleiocarpamine **54** permettrait la formation de la 16-hydroxyméthyl-pleiocarpamine **23** avec la bonne stéréochimie en C₁₆ (Schéma 13). La pléiocarpamine **1**, pourrait résulter de la déformylation de la 16-hydroxyméthyl-pleiocarpamine **23**. Elle pourrait également provenir de la libération d'acide formique de la 16-formyl-pleiocarpamine **54** ou de son épimère **55**. L'élimination du formyle C₁₇ conduit à la formation de l'énol **60** de l'ester méthylique. La protonation du C₁₆ devrait alors se faire sur la face convexe afin d'obtenir la pléiocarpamine **1**, produit cinétique. La formation de la 16-épi-pleiocarpamine **18** est également possible à partir de l'énol **60**, cette dernière étant l'épimère le plus stable (produit thermodynamique). La réduction de l'ester en position C₂₂ de **18** conduirait à la normavacurine **16**. La méthylation de l'amine tertiaire N₄ de la pléiocarpamine **1**, de la 16-épi-pleiocarpamine **18** et/ou de la normavacurine **16** permettrait la formation de la pléiocarpamine méthochlorure **25**, de la taberdivarine H **24** ou encore de la C-mavacurine **5**. En revanche, l'oxydation de l'amine tertiaire N₄ devrait mener au N-oxyde 16-épi-pleiocarpamine **26**.

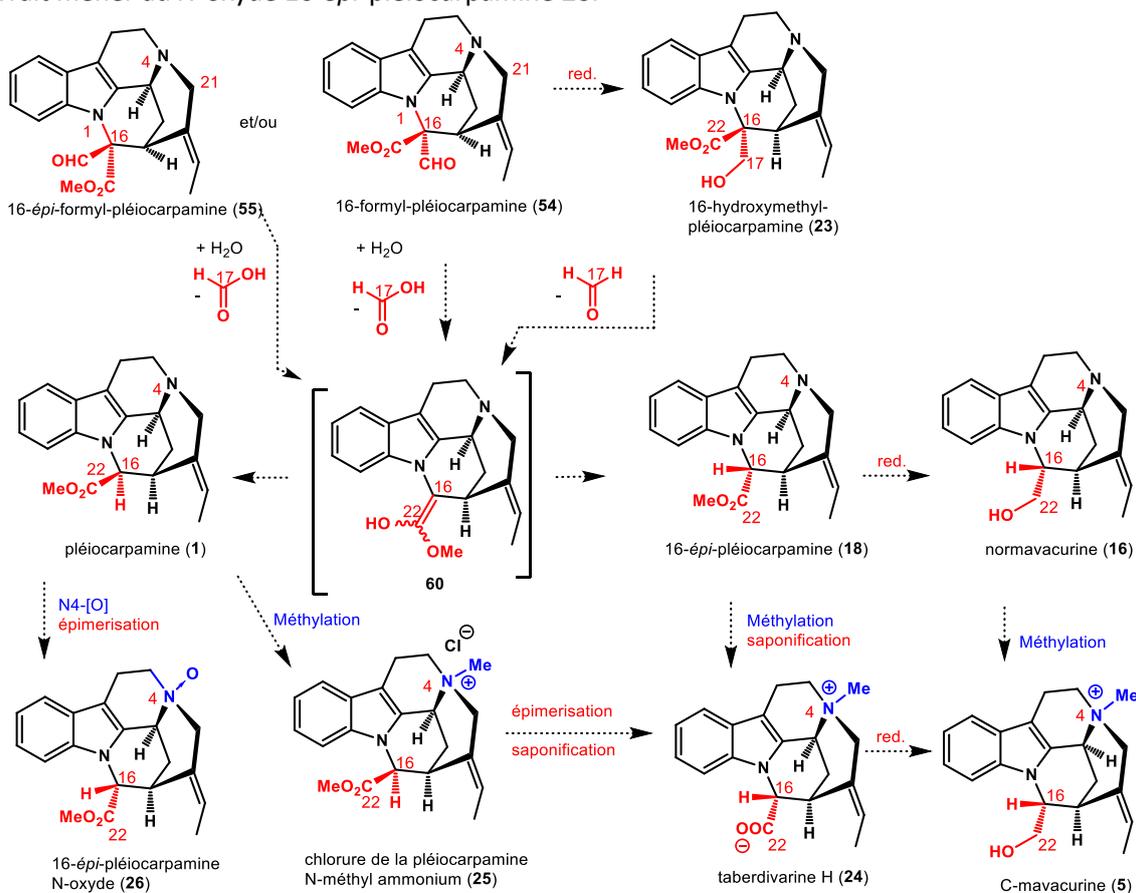


Schéma 13 Substitution en C₁₆ et quaternarisation en N₄ des mavacuranes

L'oxydation du noyau indolique de la C-mavacurine **5** ou de la pléiocarpamine **1** et plus particulièrement l'oxydation de la partie énamine N₁-C₂=C₇, est à l'origine de la formation de nouvelles molécules naturelles, *via* l'intermédiaire 7-hydroxy-indolénium **61** (Schéma 14). L'iminium **61** pourrait ainsi être réduit de sorte à obtenir la 7-hydroxy-pleiocarpamine **28**, ou bien piégé par une molécule d'eau pour former la 2,7-dihydroxypleiocarpamine **27** ou le C-alcaloïde Y **11**. En présence du carbamylphosphate **62**, la fonction 7-hydroxy de **61** ou **27** est transformée en carbamate **63** qui, après cyclisation sur l'iminium, permettrait d'accéder à la pléiomalicine **29**.⁵²

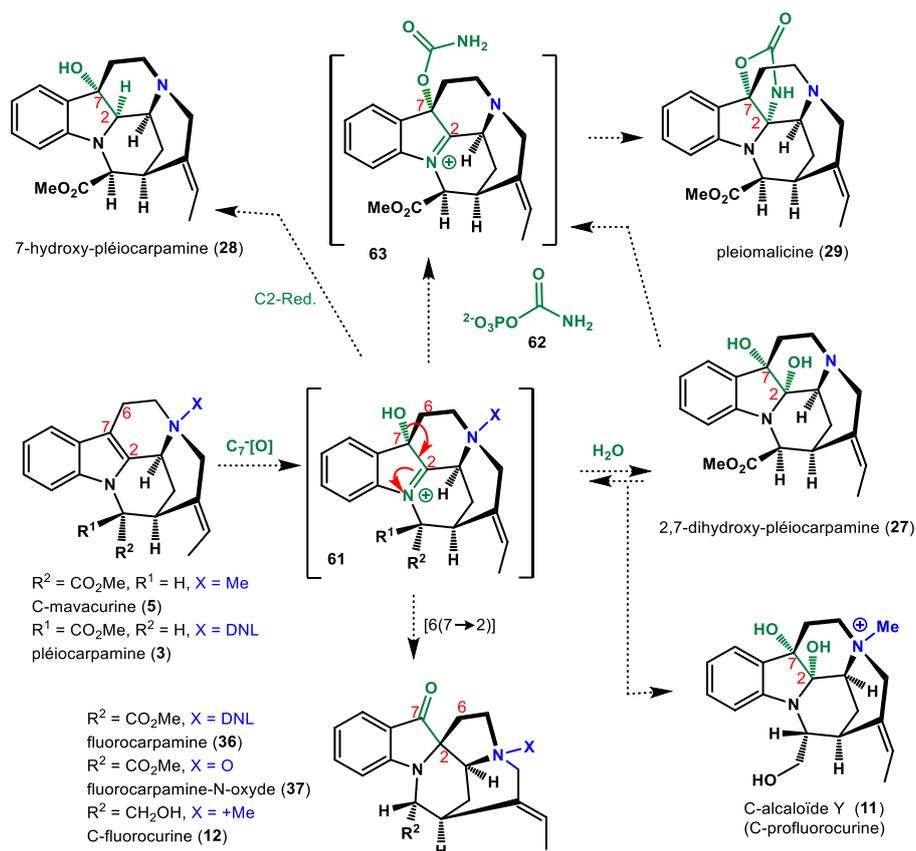


Schéma 14 Oxydation du noyau indolique et réarrangements de cycles des mavacuranes

Le motif 2,2-spirocyclique-7-oxindole de la fluorocarpamine **36**, de son congénère *N*-oxyde **37** ainsi que de la C-fluorocurine **12** serait obtenu après une contraction du cycle C du 7-hydroxy-indolénium **61** avec la migration du carbone C₆ depuis la position C₇ vers la C₂ *via* un réarrangement pinacolique.

La pléiocarpamine **1** possède d'autres positions activées propices à l'oxydation menant à la formation de carbonyles telles que la position C₆ permettant l'obtention de la 6-oxo-pléiocarpamine **32**, ou encore la position C₂₁ afin d'obtenir la normavacurine-21-one **33** (Schéma 15). La strictine **34** résulte de l'oxydation de la position C₁₉ de l'éthylène de la pléiocarpamine **1** en cétone, accompagnée également par l'installation de la double liaison C₂₀=C₂₁, permettant alors la formation d'un amide vinylogue. Le cycle benzénique peut également subir une oxydation en C₁₀ afin d'introduire le groupement méthoxy en C₁₀ pour la 10-méthoxy-pléiocarpamine **30** ainsi que pour son congénère *N*-oxyde **31**.

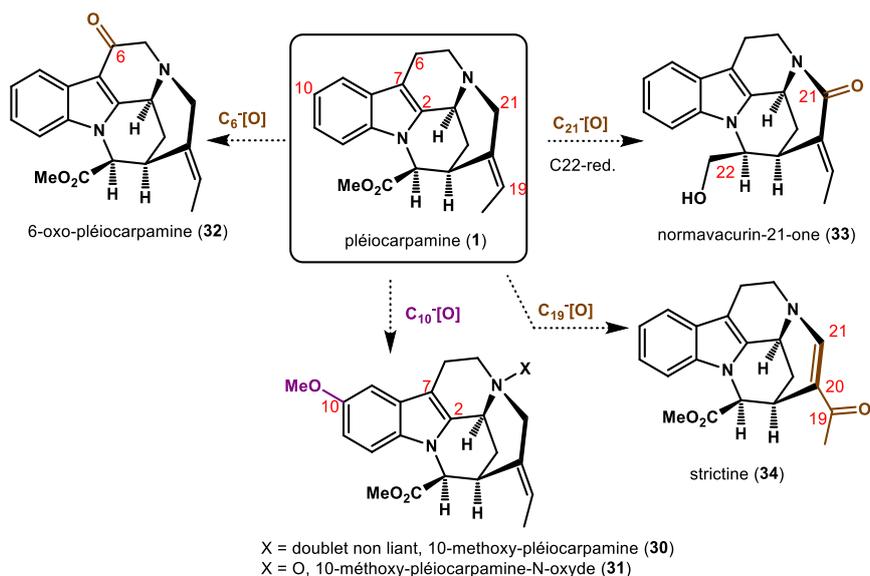


Schéma 15 Autres oxydations de la pléiocarpamine

De la même façon, la réduction du noyau indolique est également possible (Schéma 16). La protonation de la pléiocarpamine **1** ou de la 10-méthoxy-pléiocarpamine **30** permettrait de former l'indolénium **64**, qui, après réduction, conduirait à la 2,7-dihydropléiocarpamine **19** et à la 10-méthoxy-2,7-dihydro-pléiocarpamine **35**.

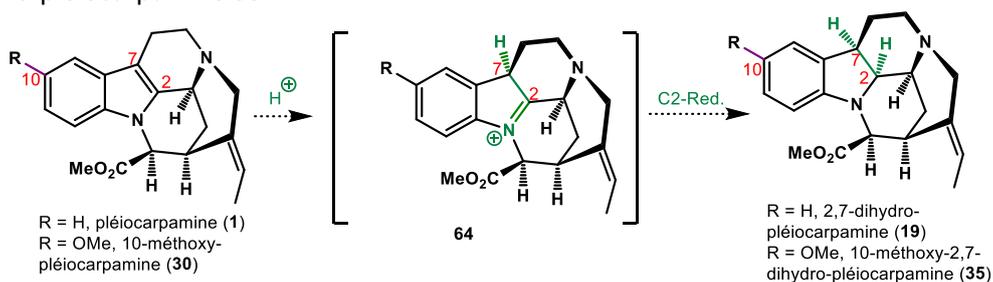


Schéma 16 Réduction de l'indole des mavacuranes

Enfin, l'absence de la liaison C₆-C₇ de la vinoxine est assez unique parmi les mavacuranes. Il est envisageable que la vinoxine **38** résulte de la coupure de la liaison C₆-C₇ de la pléiocarpamine **1** afin de former un alcool primaire en C₆ (Schéma 17). De façon similaire, l'hydrolyse de la liaison N₄-C₂₁ de la 16-*épi*-formylpléiocarpamine **55**, suivie d'une acétalisation pourrait expliquer la biosynthèse de la talbotine **39** (décrite dans le Schéma 11).

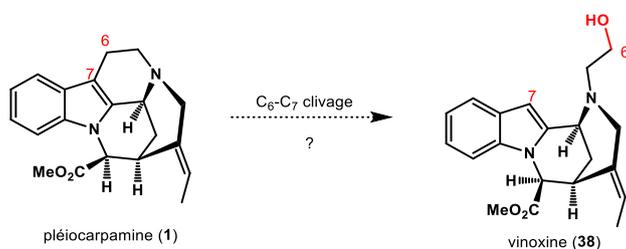


Schéma 17 Hypothèse de l'origine de la vinoxine

III. Synthèses totales des mavacuranes

La structure pentacyclique hautement tendue des mavacuranes rend la synthèse de la pléiocarpamine et ses congénères bien plus difficile que prévu. Le choix de la formation du dernier cycle est alors crucial afin d'obtenir avec succès les mavacuranes. A ce jour, 3 possibilités de fermeture de cycle ont été reportées (**Schéma 18**). La première concerne la fermeture du cycle C/D avec la formation de la jonction de cycle C₃-N₄ décrite par Harley-Mason et Sakai. Ensuite, Bosch a proposé la fermeture du cycle C avec la formation de la liaison C₆-C₇ ou N₄-C₅. Enfin, Boekelheide, Takayama et Vincent ont accédé au squelette mavacurane après fermeture du cycle E avec la formation de la liaison caractéristique N₁-C₁₆.

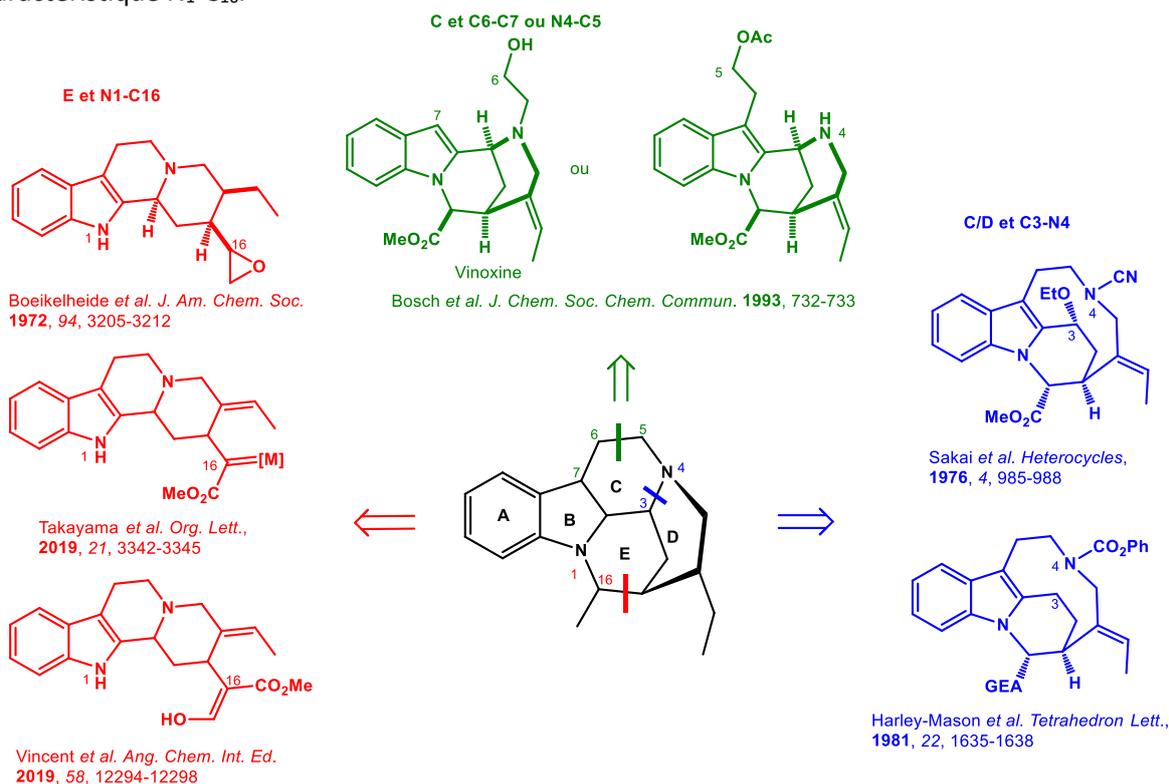


Schéma 18 Différentes possibilités de fermeture du dernier cycle et dernière liaison à former pour accéder aux mavacuranes

Il est important de mentionner que des études synthétiques préliminaires en vue d'obtenir le cycle E à 7 chaînons, structure assignée par erreur (**Schéma 3**), ont été réalisées par Tolkachev *et al.* en 1967.⁸⁰ De plus, quelques synthèses de molécules comprenant une structure pentacyclique avec un cycle E à 7 chaînons ont été publiées, comme par exemple des lactames⁸¹⁻⁸⁶ ou encore des dérivés d'apogéissoschizine.⁸⁷⁻⁹⁰

1. Formation du cycle E et de la liaison N₁-C₁₆

- a. Synthèse totale de la (±)-19,20-dihydro-norfluorocurine et de la (±)-19,20-dihydro-normavacurine par Boekelheide *et al.*

Le squelette mavacurane a été assemblé pour la première fois en 1972 par l'équipe de Boekelheide. Celle-ci a effectué la synthèse racémique de la (±)-19,20-dihydro-norfluorocurine **20** et de la (±)-19,20-dihydro-normavacurine **22**, analogues saturés non naturels de la norfluorocurine et de la normavacurine.¹ La stratégie employée met en jeu l'ouverture de l'époxyde (**±**)-**65** par l'azote

indolique en présence d'une base, permettant la formation de la liaison N₁-C₁₆ et donc du cycle E ainsi que la formation de l'alcool primaire en C₂₂ (**Schéma 19**). L'époxyde (**±**)-**65** serait quant à lui obtenu par une réaction d'annélation à partir de la 3,4-dihydro-β-carboline **66**.

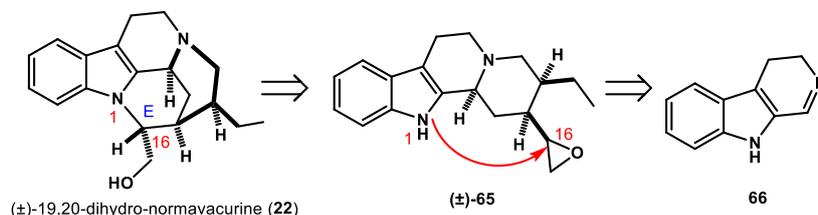


Schéma 19 Rétrosynthèse envisagée par Boekelheide

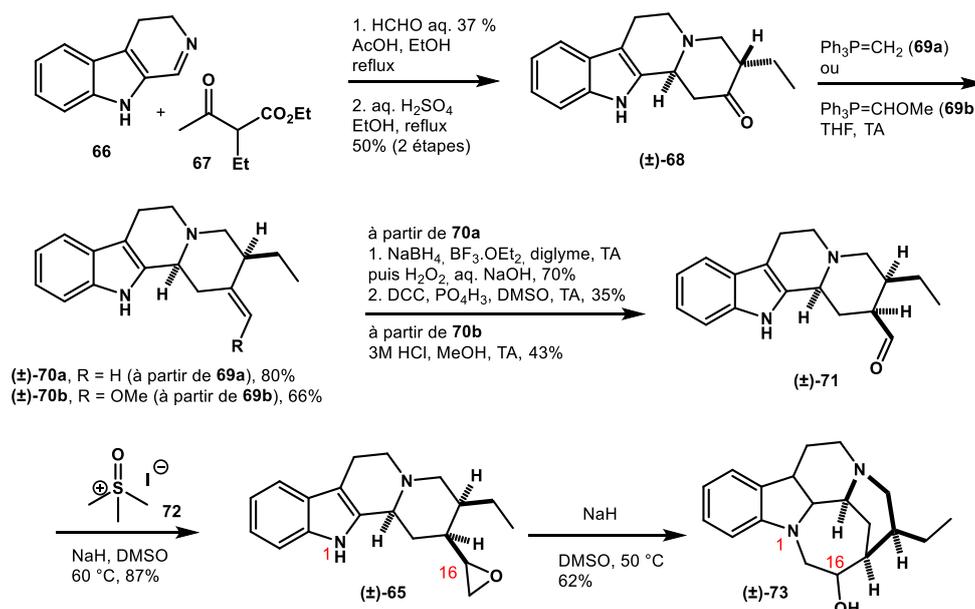


Schéma 20 Premier essai vers la synthèse totale de la (**±**)-19,20-dihydronormavacurine

Le tétracycle ABCD a été construit *via* une réaction entre la 3,4-dihydro-β-carboline **66** et l'éthyl-2-éthyl-3-oxobutanoate **67** en présence de formaldéhyde, après décarboxylation en milieu acide du cétoester en cétone correspondante (**±**)-**68** (**Schéma 20**). Puis une réaction de Wittig, en présence de **69a**, permet l'homologation de la cétone (**±**)-**68**. Cette réaction permet également l'épimérisation du centre stéréogène portant le groupe éthyle. L'hydroboration de l'alcène exocyclique (**±**)-**70a** suivie de l'oxydation de l'alcool résultant permet d'obtenir l'aldéhyde (**±**)-**71**. Afin d'améliorer le rendement de ce dernier, la réaction de Wittig a été réalisée avec le méthoxyméthylène-triphénylphosphorane **69b** permettant la formation de l'éther d'énol **70b**, qui après hydrolyse, est transformé en aldéhyde (**±**)-**71** correspondant. Ce dernier est ensuite transformé en époxyde (**±**)-**65** selon une réaction de Corey-Chaykovsky en présence de **72**. Cependant, la déprotonation de l'azote indolique à l'aide d'hydrure de sodium, sous une atmosphère d'argon n'a pas permis la transformation de (**±**)-**65** en (**±**)-19,20-dihydro-normavacurine **22**. En effet, l'addition intramoléculaire de l'azote nucléophile sur l'époxyde se fait sur le carbone le moins encombré menant à la formation de (**±**)-**73** possédant un cycle E à 7 chaînons, correspondant à la structure initialement attribuée par erreur au squelette mavacurane (voir **Schéma 3**).

En revanche, la cyclisation 6-*exo* désirée a pu être réalisée, sélectivement par rapport à la cyclisation 7-*endo*, en présence d'une base sous une atmosphère d'oxygène (**Schéma 21**). Non seulement cette réaction a permis la formation du cycle E à 6 chaînons, mais elle a également permis la contraction oxydante du cycle C, permettant la synthèse du noyau 2,2-spiro-7-oxindole de la (±)-19,20-dihydro-norfluorocurine **20**. En présence d'une base sous une atmosphère d'oxygène, l'indole est oxydé en 7-hydroxy-indolenine (±)-**74** qui peut subir un réarrangement de type pinacole, avec la migration du carbone C₆ depuis la position C₇ vers la C₂. Cette transposition du squelette favorise alors l'attaque de l'indole (±)-**75** sur le carbone le plus substitué de l'époxyde.

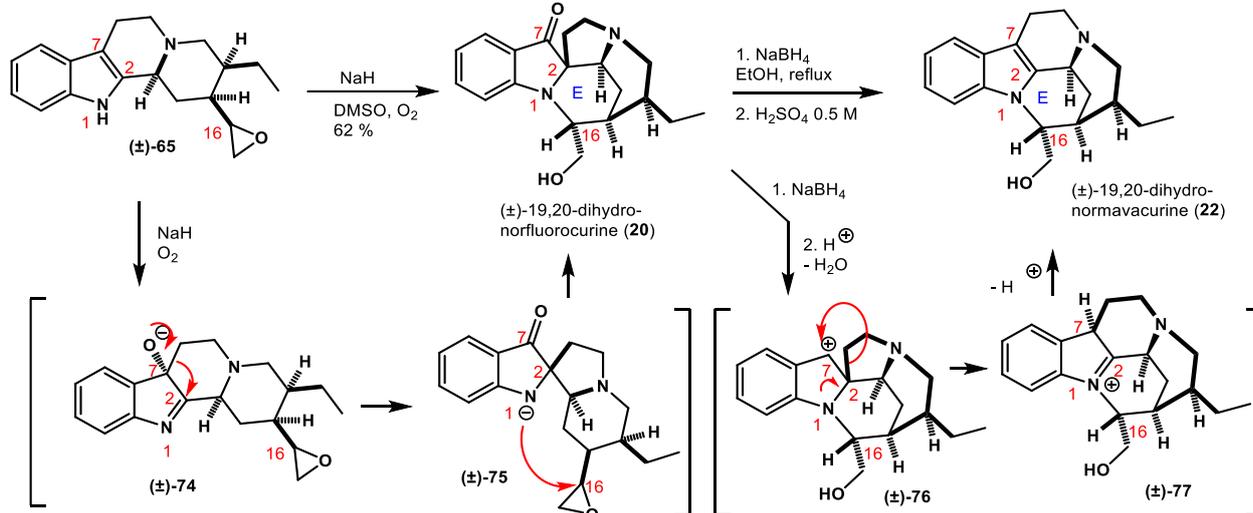


Schéma 21 Synthèses de la (±)-19,20-dihydro-norfluorocurine et de la (±)-19,20-dihydro-normavacurine

Comme réalisé précédemment pendant les études de détermination structurale effectuées en 1964,³⁴ il est possible de restaurer le squelette indolique des mavacuranes à partir du motif spirocyclique oxindole. Ainsi, la (±)-19,20-dihydro-normavacurine **22** a été obtenue en 2 étapes à partir de la (±)-19,20-dihydro-norfluorocurine **20** *via* une réduction du carbonyle suivi d'un traitement acide permettant l'expansion du cycle C avec la migration du carbone C₆ depuis la position C₂ vers la C₇ ((±)-**76** vers (±)-**77**).

b. Synthèses totales de la (+)-16-hydroxyméthyl-pléiocarpamine, de la (+)-16-*épi*-pléiocarpamine et de la (+)-taberdivarine H par Poupon, Evanno, Vincent *et al.*

Notre équipe, en collaboration avec l'équipe de Laurent Evanno et Erwan Poupon, s'est intéressée à la cyclisation biomimétique de la (+)-geissoschizine **51** afin de conduire à la (+)-pléiocarpamine.^{3,4} Cette cyclisation oxydante permettrait la formation de la liaison N₁-C₁₆ ainsi que du cycle E à partir du squelette tétracyclique comportant tous les groupes fonctionnels (**Schéma 22**).

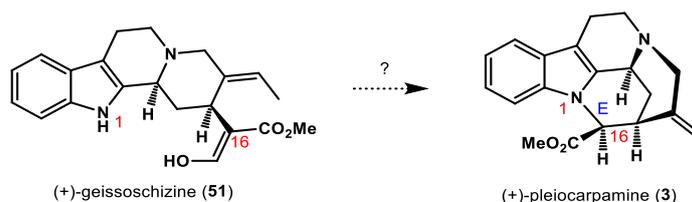


Schéma 22 Cyclisation oxydante de la geissoschizine en pléiocarpamine

L'équipe s'est inspirée des travaux de Zhu *et al.* publiés en 2013 concernant la formation de la liaison N₁-C₁₆ *via* une cyclisation oxydante du malonate C₁₆ contenant le tricycle ABC (±)-**136** en présence de LiHMDS/I₂ (Schéma 23).⁹¹ Les auteurs avaient pour but la synthèse de la strictamine (famille des akuammilanes) en utilisant les conditions réactionnelles décrites par l'équipe de Ma sur la formation de la liaison C₇-C₁₆ des akuammilanes.⁹²⁻⁹⁵ La déprotonation, à la fois, du malonate et de l'indole par LiHMDS est suivie par une oxydation du dianion résultant (±)-**138** en présence de I₂. L'intermédiaire bis-radical (±)-**139** obtenu permet alors la formation de la liaison N₁-C₁₆ de (±)-**137**.

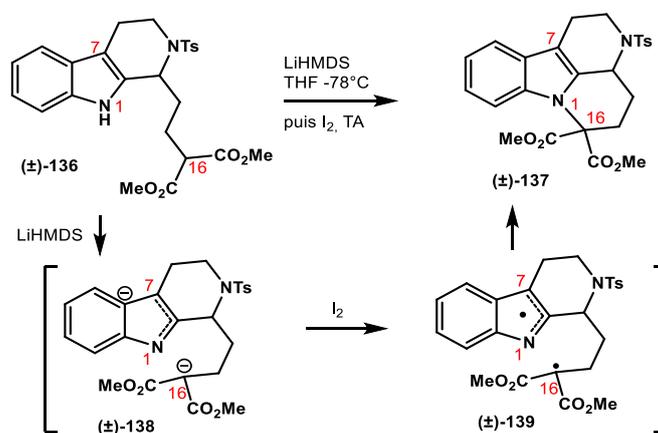


Schéma 23 Formation de la liaison N₁-C₁₆ par Zhu via une cyclisation oxydante dans les conditions de Ma

La (+)-geissoschizine **51** ainsi que son analogue 16-desformylé ont été synthétisés en combinant deux synthèses déjà connues et mises au point par Martin et Cook.^{3,4} La dihydrocarboline **140**, obtenue en 2 étapes à partir du D-tryptophane, est engagée dans une addition de Mannich vinylogue diastéréosélective avec le diénol silylé **141**, comme décrit par Martin,⁹⁶ suivi d'une allylation de l'amine N₄ en présence du bromure d'allyle **142**, permettant la formation de **143** (Schéma 24). La suite et fin de la synthèse suit les travaux de Cook.⁹⁷ L'addition intramoléculaire de l'iodure de vinyle sur l'ester insaturé conduit à la formation du cycle D **144**, en présence de Ni(COD)₂. La diastéréosélectivité de cette étape est contrôlée par l'ester benzylique. En l'absence de celui-ci, la diastéréosélectivité est inversée (voir Schéma 30). Ce dernier est ensuite retiré, en 3 étapes, aboutissant à la (+)-16-desformyl-geissoschizine **145**, qui, après une étape de formylation donne accès à la (+)-geissoschizine **51** ainsi qu'au malonate **146** *via* une protection et déprotection de l'indole.^{4,98}

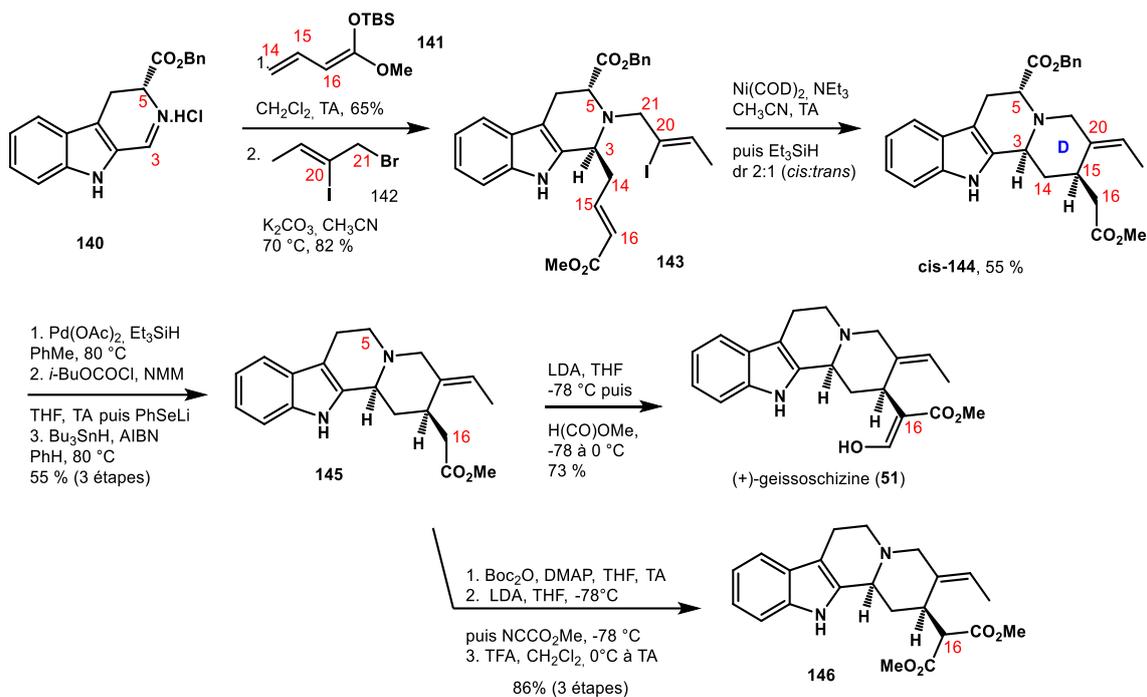


Schéma 24 Synthèse de la 16-desformyl-geissoschizine, de la geissoschizine et de son dérivé malonate

En 2018, les conditions de Ma quelque peu modifiées ont été appliquées par notre équipe à la geissoschizine **51** directement, déprotonée par le KHMDS (remplaçant le LiHMDS), suivi de l'addition de I_2 . Cependant seule la (-)-17-nor-excelsinidine **147** est obtenue (Schéma 25).^{3,4} Ni la liaison $\text{N}_1\text{-C}_{16}$ ou la liaison $\text{C}_7\text{-C}_{16}$ ont, comme prévu, été formées. En revanche, la cyclisation oxydante a eu lieu entre l'amine tertiaire N_4 et l'ester C_{16} pour former la liaison $\text{N}_4\text{-C}_{16}$, caractéristique des excelsinidines. La saponification de l'ester méthylique permet d'aboutir à la première synthèse totale de la (-)-17-nor-excelsinidine **147** qui est un composé zwitterionique.

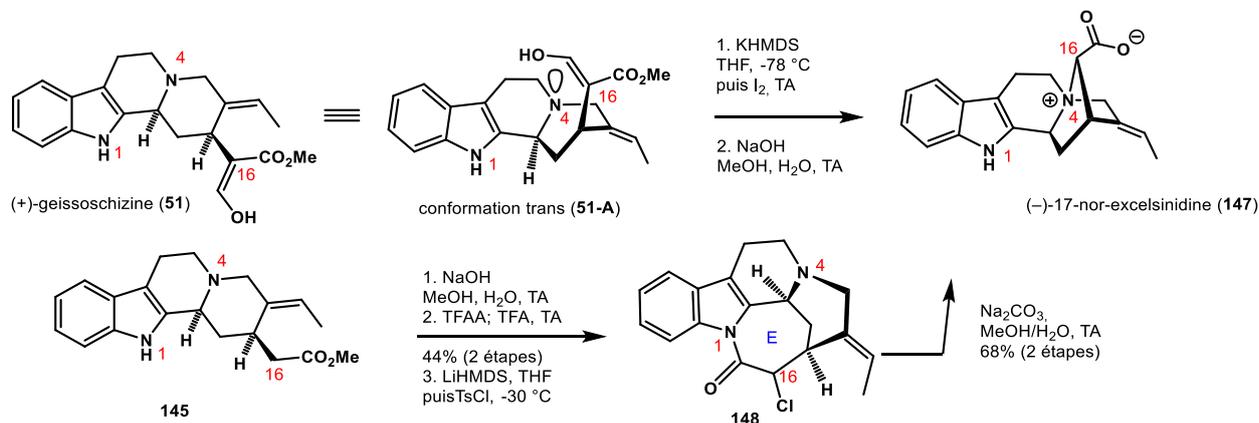


Schéma 25 Cyclisation oxydante de la geissoschizine pour la synthèse totale de la (-)-17-nor-excelsinidine

La sélectivité du couplage oxydant envers la formation de la liaison N₄-C₁₆ peut s'expliquer par la réactivité de l'amine tertiaire N₄ vis-à-vis de l'oxydant. De plus, comme proposé par Sakai, l'hypothétique conformation *trans* **51-A** adoptée par la geissoschizine en solution serait favorable à la formation du squelette excelsinidine.⁷⁴ Quant à la 16-desformyl-geissoschizine **145** et au dérivé malonate **146**, ils n'ont pas permis la cyclisation oxydante. Afin de rapprocher l'azote N₁ et le carbone C₁₆, une contraction du cycle à 7 chaînons du 16-chloro-lactame **148** a été envisagée. Cependant, là encore, la (-)-17-nor-excelsinidine **147** a été formée, à cause de la nucléophilie de l'amine N₄.^{3,4}

Afin d'assurer la formation de la liaison N₁-C₁₆ désirée, la geissoschizine semble devoir adopter une conformation *cis* **51-B**. Comme démontré par le groupe de Gaich en 2016,⁴³ cette conformation *cis* peut être bloquée par une benzoylation de la position N₄. De plus, la quaternarisation permettrait également la séquestration du doublet non liant de l'amine N₄ et donc le blocage de sa réactivité envers les oxydants. Par conséquent, pour construire le cycle E de la (+)-pléiocarpamine **1**, il a été envisagé d'effectuer la cyclisation oxydante sur la conformation *cis* bloquée de l'ammonium benzylique **149** (Schéma 26).

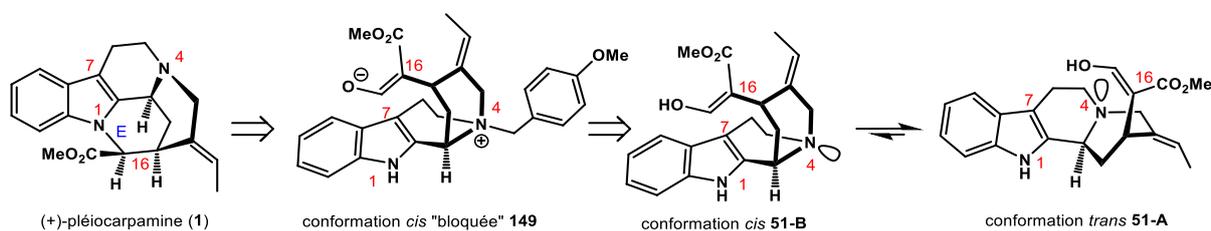


Schéma 26 Rétrosynthèse de la pléiocarpamine via la quaternarisation de la geissoschizine

C'est ainsi que la (+)-geissoschizine **51** a été quaternarisée à l'aide du bromure de *para*-méthoxybenzyle et l'ammonium résultant **149** est engagé dans la cyclisation oxydante avec les conditions modifiées de Ma (KHMDs, suivi de l'addition de I₂). Le squelette mavacurane est alors obtenu avec la formation de la liaison N₁-C₁₆ sous forme d'un mélange d'ammoniums PMB **150** et **151**. La 16-*épi*-16-formylpléiocarpamine **55** et la 16-*épi*-pléiocarpamine **18** sont obtenues *via* la déformylation spontanée des ammoniums correspondants (Schéma 27).⁹⁸

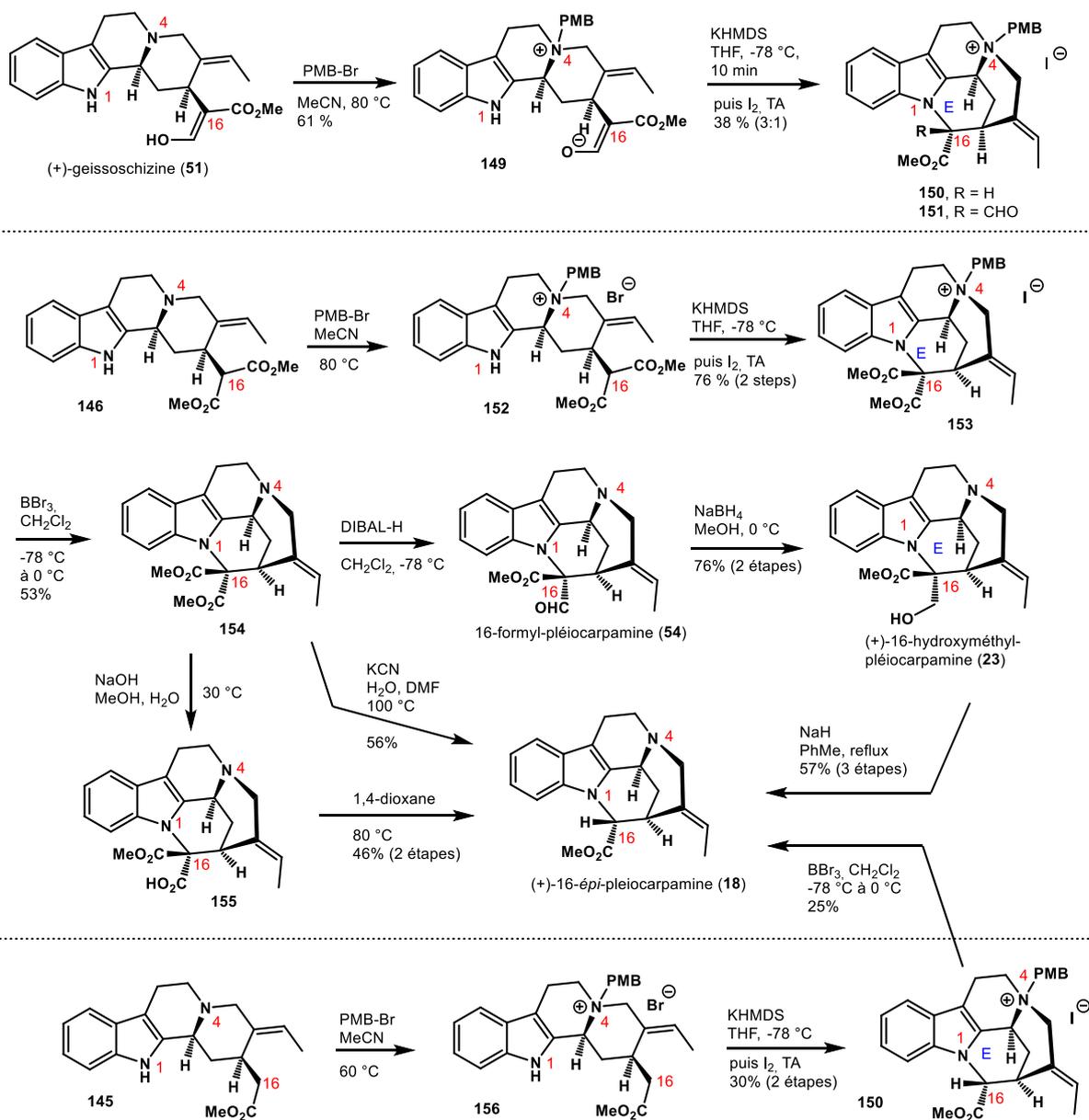


Schéma 27 Synthèses totales de la (+)-16-hydroxyméthyl-pléiocarpamine et de la (+)-16-épi-pléiocarpamine

Cette nouvelle voie de synthèse a ensuite été mise en place en partant du diméthyle malonate **146** en vue d'une désymétrisation tardive de cette fonction pour accéder à la stéréochimie de la pléiocarpamine **3** en C₁₆. Le squelette pentacyclique **153** est obtenu en 2 étapes, après formation de l'ammonium **152** suivie de la cyclisation oxydante. L'amine tertiaire **154** est, par la suite, régénérée en présence de BBr₃. L'ester de l'intermédiaire **154** se trouvant sur la face convexe semble plus facile d'accès par les réactifs. Le malonate **154** a ainsi pu être sélectivement mono-réduit, en présence de DIBAL-H, pour former la (+)-16-formyl-pléiocarpamine **54**, précurseur biosynthétique présumé de la plupart des mavacuranes. L'accès à la (+)-16-hydroxyméthyl-pléiocarpamine **23** est possible après une réduction à l'aide du borohydrure de sodium.

Contrairement aux résultats espérés, la déformylation de **23** par une réaction de type Krapcho sur le malonate **154** ou bien la décarboxylation thermique de l'acide **155** ont conduit à la synthèse de la (+)-16-épi-pléiocarpamine **18**, épimère thermodynamique, plutôt qu'à la pléiocarpamine **1**, l'épimère cinétique.⁶⁸ Dans l'optique de raccourcir la synthèse, en évitant les 3 étapes de la préparation du malonate **146** à partir de **145** ainsi que l'étape de décarboxylation finale, la séquence réactionnelle de quaternarisation et de formation de la liaison N₁-C₁₆ par cyclisation oxydante est possible

directement à partir de la 16-desformyl-geissoschizine **145**, avec cependant, un rendement modeste. La (+)-16-*épi*-pléiocarpamine **18** est alors obtenue *via* déprotection de l'ammonium **150**.⁴

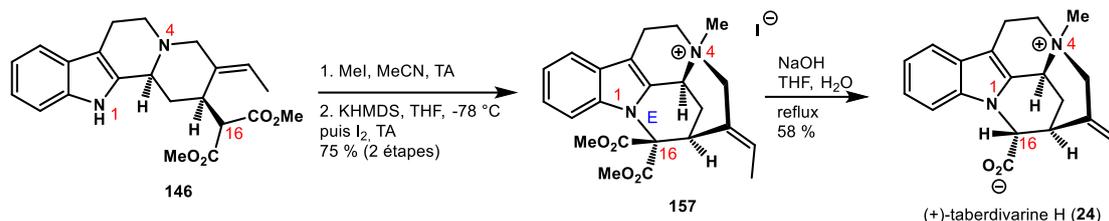


Schéma 28 Synthèse totale de la (+)-taberdivarine H

La taberdivarine H **24** semblait être une cible particulièrement adaptée à cette stratégie de synthèse puisque cette dernière possède un ammonium N₄ et elle possède également la stéréochimie de la 16-*épi*-pléiocarpamine en C₁₆ (**Schéma 28**). De ce fait, le diméthyle malonate **146** est engagé dans une étape de méthylation suivie de l'étape de cyclisation oxydante de sorte à former la liaison N₁-C₁₆. Enfin, une double saponification puis une décarboxylation de **157** permettent l'obtention du zwitterion (+)-taberdivarine H **24**.

En parallèle de la cyclisation oxydante du squelette de la geissoschizine et en accord avec l'hypothèse de Wenkert, notre équipe avait pour but de réaliser l'étape clé de la cyclisation oxydante sur une étape antérieure d'après l'hypothèse émise par Hesse et Schmid (**Schéma 29**).⁹⁹ L'addition de Michael énantiosélective organocatalysée du diméthyle malonate **158** en énal **159**, suivie par une réaction de Pictet-Spengler non diastéréosélective permet d'obtenir la forme ouverte d'un composé modèle de la strictosidine **160a** ainsi que son épimère en C₃ **160b**. Des cyclisations oxydantes divergentes ont ensuite été développées afin d'accéder soit au motif akuammilane soit au motif mavacurane selon le choix de l'oxydant après la double déprotonation au LiHMDS. Le ferrocenium hexafluorophosphate (Cp₂FePF₆) induit la formation de la liaison C₇-C₁₆ du précurseur de la strictamine **161**, alors que (bis(trifluoroacétoxy)iodo)benzène (PIFA) permet la formation de la liaison N₁-C₁₆ du précurseur de la pléiocarpamine **162**. La déprotonation de l'alcool primaire conduit à une lactonisation spontanée et permet la formation du motif pentacyclique **163** de la talbotine.

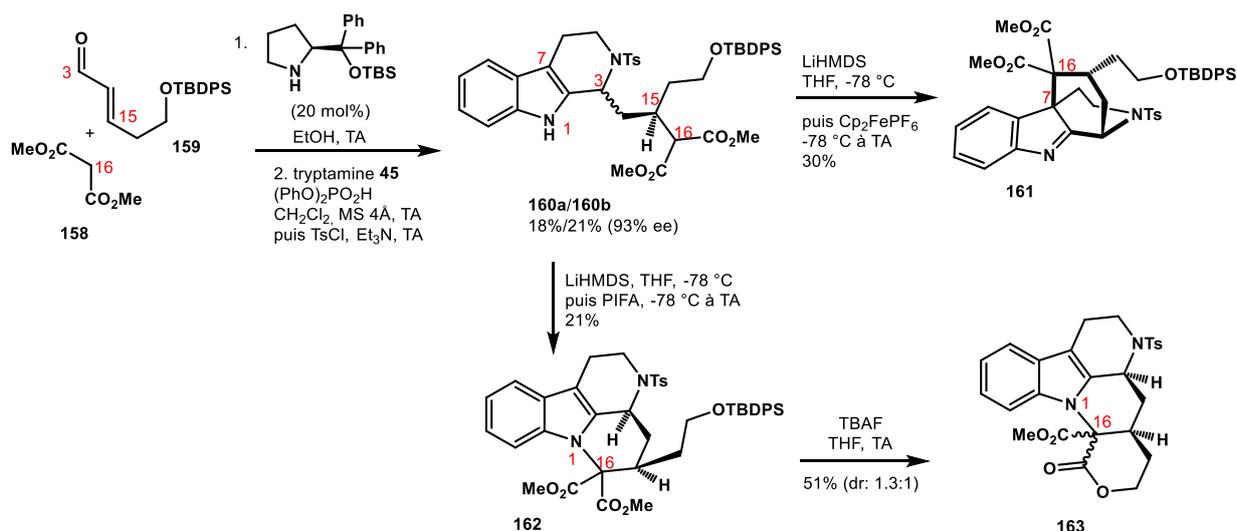


Schéma 29 Cyclisation oxydante divergente d'un composé modèle de la strictosidine

c. Synthèses de la (\pm)-pléiocarpamine, de la (\pm)-16-*épi*-pléiocarpamine, de la (\pm)-normavacurine et de la (\pm)-C-mavacurine par Takayama *et al.*

En 2019, l'équipe de Takayama a reporté la première synthèse totale de la (\pm)-pléiocarpamine **1** ainsi que la synthèse de la (\pm)-16-*épi*-pléiocarpamine **18**, de la (\pm)-normavacurine **16** et de la (\pm)-C-mavacurine **5**.² Ces travaux ont été publiés seulement quelques semaines avant que la collaboration entre l'équipe de Guillaume Vincent et celle de Laurent Evanno et Erwan Poupon rapporte la synthèse totale de (+)-16-hydroxyméthyl-pléiocarpamine **23**, de la (+)-16-*épi*-pléiocarpamine **18** et de la (+)-taberdivarine H **24**. La stratégie des auteurs se basait également sur la formation de la liaison N₁-C₁₆ et le cycle E à partir du motif geissoschizine. Pour cela, ils ont envisagé l'insertion d'un carbenoïde dérivé de la geissoschizine (\pm)-**164** sur la liaison indolique N₁-H (Schéma 30).

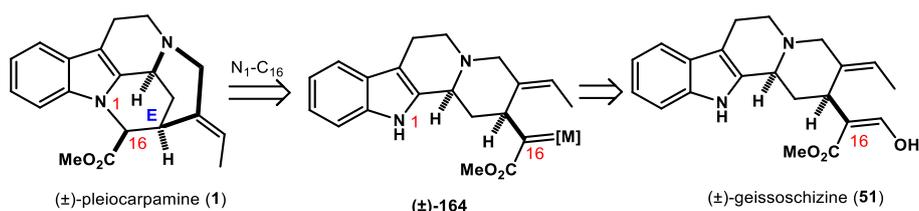


Schéma 30 Rétrosynthèse de la (\pm)-pléiocarpamine par Takayama

Afin d'accéder à la (\pm)-16-desformyl-geissoschizine **145**, les auteurs ont utilisé une cyclisation réductive de l'iodure de vinyle (\pm)-**165**, décrite par Poupon, Evanno et Vincent, en présence de Ni(COD)₂. Cette étape conduit à la formation du composé *trans*-tétracyclique (\pm)-**166** non désiré comme produit majoritaire ainsi que de l'isomère *cis* (\pm)-**145**, produit désiré mais minoritaire (Schéma 31).^{3,4} De façon à limiter la perte de substrat, (\pm)-**166** est alors épimérisé en (\pm)-**145**, en 3 étapes : 1) oxydation en 7-chloroindolenine ; 2) isomérisation de ce dernier en iminium C₃=N₄ et enfin 3) réduction diastéréosélective de l'iminium par le catalyseur de Noyori. La (\pm)-16-desformyl-geissoschizine **145** est alors formylée pour obtenir la geissoschizine **51** qui est par la suite convertie en composé diazo (\pm)-**168** à l'aide de la réaction de transfert de diazo de Regitz.

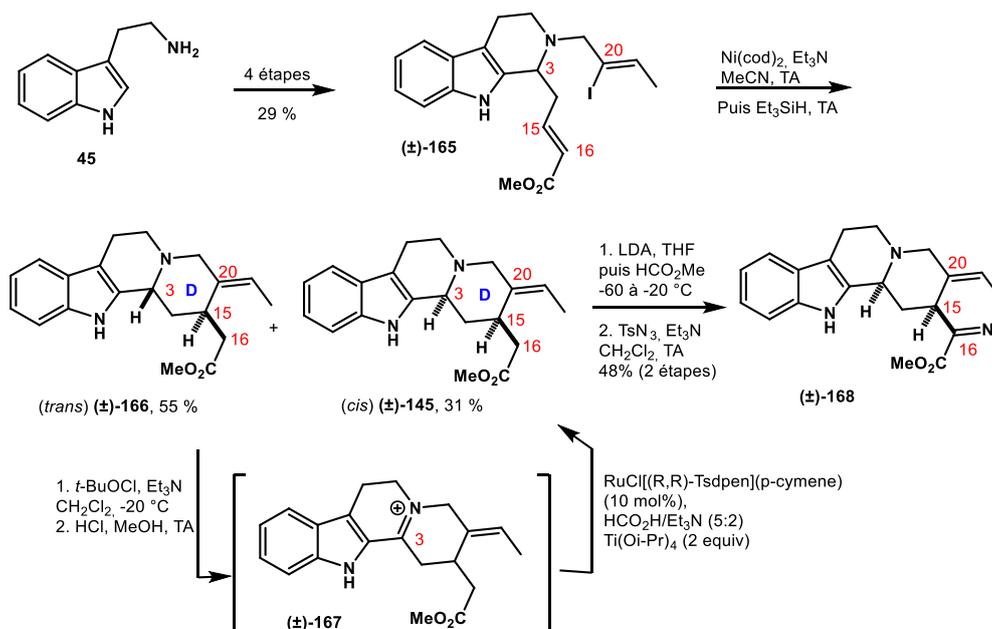


Schéma 31 Préparation du (\pm)-16-diazo-16-desformyl-geissoschizine

La (\pm)-16-diazo-16-desformyl-geissoschizine **168**, en présence d'un catalyseur au rhodium, permet de générer l'intermédiaire carbénoïde (\pm)-**164** (Schéma 32). Cependant, le composé obtenu (\pm)-**169** n'était pas celui attendu. En effet, la formation du cycle E n'a pas été observée, (\pm)-**169** résulte de l'expansion du cycle D avec la migration du carbone C₂₀ depuis la position C₁₅ sur la position C₁₆. Ce résultat peut, lui aussi, être expliqué par la conformation *trans* en solution du motif geissoschizine. Les auteurs ont alors mis le doublet non liant de l'amine tertiaire N₄ en réaction avec le complexe BH₃.THF de sorte à obliger l'aminoborane (\pm)-**170** à adopter une conformation *cis*.⁷⁵ La fonction diazo de ce dernier est alors engagée dans la cyclisation catalysée par Rh₂(cap)₂, formant ainsi la liaison N₁-C₁₆ désirée du pentacycle (\pm)-**171** avec une diastéréosélectivité de 7:1 en C₁₆. La régénération de l'amine tertiaire N₄ est permise en présence d'oxyde de triméthylamine et conduit à la formation de la (\pm)-pléiocarpamine **1** et de la (\pm)-16-épi-pléiocarpamine **18** avec respectivement 12% et 84% de rendement.

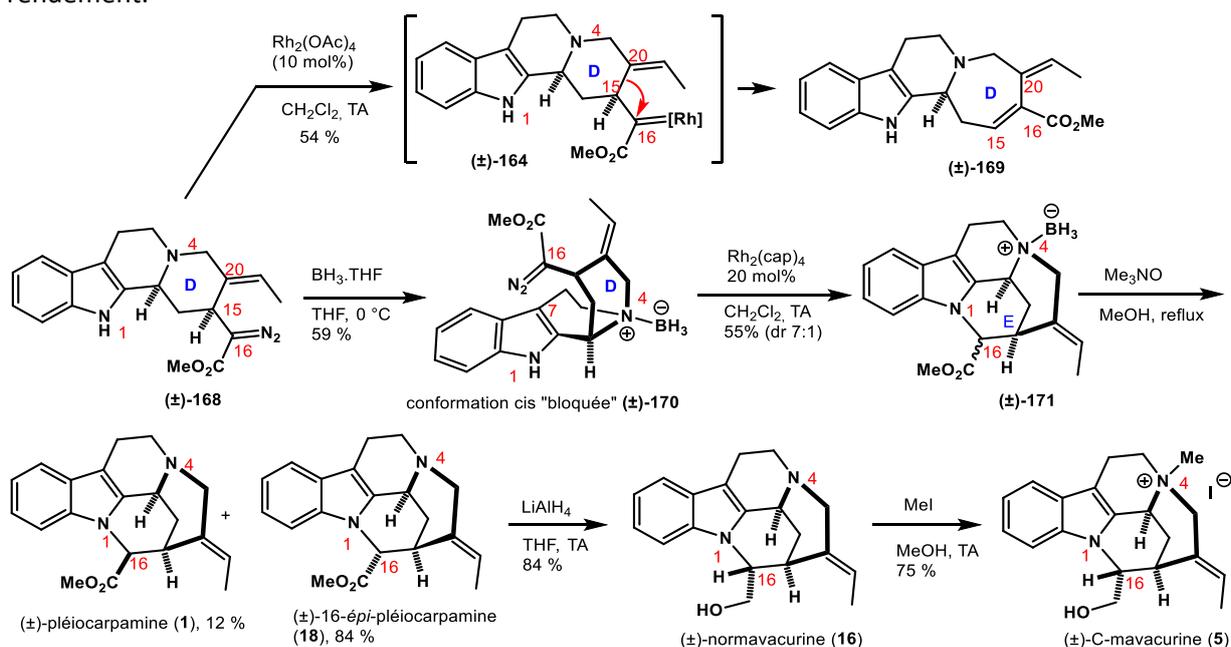


Schéma 32 Synthèses totales de la (\pm)-pléiocarpamine, de la (\pm)-16-épi-pléiocarpamine, de la (\pm)-normavacurine et de la (\pm)-C-mavacurine

Enfin, les conditions précédemment utilisées par Harley-Mason¹⁰⁰ ont été reprises pour transformer facilement la (\pm)-16-épi-pléiocarpamine **18** en (\pm)-normavacurine **16** après réduction de l'ester et en (\pm)-C-mavacurine **5** suite à une étape de méthylation.

2. Fermeture de la jonction de cycle C/D

a. Hémi-synthèse de la (\pm)-16-épi-pleiocarpamine par Sakai *et al.*

Quelques années après la première synthèse du squelette mavacurane par Boekelheide, Sakai, en 1976, s'est intéressé aux transformations biomimétiques de la geissoschizine **51** en pléiocarpamine **1**.^{6,88} Sa stratégie est basée sur la formation du cycle E par alkylation intramoléculaire de l'azote indolique avec un motif chloroester. Cette cyclisation du système tétracyclique de la geissoschizine **51** semble cependant difficile à cause des restrictions dues à la conformation de **51**. C'est pourquoi les auteurs ont choisi d'ouvrir les cycles C et D grâce à une coupure de la jonction de cycle C₃-N₄ permettant de donner plus de flexibilité au squelette **78** afin de former le cycle E (Schéma 33)¹⁰¹.

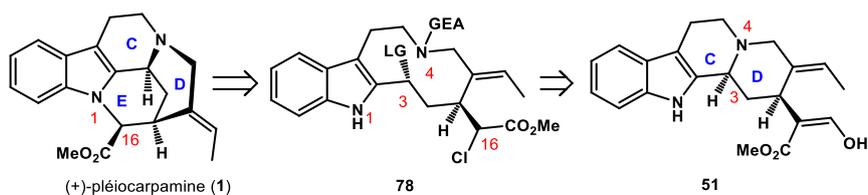


Schéma 33 Rétrosynthèse de la pléiocarpamine par Sakai

La synthèse débute avec la geissoschizine méthyle éther **79**, obtenue de sources naturelles, qui, dans un premier temps, subit une déméthylation en présence d'acide chlorhydrique suivie de la protection de l'énol en éthyle carbonate (**Schéma 34**). Puis, la liaison C₃-N₄, faisant la jonction des cycles C et D, est coupée selon une réaction de Von Braun à l'aide de bromure de cyanogène, en présence d'éthanol et en condition basique permettant la formation de l'intermédiaire **80**. L'ester formylé en C₁₆ est ensuite chloré avec *t*-BuOCl pour former le chloro-ester **78**, sous forme d'un mélange d'épimères, après une décarboxylation spontanée. La formation du cycle E est réalisée par une substitution nucléophile intramoléculaire de l'azote N₁ sur le carbone C₁₆ en présence d'hydruide de sodium. La (\pm)-16-épi-pléiocarpamine est alors obtenue après la restauration de la jonction de cycle C/D, ainsi que l'inversion de configuration en C₃ grâce à une hydrolyse acide en présence d'ammonium.

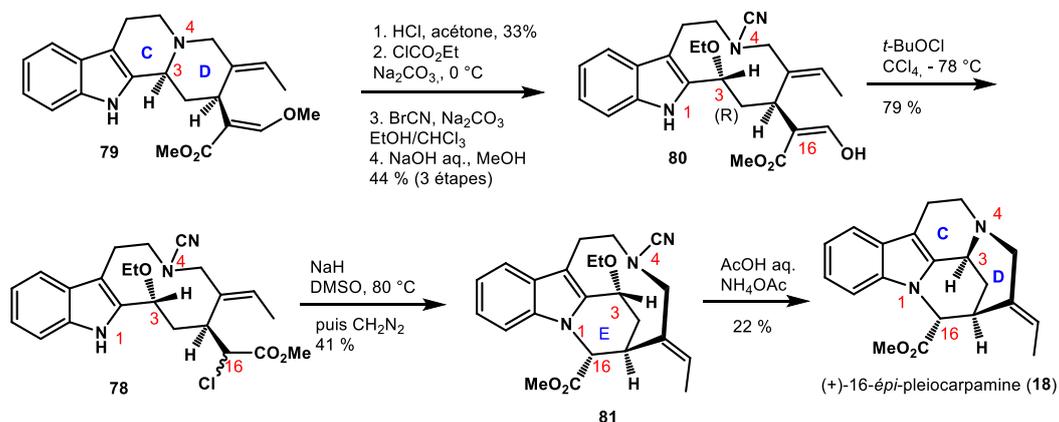


Schéma 34 Hémissynthèse de la (\pm)-16-épi-pléiocarpamine

La stéréochimie en position C₃ a été démontrée comme étant importante pour le rétablissement de la jonction de cycle C/D lors de la synthèse de la 19,20-dihydro-16-épi-pléiocarpamine **85**, un analogue saturé non naturel (**Schéma 35**).^{102,103} En effet, un mélange d'épimères en C₃ est obtenu après la coupure de la liaison C₃-N₄ de l'hirsutine **82**, ce dernier possédant une stéréochimie en C₃ inversée par rapport à la geissoschizine. Après la formation de la liaison N₁-C₁₆ pour les 2 épimères, une tentative restauration de la jonction de cycle par traitement acide a été réalisée. Cependant, seul l'épimère 3-(*R*)-**83** a conduit à la formation de la 19,20-dihydro-16-épi-pléiocarpamine **85** alors que l'épimère 3-(*S*)-**84** conduit, après la libération de l'amine secondaire N₄ et hydroamination intramoléculaire du noyau indolique, à la formation de **86**.

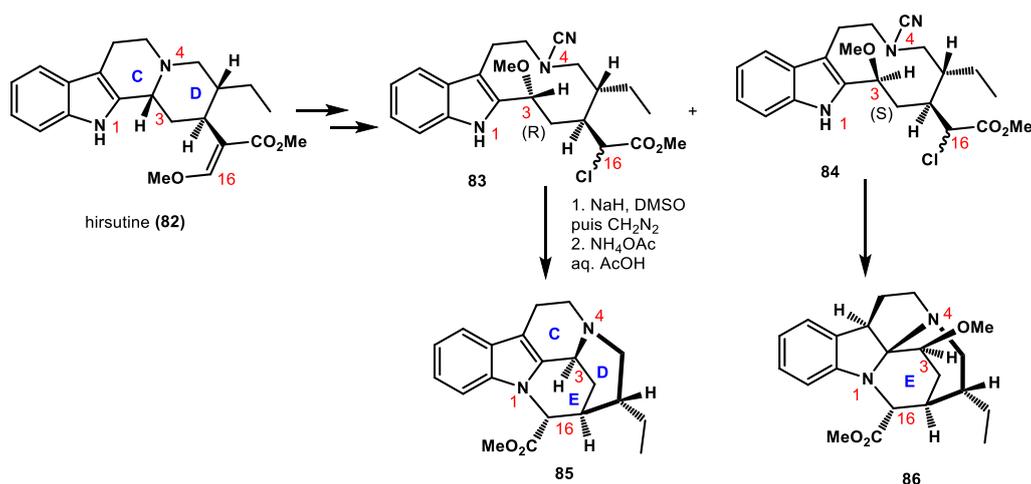


Schéma 35 Importance de la stéréochimie en C₃ pour la formation de la jonction de cycle C/D

b. Synthèse totale de la (±)-16-épi-pléiocarpamine, de la (±)-16-épi-pléiocarpamine N-oxyde, de la (±)-normavacurine et de la (±)-C-mavacurine par Harley-Mason *et al.*

Harley-Mason a repris, un peu plus tard, la stratégie employée par Sakai, c'est-à-dire la rupture de la jonction de cycle C/D afin de donner plus de flexibilité pour former le cycle E lors de la première synthèse totale de la (±)-16-épi-pléiocarpamine **18**, de la (±)-16-épi-pléiocarpamine N-oxyde **26**, de la (±)-normavacurine **16** et de la (±)-C-mavacurine **5**.¹⁰⁰ La différence avec l'approche de Sakai réside dans l'utilisation de conditions réductrices pour couper la liaison C₃-N₄ du tétracycle (±)-**88**, menant à la formation du carbone C₃ achiral dans l'intermédiaire (±)-**87** (Schéma 36). La restitution de la jonction de cycle a été rendue possible grâce à des conditions oxydantes et ne dépend donc pas de la stéréochimie du carbone C₃, comme mentionné plus haut.

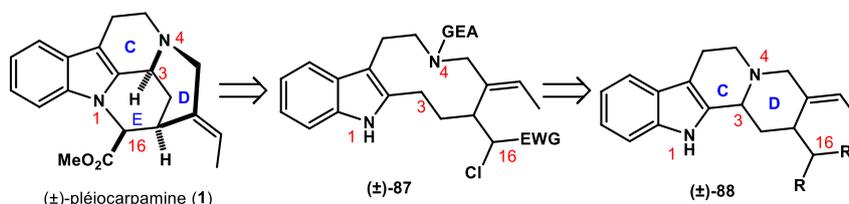


Schéma 36 Rétrosynthèse des mavacuranes par Harley-Mason

La synthèse du système tétracycle ABCD, similaire à la geissoschizine,⁷ débute par un couplage peptidique entre la tryptamine **45** et l'acide carboxylique **89** suivie par une réaction de Bischler-Napieralski afin de former le cycle C (Schéma 37). L'amine secondaire N₄ est ensuite acylée en présence du chlorure d'acide (±)-**91** pour conduire à la formation de l'amide (±)-**92**. Puis le cycle D lactame tétracyclique (±)-**93** est formé après une substitution nucléophile intramoléculaire. Une saponification sélective, une décarboxylation puis une réduction de l'ester résultant et enfin une élimination du méthanol permettent d'installer successivement l'alcool C₂₂ et le motif éthylénique du lactame (±)-**94**. L'alcool primaire C₂₂ est par la suite oxydé en aldéhyde puis protégé sous la forme d'un dithiolane (±)-**88**. L'ouverture réductrice de la jonction de cycle C/D, réalisée à l'aide de chloroformiate de phényle et de cyanoborohydrure de sodium, conduit à la formation du carbamate macrocycle (±)-**95**. Enfin, ce dernier est transformé en l'intermédiaire chloro-nitrile (±)-**87** en 4 étapes *via* l'hydrolyse du dithiolane en présence d'iodométhane, la conversion de l'aldéhyde ainsi formé en cyanohydrine suivie de la

mésylation de cette dernière puis d'une substitution nucléophile pour obtenir le chloronitrile correspondant.

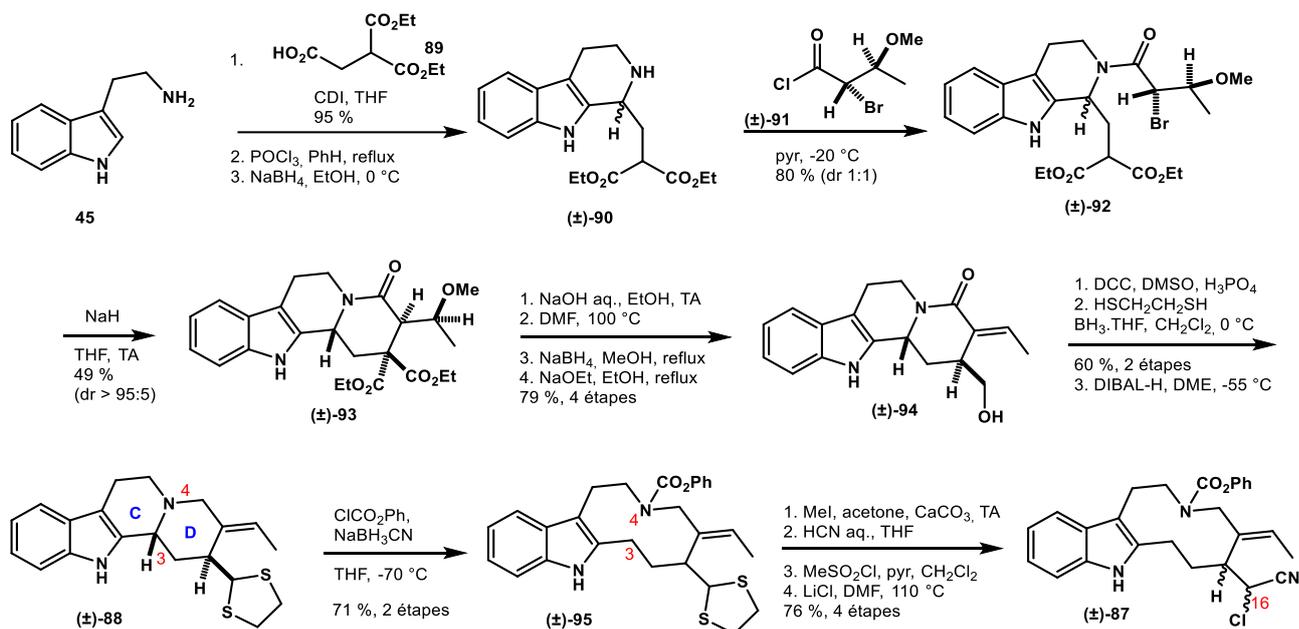


Schéma 37 Synthèse du motif tétracyclique ABCD et coupure de la jonction de cycle C/D

La liaison clé $\text{N}_1\text{-C}_{16}$ ainsi que le cycle E sont obtenus par substitution nucléophile intramoléculaire, de façon similaire aux travaux de Sakai. Seul le diastéréoisomère (±)-96 est obtenu à la suite de cette réaction, ce dernier possédant une stéréochimie en C_{16} correspondant à celle de la 16-*épi*-pléiocarpamine (Schéma 38). La jonction de cycle C/D est ensuite restaurée grâce à une oxydation en présence de *N*-chlorobenzotriazole et de triéthylamine permettant la formation du pentacycle (±)-97. Lors de cette oxydation, il est possible que le 7-chloroindolenium (±)-98 se soit formé, qui, après isomérisation en énamine (±)-99, subirait une attaque nucléophile de l'azote N_4 sur la position C_3 induisant alors la formation de la liaison $\text{C}_3\text{-N}_4$ suivie d'une expulsion du chlore ainsi que d'une réaromatisation. L'hydrolyse puis l'estérification de (±)-97 permet d'accéder à la (±)-16-*épi*-pléiocarpamine 18. La réduction de cette dernière par LiAlH_4 donne la (±)-normavacurine 16 qui, après une méthylation, est convertie en (±)-C-mavacurine 5. La (±)-16-*épi*-pléiocarpamine 18 peut également être transformée en (±)-16-*épi*-pléiocarpamine *N*-oxyde 26 par simple oxydation au *m*-CPBA.

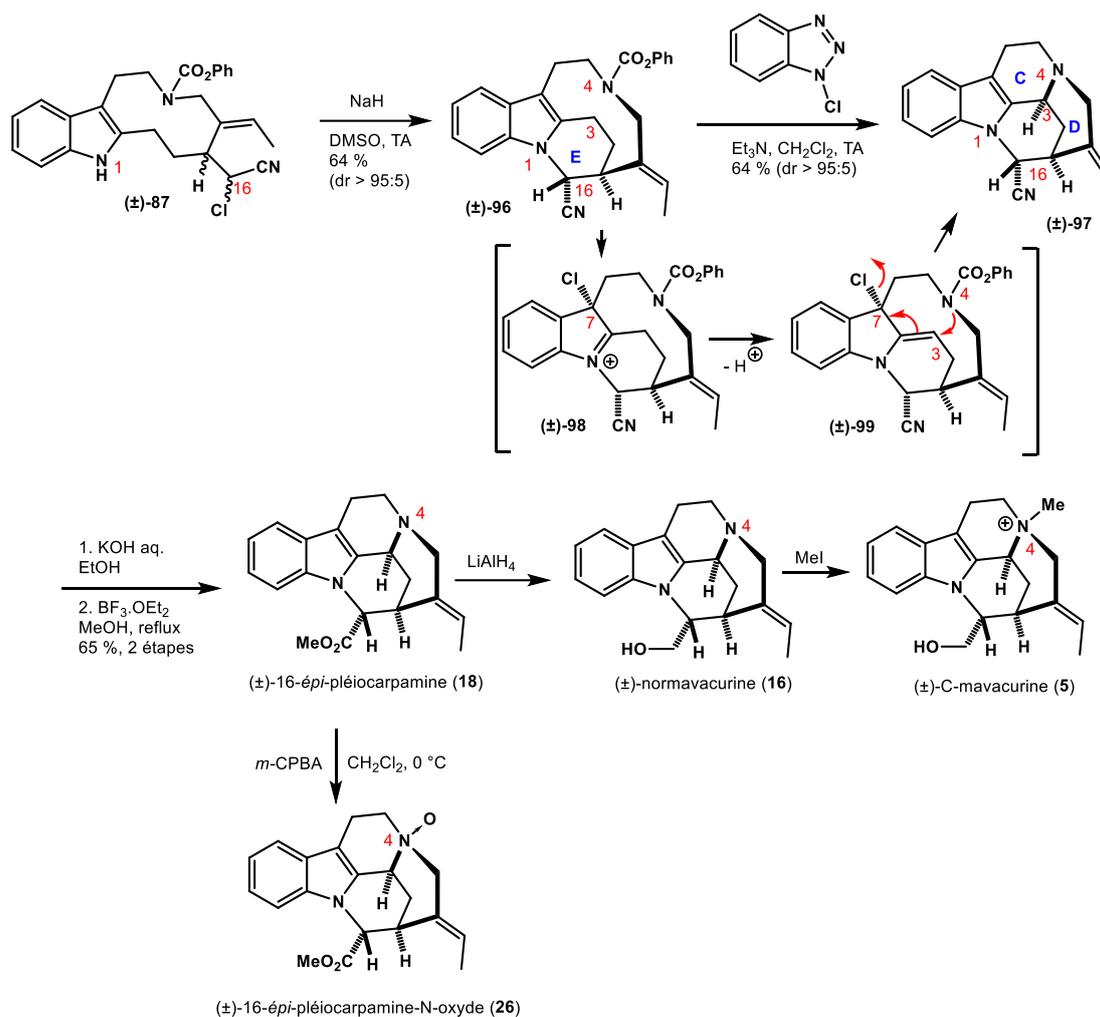


Schéma 38 Synthèses totales de la (±)-16-épi-pléiocarpamine, la (±)-normavacurine, la (±)-C-mavacurine et la (±)-16-épi-pléiocarpamine N-oxyde

L'équipe d'Harley-Mason, lors d'une étude préliminaire sur le squelette mavacurane, a réussi à former la liaison N₁-C₁₆, caractéristique de ces alcaloïdes pentacycliques, sans recourir à la coupure de la jonction de cycle C/D (**Schéma 39**).¹⁰⁴ Cette liaison caractéristique a été obtenue sur un substrat simplifié où le motif éthylidène exocyclique ainsi que l'ester méthylique sont manquants et l'azote N₄ n'est pas une amine mais un lactame en C₂₁. Le mésylate primaire (±)-101, obtenu à partir de (±)-100, est engagé dans une substitution nucléophile permettant la formation de l'intermédiaire pentacyclique (±)-102. La réduction du lactame à l'aide de LiAlH₄ conduit au composé (±)-103. A partir de ce point, il a également été possible de transformer le squelette mavacurane en squelette fluorocurine par contraction de cycle. La dihydroxylation de la double liaison C₂=C₇, en présence du catalyseur d'Adams et de dioxygène, permet d'obtenir (±)-104 qui, après traitement acide subit un réarrangement de type pinacol, pour conduire à la formation du motif spirocyclique oxindole (±)-105. Cette dernière transformation s'avère réversible puisque (±)-105, après réduction du carbonyle suivi d'un réarrangement en milieu acide, peut être converti en (±)-103.

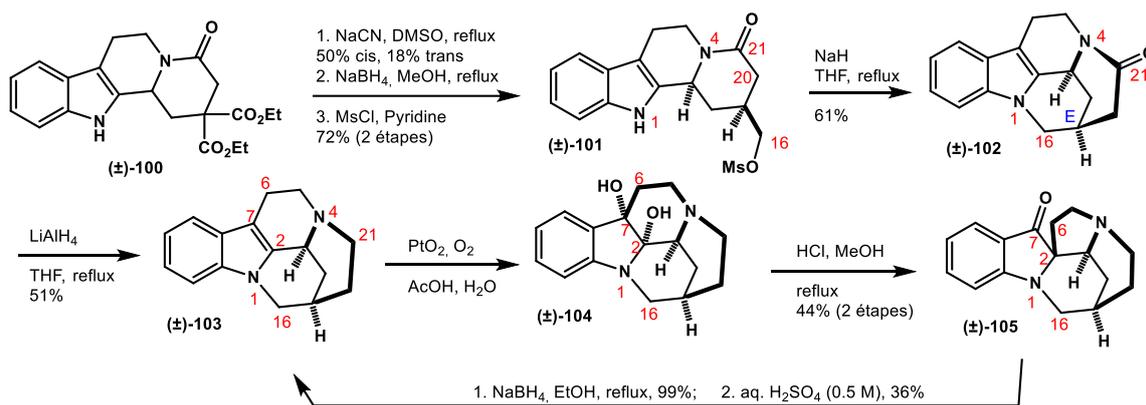


Schéma 39 Formation du squelette mavacurane et fluorocurine sans coupure de la jonction de cycle C/D

3. Fermeture du cycle C

a. Synthèse totale de la (-) et (±)-vinoxine par Bosch *et al.*

La première synthèse totale de la (±)-vinoxine **38** a été réalisée par l'équipe de Bosch en 1984.¹⁰⁵ Sa stratégie repose sur la formation des liaisons C₁₅-C₁₆ et C₂-C₃ du cycle E grâce à une réaction d'annélation entre le sel de pyridinium **107** et l'indolylacétate **106** (Schéma 40). Cette stratégie pourrait également mener à la synthèse de la pléiocarpamine **1** *via* la fermeture du cycle D à partir de la (±)-vinoxine **38** avec la formation de la liaison C₆-C₇. Cependant, la stéréochimie du carbone C₁₆ de la vinoxine n'était pas clairement attribuée au début de cette étude.

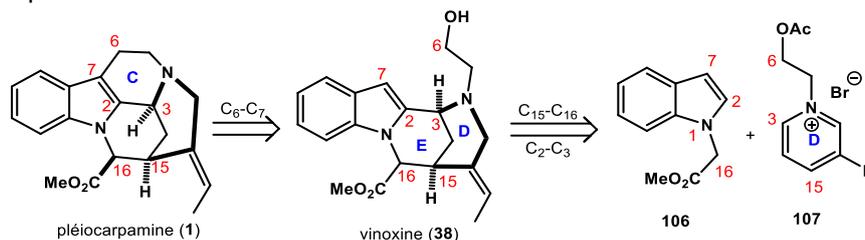


Schéma 40 Rétrosynthèse de la vinoxine via une réaction d'annulation pour former le cycle E

La synthèse débute par une addition nucléophile de l'énolate de l'indolylacétate **106**, généré à l'aide de LDA, sur la position C₁₅ du sel de pyridinium **107a** (Schéma 41). Le traitement acide de l'intermédiaire non isolé (±)-**108** permet la cyclisation de la position C₂ de l'indole sur l'iminium (±)-**109**, conduisant à la formation d'un mélange 5 : 1 d'épimères du tétracycle ABDE (**110a/110b**) en C₁₆ en faveur de la stéréochimie de la 16-*épi*-vinoxine. Un second traitement acide, au reflux de l'acide chlorhydrique, permet la déméthylation des deux esters méthyliques ainsi que la décarboxylation du motif acrylate suivie de la migration de la double liaison pour former le motif éthylidène. La (±)-vinoxine **38** et la (±)-16-*épi*-vinoxine **112** sont alors obtenues après une estérification en milieu acide en présence de méthanol suivie d'une réduction de l'iminium (±)-**111**. La stéréochimie en C₁₆ de la vinoxine a alors été attribuée comme étant celle de la pléiocarpamine.

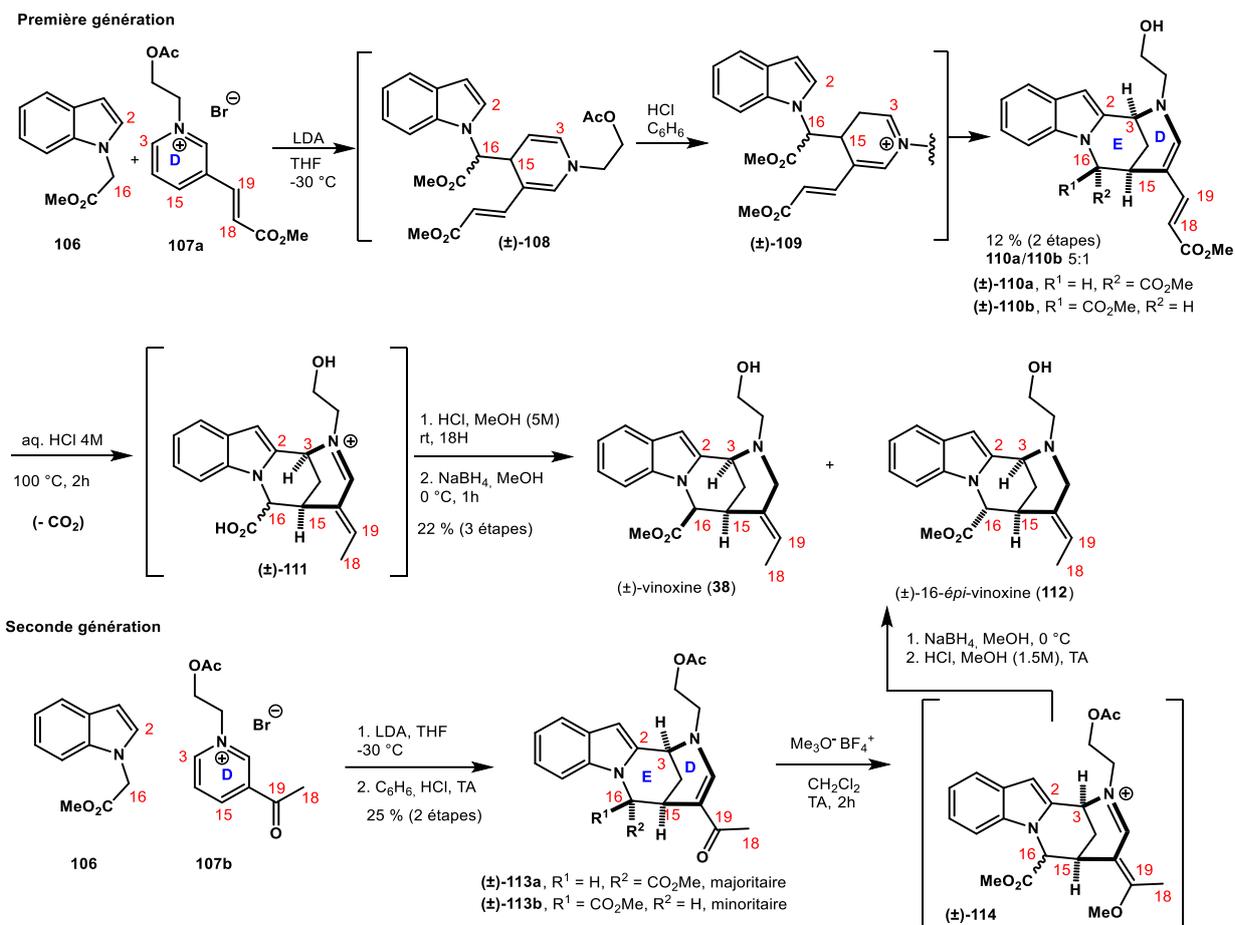


Schéma 41 Synthèse totale de la (±)-vinoxine et de la (±)-16-épi-vinoxine

En 1990, le groupe de Bosch a rapporté une voie de synthèse alternative de la (±)-vinoxine **38** en se basant sur une approche similaire à celle précédemment employée.¹⁰⁶ La seule différence concerne le sel de pyridinium **107b** substitué par un groupement acétyle au lieu d'un acrylate comme groupe électroattracteur et précurseur du motif éthylidène (**Schéma 41**). Les deux premières étapes de cette nouvelle voie de synthèse, c'est-à-dire la formation du tétracycle ABDE, sont identiques à celles de la première version. Cependant, l'éthylidène a, cette fois-ci, été obtenu après un traitement du mélange épimérique des énamides (±)-**113a/b** à l'aide du tétrafluoroborate de triméthylxonium suivi d'une addition 1,4 du borohydrure de sodium sur l'iminium conjugué (±)-**114**. Enfin, la (±)-vinoxine **38** et la (±)-16-épi-vinoxine **112** sont obtenues après une méthanolyse de l'acétate en position C₆.

L'utilisation d'un auxiliaire chiral sur le motif indolylacétyle a permis à ce même groupe de proposer, en 2002, une version énantiosélective tout en gardant la même stratégie de synthèse (**Schéma 42**).¹⁰⁷ Parmi les différents auxiliaires chiraux testés (dérivés du menthol et oxazolidinones), le (*S*)-prolinol sur l'indolylacétamide **115** s'est montré le plus efficace avec un ratio diastéréoisomérique de 3 : 1 ainsi qu'une séparation facile des diastéréoisomères bien que le rendement soit modéré. La synthèse se poursuit avec le traitement acide du diastéréoisomère majoritaire **116**, suivi d'une étape de réduction permettant à la fois d'accéder à l'allylamine **117** mais aussi à une O-acylation intramoléculaire du motif prolinol. Ce dernier est engagé dans une étape de transestérification en présence de MeOMgBr afin d'éliminer l'auxiliaire chiral et donc d'accéder à la (+)-16-épi-vinoxine **112**. L'épimérisation par un traitement basique en présence de *t*-BuOK dans le méthanol à reflux a permis l'obtention d'un mélange 1 : 2 de la (-)-vinoxine **38** et de la (+)-16-épi-vinoxine **112** qui, après une colonne chromatographique sur gel de silice, évolue en un ratio de 6:1.

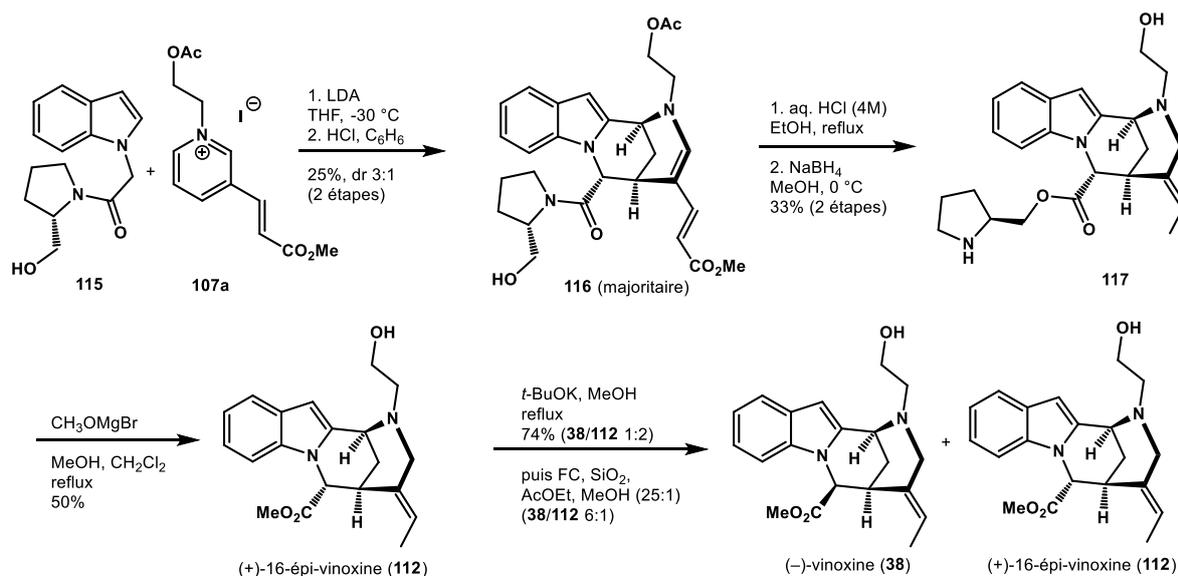


Schéma 42 Synthèse totale de la (+)-16-épi-vinoxine et de la (-)-vinoxine

b. Synthèse totale de la (±)-2,7-dihydro-pléiocarpamine par Bosch et al.

Après avoir développé la synthèse totale de la (±)-vinoxine **38**, l'équipe de Bosch s'est intéressée à la synthèse totale de la (±)-pléiocarpamine **1** en utilisant la stratégie utilisée pour obtenir la (±)-vinoxine **38**.^{8,9} Les auteurs envisageaient la fermeture du cycle C par la formation de la liaison C₆-C₇ ou N₄-C₅ (**Schéma 43**).

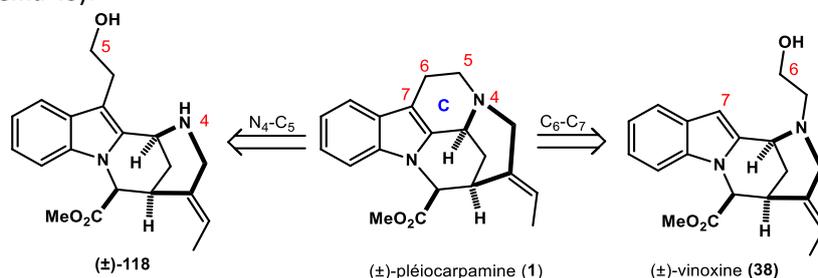


Schéma 43 Rétrosynthèse de la pléiocarpamine avec la fermeture du cycle C en dernière étape

En partant de la (±)-vinoxine **38**, seulement une étape serait nécessaire pour former la liaison C₆-C₇ du cycle C manquant. De façon similaire, il semblerait plus facile de fermer le cycle C par une substitution nucléophile entre l'amine N₄ et le carbone C₅ de l'alcool (±)-**118**.

Les intermédiaires (±)-**118** et (±)-**123**, nécessaires à l'étude de la fermeture du cycle C, ont été obtenus en utilisant la même stratégie de synthèse présentée plus tôt, c'est-à-dire, par une addition nucléophile de l'énolate **106** ou **109** sur le sel de pyridinium **121a/b** (**Schéma 44**). L'hydrogénolyse de l'amine benzylique N₄ de (±)-**120b** et (±)-**122** a permis d'obtenir les amines secondaires (±)-**118** et (±)-**123**, qui seront par la suite fonctionnalisés.

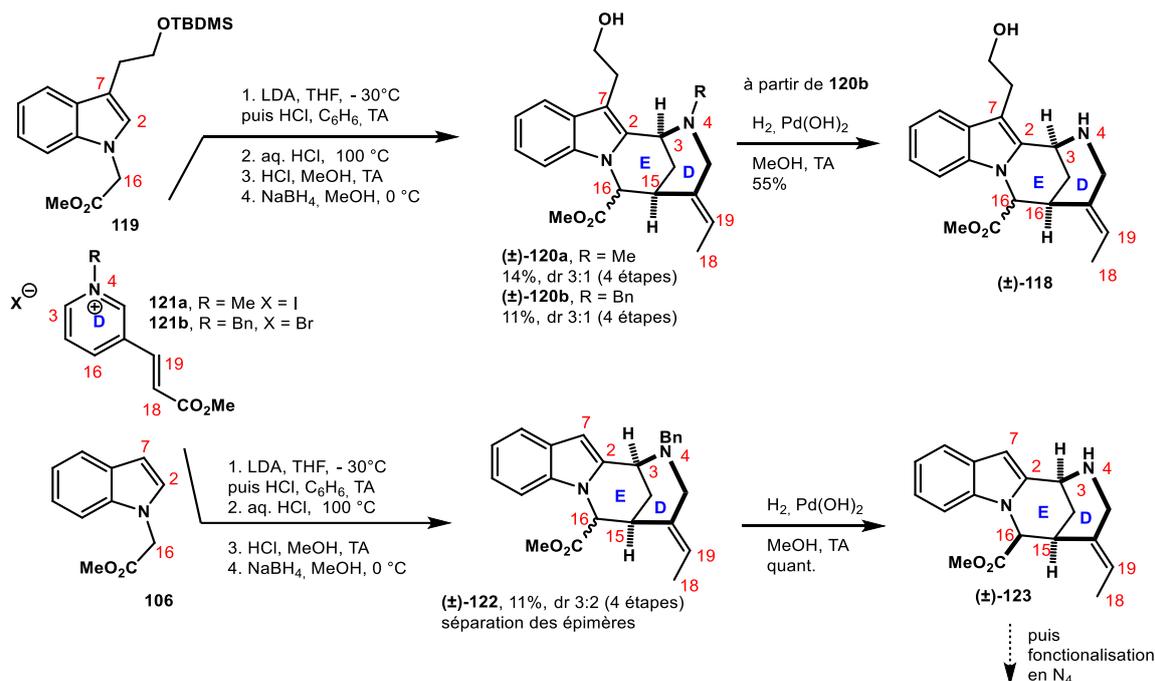


Schéma 44 Synthèse des tétracycles ABDE

Plusieurs tentatives de fermeture du cycle C ont ensuite été réalisées (Schéma 45). La formation de la liaison N₄-C₅ par substitution nucléophile à partir de l'alcool (±)-118 ou (±)-120 a été examinée, sans succès malgré la formation du mésylate.

Une substitution électrophile du noyau indolique de la (±)-vinoxine **38** a également été envisagée pour former la liaison C₆-C₇. Cependant, les cyclisations directes de la (±)-vinoxine, de l'aldéhyde (±)-125 ou du dithioacétal (±)-126 correspondant, en conditions acides, n'ont pas été concluantes. L'équipe de Bosch a alors émis l'hypothèse que la distance entre les carbones C₆ et C₇ ou entre le carbone C₅ et l'azote N₄ n'était pas favorable pour la formation du cycle à 6 chaînons. Afin de confirmer cette hypothèse, les auteurs ont décidé d'augmenter la taille de la chaîne secondaire sur l'amine N₄ en rajoutant un carbone. De ce fait, la formation d'un cycle à 7 chaînons pourrait être plus favorable puisque le pentacycle formé serait moins contraint. La réaction de Michael intermoléculaire de l'amine secondaire de (±)-123 sur l'acroléine permet d'introduire une chaîne secondaire à 3 carbones. L'aldéhyde résultant est ensuite converti en dithioacétale (±)-127 qui, après traitement par le diméthyl(méthylthio)sulfonium tétrafluoroborate (DMTSF), permet la cyclisation désirée. Pour finir, la formation de l'alcool (±)-128 permet d'obtenir la (±)-6 α -homo-pléiocarpamine **129**, analogue non naturel de la pléiocarpamine.

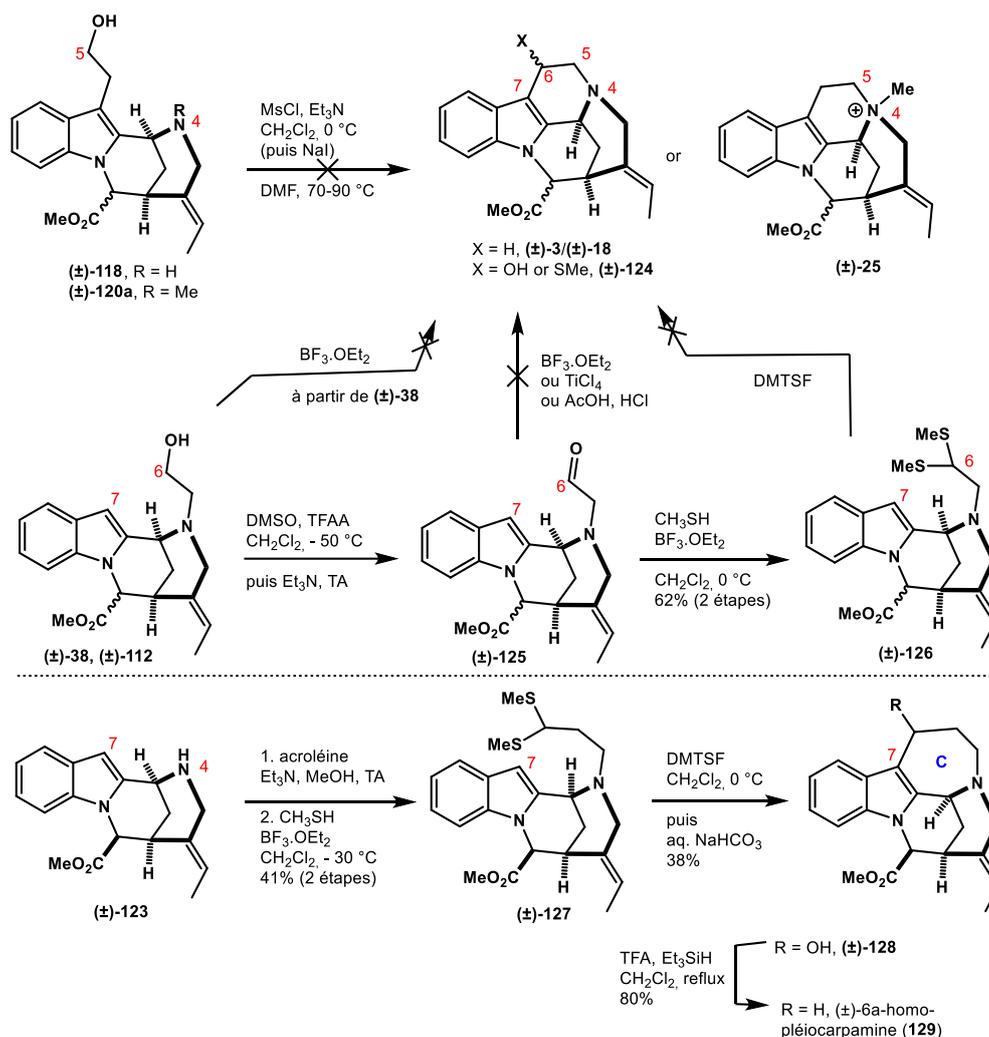


Schéma 45 Tentatives non fructueuses de formation du cycle C et synthèse de la (\pm) -6a-homo-pléiocarpamine

Afin de former le cycle à 6 chaînons, l'équipe de Bosch a décidé d'étudier une stratégie différente de l'approche ionique des substitutions électrophile et nucléophile (**Schéma 46**). Les auteurs se sont alors concentrés sur une approche de photocyclisation impliquant la formation d'un bis-radical (cyclisation de type Witkop).¹⁰⁸ L'amine secondaire (\pm) -123 préparée plutôt est acylée avec **130** afin d'obtenir le chloroacétamide (\pm) -131. Ce dernier est soumis à une irradiation en présence de carbonate de sodium dans une solution méthanolique aqueuse, conduisant à la formation de la 2-hydroxy-indoline (\pm) -132. La coupure homolytique de la liaison C₆-chlore induit la formation d'un radical α-acétamide et d'un radical cation indolyloyle (\pm) -133 qui, après recombinaison radicalaire intramoléculaire, donne accès à la liaison C₆-C₇. L'hémiaminal en C₂ de (\pm) -132 est obtenu après le piégeage de l'intermédiaire indolénium (\pm) -134 par de l'eau. La réduction de la 2-hydroxyindoline (\pm) -132 avec du triéthylsilane conduit à l'indoline (\pm) -135. Enfin, la réduction du lactame en position C₂ permet aux auteurs de compléter la première synthèse totale de la (\pm) -2,7-dihydro-pléiocarpamine **19**.^{8,9}

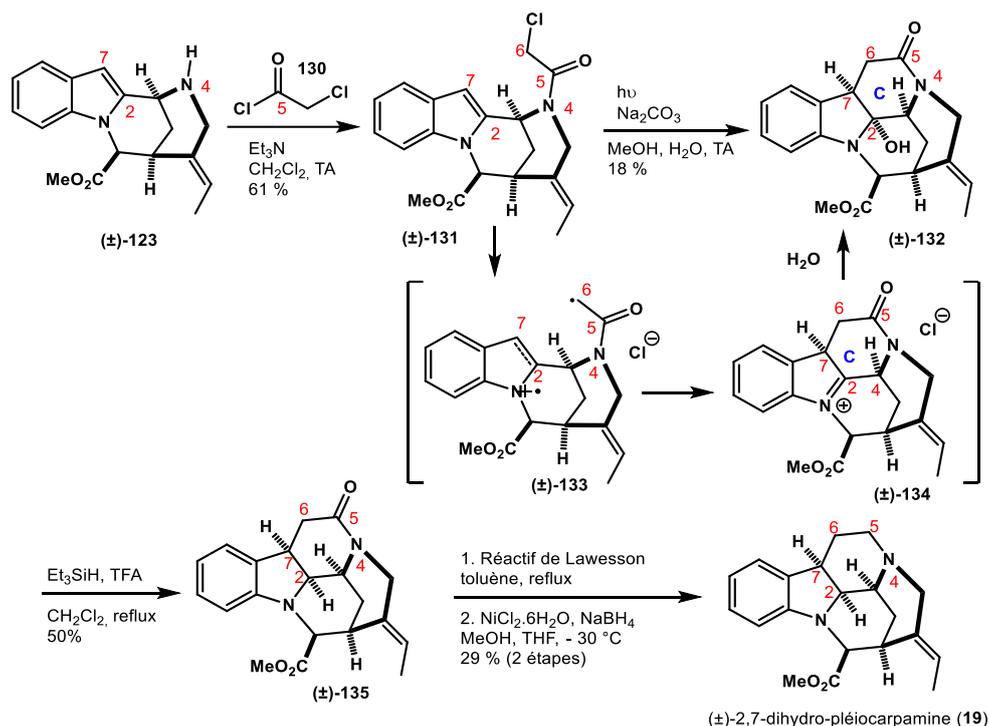


Schéma 46 Synthèse totale de la (±)2,7-dihydro-pléiocarpamine

Pour finir, Bosch mentionne également la possibilité d'accéder à des pentacycles analogues possédant un cycle E à 7 chaînons en utilisant la même stratégie de synthèse *via* un photocyclisation de Witkop, ou par cyclisation électrophile à partir d'un dithiolane ou encore par une réaction de Pummerer à partir d'un sulfoxide.⁸⁹

IV. Alcaloïdes bis-indoliques contenant le squelette mavacurane

1. Généralités

L'assemblage de deux alcaloïdes indoliques est une caractéristique commune dans la nature, en particulier pour les alcaloïdes indolomonoterpéniques (AIMs).^{109–112} La pléiocarpamine **1** est une molécule clé afin d'accéder à des motifs bis-indoliques complexes. En effet, sa structure en cage hautement tendue augmente le caractère nucléophile du noyau indolique en position C₇, conduisant à la formation de **172** qui devient électrophile en position C₂ et permet la formation de l'indoline difonctionnalisée **173** (Schéma 47). Cette réactivité particulière de la pléiocarpamine lui confère la capacité de s'additionner à d'autres partenaires de façon diastéréosélective par sa face convexe. Les mécanismes des biosynthèses présentées ci-après ne sont seulement que des hypothèses.

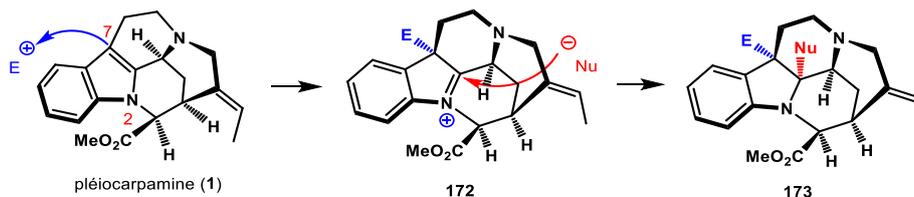


Schéma 47 Réactivité de la pléiocarpamine 1

Les bis-indoles possédant le motif mavacurane peuvent être classés en sous-famille en fonction de la nature de la deuxième unité alcaloïde indolomonoterpénique. Nous retrouvons alors les familles des macrolanes-mavacuranes, sarpagane-mavacurane, aspidospermane-mavacurane, akuammilane-mavacurane ainsi qu'une famille d'adduits de mavacuranes avec des espèces non indoliques. Parmi tous ces bis-indoles, seuls quelques-uns ont été synthétisés par héli-synthèse.

2. Sous-familles des bis-indoles contenant le motif mavacurane

a. Bis-indoles macrolanes-mavacuranes

Le squelette macrolane possède des groupes fonctionnels électrophiles ou nucléophiles lui permettant de réagir avec la pléiocarpamine **1** (Schéma 48).^{15,113}

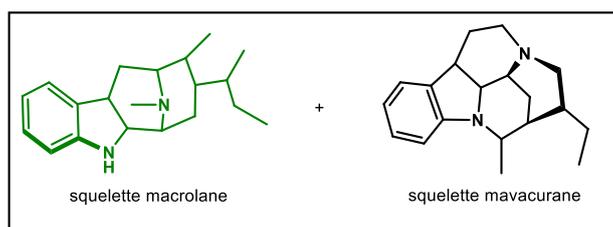


Schéma 48 Assemblage des squelettes macrolane et mavacurane

La villalstonine **6** est le premier alcaloïde bis-indolique contenant le motif mavacurane à avoir été isolé en 1939 (*Alstonia villosa* Blume, *Alstonia somersetensis*, *Alstonia macrophylla*).¹¹⁴ En revanche, sa structure n'a été élucidée que quelques années plus tard, en 1965, à l'aide de plusieurs transformations chimiques¹¹⁵⁻¹¹⁷ et par diffraction aux rayons X.¹¹⁸ Cette dernière a permis de déterminer que ce produit d'assemblage de la pléiocarpamine **1** avec la macroline **174**, possède un cycle tétrahydropyrane entre l'indole de la pléiocarpamine **1** et l'énone de la macroline **174** (Schéma 49). D'autres congénères ont par la suite été isolés, comme la 10'-méthoxy-villalstonine **175**, la villalstonine-*N*₄-oxyde **176**, la 10'-méthoxy-villalstonine-*N*₄-oxyde **177** (*Alstonia angustifolia*),¹¹⁹ les villalstonines A, B et C (**178**, **179** et **180**) (*Alstonia angustifolia*),¹¹⁹ les villalstonine D **181** et E **182** (il est à noter que la villalstonine E **182** semble être un artefact de l'isolement de la villalstonine **6** avec du dichlorométhane)¹²⁰ et la villalstonine F **183**.¹²¹ D'autres composés de cette famille tels que la macrocarpamine **185** (*Alstonia macrophylla*)¹²² et ses congénères naturels (10'-méthoxy-macrocarpamine **186** (*Alstonia angustifolia*)¹¹⁹, 10'-méthoxy-macrocarpamine-*N*₄ oxyde **188** (*Alstonia angustifolia*)¹¹⁹ et l'angustilongine L **187** (*Alstonia penangiana*)¹²³ résultent d'un assemblage entre l'anhydromacrosalpine-méthine **184** et la pléiocarpamine **1** via une simple liaison C-C entre la double liaison terminale du motif macrolane et la position C₂ indolique de la partie mavacurane. En effet, la coupure pyrolytique de la macrocarpamine **185** conduit à l'anhydromacrosalpine-méthine **184** et la pléiocarpamine **1**, preuve de l'origine biosynthétique de ces bis-indoles naturels.¹²²

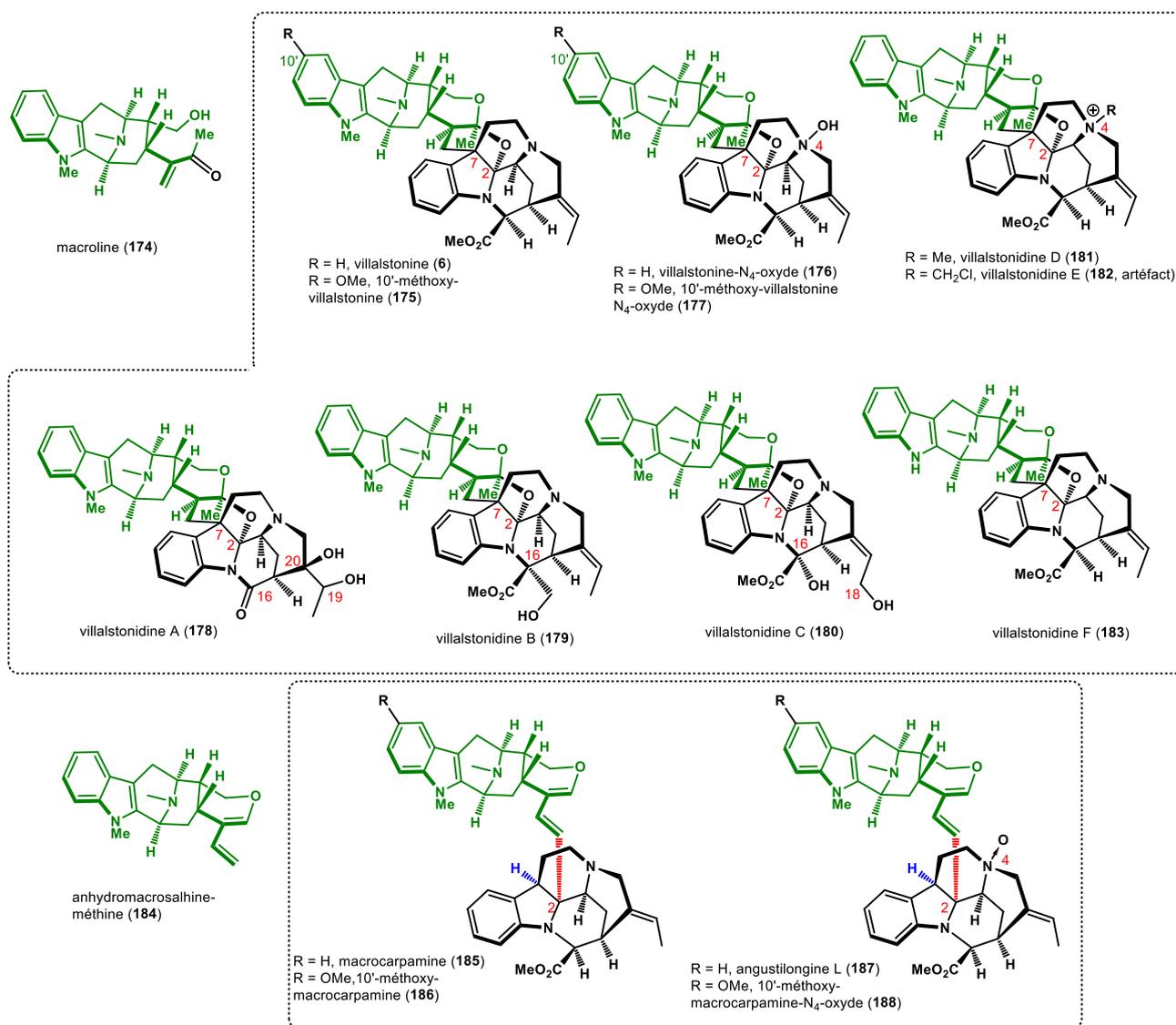


Schéma 49 Bis-indoles macrolanes-mavacuranes

D'un point de vue biosynthétique, la villalstonine serait produite *via* une addition de la position nucléophile en C₇ de l'énamine de la pléiocarpamine **1** sur l'énone de la macroline **174**, suivie d'une interception de l'iminium électrophile C₂ résultant par l'oxygène de l'hémi-acétal **190** provenant de la réaction entre la cétone et l'alcool de la macroline et complétant alors la formation du cycle tétrahydropyrane (Schéma 50). Concernant la macrocarpamine **185**, l'éther de diénol conjugué nucléophile de l'anhydromacrosalpine-méthine **184** s'ajouterait sur la position C₂ de l'iminium hautement électrophile **64**, formé après protonation de la position C₇ de la pléiocarpamine **1**. L'élimination du proton de **191** permettrait le rétablissement du motif éther de diénol conjugué de la macrocarpamine **185**.

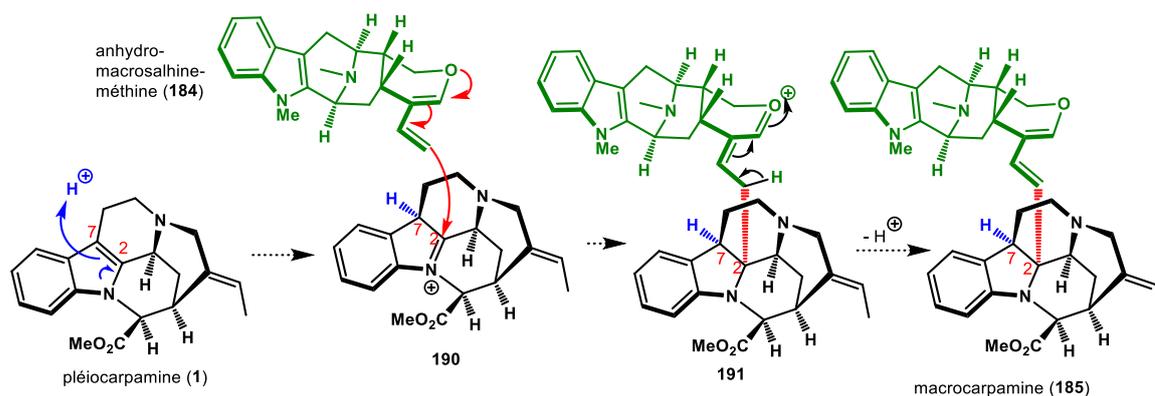
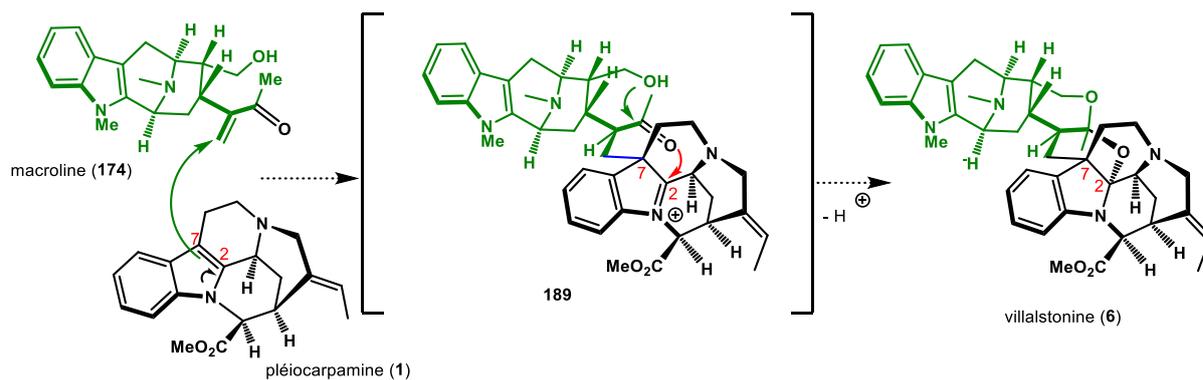


Schéma 50 Hypothétique biosynthèse de la villalstonine et de la macrocarpamine

Ces hypothèses de biosynthèse ont été renforcées par l'hémi-synthèse de la villalstonine **6** et de la macrocarpamine **185** à partir de la pléiocarpamine **1** et de la macroline **174** ou de l'anhydromacrosalpine-méthine **184** (Schéma 51).

Chapitre 1 – Les mavacuranes

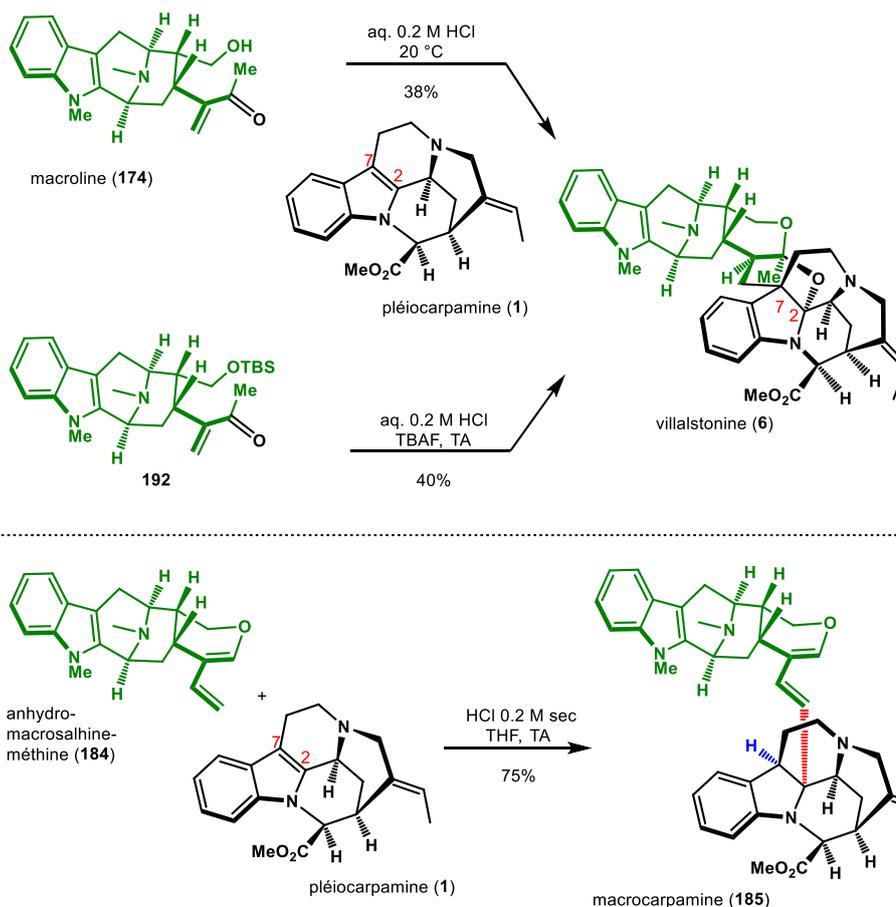


Schéma 51 Héli-synthèse biomimétique de la villalstonine et macrocarpamine par Le Quesne et Cook

La villalstonine a d'abord été synthétisée par Le Quesne en 1972 grâce à un assemblage biomimétique des deux unités alcaloïdes indolomonoterpéniques : la pléiocarpamine naturelle **1** et la macroline **174**, obtenue par dégradation de la villalstonine **6**, dans de l'acide chlorhydrique dilué comme proposé dans le mécanisme de biosynthèse.^{124,125}

Un peu plus tard, l'équipe de Cook a également rapporté une héli-synthèse similaire de la villalstonine **6** à partir de la pléiocarpamine **1** et du dernier intermédiaire éther silylé **192**, de leur synthèse totale de la macroline, en utilisant des conditions acides similaires en présence d'ion fluorure de sorte à déprotéger l'alcool primaire *in situ*.^{126,127}

Cette même équipe a également proposé en 1996, une héli-synthèse bioinspirée de la macrocarpamine **185** via l'assemblage de l'anhydromacrosalpine-méthine **184** synthétique¹²⁸ et de la pléiocarpamine **1** naturelle en présence de chlorure d'hydrogène anhydre comme postulé dans le mécanisme biosynthétique.^{129,130}

b. Bis-indoles sarpaganes-mavacuranes

Le squelette sarpagane^{14,15} est un précurseur biosynthétique du motif macrolane *via* une méthylation de l'azote N₄ et une coupure de la liaison C₂₁-N₄ selon une réaction de Hoffmann. La rupture de la liaison C₃-N₄ de la sarpagane **193** selon un procédé similaire permet d'accéder à la 16-*épi*-vobasine **194** ou à l'intermédiaire électrophile **195** qui, après réaction avec la position C₇ nucléophile de la pléiocarpamine **1**, conduit à l'iminium **196** (Schéma 52). Ce dernier peut alors être intercepté par l'azote indolique N₁' de l'unité sarpagane pour former le motif indolo-pyrrolo-indoline de l'hunterizeyline F **197**.¹³¹

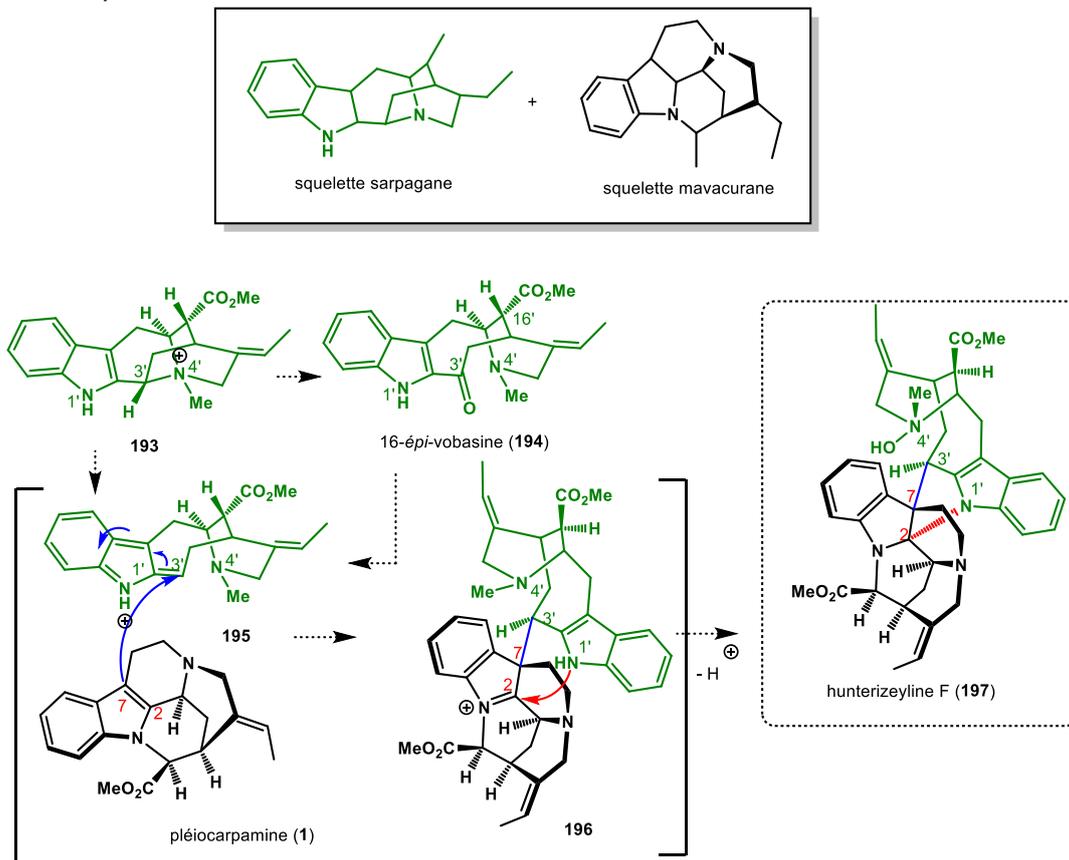


Schéma 52 Bis-indole sarpagane-mavacurane et leur possible biosynthèse

c. Bis-indoles aspidospermanes-mavacuranes

En raison de leur capacité à former des intermédiaires électrophiles, les alcaloïdes aspidospermanes^{19,20} sont également de bons partenaires des mavacuranes pour générer des alcaloïdes bis-indoliques (Schéma 53).

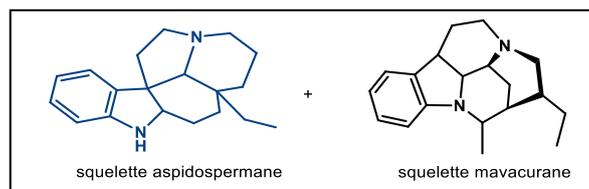


Schéma 53 Assemblage des squelettes aspidospermane et mavacurane

Le motif aspidospermane est, pour une partie des bis-indoles, lié au squelette mavacurane par un pont méthylène entre la position C₇ de la pléiocarpamine et l'azote indolique N_{1'} de l'unité aspidospermane avec une liaison additionnelle entre les carbones C₂ et C_{12'} pour former un cycle à 6 chaînons (Schéma 54). Parmi eux, la pycnanthine **3** (*Pleiocarpa pycnantha*), dont la structure a été résolue en 1967,¹³² est composée de la déhydro-aspidospermidine **198** et de la pléiocarpamine **1**.¹¹⁶ La contortarine A **200** (*Tabernaemontana contorta*)¹³³ présente l'aspidofractinine **199** comme pseudomonomère aspidospermane. Les structures de la pycnanthine **202** (*Pleiocarpa pycnantha*),¹³⁴ et de la pléiomutinine **203** (*Pleiocarpa pycnantha*),³² de la 16-épi-pléiomutinine **204**, (*Tabernaemontana contorta*),¹³³ de la 19'-épi-pléiomutinine **205** (*Hunteria congolana*)¹³⁵ ainsi que des huncaniterines A **206** et B **207** (*Hunteria zeylanica*, *Pleiocarpa pycnantha*)^{68,136} possèdent une unité 19'-épi-indolinine **201**.¹³⁷

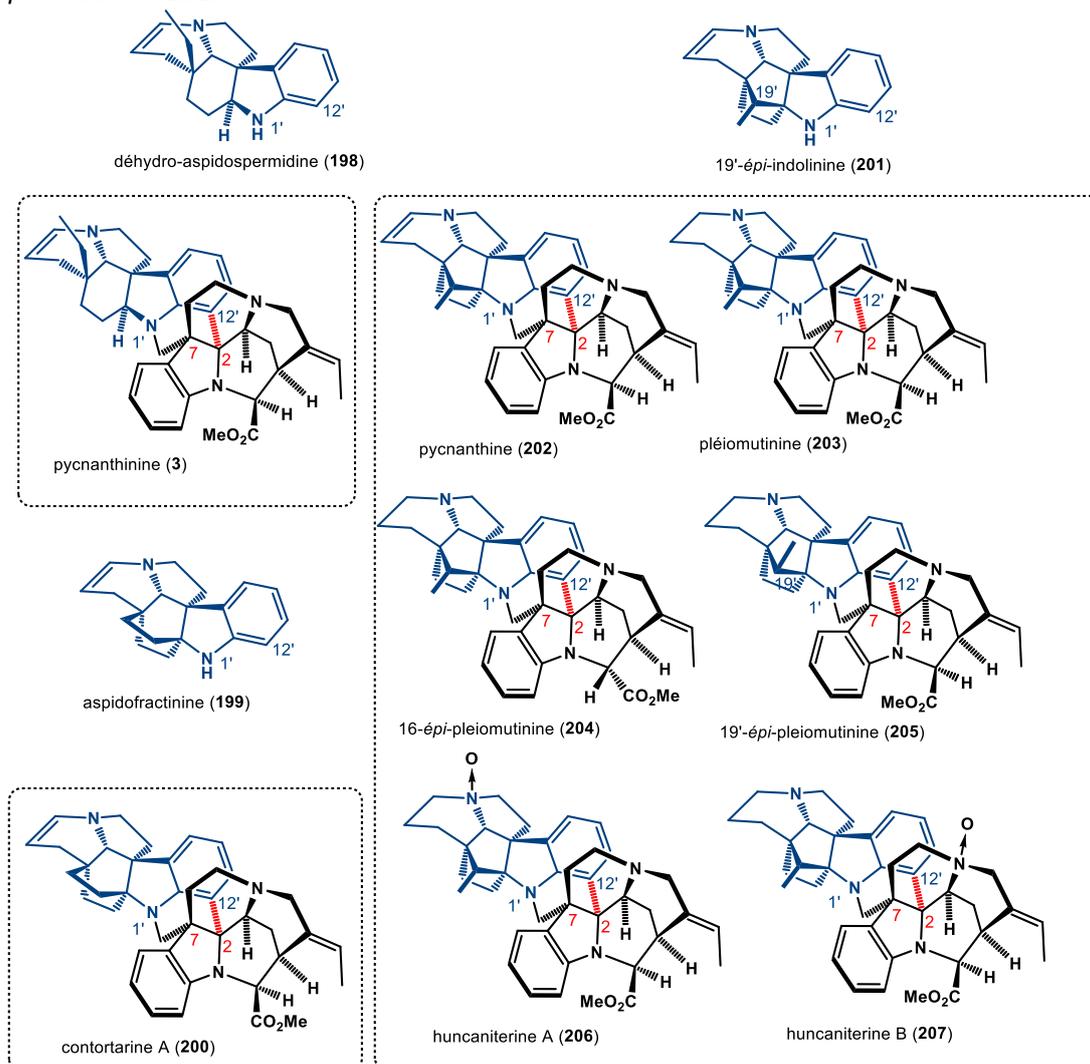


Schéma 54 Bis-indoles aspidospermane-mavacurane

Le carbone supplémentaire du pont méthylène serait obtenu biosynthétiquement à partir de la condensation du formaldéhyde avec le motif aspidospermane (**198**, **199** ou **201**). L'addition de type Mannich du carbone indolique C₇ de la pléiocarpamine **1** sur l'iminium **208** fournirait l'iminium **209** (Schéma 55). Enfin, les bis-indoles **3**, **200** et **202** seraient obtenus après piégeage de l'iminium **209** via une substitution électrophile aromatique intramoléculaire en position C_{12'} de la partie aspidospermane.

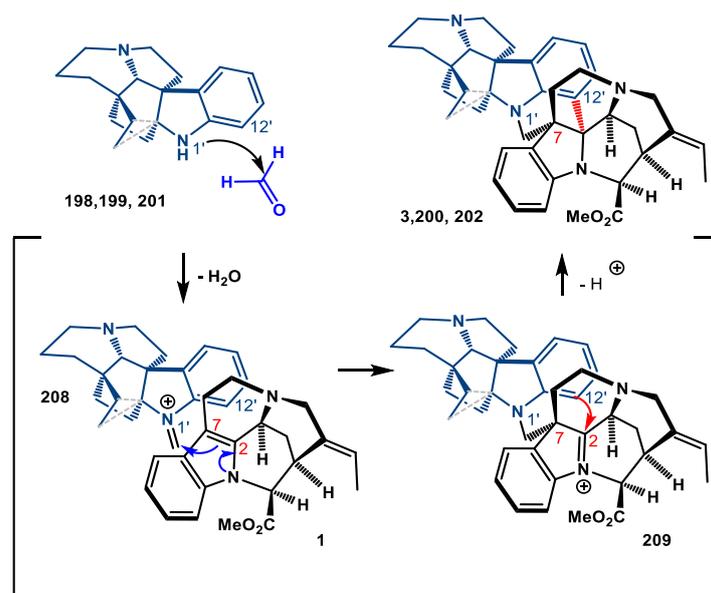


Schéma 55 Hypothétique biosynthèse des bis-indoles aspido-permane-mavacurane

La gonioméline B **210** (*Gonioma malagasy*) provient biosynthétiquement de la réaction de la pléiocarpamine **1**, avec l'aide d'une molécule de formaldéhyde, avec la 11-hydroxy-quebrachamine **214**, qui provient de la réduction de la liaison C₃-C₇ du squelette aspido-permane (**Schéma 56**).¹³⁸ Cependant, contrairement à la pycnanthine **3**, les deux unités sont liées par un motif dihydropyrane. L'*ortho*-hydroxyméthylation de la 11-hydroxyquebrachamine **214** conduirait, après élimination, au *para*-iminoquinométhide **215**, qui serait ensuite attaqué par la pléiocarpamine **1**. L'iminium résultant **216** pourrait être piégé par le groupement hydroxyle en position C_{11'} de la quebrachamine, conduisant à la formation de la gonioméline B **210**. Il est possible que les gonioméline A **211**, gonioméline A N-oxyde **212** et gonioméline A N-oxyde **213** soient des artéfacts provenant du processus d'isolement *via* la formation du 7'-hydroxy-indolépine **217** sur la partie quebrachamine, suivi du piégeage de l'iminium C_{2'} par l'amine tertiaire N_{4'}.^{138,139}

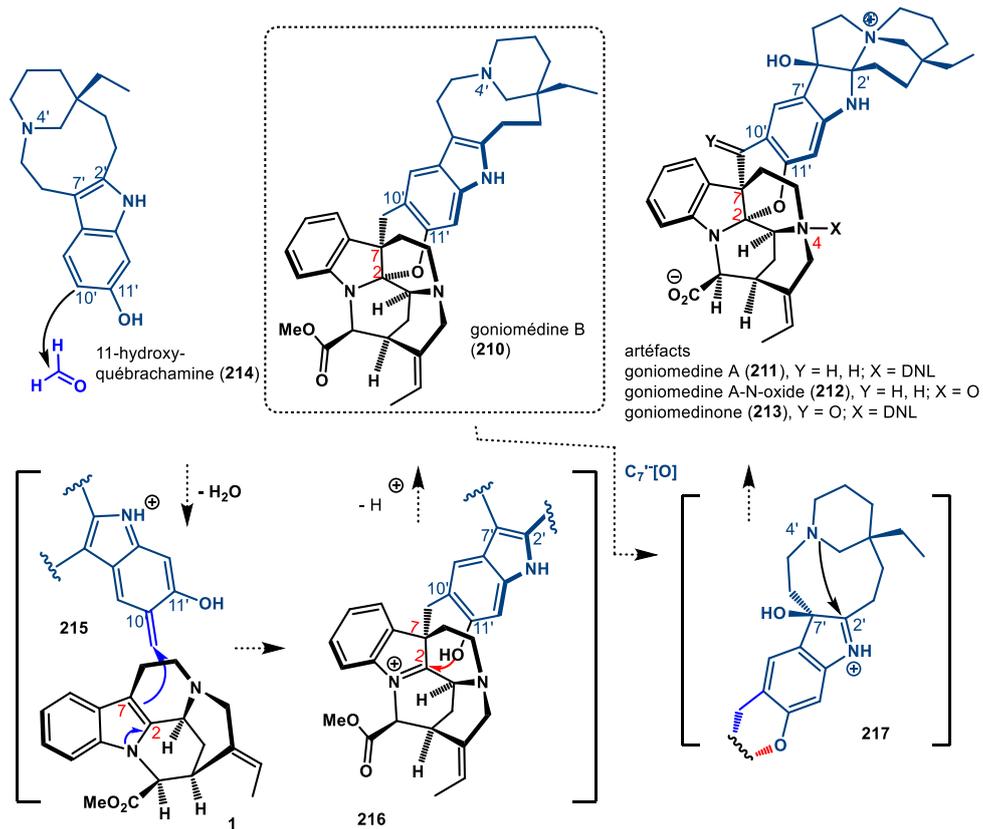


Schéma 56 Bis-indoles aspido-permanes-mavacuranes contenant un dihydropyrane

d. Bis-indoles akuammilanes-mavacuranes

Les alcaloïdes akuammilanes¹⁶⁻¹⁸ sont probablement la source de diversité moléculaire la plus importante quand ils sont assemblés avec la pléiocarpamine **1** et plus généralement les mavacuranes *via* plusieurs mécanismes distincts (**Schéma 57**).

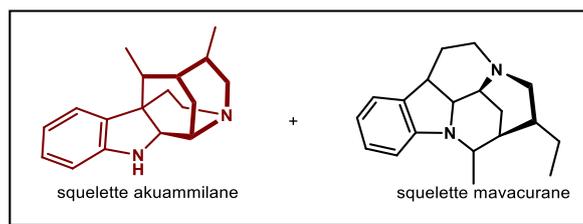


Schéma 57 Bis-indoles akuammilanes-mavacurane

La pléiocorine **220** (*Alstonia deplanchei*)¹⁴⁰ et la pléiocraline **223** (*Alstonia deplanchei*)¹⁴¹ sont les premiers bis-indoles de la famille des akuammilanes-mavacuranes à avoir été isolés (**Schéma 58**). Ces deux bis-indoles partagent un lien benzofuro[2,3-*b*]indoline entre la liaison C₂-C₇ de la pléiocarpamine et la partie benzénique de l'unité akuammilane, la 10-désméthyl-vincorine **218** pour la pléiocorine **220** ou la 1,10-bisdesméthyl-vincorine **219** pour la N₁-désméthylpléiocorine **221** (*Alstonia odontophore*)¹⁴² et la 10-hydroxy-cathafoline **222** pour la pléiocraline **223**. Le motif benzofuroindoline, que l'on retrouve également dans une substance naturelle marine,¹⁴³ proviendrait biosynthétiquement du produit d'un couplage oxydant des parties indolique et benzénique de la pléiocarpamine **1** et des akuammilanes respectivement, *via* la formation d'une liaison C-C suivie du piégeage intramoléculaire de l'iminium **224** par le groupement hydroxyle du phénol.

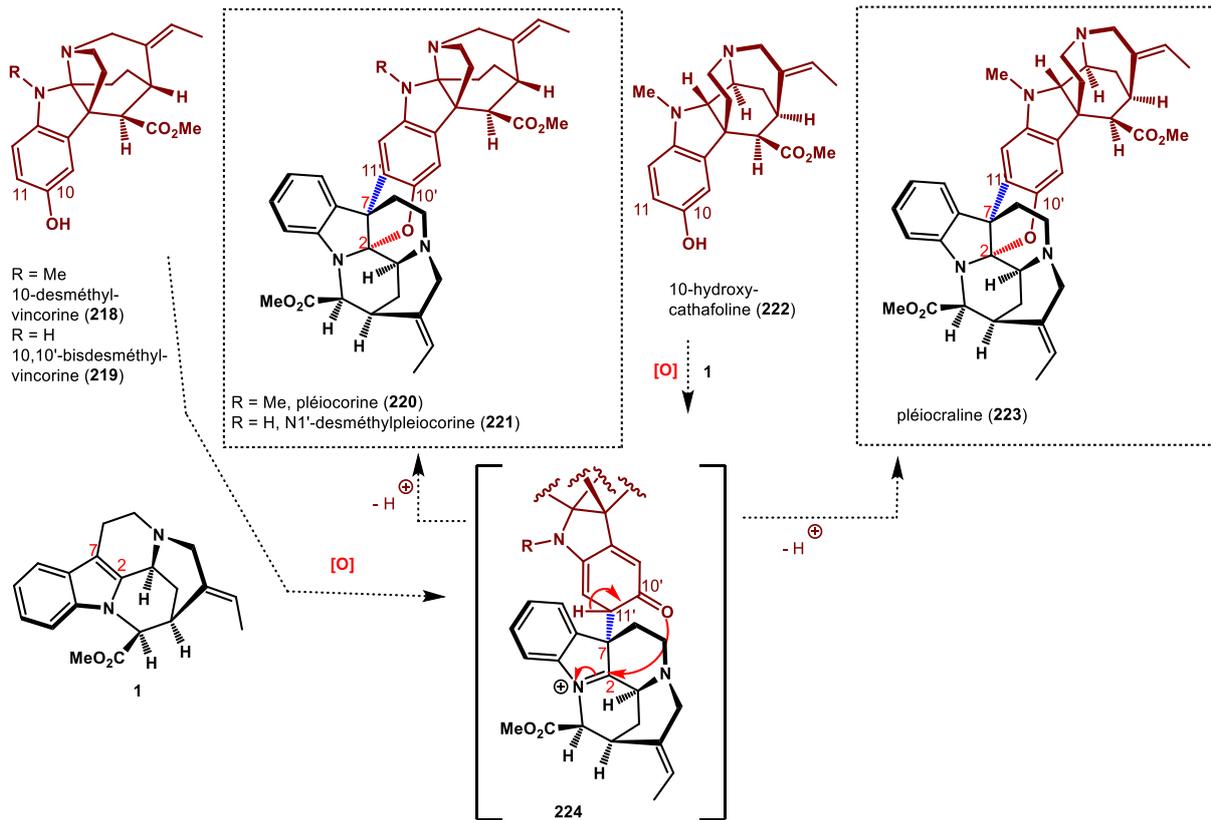


Schéma 58 Biosynthèse supposée des bis-indoles pléiocorine et pléiocraline

La plumocraline **225** (*Alstonia plumosa*),^{50,144} isolée par l'équipe de Massiot, provient de l'union de la pléiocarpamine **1** et de la cabucraline **226**, qui se rapprochent fortement de l'unité akuammilane de la pléiocorine **220** (Schéma 59). Cependant, les deux unités sont assemblées ici par une simple liaison carbone-carbone entre la position C₂ de la pléiocarpamine **1** et la position C_{10'} de la cabucraline **226**. Cela a été prouvé après la récupération des deux unités indolomonoterpéniques lors de l'hydrolyse de la plumocraline **225** dans le méthanol anhydre en présence de chlorure d'hydrogène. Selon l'hypothèse de biosynthèse émise, cette liaison résulterait de l'attaque du carbone en *ortho* du groupement méthoxy de la cabucraline **226** sur la pléiocarpamine protonée **190**.

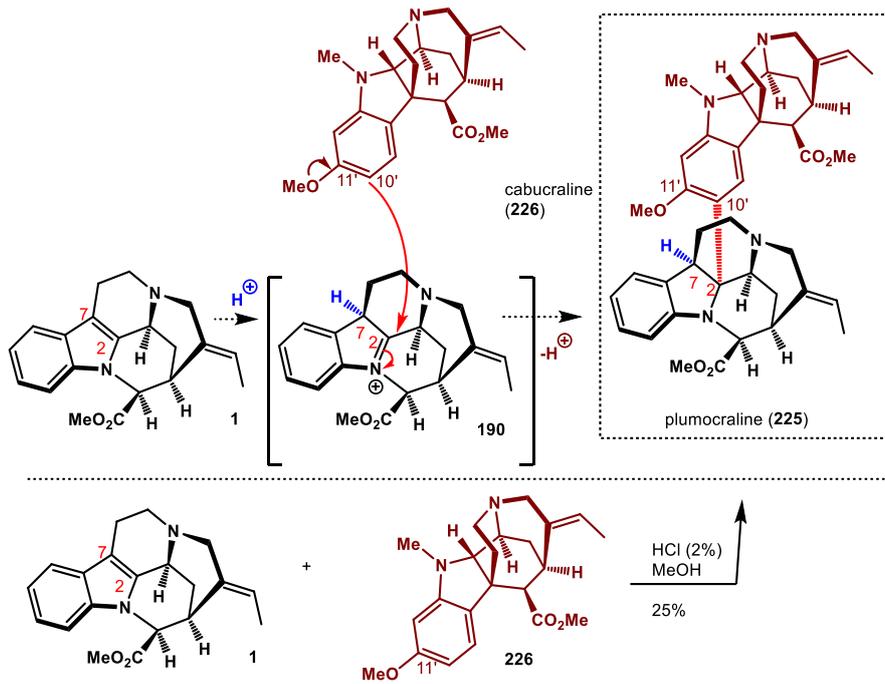


Schéma 59 Biosynthèse hypothétique et héli-synthèse de la plumocraline

L'équipe de Massiot a été capable de réaliser l'héli-synthèse biomimétique de la plumocraline **225** lors du traitement de la pléiocarpamine **1** et de la cabucraline **226** avec une solution de chlorure d'hydrogène à 2% dans le méthanol.¹⁴⁴

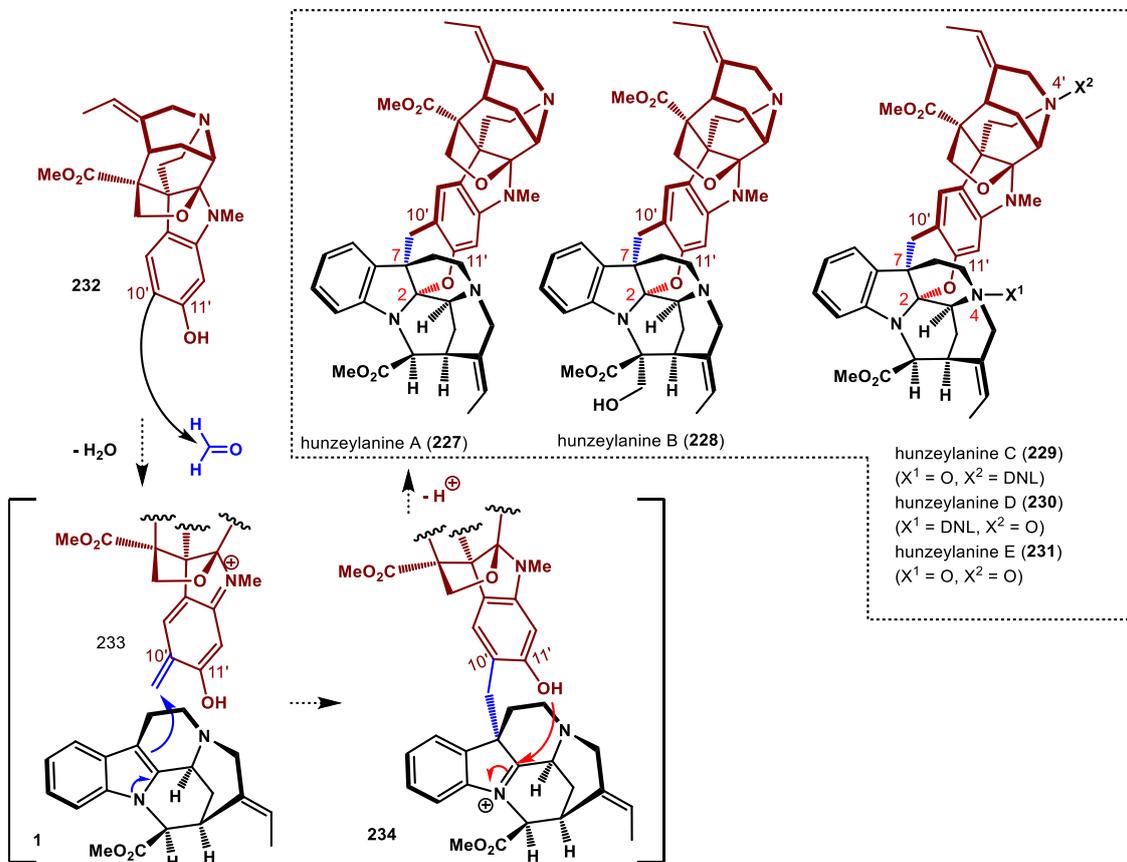


Schéma 60 Biosynthèse possible des bis-indoles hunzeylanines A-E

Concernant les bis-indoles hunzeylanines A-E **227-221** (*Hunteria zeylanica*), la pléiocarpamine **1** ou la 16-hydroxyméthyl-pléiocarpamine **23** sont connectées à la 11-hydroxy-10-déoxy-akuammilane **232** par un noyau dihydropyrane entre les liaisons C₂-C₇ de l'unité mavacurane et la partie phénolique de l'unité akuammilane, en présence également d'un pont méthylène (**Schéma 60**).¹⁴⁵ Hypothétiquement, la condensation du 11-hydroxy-indole **232** avec le formaldéhyde conduirait au *para*-iminoquinométhide **233**, qui après réaction avec l'indole nucléophile de la pléiocarpamine **1**, fournirait les hunzeylanines **227-231**.

La ceylanine **235** (*Petchia ceylanica* (Wight) Livera) est le seul bis-indole contenant un motif mavacurane qui n'est pas lié par la position indolique C₂-C₇ (**Schéma 61**).¹⁴⁶ L'unité mavacurane est dans ce cas reliée à la vincorine **236** par une liaison C₁₀-C_{11'} entre les noyaux benzéniques des deux alcaloïdes, qui pourrait provenir du couplage oxydant en position *ortho* des groupements méthoxy de chaque AIM. L'unité mavacurane présente un motif lactone non usuel, provenant de la dihydroxylation de la double liaison C₁₉=C₂₀ suivie d'une cyclisation sur l'ester C₂₂ (**237** à **238** à **239**). La migration de l'amine tertiaire N₄ sur la position indolique C₂ est également rare sur les motifs mavacuranes (**240** à **241** à **242** à **243**).

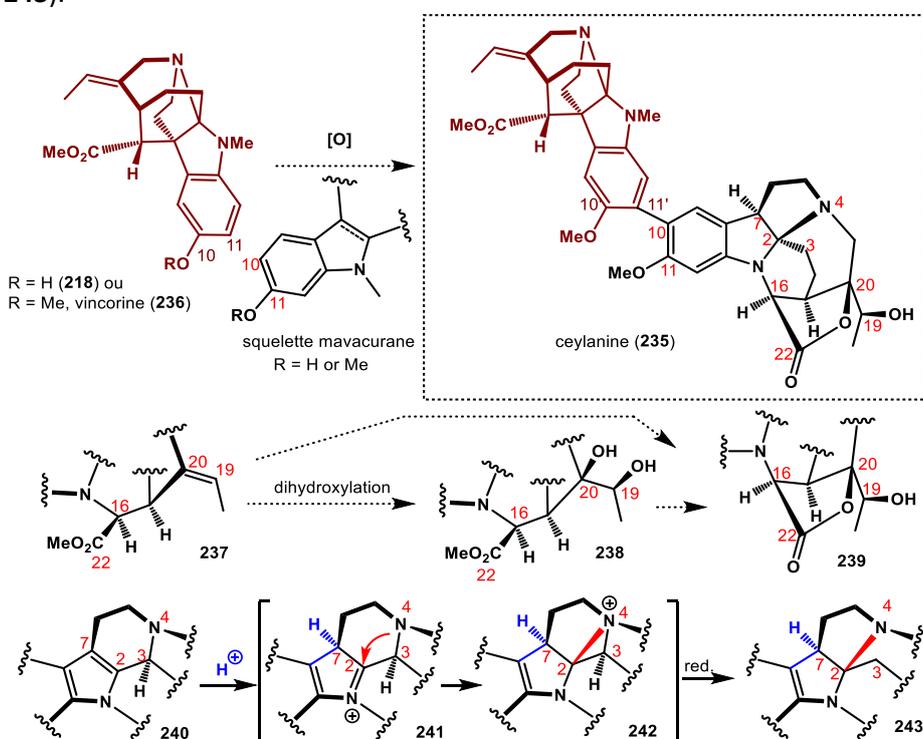


Schéma 61 Biosynthèse postulée de la ceylanine

e. Adduits de mavacuranes avec une espèce non indolique

La double liaison indolique C₂=C₇ de la pléiocarpamine lui offre, non seulement la possibilité de s'assembler avec d'autres alcaloïdes indolomonoterpéniques, mais également de réagir avec des réactifs électrophiles non-indoliques tels que des espèces de type quinone-méthide pyrone ou encore des *ortho*-quinones (**Schéma 62**).

Chapitre 1 – Les mavacuranes

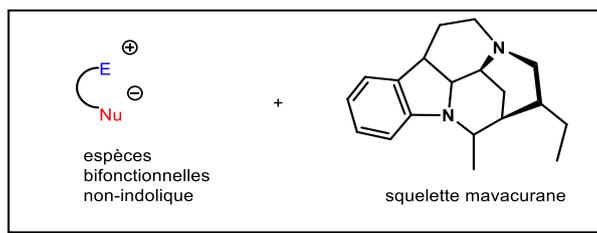


Schéma 62 Assemblage du squelette mavacurane avec des espèces non-indoliques

La pléiomaltinine **244** (*Alstonia angustifolia*) est constituée de la pléiocarpamine **1** associée à un motif pyrone par un lien dihydropyrane (**Schéma 63**).⁵² Ce produit naturel proviendrait d'un couplage oxydant entre la pléiocarpamine **1** et le maltol **245**, une hydroxypyronne présente naturellement.⁵² Le maltol serait oxydé en di-cétone conjuguée **247** qui serait, par la suite, piégée par l'énamine de la pléiocarpamine *via* une addition 1,4, puis, l'iminium **248** pourrait être intercepté par une addition intramoléculaire du groupement hydroxyle de la pyrone pour donner la pléiomaltinine **244**.

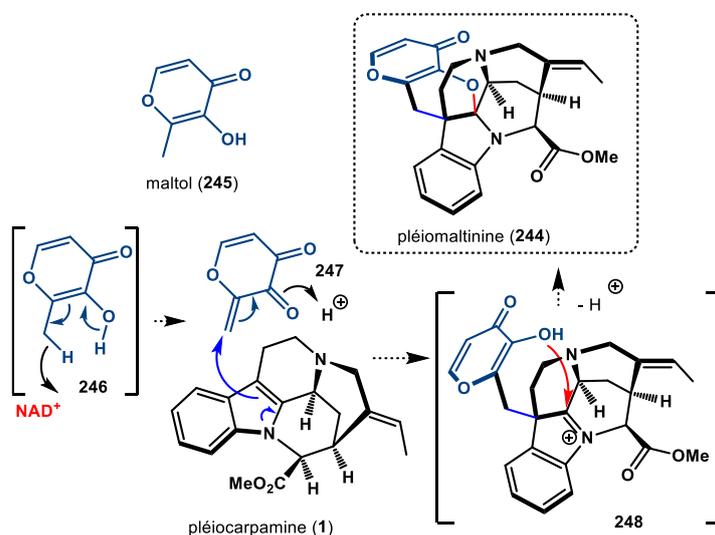


Schéma 63 Hypothétique biosynthèse de la pléiomaltinine

En 2012, l'équipe de Porco a développé une annulation indole-pyrone pour l'hémi-synthèse de la pléiomaltinine **244**.¹⁴⁷ Les auteurs ont essayé, sans succès, de former l'intermédiaire **247** par une oxydation directe du maltol **245**. De façon alternative, la di-cétone conjuguée protonée **255** a été générée après désilylation et expulsion du brome depuis le dérivé éther silylé **250** du bromomaltol en présence de chlorure d'hydrogène anhydre *via* **252** et **253** pour donner la pyronopyranoindoline (\pm)-**251** (**Schéma 64**).

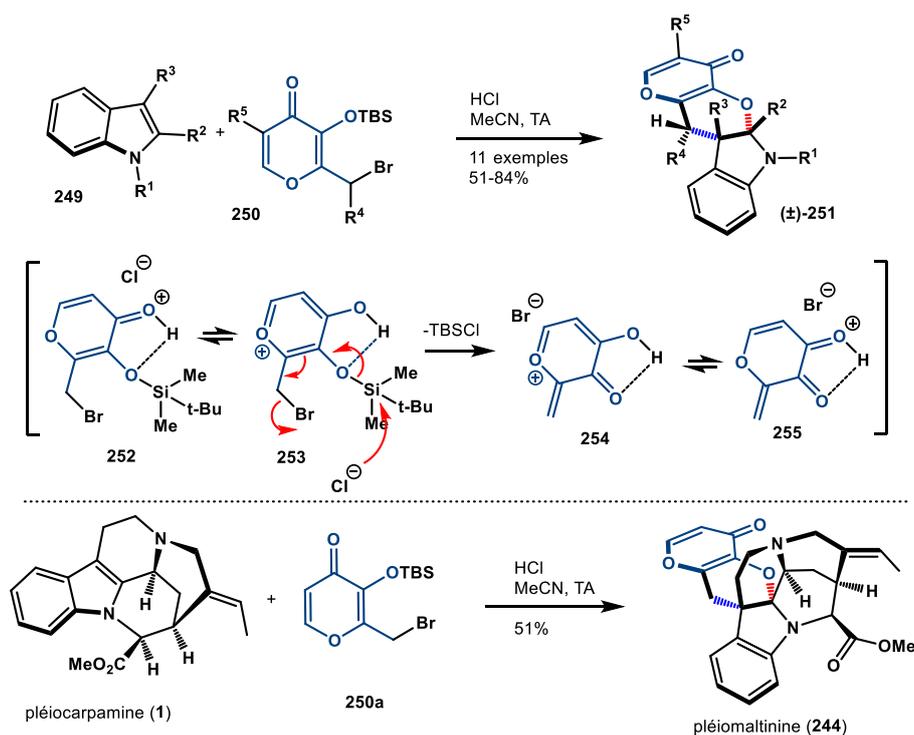


Schéma 64 Annulation indole-pyrone de Porco et héli-synthèse bio-inspirée de la pléiomaltinine

Ces conditions ont alors été appliquées à la pléiocarpamine naturelle **1** et la pléiomaltinine **244** a été obtenue avec un rendement de 51%. Un seul diastéréoisomère a été isolé en raison de la plus grande accessibilité de la pléiocarpamine **1** par sa face convexe.

Il est à noter que Porco et Jacobsen ont aussi développé une version énantiosélective de l'annulation pyrone-indole avec une thiourée chirale comme catalyseur de façon à former une paire d'ion chiral, associant thiourée et bromure, comme contre-ion de l'oxidopyrylium **254** pour guider l'addition stéréosélective de l'indole.¹⁴⁸

La bipléiophylline **2** (*Alstonia angustifolia*), découverte en 2008, représente à elle seule la sous-famille des bis-indoles mavacuranes-mavacuranes (**Schéma 65**).¹⁴⁹ Il s'agit du seul bis-indole constitué de deux unités pléiocarpamines. Cependant, les deux monomères ne sont pas directement connectés l'un à l'autre, contrairement à la plupart des bis-indoles contenant le motif mavacurane. Ces deux unités sont séparées par un lien aromatique. Ce dernier provient de l'acide pyrocatechique **256** (acide 2,3-dihydrobenzoïque) et est lié aux deux pléiocarpamines par un dihydrofurane d'un côté, et une δ -lactone de l'autre côté.

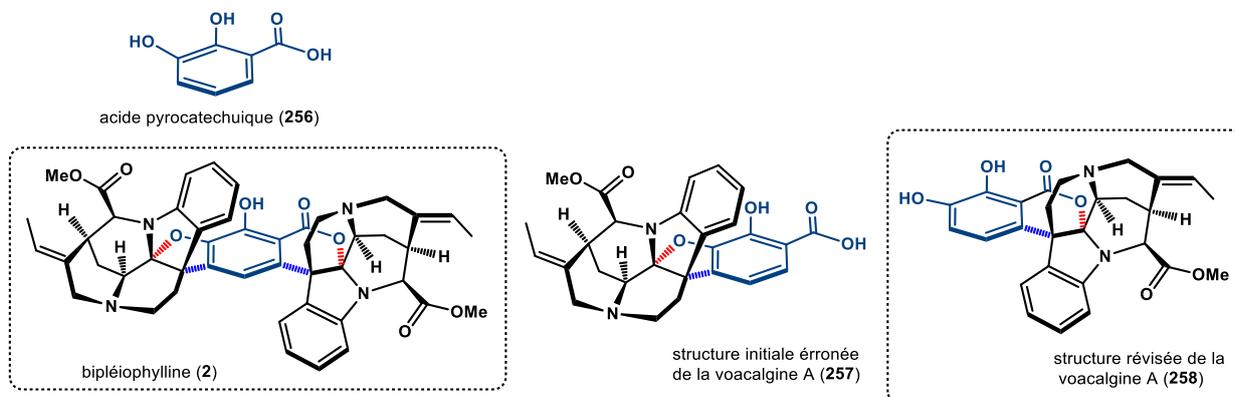


Schéma 65 Bis-indoles mavacuranes-mavacuranes

Cinq ans après la découverte de la bipléiophylline **2**, la voacalgine A est isolée et s'avère être le produit de l'assemblage de l'acide pyrocatechuique avec un seul monomère pléiocarpamine **1**. Sa structure a d'abord été attribuée comme étant **257**, possédant un lien dihydrofurane.¹⁵⁰ Cependant, sa structure a été réattribuée quelques années plus tard à **258** avec un lien δ -lactone.¹⁵¹

En effet, une voie de biosynthèse commune à la bipléiophylline **2** et à la voacalgine A **258** peut être envisagée. Cette hypothèse a été proposée par l'équipe de Kam avant la découverte de la voacalgine A **258** (Schéma 66).¹⁴⁹ La partie catéchol de l'acide pyrocatechuique **256** serait oxydée en *ortho*-quinone **259** qui serait ensuite engagée dans une addition 1,4 avec la pléiocarpamine **1**. L'iminium résultant **260** serait piégé de façon intramoléculaire par l'acide carboxylique, conduisant à la δ -lactone de la voacalgine A **258**. Une oxydation supplémentaire du catéchol de cette dernière pourrait former l'*ortho*-quinone **261** qui serait impliquée dans une addition 1,6 avec un second motif pléiocarpamine **1**. Le piégeage de l'iminium résultant **262** par un des groupements hydroxyles du catéchol conduirait alors à la bipléiophylline **2**.

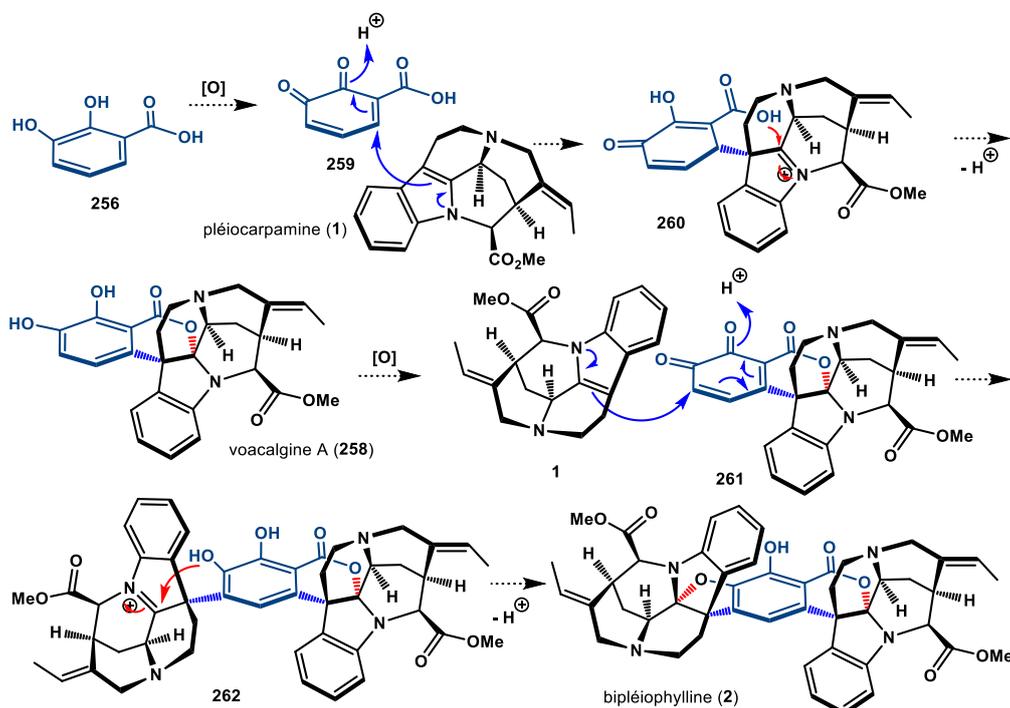


Schéma 66 Biosynthèse commune possible de la voacalgine A et de la bipléiophylline

Un couplage oxydant a été développé par notre équipe, entre un substrat modèle de la pléiocarpamine (\pm)-**263** ou (\pm)-**137** avec un phénol riche en électrons **264** en présence de NIS *via* la formation d'un intermédiaire iodo-indolenine (Schéma 67). Cette méthode a permis d'obtenir les benzofuro[2,3-*b*]indolines hexacycliques (\pm)-**265** et (\pm)-**266**, apparentées à la structure originalement assignée par erreur de la voacalgine A **257**.^{152,153} Cependant, ces composés restent similaires à l'autre moitié de la bipléiophylline **2**. Malheureusement, cette méthode n'a pas pu être appliquée aux catéchols au lieu des phénols.

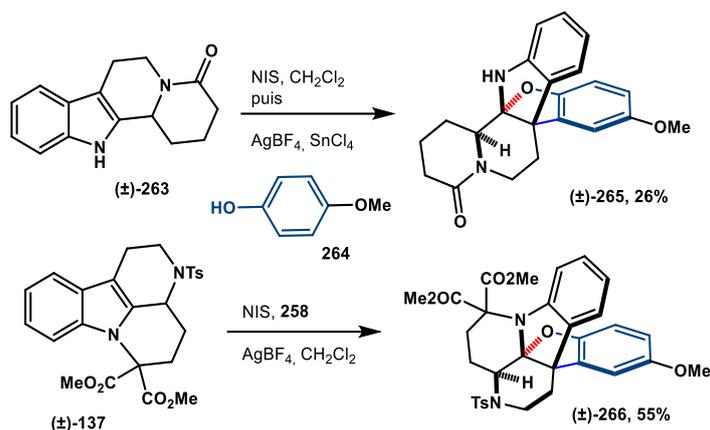


Schéma 67 Couplage oxydant indole-phénol proposé par notre équipe

Afin d'accéder à la voacalgine A **258** et à la bipléiophylline **2**, notre équipe a développé un couplage oxydant divergeant bio-inspiré entre des dérivés d'indoles et d'acides 2,3-dihydrobenzoïques (**Schéma 68**).^{151,154} L'oxyde d'argent, en présence d'acide formique, a été utilisé pour oxyder le catéchol en *ortho*-quinone et la réaction se déroule vraisemblablement selon le mécanisme de biosynthèse décrit dans le **Schéma 66**. L'acide 2,3-dihydrobenzoïque **256** conduit à la formation de l'isochromano[3,4-*b*]indolénine (±)-**267**, se trouvant à la fois dans la voacalgine A **258** et la bipléiophylline **2**, alors que l'ester méthylique permet la formation du benzofuro[2,3-*b*]indolenine (±)-**269**, présent dans la seconde moitié de la bipléiophylline **2**. Ces deux réactions prouvent la faisabilité de construire le squelette de la bipléiophylline. C'est pourquoi l'application de ce couplage oxydant au catéchol de l'isochromano[3,4-*b*]indoline (±)-**267a**, et au 2,3-diméthylindole **249a** conduit à la formation du benzofuro[2,3-*b*]indolenine de l'heptacycle du modèle de la bipléiophylline, sous la forme d'un mélange d'isomères (±)-**270**/(±)-**270b**. Il est également possible de réaliser ces deux couplages oxydants consécutifs en une seule étape à partir de l'acide 2,3-dihydrobenzoïque **256** et d'un excès d'indole **249a**. L'utilisation d'une quantité catalytique de fer(II) phtalocyanure (FePc) en présence d'hydropéroxyde de *t*-butyle au lieu de l'oxyde d'argent a permis également la synthèse d'isochromano[3,4-*b*]indoline par l'équipe de Chen.¹⁵⁵

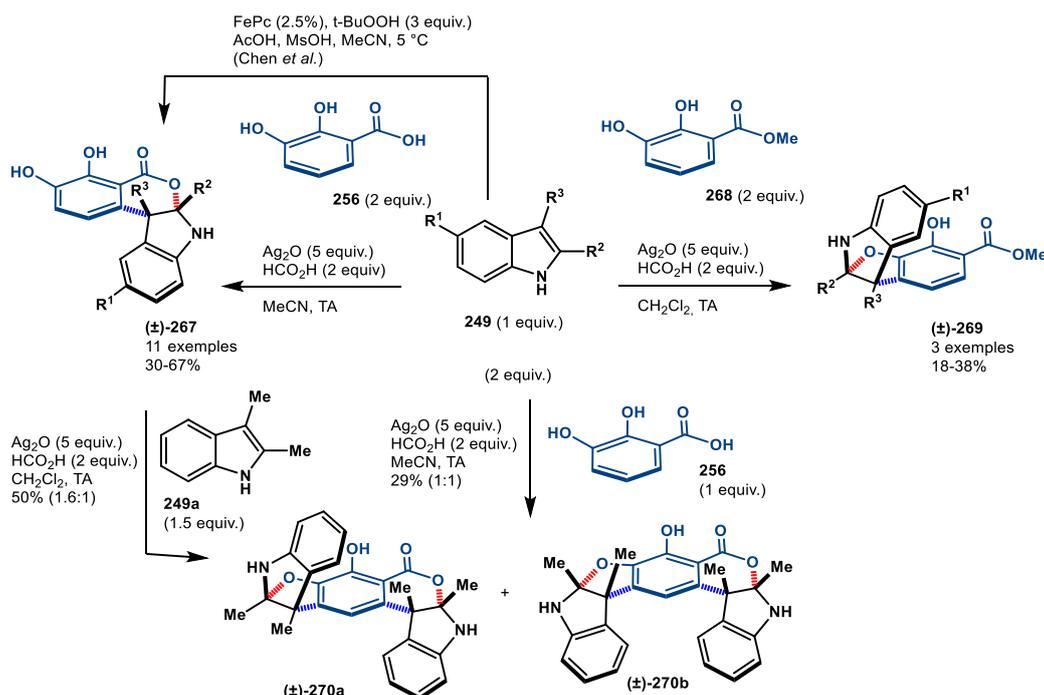


Schéma 68 Couplages oxydants divergents développés par notre équipe

Les couplages oxydants divergents, à l'aide d'oxyde d'argent, ont ensuite été appliqués à l'hémi-synthèse de la voacalgine A **258** et de la bipléiophylline **2** à partir de la pléiocarpamine **1**, isolée sous forme de sel d'acide formique de *Alstonia balansae* (Schéma 69).^{151,154} Le premier couplage oxydant avec l'acide pyrocatechuique **256** permet la formation de la voacalgine A **258** avec un rendement de 21%. Puis, cette dernière est ré-engagée avec la pléiocarpamine en présence d'oxyde d'argent pour conduire à la bipléiophylline **2** avec un rendement de 3% sur 2 étapes.

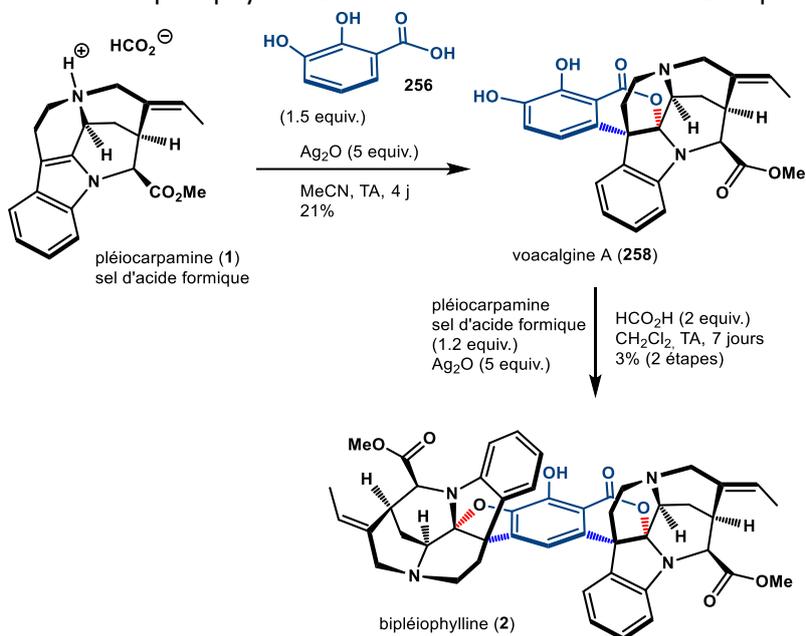


Schéma 69 Hémi-synthèse de la voacalgine A et de la bipléiophylline

V. Travaux précédents pour la synthèse des mavecures par addition 1,4

Après avoir achevé la synthèse totale de plusieurs alcaloïdes indolomonoterpéniques *via* une étape de cyclisation oxydante pour la fermeture du cycle E (voir chapitre 1, III. **b**), Aurélien Tap et Maxime Jarret de notre équipe se sont intéressés à la synthèse des mavecures à l'aide d'une nouvelle stratégie impliquant la formation du pentacycle par une fermeture du cycle D.

1. Addition 1,4-intramoléculaire

a. Tentative de fermeture du cycle D des mavecures par addition 1,4 intramoléculaire

Parmi les stratégies de synthèses totales des AIMs exposées précédemment, aucune ne fait référence à une stratégie de fermeture du cycle D comme étape finale. C'est pourquoi notre équipe s'est intéressée à la synthèse des mavecures, et tout particulièrement de la pléiocarpamine (\pm)-**1** et de la 16-*épi*-pléiocarpamine (\pm)-**18** *via* la formation du cycle D par l'addition 1,4 intramoléculaire d'un iodure de vinyle sur la fonction 2-indolylacrylate de (\pm)-**271**. Ce dernier serait alors obtenu grâce à une réaction de Pictet-Spengler entre la tryptamine allylée **272** et l'aldéhyde **273** suivie d'une condensation entre l'azote de l'indole et le céto-ester de **273** pour former la fonction indolylacrylate selon une stratégie inspirée des travaux d'Hannart¹⁵⁶ (Schéma 70).

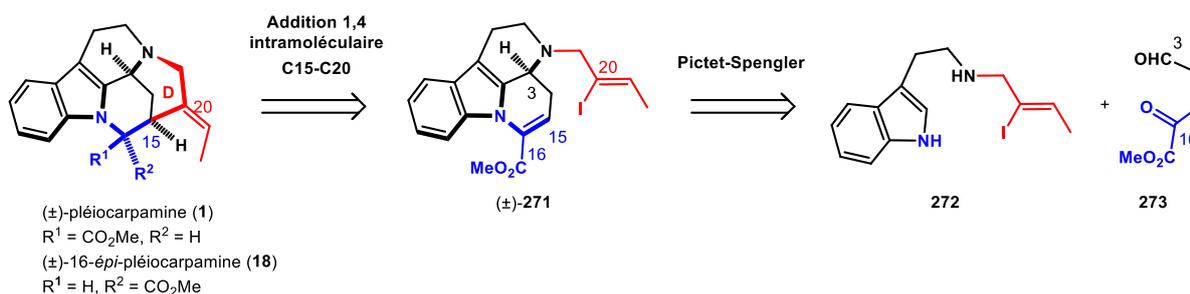


Schéma 70 Rétrosynthèse envisagée pour la formation du cycle D

La stratégie de départ pour la synthèse du pentacycle par une fermeture du cycle D fait appel à une étape d'addition de Michael intramoléculaire, permettant la formation de la liaison C₁₅-C₂₀. Afin d'étudier cette étape déterminante, la synthèse de l'intermédiaire clé indolylacrylate (\pm)-**271** a, dans un premier temps été effectuée. Le substrat **273**, utilisé pour la réaction de Pictet-Spengler et contenant à la fois un aldéhyde et un céto-ester, a été obtenu en 2 étapes à partir du bromure d'homoallyle **274**. Une mono-addition du réactif de Grignard généré à partir de ce dernier, sur l'oxalate de diméthyle **275** a permis de former la fonction céto-ester de **276**. Une étape d'ozonolyse de l'alcène terminal, en présence de diméthylsulfure, conduit à la formation de l'aldéhyde **273** (Schéma 71).¹⁵⁷

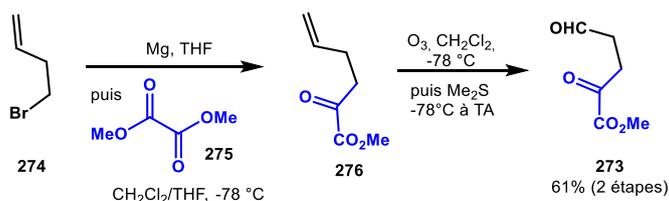


Schéma 71 Synthèse de l'aldéhyde **273**

D'autre part, la tryptamine **272** contenant un iodure de vinyle, clé pour l'addition 1,4 intramoléculaire, a été obtenue en 4 étapes à partir du crotonaldéhyde **277**. Une étape d'iodation suivie de la réduction de l'aldéhyde permet d'obtenir l'alcool vinylique iodé **278**. Celui-ci est ensuite engagé dans une étape de méthylation suivie d'une substitution nucléophile en présence de la tryptamine **45**, conduisant à la formation de **272**. La réaction de Pictet-Spengler entre la tryptamine fonctionnalisée **272** et l'aldéhyde **273** permet de synthétiser l'hémiaminal (\pm)-**279** qui, après déshydratation en présence d'anhydride trifluoroacétique, conduit à l'intermédiaire clé (\pm)-**271** (Schéma 72).

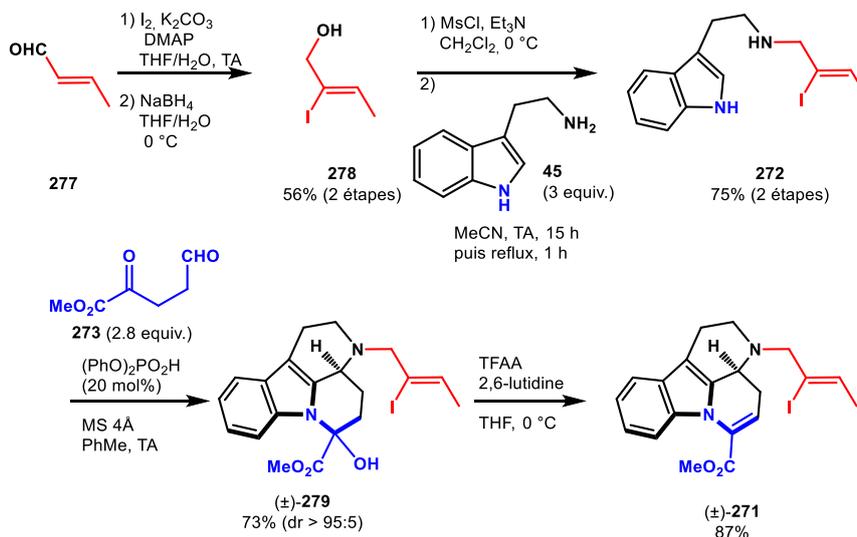


Schéma 72 Synthèse de l'intermédiaire clé (\pm)-**271**

Une fois l'indolylacrylate (\pm)-**271** synthétisé, l'étude de l'addition 1,4 intramoléculaire a pu être effectuée. Cependant, l'utilisation de $\text{Ni}(\text{cod})_2$, de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, de CoBr_2 ou encore de Zn/CuI n'ont conduit qu'à la formation du produit de dé-iodation (\pm)-**280**. Une cyclisation radicalaire, en présence de $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ et AIBN, a également été envisagée, sans succès. Il en est de même pour l'utilisation d'un organolithien où le pentacycle désiré n'a pas été observé. Seuls les produits d'addition 1,2 (\pm)-**281a/b** et 1,4 (\pm)-**282** du butyllithium sur l'intermédiaire (\pm)-**271** ont été observés respectivement dans le THF et le toluène comme solvant (Schéma 73). Il est probable que la conformation de (\pm)-**271** ne favorise pas la cyclisation car la fonction iodure de vinyle est potentiellement trop éloignée de l'accepteur de Michael.

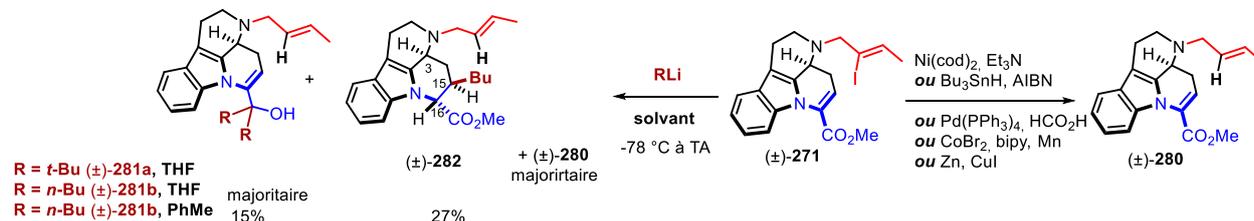


Schéma 73 Etude de l'addition 1,4 intramoléculaire

Bien que les essais de cyclisation aient échoué, l'observation du produit d'addition 1,4 intermoléculaire du butyllithium sur l'intermédiaire (\pm)-**271** permet d'envisager une seconde stratégie pour la formation du cycle D du squelette mavacurane.

b. Synthèse de la vinoxine par Tokuyama (2022) par fermeture du cycle D *via* addition intramoléculaire radicalaire

Bien après nos études sur l'addition 1,4 intramoléculaire pour former le pentacycle des mavacuranes, l'équipe de Tokuyama a rapporté, début 2022, la synthèse totale de la (±)-vinoxine **38** où la fermeture du cycle D est effectuée via une addition 1,4 intramoléculaire radicalaire apparentée à notre approche.¹⁵⁸ L'analyse rétrosynthétique de la (±)-vinoxine **38** inclut une *N*-alkylation du composé (±)-**283**. Ce dernier serait obtenu par une cyclisation radicalaire de l'iodure de vinyle (±)-**285** sur le 2-indolylacrylate pour former le cycle D suivie d'une hydrogénation diastéréosélective afin d'obtenir la configuration désirée en C₁₆. Le cycle E serait obtenu après une cyclisation réductrice de type Bieschler-Napieralsky de l'amide (±)-**286**, qui serait lui-même synthétisé par une réaction d'alkylation entre le *N*-indolylacétate **287** et l'iodure **288** (Schéma 74).

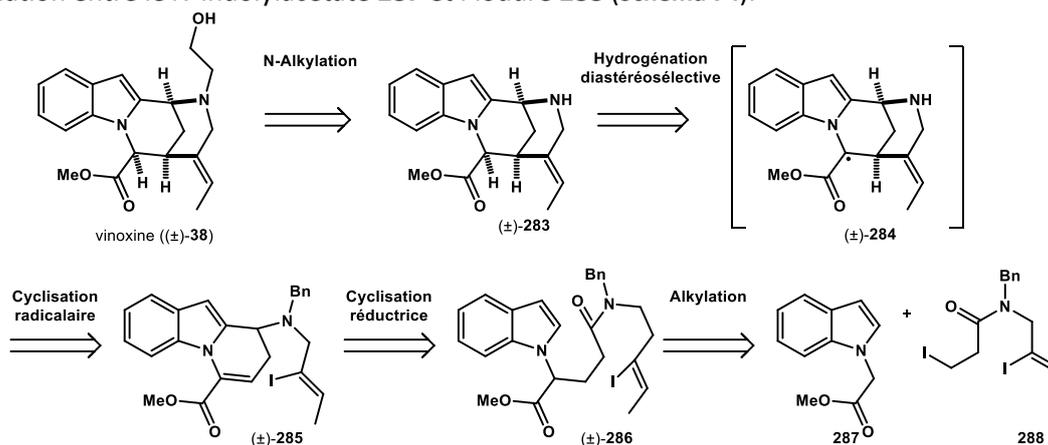


Schéma 74 Rétrosynthèse de la vinoxine **38** proposée par Tokuyama

La synthèse de l'intermédiaire (±)-**286**, nécessaire pour la réaction de Bieschler-Napieralsky, est effectuée en 6 étapes à partir du crotonaldéhyde **277** (Schéma 75). Ce dernier est engagé dans une première étape d'iodation suivie de la réduction de l'aldéhyde. L'alcool alors obtenu est transformé en composé bromé **289**, en présence de tribromure de phosphore. Puis une substitution nucléophile avec la benzylamine conduit à l'amine allylique **290**. L'acylation de cette dernière suivie d'une réaction de Finkelstein en présence d'iodure de sodium conduit à l'iodure d'alkyle **288**. Enfin l'indolylacétate **287** est couplé à l'iodure d'alkyle **288** à l'aide du NaHMDS pour donner l'amide clé (±)-**286**.

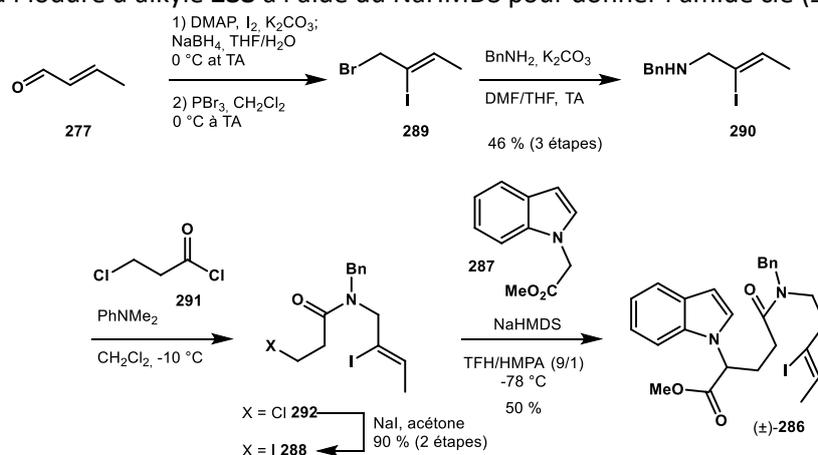


Schéma 75 Synthèse de l'amide (±)-**286** pour l'étape de Bieschler-Napieralsky

Une fois l'amide (\pm)-**286** obtenu, les auteurs se sont intéressés à l'étape de cyclisation réductrice afin de former le cycle E de la vinoxine. Pour cela, ils ont utilisé la réaction de Bieschler-Napieralsky, en présence d'anhydride triflique pour activer l'amide (\pm)-**286** et de triacétoxyborohydrure de sodium en tant que réducteur de l'iminium intermédiaire (**Schéma 76**). Ils ont ainsi obtenu le tricycle (\pm)-**294** qui est converti en ester α,β -insaturé *via* une phénylsélation suivie d'une réaction de Reich.

Une étude approfondie de l'étape de cyclisation radicalaire a permis aux auteurs de trouver des conditions optimales afin de former le produit tétracyclique. En effet, en présence d'AIBN et d'hydruure de tributylétain, le tétracycle (\pm)-**296** est formé avec un rendement de 56 % sous forme d'un mélange d'isomères (Z/E 1:1). La (\pm)-vinoxine **38** est obtenue avec un rendement de 53 %, après l'hydrogénélyse de la *N*-benzyle amine en présence d'hydroxyde de palladium sur charbon suivie d'une *N*-alkylation entre l'amine libre et le 2-bromoéthanol.

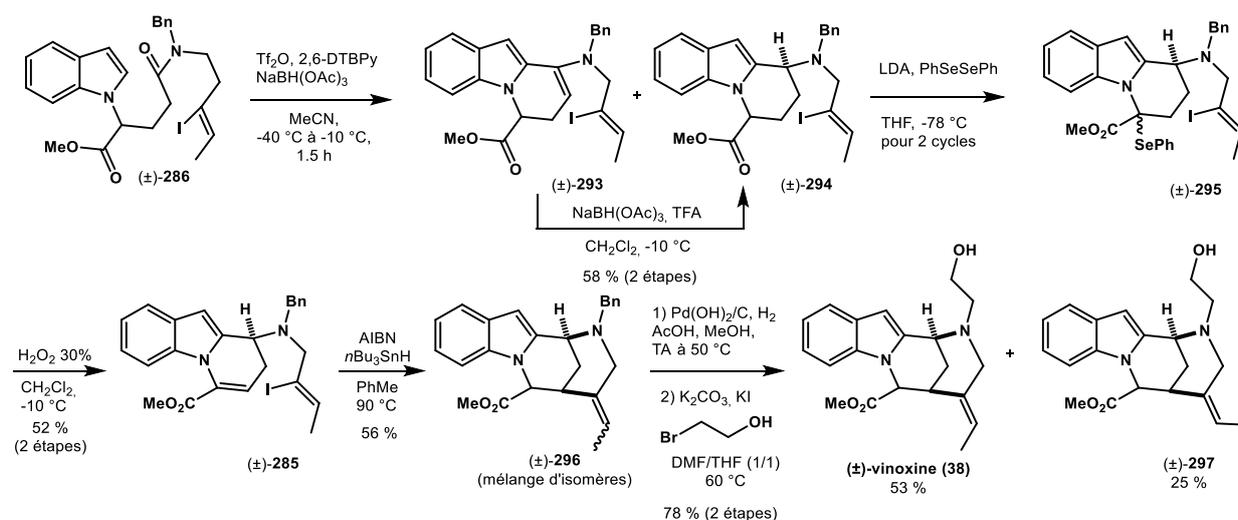


Schéma 76 Synthèse totale de la vinoxine **38**

Les conditions de cyclisation radicalaire utilisées par l'équipe de Tokuyama avaient été testées par Maxime Jarret lors de l'étude de la fermeture du cycle D par addition 1,4 intramoléculaire (voir chapitre 1. V. 1. a), sans succès. Cela pourrait notamment s'expliquer par une plus forte tension du tétracycle (\pm)-**271** que du tricycle (\pm)-**285**, rendant sa réactivité envers l'addition 1,4 intramoléculaire plus faible.

2. Fermeture du cycle D par addition 1,4 intermoléculaire

a. Rétrosynthèse

Cette seconde stratégie se base sur la possibilité d'une addition 1,4 intermoléculaire du nucléophile vinylique **300** sur le motif 2-indolylacrylate (\pm)-**299** pour former la liaison C₁₅-C₂₀ suivie d'une substitution nucléophile afin de former le cycle D des mavacuranes (**Schéma 77**).

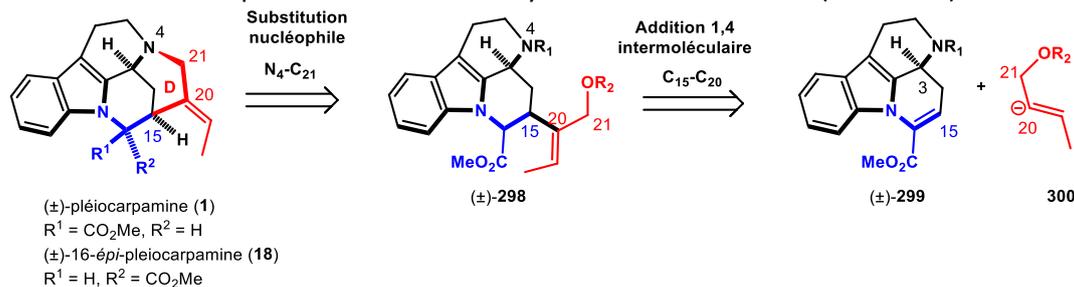


Schéma 77 Rétrosynthèse envisagée via une addition 1,4 intermoléculaire

La synthèse des deux précurseurs de l'addition 1,4 intermoléculaire a été entreprise. L'alcool vinylique **278** précédemment synthétisé est engagé dans une étape de protection en présence de TBSCl et d'imidazole conduisant ainsi à la synthèse de l'iodure de vinyle **301** (Schéma 78).¹⁵⁹

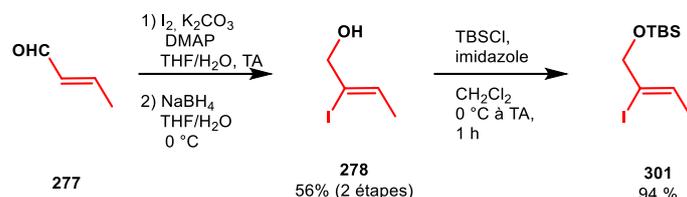


Schéma 78 Synthèse de l'alcool vinylique iodé **301**

Le motif 2-indolylacrylate (\pm)-**299** est obtenu en 5 étapes à partir du bromure d'homoallyle **274** selon une stratégie similaire à celle utilisée pour l'étude de l'addition 1,4-intramoléculaire. Le céto-ester homoallylique **276** précédemment obtenu est engagé dans une étape de protection en présence d'orthoformate de méthyle suivie d'une étape d'ozonolyse conduisant à la formation de l'aldéhyde **303** (Schéma 79).¹⁶⁰

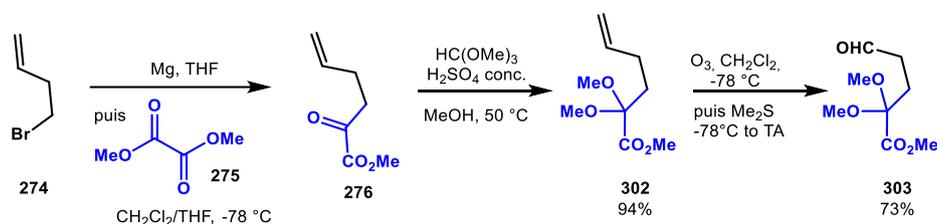


Schéma 79 Synthèse de l'aldéhyde **303**

L'aldéhyde **303** est, par la suite, engagé dans une étape de Pictet-Spengler en présence de la tryptamine *N*-benzylée **305**, obtenue après une étape d'amination réductrice entre la tryptamine **45** et du *para*-anisaldéhyde **304**. Le diméthyle acétal du produit de la réaction de Pictet-Spengler **306** est hydrolysé en présence d'acide *para*-toluène sulfonique mono-hydraté au reflux de l'acétone et conduit au 2-indolylacrylate **299** après condensation entre le céto-ester libéré et l'azote indolique (Schéma 80).¹⁵⁶

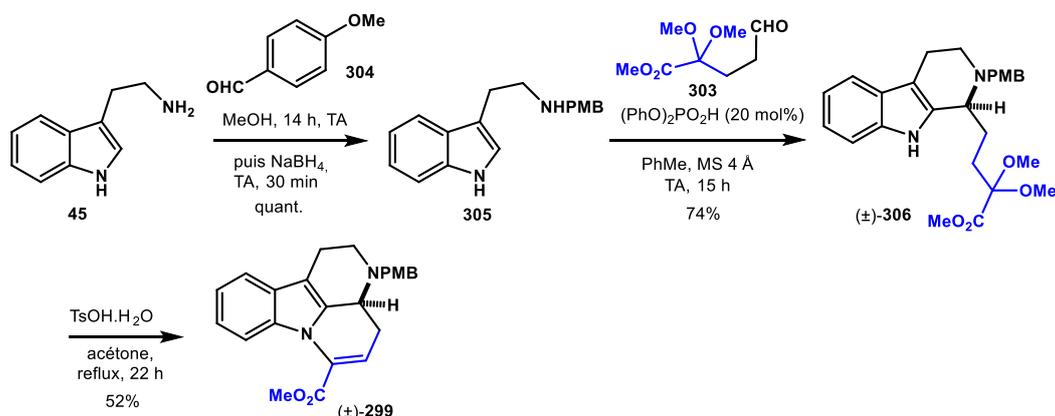


Schéma 80 Synthèse du motif 2-indolylacrylate (\pm)-**299**

b. Addition 1,4 intermoléculaire

Une fois la synthèse des deux intermédiaires clés effectuée, la réactivité du motif 2-indolylacrylate (\pm)-**299** a, dans un premier temps, été étudiée par Rémi Perrin et Maxime Jarret. Pour cela, ce dernier a été mis en présence du *n*-butyllithium afin de reproduire les résultats non attendus lors de la première stratégie, l'addition 1,4 intramoléculaire. Le produit (\pm)-**307** résultant de cette réaction correspondant au produit désiré d'addition du *n*-butyllithium a été obtenu avec un rendement de 57 % et une excellente diastéréosélectivité (Schéma 81). L'analyse par NOESY, confirmée ensuite par une analyse par cristallographie aux rayons X, a permis de déterminer la configuration relative des 3 centres stéréogènes. Les protons H₃ et H₁₅ se retrouvent en *cis* tandis que le proton H₁₆ possède la stéréochimie de la 16-*épi*-pléiocarpamine **18** et se trouve en *trans* des protons H₃ et H₁₅.

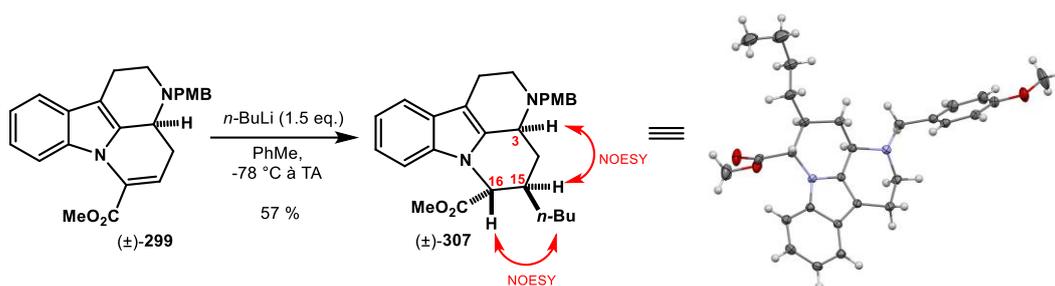


Schéma 81 Addition 1,4 intermoléculaire en présence de *n*-butyllithium, corrélation NOESY et cristallographie aux rayons X

Un second test de réactivité a ensuite été effectué en utilisant le bromure de vinyle magnésium, réactif se rapprochant du substrat désiré, en présence d'une quantité catalytique de cuivre (I). De nouveau, la réaction a conduit à la formation du produit souhaité (\pm)-**308** avec un rendement de 50 % et une excellente diastéréosélectivité (Schéma 82). Là encore, la corrélation NOESY, confirmée par une analyse par cristallographie aux rayons X, a montré la configuration *cis* des protons H₃ et H₁₅ ainsi que la stéréochimie de type 16-*épi*-pléiocarpamine **18** du proton H₁₆.

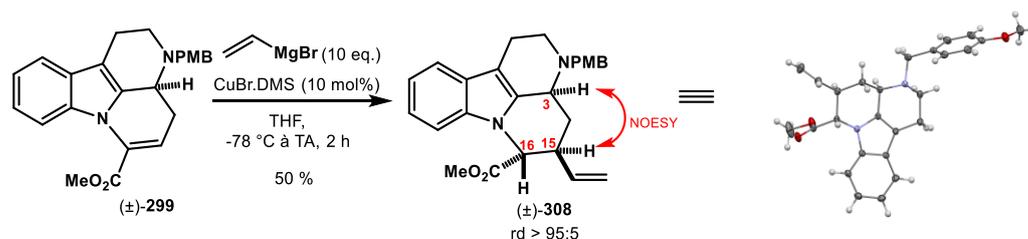


Schéma 82 Addition 1,4 intermoléculaire en présence de bromure de vinyle magnésium, corrélation NOESY et cristallographie aux rayons X

Les premières réactions modèles ayant données des résultats encourageants, l'équipe s'est ensuite intéressée à l'addition 1,4 intermoléculaire entre l'halogénure de vinyle et le 2-indolylacrylate (\pm)-**299**, en passant par un organocuprate dérivé de l'iodure **301** ou bromure de vinyle possédant l'alcool protégé **310** ou libre **309** (Schéma 83). Cependant, malgré plusieurs tentatives d'addition 1,4 en passant par la formation d'un cuprate, en présence de *n*-butyllithium, de *t*-butyllithium ou de magnésium et en utilisant différentes sources de cuivre (I), le produit d'addition de Michael n'a pas été observé.

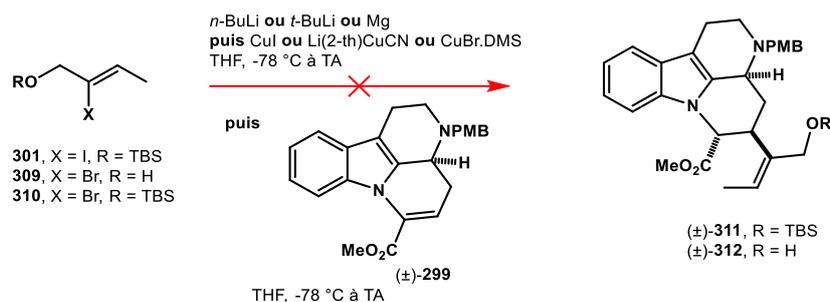


Schéma 83 Premiers essais d'addition 1,4 intermoléculaire de l'halogénure de vinyle sur le 2-indolylacrylate $(\pm)\text{-299}$

L'utilisation d'un organolithien, à la place d'un organocuprate, a ensuite été envisagée. La formation du dérivé lithié à partir de l'iodure de vinyle **301** a été effectuée en présence de *n*-butyllithium dans le toluène puis ajouté au 2-indolylacrylate $(\pm)\text{-299}$, conduisant, cette fois-ci, à la formation du produit d'addition désiré $(\pm)\text{-311}$ avec un faible rendement de 17 % (Schéma 84).

L'analyse par NOESY a pu mettre en évidence la conformation *cis* des protons H₃ et H₁₅ tandis que la comparaison RMN du proton avec celle du composé d'addition 1,4 du *n*-butyllithium $(\pm)\text{-307}$ démontre la configuration relative en C₁₆ de type 16-*épi*-pléiocarpamine du produit d'addition $(\pm)\text{-311}$.

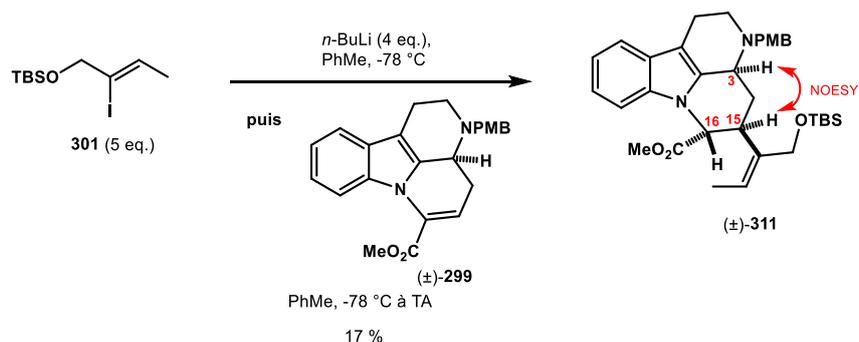


Schéma 84 Addition 1,4 du dérivé lithié sur le 2-indolylacrylate

Une tentative d'optimisation a, par la suite, été entreprise afin d'améliorer le rendement de cette étape. Plusieurs paramètres tels que, le solvant (toluène ou THF), le nombre d'équivalents, la température de formation du lithien (-50°C , à 0°C ce dernier se dégrade) ou encore la température de réaction (-78°C , -78°C à -20°C , -78°C à TA), ont été modifiés afin d'augmenter le rendement du produit d'addition désiré $(\pm)\text{-311}$ et de minimiser la formation des sous-produits d'additions 1,2 $(\pm)\text{-313}$ et 1,4 $(\pm)\text{-307}$ du *n*-butyllithium. Les conditions optimales retenues conduisent à la formation du produit voulu avec un rendement de 20 % (Schéma 85).

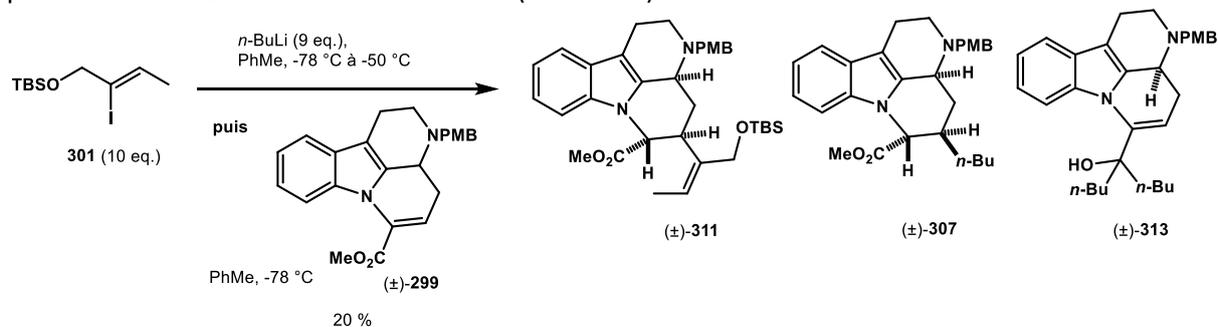


Schéma 85 Conditions optimisées pour l'obtention du produit d'addition 1,4 de l'iodure de vinyle **301** sur l'indolylacrylate **299**

Bien que le rendement de la réaction d'addition 1,4 intermoléculaire soit faible, l'équipe a décidé de continuer l'étude synthétique pour accéder à la (\pm)-16-*épi*-pléiocarpamine à partir du produit d'addition (\pm)-**311**.

c. Synthèse totale de la 16-*épi*-pléiocarpamine

Le produit d'addition de Michael (\pm)-**311** est engagé dans une étape de bromation de l'alcool allylique protégé, suivie d'une étape de substitution nucléophile intramoléculaire du bromure d'allyle (\pm)-**314** par l'amine tertiaire permettant la formation du cycle D et de l'ammonium (\pm)-**315** sous forme d'un mélange 3:1 des isomères E et Z de l'éthylidène (Schéma 86). Enfin, la (\pm)-16-*épi*-pléiocarpamine **18** est obtenue par action du tribromure de bore afin de libérer l'ammonium du groupement PMB.

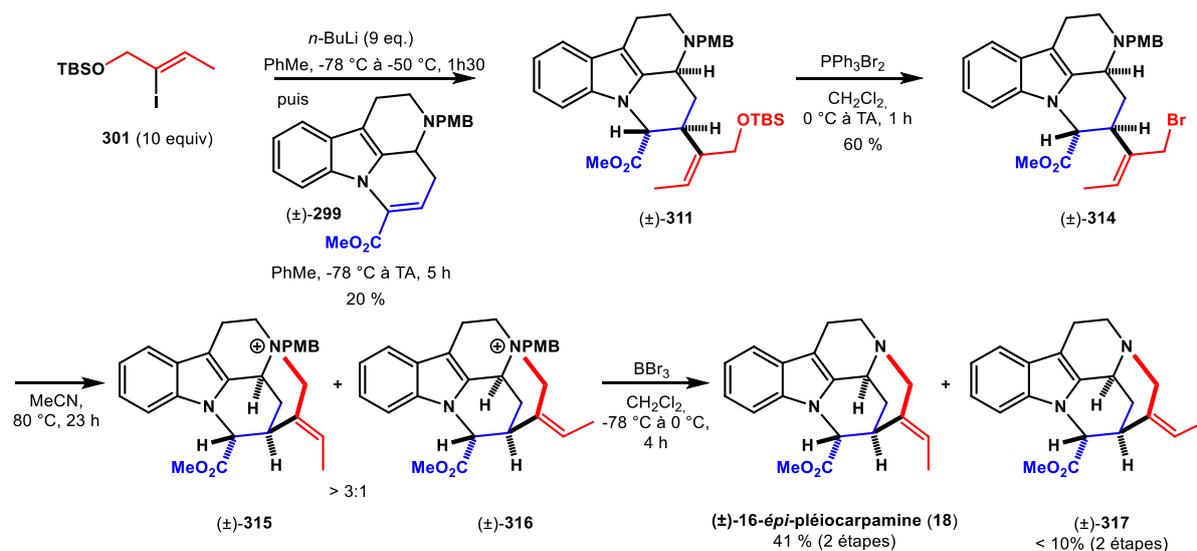


Schéma 86 Synthèse de la (\pm)-16-*épi*-pléiocarpamine **18** via une addition 1,4 intermoléculaire

Une version énantiosélective de la synthèse de la 16-*épi*-pléiocarpamine **18**, en passant par l'intermédiaire 2-indolylacrylate **299**, a été envisagée au sein de l'équipe. Une étude approfondie de la réaction de Pictet-Spengler en version asymétrique par Maxime Jarret a permis d'obtenir l'intermédiaire **306** avec un rendement de 77 % et un excès énantiomérique de 86 % en présence d'une quantité catalytique de la thiourée chirale **318** (Schéma 87).

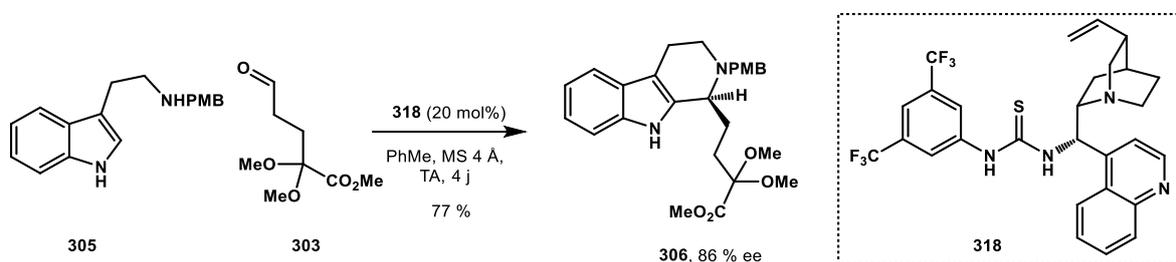


Schéma 87 Synthèse énantiosélective de l'intermédiaire **306**

Cependant, il a été observé une érosion de l'excès énantiomérique de 86 % à 69 % lors de l'étape suivante concernant l'hydrolyse de l'acétal. En effet, les conditions acides au reflux de l'acétone utilisées pour la déprotection de l'acétal suivie de la cyclisation, pour former le tétracycle **299**, favorise la réaction de type rétro Pictet-Spengler, conduisant alors à une perte de l'information stéréochimique (**Schéma 88**).¹⁵⁹

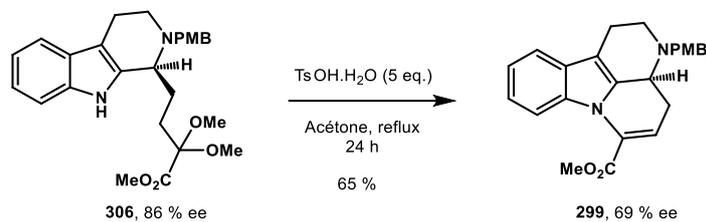


Schéma 88 Formation du 2-indolylacrylate **299** avec une érosion de l'excès énantiomérique

VI. Objectifs de la thèse

L'objectif premier de cette thèse est d'achever la synthèse totale de plusieurs mavacuranes, en particulier les premières synthèses totales de la (\pm)-C-profluorocurine **11** et de la (\pm)-C-fluorocurine **12**. Une synthèse efficace de la pléiocarpamine **1**, permettrait également d'effectuer la synthèse totale d'alcaloïdes bis-indoliques telle que la bipléiophylline **2**. L'accès au squelette pentacyclique des mavacuranes est un challenge plus complexe que l'on pourrait anticiper étant donnée sa tension de cycle.

En effet, selon les premières études synthétiques rapportées dans la littérature, plusieurs stratégies de fermeture de cycle ont été envisagées afin d'accéder au squelette mavacurane. Boeklelheid¹ a proposé une stratégie se basant sur une fermeture finale du cycle E avec la formation de la liaison N₁-C₁₆, s'inspirant alors de la biosynthèse postulée des mavacuranes à partir de la geissoschizine **51**. Cette stratégie a, par la suite, été utilisée par notre équipe^{3,4} ainsi que par Takayama². Cependant, cette fermeture du cycle E s'est avérée difficile au vu de la rigidité du squelette carboné de la geissoschizine **51**. Une seconde stratégie utilisée par Sakai⁵ puis Harley-Mason⁷ repose sur la coupure de la jonction de cycle C/D afin d'amener plus de flexibilité pour effectuer la fermeture du cycle E. Le motif mavacurane est ensuite obtenu après formation de la jonction de cycle C/D. Une troisième stratégie, différente des deux premières, a été proposée par Bosh⁸. Cette dernière repose sur la fermeture finale du cycle C et ayant pour intermédiaire la (\pm)-vinoxine **38**. Cependant, les auteurs ont aussi rencontré quelques difficultés lors de la formation des liaisons N₄-C₅ ou C₆-C₇. En effet, seul le cycle à 7 chaînons a pu être obtenu tout en conservant le noyau indolique. Les auteurs ont, toutefois, pu former le cycle C et obtenir la (\pm)-2,7-dihydro-pléiocarpamine **19** étant donné que celle-ci possède un motif indoline moins rigide.

Cette difficulté pour obtenir le motif mavacurane *via* une fermeture finale du cycle C ou E a conduit l'équipe à envisager une nouvelle stratégie de synthèse faisant appel à une fermeture finale du cycle D, jamais envisagée auparavant. La formation de ce cycle D a d'abord été envisagée *via* une addition 1,4 intramoléculaire pour former la liaison C₁₅-C₂₀. Malheureusement, cette stratégie n'a pas abouti du fait de la trop grande rigidité du squelette carboné. Cependant, lors de l'étude de cette addition 1,4 intramoléculaire, il a été découvert une réaction secondaire, en présence du *n*-butyllithium, où celui-ci effectue une addition 1,4 intermoléculaire sur le substrat de départ.

Une seconde stratégie de fermeture du cycle D est alors envisagée *via* une addition 1,4 intermoléculaire cette fois-ci, d'un nucléophile vinylique sur le motif 2-indolylacrylate conformément aux travaux précédents non-publiés de notre équipe mais dont un nombre important de difficultés restent à résoudre. Les premières études, menées par Maxime Jarret, ont permis d'accéder à la 16-*épi*-pléiocarpamine. Cependant, l'addition 1,4, étape clé de cette nouvelle voie de synthèse, ne fonctionne qu'avec de faibles rendements.

Nous avons donc, dans un premier temps, entrepris l'optimisation de l'addition 1,4 intermoléculaire, afin d'achever la synthèse totale de la (\pm)-16-*épi*-pléiocarpamine **18** par fermeture du cycle D. Pour cela, différents couplages organométalliques faisant intervenir des métaux de transitions, tels que le rhodium, le palladium, le nickel, le cuivre ou encore l'étain ont été envisagés (Schéma 89).

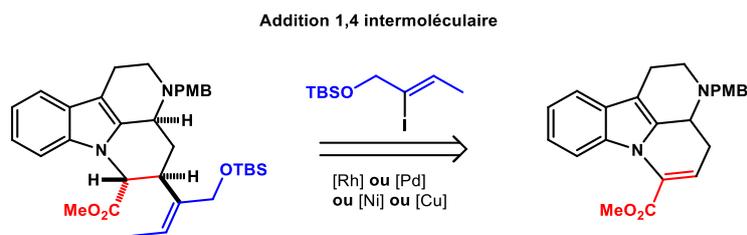


Schéma 89 Optimisation de l'addition 1,4

Puis, l'accès à la (±)-16-*épi*-pléiocarpamine **18** grâce à cette stratégie de fermeture du cycle D *via* une addition 1,4 intermoléculaire permettrait d'effectuer la synthèse totale d'autres molécules de la famille des mavacuranes telles que la normavacurine, la C-mavacurine, la C-profluorocurine, la C-fluorocurine ou encore la taberdivarine H (**Schéma 90**).

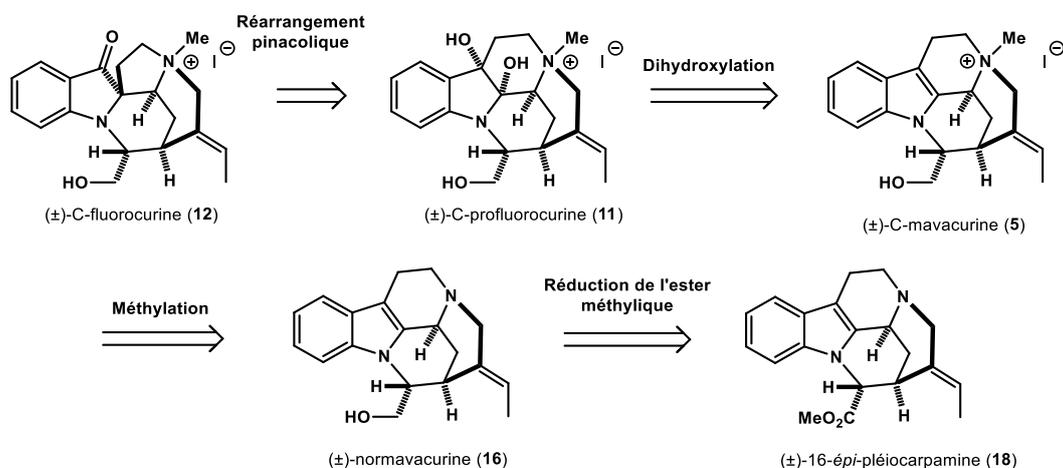


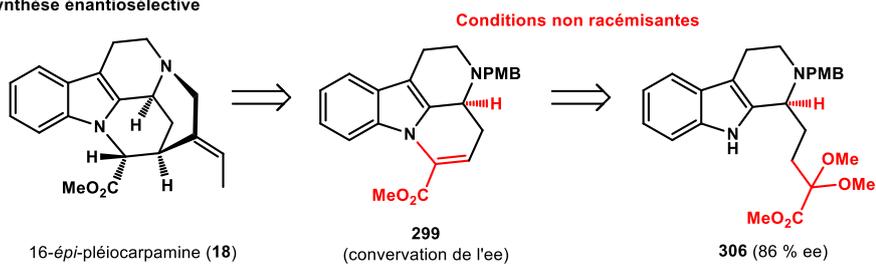
Schéma 90 Synthèse totale de plusieurs mavacuranes

Enfin, l'étude de la synthèse énantiosélective de la 16-*épi*-pléiocarpamine **18** avait été entamée *via* une réaction de Pictet-Spengler énantiosélective, par Maxime Jarret. Cependant, une érosion de l'excès énantiomérique avait été constatée lors de l'étape d'hydrolyse de l'acétal par chauffage en milieu acide. Afin de pallier à ce problème d'érosion de l'excès énantiomérique, différentes conditions plus douces d'hydrolyse seront envisagées (**Schéma 91**).

Finalement l'accès aux bis-indoles, telle que la bipléiophylline **2** est envisagée après obtention de la pléiocarpamine **1** par épimérisation de la 16-*épi*-pléiocarpamine **18**.

Chapitre 1 – Les mavacuranes

Synthèse énantiosélective



Accès à la bipléiophylline et à la pléiocarpamine par épimérisation

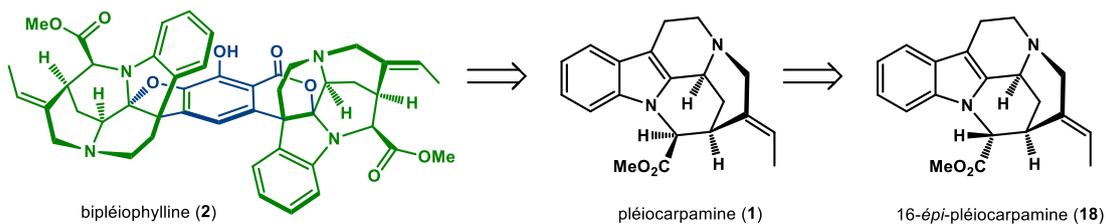


Schéma 91 Synthèse totale énantiosélective de la 16-épi-pléiocarpamine et accès à la bipléiophylline et à la pléiocarpamine

CHAPITRE 2 : ADDITION DE MICHAEL INTERMOLECULAIRE

Chapitre 2 : Addition de Michael intermoléculaire

I. Introduction

Dans ce chapitre seront discutés de la formation de l'indolylacrylate tétracyclique et de l'optimisation de l'étape d'addition de Michael, dont les premiers essais d'optimisation ont été entrepris par Maxime Jarret. L'amélioration de cette étape d'addition 1,4 permettrait l'accès efficace au squelette mavacurane par une stratégie de fermeture finale du cycle D avec la formation de la liaison N₄-C₂₁. Comme mentionné dans la partie **Chap 1. V. 2. c**, l'équipe d'accueil avait obtenu un résultat prometteur avec l'addition d'un vinylolithien généré à partir d'un iodure de vinyle avec un rendement de 20 %. L'amélioration du rendement de cette transformation sera poursuivie *via* l'optimisation de l'addition de l'organolithien et également l'évaluation de différents nucléophiles vinyliés (**Schéma 92**).

Parallèlement à la synthèse du 2-indolylacrylate dont l'amine en N₄ est substituée par un groupement *para*-méthoxybenzyle et qui conduit à la (±)-16-*épi*-pléiocarpamine **18** après clivage de ce groupe PMB, nous avons également envisagé une voie de synthèse faisant intervenir un groupement méthyle, à la place du PMB. L'idée, avec cette nouvelle voie de synthèse, est d'accéder plus rapidement aux mavacuranes possédant un *N*-méthyl ammonium en N₄ tel que la (±)-*C*-mavacurine **5**, la (±)-taberdivarine H **24** afin d'éviter de retirer ce substituant de l'azote N₄.

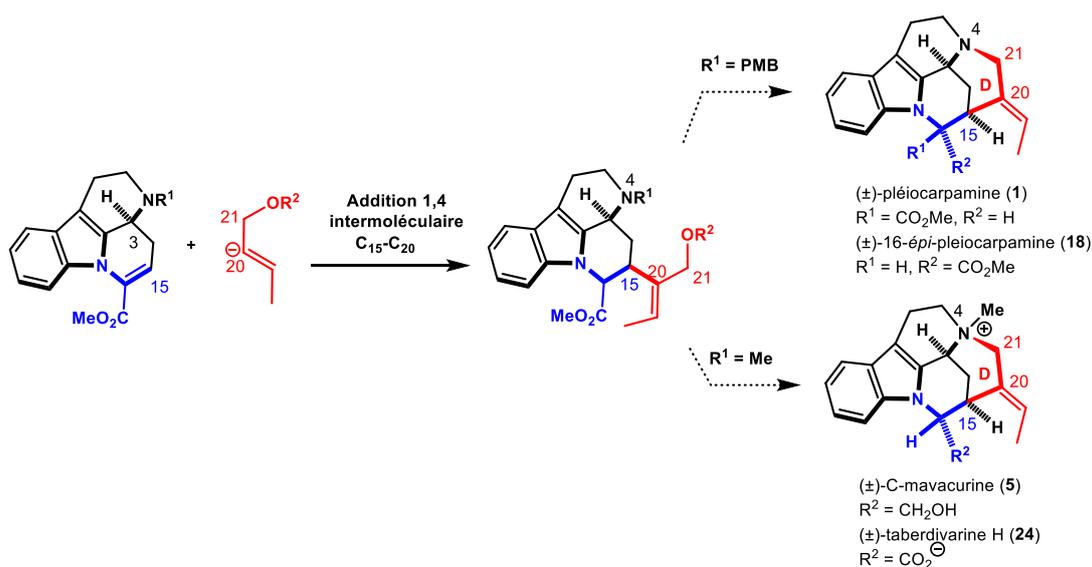


Schéma 92 Stratégie par addition de Michael intermoléculaire

II. Synthèse des précurseurs d'addition 1,4

Avant d'étudier et d'optimiser l'étape d'addition 1,4 intermoléculaire, nous avons entrepris la synthèse des précurseurs de cette étape.

1. Iodure vinylique

L'iodure de vinyle **301** est obtenu en 3 étapes à partir du crotonaldéhyde **277** conformément à la méthode utilisée précédemment par le laboratoire. Ce dernier est engagé dans une étape d'iodation en présence de diiode, de carbonate de potassium et de la 4-diméthylaminopyridine, suivie d'une étape de réduction de l'aldéhyde en alcool **278** à l'aide du borohydrure de sodium. Enfin, une étape de protection de l'alcool par le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle permet d'obtenir l'iodure de vinyle **301** avec un rendement de 80 % (Schéma 93).

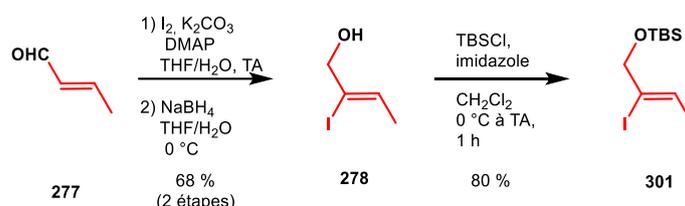


Schéma 93 Synthèse de l'iodure de vinyle **301**

D'autres groupements protecteurs de l'alcool ont été envisagés : un groupe silylé moins encombrant tel que le triéthyle silyle (TES) ou un groupe pouvant complexer un intermédiaire métallique comme le méthoxyméthane (MOM). L'éther de méthoxyméthane **319** a été obtenu en 1 étape à partir de l'alcool libre **278** correspondant, en présence de chlorométhoxyméthane et de *N,N*-diisopropyléthylamine avec un rendement de 46 % (Schéma 94).¹⁶¹ L'éther de triéthylesilyle **320** est obtenu quant à lui en 1 étape également, à l'aide de chlorure de triéthylsilyle, avec un rendement de 62 %.

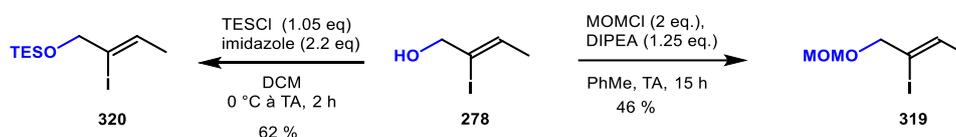


Schéma 94 Protection de l'alcool de l'iodure de vinyle par un TES ou un MOM

2. Accepteur de Michael possédant une *N*-PMB amine en N_4

a. Synthèse selon la méthode précédente du laboratoire

L'indolylacrylate possédant un groupement *N*-PMB sur l'amine tertiaire en N_4 a été préparé comme décrit précédemment par notre équipe. L'aldéhyde nécessaire à la réaction de Pictet-Spengler est préparé par l'addition de l'organomagnésien, obtenu à partir du bromure d'homoallyle **274** en présence de magnésium, sur l'oxalate de diméthyle **275** conduisant au céto-ester homoallylique **276**. La fonction céto-ester est ensuite protégée sous la forme d'un acétal **302**, à l'aide de l'orthoformiate de triméthyle. Enfin, une étape d'ozonolyse permet d'obtenir l'aldéhyde **303** désiré avec un rendement de 77 % (Schéma 95).

Chapitre 2 – Addition de Michael intermoléculaire

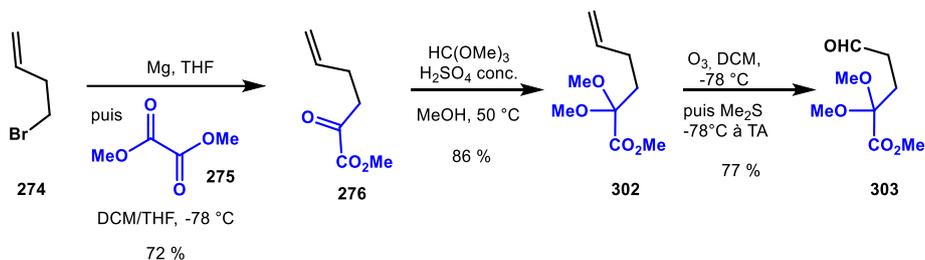


Schéma 95 Synthèse de l'aldéhyde 303

Une fois l'aldéhyde **303** synthétisé, il est engagé dans une réaction de Pictet-Spengler avec la *N*-*para*-méthoxybenzyle tryptamine **305**, obtenue précédemment par une réaction d'amination réductrice entre la tryptamine **45** et le *para*-méthoxybenzaldéhyde **304** à l'aide de borohydrure de sodium. La réaction de Pictet-Spengler, catalysée par du phosphate de diphenyle, permet d'obtenir la tétrahydro- β -carboline (\pm)-**306** avec un rendement de 85 % (Schéma 96). Ce dernier est ensuite engagé dans une étape d'hydrolyse de l'acétal suivie d'une cyclisation, en présence d'acide *para*-toluènesulfonique, conduisant au 2-indolylacrylate désiré (\pm)-**299**, avec un rendement de 60 %.

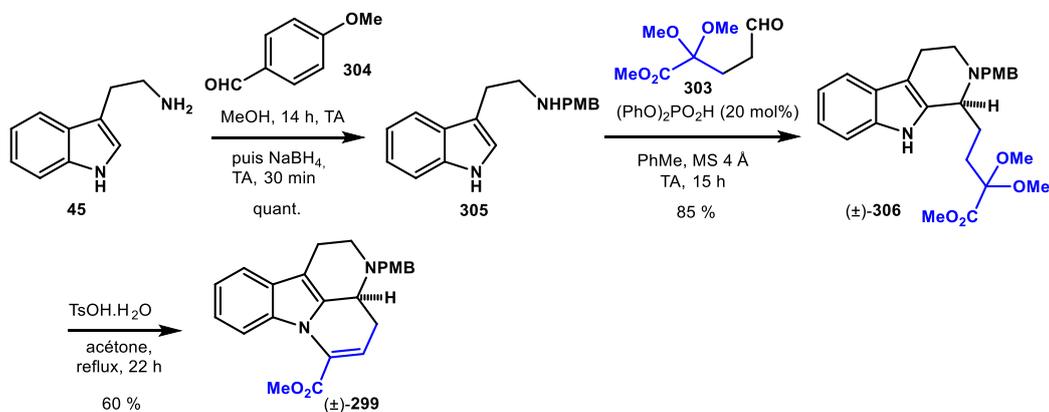


Schéma 96 Synthèse du 2-indolylacrylate (\pm)-299

b. Tentative de réaction de Pictet-Spengler avec le céto-ester libre

Un des objectifs de ces travaux de thèse concernait l'étude de l'étape d'hydrolyse de l'acétal afin de pallier au problème d'érosion de l'excès énantiomérique lors de la formation du 2-indolylacrylate (\pm)-**299** par chauffage en conditions acides (voir **Chap 1. V. 2. c**).

De manière à prévenir le problème d'érosion de l'excès énantiomérique lors de l'hydrolyse acide de l'acétal, il a été envisagé d'effectuer la réaction de Pictet-Spengler avec l'aldéhyde **273** possédant le céto-ester libre. En effet, ce dernier n'étant pas protégé par un acétal, cela permettrait d'éviter l'étape de déprotection de l'acétal, en présence d'un acide. Pour se faire, l'aldéhyde **273** nécessaire à cette Pictet-Spengler a, dans un premier temps, été synthétisé (Schéma 97). Ce dernier est obtenu en 2 étapes à partir du bromure d'homoallyle **274**. La première étape concerne l'addition du bromure d'homoallyle magnésium sur l'oxalate de diméthyle **275** suivie ensuite d'une étape d'ozonolyse, conduisant ainsi à l'aldéhyde **273** possédant le céto-ester libre.

Chapitre 2 – Addition de Michael intermoléculaire

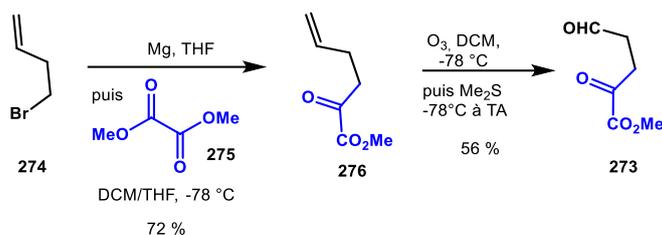


Schéma 97 Synthèse de l'aldéhyde **273** possédant le céto-ester libre

La réaction de Pictet-Spengler a ensuite été réalisée entre l'aldéhyde **273** précédemment synthétisé et la tryptamine protégée par un groupement *para*-méthoxybenzyle, en présence d'une quantité catalytique de phosphate de diphenyle (**Schéma 98**). La conversion de la tryptamine protégée **305** s'est avérée complète après 3 heures de réaction et la formation d'un nouveau produit est constaté en CCM. Malheureusement, ce dernier est instable et ne peut être isolé par chromatographie sur silice. L'obtention du produit de condensation sous sa forme céto-ester (\pm)-**321** ou sous sa forme hémiaminal (\pm)-**322** est suggérée par l'analyse de spectrométrie de masse du brut réactionnel. Afin d'éviter la dégradation de ce dernier sur silice, il a été envisagé d'effectuer la déshydratation avec de l'anhydride trifluoroacétique directement sur le brut réactionnel et ainsi d'obtenir le 2-indolylacrylate (\pm)-**299**. Malheureusement, l'analyse par RMN n'a pas pu mettre en évidence la formation du produit désiré (\pm)-**299**.

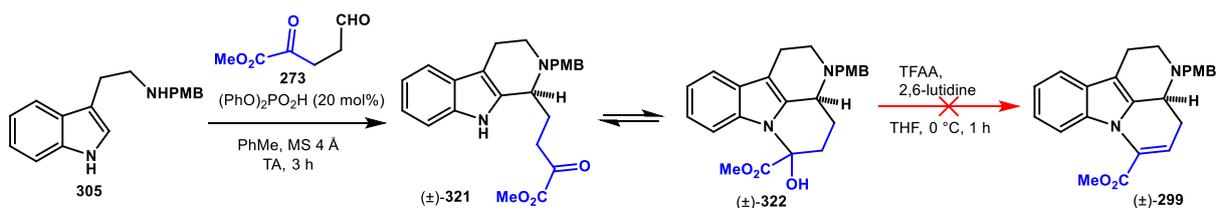


Schéma 98 Tentative de réaction de Pictet-Spengler entre la tryptamine protégée **305** et l'aldéhyde **273**

Cette tentative de formation du 2-indolylacrylate (\pm)-**299** en passant par la déshydratation de la forme hémiaminal n'ayant pas abouti, il a ensuite été considéré d'étudier et d'optimiser l'étape d'hydrolyse de l'acétal afin de prévenir l'érosion de l'excès énantiomérique.

c. Tentatives de déprotection du céto-ester en conditions douces

Une seconde hypothèse envisagée pour remédier à ce problème de perte de l'excès énantiomérique lors de l'étape d'hydrolyse de l'acétal, était d'utiliser des conditions plus douces qu'un chauffage à 80 °C dans des conditions acides. Plusieurs conditions de déprotection de diméthyle acétal de céto-esters à des températures plus basses ont été reportées dans la littérature. Par exemple, notre équipe a pu obtenir le céto-ester libre (\pm)-**324** à l'aide du chlorure de fer dans le dichlorométhane à 50 °C (**Schéma 99**).⁴

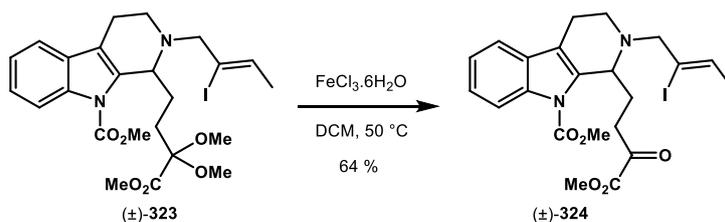


Schéma 99 Déprotection du diméthyl acétal d'un céto-ester à l'aide du chlorure de fer reporté par notre équipe

Une autre méthode d'hydrolyse du diméthyle acétal a été reportée par l'équipe de Fell.¹⁶² Les auteurs utilisent l'acide chlorhydrique, de concentration 5 M, dans du 1,4-dioxane, afin d'obtenir la fonction céto-ester (**Schéma 100**).

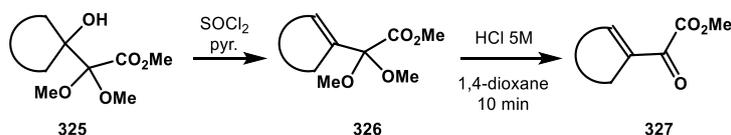


Schéma 100 Exemple de déprotection du diméthyle acétal d'un céto-ester en présence d'acide chlorhydrique 5M.

L'utilisation d'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane à température ambiante, décrite par Chen¹⁶³ et par Bolte¹⁶⁴, permet également d'effectuer la déprotection de l'acétal afin d'accéder à la fonction céto-ester (**Schéma 101**).

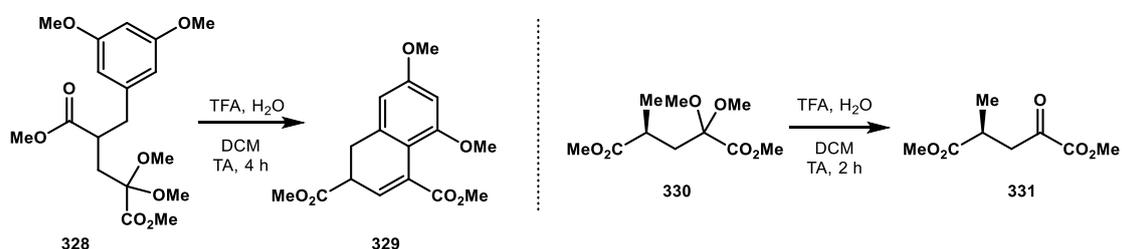


Schéma 101 Exemples de déprotection du diméthyle acétal d'un céto-ester à l'aide d'acide trifluoroacétique

Ces différentes conditions plus douces pour l'hydrolyse de la fonction acétal ont ensuite été reprises et testées sur notre substrat (\pm)-**306** (**Schéma 102**). Malheureusement, aucune conversion du substrat de départ n'a été observée lors de l'utilisation de chlorure de fer hexahydraté ou bien d'acide chlorhydrique [5 M] (**Tableau 1**). Quant à l'utilisation de l'acide trifluoroacétique, ce dernier a permis la formation du 2-indolylacrylate (\pm)-**299**, avec un faible rendement de 10 %, qui s'explique par une conversion incomplète du diméthyle acétal (\pm)-**306**.

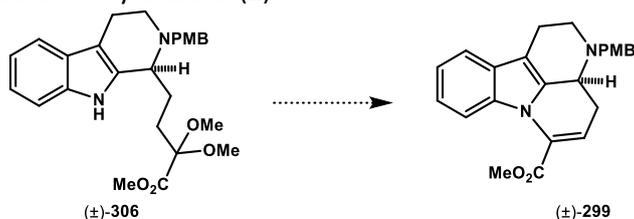


Schéma 102 Hydrolyse envisagée pour obtenir le 2-indolylacrylate (\pm)-**299**

Tableau 1 Essais d'hydrolyse de la fonction acétal

Entrée	Réactifs	Solvant	Température	Durée	Résultats
1	FeCl ₃ .6H ₂ O	CH ₂ Cl ₂	50 °C	7h	(\pm)- 306
2	TFA, H ₂ O	CH ₂ Cl ₂	TA	36h	(\pm)- 299 (10 %) et (\pm)- 306
3	HCl aq. (5 M)	1,4-Dioxane	TA	24h	(\pm)- 306

Ces différentes conditions testées ne semblent pas assez efficaces pour effectuer la déprotection de la fonction acétal. Le remplacement de l'acétal de diméthyle par un thioacétal est envisageable afin d'effectuer une hydrolyse sans chauffage et sans acide, ce qui permettrait de résoudre le problème d'érosion de l'excès énantiomérique lors de la déprotection de la fonction céto-ester (**Schéma 103**).

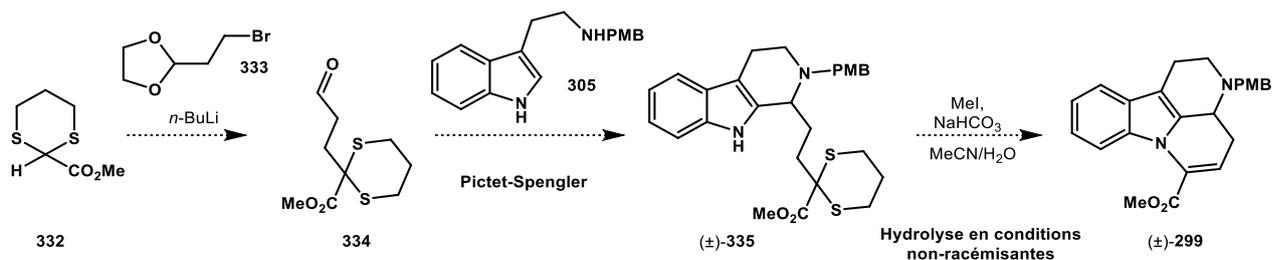


Schéma 103 Utilisation envisagée d'un thioacétal et son hydrolyse en conditions non-racémisantes

Toutefois, des tentatives préliminaires d'hydrolyse par Aurélien Tap de thioacétals de céto-esters sur des substrats similaires avaient échoué.

3. Accepteur de Michael possédant une *N*-Me amine en *N*₄

La synthèse de l'indolylacrylate possédant un méthyle sur l'amine tertiaire en *N*₄ débute par la protection de la tryptamine **45** sous la forme d'un carbamate à l'aide du chloroformiate de méthyle dans un premier temps. Le carbamate nouvellement formé est ensuite réduit, en présence de tétrahydroaluminat de lithium, pour conduire à la *N*-méthyle tryptamine (±)-**336** avec un rendement quantitatif (Schéma 104).¹⁶⁵ Après quoi, cette dernière est engagée dans une réaction de Pictet-Spengler, avec l'aldéhyde **303**, synthétisé précédemment, en présence de phosphate de diphenyle. Enfin, le diméthyle acétal est hydrolysé à l'aide de l'acide *para*-toluènesulfonique pour conduire à ce deuxième précurseur d'addition 1,4, le *N*-méthyle 2-indolylacrylate (±)-**338**.

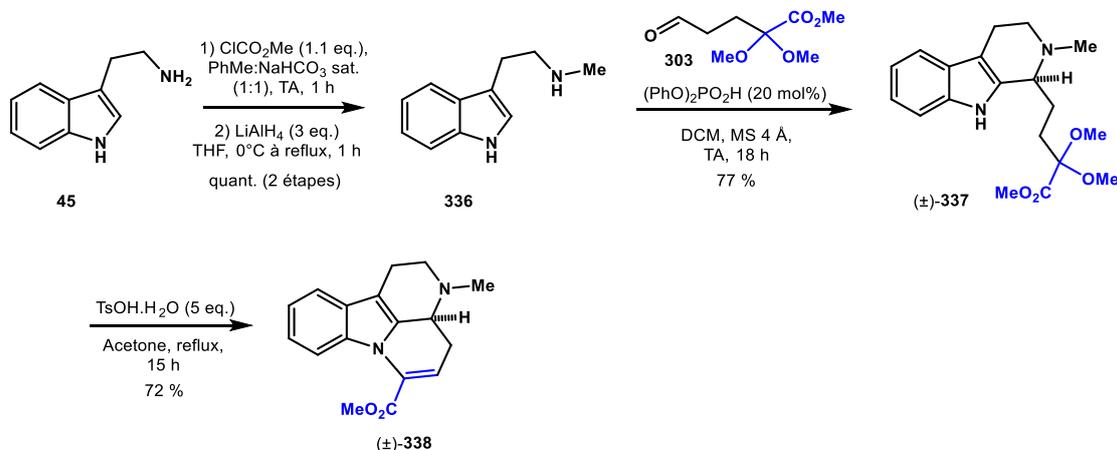


Schéma 104 Synthèse du motif *N*-méthyle 2-indolylacrylate (±)-**338**

III. Tentatives infructueuses d'additions conjuguées

Une fois la synthèse des précurseurs d'addition 1,4 effectuée, nous nous sommes intéressés à cette étape clé, dans le but d'améliorer le rendement de la réaction initiale utilisant un vinyllithien comme nucléophile. Afin de mener à bien cet objectif, l'addition de différentes espèces organométalliques vinyliques est alors envisagée, faisant intervenir différents métaux comme catalyseurs ou médiateurs tels que le rhodium, le palladium, le nickel, l'étain ou encore le cuivre.

1. Tentative d'additions conjuguées d'organoborés par catalyse au rhodium

a. Introduction et état de l'art

La stratégie est la suivante : le 2-indolylacrylate (\pm)-**299** serait engagé dans un couplage avec un sel de trifluoroborate de potassium ($R\text{-BF}_3\text{K}$) **339** ou un acide boronique ($R\text{-B(OH)}_2$) **340** en présence d'un catalyseur au rhodium. Ces composés organoborés seraient obtenus à partir de l'halogénure de vinyle précédemment synthétisé (**Schéma 105**).

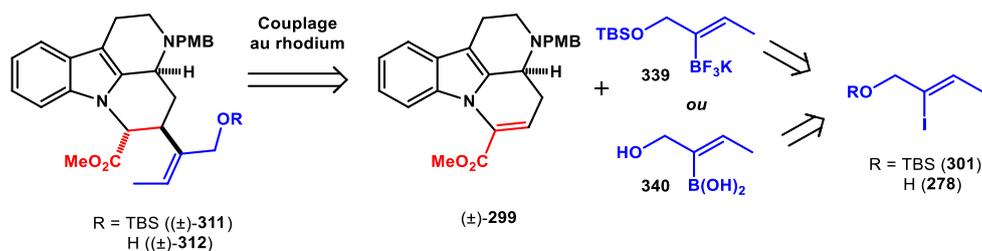


Schéma 105 Stratégie d'addition 1,4 par un composé boré vinylique

L'addition conjuguée 1,4 de sels de trifluoroborate de potassium sur un composé possédant une cétone ou un ester α,β -insaturé, en présence d'un catalyseur au rhodium, a fait l'objet d'études approfondies. En effet, Batey, en 1999,¹⁶⁶ rapporte l'addition de sels trifluoroborate de potassium, tel que le sel de phényltrifluoroborate de potassium **342**, sur des cétones α,β -insaturées comme la but-3-èn-2-one **341** pour conduire au produit d'intérêt **343** (**Schéma 106**). Le catalyseur utilisé est le rhodium(I) dicarbonyl acétylacétonate, en présence de 1,4-bis(diphénylphosphino)butane comme ligand. De la même façon, l'équipe de Genet en 2002, a effectué l'addition 1,4 du sel de phényltrifluoroborate de potassium **342** sur l'amido-acrylate **344** ressemblant à notre substrat.¹⁶⁷ Cette réaction a lieu en présence de rhodium(I) bis(cycloocta-1,5-diène) hexafluorophosphate comme catalyseur, et du (*R*)-BINAP comme ligand chiral.

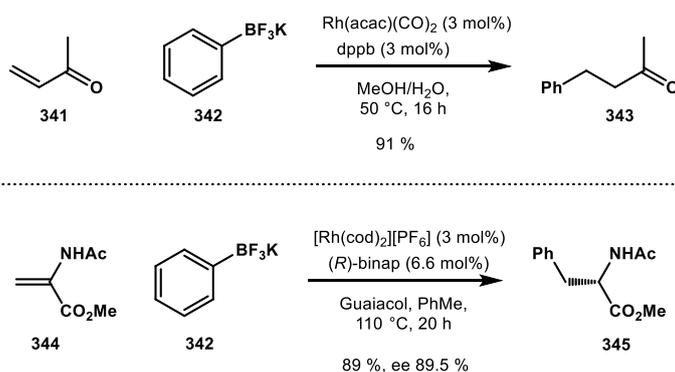


Schéma 106 Exemples d'addition 1,4 de sel de trifluoroborate de potassium catalysée au rhodium

De manière similaire, il est possible d'effectuer cette réaction en utilisant un acide boronique à la place du sel de trifluoroborate de potassium. Plusieurs groupes ont ainsi reporté le couplage entre un composé α,β -insaturé et un acide boronique, en présence d'un catalyseur au rhodium. C'est le cas pour Miyaura qui, en 1997, a proposé l'addition 1,4 de l'acide phénylboronique **346** sur l'énone **341** (**Schéma 107**).¹⁶⁸ Par la suite, les équipes de Hayashi¹⁶⁹ et de Tang¹⁷⁰ ont effectué la réaction de couplage entre un acide boronique et un ester α,β -insaturé.

Chapitre 2 – Addition de Michael intermoléculaire

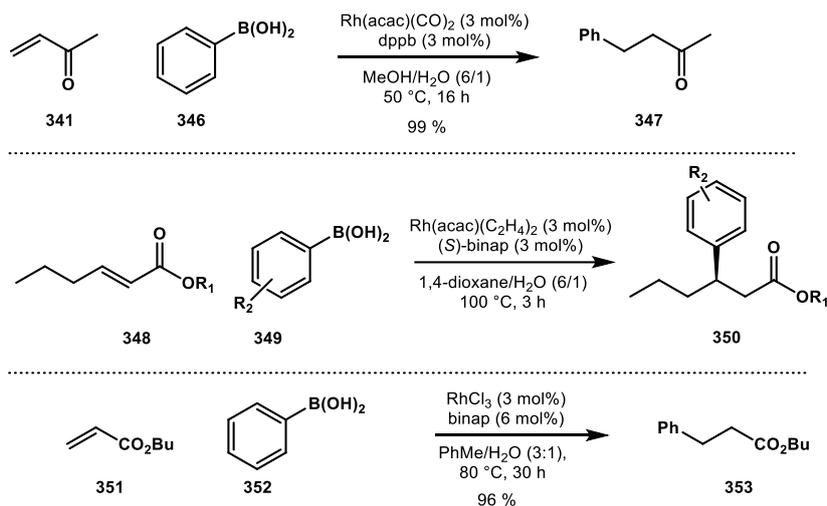


Schéma 107 Exemples d'addition 1,4 entre un acide boronique et un ester conjugué, catalysés au rhodium

Le motif aminoacrylate, se rapprochant de notre substrat de départ, est également un bon accepteur pour l'addition 1,4 d'un acide boronique avec un catalyseur au rhodium comme démontré par Frost¹⁷¹ et Genet¹⁷² (**Schéma 108**).

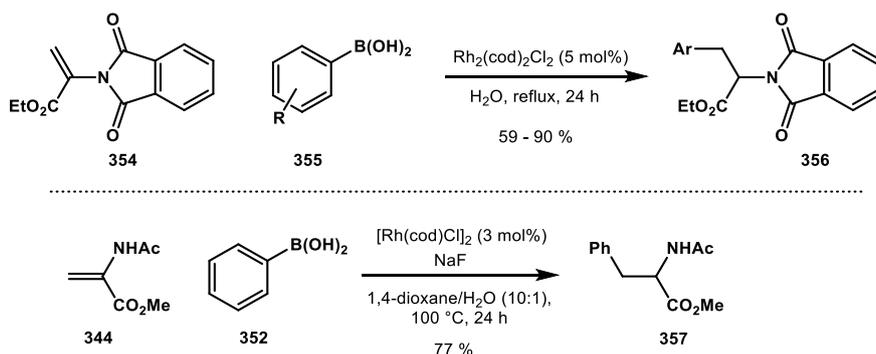


Schéma 108 Exemples d'addition 1,4 entre un acide boronique et un ester aminoacrylique, catalysés au rhodium

Il est à noter que les réactions décrites ci-dessus n'utilisent que des motifs arylés pour l'addition des sels de trifluoroborate de potassium ou d'acide boronique.

b. Synthèses de composés organoborés vinyliques

Afin de pouvoir étudier la réaction de couplage entre un sel de trifluoroborate de potassium et le 2-indolylacrylate (\pm)-**299**, la synthèse du trifluoroborate de potassium vinylic **358** a, dans un premier temps, été entreprise. Pour cela, deux méthodes différentes ont été utilisées. En effet, il est possible d'obtenir un sel de trifluoroborate de potassium à partir de l'halogénure de vinyle correspondant en utilisant le *t*-butyllithium pour effectuer un échange halogène-lithium suivi de l'addition de l'organolithium sur du borate de triméthyle et d'un traitement au bifluorure de potassium.¹⁷³ Ces mêmes conditions ont donc été appliquées à notre iodure de vinyle **301** protégé afin de conduire, en une seule étape, au sel de trifluoroborate de potassium **339**, malheureusement sans succès (**Schéma 109**).

Chapitre 2 – Addition de Michael intermoléculaire

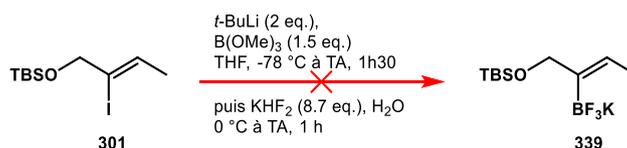


Schéma 109 Première tentative de synthèse du sel de trifluoroborate de potassium vinylic

Cette première tentative s'étant révélée non concluante, une seconde méthode en 2 étapes a été envisagée *via* la formation de l'intermédiaire pinacol borane **358** par un couplage de Miyaura, suivie de la transformation de ce dernier en sel de trifluoroborate de potassium.^{174,175} Une première tentative de formation de l'intermédiaire pinacol borane **358** a été effectuée sur l'iodure de vinyle silylé **301** (Schéma 110). Cependant, le couplage de Miyaura, en présence de bis(pinacolato)dibore, d'un catalyseur au palladium et d'une base, n'a pas permis d'obtenir le pinacol borane **358** correspondant. Un second substrat, l'iodure de vinyle **278** possédant l'alcool libre, a ensuite été engagé dans le couplage de Miyaura, permettant d'obtenir le dérivé pinacol borane désiré **340**, avec un rendement modéré de 30 %. Ce dernier a, par la suite, été engagé dans la réaction de formation du sel de trifluoroborate de potassium, en présence de bifluorure de potassium, sans succès.

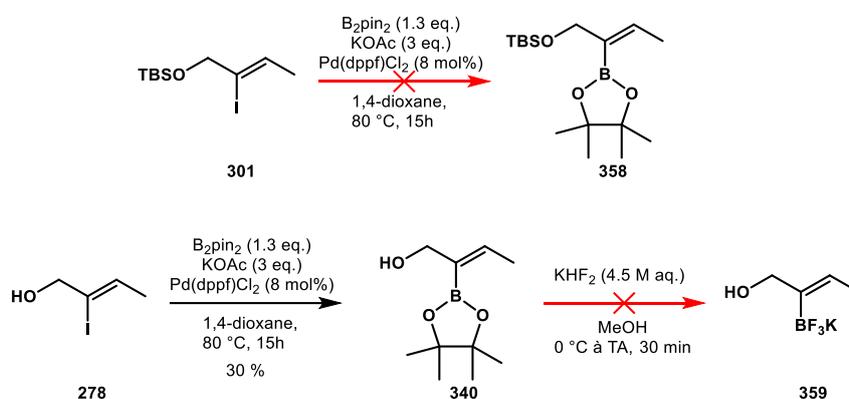


Schéma 110 Seconde tentative de formation du sel de trifluoroborate de potassium

Afin de vérifier la bonne réactivité du bifluorure de potassium, une réaction test a été menée à l'aide du styrylboronate **360**. Ce dernier a été transformé en sel de trifluoroborate de potassium **361**, en reprenant les conditions similaires utilisées plus tôt, avec un rendement de 84 % (Schéma 111).

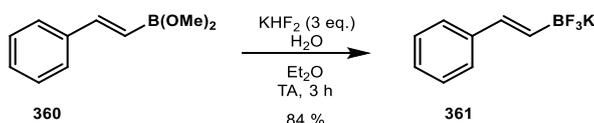


Schéma 111 Synthèse du sel de trifluorostyrylborane de potassium

Bien que la synthèse du sel de trifluoroborate de potassium **339** désiré pour l'étude du couplage au rhodium ait échoué, l'intermédiaire pinacol borane **340** pourra être utilisé pour étudier l'étape clé d'addition 1,4.

c. Tentatives d'additions de composés organoborés sur l'indolylacrylate (\pm)-**299**

Le premier essai d'addition 1,4 sur le 2-indolylacrylate (\pm)-**299** est réalisé avec le pinacol borane **340**. La réaction est conduite en présence de rhodium(I) dicarbonyl acétylacétonate et de tri-(2-furyl)phosphine. Cependant, après 48h à 50 °C aucune conversion de l'indolylacrylate (\pm)-**299** n'a été observée (**Schéma 112**).

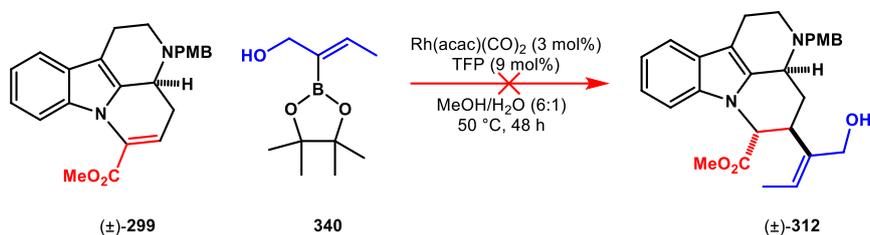


Schéma 112 Essai d'addition 1,4 avec le pinacol borane **340**

Etant donné la non réactivité observée lors de la première tentative de couplage, d'autres essais de couplages ont ensuite été effectués à l'aide de substrats modèles styryliques, d'une part en utilisant l'acide boronique **360** commercial, et d'autre part, le sel de trifluoroborate de potassium **361** préalablement synthétisé (**Schéma 113**). Les deux essais d'addition 1,4 ont été réalisés à l'aide du même catalyseur au rhodium, le rhodium(I) dicarbonyl acétylacétonate. Quant au ligand phosphoré utilisé, il s'agit du tri-(2-furyl)phosphine dans le cas de la réaction avec l'acide boronique **360**, et de la triphénylphosphine pour le second essai avec le sel de trifluoroborate de potassium **361**. Cependant, aucune conversion du 2-indolylacrylate n'a été observée pour ces deux nouvelles tentatives.

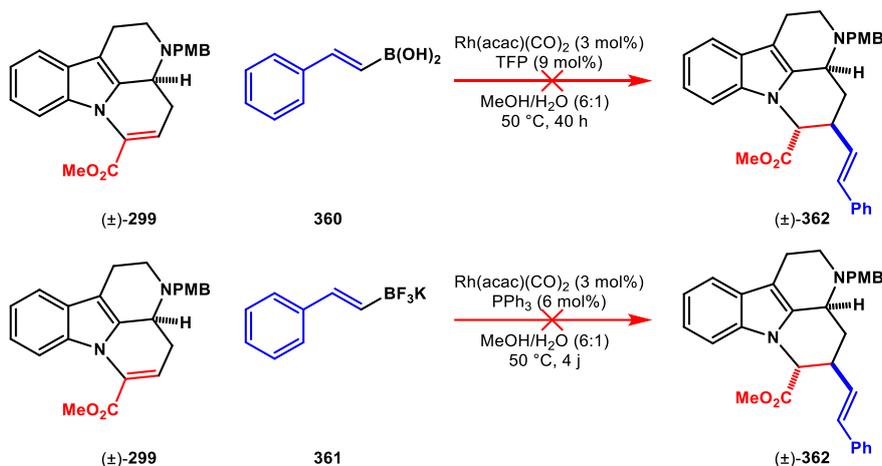


Schéma 113 Essais d'addition 1,4 avec l'acide boronique **360** et le sel de trifluoroborate de potassium **361**

Au vu des premiers essais de couplages et dans l'objectif d'étudier la réactivité de la réaction d'addition 1,4 catalysée par le rhodium, nous nous sommes par la suite intéressés à l'addition d'un nucléophile organoboré vinylique le plus simple possible, le sel de trifluorovinylborate de potassium **363** commercial (**Schéma 114**). Cependant, malgré la modification du catalyseur, du ligand ou même du solvant, aucune de nos tentatives n'a été concluante (**Tableau 2**).

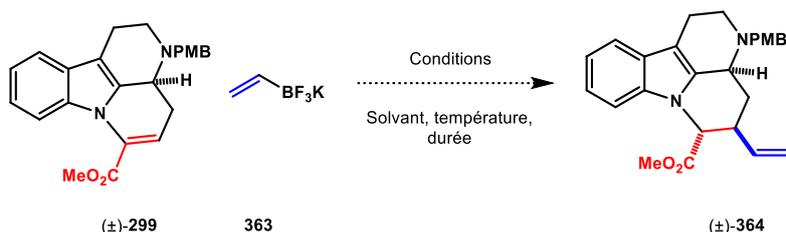


Schéma 114 Addition 1,4 du trifluorovinylborate de potassium **363****Tableau 2** Essais d'addition 1,4 du sel de trifluorovinylborate de potassium **363** sur le 2-indolylacrylate (\pm)-**299**

Entrée	Catalyseur	Ligand	Solvant	Température	Durée	Résultats
1	Rh(acac)(CO) ₂	PPh ₃	MeOH/H ₂ O (6:1)	50 °C	48 h	(\pm)- 299
2	Rh(acac)(CO) ₂	dppb	MeOH/H ₂ O (6:1)	50 °C	24 h	(\pm)- 299
3	Rh(acac)(C ₂ H ₄) ₂	(\pm)-BINAP	1,4-dioxane/H ₂ O (6:1)	80 °C	48 h	(\pm)- 299
4	RhCl ₃	(\pm)-BINAP	Toluène/H ₂ O (3:1)	80 °C	48	(\pm)- 299

Puisque l'addition d'un sel de trifluoroborane de potassium, ou d'un acide boronique sur l'accepteur de Michael (\pm)-**299** s'est révélée non concluante, il a été envisagé d'utiliser d'autres composés organométalliques afin d'effectuer cette étape d'addition 1,4 intermoléculaire.

2. Tentatives de couplages au Palladium et au Nickel

Il a ainsi été envisagé l'utilisation de catalyseurs au palladium et au nickel. La stratégie alors imaginée ferait appel à un couplage de type Heck réducteur ou encore de type B-alkyle Suzuki (Schéma 115).

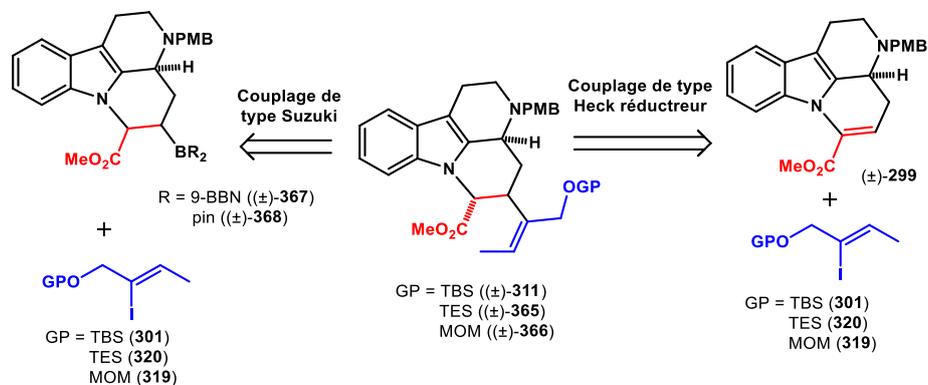


Schéma 115 Stratégies par couplage au palladium/nickel

a. Etat de l'art de la réaction de Heck réductrice

i. Catalyse au Palladium

La réaction de type Heck réductrice, utilisant un catalyseur au palladium en présence d'un réducteur qui est souvent de l'acide formique, est assez répandue dans la littérature.¹⁷⁶ Elle se différencie d'une réaction de Heck classique par la réduction de l'intermédiaire palladié après l'addition sur une double liaison à la place de la β-élimination.

Ainsi, plusieurs auteurs la décrivent en version intramoléculaire, tel que Zhou.¹⁷⁷ Lors d'une étape de la synthèse totale de la (-)-galanthamine, l'addition de l'espèce palladiée sur l'ester α, β-insaturé et la réduction de l'intermédiaire **370** permet la formation du cycle tétrahydrofurane et l'obtention du produit désiré avec 95 % de rendement (Schéma 116).

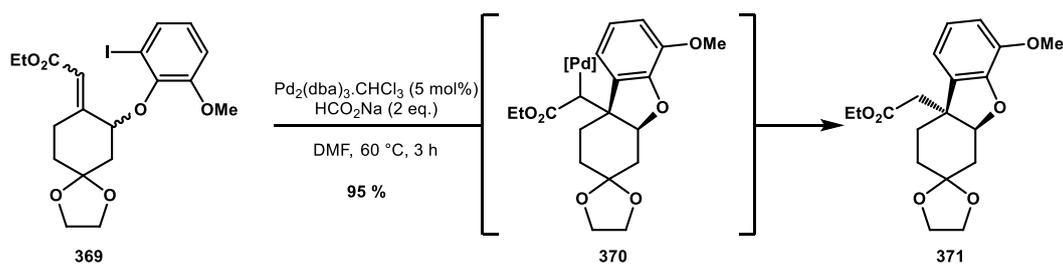


Schéma 116 Cyclisation catalysée par le palladium

L'utilisation de cette réaction de type Heck réductrice est également possible en version intermoléculaire. L'équipe de Minnaard a mis au point le couplage de Heck réducteur intermoléculaire d'un iodure d'aryle **373** sur la cétone α, β-insaturée **372** en présence d'acétate de palladium (Schéma 117).¹⁷⁸ Cette réaction tolère un grand nombre de substituants sur l'iodure d'aryle **373** mais également différentes énones et conduit à la formation des cétones (±)-**374** avec des rendements corrects.

Chapitre 2 – Addition de Michael intermoléculaire

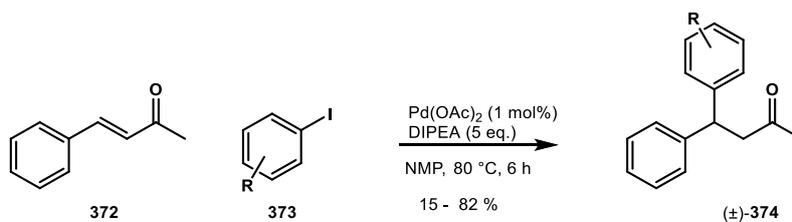


Schéma 117 Heck réductrice intramoléculaire mise au point par Minnaard

Malpass a utilisé cette réaction de Heck réductrice afin d'accéder à des analogues de l'épibatidine **377** à partir de l'azabicycle **375** (Schéma 118).¹⁷⁹⁻¹⁸¹ L'équipe de Kaufmann a, par la suite, développé une version asymétrique permettant d'accéder aux analogues de l'épibatidine **380** avec un excès énantiomérique de 81 %.¹⁸²

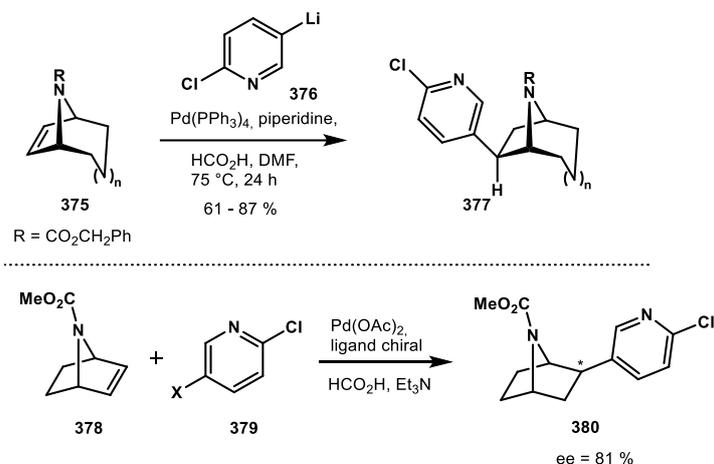


Schéma 118 Synthèse d'analogues de l'épibatidine via un couplage de Heck réducteur

Enfin, l'équipe de Wallace a décrit l'utilisation de la réaction de Heck réductrice intermoléculaire afin d'obtenir le squelette de l'antagoniste du récepteur NK-1.¹⁸³ Le couplage palladié permet alors de synthétiser le tricycle **383** de façon diastéréosélective, avec un rendement de 60 % (Schéma 119).

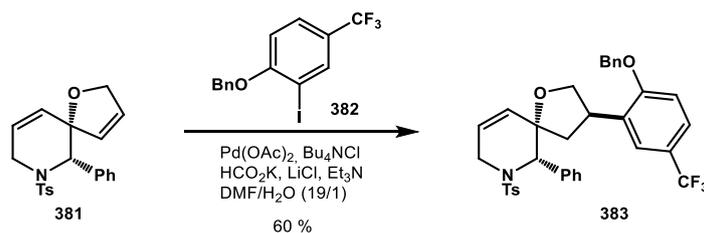


Schéma 119 Couplage de Heck réducteur intermoléculaire

ii. Catalyse au Nickel

Le couplage de Heck réducteur n'est pas seulement faisable grâce à une catalyse au palladium. En effet, ce dernier peut également fonctionner en présence d'un catalyseur au nickel et d'un réducteur. Yang présente un exemple de couplage de Heck réducteur intramoléculaire catalysé par une source de nickel afin d'accéder à l'arbornamine **385**, un pentacycle se rapprochant de la famille des mavacuranes.¹⁸⁴ La formation du dernier cycle à 5 chaînons se fait *via* une addition 1,4 intramoléculaire entre le motif iodure de vinyle et le motif énone de la molécule, en présence de Ni(cod)₂ et de triéthylsilane comme réducteur (**Schéma 120**).

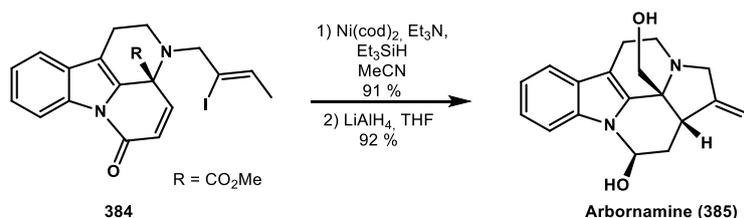


Schéma 120 Synthèse de l'arbornamine par couplage de Heck réducteur intramoléculaire catalysé par du nickel

Le couplage de Heck réducteur est également possible en version intermoléculaire. Quelques exemples ont été rapportés dans la littérature et notamment par l'équipe de Cheng, réalisant le couplage d'un halogénure d'alkyle **386** et d'un ester α , β -insaturé **387** en présence d'un catalyseur au nickel (**Schéma 121**).¹⁸⁵ Les conditions optimisées ont permis d'obtenir une grande variété de produits avec de bons rendements (65 – 85 %).

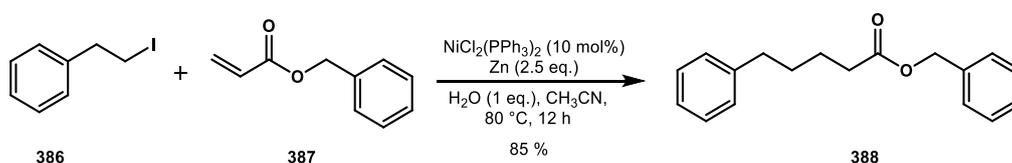


Schéma 121 Couplage de Heck réducteur intermoléculaire catalysé par du nickel

Les conditions optimisées de Cheng ont été reprises par l'équipe de Del Valle afin d'effectuer la synthèse totale de l'elganine A.¹⁸⁶ Les auteurs ont utilisé la réaction de Heck réductrice catalysée par le nickel, en version intramoléculaire, leur permettant de former le cycle pyrrolidine **390** à partir du substrat **389** possédant un motif iodure de vinyle et un ester α , β -insaturé (**Schéma 122**).

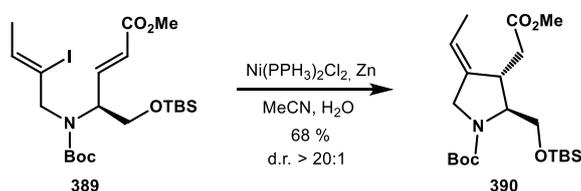


Schéma 122 Formation de la pyrrolidine par couplage de Heck réducteur intramoléculaire

Weix a, de la même façon, rapporté l'addition conjuguée formelle d'un intermédiaire de nickel sur une énone.¹⁸⁷ L'addition 1,4 intermoléculaire décrite a lieu entre l'iodure de phényle **393** et la cyclohexénone **392**, en présence d'un catalyseur au nickel et de manganèse au degré d'oxydation 0 comme réducteur (**Schéma 123**). L'utilisation de chlorure de triéthylsilyle permet de piéger l'énolate formé au cours de la réaction. Les auteurs ont ensuite utilisé les conditions optimisées afin de synthétiser une variété de composés avec de bons rendements (50 – 88 %).

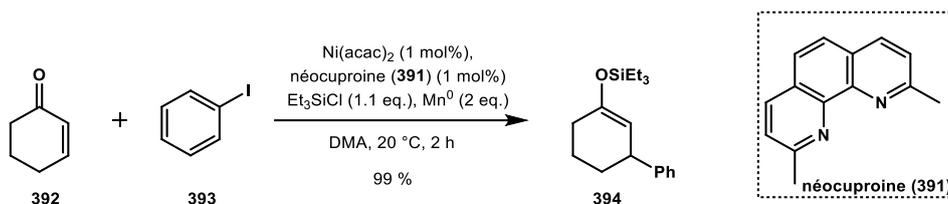


Schéma 123 Couplage de Heck réducteur entre l'iodure de phényle et la cyclohexénone catalysé par du nickel

En parallèle des réactions de Heck réductrices, lors de son étude sur la synthèse totale de la (+)-cornexistine, l'équipe de Magauer a utilisé l'iodure de vinyle **301**, présent dans notre synthèse, et réalise l'addition 1,2 de cet iodure de vinyle **301** sur l'aldéhyde **395**, en présence de sources de nickel et de chrome (**Schéma 124**).¹⁸⁸

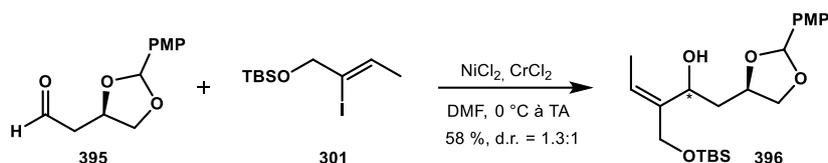


Schéma 124 Addition 1,2 intermoléculaire catalysée par du nickel

b. Tentatives de réaction de Heck réductrice

Les premiers essais de couplage de type Heck réducteur ont été effectués en présence du 2-indolylacrylate (\pm)-**299** et de l'iodure de vinyle, possédant différents groupes protecteurs tel que le groupement triéthylsilyle ou le groupement méthoxyméthane (**Schéma 125**).

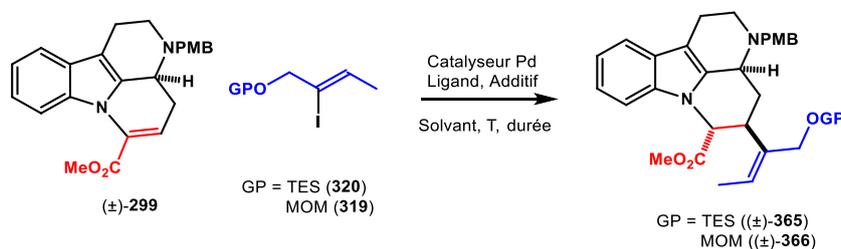


Schéma 125 Couplage de type Heck réducteur catalysé par le palladium

Tableau 3 Essais de couplage de Heck réducteur catalysé au palladium

Entrée	GP	Catalyseur	Ligand	Additif	Solvant	Température	Durée	Résultats
1	TES	Pd(PPh ₃) ₄	pipéridine	HCO ₂ H	DMF	75 °C	44 h	(\pm)- 299
2	TES	Pd(OAc) ₂	DIPEA	/	NMP	80 °C	48 h	(\pm)- 299
3	MOM	Pd(PPh ₃) ₄	pipéridine	HCO ₂ H	DMF	80 °C	18 h	(\pm)- 299
4	MOM	Pd(OAc) ₂	DIPEA	/	NMP	80 °C	24 h	(\pm)- 299

L'utilisation de sources de palladium différentes, de ligand ou encore l'ajout d'acide formique comme additif n'a pas permis d'observer le produit résultant du couplage entre le 2-indolylacrylate (\pm)-**299** et l'iodure de vinyle protégé par un groupement silylé (**Tableau 3**). Aucune réaction de l'acrylate n'est observée. Malheureusement, le remplacement du groupement silylé par un groupement méthoxyméthane n'a pas non plus permis d'accéder au produit désiré.

Les tentatives de couplages au palladium s'étant révélés non concluantes, nous nous sommes intéressés à l'utilisation du nickel en tant que catalyseur afin d'obtenir le produit d'addition 1,4 désiré. Pour cela, le couplage de Heck réducteur catalysé par une source de nickel a été envisagé (**Schéma 126**).

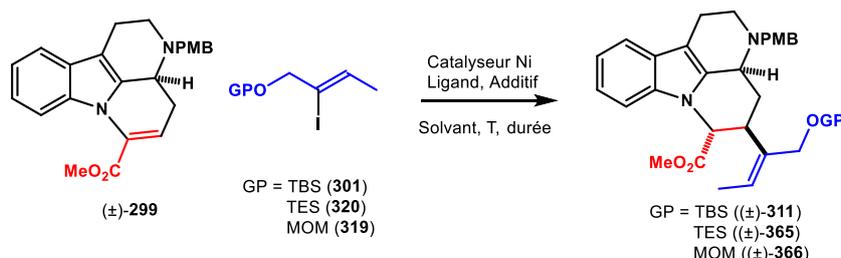


Schéma 126 Couplage de type Heck réducteur catalysé par le nickel

Tableau 4 Essais de couplage de Heck réducteur catalysés au nickel

Entrée	GP	Catalyseur	Ligand	Additif	Solvant	Température	Durée	Résultats
1	TBS	NiCl ₂	/	CrCl ₂	DMF	0 °C à TA	24 h	(\pm)- 299
2	TES	Ni(PPh ₃) ₂ Cl ₂	/	Zn (0)	MeCN/ H ₂ O	80 °C	24 h	(\pm)- 299
3	TES	Ni(PPh ₃) ₂ Cl ₂	/	Zn (0)	MeCN/ H ₂ O	80 °C	48 h	(\pm)- 299
4	TES	Ni(acac)	bipyridine	Mn (0)	NMP	TA	48 h	(\pm)- 299
5	MOM	Ni(acac)	bipyridine	Mn (0)	NMP	TA	48 h	(\pm)- 299
6	TES	Ni(cod) ₂	Et ₃ N	Et ₃ SiH	MeCN	TA	36 h	(\pm)- 299

Malgré l'utilisation de différentes sources de nickel, d'additifs tels que le manganèse ou encore le zinc, ou bien la modification du groupement protecteur, aucune des tentatives n'a permis d'accéder au produit d'addition 1,4 désiré (**Tableau 4**). Encore une fois, seul l'acrylate est récupéré.

Cependant, n'ayant pas pu isoler l'iodure de vinyle ou bien le vinyle réduit, il nous est difficile de savoir si le problème vient de la génération du vinyl-métal (palladium ou nickel) ou bien de l'addition sur l'acrylate.

c. Réaction de B-alkyl Suzuki

i. Etat de l'art

Un autre type de couplage envisagé afin de réaliser l'addition 1,4 de l'iodure de vinyle **367** sur le 2-indolylacrylate **299** est la réaction de B-alkyle Suzuki, décrite par l'équipe de Suzuki, entre un alkyleborane et un halogénure de phényle.¹⁸⁹ La réaction modèle permet le couplage entre le B-octyl-9-BBN **398** et l'iodure de phényle **397**, conduisant au produit désiré **399** avec un rendement de 97 % (Schéma 127).

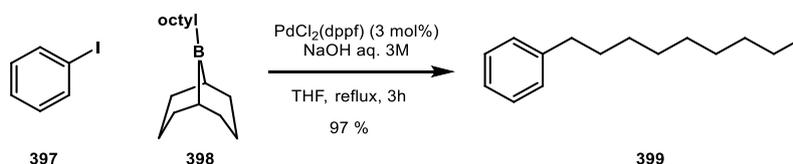


Schéma 127 Réaction modèle entre le B-octyl-9-BBN et l'iodure de phényle

Les auteurs décrivent cette réaction comme étant applicable à une grande variété de substrat possédants des fonctions plus ou moins sensibles. L'alkyleborane utilisé, obtenu à partir de l'alcène correspondant après une étape d'hydroboration, tolère également des fonctions réactives tels qu'un nitrile ou encore un ester.

ii. Tentatives de couplage de B-alkyl Suzuki

Les tentatives de couplage de Heck réducteur ne s'étant pas révélées concluantes, nous nous sommes intéressés à la réaction de B-alkyle Suzuki. Préalablement à cette réaction, l'hydroboration du 2-indolylacrylate (\pm)-**299** était nécessaire afin d'accéder à l'intermédiaire boré. Différentes conditions ont été utilisées pour tenter d'effectuer l'hydroboration (Schéma 128). L'utilisation du bis(pinacolato)dibore en présence d'un ligand phosphoré¹⁹⁰ ou d'une source de cuivre (I)¹⁹¹ n'a pas permis d'obtenir l'intermédiaire borane. Il en est de même pour l'essai en présence du 9-BBN. Ainsi la réaction de B-alkyl Suzuki elle-même n'a pas pu être testée.

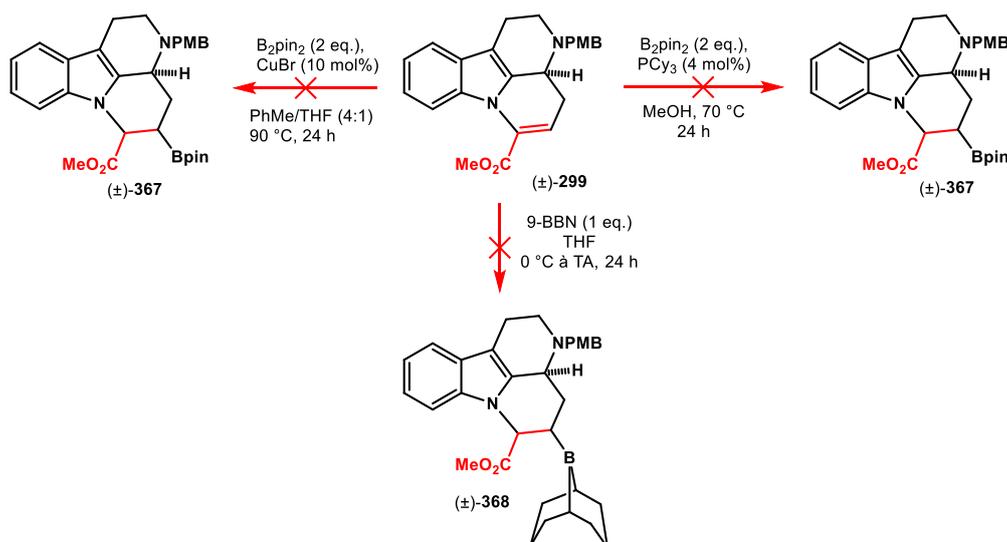


Schéma 128 Tentatives d'hydroboration du 2-indolylacrylate (\pm)-**299**

3. Tentatives d'additions d'organocuprates

Suite à l'échec de l'addition conjuguée d'organoboranes et des couplages de Heck réducteurs, nous nous sommes naturellement tournés vers l'addition conjuguée d'organocuprates qui sont connus pour s'additionner exclusivement en 1,4 sur des carbonyles α,β -insaturés. Nous nous sommes donc naturellement intéressés à la formation d'un vinyle cuprate **400** pour effectuer l'addition 1,4 de l'iodure de vinyle sur l'indolylacrylate (\pm)-**299** (Schéma 129).

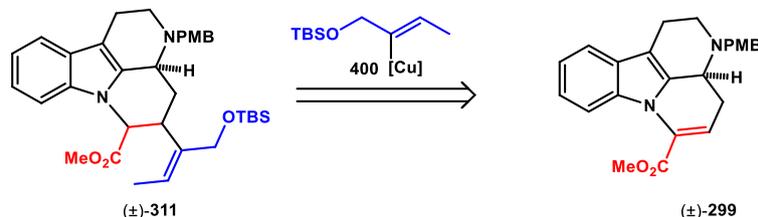


Schéma 129 Stratégie par l'addition 1,4 impliquant un cuprate

a. Etat de l'art

Il existe de nombreux exemples d'additions 1,4 d'organocuprates dans la littérature et il est possible d'utiliser plusieurs sources différentes de cuivre afin de former le cuprate désiré. Une source possible, décrite par Lipshutz, est un cuprate d'ordre élevé, le $R_2Cu(CN)Li_2$.¹⁹² Ce cuprate mixte, réactif envers une grande majorité de substrats, est également plus stable que les cuprates classiques. Les auteurs ont effectué, à l'aide de ce cuprate, une addition 1,4, en présence d'un ester α, β -insaturé (\pm)-**401**, leur permettant d'obtenir le produit d'addition (\pm)-**402** avec un très bon rendement de 88 % (Schéma 130). Différents substrats ont par la suite été utilisés afin de construire une large librairie de produits d'addition 1,4 avec des rendements modestes à très bons (23 – 95 %).

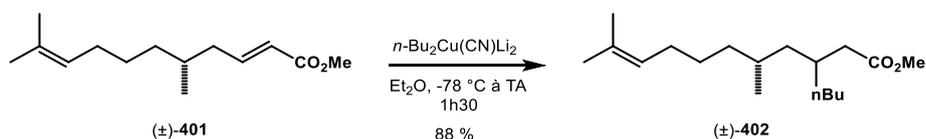


Schéma 130 Addition 1,4 d'un cuprate mixte sur un ester conjugué

Ce type de cuprate mixte a ensuite été repris et utilisé par l'équipe d'Overman afin de compléter la synthèse totale de la déhydrotubifoline.¹⁹³ Les auteurs décrivent l'addition 1,4 du bromo-butène **309** sur la cyclopentènone **404** en passant par le vinyl cuprate **403** (Schéma 131).

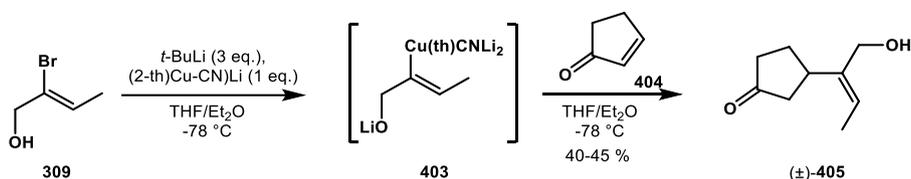


Schéma 131 Addition 1,4 avec un cuprate de haut ordre

Les conditions d'addition 1,4 décrites par Overman, ont été testées par l'équipe d'accueil sur l'indolylacrylate (\pm)-**299**, malheureusement sans succès (**Schéma 132**).

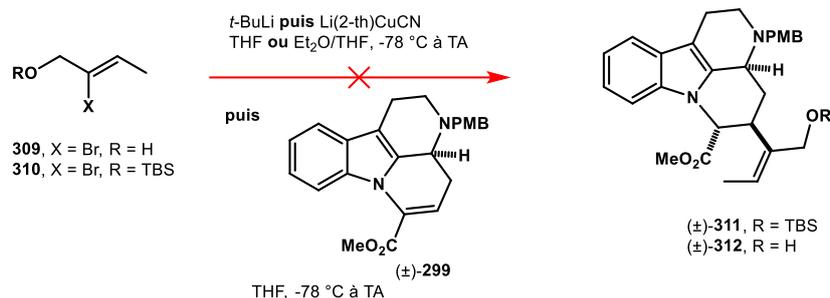


Schéma 132 Tentatives d'additions 1,4 via la formation d'un cuprate d'ordre élevé

Il existe également d'autres méthodes utilisant une source de cuivre (II) afin de générer un intermédiaire cuprate. En effet, cette source de cuivre (II), en particulier le bromure de cuivre (II) a été choisie par l'équipe de Kuwajima, comme catalyseur permettant l'addition 1,4 d'un réactif de Grignard sur des esters α,β -insaturés **406** (**Schéma 133**).¹⁹⁴ Les auteurs expliquent également que l'utilisation d'additifs comme le chlorure de triméthylsilyle et l'hexaméthylphosphoramide préviennent la réduction du cuivre (II) en une espèce inactive permettant ainsi d'obtenir le produit désiré avec un excellent rendement de 99 %.

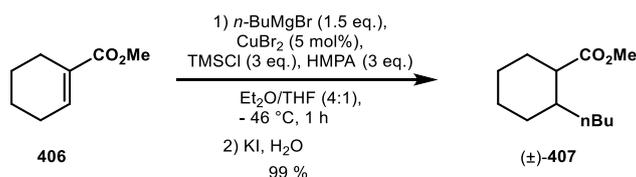


Schéma 133 Addition 1,4 d'un réactif de Grignard sur un ester conjugué, catalysé par le cuivre

Le même groupe décrit également l'utilisation de cuivre (I), ici le complexe bromure de cuivre (I) diméthylsulfure pour effectuer l'addition d'un réactif de Grignard sur une énone.¹⁹⁵ Ils effectuent l'addition 1,4 du bromure d'*ortho*-tolyle magnésium **409** sur la 3-méthylcyclohexénone **408** en présence du complexe $\text{CuBr}\cdot\text{DMS}$ et des additifs TMSCl et HMPA , leur permettant d'accéder au produit d'addition désiré (\pm)-**410** (**Schéma 134**).

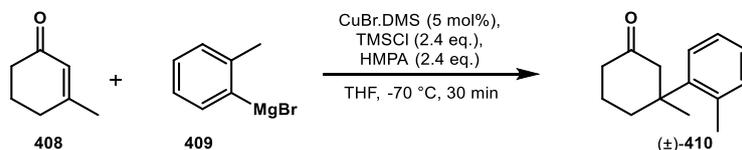


Schéma 134 Addition 1,4 d'un réactif de Grignard sur un ester conjugué, catalysée par le complexe $\text{CuBr}\cdot\text{DMS}$

Ces conditions opératoires ont, par la suite, été reprises par l'équipe de Ferreira dans le but d'effectuer l'addition 1,4 d'un cuprate de benzyle sur différents énoates ou énonés α,β -insaturés.¹⁹⁶ Après comparaison de différentes sources de cuivre (I) tels que CuCN , CuI ou encore $\text{CuBr}\cdot\text{DMS}$, et d'additifs comme $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, TMSCl ou HMPA , les auteurs obtiennent le meilleur rendement d'addition 1,4 grâce à l'iodure de cuivre (I) en présence de TMSCl et de TMEDA (**Schéma 135**).

Chapitre 2 – Addition de Michael intermoléculaire

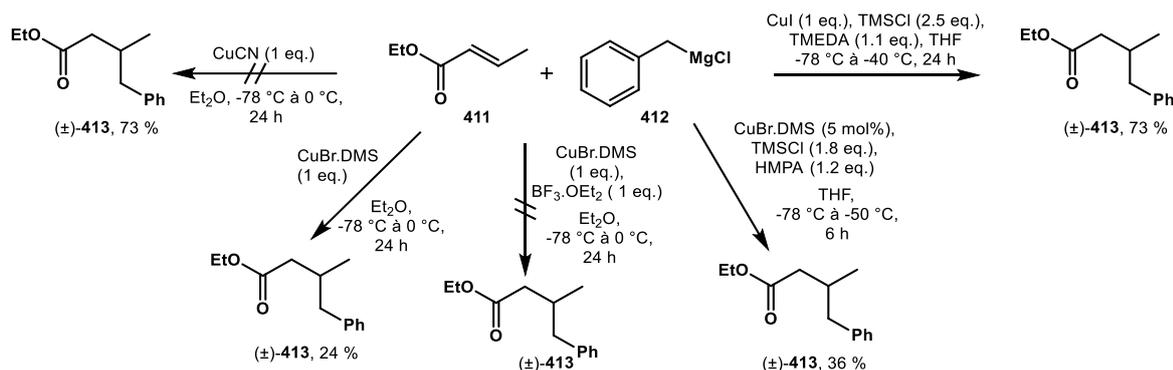


Schéma 135 Comparaison de différentes conditions pour la formation et l'addition 1,4 d'un cuprate sur un ester conjugué à partir d'un réactif de Grignard

Enfin, il est également possible d'utiliser une autre source de cuivre (I), le complexe de cuivre alkyle ou aryle trifluoroboré RCu.BF_3 . Yamamoto utilise cette source de cuivre (I) afin d'effectuer l'addition 1,4 sur un ester conjugué (**Schéma 136**).¹⁹⁷ Ce complexe de cuivre (I) est obtenu à partir de *n*-butyllithium, d'iodure de cuivre (I) et de diéthyléthérate de trifluorure de bore.

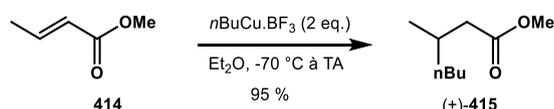


Schéma 136 Addition 1,4 du complexe de cuivre (I) $n\text{BuCu.BF}_3$ sur un ester conjugué

b. Tentatives d'addition 1,4 de vinyllithiens sur l'indolylacrylate (±)-299

Quelques tentatives d'addition 1,4 catalysées par le cuivre ont donc été envisagées, en reprenant les conditions décrites dans la littérature (**Schéma 137**).

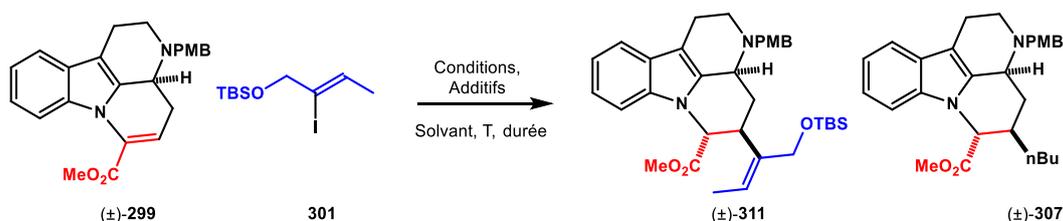


Schéma 137 Addition 1,4 d'un cuprate vinylique

Nous avons, dans un premier temps, décidé de générer l'organomagnésien correspondant à l'iodure de vinyle **301** puis de le mettre en présence de cuivre pour effectuer l'addition 1,4 (**Tableau 5**). La non conversion de l'accepteur de Michael, dans le cas des essais effectués avec du magnésium (Entrées 1 et 2), pourrait s'expliquer par la possibilité que le réactif de Grignard n'ait pas été formé. Cependant, n'ayant ni isolé et analysé l'iodure de vinyle **301** ou le vinyle réduit, il nous est difficile de savoir si le problème provient de la formation de l'organomagnésien ou de l'addition sur l'indolylacrylate. Afin de pallier à ce problème de formation du réactif de Grignard, un échange lithium/cuivre est alors envisagé.

Nous nous sommes ainsi tournés vers la génération d'un vinyllithien avant de le mettre en présence de cuivre. L'utilisation du *n*-butyllithium pour effectuer l'échange halogène/lithium conduit à une conversion incomplète du substrat de départ (±)-299 (Entrée 3, **Tableau 5**). Malheureusement, le

produit observé ne correspond pas au produit désiré (\pm)-**311** mais au produit d'addition 1,4 (\pm)-**307** du butyllithium sur l'indolylacrylate (\pm)-**299**.

Cette réactivité pourrait s'expliquer par la conversion incomplète de l'iodure de vinyle **301** en organolithien puis en cuprate, sans pour autant que ce dernier s'additionne sur la position 1,4 de l'ester conjugué. Le *n*-butyllithium restant ou le *n*-butylcuprate correspondant serait alors plus réactif que le vinylcuprate pour s'additionner en l'addition 1,4 sur l'indolylacrylate.

Tableau 5 Tentatives d'addition 1,4 de l'iodure de vinyle **301** en présence d'une source de cuivre

Entrée	Conditions	Additif	Solvant	Température	Durée	Résultats
1	Mg, CuBr.DMS	TMSCl, HMPA	THF	-70 °C à -50°C	7 h	(\pm)- 299
2	Mg, CuBr ₂	TMSCl, HMPA	THF	-50 °C	7 h	(\pm)- 299
3	<i>n</i> -BuLi CuI	BF ₃ .OEt ₂	PhMe	-78 °C à TA	16 h	(\pm)- 299 + (\pm)- 307

Les additions 1,4 faisant intervenir des composés organométalliques tels que le rhodium, le palladium, le nickel ou encore le cuivre s'étant révélées non concluantes, nous avons décidé de revenir à l'addition 1,4 d'un vinylolithien qui avait donné des premiers résultats prometteurs.

IV. Addition conjuguée d'organolithiens

1. Etat de l'art

L'addition d'un organolithien sur un carbonyle conjugué se fait généralement en position 1,2 puisque l'addition 1,4 requiert l'utilisation d'un nucléophile fortement stabilisé ou d'un nucléophile mou (par exemple un cuprate).¹⁹⁸ Cependant, il est possible d'observer l'addition 1,4 de composés organolithiens dans certains cas. Dans une revue de Hunt, plusieurs cas d'additions 1,4 d'organolithiens sont exposés.¹⁹⁸ C'est le cas pour l'équipe de Cooke qui a décrit l'addition d'un nucléophile dur sur le carbonyle α , β -insaturé **416** sans passer par la transformation de ce nucléophile dur en nucléophile mou (Schéma 138).¹⁹⁹

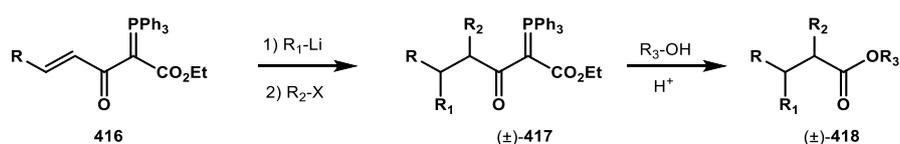


Schéma 138 Addition 1,4 d'un organolithien développé par l'équipe de Cooke

L'utilisation du groupement acyle phosphorane permet de rendre le carbonyle plus résistant aux attaques des nucléophiles et favorise l'addition 1,4. Cela permet alors à l'équipe de Cooke d'effectuer l'addition 1,4 d'un organolithien sur la cétone insaturée **416**. L'addition d'un halogénure d'alkyle comme électrophile permet de piéger l'énolate et d'obtenir le composé (\pm)-**417** qui, après hydrolyse du groupement acyle phosphorane conduit à l'ester (\pm)-**418**.

Les auteurs ont utilisé cette méthode afin de réaliser la synthèse totale de l'(\pm)-*épi*-santolate **421** à partir de l'acyle phosphorane **419** (Schéma 139).²⁰⁰ La première étape concerne l'addition du vinylolithien sur ce dernier suivi de l'addition de iodure de méthyle conduisant à la formation du produit (\pm)-**420**. Enfin, l'hydrolyse de l'acyle phosphorane permet d'obtenir l'(\pm)-*épi*-santolate **421**.

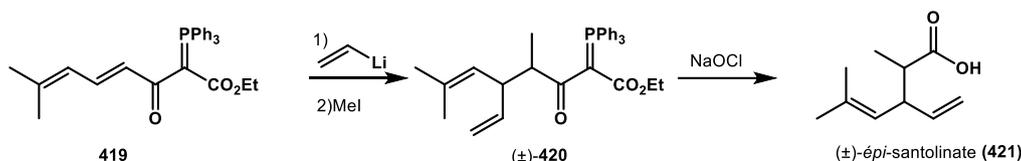


Schéma 139 Synthèse de l'±-épi-santoline **421** par addition 1,4 du vinylolithium sur l'acyle phosphorane **419**

La nature des agrégats d'organolithium semble également importante afin de contrôler la sélectivité de l'addition 1,2 versus l'addition 1,4. L'un des facteurs permettant de contrôler la formation des agrégats est le solvant de la réaction. L'équipe de Wartski a mis en évidence l'effet du solvant sur les agrégats d'anions lithiés en α d'un nitrile sur l'addition 1,2 versus l'addition 1,4 envers la benzylidèneacétone.²⁰¹ Les auteurs ont ainsi démontré que plus la proportion d'hexane est importante, dans le mélange THF/hexane, plus l'addition 1,4 sera favorisée (**Schéma 140**).

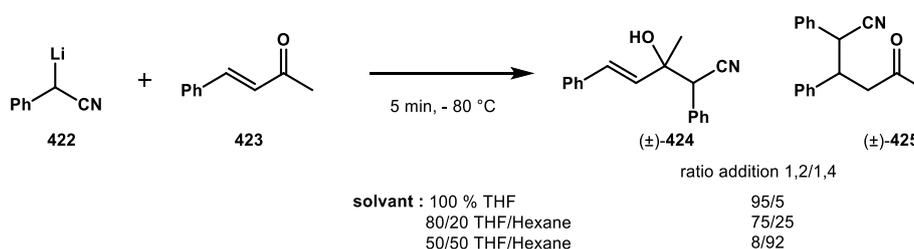


Schéma 140 Effet du solvant sur le ratio de produits d'addition 1,2 vs d'addition 1,4

Les auteurs ont démontré que, dans le cas du THF, le produit d'addition 1,2 (±)-**424** est le produit majoritaire, avec un ratio de 95/5. Cependant, avec un mélange de solvant de 50/50 THF/hexane, le produit majoritaire est alors le produit d'addition 1,4 (±)-**425**. L'utilisation de l'hexane, et plus généralement d'un solvant apolaire, favorise l'addition 1,4 grâce à la formation d'agrégats tétramériques d'organolithien.

L'observation de l'addition 1,4 intermoléculaire du *n*-butyllithium sur le 2-indolylacrylate a permis à l'équipe d'accueil de développer l'addition 1,4 de l'iodure de vinyle **301** sur l'accepteur de Michael (±)-**299**, en version intermoléculaire, en présence de *n*-butyllithium. Puis, une rapide optimisation a permis d'obtenir les conditions d'addition de Michael (**Schéma 141**). L'iodure de vinyle, utilisé en excès, est d'abord engagé dans une étape d'échange halogène/lithium à l'aide du *n*-butyllithium de -78 °C à -50 °C , suivie par l'addition du 2-indolylacrylate à -78 °C une fois l'organolithien formé.

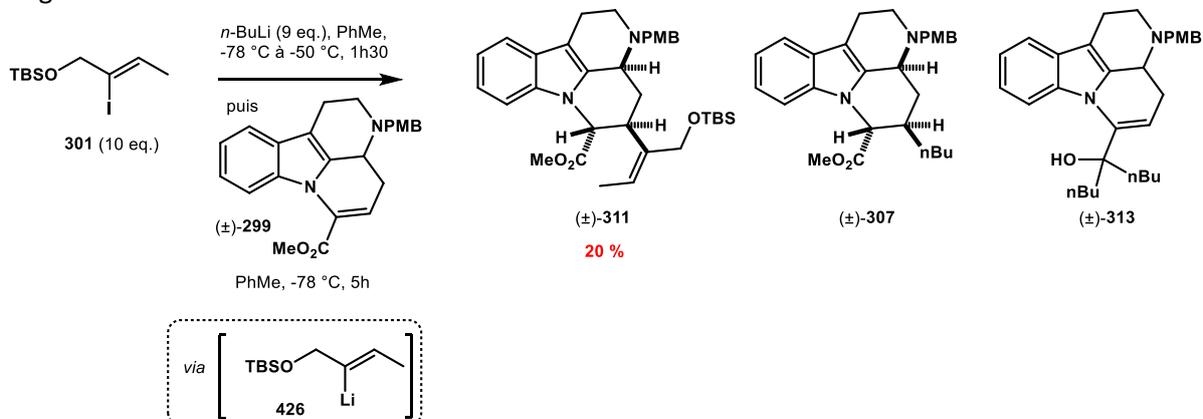


Schéma 141 Conditions initiales pour l'addition 1,4 intermoléculaire de l'iodure de vinyle **301** sur le 2-indolylacrylate (±)-**299**

Cependant, ces conditions réactionnelles ont permis d'obtenir le produit d'addition 1,4 (\pm)-**311** avec un rendement très modeste de 20 %. Il est alors envisagé d'étudier cette étape de réaction en modifiant les conditions opératoires, tels que le solvant, la température, la durée de la réaction ou encore l'ajout d'additifs, afin d'améliorer le rendement de l'étape d'addition 1,4.

L'une des difficultés est de générer efficacement l'intermédiaire vinyllithié par échange halogène/lithium à partir de l'iodure vinyloxy **301**. Nous avons ainsi envisagé de générer le vinyllithien par échange étain/lithium.

2. Echange étain/lithium

La stratégie alors envisagée, pour générer l'organolithien, implique le traitement d'un dérivé stannylé **427** avec un alkyle lithium suivi de l'addition 1,4 du vinyl lithien résultant sur l'indolylacrylate (\pm)-**299** pour accéder au produit désiré (\pm)-**311** (Schéma 142).

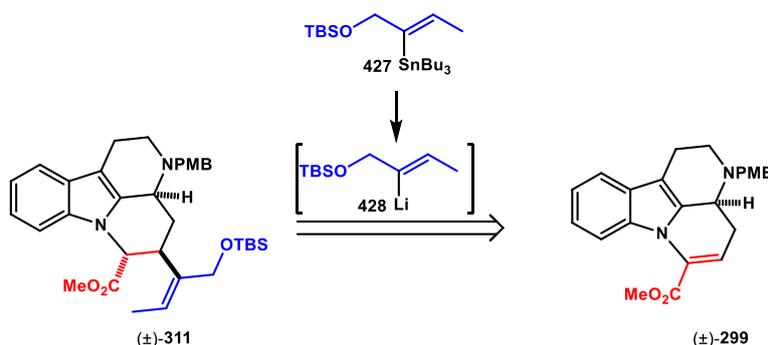


Schéma 142 Stratégie de génération du vinyllithium par échange étain/lithium pour l'addition 1,4

Burke a décrit l'utilisation de l'éthylène stannylé **429** afin d'effectuer une addition 1,4 sur la cétone α,β -insaturée **430**, en présence préalable de *n*-butyllithium pour réaliser l'échange étain/lithium (Schéma 143).²⁰²

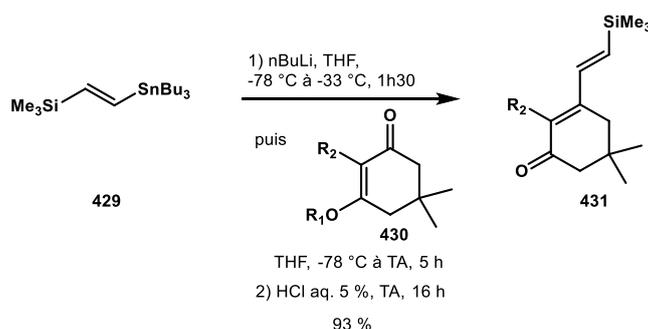


Schéma 143 Addition 1,4 d'un dérivé stannylé sur une cétone conjuguée

Dans l'objectif d'étudier cette addition 1,4, la synthèse du composé vinyle stannylé **427** a d'abord été entreprise. La première étape concerne la protection de l'alcool propargylique **432** en présence de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (Schéma 144).²⁰³ L'alcool silylé **433** est ensuite engagé dans une étape d'hydrostannylation permettant d'accéder au vinyle étain **427** avec un rendement faible sur deux étapes.²⁰⁴

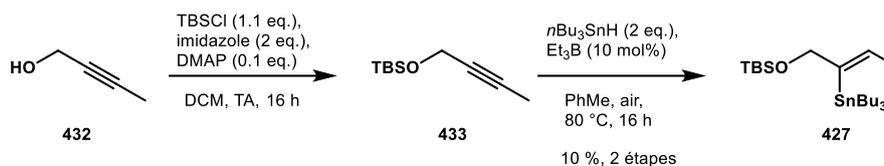


Schéma 144 Synthèse du vinyle stannylé 427

Une fois l'intermédiaire stannylé obtenu, ce dernier a été engagé dans la réaction d'addition 1,4 reprenant les conditions décrites par l'équipe de Burke (Schéma 145). Cependant, aucune conversion n'a été observée et seul le 2-indolylacrylate (±)-299 a été récupéré. Il est possible que l'intermédiaire organolithium ne se soit pas formé dû à un échange étain/lithium moins efficace que prévu.

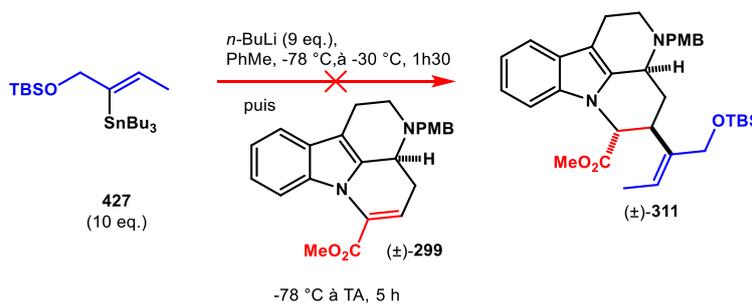


Schéma 145 Tentative d'addition 1,4 du vinyle stannylé 427 sur le 2-indolylacrylate 299

3. Echange halogène/lithium

Nous sommes donc revenus à la génération du vinylolithium par échange lithium/iodure. Afin d'améliorer le rendement de cette étape d'addition de Michael, il est nécessaire de diminuer la formation des produits secondaires 307 et 313. Pour cela, il est envisagé de modifier plusieurs paramètres comme le solvant, la température de réaction et de formation de l'organolithium, la durée de la réaction ou encore l'ajout d'additifs ou la substitution des réactifs.

Le premier paramètre étudié, dans l'objectif d'améliorer le rendement, concerne le groupe protecteur de l'alcool présent sur l'iodure de vinyle (Schéma 146). Ce dernier, initialement un *tert*-butyldiméthylsilyle, est remplacé par un triéthylsilyle, un méthoxyméthane ou pas de groupe protecteur (Tableau 6). Nous supposons que la taille importante du TBS pouvait provoquer une gêne stérique lors de l'addition sur (±)-299.

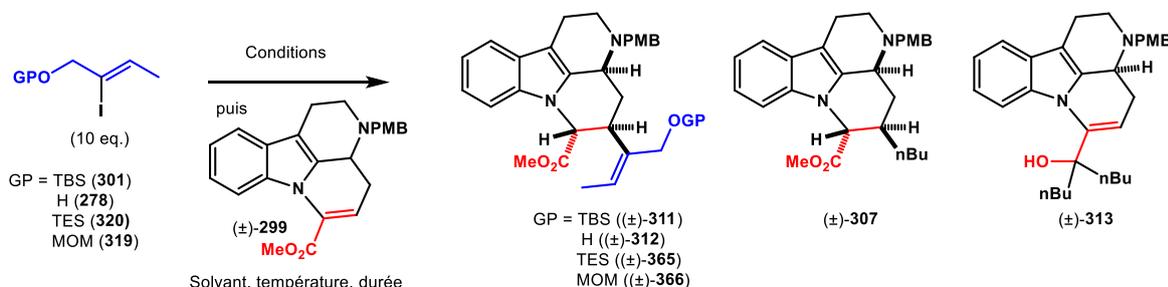


Schéma 146 Addition 1,4 de l'iodure de vinyle sur le 2-indolylacrylate

Lors de l'utilisation de l'alcool libre, seuls les sous-produits d'additions 1,2 (\pm)-**313** et 1,4 (\pm)-**307** du *n*-butyllithium sur l'indolylacrylate (\pm)-**299** ont été observés (Entrée 2). L'utilisation du *tert*-butyllithium à la place du *n*-BuLi, avec l'iodure de vinyle possédant l'alcool libre, n'a pas permis la conversion du 2-indolylacrylate (Entrée 3). Quant à la l'addition de l'iodure de vinyle possédant le TBS, en présence de *tert*-butyllithium, le produit d'addition a été isolé avec un très faible rendement de 6 % (Entrée 4). Le remplacement du groupement TBS par un groupement TES a conduit à la formation du produit d'addition désiré (\pm)-**365** avec un rendement de 40 % (Entrée 5). Alors que, lors de l'utilisation d'un groupement MOM, aucune conversion du 2-indolylacrylate n'a été observée (Entrée 6).

Tableau 6 Modification du groupement protecteur de l'alcool

Entrée	GP (eq.)	Conditions (eq.)	Temp. R-Li	Solvant [C]	Temp. Addition 1,4	Résultats
1	TBS (10)	<i>n</i> -BuLi (9)	-78 °C à -50 °C	PhMe [0.05 M]	-78 °C	(\pm)- 311 (20 %), (\pm)- 299 , (\pm)- 307
2	H (5)	<i>n</i> -BuLi (9.9)	-78 °C à -50 °C	PhMe [0.05 M]	-78 °C à TA	(\pm)- 313 , (\pm)- 307
3	H (5)	<i>tert</i> -BuLi (14.9)	-78 °C	PhMe [0.05 M]	-78 °C à TA	(\pm)- 299
4	TBS (10)	<i>tert</i> -BuLi (19)	-78 °C	PhMe [0.1 M]	-78 °C à TA	(\pm)- 299 , (\pm)- 311 (6 %)
5	TES (10)	<i>n</i> -BuLi (9)	-78 °C à -50 °C	PhMe [0.05 M]	-78 °C à TA	(\pm)- 365 (40 %), (\pm)- 299 , (\pm)- 307
6	MOM (10)	<i>n</i> -BuLi (9)	-78 °C à -50 °C	PhMe [0.05 M]	-78 °C à TA	(\pm)- 299

Le deuxième paramètre étudié a été le nombre d'équivalents de l'iodure de vinyle et du *n*-butyllithium mis en jeu. La concentration de la réaction a également été investiguée (Tableau 7). L'utilisation de 10 équivalents d'iodure de vinyle possédant un éther de triéthyl silyle et 9 équivalents de *n*-butyllithium nous a permis d'obtenir un rendement de 40 %. Le nombre d'équivalents de chacun de ces deux réactifs a par la suite été divisé par deux. Cependant le rendement du produit d'intérêt a drastiquement diminué, passant de 40 % à 10 % (Entrée 2). L'augmentation de la concentration n'a pas entraîné de conversion du substrat de départ (Entrées 2 et 3). Enfin, l'utilisation du THF, à la place du toluène, n'a pas non plus permis d'observer la formation du produit d'addition 1,4 (Entrée 4).

Tableau 7 Modification du nombre d'équivalents, de la concentration et du solvant

Entrée	GP (eq.)	Conditions (eq.)	Temp. R-Li	Solvant [C]	Temp. Addition 1,4	Résultats
1	TES (5)	<i>n</i> -BuLi (4.5)	-78 °C à -50 °C	PhMe [0.05 M]	-78 °C à TA	(\pm)- 365 (10 %), (\pm)- 299
2	TES (5)	<i>n</i> -BuLi (4.5)	-78 °C à -50 °C	PhMe [0.2 M]	-78 °C à TA	(\pm)- 299
3	TES (5)	<i>n</i> -BuLi (4.5)	-78 °C à -50 °C	PhMe [0.1 M]	-78 °C à TA	(\pm)- 365 (traces), (\pm)- 299
4	TES (10)	<i>n</i> -BuLi (9)	-78 °C à -50 °C	THF [0.05 M]	-78 °C à TA	(\pm)- 299

Etant donné que la modification du nombre d'équivalents et de la concentration n'a pas conduit à une augmentation du rendement, nous nous sommes ensuite intéressés à la température de la réaction d'addition 1,4 (**Tableau 8**). Les conditions ayant conduit à la formation du produit d'addition avec un rendement de 40 % (Entrée 5) ont été reprises pour étudier ce nouveau paramètre. L'addition 1,4 est alors effectuée à -78 °C puis est chauffée jusqu'à 50 °C, permettant l'obtention du produit désiré avec un rendement de 34 % (Entrée 1). Cependant la formation des sous-produits (±)-**307** et (±)-**313** a également été observée. L'augmentation de la température, de 50 °C à 80 °C, fait diminuer le rendement du produit d'addition 1,4 et passe de 34 % à 13 % (Entrée 2). L'utilisation de 5 équivalents d'iodure de vinyle, avec une température de réaction de 50 °C, n'a conduit qu'à la formation d'une très faible quantité de produit désiré, même avec une concentration plus élevée (Entrées 3 et 4).

Tableau 8 Modification de la température d'addition sur l'indolylacrylate

Entrée	GP (eq.)	Conditions (eq.)	Temp. R-Li	Solvant [C]	Temp. Addition 1,4	Résultats
1	TES (10)	<i>n</i> -BuLi (9)	- 78 °C à - 50 °C	PhMe [0.05 M]	-78 °C à 50 °C	(±)- 365 (34 %), (±)- 299 , (±)- 307 , (±)- 313
2	TES (10)	<i>n</i> -BuLi (9)	- 78 °C à - 50 °C	PhMe [0.05 M]	-78 °C à 80 °C	(±)- 365 (13 %), (±)- 299 , (±)- 307 , (±)- 313
3	TES (5)	<i>n</i> -BuLi (4.5)	- 78 °C à - 50 °C	PhMe [0.05 M]	-78 °C à 50 °C	(±)- 365 (8 %), (±)- 299
4	TES (5)	<i>n</i> -BuLi (4.5)	- 78 °C à - 50 °C	PhMe [0.1 M]	-78 °C à 50 °C	(±)- 299 , (±)- 365 (traces)

Le dernier paramètre à avoir été étudié concerne la température de formation de l'organolithien (**Schéma 147**, **Tableau 9**). Jusqu'à présent, l'échange halogène/lithium se faisait de -78 °C à -50 °C. Une première tentative avait été conduite à 0 °C par Maxime Jarret, sans succès.

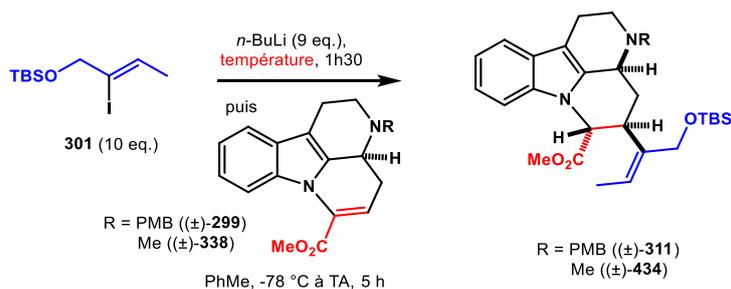


Schéma 147 Modification de la température de formation de l'organolithien

Dans un premier temps, la température de formation de l'organolithien a légèrement été augmentée, passant de -50 °C à -35 °C (Entrée 1). Cette première tentative de modification de la température de l'échange halogène/lithien conduit à l'isolement du produit désiré (±)-**311** avec un rendement de 46 % et la récupération de 24 % du substrat de départ. La température a de nouveau été augmentée jusqu'à -25 °C où le produit d'addition 1,4 a été obtenu avec un rendement satisfaisant de 50 % (Entrée 2). Ces deux essais concluants ont été réalisés avec l'amine *N*₄-PMB. Ces conditions ont ensuite été utilisées sur la version *N*₄-Me où la température de formation de l'organolithium fixée à -25 °C a permis d'obtenir le produit d'intérêt avec, là aussi, un rendement de 50 % (Entrée 4).

Cependant, lorsque la température de l'échange iode/lithium dépasse les $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, aucune conversion de l'accepteur de Michael n'a été observée, probablement car le vinyllithien n'est pas suffisamment stable à cette température (Entrée 5).

Tableau 9 Modification de la température de formation de l'organolithien

Entrée	Y	GP (eq.)	Conditions (eq.)	Temp. R-Li	Solvant [C]	Temp. Addition 1,4	Résultats
1	PMB	TBS (10)	<i>n</i> -BuLi (9)	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ à $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$	PhMe [0.05 M]	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ à TA	(±)- 311 (46 %) + (±)- 299
2	PMB	TBS (10)	<i>n</i> -BuLi (9)	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ à $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$	PhMe [0.05 M]	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ à TA	(±)- 311 (50 %) + (±)- 299
3	Me	TBS (10)	<i>n</i> -BuLi (9)	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ à $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$	PhMe [0.05 M]	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ à TA	(±)- 434 (30 %) + (±)- 338
4	Me	TBS (10)	<i>n</i> -BuLi (9)	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ à $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$	PhMe [0.05 M]	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ à TA	(±)- 434 (50 %) + (±)- 338
5	Me	TBS (10)	<i>n</i> -BuLi (9)	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ à $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$	PhMe [0.05 M]	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ à TA	(±)- 338

Bien que plusieurs paramètres aient été modifiés, seule la température de formation de l'organolithium s'est révélée importante afin d'augmenter le rendement de la réaction d'addition de Michael. En effet, elle ne doit pas être trop basse pour former l'intermédiaire organolithium mais elle ne doit pas non être trop élevée pour éviter la décomposition de l'organolithien.

4. Extension de l'addition 1,4 intermoléculaire

Lors des études préliminaires sur l'addition 1,4 intermoléculaire réalisées par l'équipe d'accueil, plusieurs nucléophiles avaient été additionnés sur l'indolylacrylate *N*-PMB. En effet, un premier essai avait été conduit en présence de *n*-butyllithium, observé lors des tentatives d'addition 1,4 intramoléculaires (voir **Chap 1. V. 2. c**) (**Schéma 148**). De plus, un second nucléophile, le bromure de vinylmagnésium, avait été utilisé et conduit, en présence d'une source de cuivre (I), au produit d'addition 1,4 désiré (±)-**308**.

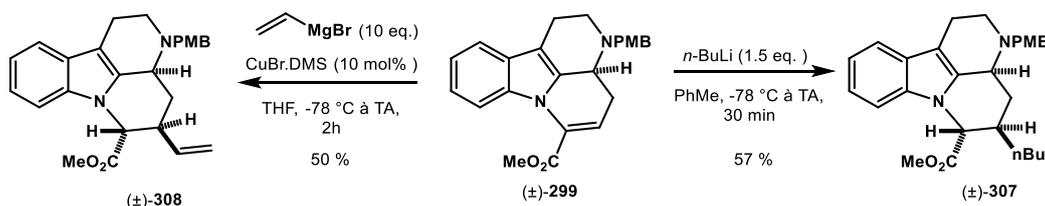


Schéma 148 Addition de Michael du *n*-butyllithium et du bromure de vinylmagnésium sur l'indolylacrylate **299**

Ces essais ayant été réalisés sur l'indolylacrylate *N*-PMB, nous avons voulu étudier la réactivité de l'indolylacrylate *N*-méthyle en additionnant ces mêmes nucléophiles. Ainsi, l'utilisation du bromure de vinylmagnésium, en présence d'une source de cuivre (I) conduit au produit d'addition 1,4 désiré (±)-**435** avec un rendement de 43 % (**Schéma 149**). Il en est de même lors de l'utilisation du *n*-butyllithium où le produit d'addition 1,4 (±)-**436** est obtenu avec un rendement modeste de 20 % qui s'explique par la conversion incomplète du 2-indolylacrylate *N*-méthyle (±)-**338**.

Chapitre 2 – Addition de Michael intermoléculaire

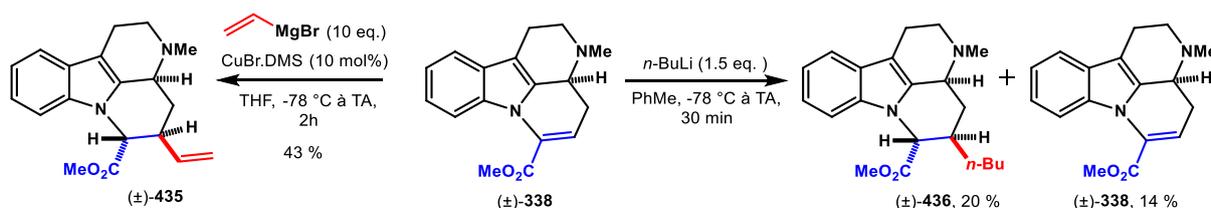


Schéma 149 Addition 1,4 du butyllithium et du bromure de vinylmagnésium sur l'indolylacrylate *N*-méthyle (\pm)-338

Par la suite, l'utilisation d'autres nucléophiles a été envisagée afin d'étendre l'addition 1,4 intermoléculaire. L'addition du bromure de phénylmagnésien sur l'indolylacrylate *N*-PMB (\pm)-299 a donc été effectuée, en présence d'une source de cuivre (I) (Schéma 150). Deux produits ont été observés et isolés correspondant aux deux diastéréoisomères de l'addition 1,4. Après une expérience RMN NOESY, le diastéréoisomère majoritaire (\pm)-437 correspond au produit d'addition 1,4 désiré possédant les protons H₃ et H₁₅ en position *cis* tandis que le diastéréoisomère minoritaire (\pm)-438 possède les protons H₃ et H₁₅ en position *trans*. En effet, une corrélation NOESY est visible entre les protons H₃, H₁₆ et les protons du phényl.

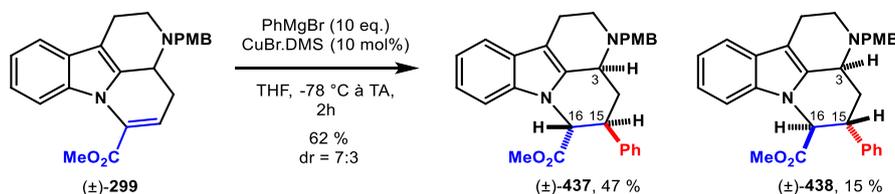


Schéma 150 Addition 1,4 du bromure de phénylmagnésien sur l'indolylacrylate *N*-PMB (\pm)-299

L'addition du bromure de phénylmagnésium a, dans un second temps, été effectuée sur l'indolylacrylate *N*-méthyle (Schéma 151). A nouveau, deux produits ont été observés et isolés à la suite de cette réaction. Cependant, le diastéréoisomère désiré (\pm)-439 possédant les protons H₃ et H₁₅ en position *cis* est le produit minoritaire. Après une expérience RMN NOESY, le diastéréoisomère majoritaire (\pm)-440 semble correspondre au produit portant les protons H₃ et H₁₅ en position *trans*. En effet, une corrélation NOESY est visible entre les protons H₃ et H₁₆ ainsi que les protons du phényl. Tandis que pour le diastéréoisomère minoritaire (\pm)-439, la corrélation NOESY entre le proton H₃ et les protons du phényl n'est pas visible, contrairement à la corrélation entre les protons H₃ et H₁₅, visible sur l'expérience NOESY.

Des analyses plus poussées, telle qu'une analyse par diffraction des rayons X est nécessaire afin de confirmer ce résultat. Ainsi, nous essayons actuellement d'obtenir des cristaux de (\pm)-439 et (\pm)-438 de suffisamment bonne qualité pour cette analyse.

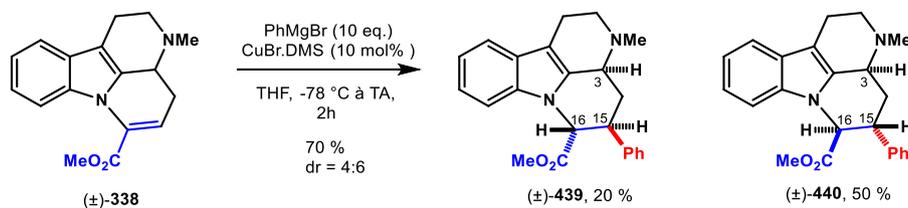


Schéma 151 Addition 1,4 du bromure de phénylmagnésien sur l'indolylacrylate *N*-méthyle (\pm)-338

Nous avons observé une diastéréosélectivité inhabituelle pour cette addition 1,4, une étude plus approfondie serait nécessaire afin de justifier cette réactivité singulière.

V. Conclusion

Dans l'objectif d'optimiser l'étape de l'addition 1,4 intermoléculaire entre l'iodure de vinyle **301** et le 2-indolylacrylate (\pm)-**299**, il a d'abord été envisagé d'utiliser plusieurs métaux de transitions (**Schéma 152**). L'addition d'un intermédiaire organoboré en présence d'un catalyseur au rhodium a dans un premier temps été testée. Cette dernière s'étant révélée non concluante, d'autres couplages organométalliques utilisant le palladium ou le nickel ont été envisagés. Malheureusement, ni le couplage de type Heck réducteur, ni la réaction de type B-alkyle Suzuki n'ont conduit au produit d'intérêt. Il a par la suite été envisagé de passer par un vinylcuprate afin de faciliter l'addition de Michael. Bien que plusieurs sources de cuivre aient été utilisées, aucune des tentatives conduites n'a permis d'observer le produit d'addition 1,4 désiré. Enfin, pour faciliter la formation du lithien, un dérivé stannylé a été employé pour effectuer un échange étain/lithium. Malheureusement, une fois encore le produit d'addition 1,4 n'a pas été observé.

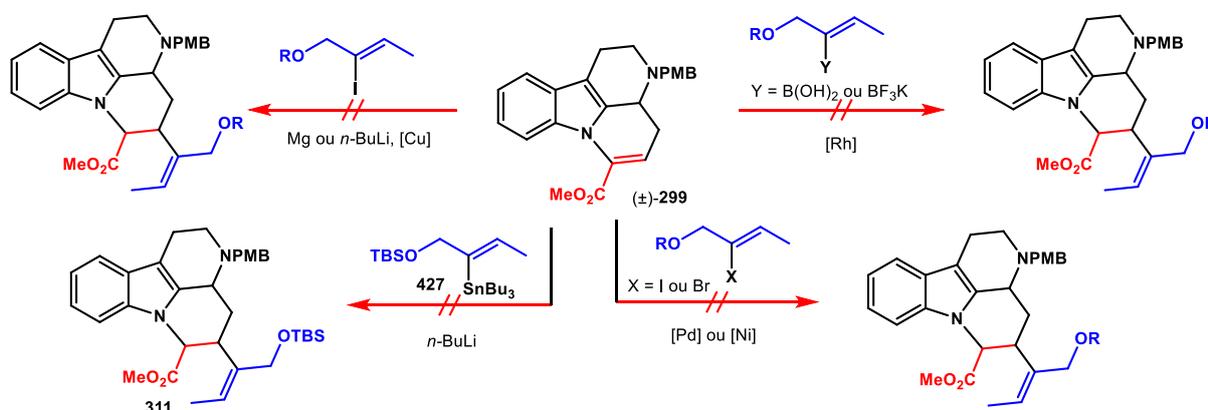


Schéma 152 Tentatives infructueuses d'addition 1,4

L'utilisation de différents réactifs organométalliques n'ayant pas permis d'améliorer l'étape d'addition de Michael, nous avons ensuite entrepris d'optimiser les conditions initiales *via* l'addition un vinylolithien généré par échange iodure/lithium. Pour cela, plusieurs paramètres ont donc été modifiés tels que le groupement protecteur présent sur l'alcool de l'iodure de vinyle, le nombre d'équivalents des réactifs mis en jeu, la concentration, le solvant ou encore la température de réactions. Cependant, aucun de ces paramètres n'a conduit à une augmentation du rendement de l'étape d'addition de Michael.

En revanche, la modification de la température de formation de l'organolithien nous a permis d'obtenir le produit d'addition 1,4 avec un meilleur rendement de 50 % (**Schéma 153**). Ces nouvelles conditions ont également été utilisées pour la version N_4 -Me où, là aussi, le produit d'addition 1,4 a été isolé avec un rendement de 50 %.

Chapitre 2 – Addition de Michael intermoléculaire

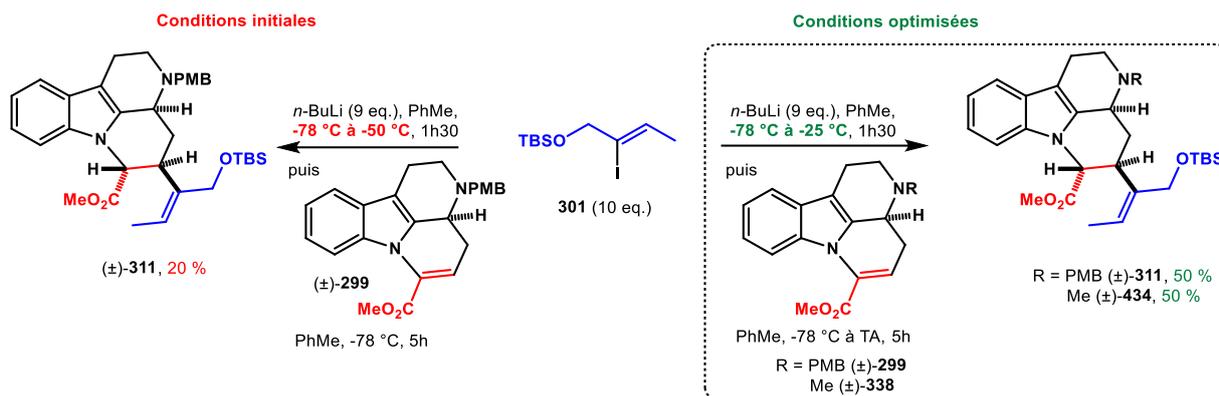


Schéma 153 Amélioration des conditions d'addition 1,4

L'addition de différents nucléophiles sur les indolylacrylates *N*-PMB et *N*-méthyle a ensuite été étudiée afin d'étendre l'addition 1,4 intermoléculaire. L'addition du bromure de vinylmagnésium et du butyllithium sur l'indolylacrylate *N*-PMB ayant déjà été effectuée précédemment par l'équipe d'accueil, nous avons envisagé l'utilisation d'un nucléophile aryle. Le bromure de phénylmagnésium a permis l'obtention de deux diastéréoisomères d'addition 1,4 sur le *N*-PMB acrylate avec le produit majoritaire (±)-437 correspondant au produit d'addition 1,4 désiré (Schéma 154).

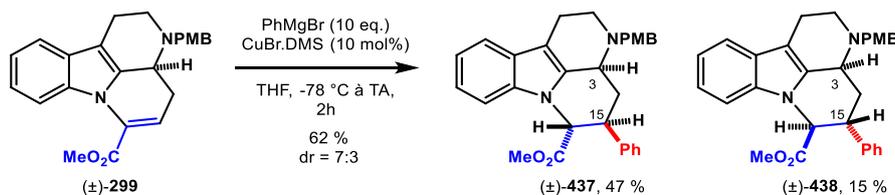


Schéma 154 Addition du bromure de phénylmagnésien sur le *N*-PMB indolylacrylate

Nous nous sommes ensuite intéressés à la réactivité du *N*-méthyle 2-indolylacrylate envers ces trois nucléophiles. L'utilisation du bromure de vinylmagnésium et du butyllithium a permis d'obtenir les produits d'addition 1,4 (±)-435 et (±)-436 sous la forme d'un seul diastéréoisomère (Schéma 155). Cependant, en présence de bromure de phénylmagnésium, la diastéréosélectivité est inversée par rapport au *N*-PMB indolylacrylate. En effet, le produit (±)-439 portant les protons H₃ et H₁₅ en position *cis* est le produit minoritaire tandis que le produit majoritaire (±)-440 possède les protons H₃ et H₁₅ en position *trans*. La stéréochimie entre les carbones C₁₅ et C₁₆ de ce composé reste à confirmer.

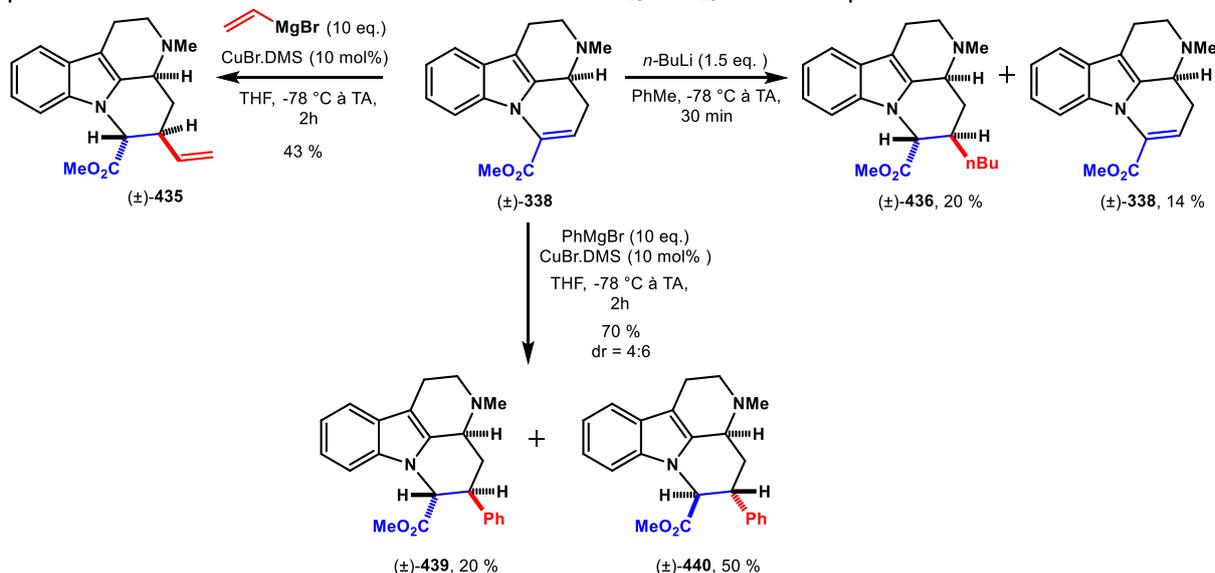


Schéma 155 *Addition 1,4 de différents nucléophiles sur le 2-indolylacrylate N-méthyle*

CHAPITRE 3 : VERS LA SYNTHÈSE TOTALE DES MAVACURANES

Chapitre 3 : Vers la synthèse totale des mavacuranes

Dans ce chapitre les synthèses totales de plusieurs mavacuranes seront présentées dont celle de la taberdivarine H à partir du précurseur *N*-méthylaminé **338** mais aussi des synthèses totales de la 16-*épi*-pléiocarpamine, de la normavacurine, de la C-mavacurine à partir du précurseur avec un groupement *N*-PMB sur l'amine **299**. Enfin, les premières synthèses totales de la C-profluorocurine et de la C-fluorocurine seront également décrites.

I. Synthèse totale de la taberdivarine H à partir de la *N*-méthyl amine

La première synthèse totale de la taberdivarine H **24** a été effectuée par l'équipe d'accueil en 12 étapes (voir **Chap 1. III. b**). La stratégie employée reposait sur la fermeture tardive du cycle E, avec la formation de la liaison N₁-C₁₆ par une cyclisation oxydante du malonate **146** dérivé de la geissoschizine **51**, lui-même obtenu à partir de l'indole **140**, du diène **141** et du 1-bromo-2-iodobut-2-ène **142** (Schéma 156).

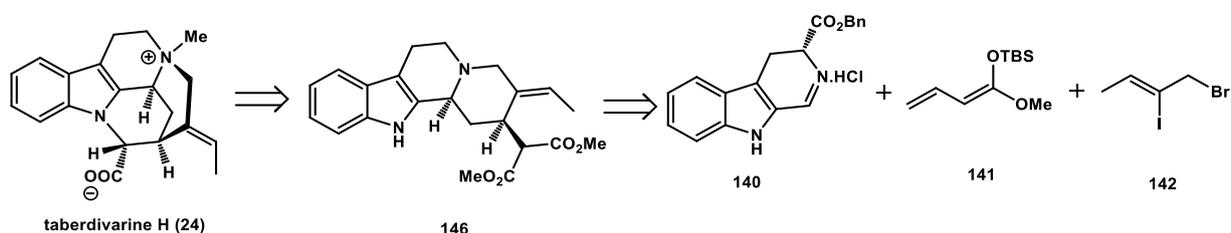


Schéma 156 Première rétrosynthèse de la taberdivarine H par l'équipe d'accueil et Evanno/Poupon

Nous proposons une seconde synthèse totale de la (\pm)-taberdivarine H **24** *via* la fermeture du cycle D et la formation de la liaison N₄-C₂₁. Pour cela, cette substance naturelle serait synthétisée après la saponification de l'intermédiaire cyclisé (\pm)-**441**, lui-même obtenu après une substitution nucléophile intramoléculaire du produit d'addition 1,4 (\pm)-**434** pour former le cycle D (Schéma 157). L'ammonium pentacyclique (\pm)-**441** pourrait également conduire à la (\pm)-C-mavacurine **5** *via* une étape de réduction de l'ester méthylique. L'utilisation du composé tétracyclique (\pm)-**434** possédant une amine méthylée en N₄ comme substrat de départ est évidente car la taberdivarine H et la C-mavacurine possèdent un *N*-méthyl sous la forme d'un ammonium.

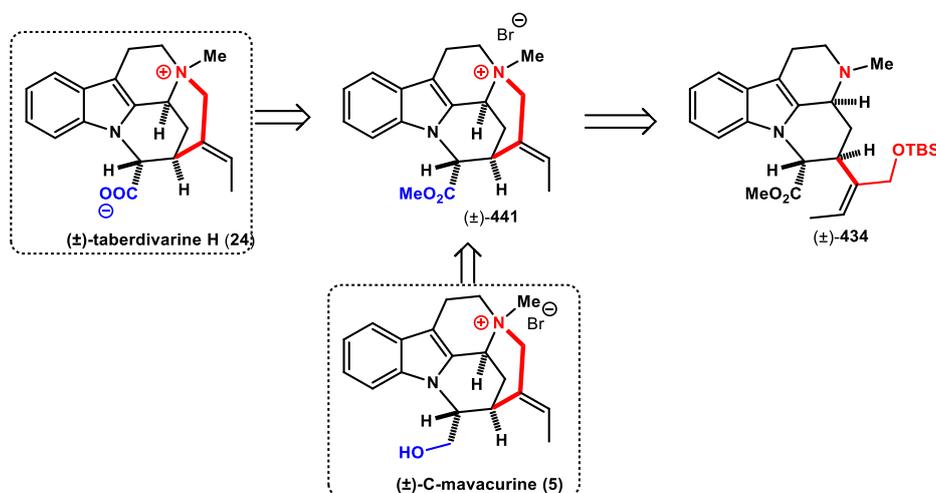


Schéma 157 Rétrosynthèse envisagée pour la formation de la (\pm)-taberdivarine H **24** et la (\pm)-C-mavacurine **5**

1. Cyclisation de la *N*-méthyl amine tétracyclique pour la synthèse de la (\pm)-taberdivarine H

a. Optimisation de l'étape de chloration

La voie de synthèse développée par l'équipe d'accueil pour accéder à la (\pm)-16-*épi*-pléiocarpamine **18** (voir **Chap. 1, V., 2. c**) est reprise ici afin d'accéder à l'intermédiaire cyclisé *N*-méthyl ammonium (\pm)-**441**. Ce dernier serait obtenu en 2 étapes, à partir du produit d'addition 1,4, après une étape de bromation de l'éther allylique silylé suivie d'une substitution nucléophile. Le substrat (\pm)-**434**, résultant de l'addition de Michael, a donc été engagé dans une étape de bromation, à l'aide des conditions précédemment décrites, en présence de dibromure de triphénylphosphine (**Schéma 158**). Cependant, bien qu'un nouveau produit ait été observé par CCM puis par analyse de masse, correspondant au bromure allylique (\pm)-**442**, ce dernier n'a pas pu être séparé, par chromatographie sur gel de silice, de l'oxyde de triphénylphosphine formé en excès. L'utilisation de chlorure de zinc pour éliminer l'oxyde de triphénylphosphine, décrite par l'équipe de Batesky,²⁰⁵ n'a pas non plus conduit à l'isolement du produit bromé.

Afin de contourner le problème de dégradation du bromure allylique (\pm)-**442** lors de la purification sur colonne chromatographique sur gel de silice, la substitution nucléophile intramoléculaire a été envisagée sur le bromure allylique (\pm)-**442** brut. L'ammonium (\pm)-**441** résultant de la cyclisation a été observé par analyse de résonance magnétique nucléaire, ainsi que l'excès d'oxyde de triphénylphosphine. Cependant, l'ammonium (\pm)-**441** n'a pas pu être isolé par colonne chromatographique sur gel de silice du fait de sa trop grande polarité. Il pourrait être envisageable d'effectuer une purification en phase inverse, par colonne chromatographique sur gel de silice greffée C₁₈ afin d'isoler l'ammonium (\pm)-**441**.

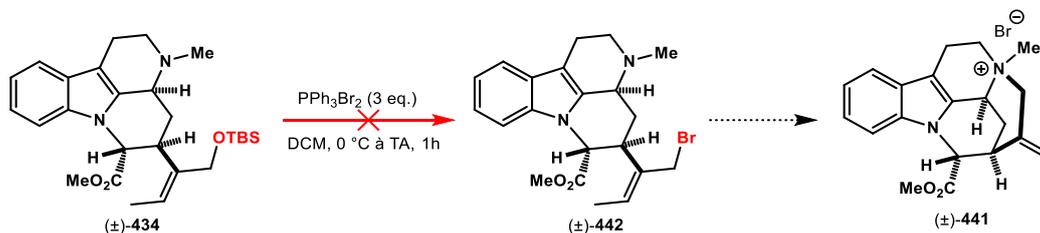


Schéma 158 Première tentative de bromation du produit d'addition 1,4 (\pm)-**434**

La transformation d'un groupement éther silylé en bromure est connue avec d'autres réactifs n'utilisant pas de triphénylphosphine. En effet, l'équipe de Marder a utilisé le tribromure de phosphore ainsi que le bromure de tétrabutylammonium afin d'effectuer la transformation désirée (**Schéma 159**).²⁰⁶ Les auteurs parviennent alors à obtenir le bromure correspondant avec des rendements corrects voire très bons (31 – 90 %).

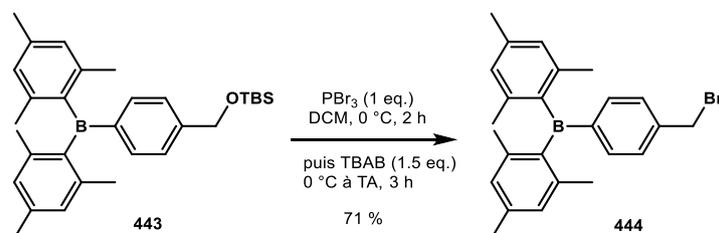


Schéma 159 Synthèse du dérivé bromé **444** à l'aide de tribromure de phosphore

De la même façon, l'équipe de Kim a décrit la synthèse d'un dérivé bromé à partir d'un éther silylé, à l'aide de tribromure de bore (**Schéma 160**).²⁰⁷ Les auteurs ont ainsi obtenu le bromure allylique **446** avec un rendement de 85 %.

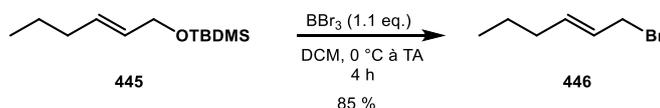


Schéma 160 Synthèse du bromure d'allyle **446** à l'aide de tribromure bore

Puisque le bromure allylique **442** semble avoir le même Rf que l'oxyde de triphénylphosphine, il serait également envisageable d'utiliser une triphénylphosphine modifiée ou supportée afin d'éliminer facilement les résidus oxydés.

L'équipe de Kita a reporté une triphénylphosphine supportée pour réaliser la transformation d'un alcool allylique (ou benzylique) en l'iodure correspondant. Pour cela, l'alcool allylique **447**, mis en présence de polystyryldiphénylphosphine, de diiode et d'imidazole, conduit au produit iodé correspondant (**Schéma 161**). Une simple filtration de la résine portant l'oxyde de triphénylphosphine est suffisante pour récupérer le produit iodé **448** formé.

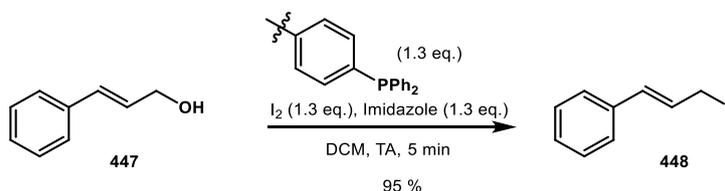


Schéma 161 Synthèse de l'iodure allylique **448** à l'aide de triphénylphosphine supportée

L'utilisation d'une phosphine modifiée a été décrite par l'équipe de Gholinejad.²⁰⁸ En effet, les auteurs rapportent l'utilisation d'un réactif phosphinite en milieu hétérogène, le 4-aminophényl-diphénylphosphinite **450** (APDPP), leur permettant de convertir un éther silylé, ici l'alcool benzylique silylé **449**, en un halogénure tel que le bromure de benzyle **451**, et d'éliminer toute trace d'oxyde de triphénylphosphine non soluble à l'aide d'une simple filtration (**Schéma 162**).

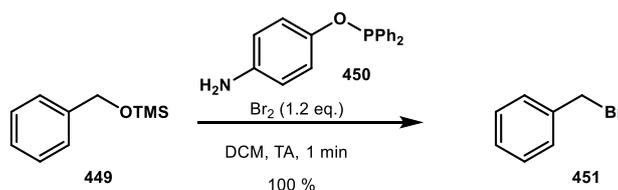


Schéma 162 Synthèse du bromure de benzyle **451** à l'aide de l'APDPP

La préparation de ce réactif, décrit également par les auteurs, se fait en une étape à partir du 4-aminophénol **452** et du chlorodiphénylphosphine (**Schéma 163**).

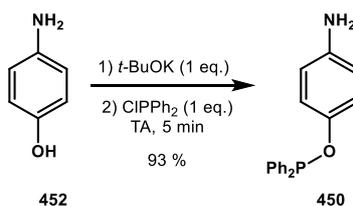


Schéma 163 Préparation du 4-aminophényl-diphénylphosphinite **450**

Ayant pris connaissance des différents réactifs possibles pour effectuer la transformation de l'éther silylé **434** en bromure **442** correspondant, plusieurs tentatives de formation du produit bromé ont alors été testées (**Schéma 164**, **Tableau 10**).

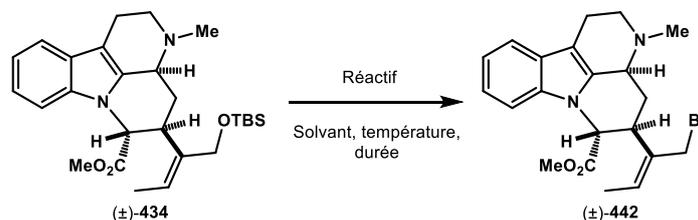


Schéma 164 Synthèse de l'intermédiaire bromé (±)-**442**

Tableau 10 Tentatives de bromation de l'éther silylé (±)-**434** sur la *N*-méthyl amine

Entrée	Réactif (Eq.)	Solvant	Température	Temps	Résultats
1	PPh ₃ Br ₂ (3)	DCM	0 °C à TA	1h	(±)- 442 en mélange avec OPPh ₃
2	BBr ₃ (1.1)	DCM	0 °C à TA	1h	(±)- 442 (traces), dégradation sur silice
3	PBr ₃ (1), TBAB (3)	DCM	0 °C à TA	16h	(±)- 442 (traces), dégradation sur silice
4	APDPP (1.2), Br ₂ (1.2)	DCM	TA	6h	(±)- 434
5	PPh ₃ supportée (1.3), Br ₂ (1.3)	DCM	TA	1h	dégradation

Comme indiqué plus tôt, lors de la réaction avec le dibromure de triphénylphosphine, le produit résultant de la bromation est observé mais n'a pas pu être isolé, il est obtenu en mélange avec l'oxyde de triphénylphosphine (Entrée 1). L'utilisation de réactifs ne contenant pas de triphénylphosphine, tels que le tribromure de bore ou le tribromure de phosphore, ont conduit à la formation du produit désiré (±)-**442**, malheureusement ce dernier s'est avéré instable lors de la purification (Entrée 2 et 3). Enfin, deux autres tentatives ont été effectuées avec soit le réactif hétérogène APDPP (Entrée 4), soit la triphénylphosphine supportée (Entrée 5) mais aucune n'a permis la formation du produit bromé (±)-**442**. Seul le substrat de départ (±)-**434** a été observé lors de l'utilisation de la phosphine modifiée APDPP tandis qu'avec la triphénylphosphine supportée, un grand nombre de produits de dégradation ont été observés.

Le produit bromé (±)-**442** s'étant révélé instable lors de la purification sur gel de silice, une stratégie alternative pour accéder au *N*-méthyl ammonium pentacyclique (±)-**441** a alors été envisagée (**Schéma 165**). L'éther silylé présent sur le produit d'addition 1,4 (±)-**434** serait déprotégé, conduisant à l'alcool allylique (±)-**453**. Ce dernier serait alors méssylé puis engagé dans une étape de substitution nucléophile pour conduire à l'intermédiaire cyclisé *N*-méthyl amine (±)-**441**. Le risque de cette stratégie est que lors de l'étape de déprotection de l'alcool, ce dernier réagisse avec l'ester pour former une lactone.

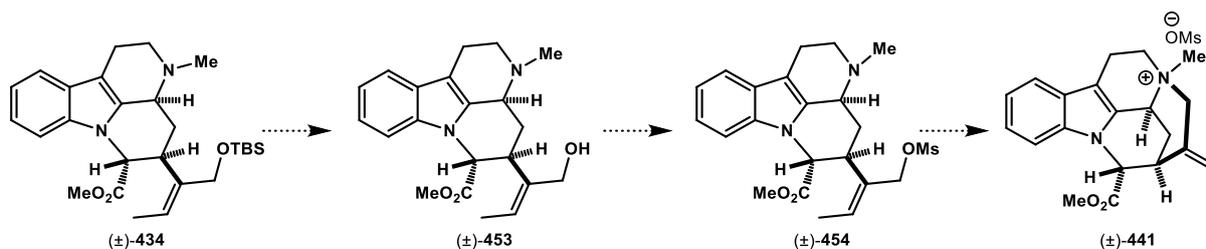


Schéma 165 Stratégie alternative pour l'obtention de du N-méthyl ammonium pentacyclique (±)-441

Nous avons donc entrepris la déprotection de l'éther silylé. Une première tentative a été effectuée en présence de fluorure de tétrabutylammonium (**Schéma 166**). Cependant, le rendement de la réaction s'est révélé assez faible. Les conditions basiques de cette réaction favorisent la formation du sous-produit correspondant à la lactonisation de l'alcoolate (±)-455.

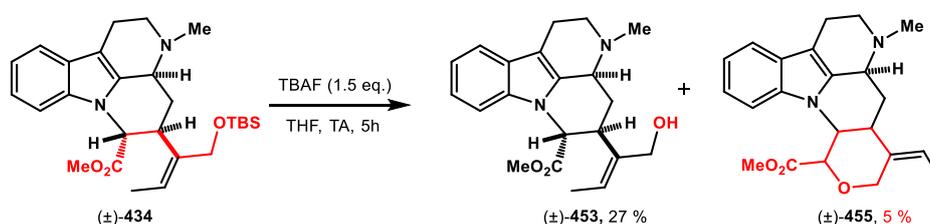


Schéma 166 Déprotection de l'éther silylé en présence de TBAF

Des conditions de déprotection de l'éther silylé en milieu acide ont ensuite été envisagées pour éviter la lactonisation. L'utilisation d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique, de concentration 1 M, permet facilement et avec un bon rendement d'accéder à l'alcool allylique (±)-453 (**Schéma 167**).

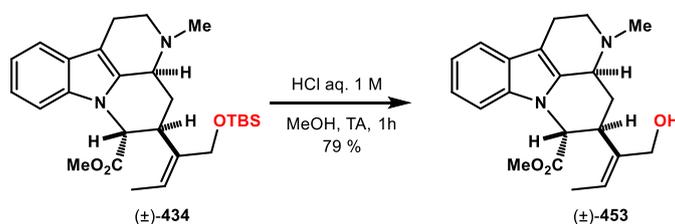


Schéma 167 Déprotection de l'éther silylé en milieu acide

Une fois l'alcool libre (±)-453 obtenu, il a ensuite été engagé dans une étape de mésylation (**Schéma 168**). Pour cela, l'alcool (±)-453 est traité avec du chlorure de mésyle, en présence de triéthylamine. Cependant, la réaction conduit spontanément au chlorure (±)-456 correspondant, et non au produit de mésylation (±)-454 initialement attendu.

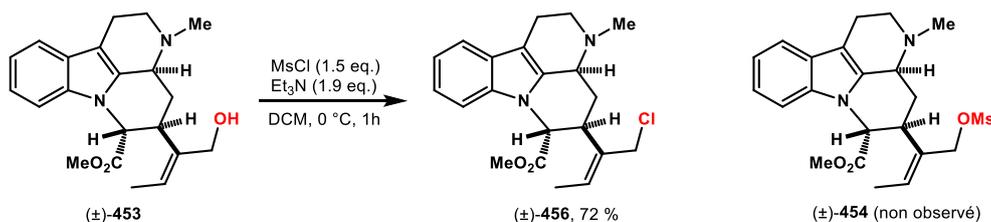


Schéma 168 Synthèse du chlorure allylique 456

b. Cyclisation et saponification pour l'obtention de la taberdivarine H

Le chlorure allylique (\pm)-**456**, résultant de l'étape précédente de méthylation, est ensuite engagé dans l'étape de substitution nucléophile, afin de former le cycle D et la liaison N₄-C₂₁ (**Schéma 169**). Pour cela, le chlorure (\pm)-**456** est dissous dans l'acétonitrile et est chauffé à 90 °C pendant 48 h. Bien qu'il ait été nécessaire de chauffer plus fort et plus longtemps la réaction, comparé à la version *N*-PMB amine (voir **Chap 1. V. 2. c**), l'ammonium pentacyclique (\pm)-**441** a pu être obtenu. Ce dernier est ensuite engagé dans une étape de saponification avec de la soude dans un mélange THF/eau, conduisant à la formation de la (\pm)-taberdivarine H **24**. Celle-ci est alors obtenue en 10 étapes dans la plus longue séquence linéaire, avec un rendement de 41 % sur les 2 dernières étapes.

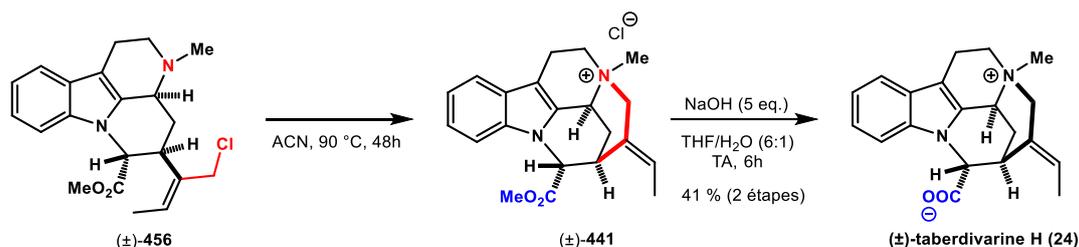


Schéma 169 Synthèse de la (\pm)-taberdivarine H **24**

2. Tentatives de réduction de l'ester pour accéder à la C-mavacurine

L'ammonium *N*-méthylé pentacyclique (\pm)-**441** conduisant à la (\pm)-taberdivarine H **24**, pourrait également permettre d'obtenir la (\pm)-C-mavacurine **5** *via* une étape de réduction de l'ester méthylique en alcool primaire (**Schéma 170**).

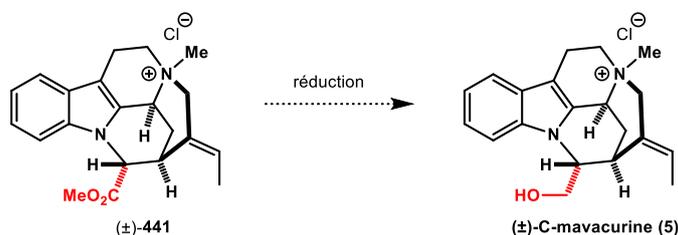


Schéma 170 Stratégie de synthèse de la (\pm)-C-mavacurine **5** à partir de l'ammonium *N*-méthylé pentacyclique (\pm)-**441**

Les conditions utilisées par l'équipe de Takayama² pour la synthèse de la C-mavacurine ont, dans un premier temps, été reprises afin d'effectuer la réduction de l'ester méthylique. L'ammonium (\pm)-**441** contenant l'ester est mis en présence de tétrahydroaluminate de lithium dans le THF (**Schéma 171**). Cependant, bien que la (\pm)-C-mavacurine **5** ait été observée par analyse de masse, le brut de la réaction présente également beaucoup de dégradation, cette dernière n'a donc pas pu être isolée.

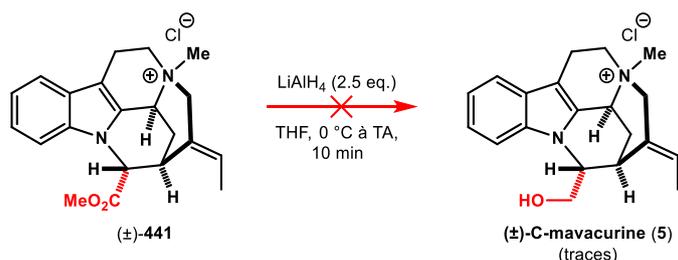


Schéma 171 Première tentative de synthèse de la C-mavacurine **5**

Plusieurs tentatives de réduction de l'ester méthylique présent sur l'intermédiaire cyclisé (\pm)-**441** ont alors été réalisées en effectuant la réduction à plus basse température avec du LiAlH_4 et du DIBAL-H (Schéma 172, Tableau 11).

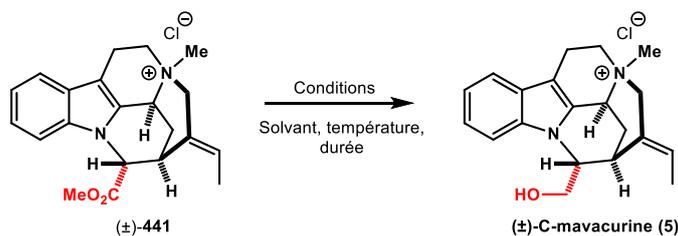


Schéma 172 Synthèse de la (\pm)-C-mavacurine **5** via réduction de l'ester méthylique

Tableau 11 Tentatives de réduction de l'ester méthylique

Entrée	Réactif (Eq.)	Solvant	Température	Durée	Résultats
1	DIBAL-H (2.2)	THF	- 78 °C	1h30	(\pm)- 441
2	LiAlH_4 (1)	THF	- 78 °C	20 min	(\pm)- 441
3	DIBAL-H (2.2) ^a	THF	- 78 °C à - 20 °C	3h	(\pm)- 441 , (\pm)- 5 (traces)
4	LiAlH_4 (0.5) ^a	THF	0 °C à TA	10 min	(\pm)- 5 (non isolé)
5	LiAlH_4 (0.5) ^b	THF	0 °C à TA	10 min	(\pm)- 441
6	LiBH_4 (1)	MeOH	reflux	1h	(\pm)- 441
7	LiBH_4 (1.5), MeOH (1.5)	THF	reflux	1h	(\pm)- 441

^a 45 μmol ; ^b 133 μmol

L'utilisation du DIBAL-H à - 78 °C n'a pas permis la réduction de l'ester méthylique (Entrée 1). Il en est de même pour la réaction en présence tétrahydroaluminate de lithium, également à - 78 °C, où aucune conversion n'a été observée (Entrée 2). La (\pm)-C-mavacurine **5** a été observée lorsque la température de réaction du DIBAL-H est remontée à - 20 °C (Entrée 3). La conversion du substrat de départ s'avère complète lorsque le LAH est utilisé en faible quantité (0.5 équivalent) et la réaction est menée à température ambiante (Entrée 4). Malheureusement, ces mêmes conditions utilisées sur une quantité de substrat plus importante n'ont pas conduit à la formation de la (\pm)-C-mavacurine **5**, probablement dû à un problème de solubilité dans le THF (Entrée 5).

L'utilisation du borohydrure de lithium à reflux a également été envisagée. Cette méthode de réduction a été décrite par l'équipe de Soai, entre autres, et permet de réduire sélectivement un ester, ici **457**, en l'alcool correspondant **458** (Schéma 173).²⁰⁹ L'utilisation de ce réducteur, en présence de méthanol permettent aux auteurs d'obtenir une variété d'alcools présentant des fonctions plus ou moins réactives.

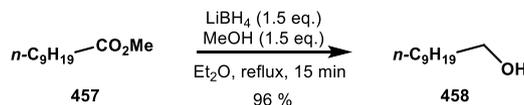


Schéma 173 Réduction d'un ester méthylique à l'aide de borohydrure de lithium

Ainsi, deux tests ont été effectués à l'aide du borohydrure de lithium soit dans le méthanol soit dans le THF en présence de méthanol mais aucune conversion n'a été observée dans les deux cas (Entrées 6 et 7). Bien que la (\pm)-C-mavacurine **5** ait été observée dans certains cas, les différentes tentatives n'ont pas permis l'isolement du produit désiré.

II. Synthèse totale de la 16-*épi*-pléiocarpamine, de la normavacurine, de la C-mavacurine à partir de la N-PMB amine tétracyclique

La synthèse de la (\pm)-16-*épi*-pléiocarpamine **18** a précédemment été développée au sein de l'équipe d'accueil selon une fermeture finale du cycle D par une substitution nucléophile (voir **Chap 1. V. 2.**) et sera l'objet d'une optimisation. La (\pm)-normavacurine **16** et la (\pm)-C-mavacurine **5** seraient ensuite obtenues par une réduction de l'ester méthylique suivie d'une méthylation de l'amine N₄ conformément aux travaux de Harley-Mason et Takayma (**Schéma 174**).

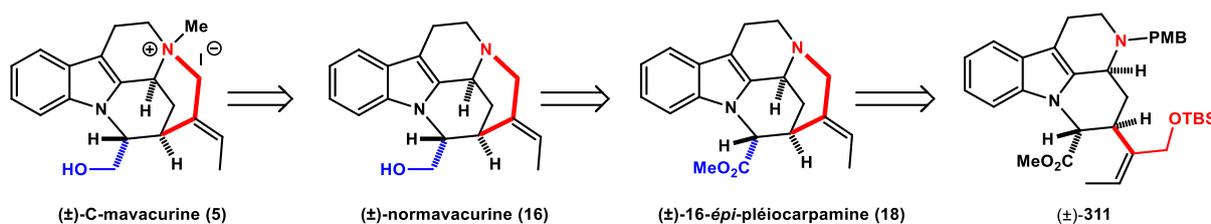


Schéma 174 Rétrosynthèse envisagée pour la synthèse de la (\pm)-16-*épi*-pléiocarpamine **18**, (\pm)-normavacurine **16** et (\pm)-C-mavacurine **6**

1. Cyclisation de la N-PMB amine tétracyclique pour la synthèse de la (\pm)-16-*épi*-pléiocarpamine

a. Bromation et cyclisation

La synthèse de la (\pm)-16-*épi*-pléiocarpamine débute par la bromation du produit résultant de l'addition de Michael (\pm)-**311** (**Schéma 175**). Ce dernier, en présence de dibromure de triphénylphosphine conduit au produit bromé (\pm)-**314** avec un rendement de 70 %. La formation du cycle D *via* une substitution nucléophile du bromure d'allyle (\pm)-**314** conduit à l'intermédiaire pentacyclique (\pm)-**315**.

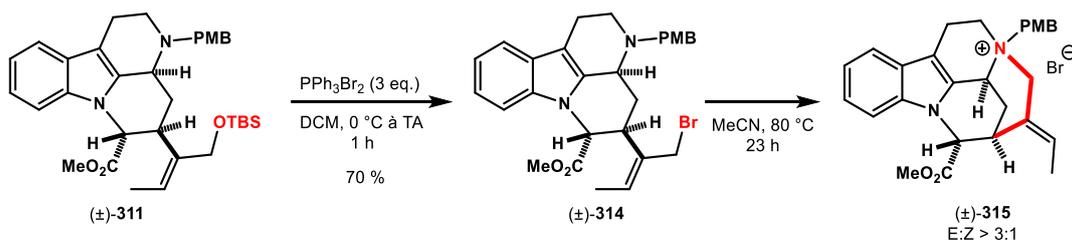


Schéma 175 Synthèse de l'intermédiaire pentacyclique (\pm)-**315**

b. Coupure du groupement PMB de l'ammonium pour la synthèse de la 16-*épi*-pléiocarpamine

La dernière étape permettant la formation de la (\pm)-16-*épi*-pléiocarpamine **18** concerne le clivage du groupement *para*-méthoxybenzyle de l'ammonium pour générer la pipéridine. Cette coupure, décrite par l'équipe d'accueil à l'aide du tribromure de bore, a permis d'obtenir la (\pm)-16-*épi*-pléiocarpamine **18** avec un rendement de 40 % sur 2 étapes sur une faible quantité de substrat car moins d'un milligramme de (\pm)-16-*épi*-pléiocarpamine avait été obtenu (voir **Chap 1. V. 2.**). Cependant, ce résultat n'a pas pu être reproduit sur une échelle plus importante et la (\pm)-16-*épi*-pléiocarpamine **18** a été obtenue avec un faible rendement de 14 % sur 2 étapes (**Schéma 176**).

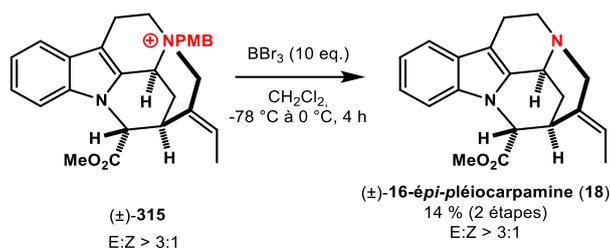


Schéma 176 Coupure du groupement PMB pour la synthèse de la (±)-16-épi-pléiocarpamine **18**

L'étude de la coupure du groupement *para*-méthoxybenzyle a donc été entreprise afin d'améliorer le rendement de la synthèse de la (±)-16-épi-pléiocarpamine **18**. Plusieurs conditions différentes sont décrites dans la littérature. La 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) ou l'hydrogénation à l'aide de palladium sur charbon sont largement utilisées afin de réaliser la coupure d'un PMB.²¹⁰

De manière moins classique, un groupe PMB peut être clivé d'un ammonium dans des conditions réductrices pour générer une amine tertiaire. En effet, Phipps a effectué la coupure d'un groupement *para*-méthoxybenzyle en présence de dihydrogène et de palladium sur charbon.²¹¹ Ces conditions ont permis aux auteurs d'obtenir l'amine **460** à partir de l'ammonium correspondant **459** protégé par un PMB (Schéma 177).

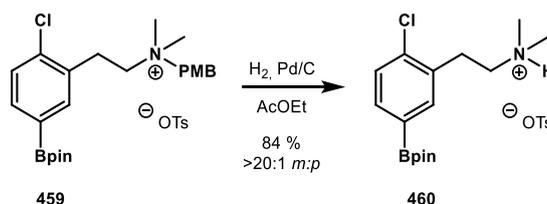


Schéma 177 Coupure d'un groupement PMB sur un ammonium par hydrogénation

Une autre méthode, peu classique, permettant cette transformation est l'utilisation de tétrahydroaluminat de lithium. L'équipe de Davies a mis en pratique ces conditions afin de réaliser simultanément la coupure du PMB et la réduction de l'ester *tert*-butylique présent sur l'intermédiaire **461**, pour conduire à la (-)-lupinine **462** (Schéma 178).²¹²

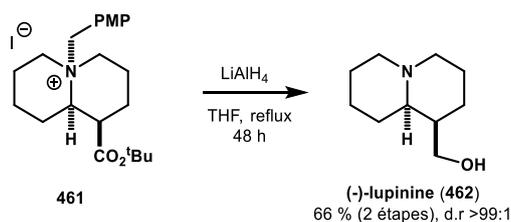


Schéma 178 Accès à la (-)-lupinine **462** par coupure du groupement PMB

Il existe également d'autres méthodes de coupure du PMB faisant intervenir un acide de Brønsted tels que l'acide triflique ou encore l'acide trifluoroacétique.

En effet, Jung a utilisé de l'acide triflique pour effectuer le clivage sélectif d'un groupement *para*-méthoxybenzyle.²¹³ Ces conditions opératoires permettent aux auteurs d'obtenir l'alcool **464** avec un bon rendement et un temps de réaction court (Schéma 179). Ces derniers ont également démontré que l'ajout de 1,3-diméthoxybenzène permettait de diminuer le temps de réaction et d'augmenter le rendement.

Chapitre 3 – Vers la synthèse totale des mavacuranes

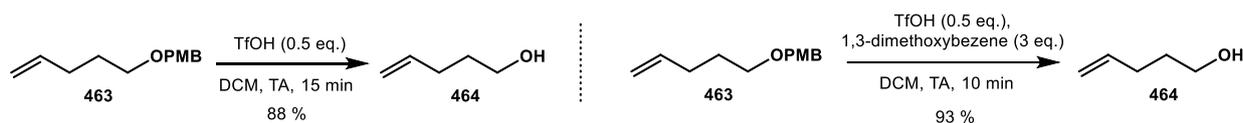


Schéma 179 Coupure du groupement PMB à l'aide d'acide triflique

Un autre acide organique largement utilisé lors du clivage du *para*-méthoxybenzyle est l'acide trifluoroacétique. Plusieurs groupes, notamment ceux de Choi²¹⁴ et de Wünsch,²¹⁵ ont utilisé cette méthode pour la coupure d'un groupement PMB. L'équipe de Choi est parvenue à déprotéger une fonction urée (±)-**465** tandis que l'équipe de Wünsch a effectué la coupure d'un PMB ou d'un groupement 1,3-diméthoxybenzène d'une amine tertiaire et ont obtenu les amines secondaires **468** et **470** correspondantes (Schéma 180).

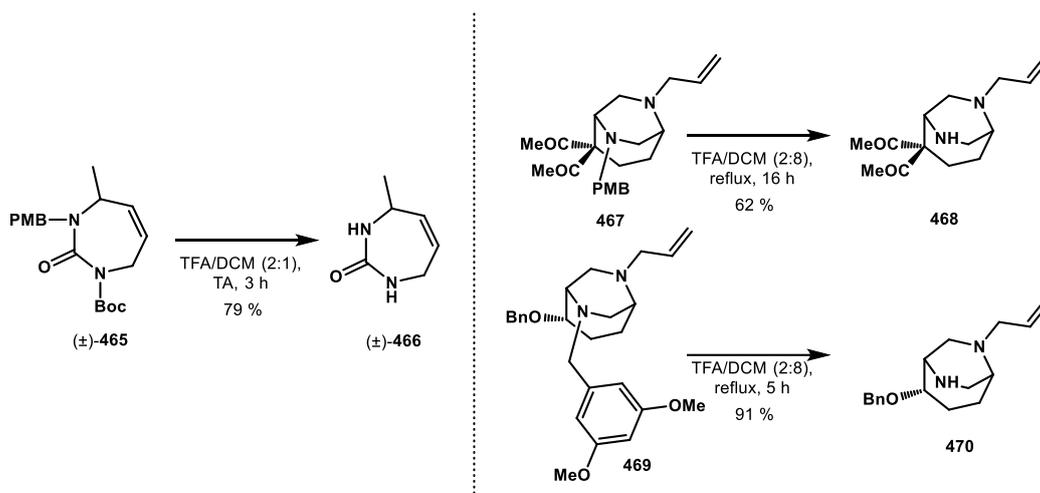


Schéma 180 Utilisation de l'acide trifluoroacétique pour le clivage du groupement PMB

Contrairement à l'acide triflique qui est utilisé en quantité presque stoechiométrique, l'acide trifluoroacétique est, quant à lui, utilisé en tant que co-solvant. L'utilisation d'additifs comme le thioanisole ou l'anisole, lors de la réaction de clivage du PMB avec le TFA, est également possible.

L'ajout de thioanisole, d'abord décrit par Kiso²¹⁶, puis repris par l'équipe de Orlek a permis d'effectuer le clivage du PMB présent sur l'amine **471** conduisant à la formation de l'amine secondaire **472** (Schéma 181).²¹⁷

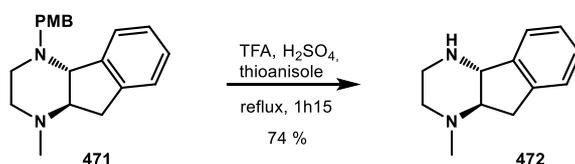


Schéma 181 Coupure du groupement PMB en présence de TFA et de thioanisole

L'utilisation de thioanisole permet de piéger la *para*-quinométhide générée lors de la coupure de la liaison N-C pour éviter que cet intermédiaire électrophile ne réagisse de nouveau avec l'amine déprotégée ou ne soit impliqué dans des réactions secondaires (Schéma 182).

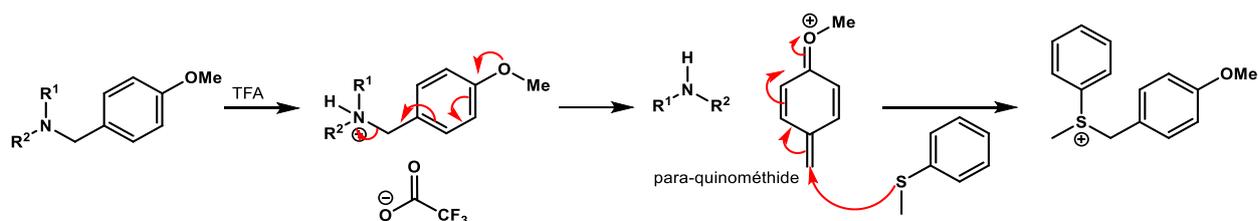


Schéma 182 Mécanisme de coupure du groupement PMB en milieu acide

Il est également possible de remplacer le thioanisole par l'anisole qui est décrit notamment par van Muijliwijk-Koezen.²¹⁸ Les auteurs effectuent la coupure d'un PMB sur un motif de type purine **473** conduisant à l'intermédiaire **474** (Schéma 183). Il est à noter qu'ici, l'utilisation du tribromure de bore conduit à la déméthylation de l'éther méthylique mais n'a pas permis de couper le groupement PMB.

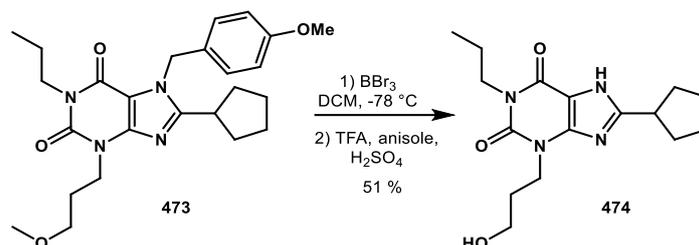


Schéma 183 Clivage d'un groupement PMB sur un motif de type purine

Un autre exemple de l'utilisation de l'anisole en présence de TFA est publié par l'équipe de Duan où les auteurs ont réussi à couper le groupement PMB présent sur l'amide **475** pour conduire à l'amide libre **476** (Schéma 184).²¹⁹

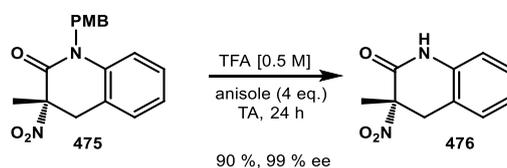


Schéma 184 Coupure d'un groupement PMB sur un amide en présence de TFA et anisole

Sur la base de ces précédents travaux issus de la littérature, plusieurs tentatives de coupure du groupement *para*-méthoxybenzyle présent sur l'ammonium pentacyclique (\pm)-**315** ont été évaluées (Schéma 185, Tableau 12).

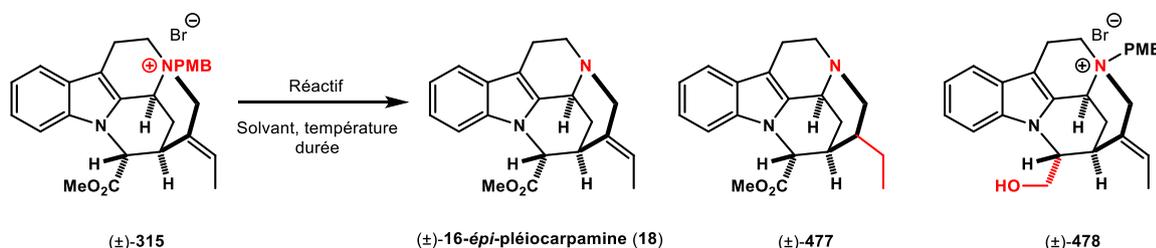


Schéma 185 Synthèse de la (\pm)-16-épi-pléiocarpamine par coupure du PMB

Tableau 12 Tentatives de coupure du groupement PMB

Entrée	Réactif (Eq.)	Solvant	Température	Durée	Résultats
--------	---------------	---------	-------------	-------	-----------

1	H ₂ , Pd/C 10 % (0.5)	AcOEt	TA	16 h	(±)- 477
2	LiAlH ₄ (2.3)	THF	reflux	4 h	(±)- 478
3	DDQ (1.2)	DCM/H ₂ O (10:1)	0 °C	4 h	dégradation
4	CAN (1.2)	MeCN	0 °C	5 h	(±)- 315
5	Anisole (4)	TFA	TA	24 h	(±)- 18 (51 %) (E/Z 4:1)
6	/	TFA	TA	20 h	(±)- 18 (traces)
7	Anisole (4)	DCM	TA	20 h	(±)- 315
8	TFA (2), Anisole (3)	DCM	TA	15 h	(±)- 315

Nous nous sommes d'abord tournés vers les conditions réductrices pour effectuer la déprotection de l'amine. La première tentative de coupure du PMB a été réalisée en présence de dihydrogène et de palladium sur charbon (Entrée 1). Ces conditions d'hydrogénation ont permis de cliver le *para*-méthoxybenzyle. Cependant le produit isolé ne correspond pas à la (±)-16-*épi*-pléiocarpamine **18** mais au produit d'hydrogénation de l'éthylidène (±)-**477**. Les conditions utilisées par Davies²¹² ont été testées. L'ammonium (±)-**315** est mis en présence de tétrahydruroaluminat de lithium (Entrée 2) mais la coupure du PMB n'a pas eu lieu et seul l'ammonium (±)-**478** résultant de la réduction de l'ester méthylique a été observé. Les conditions oxydantes de déprotection ont ensuite été évaluées.

L'utilisation de DDQ n'a conduit qu'à la dégradation du milieu réactionnel (Entrée 3). Lorsque la réaction est conduite en présence de nitrate de cérium et d'ammonium (CAN), aucune conversion n'est observée (Entrée 4). En revanche, l'utilisation de l'acide trifluoroacétique en tant que solvant, en présence d'anisole a permis la coupure du groupement PMB et la formation de la (±)-16-*épi*-pléiocarpamine **18** (Entrée 5). Cette dernière a pu être isolée avec un rendement de 51 % sur 2 étapes. Enfin, plusieurs réactions tests ont été menées afin de prouver l'importance de l'anisole et de l'acide trifluoroacétique lors de la réaction de coupure du groupement PMB. Un premier test a été mené dans l'acide trifluoroacétique comme solvant en l'absence d'anisole (Entrée 6), seul des traces de (±)-16-*épi*-pléiocarpamine **18** ont été observées. Un second test, mené dans le dichlorométhane en présence d'anisole et sans TFA n'a pas permis la conversion de l'ammonium de départ (±)-**315** (Entrée 7). Enfin, un dernier test a été conduit en présence d'anisole et d'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane (Entrée 8). Malheureusement, là encore, aucune conversion n'a été observée. L'utilisation de l'acide trifluoroacétique en tant que solvant tout comme la présence d'anisole s'avèrent nécessaire afin d'obtenir une conversion totale du substrat de départ.

Ayant déterminé des conditions opératoires permettant la coupure du PMB sur l'ammonium (±)-**315**, il serait alors envisageable d'accéder au squelette des talbotines à partir du produit d'addition de Michael. La (±)-talbotine serait synthétisée par formylation et lactolisation de la (±)-16-desformyl-talbotine **42** qui est également une substance naturelle (**Schéma 186**). Cette dernière pourrait être obtenue après coupure du groupement PMB puis déprotection de l'éther silylé à partir de l'intermédiaire (±)-**311**.

Chapitre 3 – Vers la synthèse totale des mavacuranes

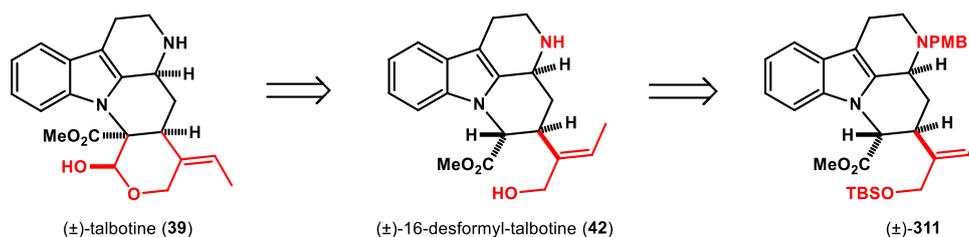


Schéma 186 Rétrosynthèse envisagée pour la synthèse des talbotines

Plusieurs conditions de coupure du groupement PMB sur le produit d'addition de Michael ont déjà été effectués par l'équipe d'accueil, en vain (**Schéma 187**). L'utilisation de CAN, de DDQ ou encore de tribromure de bore n'ont, soit pas permis de conversion, soit conduit à la dégradation du milieu réactionnel.

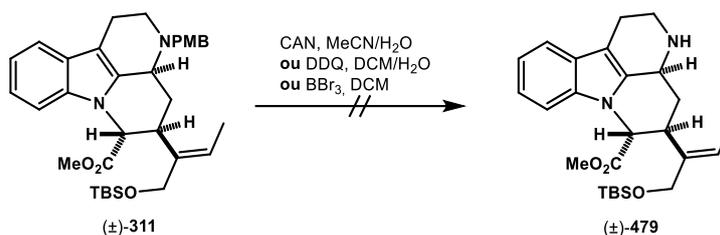


Schéma 187 Premiers essais de coupure du groupement PMB

Etant donné que l'utilisation de l'acide trifluoroacétique et de l'anisole a conduit à la coupure du groupement PMB sur l'ammonium (±)-315, nous avons envisagé d'utiliser ces conditions opératoires pour accéder à la (±)-16-desformyl-talbotine **42** à partir du produit résultant de l'addition de Michael (**Schéma 188**). Cependant, après 24 heures de réaction, seul l'éther silylé a été déprotégé et l'alcool (±)-480 correspondant a été isolé avec un rendement de 48 %. Aucune trace de la coupure du PMB a été observée.

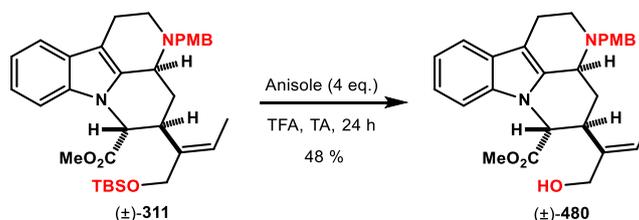


Schéma 188 Tentative de coupure du PMB pour accéder au squelette talbotine

Une étude approfondie de la coupure du groupement *para*-méthoxybenzyle sur le produit d'addition 1,4 serait nécessaire afin d'accéder à la famille de molécules des talbotines.

2. Synthèse de la (±)-normavacurine et de la (±)-C-mavacurine

a. Réduction de la (±)-16-épi-pléiocarpamine en (±)-normavacurine

Afin de réaliser la synthèse de la (±)-normavacurine **16** et de la (±)-C-mavacurine **5**, les conditions utilisées par Hesse³⁴ puis reprises par Takayama² ont été appliquées à la (±)-16-épi-pléiocarpamine **18**. Cette dernière a, dans un premier temps, été mise en présence de tétrahydroaluminat de lithium afin d'effectuer la réduction de l'ester méthylique (**Schéma 189**). La (±)-normavacurine **16** est alors obtenue avec un très bon rendement de 91 %.

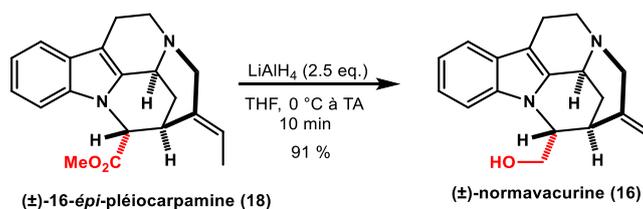


Schéma 189 Réduction de la (±)-16-épi-pléiocarpamine **18** pour accéder à la (±)-normavacurine **16**

b. Méthylation de la (±)-normavacurine en (±)-C-mavacurine

L'accès à la (±)-C-mavacurine **5** a été possible après une méthylation de l'azote N₄. La (±)-normavacurine **16** est alors mise en présence d'iodure de méthyle en large excès dans le méthanol à température ambiante, permettant ainsi la formation de la (±)-C-mavacurine **5** (**Schéma 190**). Une purification en phase inverse, à l'aide de silice greffée C₁₈, conduit à l'isolement de la molécule désirée avec un rendement de 60 %.

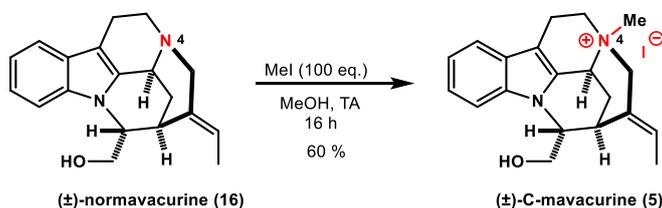


Schéma 190 Synthèse de la (±)-C-mavacurine **5** par méthylation de la (±)-normavacurine **16**

III. Synthèse totale de la (±)-C-profluorocurine et de la (±)-C-fluorocurine

L'accès à la (±)-C-profluorocurine **11** et à la (±)-C-fluorocurine **12** est envisagée *via* une dihydroxylation du noyau indolique de la (±)-C-mavacurine **5** suivie d'un réarrangement pinacolique pour former le motif spiro[indoline-2,3'-pyrrolidin]-3-one (**Schéma 191**).

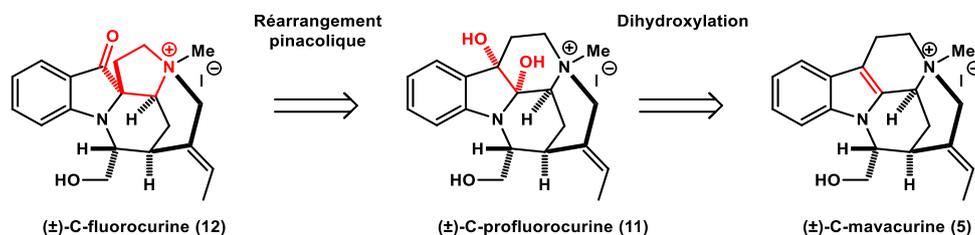


Schéma 191 Rétrosynthèse envisagée pour la synthèse de la (±)-C-profluorocurine **11** et de la (±)-C-fluorocurine **12** à partir de la (±)-C-mavacurine **5**

1. Dihydroxylation de la C-mavacurine en C-profluorocurine

La première étape pour accéder à la (±)-C-profluorocurine **11** concerne la dihydroxylation du noyau indolique de la (±)-C-mavacurine **5** (**Schéma 192**).

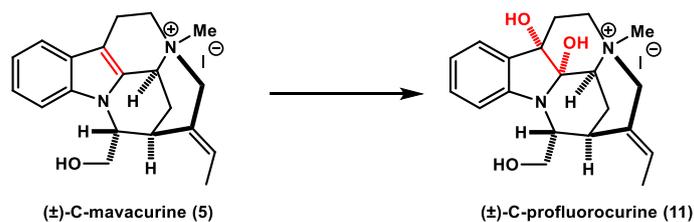


Schéma 192 Dihydroxylation du noyau indolique de la (±)-C-mavacurine **5**

L'oxydation du noyau indolique du squelette mavacurane a été décrite par Fritz²⁷ en 1958, les structures reportées étaient cependant mal attribuées. Ces conditions d'oxydation ont ensuite été reprises par Harley-Mason en 1981 sur un composé modèle.¹⁰⁴ Les auteurs ont effectué la dihydroxylation du pentacycle (±)-**103** sous atmosphère d'oxygène à l'aide d'oxyde de platine en présence d'une solution aqueuse d'acide acétique, conduisant ainsi au produit dihydroxylé (±)-**104** correspondant (**Schéma 193**).

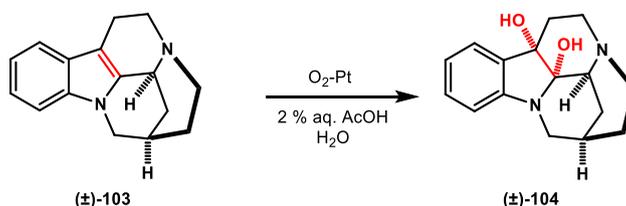


Schéma 193 Oxydation du noyau indolique à l'aide d'oxyde de platine

L'oxydation de l'indole peut également être réalisée à l'aide de l'acétate de plomb. L'équipe de Takayama décrit ainsi l'acétoxylation de la position 7 du motif pyrido-indole (±)-**481** grâce à l'acétate de plomb, leur permettant d'obtenir l'hydroxyindolénine acétylée (±)-**482** correspondante (**Schéma 194**).²²⁰

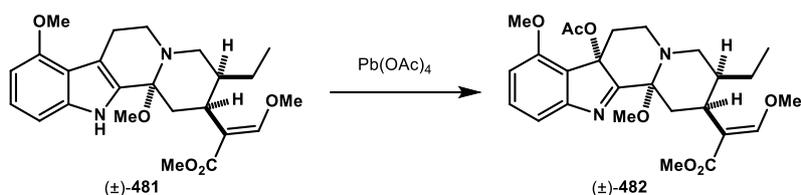


Schéma 194 Acétoxylation de la position 7 à l'aide de l'acétate de plomb

L'oxydation du noyau indolique peut aussi être réalisée à l'aide d'acide *m*étachloroperbenzoïque (*m*CPBA). Plusieurs exemples décrivent cette méthode d'oxydation. C'est le cas de Zhu qui réalise l'hydroxylation de la position 7 du substrat (±)-**483** en présence de *m*CPBA et d'acide trifluoroacétique conduisant à la formation de l'hydroxyindolénine désirée (±)-**484** (Schéma 195).²²¹ L'utilisation de TFA ici permet la protection de l'amine tertiaire sous la forme d'un ammonium et donc d'éviter la formation de produits *N*-oxydés.

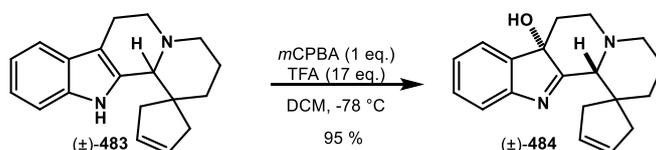


Schéma 195 Oxydation du noyau indolique à l'aide de *m*CPBA

L'équipe d'Ishikawa a également utilisé ces conditions opératoires afin de réaliser l'oxydation du noyau indolique.²²² Les auteurs ont complété la synthèse totale de la (-)-cymoside **487** à l'aide d'une étape d'hydroxylation de la position 7 du produit de Pictet-Spengler **485** en présence de *m*CPBA et de TFA, conduisant alors à l'intermédiaire réactionnel **486** qui réagit immédiatement avec l'éther d'énol (Schéma 196). Plusieurs étapes sont ensuite nécessaires jusqu'à l'obtention de la molécule naturelle **487**.

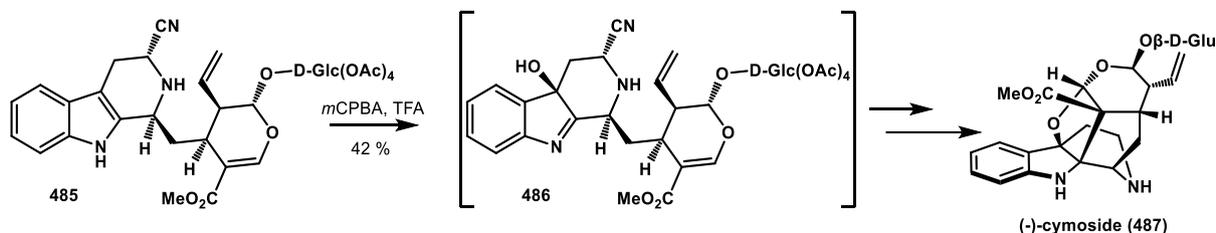


Schéma 196 Oxydation du noyau indolique à l'aide de *m*CPBA pour la synthèse de la (-)-cymoside **487**

Enfin, l'équipe de Williams a également utilisé l'acide *m*étachloroperbenzoïque afin d'accéder à la *d,l*-brévianamide **B 490** via l'hydroxylation de la position 3 de l'indole (Schéma 197).²²³ Les conditions basiques utilisées ensuite permettent d'effectuer le réarrangement semi-pinacolique de l'hydroxyindolénine menant à l'oxindole spiranique **490**.

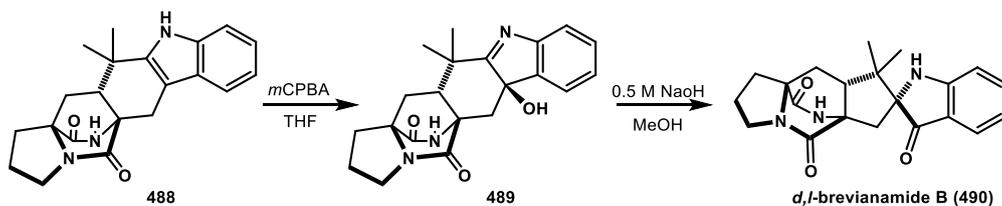


Schéma 197 Dihydroxylation et réarrangement semi-pinacolique pour former le *d,l*-brevianamide **B 490**

L'équipe de Williams a également décrit la même transformation à l'aide de l'oxaziridine de Davis **491**.²²⁴ Les auteurs parviennent alors à hydroxyler le substrat (\pm)-**488**, la contraction de cycle par réarrangement sigmatropique [1,5] spontanée permet d'accéder au spiro-oxindole (\pm)-**492** (Schéma 198).

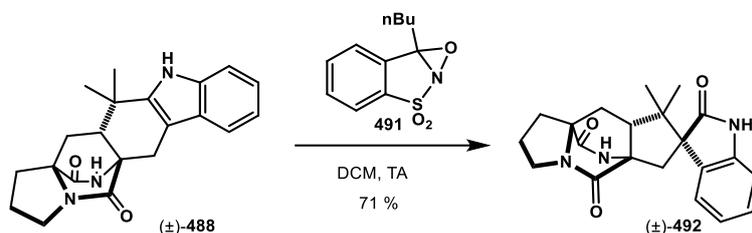


Schéma 198 Oxydation de la position 2 du noyau indolique à l'aide de l'oxaziridine de Davis

Le laboratoire d'accueil, lors de l'étude de la synthèse totale de la (-)-cymoside **487**, a effectué l'hydroxylation de la position 7 de l'intermédiaire (\pm)-**493** à l'aide de l'oxaziridine **494** (Schéma 199).²²⁵ Cette oxydation conduit à l'hydroxyindolénine (\pm)-**495**, qui, après plusieurs étapes, permet la formation de la (-)-cymoside **487**.

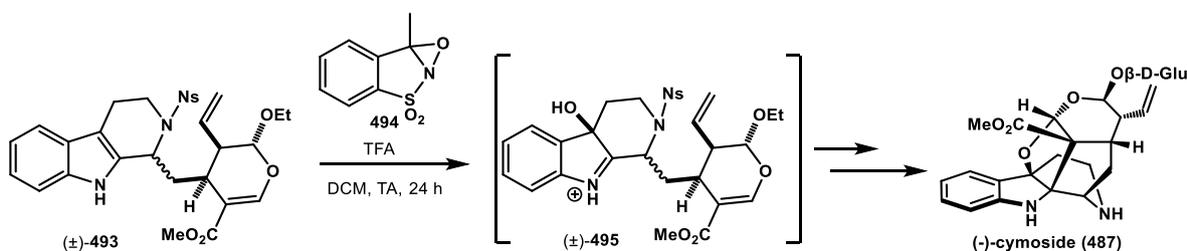


Schéma 199 Oxydation du noyau indolique en présence de l'oxaziridine **494**

L'utilisation d'oxaziridine pour l'oxydation diastéréosélective du noyau indolique a été envisagé par l'équipe de Mercado-Marin pour accomplir la synthèse totale de **499**.²²⁶ Cependant, malgré plusieurs tentatives avec différentes oxaziridines, les auteurs n'ont pas pu obtenir le diastéréoisomère désiré (Schéma 200). En revanche, les auteurs ont démontré que le catalyseur peptidique **498** leur a permis d'obtenir le diastéréoisomère désiré **499**.

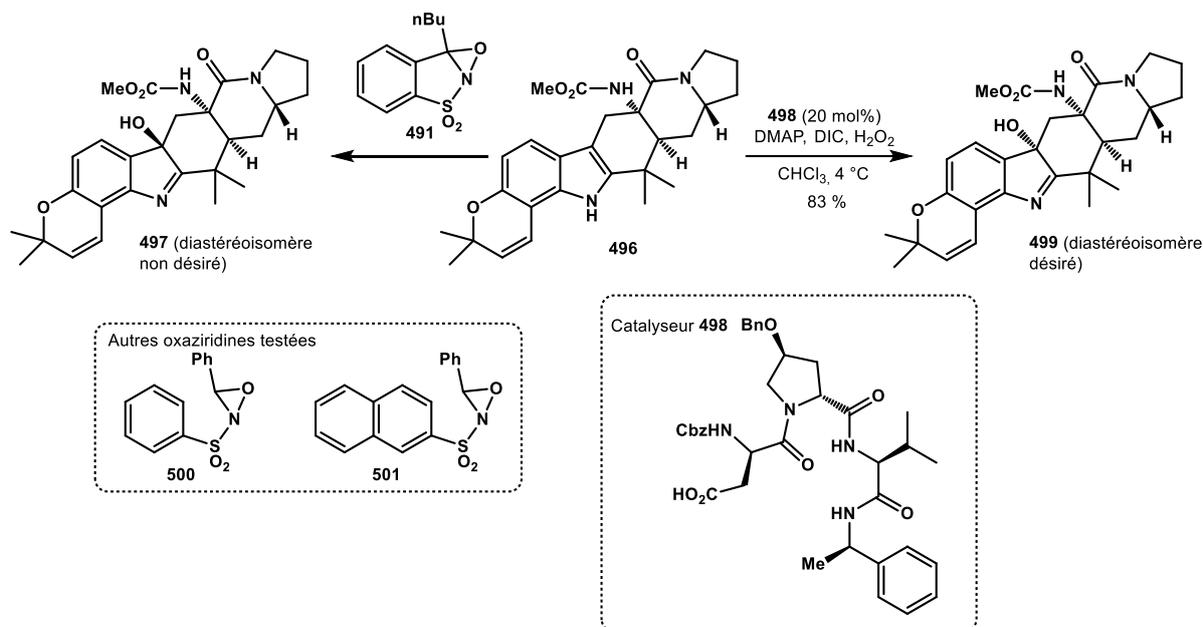


Schéma 200 Hydroxylation diastéréosélective de l'indole **496** à l'aide d'une oxaziridine et d'un catalyseur peptidique

L'équipe de She a rapporté deux méthodes différentes afin d'oxyder un noyau indolique.²²⁷ La première méthode met en jeu un peroxyde, ici le dioxirane de diméthyle (DMDO). Cette première méthode permet la formation de l'hydroxyindolénine correspondante **503** avec un rendement de 94 % (**Schéma 201**). La seconde méthode utilise le diiode, le bicarbonate de soude et de l'eau afin d'oxyder l'indole en hydroxyindolénine mais elle permet également l'oxydation de l'amine cyclique en lactame et conduit au composé **504** avec un rendement de 70 %.

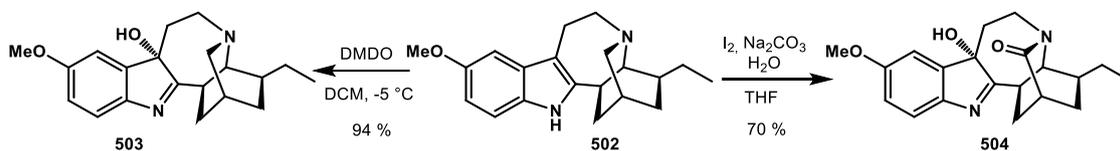


Schéma 201 Deux méthodes différentes d'hydroxylation du noyau indolique

Enfin, une autre méthode d'oxydation du noyau indolique a été étudiée au sein du laboratoire d'accueil. Celle-ci fait intervenir une dihydroxylation déaromatisante électrochimique d'indole dont l'azote est substitué par un groupement électroattracteur en présence de bromure de magnésium (**Schéma 202**).²²⁸

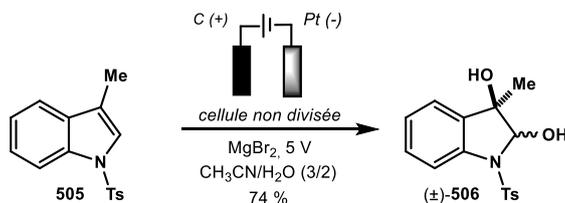


Schéma 202 Dihydroxylation déaromatisante du noyau indolique par électrochimie

Ayant pris connaissance des différentes méthodes d'oxydation du noyau indolique, nous avons, dans un premier temps, voulu tester la réactivité du squelette mavacurane envers les différents réactifs de dihydroxylation. Une première tentative a été effectuée à l'aide des conditions décrites par

Harley-Mason.¹⁰⁴ La (\pm)-16-*épi*-pléiocarpamine **18** est alors mise en présence d'oxyde de platine sous une atmosphère d'oxygène et d'une solution aqueuse d'acide acétique (**Schéma 203**). Cependant, aucune trace du produit dihydroxylé n'a été détecté, seule la (\pm)-16-*épi*-pléiocarpamine **18** a de nouveau été isolée.

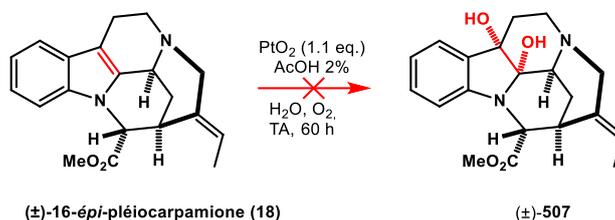


Schéma 203 Tentative de dihydroxylation de la 16-*épi*-pléiocarpamine **18** à l'aide de l'oxyde de platine

Cette première tentative s'étant révélée infructueuse, un second test a été effectué, cette fois-ci en présence d'acide trifluoroacétique et d'acide *métachloroperbenzoïque* (**Schéma 204**). Cette seconde tentative a permis l'isolement du produit de dihydroxylation (\pm)-507 désiré. Cependant, le faible rendement de 23 % est dû à une conversion incomplète puisque la (\pm)-16-*épi*-pléiocarpamine a également été isolée. Malheureusement, nous avons eu du mal à reproduire ce résultat.

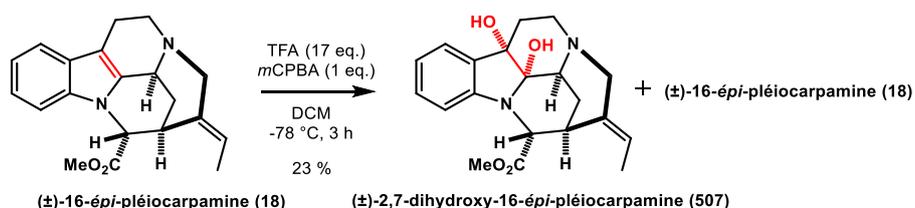


Schéma 204 Dihydroxylation de la (\pm)-16-*épi*-pléiocarpamine **18** en présence de TFA et de mCPBA

Nous avons ensuite envisagé la dihydroxylation de la (\pm)-C-mavacurine **5** en (\pm)-C-profluorocurine **11** par l'acide *métachloroperbenzoïque* et l'oxaziridine **494** (**Schéma 205**) et pour cela, plusieurs tentatives ont été effectuées dans l'objectif d'obtenir la (\pm)-C-profluorocurine **11** (**Tableau 13**)

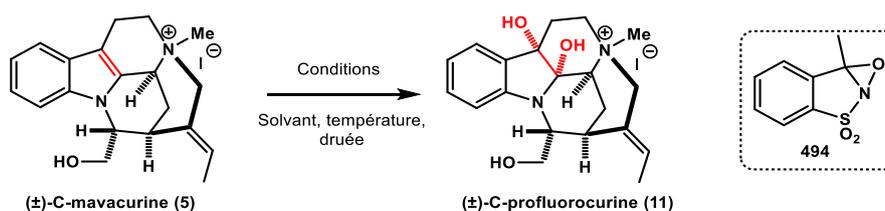


Schéma 205 Dihydroxylation de la (\pm)-C-mavacurine **5**

Tableau 13 Tentatives de dihydroxylation de la (\pm)-C-mavacurine **5**

Entrée	Réactif (Eq.)	Solvant	Température	Durée	Résultats
1	TFA (17), mCPBA (1)	DCM	-78 °C	3 h	(\pm)- 5
2	Oxaziridine 494 (1.5)	CH ₃ CN	TA	24 h	(\pm)- 5
3	mCPBA (1.4)	CH ₃ CN	0 °C	3 h	(\pm)- 11 + (\pm)- 5 (ratio 1:2) ^a
4	mCPBA (1.4)	CH ₃ CN	0 °C à TA	18 h	(\pm)- 11 + (\pm)- 5 (ratio 1:1) ^a
5	mCPBA (1.4)	CH ₃ CN	0 °C à 40 °C	24 h	(\pm)- 11 (48 %) + (\pm)- 5 (ratio 2:1) ^a

^aRatio calculé par RMN

La première tentative de dihydroxylation de la (\pm)-C-mavacurine **5** a été effectuée en reprenant les conditions concluantes lors des essais sur la (\pm)-16-*épi*-pléiocarpamine. La (\pm)-C-mavacurine a donc été mise en présence d'acide trifluoroacétique et d'acide *métachloroperbenzoïque*, dans le dichlorométhane (Entrée 1). Cependant, aucune conversion n'a été observée. De plus, la (\pm)-C-mavacurine **5** n'est pas soluble dans le dichlorométhane, cette dernière n'est soluble que dans des solvants organiques polaires tels que l'acétonitrile ou le méthanol. Une seconde tentative a été réalisée en présence de l'oxaziridine **494** dans l'acétonitrile mais là encore, aucune conversion n'a été observée (Entrée 2). L'utilisation du mCPBA a de nouveau été testée, cette fois-ci en solution dans l'acétonitrile (Entrée 3). Etant donné que l'amine N₄ est déjà sous la forme d'un ammonium, l'acide trifluoroacétique ne semblait pas nécessaire.

Cette nouvelle tentative a permis d'observer la (\pm)-C-profluorocurine **11**, avec cependant, une faible conversion de 36 %. Puis, la température a été augmentée de 0 °C à température ambiante et le temps de réaction allongé permettant d'augmenter de 36 % à 50 % la conversion (Entrée 4). Enfin, lorsque la réaction est menée à 40 °C, la conversion a pu être augmentée jusqu'à 70 % et la (\pm)-C-profluorocurine **11** a pu être isolée par colonne chromatographique en phase inverse avec un rendement de 48 %. Bien qu'aucun spectre ^1H ou ^{13}C n'ait été reporté pour cette molécule naturelle, nous avons pu comparer le spectre d'absorption UV de la C-profluorocurine isolée naturellement (**Figure 3**)²⁸ à celui de notre molécule (**Figure 4**). Nous constatons la présence des 3 bandes d'absorptions (210, 249, 296 nm) pour la C-fluorocurone synthétisée, identiques à celles de la molécule isolée. Cependant, une bande supplémentaire est visible à 227 nm dans l'échantillon synthétisé, correspondant à l'absorption du contre-ion iodure.

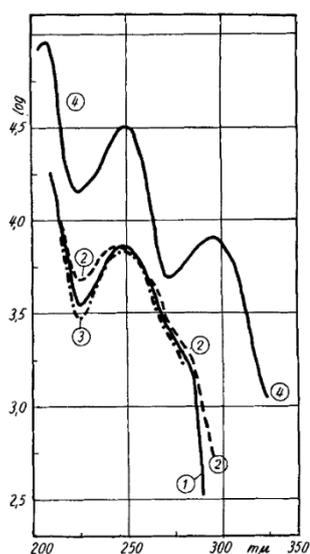


Figure 3 Spectre d'absorption UV de la C-profluorocurine isolée (courbe 4) dans l'eau

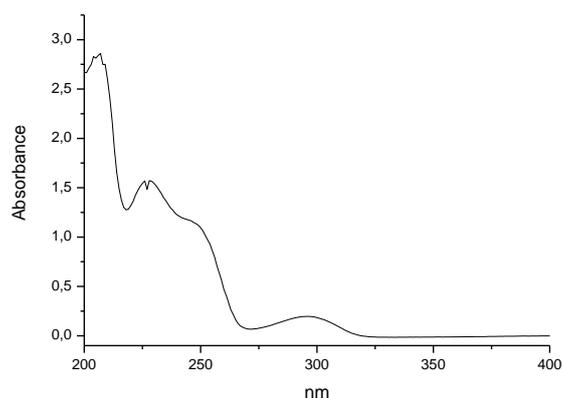
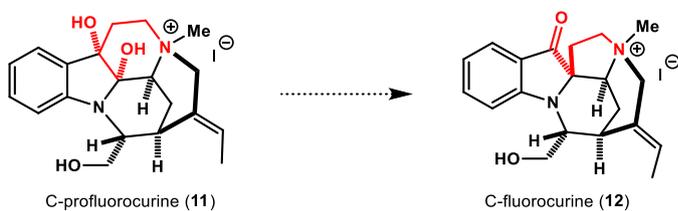


Figure 4 Spectre d'absorption de la C-profluorocurine synthétisée, dans l'eau

Nous avons ainsi effectué la première synthèse totale de la (\pm)-C-profluorocurine **11**, en 12 étapes dans la plus longue séquence linéaire.

2. Réarrangement pinacolique de la (\pm)-C-profluorocurine en (\pm)-C-fluorocurine

L'accès à la (\pm)-C-fluorocurine **12** serait possible selon un réarrangement pinacolique du motif diol de la (\pm)-C-profluorocurine **11** obtenue précédemment afin de former le motif spiroindole (Schéma 206).



Mécanisme de la transposition pinacolique



Schéma 206 Obtention de la (\pm)-C-fluorocurine **12** par transposition pinacolique du diol de la (\pm)-C-profluorocurine **11** et mécanisme de la réaction

Le réarrangement pinacolique d'un diol présent sur le noyau indolique est possible en milieu acide. Décrit par Fritz²⁷ en 1958 puis repris par Harley-Mason qui réalise cette transposition à l'aide d'une solution saturée d'acide chlorhydrique dans le méthanol.¹⁰⁴ Ces conditions acides permettent aux auteurs d'effectuer la contraction du cycle C et de former le motif spiroindole sur le squelette mavacurane (Schéma 207).

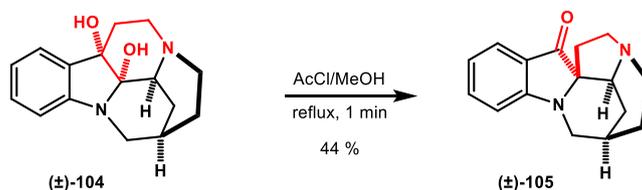


Schéma 207 Réarrangement pinacolique en milieu acide

Cette transposition pinacolique peut également être réalisée en milieu basique. L'équipe de Takayama effectue un réarrangement semi-pinacolique à l'aide de méthanolate de sodium afin d'obtenir le spirocycle correspondant **509** (Schéma 208).²²⁰

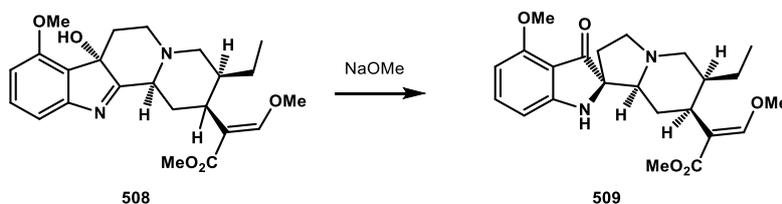


Schéma 208 Réarrangement semi-pinacolique en milieu basique

Il en est de même pour l'équipe de Zu qui, après avoir effectué l'acétoxylation du noyau indolique en présence d'acétate de plomb, réalise la transposition semi-pinacolique en présence de méthanolate de sodium (**Schéma 209**).²²⁹

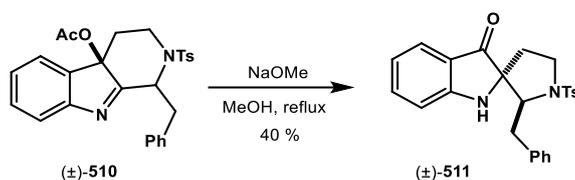


Schéma 209 Transposition semi-pinacolique en milieu basique

Enfin, l'équipe de She a réalisé la synthèse totale de l'ibolutéine **512** à l'aide d'une dernière étape de transposition semi-pinacolique en milieu basique.²²⁷ L'hydroxyindolénine **503**, en présence de soude méthanolique, conduit à la formation du spiro-oxindole **512** (**Schéma 210**).

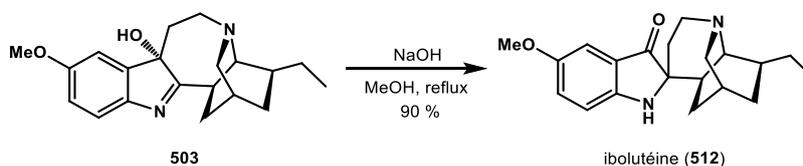


Schéma 210 Accès à l'ibolutéine **512** via une transposition pinacolique en présence de soude

Nous avons débuté l'étude de la transposition pinacolique sur le squelette mavacurane avec la (±)-2,7-dihydroxy-16-épi-pléiocarpamine **507**, obtenue après dihydroxylation de la (±)-16-épi-pléiocarpamine **18**. La première tentative de réarrangement a été effectuée en milieu basique. Pour cela, le diol (±)-**507** est mis en présence de méthanolate de sodium (**Schéma 211**). Cependant aucune conversion n'a été observée.

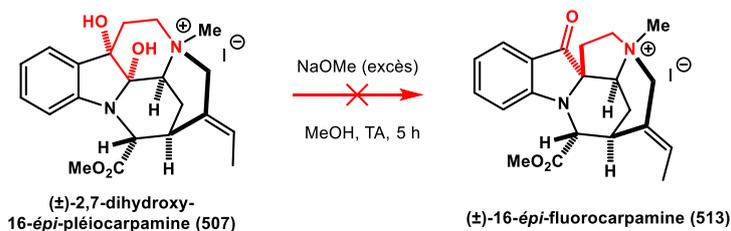


Schéma 211 Tentative de réarrangement semi-pinacolique du squelette mavacurane en milieu basique

Une seconde tentative a, cette fois-ci, été menée en milieu acide en reprenant les conditions utilisées par Harley-Mason.¹⁰⁴ La (±)-2,7-dihydroxy-16-épi-pléiocarpamine **507** est alors mise en présence d'une solution saturée d'acide chlorhydrique dans le méthanol (**Schéma 212**). La formation du spiro-oxindole est observée par analyse de résonance magnétique nucléaire puis confirmée par spectrométrie de masse.

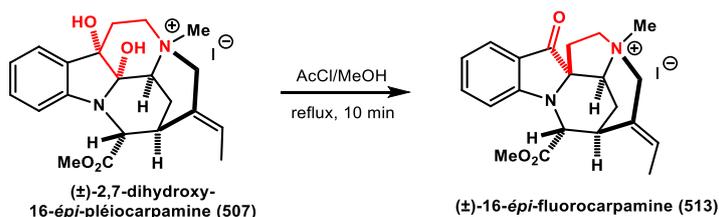


Schéma 212 Accès à la (±)-16-épi-fluorocarpamine **513** par réarrangement pinacolique en milieu acide

Ces conditions acides ont ensuite été appliquées à la (\pm)-C-profluorocurine **11** afin d'accéder à la (\pm)-C-fluorocurine **12** (**Schéma 213**). Cette dernière a été isolée avec un rendement de 43 % après une purification par colonne chromatographique en phase inverse.

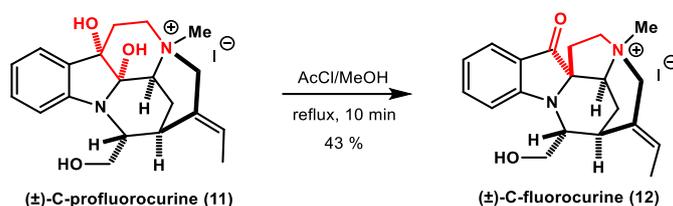


Schéma 213 Synthèse de la (\pm)-C-fluorocurine **12** par réarrangement pinacolique de la (\pm)-C-profluorocurine **11** en milieu acide et analyse par diffraction des rayons X

Les analyses RMN du proton ^1H et du carbone ^{13}C de la (\pm)-C-fluorocurine **12** synthétisée ont été comparées avec celle isolée de la nature et sont concordantes. Nous avons également réussi à obtenir des cristaux dont l'analyse par diffraction des rayons X nous permettent de confirmer la structure de la (\pm)-C-fluorocurine **12** (**Figure 5**). Il s'agit donc la première synthèse totale de la (\pm)-C-fluorocurine **12**, en 13 étapes dans la plus longue séquence linéaire.

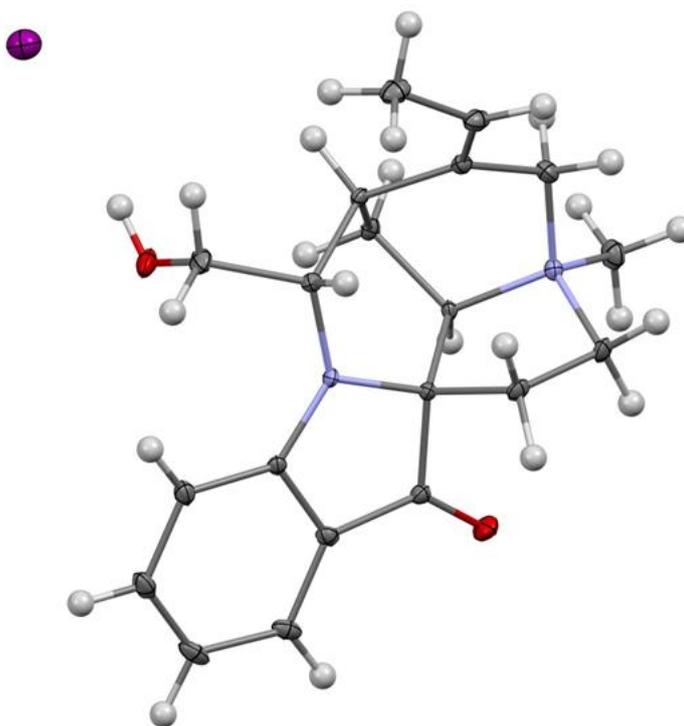


Figure 5 Structure de la C-fluorocurine **5** obtenue par diffraction des rayons X

IV. Tentatives de synthèse de la (\pm)-pléiocarpamine par épimérisation du carbone C₁₆

Un des objectifs de cette thèse concerne la synthèse totale de la (\pm)-pléiocarpamine **1**. Pour cela, l'équipe avait déjà envisagé une épimérisation du carbone C₁₆ de la (\pm)-16-*épi*-pléiocarpamine **18** afin d'obtenir la (\pm)-pléiocarpamine **1** (Schéma 214).

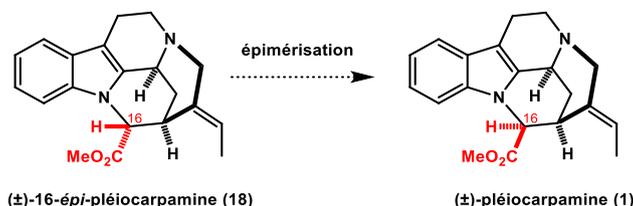


Schéma 214 Synthèse envisagée de la (\pm)-pléiocarpamine **1** par épimérisation de la (\pm)-16-*épi*-pléiocarpamine **18**

La stratégie envisagée fait appel à la déprotonation du carbone C₁₆ de la (\pm)-16-*épi*-pléiocarpamine **18** qui est le produit thermodynamique suivie d'une reprotonation irréversible favorisant le produit cinétique, la (\pm)-pléiocarpamine **1**. L'utilisation du diisopropylamidure de lithium (LDA) est assez répandue lorsqu'il s'agit de déprotoner un amino-ester ou imino-ester dans des conditions cinétiques. En effet, plusieurs groupes ont rapporté cette transformation. C'est le cas pour l'équipe de Viallefont qui effectue l'alkylation d'un imino-ester *via* une déprotonation à l'aide du LDA (Schéma 215).²³⁰

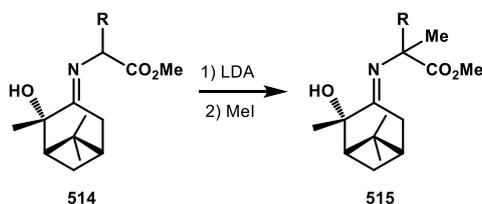


Schéma 215 Alkylation d'un imino-ester *via* déprotonation à l'aide du LDA

L'équipe de Chemla a utilisé également le diisopropylamidure de lithium pour effectuer la déprotonation d'un amino-ester (Schéma 216).²³¹ Il en est de même pour l'équipe de Strachan qui a réalisé l'alkylation d'un amino-ester *via* une étape de déprotonation à l'aide du LDA.²³²

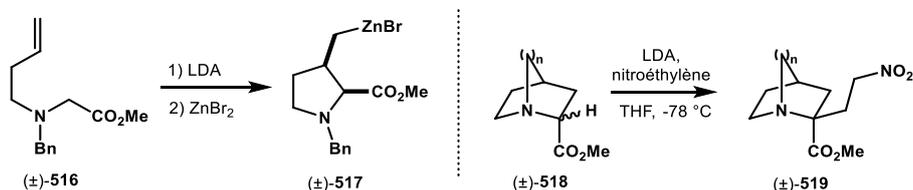


Schéma 216 Alkylation d' amino-ester *via* une étape de déprotonation à l'aide de LDA

L'hydruide de sodium est envisageable afin d'effectuer la déprotonation d'un motif imino-ester. Ces conditions opératoires ont été utilisées par l'équipe de Calleja afin d'effectuer l'alkylation de l'imino-ester (\pm)-**520** (Schéma 217).²³³

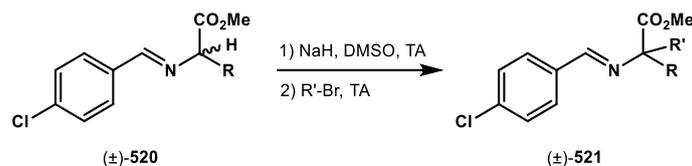


Schéma 217 Alkylation d'un imino-ester par déprotonation à l'aide d'hydrure de sodium

Enfin, l'équipe de Shimizu rapporte l'utilisation de deux bases différentes afin d'effectuer la déprotonation d'un amino-ester.²³⁴ En effet, les auteurs réalisent la formation de l'énamine **523** à l'aide, soit de diisopropylamide de lithium, ou bien de bis(triméthylsilyl)amidure de potassium (KHMDS) (**Schéma 218**).

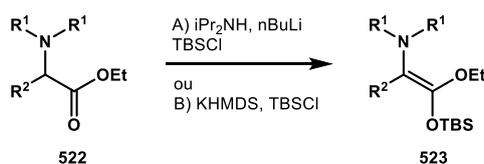


Schéma 218 Formation d'une énamine à l'aide du LDA ou du KHMDS

Quelques tentatives d'épimérisation du carbone C₁₆ de la (±)-16-épi-pléiocarpamine **18** avaient déjà été menées au sein de l'équipe d'accueil. La déprotonation avec différentes bases tels que le LDA ou l'hydrure de sodium avaient été testées suivie d'une hydrolyse en présence d'eau lourde (**Schéma 219**). Malheureusement, les deux essais ont conduit à un mélange complexe et seule la (±)-16-épi-pléiocarpamine **18** non deutérée a été identifiée. Ces résultats suggèrent que le proton C₁₆ de la (±)-16-épi-pléiocarpamine **18** est difficile d'accès, peut-être car il se trouve à l'intérieur de la cage formée par le squelette mavacurane. D'autre part, il semble que l'énolate formé ait tendance à se dégrader.

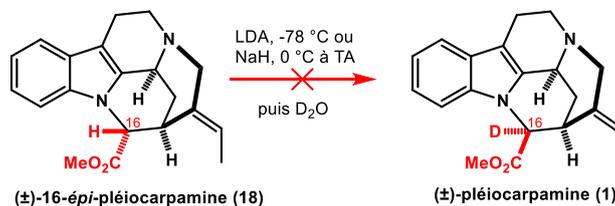


Schéma 219 Tentatives précédentes d'épimérisation de la 16-épi-pléiocarpamine **18**

Afin de pallier au problème de dégradation et aux difficultés de déprotonation de la (±)-16-épi-pléiocarpamine **18** lors de l'étape d'épimérisation, nous avons envisagé l'utilisation d'autres substrats afin d'épimériser le carbone C₁₆. Dans un premier temps, quelques essais de déprotonation ont été réalisés sur le produit (±)-**311** résultant de l'addition 1,4. Différentes bases ont été utilisées tels que le LiHMDS, l'hydrure de sodium avant l'étape d'hydrolyse à l'eau ou à l'eau lourde pour effectuer l'épimérisation dans des conditions cinétiques (**Schéma 220**). Des conditions thermodynamiques ont également été envisagées avec le *tert*-butylate de potassium dans le *tert*-butanol. Cependant, ces différents essais ont conduit à un mélange complexe de composés. Il semblerait que la déprotonation du produit d'addition de Michael (±)-**311** ne conduit qu'à une décomposition de ce dernier.

Chapitre 3 – Vers la synthèse totale des mavacuranes

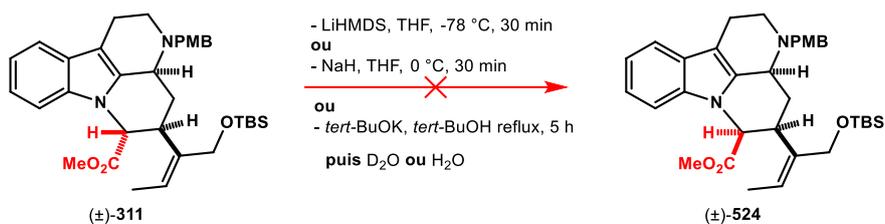


Schéma 220 Tentatives d'épimérisation du produit d'addition 1,4 (±)-311

D'autres tentatives d'épimérisation ont ensuite été réalisées sur l'ammonium (±)-315 à l'aide d'hydrure de sodium ou de LDA (Schéma 221). Cependant, là encore, seul le substrat de départ est observé parmi un grand nombre de produits de décomposition.

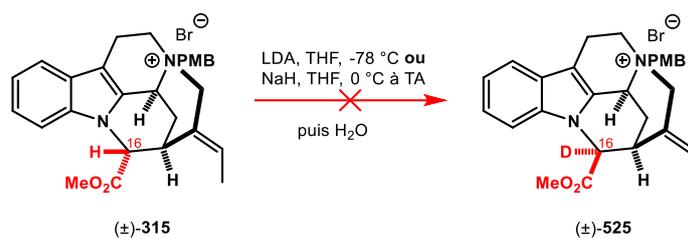


Schéma 221 Tentatives d'épimérisation de l'ammonium (±)-315

Malgré plusieurs tentatives sur différents substrats, les essais d'épimérisation du carbone C₁₆ n'ont conduit qu'à des mélanges complexes de produits de dégradation.

V. Conclusion

La stratégie de fermeture finale du cycle D avec la formation de la liaison N₄-C₂₁ nous a permis d'accéder à plusieurs alcaloïdes de la famille des mavecures. En effet, une voie de synthèse possédant la N₄-méthyl amine a été développée afin d'accéder à la (±)-taberdivarine H **24**. Pour cela, le produit résultant de l'addition 1,4 (±)-**434** est engagé dans une étape de déprotection de l'éther silylé suivie d'une chloration pour conduire au chlorure d'allyle (±)-**456** (Schéma 222). La fermeture finale du cycle D est permise *via* une substitution nucléophile intramoléculaire conduisant à l'ammonium (±)-**441**. Enfin, une étape de saponification est nécessaire afin d'obtenir la taberdivarine H, en 10 étapes.

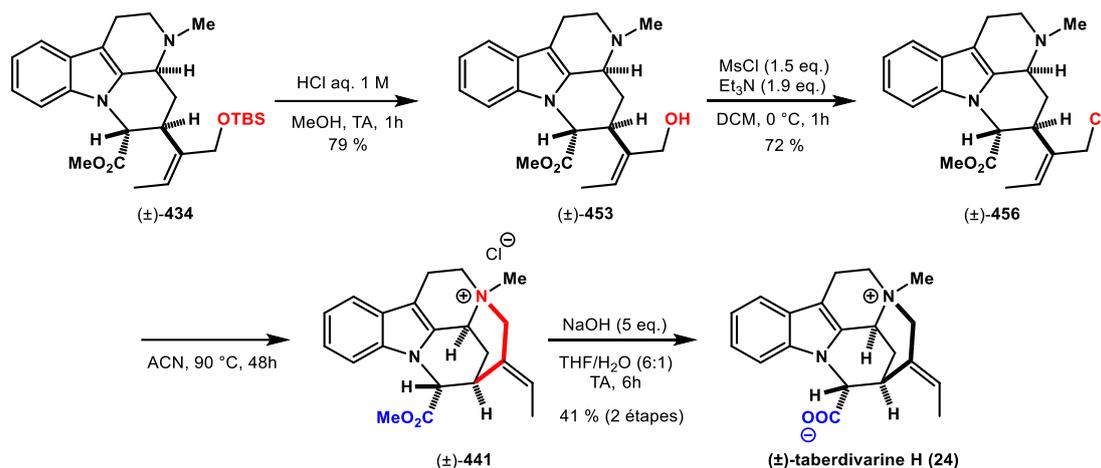


Schéma 222 Synthèse totale de la (±)-taberdivarine H **24**

Nous avons envisagé d'accéder à la (±)-C-mavecure **5** à partir de l'intermédiaire ammonium (±)-**441** *via* la réduction de l'ester méthylique. Cependant, bien que différents réducteurs aient été utilisés, aucune des tentatives n'a permis d'isoler la (±)-C-mavecure **5** (Schéma 223).

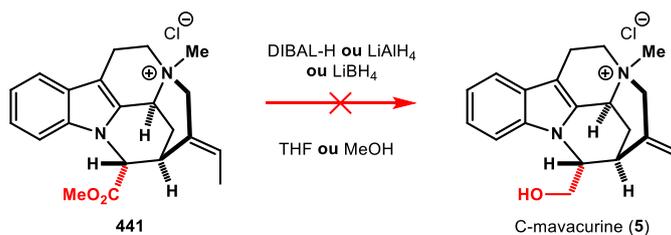


Schéma 223 Tentatives non concluantes de réduction pour accéder à la (±)-C-mavecure **5**

Parallèlement à la synthèse de la (±)-taberdivarine H **24**, nous avons entrepris la synthèse totale de la (±)-16-*épi*-pléiocarpamine **18**, de la (±)-normavecure **16** et de la (±)-C-mavecure **5**. Pour cela, le produit d'addition 1,4 (±)-**311** est engagé dans une étape de bromation afin d'obtenir le bromure d'allyle (±)-**314** (Schéma 224). Le squelette pentacyclique est formé par substitution nucléophile à partir du produit bromé (±)-**314**. Une étape de coupure du groupement *para*-méthoxybenzyle est nécessaire afin d'obtenir la (±)-16-*épi*-pléiocarpamine **18**, en 9 étapes. La réduction de l'ester méthylique de cette dernière permet d'accéder à la (±)-normavecure **16** qui, après méthylation de l'azote N₄ conduit à la (±)-C-mavecure **5**. Ces deux mavecures sont obtenus en 10 et 11 étapes respectivement.

Chapitre 3 – Vers la synthèse totale des mavacuranes

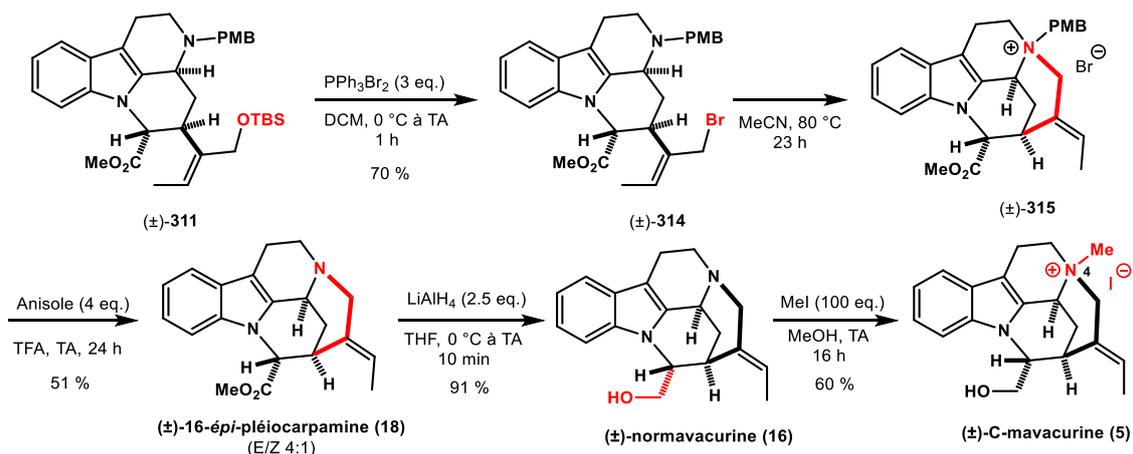


Schéma 224 Synthèse totale de la (±)-16-épi-pléiocarpamine **18**, de la (±)-normavacurine **16** et de la (±)-C-mavacurine **5**

Enfin, nous nous sommes intéressés à la dihydroxylation du noyau indolique pour obtenir la (±)-C-profluorocurine **11** et à la contraction de cycle dans l'objectif de former le motif spiro-oxindole de la (±)-C-fluorocurine **12**. La dihydroxylation de la (±)-C-mavacurine **5**, réalisée en présence d'acide *métachloroperbenzoïque* dans l'acétonitrile, a permis d'obtenir la (±)-C-profluorocurine **11** avec un rendement de 48 % (**Schéma 225**). Enfin, cette dernière a été engagée dans une étape de réarrangement pinacolique en milieu acide conduisant à la (±)-C-fluorocurine **12** avec un rendement de 43 %. Une analyse par diffraction des rayons X nous permet de confirmer la stéréochimie de la molécule.

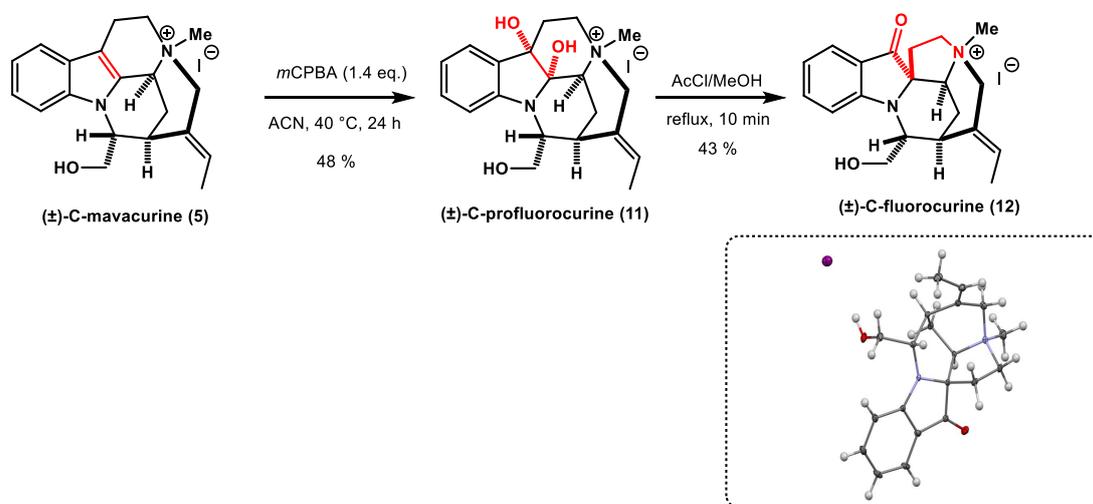


Schéma 225 Synthèse totale de la (±)-C-profluorocurine **11** et de la (±)-C-fluorocurine **12**

Cela représente la première synthèse totale de la (±)-C-profluorocurine **11** en 12 étapes, et de la (±)-C-fluorocurine **13** en 13 étapes.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Conclusion et perspectives

L'objectif premier de cette thèse était de réaliser la synthèse totale de plusieurs alcaloïdes indolomonoterpéniques de la famille des mavecuaranes *via* une fermeture finale du cycle D avec la formation de la liaison N₄-C₂₁ par substitution nucléophile intramoléculaire (**Schéma 226**). L'étape clé de cette stratégie est l'addition de Michael diastéréosélective d'un nucléophile vinylique sur des indolylacrylates tétracycliques. Ainsi, la (±)-16-épi-pléiocarpamine **18**, la (±)-normavacurine **16**, la (±)-C-mavacurine **5** et la (±)-taberdivarine H **24** ont été obtenues. Nous avons également réalisé la première synthèse totale de la (±)-C-profluorocurine **11** et de la (±)-C-fluorocurine **12**.

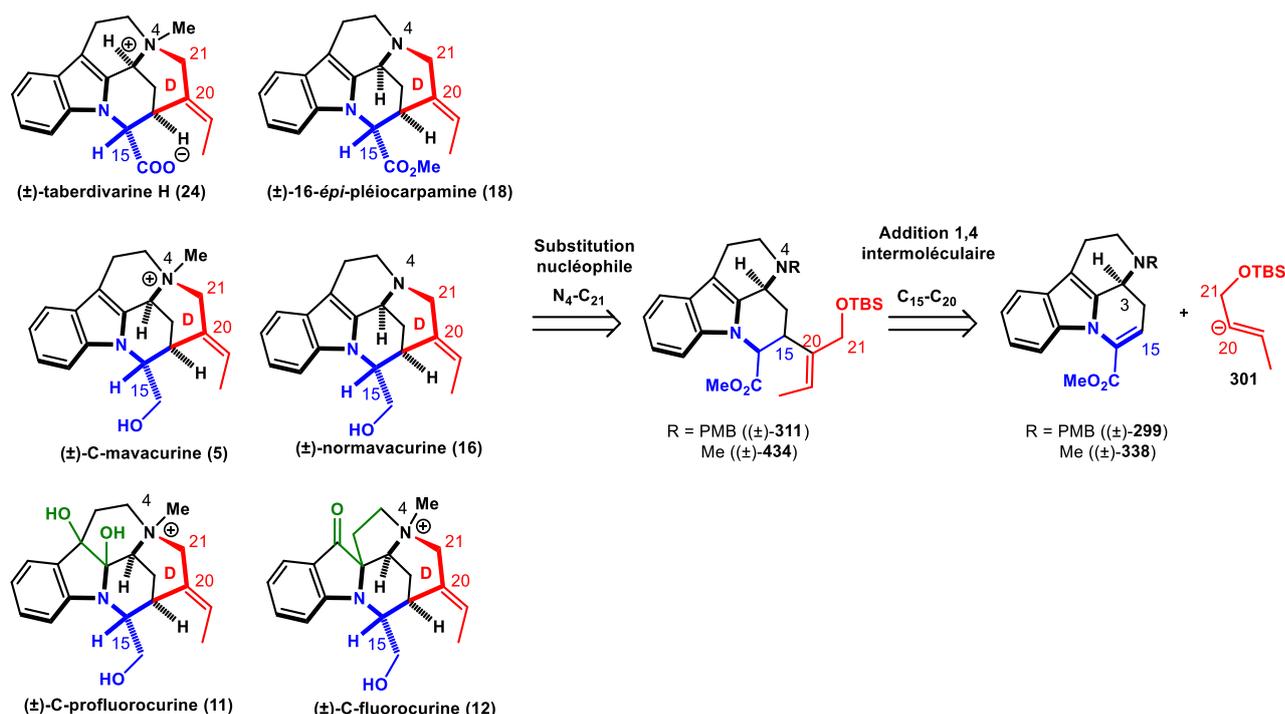


Schéma 226 Rétrosynthèse de plusieurs mavecuaranes via la fermeture finale du cycle D par substitution nucléophile intramoléculaire

Nous avons débuté la synthèse des mavecuaranes par la formation des indolylacrylates possédant une amine N₄-PMB ou N₄-méthylé. Pour cela, nous avons préparé l'aldéhyde **303** qui sera utilisé lors de la réaction de Pictet-Spengler. Ce dernier est obtenu en 3 étapes après une addition du réactif de Grignard, formé à partir du 4-bromobut-1-ène **274**, sur l'oxalate de diméthyle **275** suivie d'une protection du céto-ester **276** puis une ozonolyse (**Schéma 227**).

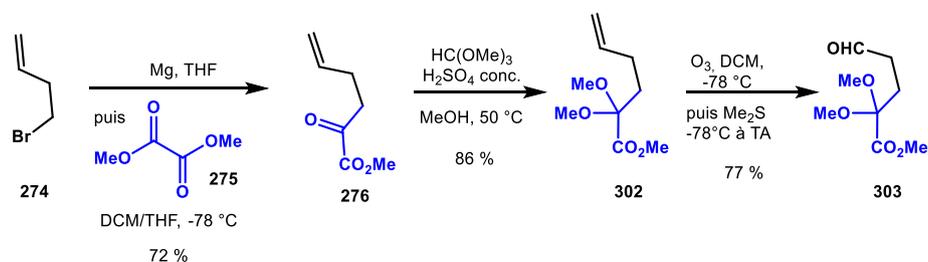


Schéma 227 Synthèse de l'aldéhyde **303**

Puis nous avons entamé la synthèse du tétracycle ABCE du squelette mavecuarane. La tryptamine est engagée dans une étape d'amination réductrice avec le 4-méthoxybenzaldéhyde pour

Conclusion et perspectives

former la tryptamine protégée par un groupement PMB **305** (Schéma 228). Cette dernière est ensuite engagée dans une réaction de Pictet-Spengler en présence de l'aldéhyde **303** précédemment synthétisé. Le cycle E du tétracycle est alors formé par déprotection du diméthylacétal suivie d'une cyclisation spontanée.

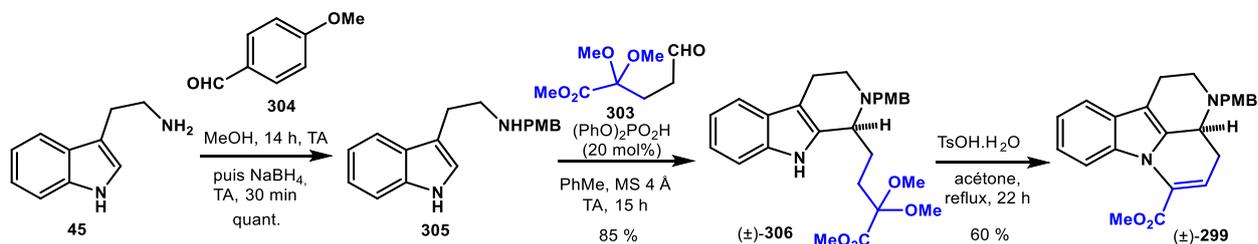


Schéma 228 Synthèse du 2-indolylacrylate *N*-PMB (±)-299

La synthèse du 2-indolylacrylate *N*-méthylé est similaire à celle présentée pour l'indolylacrylate *N*-PMB (±)-299. L'amine primaire de la tryptamine **45** est méthylée en 2 étapes avant d'être engagée dans une réaction de Pictet-Spengler suivie d'une déprotection du diméthylacétal pour conduire au tétracycle (±)-338 (Schéma 229).

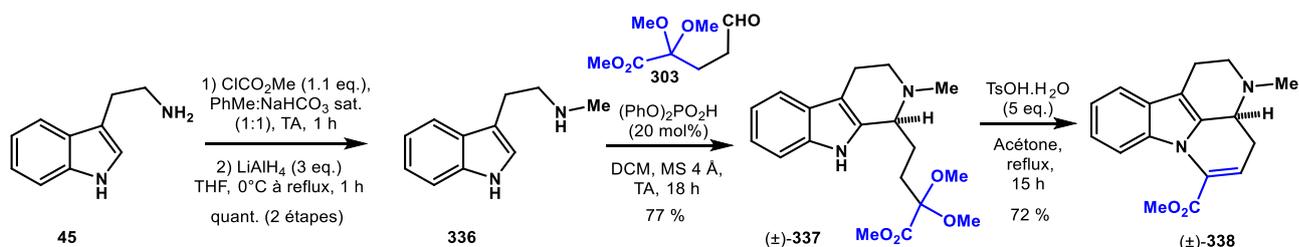


Schéma 229 Synthèse du 2-indolylacrylate *N*-méthylé (±)-338

Les premières études synthétiques menées par l'équipe d'accueil ont permis de mettre en évidence la formation du squelette pentacyclique des mavacurananes *via* une étape d'addition 1,4 intermoléculaire suivie d'une substitution nucléophile. Un des objectifs de la thèse consistait, dans un premier temps, à optimiser les conditions de l'addition 1,4. Pour cela, différentes additions conjuguées catalysées par des métaux tels que le rhodium, le palladium ou encore le nickel, ont été testées, sans succès (Schéma 230). De même pour l'addition d'un cuprate où là encore, le produit d'addition 1,4 n'a pas été observé.

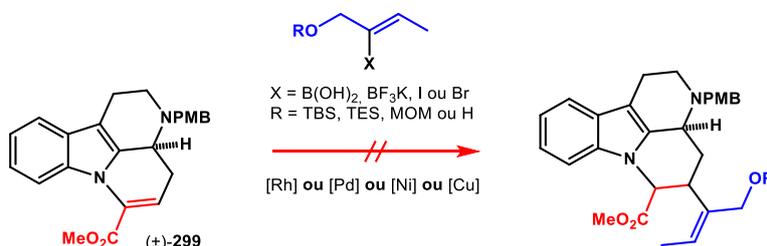


Schéma 230 Tentatives d'additions conjuguées infructueuses

Conclusion et perspectives

Finalement, après ces échecs d'additions conjuguées en présence de métaux, nous nous sommes intéressés à la génération du vinyllithium par un échange iode/lithium. Contrairement aux conditions initiales où le vinyllithium est généré à $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, nous avons remarqué qu'en augmentant la température de formation de l'organolithien à $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$, le rendement de la réaction est amélioré et passe de 20 % initialement à 50 % (**Schéma 231**).

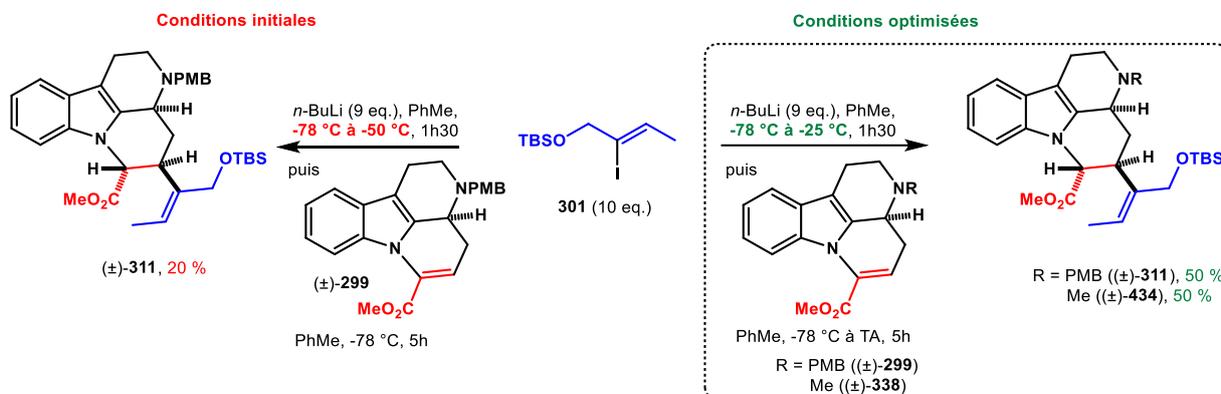


Schéma 231 Optimisation de la génération du vinyllithium pour l'addition 1,4

L'amélioration de ces conditions d'addition de Michael nous a permis d'avancer la synthèse totale des mavacuranes et ainsi d'accéder à la (\pm)-16-épi-pléiocarpamine **18** après une étape de bromation et de substitution nucléophile intramoléculaire suivie d'une étape de coupure du groupement PMB (**Schéma 232**). La réduction de la (\pm)-16-épi-pléiocarpamine **18** conduit à la (\pm)-normavacurine **16** qui, après méthylation de l'azote N_4 permet d'accéder à la (\pm)-C-mavacurine **5**.

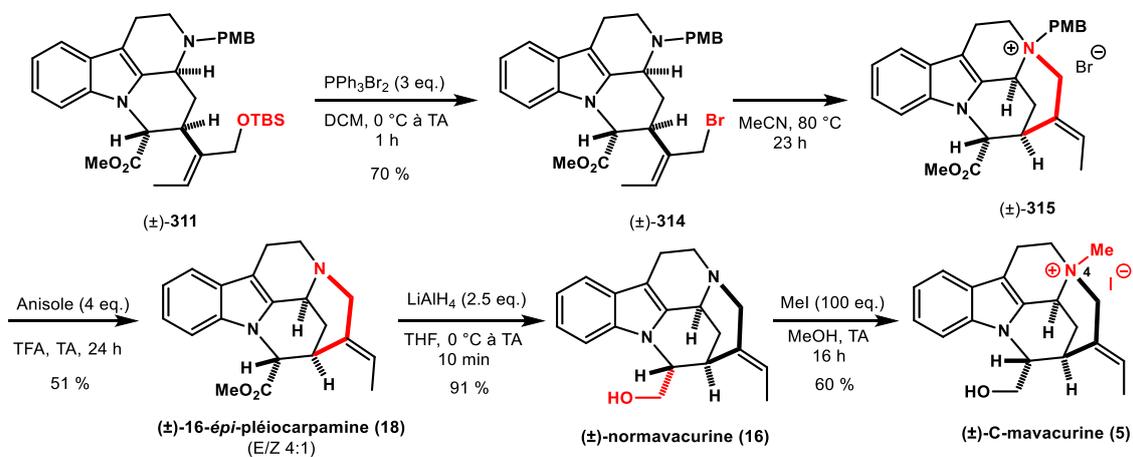


Schéma 232 Synthèse totale de la 16-épi-pléiocarpamine, de la normavacurine et de la C-mavacurine

L'obtention de la (\pm)-C-mavacurine **5** nous a permis de réaliser la première synthèse totale de la (\pm)-C-profluorocurine **11** via une étape de dihydroxylation du noyau indolique, en présence d'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque dans l'acétonitrile (**Schéma 233**). Puis, un réarrangement pinacolique en milieu acide nous a permis de former le motif spiroindolénine de la (\pm)-C-fluorocurine **12**.

Conclusion et perspectives

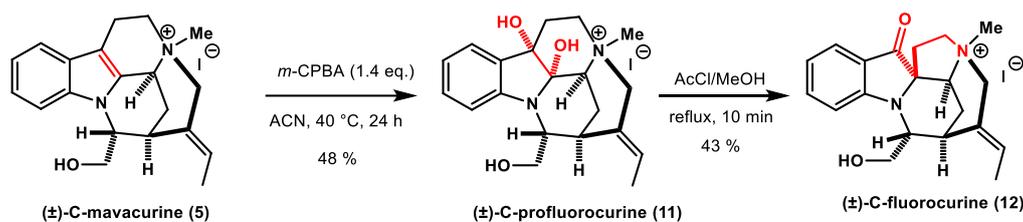


Schéma 233 Première synthèse totale de la (\pm) -C-profluorocurine et de la (\pm) -C-fluorocurine

Parallèlement à la synthèse de la (\pm) -16-épi-pléiocarpamine *via* l'indolylacrylate dont l'amine N_4 est substituée par un groupement PMB, nous avons développé une seconde voie de synthèse où un groupement méthyle remplace le PMB. Cette seconde voie de synthèse peut permettre d'accéder plus rapidement à la (\pm) -C-mavacurine **5** et à la (\pm) -taberdivarine **H 24** ainsi qu'aux autres mavacuranes portant le *N*-méthyl ammonium en N_4 . Le squelette pentacyclique est obtenu suivant la même stratégie. L'addition 1,4 de l'iodure de vinyle conduit au produit (\pm) -**434** qui après déprotection de l'éther silylé en milieu acide puis une étape de chloration permet d'accéder au chlorure allylique (\pm) -**456** (Schéma 234). Une étape de bromation de l'éther silylé a été envisagée, cependant le bromure allylique n'était pas stable et seuls des produits de dégradation avaient été observés. Le chlorure allylique (\pm) -**456** est ensuite engagé dans une étape de substitution nucléophile intramoléculaire afin de former le cycle D de l'ammonium (\pm) -**441**. Ce dernier, après une étape de saponification, en présence d'hydroxyde de sodium, conduit à la (\pm) -taberdivarine **H 24**. Il a également été envisagé d'accéder à la (\pm) -C-mavacurine **5** après réduction de l'ester méthylique présent sur l'ammonium (\pm) -**441**. Malheureusement, après plusieurs tentatives de réduction, nous n'avons pas pu obtenir la (\pm) -C-mavacurine **5**. Il serait toutefois pertinent d'essayer d'autres conditions de réduction afin d'accéder à la (\pm) -C-mavacurine **5** par cette voie de synthèse.

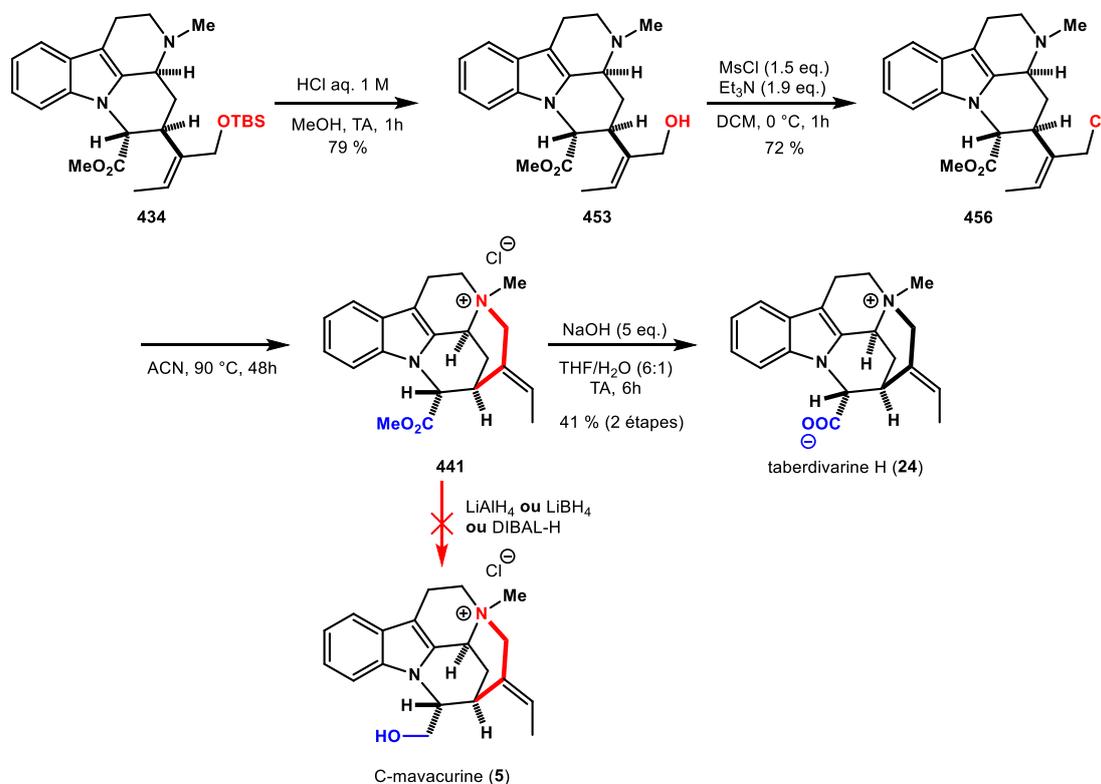


Schéma 234 Synthèse totale de la (\pm) -taberdivarine **H** et tentative de réduction pour accéder à la (\pm) -C-mavacurine

Conclusion et perspectives

Un autre objectif de la thèse concernait la synthèse de la pléiocarpamine **1**. Bien que plusieurs tentatives d'épimérisation de la (\pm)-16-*épi*-pléiocarpamine **18** aient été conduites par l'équipe d'accueil, aucune n'a permis d'observer et isoler la (\pm)-pléiocarpamine **1** et seuls des produits de dégradation avaient été observés. Nous avons donc envisagé cette étape d'épimérisation sur différents substrats, notamment sur le produit d'addition 1,4 (\pm)-**311** et sur l'ammonium (\pm)-**315** (Schéma 235). Malheureusement, aucune de ces nouvelles tentatives n'a permis d'observer un changement de configuration du carbone C₁₆ dans l'objectif d'obtenir la (\pm)-pléiocarpamine **1**. Une étude plus approfondie de l'épimérisation en C₁₆ serait nécessaire afin d'accéder à la pléiocarpamine qui est une molécule clé pour accéder aux bis-indoles naturels dérivés des mavacuranes.

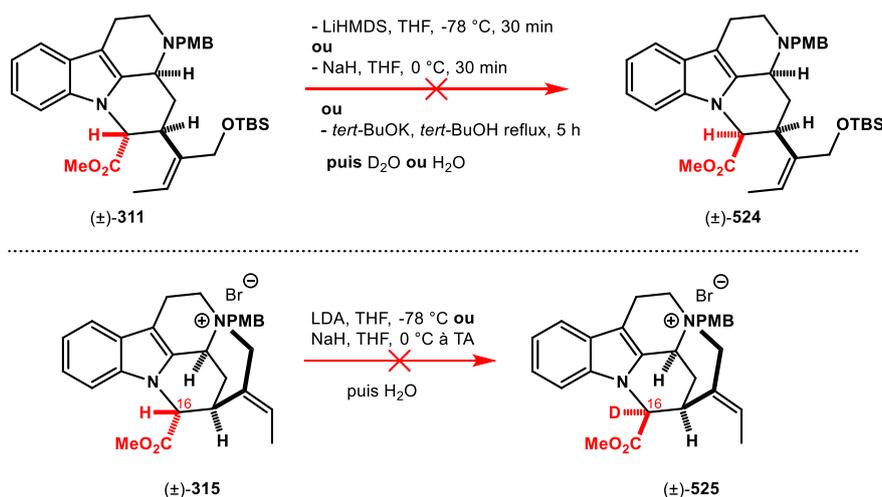


Schéma 235 Tentatives d'épimérisation du produit d'addition 1,4 (\pm)-**311** et de l'ammonium (\pm)-**315**

L'étude d'une synthèse énantiosélective de la 16-*épi*-pléiocarpamine **18** avait été entamée par l'équipe d'accueil où la réaction de Pictet-Spengler énantiosélective avait permis la formation du tricycle (\pm)-**299** avec un excès énantiomérique de 86 %. Cependant, une érosion de cet excès énantiomérique avait été observée lors de l'étape d'hydrolyse du diméthylacétal par chauffage en milieu acide où l'excès avait chuté à 69 %. Afin de pallier à ce problème d'érosion de l'excès énantiomérique, nous avons envisagé une étape de Pictet-Spengler avec le céto-ester libre, sans succès (Schéma 236). Des conditions d'hydrolyse plus douces ont également été testées mais là encore, en vain.

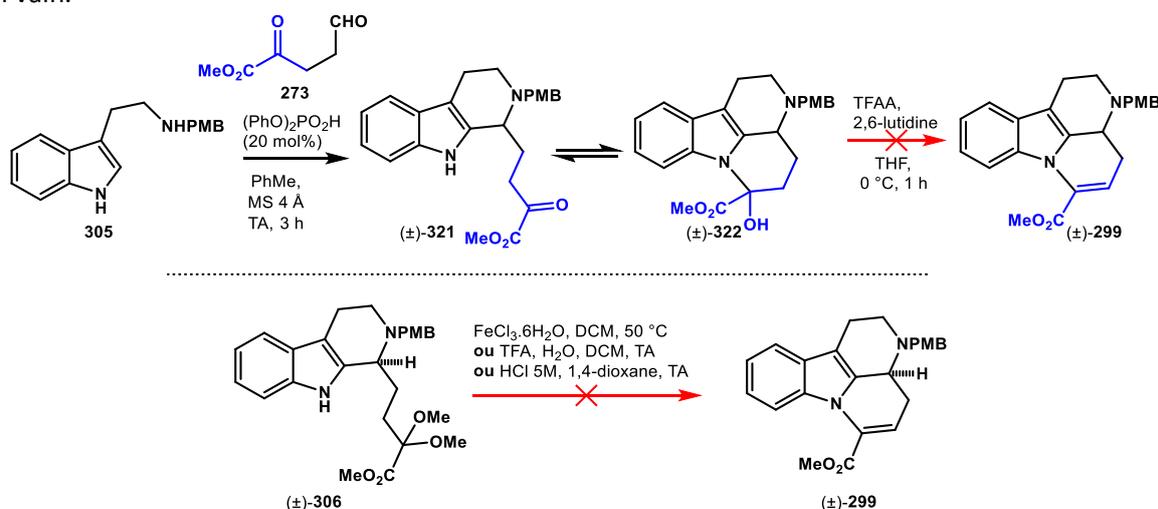


Schéma 236 Réaction de Pictet-Spengler avec le céto-ester **273** et tentatives d'hydrolyse en conditions douces

Conclusion et perspectives

Pour contourner ce problème d'érosion de l'excès énantiomérique lors de l'étape d'hydrolyse du diméthylacétal, il serait envisageable de remplacer ce diméthylacétal par un thioacétal. En effet, l'étape d'hydrolyse de ce dernier pourrait être effectué par oxydation ou méthylation du soufre, ce qui pourrait nous permettre d'éviter le problème d'érosion de l'excès énantiomérique (**Schéma 237**).

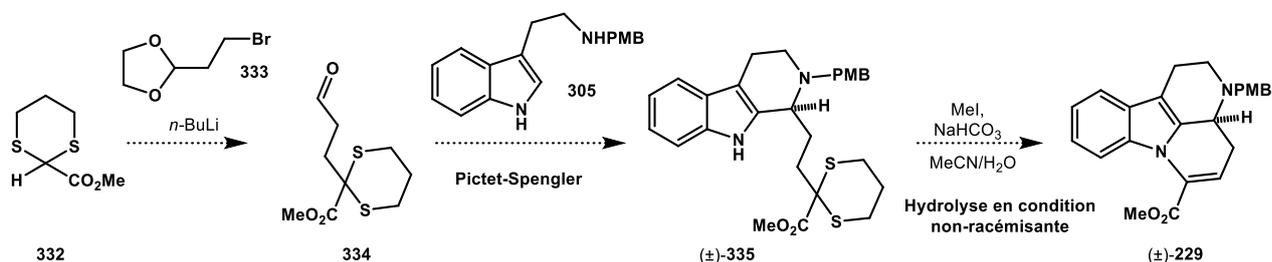


Schéma 237 Synthèse de l'indolylacrylate via la déprotection d'un thioacétal

Enfin, nous pourrions accéder à une sous-famille des mavecures, les talbotines, à partir du produit d'addition 1,4 (**Schéma 238**).

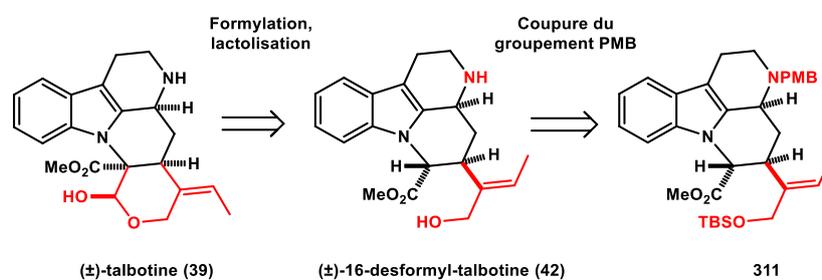


Schéma 238 Rétrosynthèse envisagée pour accéder aux talbotines

Une étape de coupure du groupement PMB permettrait la formation d'un des membres de cette famille. Plusieurs conditions opératoires ont été testées afin d'effectuer la coupure du *para*-méthoxybenzyle, sans succès (**Schéma 239**). Il serait alors envisageable de tester d'autres conditions de coupure du PMB ou bien de trouver des conditions de déméthylation de l'azote N₄ afin d'accéder aux talbotines.

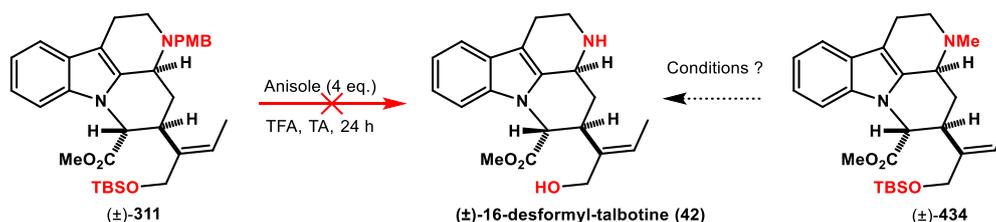


Schéma 239 Tentative de coupure du groupement PMB, déméthylation possible pour accéder aux talbotines

EXPERIMENTAL SECTION

Experimental section

I. General Information

All reactions were performed using oven-dried (> 100°C) round-bottomed flasks unless otherwise stated. When appropriate, reactions were carried out under an inert atmosphere of argon with dry solvents, unless otherwise stated. Tetrahydrofuran (THF) was distilled under argon over sodium-benzophenone. Dry acetonitrile (MeCN) was obtained by filtration through drying column on a Glass Technology system. Dichloromethane (CH₂Cl₂), toluene (PhMe), triethylamine (NEt₃) and 2,6-lutidine were distilled under argon over CaH₂. 4 Å molecular sieve was activated by heating with heat gun under high vacuum. *n*-BuLi solutions were titrated with 2,2-diphenylacetic acid prior to use. Other reagent-grade chemicals and solvents were obtained from commercial suppliers and were used as received.

Reactions were monitored with analytical thin-layer chromatography (TLC) on silica gel 60 F254 plates and visualized under UV (254 nm) and/or by staining with KMnO₄ solution or phosphomolybdic acid hydrate solution (6%) in EtOH followed by heating.

Purifications were performed by column chromatography, using Macherey-Nagel Silica 60 0.063-0.2 mm, Macherey-Nagel Silica 60 M 0.04-0.063 mm or Merck LiChroprep RP-18 25-40 μm, or by preparative TLC using Merck Silica gel 60 PF₂₅₄.

¹H NMR spectra were recorded on Bruker DRX300 (300 MHz), Bruker AM360 (360 MHz) and Bruker 400 (400 MHz) instruments at 295 K; chemical shifts (δ) are given in parts per million with respect to the residual protonated solvent (δ = 7.26 ppm for chloroform-*d*, δ = 3.31 ppm for methanol-*d*₄, δ = 2.05 ppm for acetone-*d*₆, δ = 4.79 ppm for D₂O), which served as an internal standard. ¹³C NMR spectra were recorded on Bruker AC250 (250 MHz), Bruker DRX300 (300 MHz), Bruker AM360 (360 MHz) and Bruker 400 (400 MHz) instruments, at 295 K; chemical shifts are expressed with respect to the deuterated solvent (δ = 77.16 ppm for chloroform-*d*, δ = 49.00 ppm for methanol-*d*₄, δ = 29.84 ppm for acetone-*d*₆). Coupling constant(s) in hertz (Hz) were measured from one-dimensional spectra and multiplicities were abbreviated as following: br (broad), s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet).

High resolution mass spectra (HRMS) were recorded using Electrospray Ionization (ESI) or Atmospheric-Pressure Chemical Ionization (APCI) method with a Bruker Daltonics MicroTOF-Q instrument.

UV measurements were carried out in a Varian carry 300-bio ultraviolet-vis spectrophotometer.

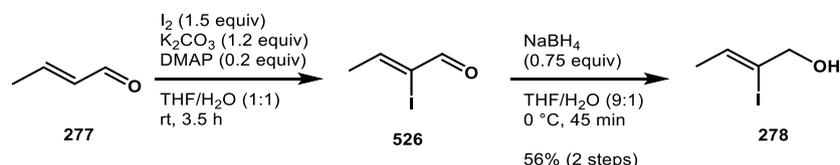
II. Experimental Procedures and Data for Compounds

1. Preparation of the 1,4 addition precursors

Compound 278.

IUPAC name: (Z)-2-iodobut-2-en-1-ol.

Compound **278** was prepared according to an adapted literature procedure.¹



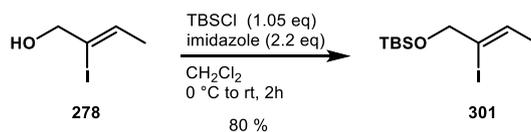
To a solution of crotonaldehyde (**277**) (8.29 mL, 100 mmol) in 1:1 THF/H₂O (500 mL) at rt was added successively K₂CO₃ (16.6 g, 120 mmol), I₂ (38.1 g, 150 mmol) and DMAP (2.44 g, 20 mmol). After 3.5 h at rt, the reaction mixture was diluted with EtOAc (250 mL) and washed successively with sat aq Na₂S₂O₃ (150 mL), 0.1 M HCl (150 mL) and sat brine (150 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude residue **526** was used in the next step without further purification.

Crude **526** was dissolved in 9:1 THF/H₂O (500 mL) and NaBH₄ (2.84 g, 75.0 mmol) was added portionwise over 45 min at 0 °C. The reaction mixture was quenched at 0 °C with H₂O (150 mL), allowed to warm to rt and extracted with EtOAc (3 x 150 mL). The combined organic layers were washed with sat brine (150 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by column chromatography (petroleum ether/EtOAc 9:1 to 7:3) to afford **278** (11.1 g, 56.1 mmol, 56% over 2 steps) as a yellow oil. Spectral data were consistent with those reported.¹

* ¹H NMR (360 MHz, chloroform-*d*): δ 5.98 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 1.80 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

Compound 301.

IUPAC name: (Z)-tert-butyl((2-iodobut-2-en-1-yl)oxy)dimethylsilane



To a stirred solution of **278** (8 g, 40.4 mmol) in CH₂Cl₂ (135 mL) at 0 °C were added imidazole (6.11 g, 88.9 mmol) and TBSCl (6.4 g, 42.4 mmol) successively. After 2h at rt, the reaction mixture was quenched with sat. aq. NH₄Cl. After dilution with H₂O (50 mL) and partitioning, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 60 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by column chromatography (petroleum ether 100 %) to yield **301** (10.14 g, 32.5 mmol, 80 %) as a colorless oil.

* **Physical state:** colorless oil.

* **Rf:** 0.50 (petroleum ether 100%).

* **HRMS (APCI⁺) m/z:** calculated for C₁₀H₂₂IOSi⁺ [M+H]⁺ 313.0479, found 313.0466.

* ¹H NMR (360 MHz, chloroform-*d*): δ 5.98 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 1.79 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.10 (s, 6H).

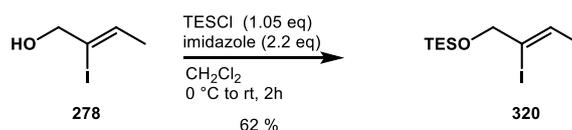
* ¹³C NMR (91 MHz, chloroform-*d*): 128.8, 109.0, 71.6, 26.0 (3C), 21.3, 18.5, -5.1 (2C).

¹ Wanner, M.J.; Boots, R. N. A.; Eradus, B.; De Gelder, R.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2579-2581.

Experimental section

Compound 320.

IUPAC name: (Z)-triethyl((2-iodobut-2-en-1-yl)oxy)silane



To a stirred solution of **278** (2 g, 10.1 mmol) in CH_2Cl_2 (33.7 mL) at 0°C were added imidazole (1.51 g, 22.2 mmol) and TESCl (1.77 mL, 10.6 mmol) successively. After 2h at rt, the reaction mixture was quenched with sat aq NH_4Cl . After dilution with H_2O (10 mL) and partitioning, the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by column chromatography (petroleum ether 100 %) to yield **320** (1.98 g, 6.3 mmol, 62 %) as a colorless oil.

* **Physical state:** colorless oil.

* **Rf:** 0.40 (petroleum ether 100%).

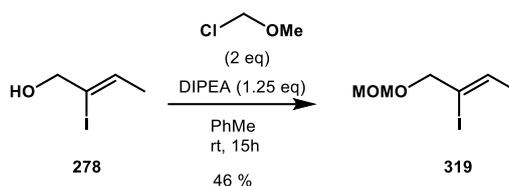
* **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, chloroform-*d*): δ 5.98 (qt, $J = 6.5$ Hz, 1.5 Hz, 1H), 4.26 (quintuplet, $J = 1.5$ Hz, 2H), 1.79 (dt, $J = 6.5$ Hz, 1.5 Hz, 3H), 0.98 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H), 0.63 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H).

* **$^{13}\text{C NMR}$** (90 MHz, chloroform-*d*): δ 129.1, 108.8, 71.4, 21.3, 6.9 (3C), 4.6 (3C).

Compound 319.

IUPAC name: (Z)-2-iodo-1-(methoxymethoxy)but-2-ene

Compound **319** was prepared according to an adapted literature procedure.²



278 was added to a solution of MOMCl (0.77 mL, 10.10 mmol) in PhMe (10 mL) followed by DIPEA (1.07 mL, 6.31 mmol). The reaction mixture was left stirring at rt overnight. After 15h, the reaction mixture was quenched with sat. aq. NH_4Cl (10 mL). Aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with sat. brine (20 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by column chromatography (petroleum ether/Et₂O 95:5) to yield **319** (510 mg, 2.11 mmol, 46 %) as a yellow oil.

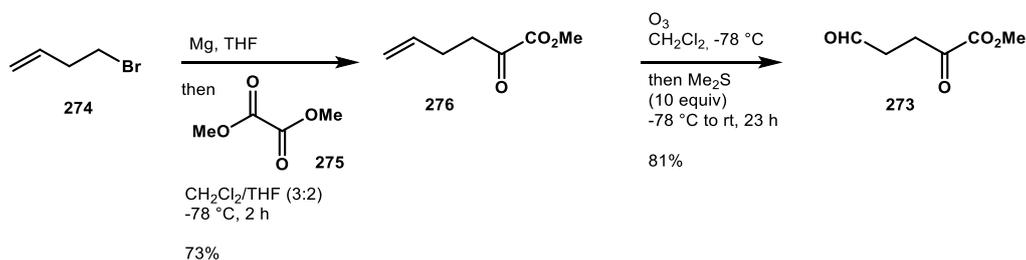
* **Physical state:** yellow oil.

* **Rf:** 0.55 (PE/Et₂O 9:1).

* **HRMS (ESI⁺/ESI⁻) m/z:** not detected

* **$^1\text{H NMR}$** (360 MHz, chloroform-*d*): δ 5.98 (q, $^3J = 6.6$ Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 1.79 (d, $^3J = 6.5$ Hz, 3H).

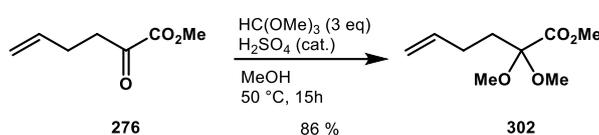
² M. A. Berliner, K. Belecki, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 23, 9618–9621.

Compound 273.**IUPAC name:** methyl 2,5-dioxopentanoate.Compound **273** was prepared according to an adapted literature procedure.³

Grinded Mg turnings (2.92 g, 120 mmol) in a flask were heated with a heat gun under high vacuum. The flask was allowed to warm to rt and refilled with argon. One bead of I_2 and THF (2.0 mL) were successively added. While stirring, few drops of neat 4-bromo-1-butene **274** were added. Some refluxing was observed. Then a solution of 4-bromo-1-butene **274** (4.87 mL, 48.0 mmol) in THF (46 mL) was added dropwise in order to maintain a gentle reflux. After complete addition, the reaction mixture was stirred at rt for 1 h. Then the freshly prepared Grignard reagent was added dropwise over 1 h *via* syringe pump to a solution of dimethyl oxalate **275** (4.72 g, 40.0 mmol) in 3:2 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF}$ (106 mL) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. After 2 h at $-78\text{ }^\circ\text{C}$, the reaction mixture was quenched with sat aq NH_4Cl (25 mL) and H_2O (25 mL). The mixture was allowed to warm to rt. The aqueous layer was extracted with Et_2O (3 x 75 mL). The combined organic layers were washed with sat brine (50 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo* ($40\text{ }^\circ\text{C}$, 100 mbar). The residue was purified by column chromatography (PE/ Et_2O 9:1 to 4:1) to yield **276** (4.18 g, 29.4 mmol, 73%) as a yellow oil.

276 (835 mg, 5.87 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (20 mL) and cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$. O_3 was bubbled into the stirred solution through a Pasteur pipet until the persistence of a blue colour. Then argon was bubbled into the solution for 10 min to remove excess O_3 . Me_2S (2.16 mL, 29.4 mmol) was added neat in one charge and the reaction mixture was allowed to warm to rt. After 15 h at rt, Me_2S (2.16 mL, 29.4 mmol) was added neat in one charge. After 8 h at rt, the solution was concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by column chromatography (PE/ Et_2O 2:3 to 0:1) to yield **273** (688 mg, 4.77 mmol, 81%) as a yellow oil. Spectral data were consistent with those reported.³

* $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, chloroform-*d*): δ 9.81 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.18-3.14 (m, 2H), 2.90-2.86 (m, 2H).

Compound 302.**IUPAC name:** methyl 2,2-dimethoxyhex-5-enoate

To a stirred solution of **276** (2.09 g, 14.7 mmol) in MeOH (4.6 mL) at rt was added trimethyl orthoformate (4.82 mL, 44.1 mmol) neat in one charge followed by conc. H_2SO_4 (100 μL) neat in one charge. After 15 h at $50\text{ }^\circ\text{C}$, the reaction mixture was allowed to cool to rt and was quenched with sat aq. NaHCO_3 (20 mL). The aqueous layer was extracted with Et_2O (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with sat brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo* to give **302** (2.38 g, 12.6 mmol, 86% yield) as a yellow oil.

* **Physical state:** yellow oil.

³ Wanner, M. J.; Ingemann, S.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 6, 1100-1106.

Experimental section

* **Rf**: 0.30 (petroleum ether/EtOAc 9:1).

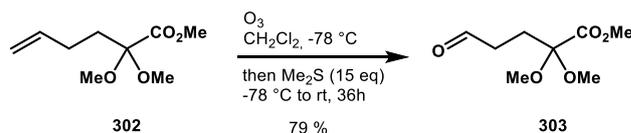
* **HRMS** (ESI⁺) *m/z*: calculated for C₉H₁₆O₄Na⁺ [M+Na]⁺ 211.0941, found 211.0936.

* **¹H NMR** (300 MHz, chloroform-*d*): δ 5.84-5.71 (m, 1H), 5.05-4.94 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.27 (s, 6H), 1.98-1.97 (m, 4H).

* **¹³C NMR** (75 MHz, chloroform-*d*): δ 169.6, 137.0, 115.1, 102.3, 52.6, 49.8 (2C), 32.7, 27.4.

Compound 303.

IUPAC name: methyl 2,2-dimethoxy-5-oxopentanoate



302 (1 g, 7.03 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (23.4 mL) and cooled to -78 °C. O₃ was bubbled into the stirred solution through a Pasteur pipet until the persistence of a blue color. Then argon was bubbled into the solution for 10 min to remove excess O₃. Me₂S (5 mL, 68.4 mmol) was added neat in one charge and the reaction mixture was allowed to warm to rt. After 15 h at rt, Me₂S (2.2 mL, 37.1 mmol) was added neat in one charge. After 24 h at rt, the solution was concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by column chromatography (PE/Et₂O 5/5) to yield **303** (0.807 g, 5.60 mmol, 79 %) as a yellow oil.

* **Physical state**: yellow oil.

* **Rf**: 0.21 (petroleum ether/Et₂O 1:1).

* **HRMS** (ESI⁺) *m/z*: calculated for C₈H₁₄O₅Na⁺ [M+Na]⁺ 213.0733, found 213.0724.

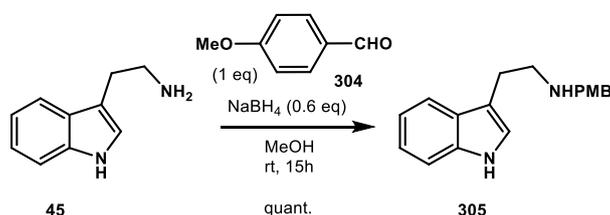
* **¹H NMR** (300 MHz, chloroform-*d*): δ 9.74 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.27 (s, 6H), 2.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H).

* **¹³C NMR** (91 MHz, chloroform-*d*): δ 200.3, 169.1, 101.6, 52.7, 50.0 (2C), 37.9, 25.8.

Compound 305.

IUPAC name: 2-(1H-indol-3-yl)-N-(4-methoxybenzyl)ethan-1-amine

Compound **305** was prepared according to an adapted literature procedure.⁴



To a stirred of tryptamine **45** (2.4 g, 15.0 mmol) in MeOH (62.5 mL) at rt was added *para*-methoxybenzaldehyde **304** (1.82 mL, 15.0 mmol). After 14 h at rt, NaBH₄ (340 mg, 9.0 mmol) was added in two portions and the reaction mixture was stirred at rt for 30 min. The solvent was removed *in vacuo* until approximately 15 mL remained. The reaction mixture was quenched with sat aq NaHCO₃ (30 mL). The aqueous layer was diluted with H₂O (30 mL) and extracted with EtOAc (100 mL). The organic layer was washed with 0.1 M aq NaOH (30 mL) and sat brine (30 mL), dried over Na₂SO₄,

⁴ D. B. C. Martin, C. D. Vanderwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3472–3473

Experimental section

filtered and concentrated *in vacuo* to afford **305** (4.21 g, 15.0 mmol, quant.) as a brown oil which solidified.

Spectral data were consistent with those previously reported.⁴

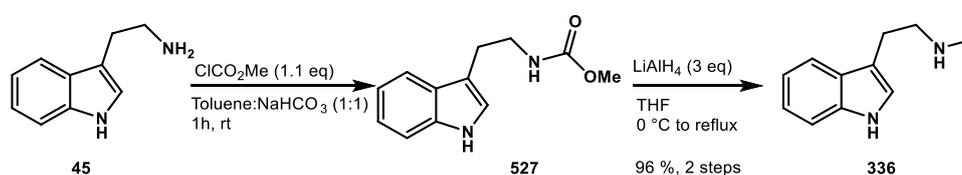
***Physical state:** brown solid.

* **Rf:** 0.19 (PE/EtOAc 7/3)

* **¹H NMR** (360 MHz, chloroform-*d*): δ 8.31 (bs, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22-7.18 (m, 3H), 7.12 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.01 (s, 4H), 1.69 (bs, 1H).

Compound 336.

Compound **336** was prepared according to an adapted literature procedure.⁵



To a stirred solution of tryptamine **45** (5 g, 31.2 mmol) in toluene: sat. aq. NaHCO_3 (1:1) (60 mL) was added methylchloroformate (2.7 mL, 34.3 mmol) dropwise at rt. After stirring for 1h at rt, the mixture was diluted with EtOAc and was washed with H_2O . Organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue **527** was engaged in the next step without purification.

LiAlH_4 (3.55 g, 93.6 mmol) was added to a stirred solution of crude **527** (6.81 g, 31.2 mmol) in dry THF (63 mL) at 0 °C. The mixture was heated under reflux for 1 h then was cooled to 0 °C and LiAlH_4 was hydrolysed by adding successively H_2O (10 mL), aq NaOH 15% (10 mL) and H_2O (3 x 10 mL). Aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo* to yield **336** (5.21 g, 29.9 mmol, 96% over 2 steps) which was engaged in the next step without further purification.

Data for 527:

IUPAC name: methyl (2-(1H-indol-3-yl)ethyl)carbamate

Spectral data were consistent with those reported.⁵

***Physical state:** light brown solid.

* **Rf:** 0.57 (EtOAc/PE 5:5) / 0.75 (DCM/MeOH 95:5)

* **HRMS** (ESI⁺) *m/z*: calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2^+$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺ 219.1128, found 219.1124.

(ESI⁺) *m/z*: calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{NaO}_2^+$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ 241.0947, found 241.0945.

* **¹H NMR** (300 MHz, chloroform-*d*) δ 8.13 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (dt, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.24-7.10 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.53 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.98 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H).

Data for 336:

IUPAC name: 2-(1H-indol-3-yl)-N-methylethan-1-amine

Spectral data were consistent with those reported.⁵

⁵ S. De, M. K. Das, S. Bhunia, and A. Bisai, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5922-5925

Experimental section

***Physical state:** beige solid

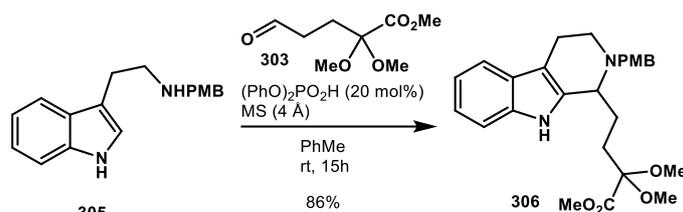
* **Rf:** 0.06 (DCM/MeOH 95:5)

* **HRMS (ESI⁺) *m/z*:** calculated for C₁₁H₁₅N₂⁺ [M+H]⁺ 175.1230, found 175.1221

* **¹H NMR** (360 MHz, chloroform-*d*) δ 8.39 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (dt, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.12 (dt, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H) 7.02 (s, 1H), 3.02-2.92 (m, 4H), 1.81 (s, 3H).

Compound 306.

IUPAC name: methyl 2,2-dimethoxy-4-(2-(4-methoxybenzyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-*b*]indol-1-yl)butanoate



To a stirred solution of **305** (1.74 g, 6.22 mmol) in PhMe (40 mL) at rt was added successively diphenylphosphate (310 mg, 1.24 mmol), 4 Å molecular sieve (6.8 g) and a solution of **303** (1.30 g, 6.84 mmol) in PhMe (12 mL). The reaction mixture was stirred for 15 h. After completion, it was filtered on Celite (EtOAc rinse) and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by column chromatography (petroleum ether/EtOAc 7:3) to yield (±)-**306** (2.44 g, 5.39 mmol, 86 %) as a beige solid.

***Physical state:** beige solid.

* **Rf:** 0.38 (petroleum ether/EtOAc 7:3).

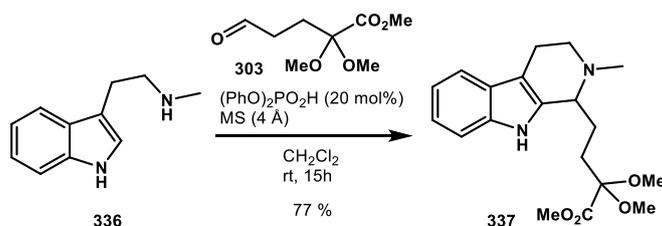
* **HRMS (ESI⁺) *m/z*:** calculated for C₂₆H₃₃N₂O₅⁺ [M+H]⁺ 453.2384, found 453.2364.

* **¹H NMR** (300 MHz, chloroform-*d*): δ 7.90 (br s, 1H), 7.50 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (td, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.09 (td, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.75-3.71 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.63-3.59 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.20-3.11 (m, 1H), 2.90-2.81 (m, 2H), 2.62-2.54 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.75-1.68 (m, 2H).

* **¹³C NMR** (75 MHz, chloroform-*d*): δ 170.0, 158.7, 136.0, 134.6, 131.6, 130.0 (2C), 127.3, 121.4, 119.2, 118.1, 113.7 (2C), 110.8, 108.3, 102.9, 56.7, 55.9, 55.3, 52.6, 50.1, 49.6, 44.8, 30.0, 27.8, 18.2.

Compound 337.

IUPAC name: methyl 2,2-dimethoxy-4-(2-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-*b*]indol-1-yl)butanoate



To a stirred solution of **336** (2.9 g, 16.7 mmol) in CH₂Cl₂ (100 mL) at rt was added successively diphenylphosphate (836 mg, 3.34 mmol), 4 Å molecular sieve (17 g) and a solution of **303** (3.5 g, 18.4 mmol) in CH₂Cl₂ (39 mL). The reaction mixture was stirred for 15 h. After completion, the reaction

Experimental section

mixture was filtered over Celite (EtOAc rinse) and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 98:2 to 96:4) to yield (±)-**337** (4.5 g, 13.0 mmol, 77 %) as a brown solid.

***Physical state:** brown solid.

* **Rf:** 0.26 (CH₂Cl₂/MeOH 96:4).

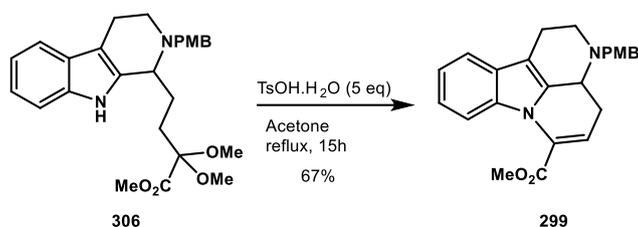
* **HRMS** (ESI⁺) *m/z*: calculated for C₁₉H₂₇N₂O₄⁺ [M]⁺ 347.1965, found 347.1960.

* **¹H NMR** (¹H NMR (360 MHz, chloroform-*d*) δ 8.58 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (m, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (td, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.09 (td, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 3.95 (br s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.01-2.94 (m, 1H), 2.85 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.23-2.11 (m, 2H), 2.03-1.82 (m, 3H).

* **¹³C NMR** (91 MHz, chloroform-*d*): δ 169.7, 136.3, 129.2, 126.7, 121.9, 119.5, 118.1, 111.1, 107.4, 102.3, 59.1, 52.8, 50.1 (2C), 48.7, 40.5, 29.4, 26.4, 18.2.

Compound 299.

IUPAC name: methyl 3-(4-methoxybenzyl)-2,3,3a,4-tetrahydro-1H-indolo[3,2,1-de][1,5]naphthyridine-6-carboxylate



To a stirred solution of (±)-**306** (2.57 g, 5.68 mmol) in dry acetone (57 mL) at rt was added TsOH.H₂O (5.40 g, 28.4 mmol) solid in one charge. The reaction mixture was heated at reflux for 15h (oil bath at 80 °C). The reaction mixture was allowed to cool to rt and carefully quenched with sat. aq. NaHCO₃ (40 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 40 mL). The combined organic layers were washed with sat. brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by column chromatography (petroleum ether/EtOAc 9/1 to 85/15) to give (±)-**299** (1.49 mg, 3.84 mmol, 67 %) as a yellow solid.

***Physical state:** yellow solid.

* **Rf:** 0.42 (petroleum ether/EtOAc 85:15).

* **HRMS** (ESI⁺) *m/z*: calculated for C₂₄H₂₅N₂O₃⁺ [M+H]⁺ 389.1860, found 389.1840.

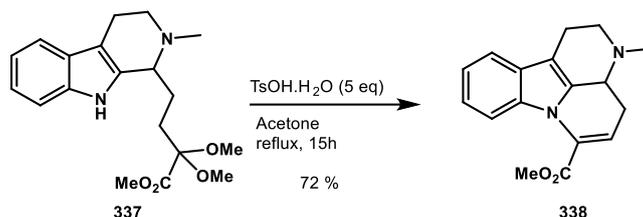
* **¹H NMR** (250 MHz, chloroform-*d*): δ 7.50 (dd, *J* = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.32-7.13 (m, 3H), 6.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.45 (dd, *J* = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.66 (dd, *J* = 12.4, 4.3, 1H), 3.41 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.22 (dd, *J* = 10.6, 4.7 Hz, 1H), 2.99-2.81 (m, 2H), 2.76- 2.56 (m, 2H), 2.32 (ddd, *J* = 15.8, 12.4, 2.7 Hz, 1H).

* **¹³C NMR** (63 MHz, chloroform-*d*): δ 163.7, 158.9, 135.6, 133.6, 131.0, 130.5, 130.2 (2C), 128.7, 122.2, 120.5, 120.0, 118.5, 113.9 (2C), 112.2, 110.1, 57.5, 55.4, 54.9, 52.6, 50.1, 27.6, 21.5.

Experimental section

Compound 338.

IUPAC name: methyl 3-methyl-2,3,3a,4-tetrahydro-1H-indolo[3,2,1-de][1,5]naphthyridine-6-carboxylate



To a stirred solution of (\pm)-**337** (479 mg, 1.38 mmol) in dry acetone (14 mL) at rt was added TsOH.H₂O (1.31 g, 6.9 mmol) solid in one charge. The reaction mixture was heated at reflux for 15h (oil bath at 80 °C). The reaction mixture was allowed to cool to rt and carefully quenched with sat. aq. NaHCO₃ (10 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with sat. brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 96:4) to give (\pm)-**338** (0.283 g, 1.00 mmol, 72 %) as a brown oil.

***Physical state:** brown oil.

* **Rf:** 0.31 (CH₂Cl₂/MeOH 96:4)

* **HRMS** (ESI⁺) *m/z*: calculated for C₁₇H₁₉N₂O₂⁺ [M]⁺ 283.1441, found 283.1436

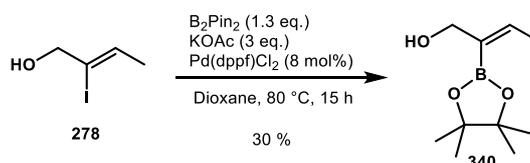
* **¹H NMR** (360 MHz, chloroform-*d*) δ 7.47 (dd, *J* = 7.1, 1.5 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 7.1, 1.5 Hz, 1H), 7.19-7.09 (m, 2H), 6.38 (dd, *J* = 7.7, 2.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.19-3.14 (m, 1H), 3.03-2.95 (m, 1H), 2.83-2.70 (m, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.17 (ddd, *J* = 15.0, 12.2, 2.8 Hz, 1H).

* **¹³C NMR** (91 MHz, chloroform-*d*): δ 163.6, 135.4, 133.2, 130.8, 128.6, 122.1, 120.4, 119.7, 118.4, 112.2, 109.4, 56.7, 54.3, 52.5, 42.8, 27.3, 21.5.

2. Congugated Additions

Compound 340.

IUPAC name: (E)-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-2-en-1-ol



To a flask containing **278** (500 mg, 2.52 mmol), B₂Pin₂ (830 mg, 3.27 mmol), KOAc (741 mg, 7.56 mmol) and Pd(dppf)Cl₂ (60 mg, 0.218 mmol) and flushed with Ar, was added degassed dioxane. The reaction was left stirring at 80 °C overnight. The reaction was cooled to rt, filtered on a Celite pad and rinsed with Et₂O. Organic layer was washed with water and brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The crude residue was purified by colum chromatography (petroleum ether/Et₂O 7/3) to afford **340** (150 mg, 0.750 mmol) as a yellowish oil.

***Physical state:** yellowish oil.

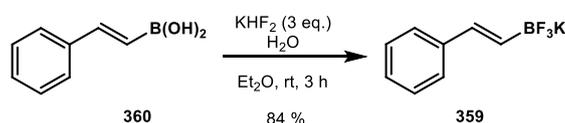
* **Rf:** 0.36 (PE/EtOAc 6/4)

* HRMS (APCI⁺) m/z: not detected.

* ¹H NMR (250 MHz, chloroform-d): δ 6.35 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.02 (s, 1H), 1.94 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.28 (s, 12H).

Compound 359.

IUPAC name: (E)-trifluoro(styryl)-l4-borane, potassium salt



To a solution of **360** (100 mg, 0.675 mmol) in Et₂O (1.4 mL) was added KHF₂ (158.5 mg, 2.03 mmol) followed by water (0.5 mL). The reaction was left stirring at rt for 3h. After completion, the reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the crude residue was dissolved in Acetone, filtered and concentrated to yield **359** (119 mg, 0.56 mmol, 84 %) as a white solid.

Spectral data were consistent with those reported.⁶

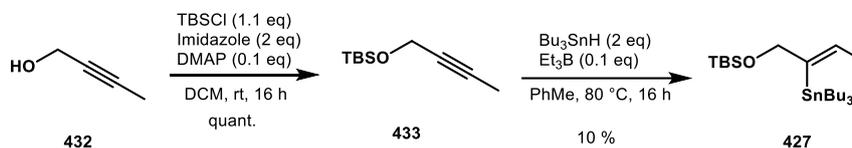
*Physical state: white solid

* ¹H NMR (250 MHz, acetone-d₆): δ 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 10.7, 17.6 Hz, 1H), 5.63 (dd, J = 1.3, 17.6 Hz, 1H), 5.01 (dd, J = 1.4, 11 Hz, 1H)

* ¹⁹F NMR (235 MHz, acetone-d₆): δ -142.7

Compound 427.

IUPAC name: (Z)-tert-butyl dimethyl((2-(tributylstannyl)but-2-en-1-yl)oxy)silane



To a solution of TBSCl (2.2 g, 14.63 mmol), imidazole (1.82 g, 26.6 mmol) and DMAP (0.162 g, 1.33 mmol) in dry DCM (27 mL) was added propargylic alcohol **432** (1 mL, 13.3 mmol) dropwise at rt. The reaction was left stirring at rt for 16 h. After completion, the reaction was quenched with sat aq NH₄Cl. Aqueous layer was extracted with DCM. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to afford **433** (2.45 g, 13.3 mmol, 100 %) as a colorless oil.

To a solution of the protected alcohol **433** (250 mg, 1.35 mmol) in PhMe (2.7 mL) in open air, were added Et₃B (13 mg, 0.135 mmol) and Bu₃SnH (0.73 mL, 2.71 mmol), after which the tube was sealed. The reaction was left stirring at 80 °C for 16 h. The solvent was removed *in vacuo*. The crude residue was purified by column chromatography (petroleum ether, 100 %) to yield **427** (63 mg, 0.13 mmol, 10 %) as a colorless oil.

Data for 433:

Spectral data were consistent with those reported.⁷

*Physical state: colorless oil.

* Rf: 0.91 (PE/Et₂O 9:1).

⁶ C. Zhou, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10, 3950-3956

⁷ M. J. Hesse, C. P. Butts, C. L. Willis, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 12444-12448

Experimental section

* $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, chloroform-*d*): δ 4.27 (q, $J = 2.4$ Hz, 2H), 1.83 (t, $J = 2.3$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.10 (s, 6H).

Data for 427:

Spectral data were consistent with those reported.⁸

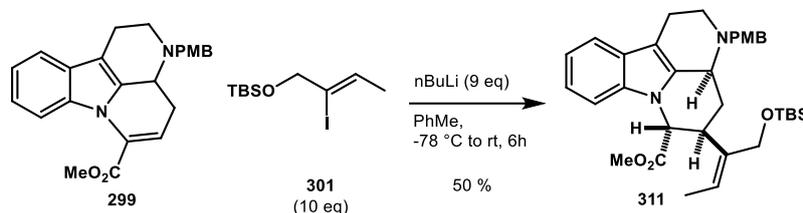
* **Physical state:** colorless oil.

* **Rf:** 0.6 (PE 100%).

* $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, chloroform-*d*): δ 6.27 (qt, $J = 1.7, 6.7, 13.2$ Hz, 1H), 4.18 (t, $J = 1.6$ Hz, 2H), 1.72 (dt, $J = 1.5, 6.7$ Hz, 3H), 1.54-1.43 (m, 6H), 1.37-1.26 (m, 6H), 0.95-0.86 (m, 24H), 0.04 (s, 6H).

Compound 311.

IUPAC name: methyl (3*a*S,5*S*,6*R*)-5-((*E*)-1-((tert-butyldimethylsilyloxy)but-2-en-2-yl)-3-(4-methoxybenzyl)-2,3,3*a*,4,5,6-hexahydro-1*H*-indolo[3,2,1-*de*][1,5]naphthyridine-6-carboxylate



To a stirred solution of **301** (4.44 g, 14.2 mmol) in PhMe (14 mL) at -78 °C (acetone/dry ice bath) was added *n*-BuLi (8.3 mL, 1.54 M in hexane, 12.7 mmol) dropwise. The reaction was warmed up to -25 °C and was left stirring at that temperature, in a cryostat, for 2 h (Note that the temperature must not be higher than -20 °C or the yield will decrease). After that time, the reaction was cooled to -78 °C and cannulated to a stirred solution of **299** (553 mg, 1.42 mmol) in PhMe (14 mL). The reaction mixture was slowly warmed to rt over 3 h and was left stirring at rt for 2 h. After that time, the reaction was quenched with sat aq NH_4Cl (20 mL). Aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with sat brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by column chromatography (petroleum ether/EtOAc 9:1) to yield (\pm)-**311** (411.2 mg, 0.715 mmol, 50 %) as a yellow/green oil and to recover (\pm)-**299** (133 mg, 0.34 mmol, 24 %).

* **Physical state:** yellow/green oil

* **Rf:** 0.36 (petroleum ether/EtOAc 9:1).

* **HRMS** (ESI⁺) *m/z*: calculated for $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}^+$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺ 575.3300, found 575.3271.

* $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, chloroform-*d*): δ 7.47 (dd, $J = 7.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.12 (td, $J = 7.0, 1.5$ Hz, 2H), 7.07 (dd, $J = 7.0, 1.5$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.79 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.26-4.15 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.72-3.65 (m, 1H), 3.55 (ddd, $J = 12.9, 10.4, 2.2$ Hz, 1H), 3.30 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.20 (dd, $J = 11.3, 5.4$ Hz, 1H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.70 (dd, $J = 15.6, 2.9$ Hz, 1H), 2.62-2.52 (m, 1H), 2.36 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 1.85 (ddd, $J = 12.9, 12.9, 11.7$ Hz, 1H), 1.70 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H).

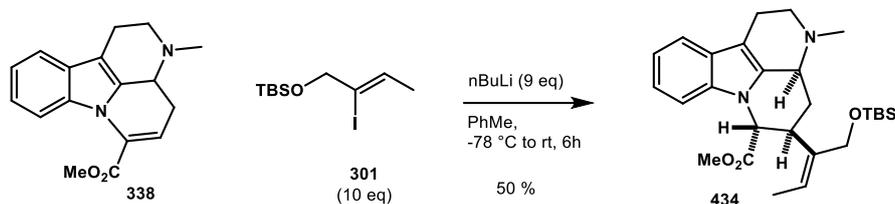
* $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, chloroform-*d*): δ 172.5, 158.9, 137.1, 136.6, 134.7, 130.9, 130.3 (2C), 128.1, 124.6, 121.5, 120.0, 118.6, 113.8 (2C), 109.4, 106.8, 65.3, 59.2, 58.8, 56.9, 55.4, 52.6, 50.1, 37.9, 31.8, 26.0 (3C), 21.6, 18.4, 13.3, -5.2 (2C).

⁸ M. S. Oderinde, H. N. Hunter, M. G. Organ, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10817-10820

Experimental section

Compound 434.

IUPAC name: methyl (3a*S*,5*S*,6*R*)-5-((*E*)-1-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)but-2-en-2-yl)-3-methyl-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1*H*-indolo[3,2,1-*de*][1,5]naphthyridine-6-carboxylate



To a stirred solution of **301** (4.2 g, 13.4 mmol) in PhMe (13.5 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (acetone/dry ice bath) was added *n*-BuLi (8.6 mL, 1.40 M in hexane, 12.1 mmol) dropwise. The reaction was warmed up to $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ and was left stirring at that temperature, in a cryostat, for 1H30 (Note that the temperature must not be higher than $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ or the yield will decrease). After that time, the reaction was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and cannulated to a stirred solution of **338** (463 mg, 1.34 mmol) in PhMe (13.5 mL). The reaction mixture was slowly warmed to rt over 3 h and was left stirring at rt for 2 h. After that time, the reaction was quenched with sat aq NH_4Cl (20 mL). Aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 15 mL). The combined organic layers were washed with sat brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by column chromatography (petroleum ether/EtOAc 4:6) to yield (\pm)-**434** (316 mg, 0.674 mmol, 50 %) as a brown oil.

***Physical state:** brown oil.

* **Rf:** 0.34 (EtOAc/petroleum ether 7:3).

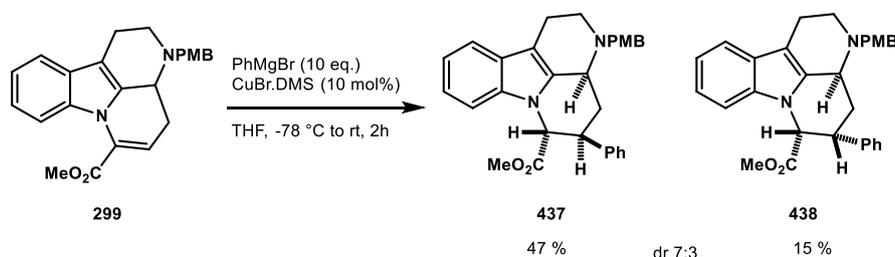
* **HRMS** (ESI⁺) *m/z*: calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}^+$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺ 469.2881, found 469.2869.

* **¹H NMR** (360 MHz, CDCl_3) δ 7.49-7.46 (m, 1H), 7.13-7.10 (m, 2H), 7.05-7.02 (m, 1H), 5.77 (qt, $J = 7.1, 1.2\text{ Hz}$, 1H), 4.83 (d, $J = 10.6\text{ Hz}$, 1H), 4.22 (dt, $J = 14.5, 1.4\text{ Hz}$, 1H), 4.15 (dt, $J = 14.5, 1.4\text{ Hz}$, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.50 (ddd, $J = 12.9, 10.6, 2.8\text{ Hz}$, 1H), 3.38 (d, $J = 12.5\text{ Hz}$, 1H), 3.18 (dd, $J = 10.3, 5.7\text{ Hz}$, 1H), 3.03-2.93 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.22 (ddd, $J = 12.5, 4.1, 2.8\text{ Hz}$, 1H), 1.72 (ddd, $J = 12.9, 12.5, 12.5\text{ Hz}$, 1H), 1.67 (dt, $J = 7.1, 1.2\text{ Hz}$, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.04 (d, $J = 7.4\text{ Hz}$, 6 H).

* **¹³C NMR** (91 MHz, chloroform-*d*): δ 172.4, 136.9, 136.3, 134.1, 127.9, 124.5, 121.4, 119.8, 118.5, 109.3, 106.1, 65.2, 60.1, 59.1, 54.3, 52.5, 42.1, 37.8, 31.3, 25.9 (3C), 21.4, 18.3, 13.2, -5.3 (2C).

Compound 437 and 438.

IUPAC name: methyl (3a*S*,5*S*)-3-(4-methoxybenzyl)-5-vinyl-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1*H*-indolo[3,2,1-*de*][1,5]naphthyridine-6-carboxylate



To a suspension of CuBr.DMS (2.7 mg, 0.013 mmol) in THF (5 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added phenylmagnesium bromide (1M, 1.28 mL) dropwise. The dry ice/acetone bath was replaced by an ice bath and the reaction mixture was left stirring at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 3 minutes. The reaction was recooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and a solution of **299** (50 mg, 0.128 mmol) in THF (2.5 mL) was added dropwise. The reaction was warmed to rt over 2h. The reaction was quenched with sat aq NH_4Cl . Aqueous layer was extracted

Experimental section

with EtOAc. Organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The crude residue was purified by preparative TLC (8:2 PE:EtOAc) to yield **437** (28.6 mg, 61.3 μmol, 47%) as brown oil and **438** (9.5 mg, 20.4 μmol, 15%) as a brown oil.

Data for 437:

***Physical state:** brown oil.

* **Rf:** 0.31 (PE/ EtOAc 85:15)

* **HRMS** (ESI⁺) *m/z*: calculated for C₃₀H₃₁N₂O₃⁺ [M]⁺ 467.2329, found 467.2308.

* **¹H NMR** (300 MHz, chloroform-d): δ 7.49-7.44 (m, 1H), 7.41-7.32 (m, 3H), 7.31-7.26 (m, 4H), 7.15-7.10 (m, 2H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.89-6.85 (m, 2H), 4.72 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (broad s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.54 (m, 1H), 3.28 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.21 (dd, *J* = 11.8, 5.4 Hz, 1H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.75-2.69 (m, 1H), 2.65-2.53 (m, 2H), 2.00 (q, *J* = 12.4 Hz, 1H).

* **¹³C NMR** (91 MHz, chloroform-d): δ 172.1, 158.8, 140.5, 137.1, 134.5, 130.6, 130.1, 129.0 (2C), 128.4, 128.2, 127.9, 127.6 (2C), 125.5, 121.6, 120.1, 118.6, 113.7, 109.5, 107.2, 63.3, 58.4, 56.8, 55.3, 52.5, 50.0, 45.1, 34.1, 21.5.

Data for 438:

***Physical state:** brown oil.

* **Rf:** 0.17 (PE/ EtOAc 85:15)

* **HRMS** (ESI⁺) *m/z*: calculated for C₃₀H₃₁N₂O₃⁺ [M]⁺ 467.2329, found 467.2313.

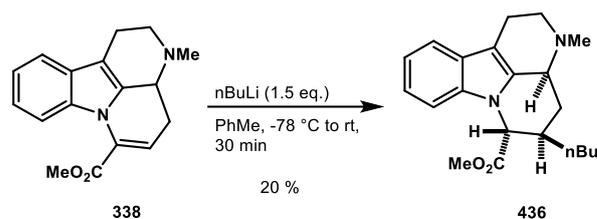
* **¹H NMR** (400 MHz, chloroform-d): δ 7.47-7.45 (m, 1H), 7.40-7.30 (m, 7H), 7.12-7.08 (m, 3H), 6.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.18 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.81-3.73 (m, 2H), 3.38 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.26 (s, 4H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.69 (broad d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 2.57 (broad t, *J* = 9.9 Hz, 1H), 2.49 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H).

* **¹³C NMR** (100 MHz, chloroform-d): δ 169.7, 158.8, 139.2, 137.1, 130.3 (2C), 128.7 (3C), 128.4, 128.1, 127.8 (3C), 121.4, 120.2, 118.5, 113.7 (2C), 109.2, 107.3, 60.8, 58.8, 56.2, 55.3, 51.6, 50.5, 42.5, 27.6, 21.1.

Compound 436.

IUPAC name: methyl (3aS,5R,6R)-5-butyl-3-methyl-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de][1,5]naphthyridine-6-carboxylate

Experimental section



To a solution of **338** (100 mg, 0.354 mmol) in toluene (7 mL) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ was added nBuLi (0.38 mL, 1.4 M) dropwise. After 10 minutes at $-78\text{ }^\circ\text{C}$, the cooling bath was removed and the reaction was left stirring at rt for 30 minutes. The reaction was recooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and was quenched with sat aq NH_4Cl . Aqueous layer was extracted with EtOAc. Organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The crude residue was purified by column chromatography (7:3 EtOAc/PE) to yield **436** (25 mg, 0.073 mmol, 20%) as a light green oil and to recover **338** (14.2 mg, 0.050 mmol, 14%).

***Physical state:** light green oil.

* **Rf:** 0.23 (EtOAc/PE 7:3)

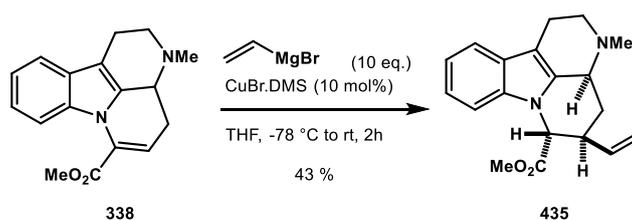
* **HRMS** (ESI⁺) *m/z*: calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2^+$ [M+H]⁺ 341.2223, found 341.2221.

* **¹H NMR** (360 MHz, chloroform-*d*): δ 7.48-7.46 (m, 1H), 7.16-7.05 (m, 3H), 4.38 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.30 (br d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.16 (dd, $J = 10.6, 5.6$ Hz, 1H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.78-2.70 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.40-2.33 (m, 1H), 2.31-2.23 (m, 1H), 1.74-1.55 (m, 1H), 1.50-1.29 (m, 5H), 1.18 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 0.95-0.90 (m, 3H).

* **¹³C NMR** (91 MHz, chloroform-*d*): δ 172.9, 136.9, 134.5, 128.1, 121.5, 120.0, 118.6, 109.3, 105.9, 61.4, 59.6, 54.4, 52.7, 42.1, 37.9, 32.7, 31.5, 28.7, 22.8, 21.5, 14.0.

Compound 435.

IUPAC name: methyl (3a*S*,5*S*,6*R*)-3-methyl-5-vinyl-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1*H*-indolo[3,2,1-*de*][1,5]naphthyridine-6-carboxylate



To a suspension of CuBr.DMS (6.7 mg, 0.033 mmol) in THF (12 mL) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ was added vinylmagnesium bromide (1M, 3.3 mL) dropwise. The dry ice/acetone bath was replaced by an ice bath and the reaction mixture was left stirring at $0\text{ }^\circ\text{C}$ for 3 minutes. The reaction was recooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and a solution of **338** (92 mg, 0.326 mmol) in THF (8 mL) was added dropwise. The reaction was warmed to rt over 2h. The reaction was quenched with sat aq NH_4Cl . Aqueous layer was extracted with EtOAc. Organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The crude residue was purified by column chromatography (7:3 EtOAc/PE) to yield **435** (43.6 mg, 0.140 mmol) as a brown oil.

***Physical state:** brown oil.

* **Rf:** 0.25 (EtOAc/PE 7:3)

Experimental section

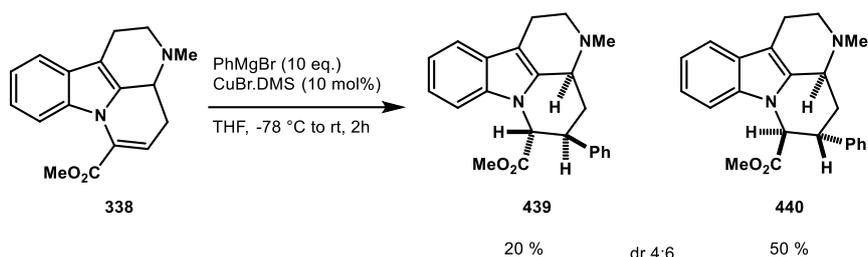
* **HRMS** (ESI⁺) *m/z*: calculated for C₁₉H₂₃N₂O₂⁺ [M]⁺ 311.1754, found 311.1749.

* **¹H NMR** (360 MHz, chloroform-d): δ 7.50-7.46 (m, 1H), 7.17-7.05 (m, 3H), 5.88 (ddd, *J* = 17.1, 10.1, 8.5 Hz, 1H), 5.28-5.20 (m, 2H), 4.39 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.38-3.34 (m, 1H), 3.20-3.15 (m, 1H), 3.03-9.93 (m, 2H), 2.79-2.69 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.33 (ddd, *J* = 12.1, 4.5, 3.0 Hz, 1H), 1.45 (q, *J* = 12.1 Hz, 1H).

* **¹³C NMR** (91 MHz, chloroform-d): δ 172.1, 137.2, 134.2, 128.2, 121.6, 120.1, 118.6, 117.7, 109.5, 106.5, 61.3, 59.4, 54.5, 52.6, 43.3, 42.3, 32.8, 21.5.

Compound 439 and 440.

IUPAC name: methyl (3*a*S,5*S*)-3-(4-methoxybenzyl)-5-vinyl-2,3,3*a*,4,5,6-hexahydro-1*H*-indolo[3,2,1-*de*][1,5]naphthyridine-6-carboxylate



To a suspension of CuBr.DMS (6.7 mg, 0.033 mmol) in THF (12 mL) at -78 °C was added phenylmagnesium bromide (1M, 3.3 mL) dropwise. The dry ice/acetone bath was replaced by an ice bath and the reaction mixture was left stirring at 0 °C for 3 minutes. The reaction was recooled to -78 °C and a solution of **338** (92 mg, 0.326 mmol) in THF (8 mL) was added dropwise. The reaction was warmed to rt over 2h. The reaction was quenched with sat aq NH₄Cl. Aqueous layer was extracted with EtOAc. Organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The crude residue was purified by column chromatography (7:3 EtOAc/PE) to yield **440** (59.2 mg, 0.164 mmol) as a brown oil and **439** (22.6 mg, 0.063 mmol) as a brown oil.

Data for 440:

* **Physical state:** brown oil.

* **Rf:** 0.25 (EtOAc/PE 7:3).

* **HRMS** (ESI⁺) *m/z*: calculated for C₂₃H₂₅N₂O₂⁺ [M+H]⁺ 361.1910, found 361.1901.

* **¹H NMR** (360 MHz, chloroform-d): δ 7.54-7.51 (m, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 3H), 7.16-7.13 (m, 2H), 7.05-7.03 (m, 1H), 4.65 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.53-3.46 (m, 2H), 3.23-3.18 (m, 1H), 3.10-2.99 (m, 1H), 2.84-2.74 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.47-2.42 (m, 1H), 1.84 (q, *J* = 12.7 Hz, 1H).

* **¹³C NMR** (91 MHz, chloroform-d): δ 172.2, 145.2, 140.4, 137.1, 134.1, 129.1, 128.4, 127.7, 127.4, 125.8, 121.7, 118.9, 109.6, 106.7, 63.3, 60.1, 54.5, 52.2, 45.2, 42.3, 33.9, 21.6.

Data for 439:

* **Physical state:** brown oil.

* **Rf:** 0.15 (EtOAc/PE 7:3)

* **HRMS** (ESI⁺) *m/z*: calculated for C₂₃H₂₅N₂O₂⁺ [M+H]⁺ 361.1910, found 361.1898.

Experimental section

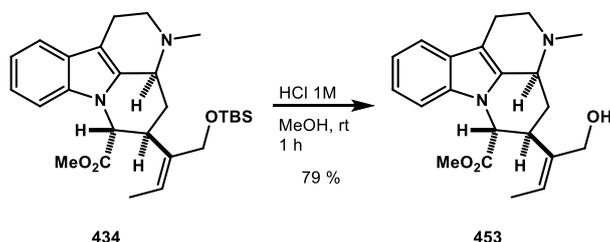
* **¹H NMR** (360 MHz, chloroform-*d*): δ 7.50-7.47 (m, 1H), 7.42-7.27 (m, 5H), 7.14-7.10 (m, 3H), 5.16 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.76 (ddd, *J* = 12.9, 6.3, 2.3 Hz, 1H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.47-3.42 (m, 1H), 3.29-3.25 (m, 4H), 3.13-3.03 (m, 1H), 2.82-2.71 (m, 2H), 2.58 (q, *J* = 13 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.36 (ddd, *J* = 12.0, 5.2, 2.5 Hz, 1H).

* **¹³C NMR** (91 MHz, chloroform-*d*): δ 169.6, 145.1, 139.2, 137.2, 133.8, 129.1, 128.9 (2C), 127.8 (2C), 127.5, 125.9, 121.6, 120.3, 118.6, 109.4, 107.0, 60.91, 60.3, 55.0, 51.8, 42.5, 41.8, 27.5, 21.3.

3. Total syntheses of mavacurane alkaloids

Compound 453.

IUPAC name: methyl (3a*S*,5*S*,6*R*)-5-((*E*)-1-hydroxybut-2-en-2-yl)-3-methyl-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1*H*-indolo[3,2-*de*][1,5]naphthyridine-6-carboxylate



To a stirred solution of **434** (100 mg, 0.213 mmol) in MeOH (2.5 mL) was added dropwise aq. HCl 1M (0.63 mL) at rt. After 1h at rt, the reaction was quenched with sat aq NaHCO₃. The aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The crude residue was purified by preparative TLC (CH₂Cl₂/MeOH 95:5) to yield (±) **453** (59 mg, 0.166 mmol, 79 %) as a yellowish solid.

* **Physical state:** yellowish solid.

* **R_f:** 0.22 (DCM/MeOH 95:5).

* **HRMS** (ESI⁺) *m/z*: calculated for C₂₁H₂₇N₂O₃⁺ [M+H]⁺ 355.2016, found 355.2005.

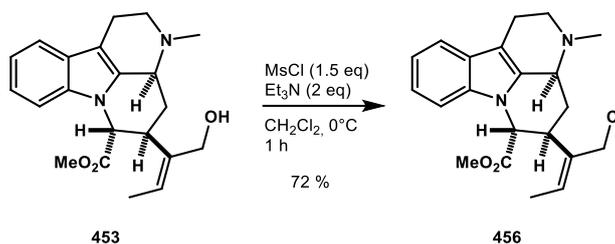
* **¹H NMR** (300 MHz, chloroform-*d*) δ 7.50-7.47 (m, 1H), 7.15-7.08 (m, 2H), 7.03-6.97 (m, 1H), 5.79 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.04 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.48 (ddd, *J* = 13.0, 10.7, 2.7 Hz, 1H), 3.39 (br d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.21-3.15 (m, 1H), 3.01-2.93 (m, 1H), 2.81-2.69 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.22 (br s, 1H), 2.17 (ddd, *J* = 12.1, 4.6, 2.7 Hz, 1H), 1.74 (ddd, *J* = 13.0, 12.1, 11.3 Hz, 1H), 1.66 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

* **¹³C NMR** (91 MHz, chloroform-*d*): δ 172.6, 137.1 (2C), 134.0, 128.0, 127.3, 121.6, 120.1, 118.6, 109.6, 106.3, 65.2, 60.2, 59.5, 54.5, 52.8, 42.2, 38.1, 31.3, 21.5, 13.3.

Experimental section

Compound 456.

IUPAC name: methyl (3*a*S,5*S*,6*R*)-5-((*E*)-1-chlorobut-2-en-2-yl)-3-methyl-2,3,3*a*,4,5,6-hexahydro-1*H*-indolo[3,2-*de*][1,5]naphthyridine-6-carboxylate



To a stirred solution of **453** (100 mg, 282. μ mol) in dry CH_2Cl_2 (1.7 mL, 0.17 M) was added triethylamine (80 μ L, 0.564 mmol) and the reaction was cooled to 0 $^\circ\text{C}$. Mesityl chloride (30 μ L, 0.423 mmol) was added dropwise and the reaction was left stirring at 0 $^\circ\text{C}$ for 1 hour. After completion, the reaction was quenched by adding ice, water and sat aq NaHCO_3 . The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The crude residue was purified by column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 97:3) to yield **456** (76.1 mg, 204 μ mol, 72 %) as yellowish oil.

***Physical state:** yellowish oil.

* **Rf:** 0.3 (DCM/MeOH 95:5).

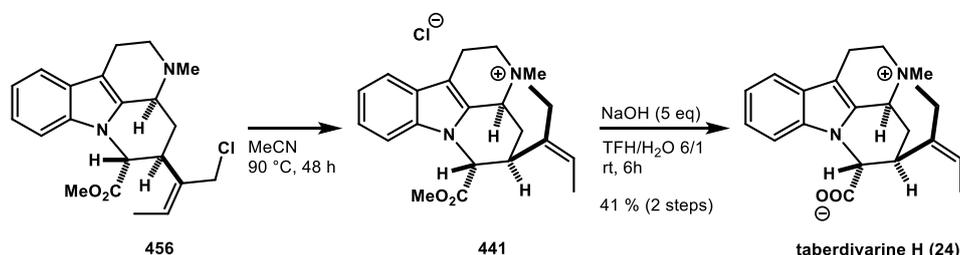
* **HRMS** (ESI⁺) *m/z*: calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClN}_2\text{O}_2^+$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺ : 373.1677, found 373.1641.

* **^1H NMR** (360 MHz, chloroform-*d*) δ 7.51-7.47 (m, 1H), 7.17-7.10 (m, 2H), 7.08-7.04 (m, 1H), 5.97 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.53 (ddd, $J = 13.1, 10.6, 2.8$ Hz, 1H), 3.43 (broad d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.23-3.18 (m, 1H), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.82-2.74 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.34 (ddd, $J = 12.2, 4.3, 2.8$ Hz, 1H), 1.84 (ddd, $J = 13.1, 12.2, 11.5$ Hz, 1H), 1.73 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

* **^{13}C NMR** (91 MHz, chloroform-*d*) δ 172.1, 137.0, 134.2, 131.6, 128.0, 121.6, 120.1, 118.6, 109.3, 106.4, 59.9, 59.0, 54.3, 52.7, 42.1, 47.5, 38.4, 31.6, 21.4, 13.8.

Taberdivarine H (24).

IUPAC name: (2*S*,5*R*,12*bS*,13*R*,*E*)-3-ethylidene-5-methyl-1,2,3,4,5,6,7,12*b*-octahydro-2,12-methanoindolo[2,3-*a*]quinolizin-5-ium-13-carboxylate



A stirred solution of **456** (113 mg, 0.271 mmol) in CH_3CN (27 mL, 0.01 M) was heated at 90 $^\circ\text{C}$ for 48 h. The reaction mixture was allowed to cool to rt and concentrated *in vacuo*. The crude residue **441** (91 mg) was used in the next step without purification.

To a stirred solution of **441** (45 mg) in $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ 6/1 (4 mL, 0.03 M) at 0 $^\circ\text{C}$, was added powdered NaOH solid in one charge. The reaction was left stirring at rt for 6h. After completion, the reaction was neutralized with 1M aq HCl and concentrated *in vacuo*. The residue of the crude residue showed a 4:1 mixture of the *E*:*Z* isomers. The crude residue was purified by reverse phase column chromatography

Experimental section

(RP-18 silica gel, H₂O/MeOH 7:3 to 3:2) to yield (\pm)-**taberdivarine H (24)** (16 mg, 0.0496 mmol, 41 % over 2 steps) as light orange solid.

* **Physical state:** light orange solid.

* **Rf:** 0.20 (C₁₈, H₂O/MeOH 1:1).

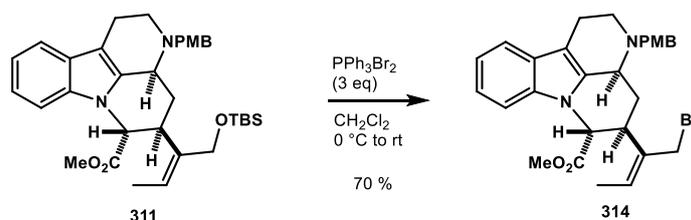
* **HRMS (ESI⁺) *m/z*:** calculated for C₂₀H₂₃N₂O₂⁺ [M+H]⁺ 323.1754, found 323.1748.

* **¹H NMR** (360 MHz, methanol-*d*₄): δ 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.56 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.80 (br s, 1H), 4.49 (bs, 1H), 3.84 (br s, 1H), 3.81-3.76 (m, 1H), 3.37-3.34 (m, 2H), 3.23-3.21 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.14 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 2.70 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 2.53 (dt, *J* = 15.3, 2.9 Hz, 1H), 1.81 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.78 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H).

* **¹³C NMR** (75 MHz, methanol-*d*₄): δ 176.3, 141.5, 133.3, 132.0, 129.4, 128.1, 124.8, 122.1, 120.5, 112.2, 111.6, 65.7, 64.8, 64.6, 62.2, 47.0, 33.1, 20.5, 20.2, 13.4.

Compound 314.

IUPAC name: methyl (3a*S*,5*S*,6*R*)-5-((*E*)-1-bromobut-2-en-2-yl)-3-(4-methoxybenzyl)-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1*H*-indolo[3,2,1-*de*][1,5]naphthyridine-6-carboxylate



To a stirred solution of **311** (468 mg, 0.814 mmol) in CH₂Cl₂ (40 mL) at 0 °C was added Ph₃PBr₂ (1.03 g, 2.44 mmol) solid in one charge. The reaction mixture was allowed to warm to rt and stirred for 1 h. The reaction mixture was quenched with sat aq NaHCO₃ (30 mL) and, after partitioning, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 30 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by preparative TLC (petroleum ether/EtOAc 85:15) to yield (\pm)-**314** (298 mg, 0.570 mmol, 70%) as light yellow solid.

* **Physical state:** light yellow solid.

* **Rf:** 0.39 (petroleum ether/EtOAc 85:15).

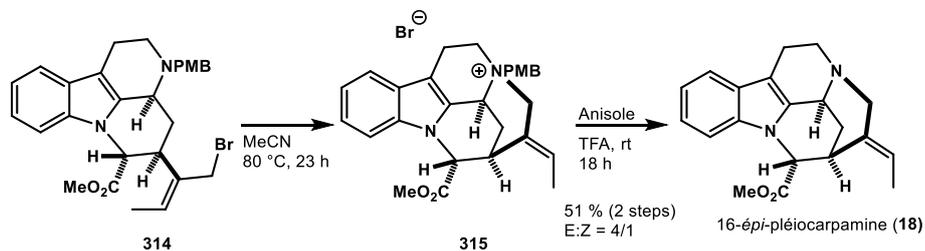
* **HRMS (ESI⁺) *m/z*:** calculated for C₂₈H₃₂BrN₂O₃⁺ [M+H]⁺ 523.1574, found 523.1591.

* **¹H NMR** (360 MHz, chloroform-*d*): δ 7.50 (dd, *J* = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.15 (td, *J* = 6.8, 2.0 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.03 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.89 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.71 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.55 (ddd, *J* = 12.5, 10.5, 2.5 Hz, 1H), 3.38 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.22 (dd, *J* = 11.5, 5.5 Hz, 1H), 2.89-2.78 (m, 1H), 2.72 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 2.62 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.55 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 1.98 (ddd, *J* = 12.5, 12.5, 12.1 Hz, 1H), 1.76 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

* **¹³C NMR** (101 MHz, chloroform-*d*): δ 172.2, 158.9, 137.1, 134.8, 134.5, 132.5, 130.7, 130.3 (2C), 128.2, 121.7, 120.1, 118.7, 113.9 (2C), 109.4, 107.1, 59.0, 58.5, 57.0, 55.4, 52.9, 50.2, 39.0, 35.6, 32.2, 21.6, 14.3.

16-*epi*-pleiocarpamine (18).

IUPAC name: methyl (2*S*,12*bS*,13*R*,*E*)-3-ethylidene-1,3,4,6,7,12*b*-hexahydro-2*H*-2,12-methanoindolo[2,3-*a*]quinolizine-13-carboxylate



A stirred solution of **314** (366 mg, 0.700 mmol) in MeCN (70 mL) was heated at 80 °C for 23 h. The reaction mixture was allowed to cool to rt and concentrated *in vacuo*. The crude residue **315** (310 mg, 0.700 mmol, 100%) was used in the next step without purification.

To a flask containing **315** (310 mg, 0.700 mmol) filled with argon was added TFA (14 mL, 0.05 M) followed by anisole (0.31 mL, 2.80 mmol). The reaction was left stirring at rt for 24 h. After completion, the reaction was neutralized with sat aq NaHCO₃ (≈ 600 mL). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue of the crude residue showed a 4:1 mixture of the *E*:*Z* isomers. The crude residue was purified by column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH, 97:3) to yield (±)-**16-*epi*-pleiocarpamine (18)** (116.4 mg, 0.361 mmol, 51 % over 2 steps) as a colorless oil.

***Physical state:** colorless oil.

* **R_f:** 0.35 (EtOAc/MeOH 4:1).

* **HRMS** (ESI⁺) *m/z*: calculated for C₂₀H₂₃N₂O₂⁺ [M+H]⁺ 323.1754, found 323.1751.

* **¹H NMR** (360 MHz, chloroform-*d*): δ 7.58 (dd, *J* = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 7.20 (td, *J* = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 7.16 (td, *J* = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 5.23 (qd, *J* = 6.8, 1.7 Hz, 1H), 4.62 (br s, 1H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.68 (br s, 1H), 3.34 (ddd, *J* = 13.2, 10.3, 2.8 Hz, 1H), 3.17 (ddd, *J* = 15.8, 8.5, 2.8 Hz, 1H), 2.69 (ddd, *J* = 15.8, 10.3, 6.0 Hz, 1H), 2.61 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.46 (ddd, *J* = 13.6, 4.2, 2.5 Hz, 1H), 2.27 (ddd, *J* = 13.3, 8.5, 6.0 Hz, 1H), 2.09 (ddd, *J* = 13.6, 3.4, 2.2 Hz, 1H), 1.68 (dd, *J* = 6.7, 2.4 Hz, 3H), 1.11 (ddd, *J* = 13.5, 2.4, 1.7 Hz, 1H).

* **¹H NMR** (360 MHz, acetone-*d*₆): δ 7.55 (dd, *J* = 7.1, 1.5 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 7.1, 1.5 Hz, 1H), 7.11 (td, *J* = 7.1, 1.5 Hz, 1H), 7.07 (td, *J* = 7.1, 1.5 Hz, 1H), 5.20 (dq, *J* = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 4.75 (br s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.70-3.68 (m, 1H), 3.24 (ddd, *J* = 13.2, 10.3, 3.0 Hz, 1H), 3.15 (ddd, *J* = 15.5, 8.5, 3.0 Hz, 1H), 2.62 (ddd, *J* = 15.5, 10.3, 5.5 Hz, 1H), 2.56 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.38 (ddd, *J* = 13.5, 3.8, 2.3 Hz, 1H), 2.22 (ddd, *J* = 13.2, 8.5, 5.5 Hz, 1H), 1.98 (br d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 1.64 (dd, *J* = 6.9, 2.5 Hz, 3H), 0.99 (ddd, *J* = 13.7, 2.5, 2.0 Hz, 1H).

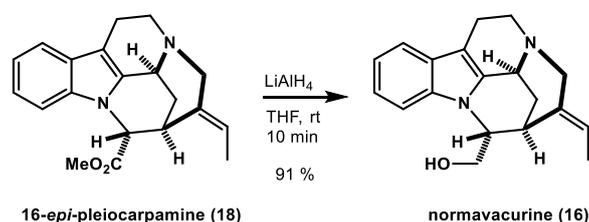
* **¹³C NMR** (91 MHz, chloroform-*d*) δ 171.3, 139.8, 136.8, 133.4, 128.9, 122.7, 121.8, 120.5, 118.6, 110.4, 109.4, 60.7, 55.0, 53.0, 51.5, 49.6, 32.1, 25.1, 20.5, 12.7.

* **¹³C NMR** (91 MHz, acetone-*d*₆): δ 171.7, 140.8, 138.3, 135.6, 130.0, 122.3, 122.2, 121.0, 119.0, 111.4, 109.8, 61.5, 55.4, 53.0, 52.2, 50.2, 33.0, 25.7, 21.0, 12.7.

Normavacurine (16).

IUPAC name: ((2*S*,12*bS*,13*R*,*E*)-3-ethylidene-1,3,4,6,7,12*b*-hexahydro-2*H*-2,12-methanoindolo[2,3-*a*]quinolizin-13-yl)methanol

Compound **16** was prepared according to an adapted literature procedure.⁹



To a stirred solution of **16-epi-pleiocarpamine (18)** (123 mg, 0.381 mmol) in dry THF (6 mL) at 0 °C was added LiAlH₄ (36 mg, 0.954 mmol) solid in one charge. The mixture was left stirring at rt for 10 minutes. The mixture was quenched with aq. sat. Rochelle salt at 0 °C and was left stirring at 0 °C for 1 h. The mixture was diluted with EtOAc. The aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The crude residue was purified by column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH/Et₃N 94:5.9:0.1) to yield (±)-**normavacurine (16)** (102 mg, 0.346 mmol, 91 %) as a white solid.

***Physical state:** white solid.

* **Rf:** 0.12 (EtOAc/MeOH 85:15).

* **HRMS (ESI⁺) *m/z*:** calculated for C₁₉H₂₃N₂O [M+H]⁺ 295.1805, found 295.1807.

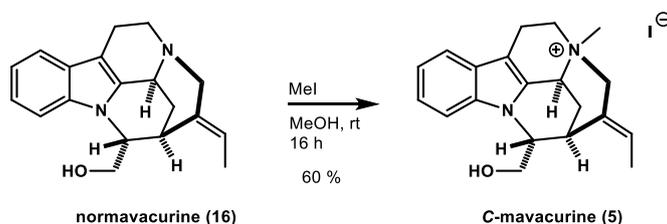
* **¹H NMR** (360 MHz, chloroform-*d*) δ 7.57 (dd, *J* = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.18 (td, *J* = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.14 (td, *J* = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 5.14 (qd, *J* = 6.9, 1.7 Hz, 1H), 4.21 (dd, *J* = 10.2, 6.5 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.03 (dd, *J* = 10.2, 6.5 Hz, 1H), 3.84 (br s, 1H), 3.31 (ddd (13.3, 10.3, 2.5, 1H), 3.26 (br s, 1H), 3.16 (ddd, *J* = 15.5, 8.6, 2.5 Hz, 1H), 2.67 (ddd, *J* = 15.6, 10.3, 6.5 Hz, 1H), 2.57-2.51 (m, 1H), 2.53 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.16 (ddd, *J* = 13.3, 8.6, 6.5 Hz, 1H), 2.03 (dt, *J* = 13.5, 2.9 Hz, 1H), 1.58 (dd, *J* = 6.9, 2.2 Hz, 3H), 1.06 (dt, *J* = 13.7, 2.2 Hz, 1H).

* **¹³C NMR** (91 MHz, chloroform-*d*) δ 140.8, 137.7, 134.7, 128.9, 121.8, 121.7, 120.4, 118.6, 111.3, 109.5, 65.2, 60.6, 55.7, 51.7, 49.6, 30.1, 24.2, 20.6, 12.7.

C-mavacurine (5).

IUPAC name: (2*S*,5*S*,12*bS*,13*R*,*E*)-3-ethylidene-13-(hydroxymethyl)-5-methyl-1,2,3,4,5,6,7,12*b*-octahydro-2,12-methanoindolo[2,3-*a*]quinolizin-5-ium iodide

Compound **5** was prepared according to an adapted literature procedure.⁹



⁹K. Sato, N. Kogure, M. Kitajima, H. Takayama *Org. Lett.* **2019**, 21, 9, 3342–3345.

Experimental section

To a stirred solution of **normavacurine (16)** (102 mg, 0.346 mmol) in MeOH (8.7 mL) at 0 °C, under Argon atmosphere, was added MeI (2.14 mL, 34.6 mmol). The reaction was left stirring at rt for 16 h. After completion of the reaction, the mixture was concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified on a reversed phase silica gel chromatography (SiO₂-C₁₈, ACN/H₂O/MeOH 2:7.9:0.1) to yield (±)-**C-mavacurine (5)** iodide (90.6 mg, 0.208 mmol, 60 %) as a white solid.

***Physical state:** white solid.

* **Rf:** 0.4 (SiO₂-C₁₈, ACN/H₂O/MeOH 3:6.9:0.1).

* **HRMS** (ESI⁺) *m/z*: calculated for C₂₀H₂₅N₂O [M]⁺ 309.1961, found 309.1953
(ESI⁻) *m/z*: calculated for I⁻ 126.9050, found 126.9055.

* **¹H NMR** (360 MHz, methanol-*d*₄) δ 7.67 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.8, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.60 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.92 (br s, 1H), 4.19 (dd, *J* = 10.1, 3.6 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J* = 10.1, 7.7 Hz, 1H), 4.04-4.09 (m, 1H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.61 (br s, 1H), 3.43-3.35 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.27-3.21 (m, 2H), 2.86 (br d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 2.55 (br d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 1.84-1.77 (m, 1H), 1.76 (dd, *J* = 6.7, 1.5 Hz, 3H).

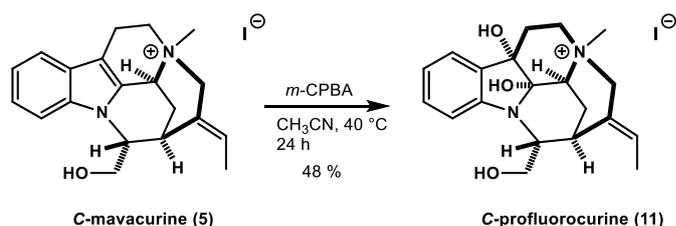
* **¹H NMR** (300 MHz, D₂O) δ 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0, 1H), 7.37 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.54 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.74 (br s, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 4.18-4.14 (m, 1H), 4.12-4.06 (m, 1H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.50 (br s, 1H), 3.47-3.37 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.20-3.09 (m, 1H), 3.08 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 2.74 (br d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 2.50 (dt, *J* = 15.9, 3.0 Hz, 1H), 1.82 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 1.68 (dd, *J* = 6.8, 1.9 Hz, 3H).

* **¹³C NMR** (91 MHz, methanol-*d*₄) δ 142.3, 134.0, 131.7, 129.7, 128.5, 125.2, 122.6, 120.7, 113.1, 112.5, 65.9, 64.7, 63.9, 62.2, 62.0, 47.4, 29.9, 20.3, 18.9, 13.2.

* **¹³C NMR** (75 MHz, D₂O) δ 141.3, 133.7, 132.5, 131.5, 127.7, 124.6, 122.0, 120.3, 112.6, 112.4, 65.3, 63.9, 63.4, 61.2, 60.3, 47.0, 29.1, 19.5, 18.2, 12.9.

C-profluorocurine (11).

IUPAC name: (2*S*,5*S*,12*bS*,13*R*,*E*)-3-ethylidene-7*a*,12*a*-dihydroxy-13-(hydroxymethyl)-5-methyl-1,2,3,4,5,6,7,7*a*,12*a*,12*b*-decahydro-2,12-methanoindolo[2,3-*a*]quinolizin-5-ium iodide



To a stirred solution of **C-mavacurine (5)** iodide (90.0 mg, 0.206 mmol) in CH₃CN (7 mL) was added a solution of *m*-CPBA (50.2 mg, 0.291 mmol) in CH₃CN (3 mL) dropwise at 0 °C. The reaction was left stirring at 0 °C for 2h then was warmed to 40 °C and was left stirring at 40 °C for 24h. After completion, the reaction was cooled to rt and quenched with sat. aq. NaHCO₃. The mixture was concentrated *in vacuo* and the resulting salt was dissolved in CH₃CN and concentrated. The crude residue was purified on a reversed phase silica gel chromatography (SiO₂-C₁₈, CH₃CN /H₂O/MeOH 1:8.9:0.1) to yield (±)-**C-profluorocurine (11)** iodide (46.7 mg, 0.0993 mmol, 48 %) as a colorless oil.

***Physical state:** colorless oil.

* **Rf:** 0.23 (SiO₂-C₁₈, CH₃CN /H₂O/MeOH 2:7.9:0.1).

Experimental section

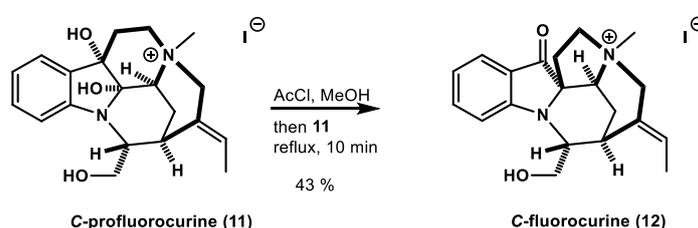
* **HRMS** (ESI⁺) *m/z*: calculated for C₂₀H₂₇N₂O₃ [M]⁺ 343.2017, found 343.2015.
(ESI⁻) *m/z*: calculated for I⁻ 126.9050 found 126.9050

* **¹H NMR** (360 MHz, methanol-*d*₄) δ 7.28 (dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.18 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.82 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 5.74 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.95 (br d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.69 (td, *J* = 13.3, 3.8 Hz, 1H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.58-3.56 (m, 1H), 3.44-3.40 (m, 2H), 3.42 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.83 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.26 (dt, *J* = 15.3, 3.3 Hz, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.82 (dd, *J* = 6.7, 1.7 Hz, 3H).

* **¹³C NMR** (91 MHz, methanol-*d*₄) δ 145.3, 134.2, 131.2, 130.3, 127.8, 123.5, 120.6, 108.7, 88.7, 77.5, 63.9, 61.6, 59.8, 59.5, 57.8, 52.5, 34.3, 28.8, 19.2, 13.1.

C-fluorocurine 12.

IUPAC name: (3*S*,3*aS*,5*S*,6*R*,*E*)-13-ethylidene-6-(hydroxymethyl)-3-methyl-12-oxo-2,3,3*a*,4,5,6-hexahydro-1*H*,12*H*-3,5-ethanopyrrolo[3',2':2,3]pyrido[1,2-*a*]indol-3-ium iodide



To a flask containing **C-profluorocurine (11)** iodide (24.1 mg, 0.0512 mmol) under Ar was added a 2.34 mL of a 0.03 M methanolic hydrogen chloride solution (which was prepared by adding dropwise 2.12 mL of AcCl to 10 mL of methanol at 0 °C). The reaction mixture was stirred and heated under reflux for 10 min. After completion, the reaction was cooled to rt, poured into water, basified with sat. aq. NaHCO₃ and concentrated *in vacuo*. The resulting salt was dissolved in MeOH, filtered and concentrated. The crude residue was purified on a reversed phase silica gel chromatography (SiO₂-C₁₈, ACN/H₂O/MeOH 1:8.9:0.1) to yield a fraction containing **12** contaminated with sodium acetate. The latter was dissolved in CH₃CN and filtered to remove insoluble sodium acetate. The filtrate was concentrated under reduced pressure to yield (±)-**C-fluorocurine (12)** iodide (10.0 mg, 0.0221 mmol, 43 %) as a yellow solid.

* **Physical state:** yellow solid.

* **Rf:** 0.33 (SiO₂-C₁₈, ACN/H₂O/MeOH 2:7.9:0.1).

* **HRMS** (ESI⁺) *m/z*: calculated for C₂₀H₂₅N₂O₂ [M]⁺ 325.1910, found 325.1898.
(ESI⁻) *m/z*: calculated for I⁻ 126.9050 found 126.9053.

* **¹H NMR** (400 MHz, methanol-*d*₄) δ 7.58 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.87 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.93 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.37-4.31 (m, 1H), 4.34 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.19-4.17 (m, 1H), 4.16-4.14 (m, 1H), 4.04 (dd, *J* = 12.0, 6.8 Hz, 1H), 3.83 (dd, *J* = 11.7, 7.2 Hz, 1H), 3.64 (ddd, *J* = 13.5, 12.0, 7.0 Hz, 1H), 3.51-3.47 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.75 (td, *J* = 13.8, 6.8 Hz, 1H), 2.40 (dt, *J* = 15.5, 3.1 Hz, 1H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.06 (dt, *J* = 15.5, 2.3 Hz, 1H), 1.86 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

* **¹H NMR** (300 MHz, D₂O) δ 7.65-7.58 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.91 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.92 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J* = 12.2, 3.8 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.25-4.18 (m, 2H), 4.24-4.19 (m, 1H), 4.18-4.14 (m, 1H), 4.05-3.98 (m, 2H), 3.66 (ddd, *J* = 13.5, 12.0, 6.6 Hz, 1H), 3.44-3.38 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.81 (td, *J* = 13.5, 7.1 Hz, 1H), 2.35 (br d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.00 (br d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 1.77 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Experimental section

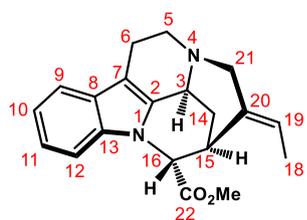
* **^{13}C NMR** (91 MHz, methanol-*d*₄) δ 202.1, 160.7, 139.0, 132.6, 129.7, 126.2, 120.2, 120.1, 114.1, 74.5, 72.5, 66.6, 65.6, 61.7, 60.4, 53.2, 34.5, 32.3, 20.7, 14.3.

* **^{13}C NMR** (75 MHz, *D*₂*O*) δ 203.9, 160.7, 139.9, 130.6, 129.9, 126.2, 119.9, 119.1, 113.6, 74.3, 72.0, 66.3, 65.2, 61.7, 59.1, 53.2, 33.6, 31.9, 20.5, 14.2.

III. Comparison Between Our Synthetic Compounds and the Natural Products

1. (\pm)-16-*épi*-pléiocarpamine (18)

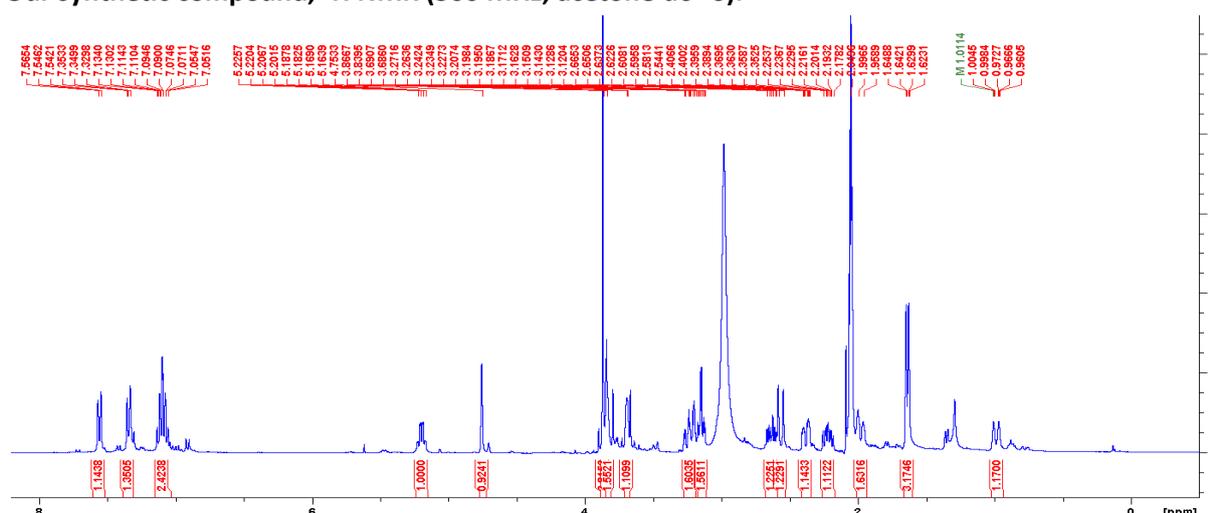
a. ^1H NMR spectra comparison



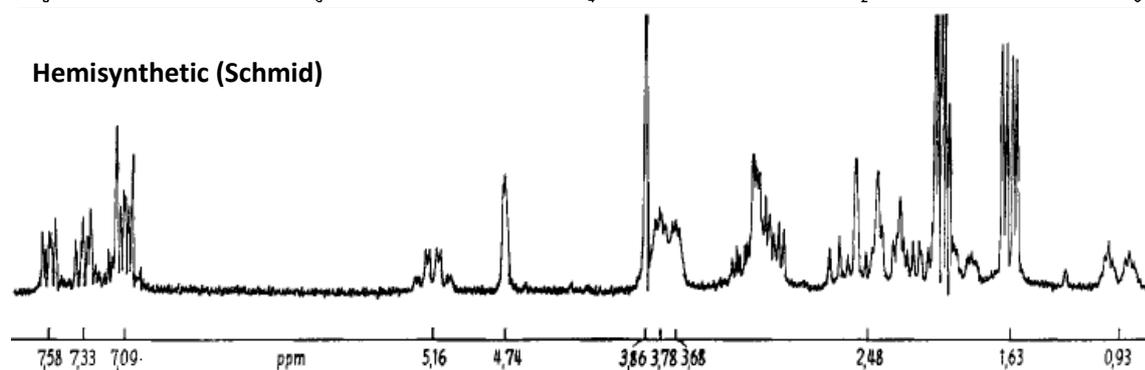
To the best of our knowledge, no ^1H NMR of natural 16-*épi*-pléiocarpamine has been reported. While it has been isolated from natural source,¹⁰ the isolation papers only stated that the NMR data are in accord with the ones of hemisynthetic 16-*épi*-pléiocarpamine obtained from epimerization of pléiocarpamine by Hesse, Schmid, Karrer and co-workers.¹¹ Therefore, we compared the ^1H NMR data (in acetone- d_6) of our synthetic compound with the ones of hemisynthetic 16-*épi*-pléiocarpamine reported by Hesse, Schmid, Karrer and co-workers.¹¹ In addition the ^1H NMR data of our synthetic 16-*épi*-pléiocarpamine (in CDCl_3) are in accord with the ones of synthetic 16-*épi*-pléiocarpamine recently reported by Takayama and co-workers.⁹

Comparison of ^1H NMR data (in acetone- d_6) of our synthetic compound with the ones of hemisynthetic 16-*épi*-pléiocarpamine reported by Schmid and co-workers.

Our synthetic compound, ^1H NMR (360 MHz, acetone- d_6 - δ).



Hemisynthetic (Schmid)

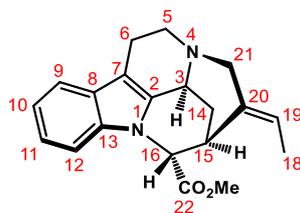


¹⁰ N. Langlois, L. Diatta, R. Z. Andriamialisoa, *Phytochemistry* **1979**, *18*, 467–471

¹¹ M. Hesse, W. v. Philipsborn, D. Schumann, G. Spiteller, M. Spiteller-Friedmann, W. I. Taylor, H. Schmid, P. Karrer, *Hel. Chim. Acta*, **1964**, *47*, 878-911

Experimental section

Attribution and comparison of ^1H NMR signals of hemisynthetic and our synthetic (+)-16-*epi*-pleiocarpamine (18)



Assignment	^1H δ (ppm), <i>Acetone-d</i> ₆		Δ ppm, <i>Acetone-d</i> ₆	^1H δ (ppm), <i>CDCl</i> ₃
	Hemisynthetic (100 MHz) ^a	This work (360 MHz) ^b	This work/ Hemisynthetic	This work (360 MHz) ^c
2	-	-	-	-
3	3.78, m	3.84, m	+0.06	3.90, m
5a	3.25, ^d m	3.24, ddd (13.2, 10.3, 3.0)	-0.01	3.34, ddd (13.3, 10.3, 2.8)
5b	2.18, ^d m ^d	2.22, ddd (13.2, 8.5, 5.5)	+0.04	2.27, ddd (13.3, 8.5, 6.0)
6a	3.10, ^d m ^d	3.15, ddd (15.5, 8.5, 3.0)	+0.05	3.17 ddd (15.8, 8.5, 2.8)
6b	2.56, ^d m ^d	2.62, ddd (15.5, 10.3, 5.5)	+0.06	2.69 ddd (15.8, 10.3, 6.0)
9	7.58, m	7.55, dd (7.1, 1.5)	-0.03	7.58, dd (7.0, 1.7)
10	7.07, ^d m ^d	7.07, td (7.1, 1.5)	0.00	7.16, td (7.0, 1.7)
11	7.11, ^d m	7.11, td (7.1, 1.5)	0.00	7.20, td (7.0, 1.7)
12	7.33, m	7.34, dd (7.1, 1.5)	+0.01	7.27, dd (7.0, 1.7)
14a	2.34, ^d br d	2.38, ddd (13.5, 3.8, 2.3)	+0.04	2.46, ddd (13.6, 4.2, 2.5)
14b	1.92, ^d br d	1.98, br d (13.5)	+0.06	2.09, ddd (13.6, 3.4, 2.2)
15	3.68, m	3.69, m	+0.01	3.68, br s
16	4.74, s	4.75, br s	+0.01	4.62, br s
18	1.63, dd	1.64, dd (6.9, 2.5)	+0.01	1.68, dd (6.7, 2.4)
19	5.16, dq	5.20, dq (6.9, 2.0)	+0.04	5.23, dq (6.7, 1.7)
21a	2.48, d	2.56, d (13.5)	+0.08	2.61, d (13.5)
21b	0.93, dt	0.99, ddd (13.5, 2.5, 2.0)	+0.06	1.15, ddd (13.5, 2.4, 1.7)
CO₂Me	3.86, s	3.87, s	+0.01	3.89, s

a) Vs TMS as internal standard.

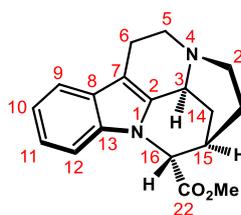
b) δ = 2.05 ppm for residual protonated solvent.

c) δ = 7.26 ppm for residual protonated solvent.

d) Extrapolated from the copy of the NMR spectra in the publication from Hesse, Schmid and co-workers.¹¹

Experimental section

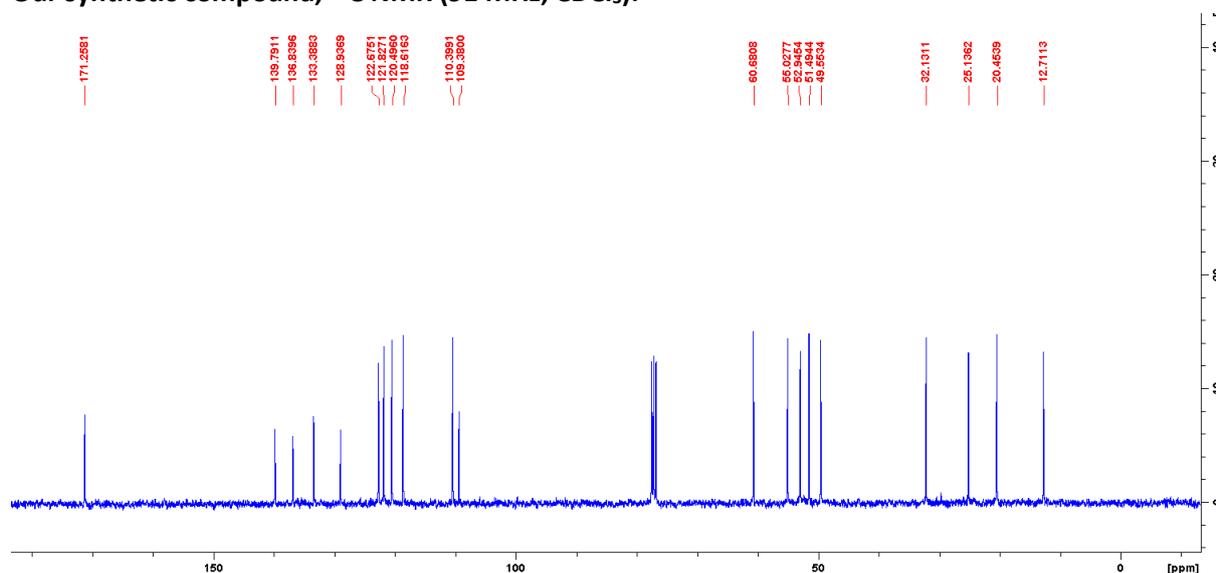
b. ^{13}C NMR spectra comparison



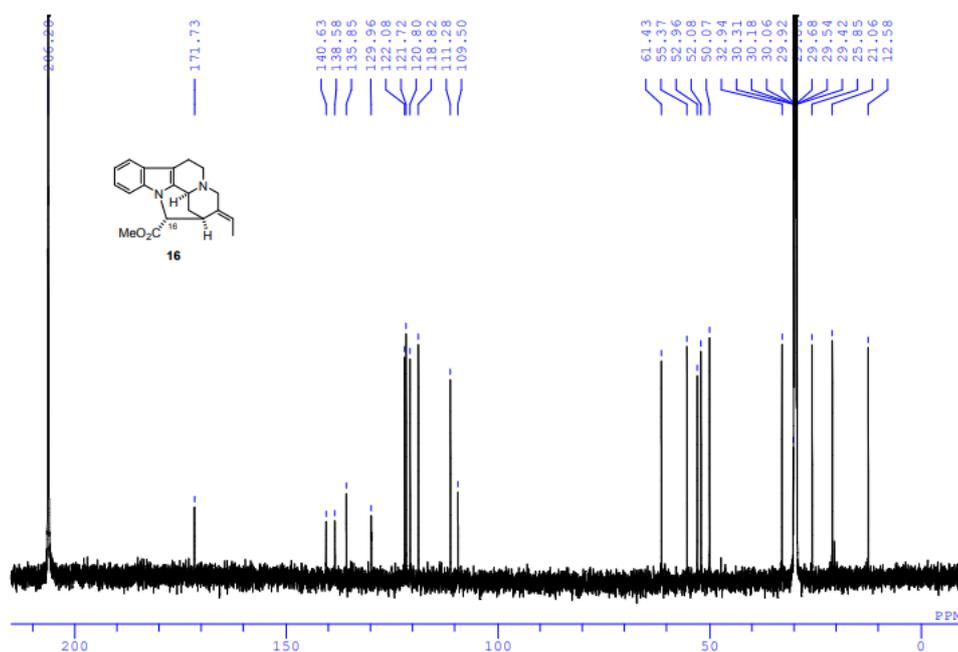
To the best of our knowledge, no ^{13}C NMR of natural or hemisynthetic 16-*epi*-pleiocarpamine has been reported. Therefore, we compared our synthetic compound (in acetone- d_6) with synthetic 16-*epi*-pleiocarpamine recently reported by Takayama and co-workers.⁹

Comparison of ^{13}C NMR data (in CDCl_3) of our synthetic compound with synthetic 16-*epi*-pleiocarpamine reported by Takayama and co-workers.

Our synthetic compound, ^{13}C NMR (91 MHz, CDCl_3).

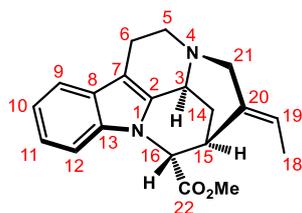


Takayama's synthetic 16-*epi*-pleiocarpamine, ^{13}C NMR (150 MHz, Acetone- d_6).



Experimental section

Attribution and comparison of ^{13}C NMR signals of Takayama's synthetic and our synthetic (+)-16-*epi*-pleiocarpamine (18)



Assignment	^{13}C δ (ppm), <i>Acetone-d</i> ₆		Δ ppm, <i>Acetone-d</i> ₆	^{13}C δ (ppm), <i>CDCl</i> ₃
	Takayama ^a (150 MHz)	This work ^b (91 MHz)		
2	138.6	138.3	-0.3	136.8
3	52.1	52.2	+0.1	51.5
5	50.1	50.2	+0.1	49.6
6	21.1	21.1	0.0	20.4
7	109.5	109.8	+0.3	109.4
8	130.0	130.0	0.0	129.0
9	118.7	119.0	+0.3	118.6
10	120.8	121.0	+0.2	120.5
11	122.1	122.4	+0.3	121.8
12	111.3	111.4	+0.1	110.4
13	140.6	140.8	+0.2	139.8
14	25.8	25.8	0.0	25.1
15	32.9	33.0	+0.1	32.1
16	61.4	61.6	+0.2	60.7
18	12.6	12.7	+0.1	12.7
19	121.7	122.2	+0.5	122.7
20	135.9	135.6	-0.3	133.4
21	55.4	55.4	0.0	55.0
22	171.7	171.7	0.0	171.3
CO ₂ Me	53.0	53.1	+0.1	53.0

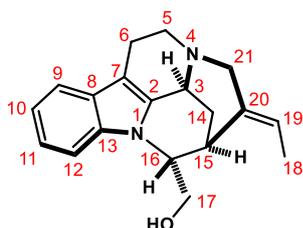
a) vs TMS as internal standard.

b) δ = 29.84 ppm for acetone-*d*₆ as reference.

c) δ = 77.16 ppm for CDCl₃ as reference.

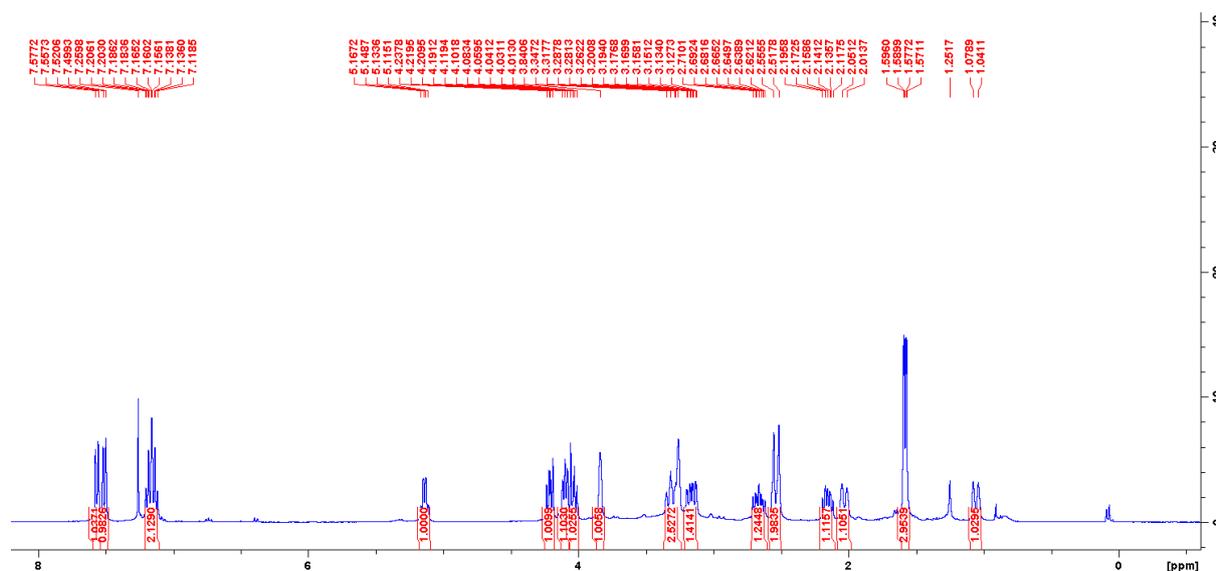
2. (±)-normavacurine (16)

a. ¹H NMR spectra comparison



The ¹H NMR data of our synthetic normavacurine were compared to the ones of natural normavacurine reported by Massiot and co-workers¹² and with a copy of the ¹H NMR spectra of natural normavacurine provided by Dr. Georges Massiot.

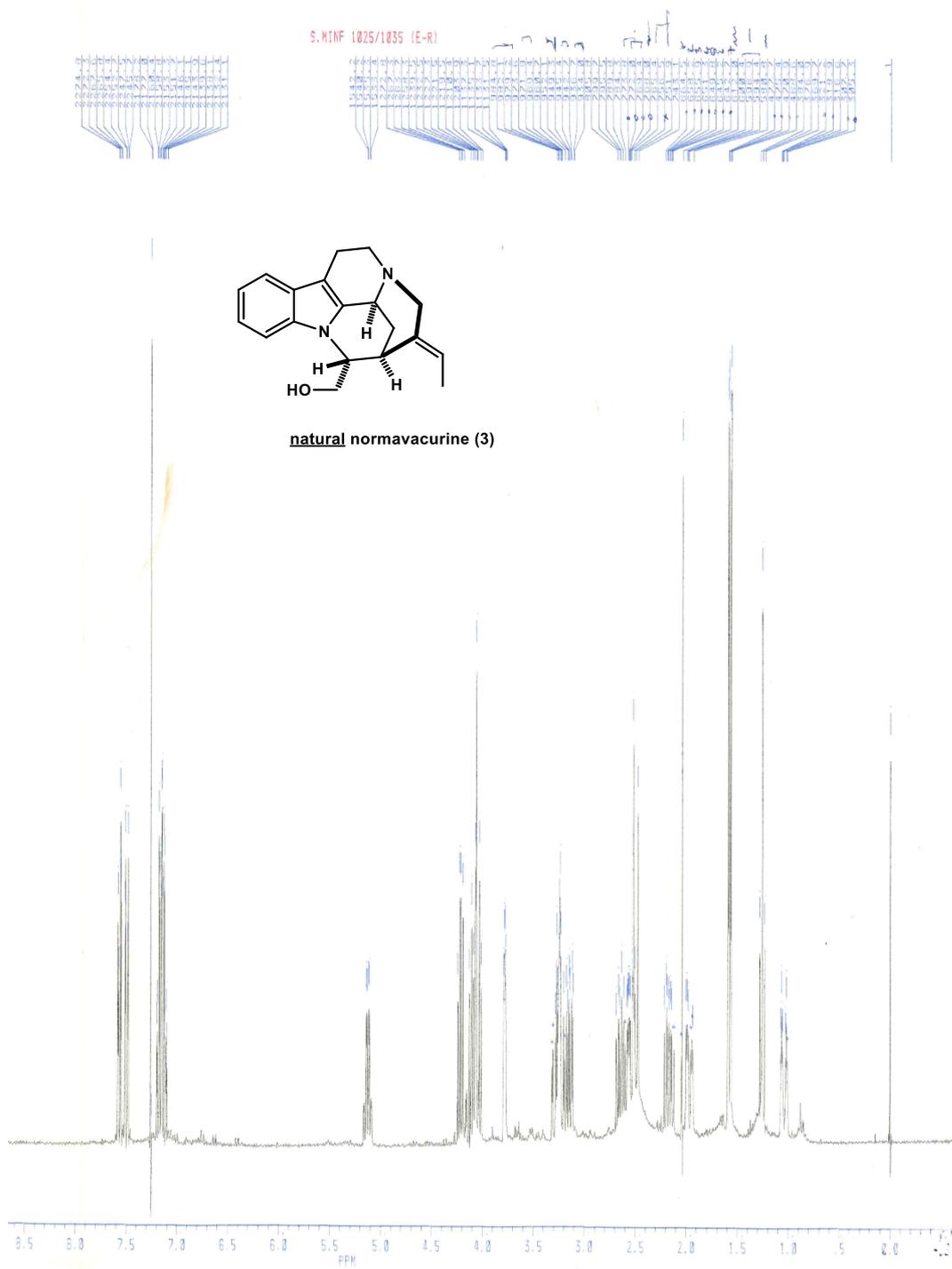
Our synthetic compound, ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃ -δ).

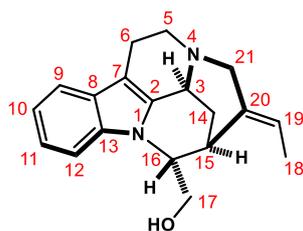


¹² G. Massiot, P. Thépenier, M.-J. Jacquier, L. Le Men-Olivier, C. Delaude, *Heterocycles*, **1989**, 29, 1435-1438

Experimental section

Copy of the original spectrum provided by Dr. Georges Massiot (Université de Reims), ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 - δ).



Attribution and comparison of ^1H NMR signals of natural and our synthetic normavacurine (16)

Assignment	^1H δ (ppm), CDCl_3	Δ ppm	
	Natural (300 MHz) ^a	This work (360 MHz) ^a	This work/Natural
3	3.78, dd (3.6, 2.2)	3.84, br s	+0.06
5a	3.28, ddd (16.0, 10.3, 2.7)	3.31, ddd (13.3, 10.3, 2.5)	+0.03
5b	2.18, ^b ddd (15.0, 8.6, 6.1)	2.16, ddd (13.3, 8.6, 6.5)	-0.02
6a	3.15, ddd (15.0, 8.6, 2.7)	3.16, ddd (15.5, 8.6, 2.5)	+0.01
6b	2.63, ^b ddd (16.0, 10.3, 6.1)	2.67, ddd (15.6, 10.3, 6.5)	+0.04
9	7.56, dd (7.2, 1.8)	7.57, dd (7.0, 1.5)	+0.01
10	7.13, ^c m	7.14, td (7.0, 1.5)	+0.01
11	7.17, ^c m	7.18, td (7.0, 1.5)	+0.01
12	7.50, dd (7.0, 1.8)	7.51, dd (7.0, 1.5)	+0.01
14a	2.56, ddd (13.5, 4.0, 2.2)	2.55, m	-0.01
14b	1.96, ddd (13.5, 3.6, 2.5)	2.03, dt (13.5, 2.9)	+0.07
15	3.24, br s	3.26, br s	+0.02
16	4.10, ^d m	4.10, m	0.00
17a	4.22, dd (9.1, 5.5)	4.21, dd (10.2, 6.5)	-0.01
17b	4.04, ^d m	4.03, dd (10.2, 6.5)	-0.01
18	1.57, dd (6.9, 2.3)	1.58, dd (6.9, 2.2)	+0.01
19	5.13, qd (6.9, 2.0)	5.14, qd (6.9, 1.7)	+0.01
21a	2.50, d (13.5)	2.53, d (13.7)	+0.03
21b	1.03, dp (13.4, 2.3)	1.06, dt (13.7, 2.2)	+0.03

a) $\delta = 7.26$ ppm for the residual protonated solvent as reference.

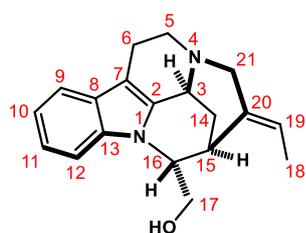
b) H5b and H6a were inverted during the original assignment of natural normavacurine in the absence of HSQC and HMBC 2D NMR experiments.¹²

c) According to the copy of the ^1H NMR spectra of natural normavacurine provided by Dr. G. Massiot; The signals of H10 and H11 were originally described as one multiplet at 7.17 ppm (2H).¹²

d) According to the copy of the ^1H NMR spectra of natural normavacurine provided by Dr. G. Massiot; The signals of H16 and H17b were originally described as one multiplet at 4.10 ppm (2H).¹²

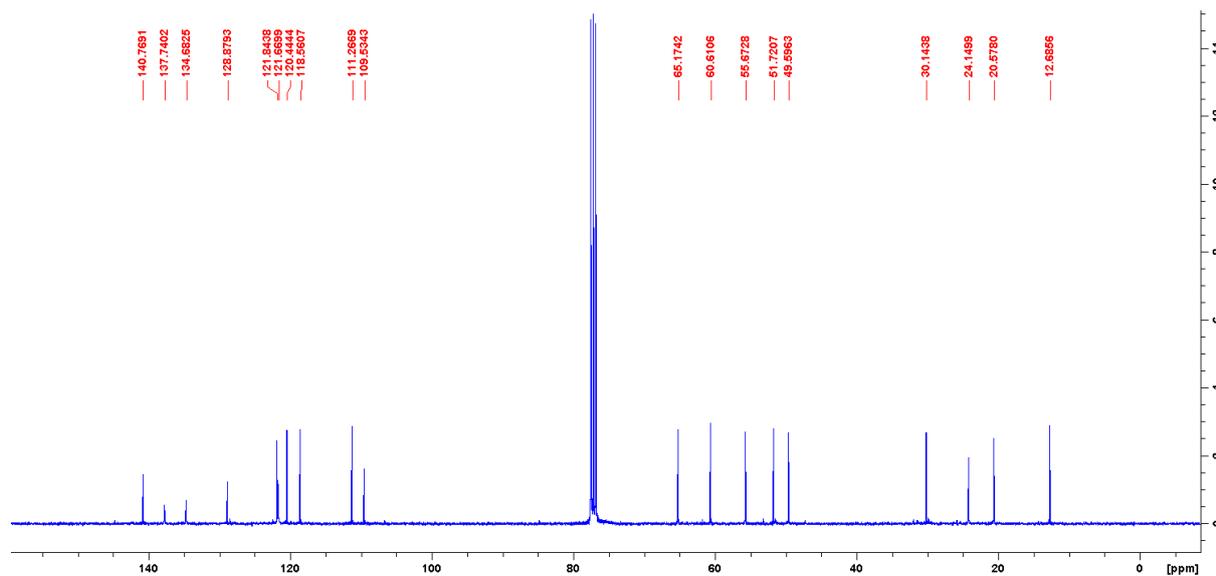
Experimental section

b. ^{13}C NMR spectra comparison



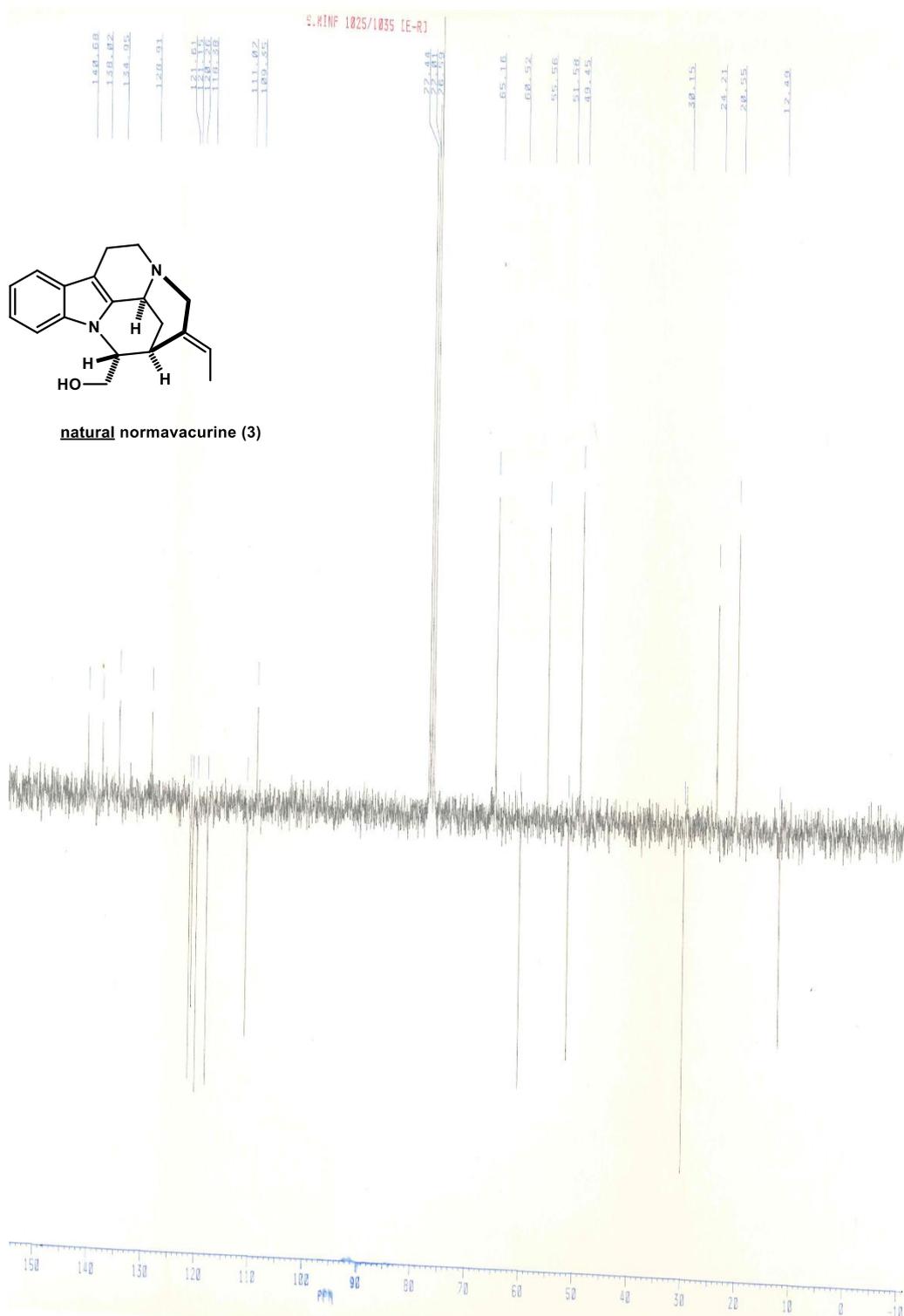
The ^{13}C NMR data of our synthetic normavacurine were compared to the ones of natural normavacurine reported by Massiot and co-workers¹² and with a copy of the ^{13}C NMR spectra of natural normavacurine provided by Dr. Georges Massiot.

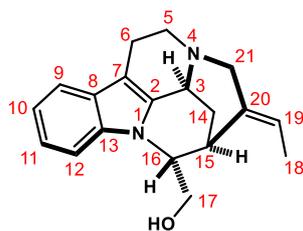
Our synthetic compound, ^{13}C NMR (91 MHz, CDCl_3 - δ).



Experimental section

Copy of the original spectrum provided by Dr. Georges Massiot (Université de Reims), ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 - δ).



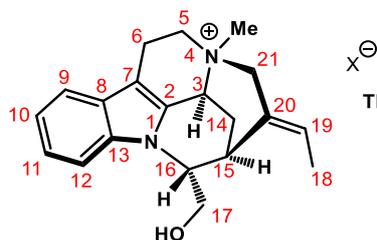
Attribution and comparison of ^{13}C NMR signals of natural and synthetic normavacurine (16)

Assignment	^{13}C δ (ppm), CDCl_3		Δ ppm
	Natural (75 MHz) ^a	This work (90 MHz) ^b	
2	138.1	137.7	-0.4
3	51.7	51.7	0.0
5	49.6	49.6	0.0
6	20.7	20.6	-0.1
7	109.5	109.5	0.0
8	129.1	128.9	-0.2
9	118.5 ^{cd}	118.6	+0.1
10	120.4 ^c	120.4	0.0
11	121.8 ^c	121.8	0.0
12	111.2 ^e	111.3	+0.1
13	140.8	140.8	0.0
14	24.4	24.2	-0.2
15	30.3	30.1	-0.2
16	60.7	60.6	-0.1
17	65.3	65.2	-0.1
18	12.6	12.7	+0.1
19	121.3	121.7	+0.4
20	135.1	134.7	-0.4
21	55.7	55.7	0.0

- a) $\delta = 77.16$ ppm for CDCl_3 as reference instead of 77.01 ppm as reported in the isolement paper.¹²
 b) $\delta = 77.16$ ppm for CDCl_3 as reference
 c) The signals of C9, C10 and C11 were inverted during the original assignment of natural normavacurine in the absence of HSQC and HMBC 2D NMR experiments.¹²
 d) This signal was originally reported with a typo at 128.3 ppm instead of 118.3 ppm before recalibration¹² (118.5 after recalibration), cf copy of the ^{13}C NMR spectra of natural normavacurine provided by Dr. G. Massiot.
 e) This signal was originally reported with a typo at 110.1 instead of 111.1 before recalibration¹² (111.2 after recalibration), cf copy of the ^{13}C NMR spectra of natural normavacurine provided by Dr. G. Massiot.

3. (±)-C-mavacurine (5)

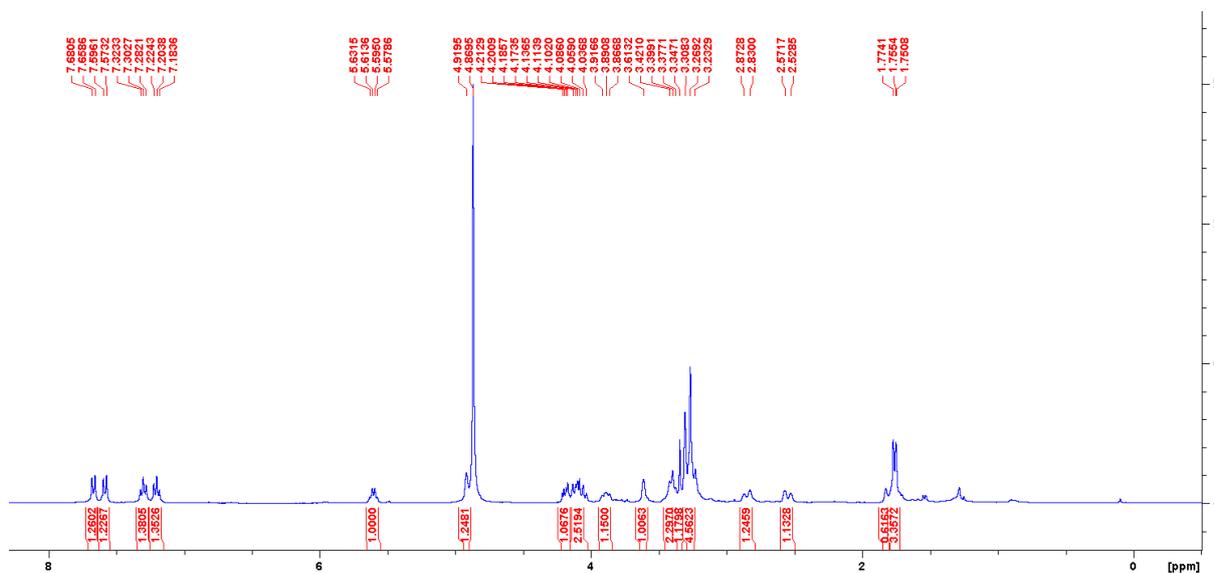
a. ¹H NMR spectra comparison



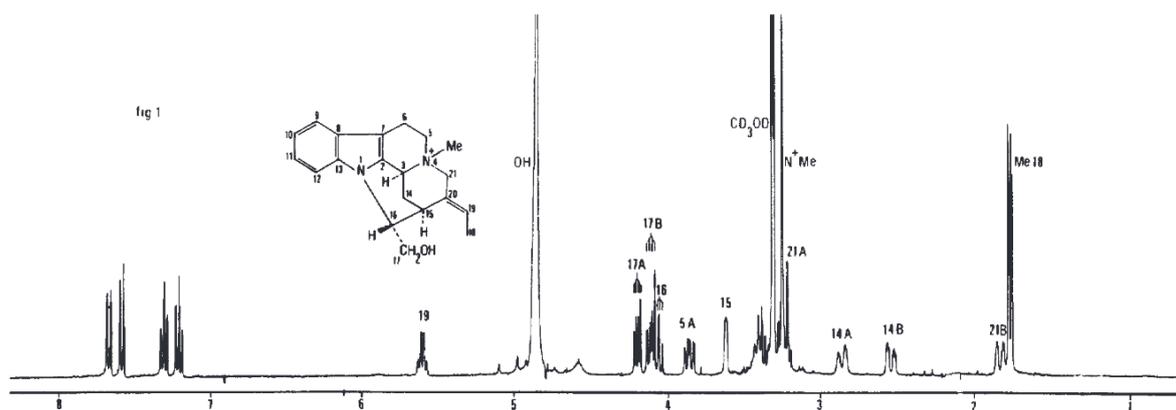
This work: X = I
X[⊖]

The ¹H NMR data of our synthetic C-mavacurine iodide were compared to the ones of natural C-mavacurine reported by Angenot and co-workers.¹³

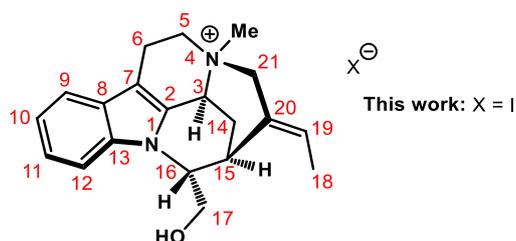
Our synthetic compound, ¹H NMR (360 MHz, CD₃OD -δ).



Natural C-mavacurine, ¹H NMR (360 MHz, CD₃OD -δ).



¹³ M. Tits, M. Franz, D. Tavernier, L. Angenot, *Planta Med.*, **1981**, 42, 371-374.

Attribution and comparison of ^1H NMR signals of natural and our synthetic C-mavacurine (5)


Assignment	^1H δ (ppm), CD_3OD		Δ ppm, CD_3OD	^1H δ (ppm), D_2O
	Natural (300 MHz) ^a	This work (360 MHz) ^b		
3	under H ₂ O signal at 4.90	4.92, s	-0.02	4.74 br s
5a	3.86, ddd (12.0, nr ^d , nr ^d)	3.89, m	+0.03	3.85-3.79, m
5b	3.25, m ^e	3.24, m	+0.01	3.20-3.09
6a	3.39 m ^e	3.40, m	+0.01	3.47-3.41, m
6b	3.39, m ^e	3.40, m	+0.01	3.41-3.37, m
9	7.67, d	7.67, d (7.8)	0.00	7.74, d (7.8)
10	7.21, t	7.20, t (7.8)	-0.01	7.28, t (7.8)
11	7.31, t	7.30, t (7.8)	-0.01	7.37, t (7.8)
12	7.59, d	7.58, d (7.8)	-0.01	7.61, d (7.8)
14a	2.86, br d (15.5)	2.86, br d (15.4)	-	2.74, d (15.9)
14b	2.54, dt (4.0, 2.0)	2.55, br d (15.4)	+0.01	2.74, dt (15.9, 3.0)
15	3.62, ddd (nr ^d , 2.0, 1.0)	3.61, br s	-0.01	3.50, br s
16	4.06, ddd (8.0, 5.0, 1.0)	4.06, m	0.00	4.25-4.20, m
17a	4.20, dd (10.0, 5.0)	4.19, dd (10.1, 3.6)	-0.01	4.18-4.14, m
17b	4.11, dd (10.0, 8.0)	4.10, dd (10.1, 7.7)	-0.01	4.12-4.06, m
18	1.76, dd (6.5, 2.0)	1.76, dd (6.7, 1.5)	0.00	1.68, dd (6.8, 1.9)
19	5.60, qd (6.5, nr ^d)	5.60, q (6.8)	0.00	5.54, (6.8)
21a	3.23, d (14.5)	3.25, m	+0.03	3.08, d (14.5)
21b	1.82, dd (14.5, 2.0)	1.81, m	-0.01	1.82, d (14.5)
N⁺CH₃	3.25, s	3.27, s	+0.02	3.20, s

a) Vs TMS as internal standard.

b) δ = 3.31 ppm for residual protonated solvent.

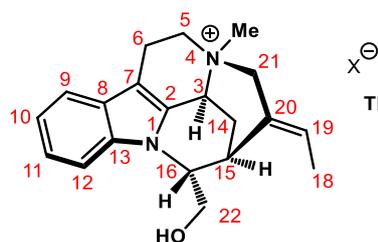
c) δ = 3.34 ppm for residual MeOH.

d) Coupling constant not reported.

e) Extrapolated from the copy of the NMR spectra in the publication from Angenot and co-workers.¹³

Experimental section

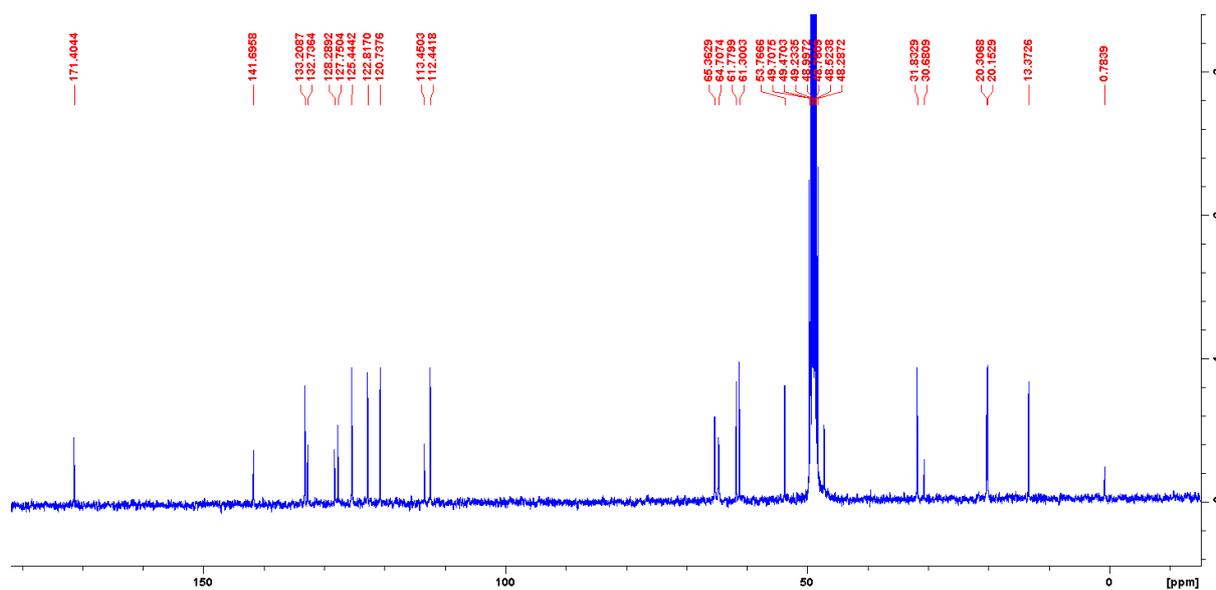
b. ^{13}C NMR spectra comparison



This work: $X = \text{I}$

The ^{13}C NMR data of our synthetic C-mavacurine iodide were compared to the ones of natural C-mavacurine reported by Angenot and co-workers.¹⁴

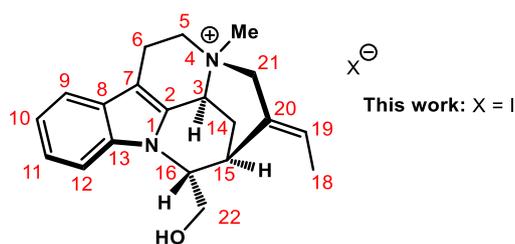
Our synthetic compound, ^{13}C NMR (91 MHz, D_2O - δ).



Natural C-mavacurine, ^{13}C NMR (91 MHz, D_2O - δ).

No spectra available, only a table with all the chemical shifts

¹⁴ C. Coune, M. Tits, L. Angenot, *Pharm. Belg.* **1982**, 37, 3, 189-194

Attribution and comparison of ^{13}C NMR signals of natural and our synthetic C-mavacurine (5)

Assignment	^{13}C δ (ppm), D_2O		Δ ppm, D_2O	^{13}C δ (ppm), CD_3OD
	Natural (23 MHz) ^a	This work (75 MHz) ^b		This work (91 MHz) ^c
2	133.7	133.7	0.0	134.0
3	61.3 ^e	61.2	-0.1	62.2 ^d
5	64.1	63.9	-0.2	64.7
6	19.7 ^f	19.5	-0.2	20.3
7	112.7	112.6	-0.1	113.1
8	127.8	127.7	-0.1	128.5
9	120.6	120.3	-0.3	120.7
10	122.2	122.0	-0.2	122.6
11	124.9	124.6	-0.3	125.2
12	112.6	112.4	-0.2	112.5
13	141.4	141.3	-0.1	142.3
14	18.3 ^f	18.2	-0.1	18.9
15	29.1	29.1	0.0	29.9
16	60.5 ^e	60.3	-0.2	62.0 ^d
17	63.3 ^e	63.4	+0.1	63.9
18	13.1	12.9	-0.2	13.2
19	131.8	131.5	-0.3	131.7
20	131.8	132.5	+0.7	129.7
21	65.3 ^e	65.3	0.0	65.9
N^+CH_3	47.2	47.0	-0.2	47.4

a) Vs TMS as internal standard.

b) $\delta = 49.5$ ppm for residual MeOH as reference.

c) $\delta = 49.0$ ppm for CD_3OD as reference.

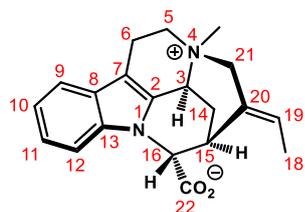
d) May be interconverted.

e) The signals of C3, C16, C17 and C21 were inverted during the original assignment of natural C-mavacurine.¹⁴ They were reassigned by HSQC correlations on our synthetic sample.

f) The signals of C6 and C14 were inverted during the original assignment of natural C-mavacurine.¹⁴ They were reassigned by HSQC correlations on our synthetic sample.

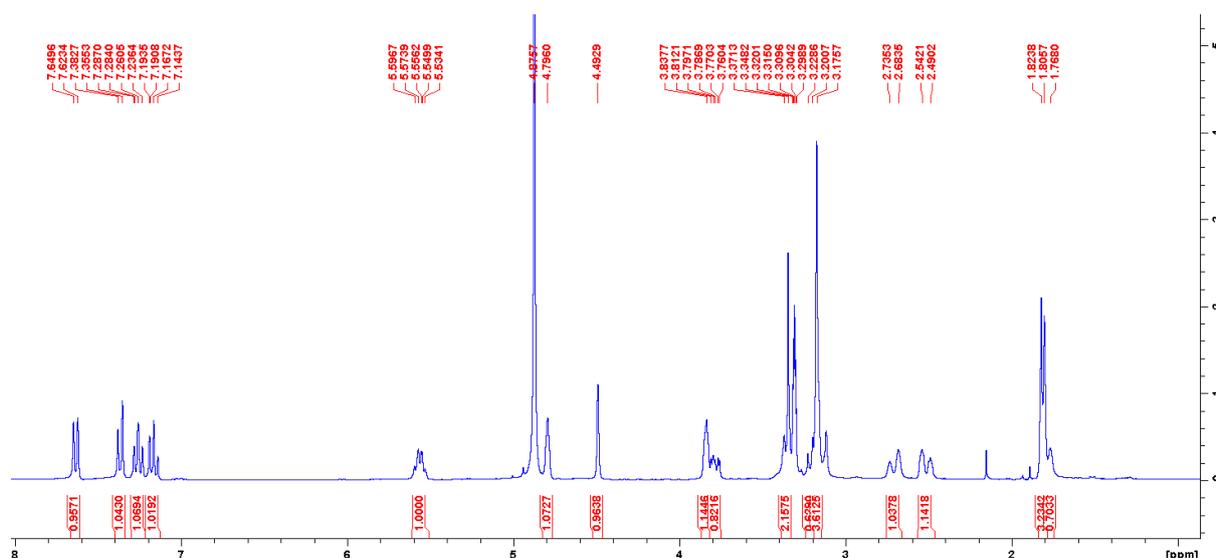
4. (±)-taberdivarine H (24)

a. ¹H NMR comparison

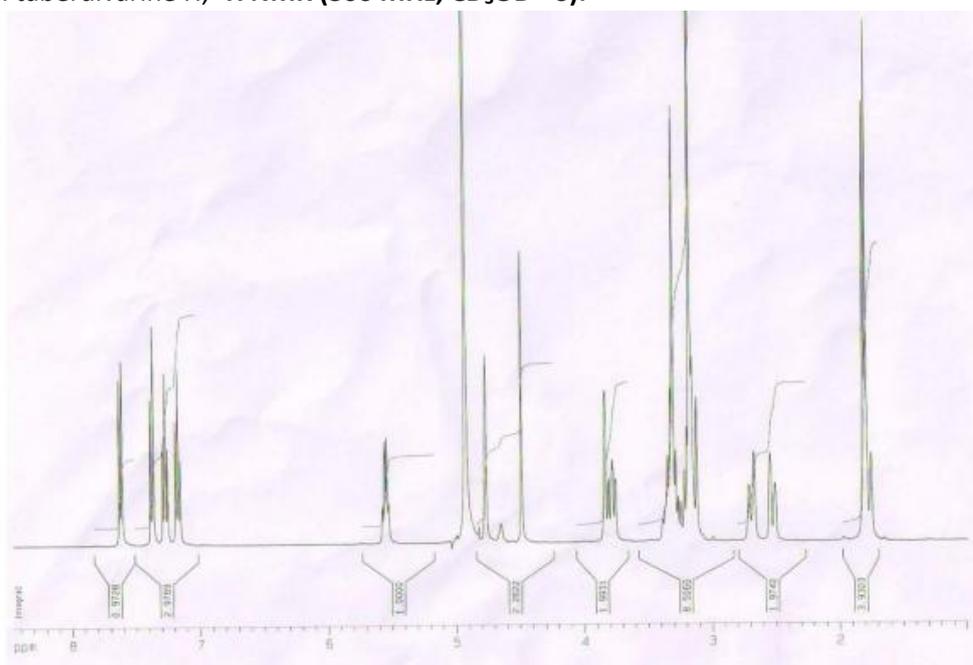


The ¹H NMR data of our synthetic taberdivarine H were compared to the ones of natural taberdivarine H reported by Cai and co-workers.¹⁵

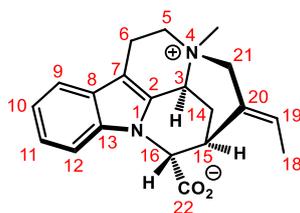
Our synthetic compound, ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD -δ).



Natural taberdivarine H, ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD -δ).



¹⁵ B.-J. Zhang, X.-F. Teng, M.-F. Bao, X.-H. Zhong, L. Ni, X.-H. Cai, *Phytochemistry*, **2015**, 120, 46-52

Attribution and comparison of ^1H NMR signals of natural and our synthetic taberdivarine H (24)

Assignment	^1H δ (ppm), CD_3OD		Δ ppm, CD_3OD
	Natural (400 MHz) ^a	This work (300 MHz) ^b	This work/Natural
3	4.82, s	4.80, br s	-0.02
5a	3.78, m	3.79, m	+0.01
5b	3.21, m	3.22, m	+0.01
6a,6b	3.33, m	3.35, m	+0.02
9	7.62, d (8.0)	7.64, d (8.0)	+0.02
10	7.17, t (8.0)	7.17, t (8.0)	0.00
11	7.27, t (8.0)	7.26, t (8.0)	-0.01
12	7.37, d (8.0)	7.37, d (8.0)	0.00
14a	2.69, d (15.2)	2.70, d (15.3)	+0.01
14b	2.52, d (15.2)	2.53, dt (15.3, 2.9)	+0.01
15	3.84, s	3.84, br s	0.00
16	4.49, s	4.49, br s	0.00
18	1.80, d (6.8)	1.81, d (6.7)	+0.01
19	5.55, q (6.8) ^c	5.56, q (6.7)	+0.01
21a	3.12, m ^d	3.14, d (13.0)	+0.02
21b	1.77, m ^d	1.78, d (13.0)	0.01
N⁺CH₃	3.18, s	3.18, s	0.00

a) vs TMS as internal standard.

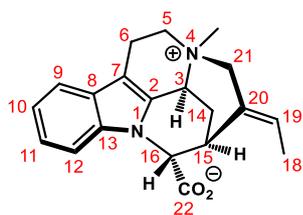
b) $\delta = 3.31$ ppm for the residual protonated solvent as reference.

c) This multiplicity was reported with a typo in the isolement paper.

d) These signals were reported as br s in the isolement paper.¹⁵ According to the copy of the ^1H NMR in the SI of the isolement paper, these two signals overlap with other signals and the multiplicity cannot be determined accurately.

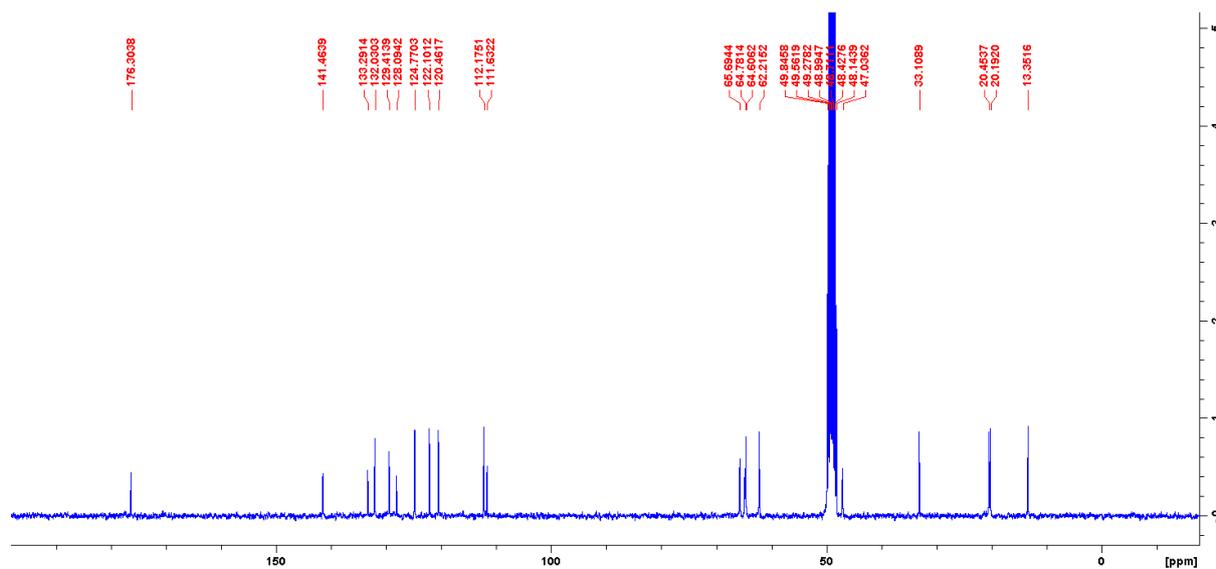
Experimental section

b. ^{13}C NMR spectra comparison

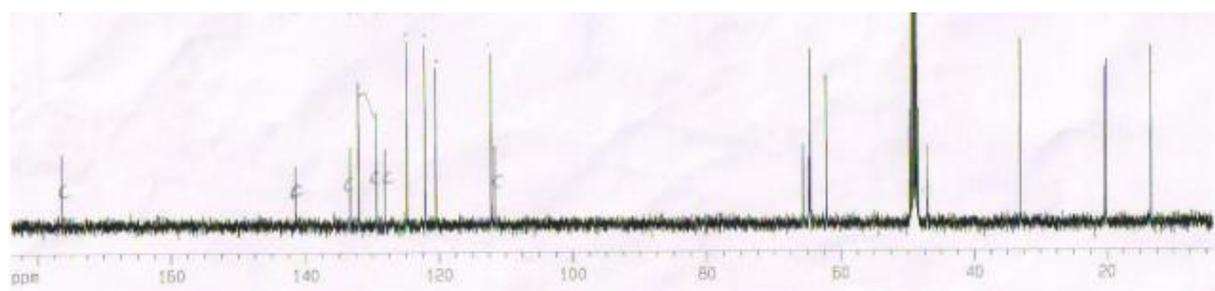


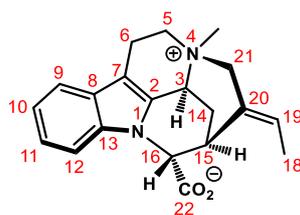
The ^{13}C NMR data of our synthetic taberdivarine H were compared to the ones of natural taberdivarine H reported by Cai and co-workers.¹⁵

Our synthetic compound, ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD - δ).



Natural taberdivarine H, ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD - δ).



Attribution and comparison of ^{13}C NMR signals of natural and our synthetic taberdivarine H (24)

Assignment	^{13}C δ (ppm), CD_3OD		Δ ppm, CD_3OD
	Natural (100 MHz) ^a	This work (75 MHz) ^b	
2	133.3	133.3	0.0
3	62.2	62.2	0.0
5	64.7	64.8	+0.1
6	20.2	20.2	0.0
7	111.6	111.6	0.0
8	128.1	128.1	0.0
9	120.5	120.5	0.0
10	122.1	122.1	0.0
11	124.8	124.8	0.0
12	112.2	112.2	0.0
13	141.4	141.5	+0.1
14	20.4	20.5	+0.1
15	33.1	33.1	0.0
16	64.6	64.6	0.0
18	13.6	13.4	-0.2
19	132.1	132.0	-0.1
20	129.4	129.4	0.0
21	65.7	65.7	0.0
22	176.3	176.3	0.0
N^+CH_3	47.0	47.0	0.0

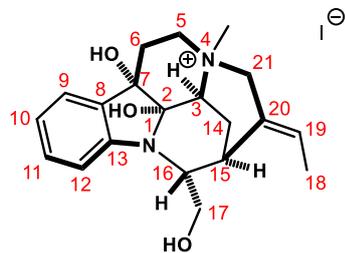
a) $\delta = 3.31$ ppm for the residual protonated solvent as reference.

b) $\delta = 49.0$ ppm for CD_3OD as reference.

Experimental section

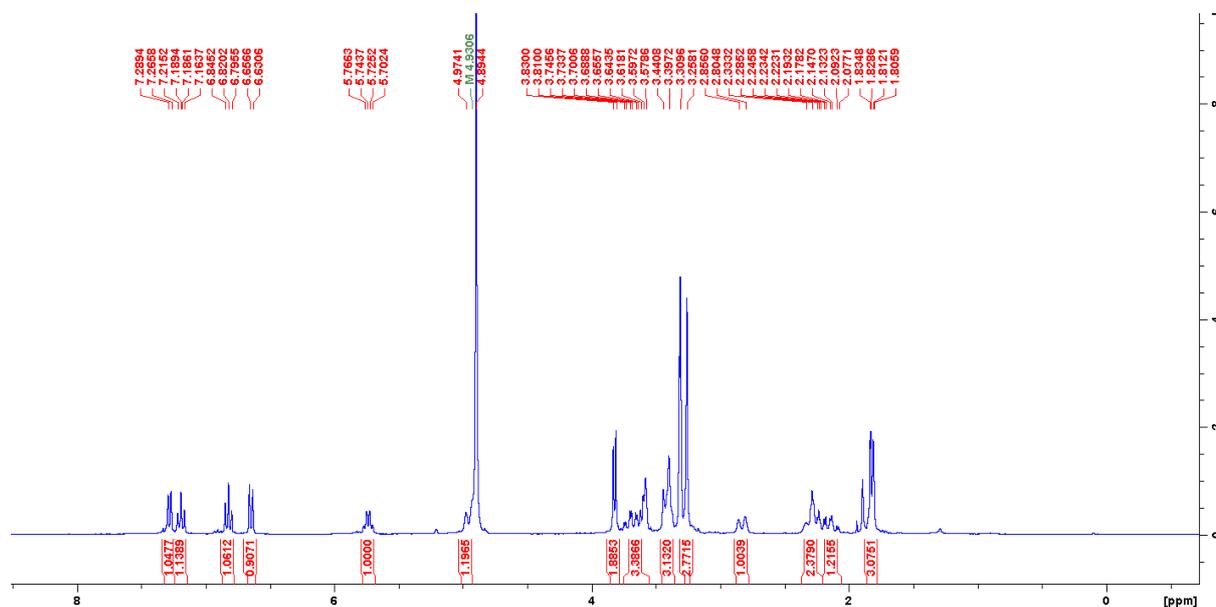
5. (±)-C-profluorocurine (11)

a. ^1H and ^{13}C NMR spectra assignment

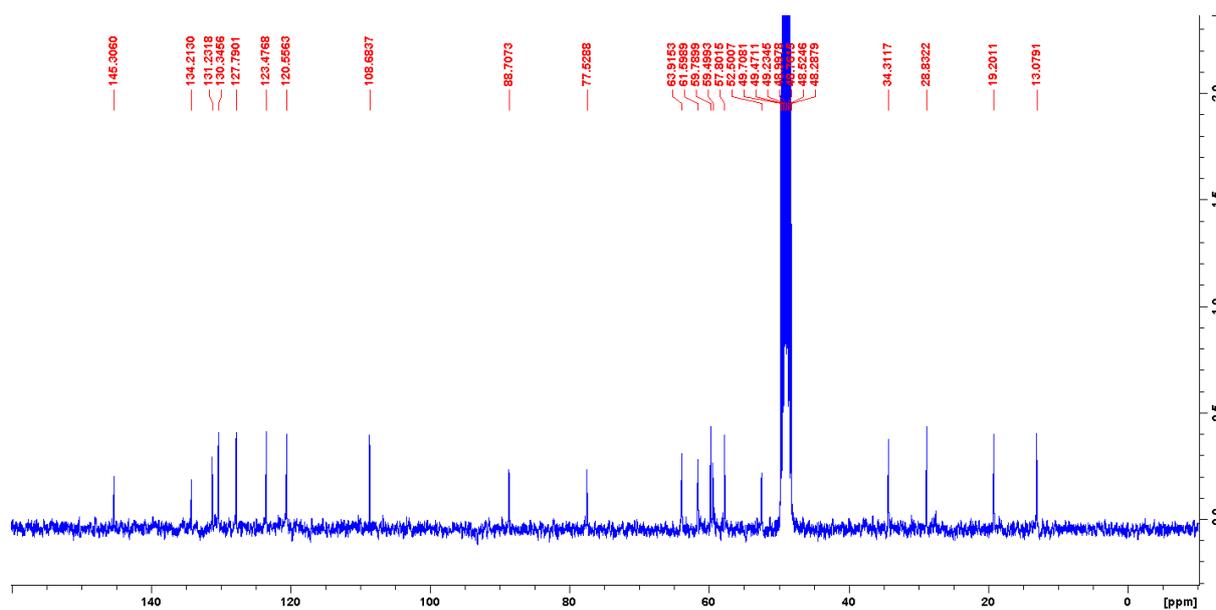


To the best of our knowledge, no NMR data have been reported for C-profluorocurine.

Our synthetic compound, ^1H NMR (360 MHz, MeOD - δ).

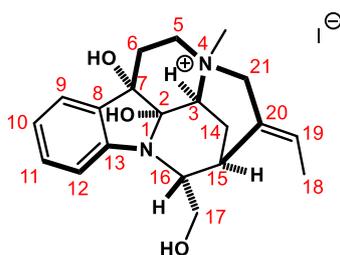


Our synthetic compound, ^{13}C NMR (91 MHz, MeOD - δ).



Experimental section

Assignment of ^1H and ^{13}C NMR signals of our synthetic C-proflurocurine (11)

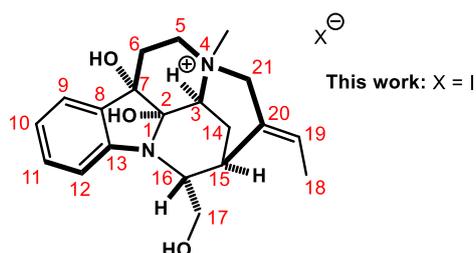


Assignment	^1H δ (ppm), $\text{CD}_3\text{OD}^{\text{a}}$ (300 MHz)	^{13}C δ (ppm), $\text{CD}_3\text{OD}^{\text{b}}$ (91 MHz)
2	-	88.7
3	3.58-3.56, m	63.9
5a	3.69, td (13.3, 3.8)	59.5
5b	3.44-3.40, m	
6a	2.32-2.22, m	34.3
6b	2.18-2.10, m	
7	-	77.5
8	-	134.2
9	7.28, dd (7.5, 1.0)	123.5
10	6.82, td (7.5, 1.0)	120.6
11	7.18, td (7.5, 1.0)	130.3
12	6.64, dd (7.5, 1.0)	108.7
13	-	145.3
14a	2.83, d (15.3)	19.2
14b	2.26, dt (15.3, 3.3)	
15	3.44-3.40, m	28.8
16	3.64-3.58, m	57.8
17a,17b	3.82, d (6.0)	59.8
18	1.82, dd (6.7, 1.7)	13.1
19	5.74, q (6.7)	127.8
20	-	131.2
21a	4.95, d (13.5)	61.6
21b	3.42, d (13.5)	
N^+CH_3	3.26, s	52.5

a) $\delta = 3.31$ ppm for the residual protonated solvent as reference.

b) $\delta = 49.0$ ppm for CD_3OD as reference.

b. UV spectra comparison

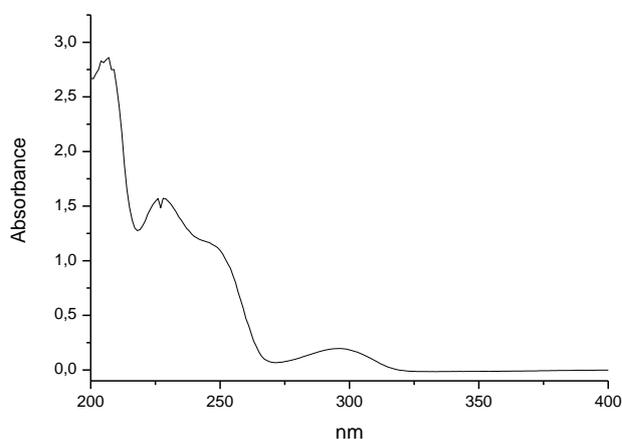


Comparison of UV spectra of natural and our synthetic C-proflurocurine

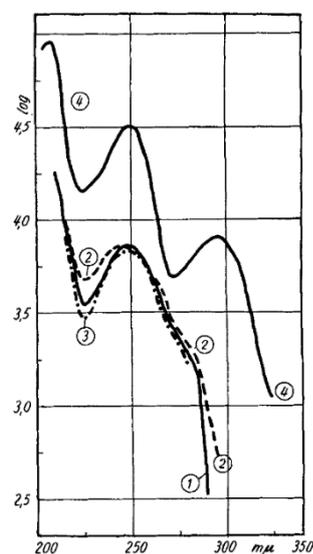
Comment	Absorption (nm), in water	
	Natural	This work
	210	209
I ⁻	-	227
	250	249
	296	296

The UV spectrum of synthetic C-proflurocurine iodide was compared to the one of natural C-proflurocurine reported by Schmid, Karrer and co-workers.¹⁶ These two spectra are in agreement with the addition of an absorption at 227 cm⁻¹ for our synthetic compound which corresponds to the iodide counter anion of our synthetic C-proflurocurine.

Our synthetic compound



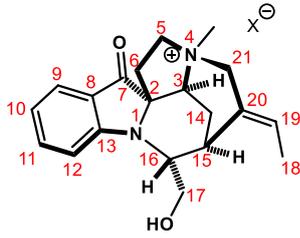
Natural C-proflurocurine (spectra 4)



¹⁶ H. Asmis, E. Bächli, E. Giesbrecht, J. Kreble, H. Schmid, P. Karrer, *Hel. Chim. Acta*, **1954**, *37*, 1968-1973

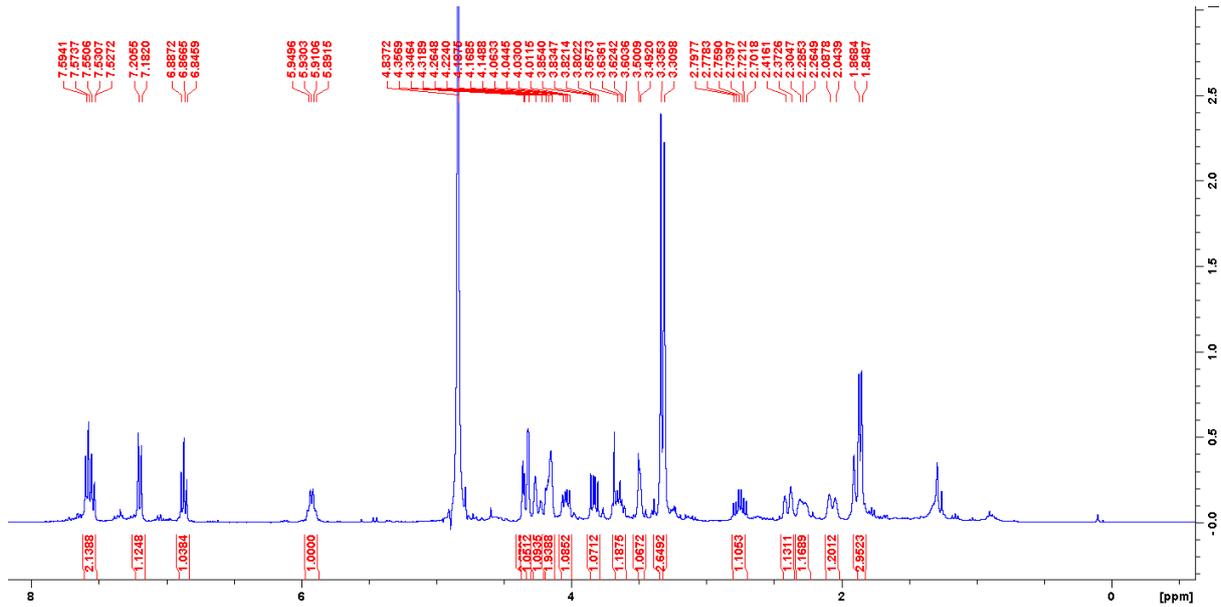
6. (±)-C-fluorocurine (12)

a. ¹H NMR spectra comparison

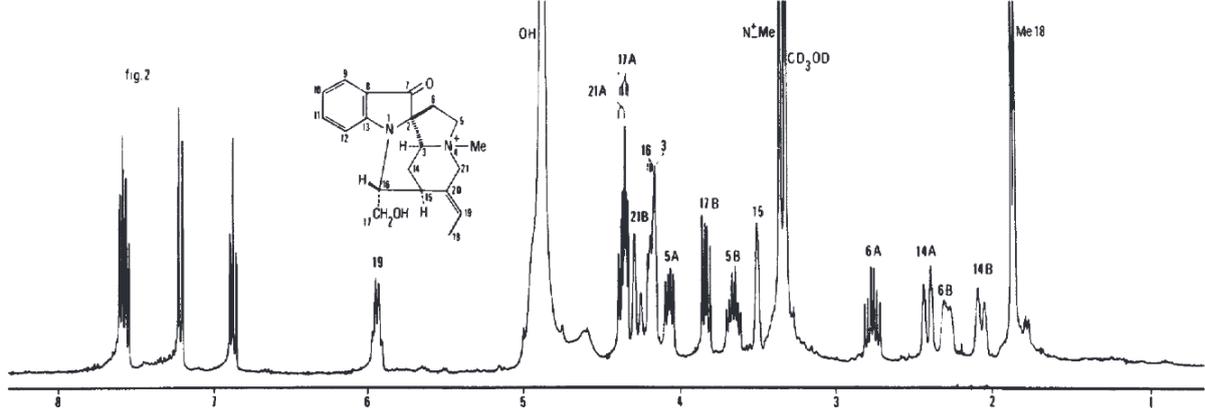


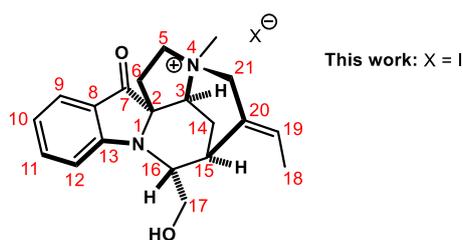
This work: X = I The ¹H NMR data of our synthetic C-fluorocurine iodide were compared to the ones of natural C-fluorocurine reported by Angenot and co-workers.¹³

Our synthetic compound, ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD -δ).



Natural C-fluorocurine, ¹H NMR (360 MHz, CD₃OD -δ).



Attribution and comparison of ^1H NMR signals of natural and our synthetic C-fluorocurine (**12**)


Assignment	^1H δ (ppm), CD_3OD	Δ ppm, CD_3OD	^1H δ (ppm), D_2O	
	Natural (360 MHz) ^a	This work/ Natural	This work (300 MHz) ^c	
3	4.15, m	4.15, m	0.00	4.16, m
5a	4.06, dd (12.0, 7.0)	4.04, dd (12.0, 6.8)	-0.02	4.02, m
5b	3.64, ddd (13.0, 12.0, 7.2)	3.64, ddd (13.5, 12.0, 7.0)	0.00	3.66, ddd (13.5, 12.0, 6.6)
6a	2.75, td (13.5, 7.0)	2.75, td (13.5, 6.8)	0.00	2.81, td (13.5, 7.1)
6b	2.28, m	2.28, m	0.00	2.31, m
9	7.58, d (nr ^d)	7.58, d (7.7)	0.00	7.61, m
10	6.87, t (nr ^d)	6.87, t (7.7)	0.00	6.91, d (7.7)
11	7.55, t (nr ^d)	7.55, t (7.7)	0.00	7.61, m
12	7.20, d (nr ^d)	7.19, d (7.7)	-0.01	7.16, d (7.7)
14a	2.41, ddd (15.5, 3.5, 2.5)	2.40, dt (15.5, 3.1)	-0.01	2.35, br d (15.6)
14b	2.07, m	2.06, dt (15.5, 2.3)	-0.01	2.00, br d (15.6)
15	3.49, m	3.49, m	0.00	3.41, m
16	4.18, ddd (6.7, 3.5, 1.0)	4.18, m	0.00	4.21, m
17a	4.34, dd (11.5, 3.5)	4.34, m	0.00	4.35, dd (12.2, 3.8)
17b	3.83, dd (11.5, 6.7)	3.83 dd (11.7, 7.2)	0.00	4.00, m
18	1.85, d (7.0)	1.86, d (7.2)	+0.01	1.77, d (7.2)
19	5.93, q (7.0)	5.93, q (7.2)	0.00	5.92, q (7.2)
21a	4.35, d (14.8)	4.34 d (15.0)	-0.01	4.29, d (15.5)
21b	4.26, d (14.8)	4.24, d (15.0)	-0.02	4.22, m
N^+CH_3	3.34, s	3.34, s	0.00	3.32, s

a) vs TMS.

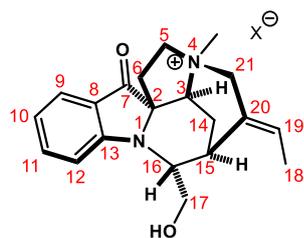
b) $\delta = 3.31$ ppm for the residual protonated solvent as reference.

c) $\delta = 3.34$ ppm for residual methanol as reference.

d) Coupling constant not reported.

Experimental section

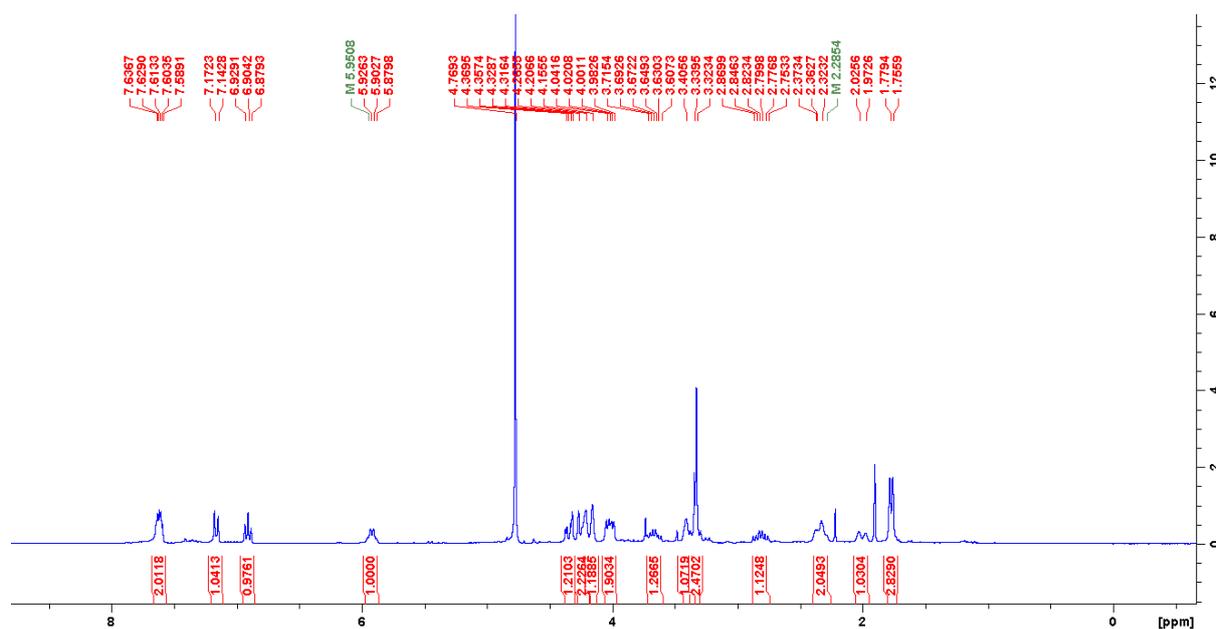
b. ^{13}C NMR spectra comparison



This work: X = I

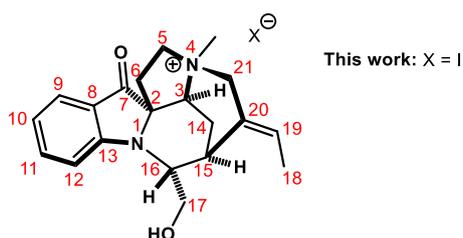
The ^{13}C NMR data of our synthetic C-fluorocurine iodide were compared to the ones of natural C-fluorocurine reported by Angenot and co-workers.¹⁴

Our synthetic compound, ^1H NMR (400 MHz, D_2O - δ).



Natural C-fluorocurine, ^{13}C NMR (91 MHz, D_2O - δ).

No spectra available, only a table with all the chemical shifts

Attribution and comparison of ^{13}C NMR signals of natural and our synthetic C-fluorocurine (12)

Assignment	^{13}C δ (ppm), D_2O		Δ ppm, D_2O	^{13}C δ (ppm), CD_3OD
	Natural (23 MHz) ^a	This work (75 MHz) ^b		This work (100 MHz) ^c
2	74.3	74.3	0.0	74.5
3	72.2	72.0	-0.2	72.5
5	65.4 ^d	65.2	-0.2	65.6
6	34.2	33.6	-0.6	34.5
7	201.5	203.9	+2.4	202.1
8	125.8 ^e	119.1 ^f	-6.7	120.4 ^f
9	125.8 ^g	126.2	+0.4	126.2
10	119.1 ^g	119.9	+0.8	120.2
11	138.8	139.9	+1.1	139.0
12	113.1	113.6	+0.5	114.1
13	159.0	160.7	+1.7	160.7
14	22.6	20.5	-2.1	20.7
15	32.4	31.9	-0.5	32.3
16	59.4	59.1	-0.3	60.4
17	61.8 ^d	61.7	-0.1	61.7
18	12.9	14.2	+1.3	14.3
19	129.3	129.9	+0.6	129.7
20	129.9	130.6	+0.7	132.6
21	66.5 ^d	66.3	-0.2	66.6
$^4\text{N}^+\text{CH}_3$	53.7	53.2	-0.5	53.2

a) vs TMS

b) δ = 49.0 ppm for residual methanol as reference

c) δ = 49.5 ppm for CD_3OD as reference.

d) The signals of C5, C17 and C21 were inverted during the original assignment of natural C-fluorocurine.¹⁴ They were reassigned by HSQC correlations on our synthetic sample.

e) It is possible that this quaternary carbon signal was not detected accurately due to the low frequency of the NMR apparatus used at that time or that there is a typo in the reporting of the NMR signal. The original NMR spectra could not be found.

f) Assigned by the following HMBC correlations on our synthetic sample: H10-C8 and H12-C8.

g) The signals of C9 and C10 were inverted during the original assignment of natural C-fluorocurine.¹⁴ They were reassigned by HSQC correlations on our synthetic sample.

BIBLIOGRAPHIE

Références

- (1) O'Rell, D. D.; Lee, F. G. H.; Boekelheide, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94* (9), 3205–3212.
- (2) Sato, K.; Kogure, N.; Kitajima, M.; Takayama, H. *Org. Lett.* **2019**, *21* (9), 3342–3345.
- (3) Jarret, M.; Tap, A.; Kouklovsky, C.; Poupon, E.; Evanno, L.; Vincent, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57* (38), 12294–12298.
- (4) Jarret, M.; Tap, A.; Turpin, V.; Denizot, N.; Kouklovsky, C.; Poupon, E.; Evanno, L.; Vincent, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020* (40), 6340–6351.
- (5) Sakai, S.-I.; Shinma, N. *Heterocycles* **1976**, *4* (5), 985–988.
- (6) Sakai, S.-I.; Shinma, N. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1978**, *98* (7), 950–964.
- (7) Banks, B. J.; Calverley, M. J.; Edwards, P. D.; Harley-Mason, J. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22* (17), 1631–1634.
- (8) Jiménez, J.-M.; Zulaica, E.; Bannasar, M.-L.; Bosch, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 732–733.
- (9) Bannasar, M.-L.; Zulaica, E.; Jimenez, J.-M.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58* (27), 7756–7767.
- (10) Herbert, R. B. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*; ed. J. E. Saxton, John Wiley & Sons, Inc., 1983.
- (11) O'Connor, S. E.; Maresh, J. J. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23* (4), 532.
- (12) Scott, A. I. *Acc. Chem. Res.* **1970**, *3* (5), 151–157.
- (13) Szabó, L. *Molecules* **2008**, *13* (8), 1875–1896.
- (14) Wu, F.; Kerčmar, P.; Zhang, C.; Stöckigt, J. *The Alkaloids: Chemistry and Biology*; 2016.
- (15) Namjoshi, O. A.; Cook, J. M. Chapter Two - Sarpagine and Related Alkaloids. In *The Alkaloids: Chemistry and Biology*; Knölker, H.-J., Ed.; Academic Press, 2016; Vol. 76, pp 63–169.
- (16) Adams, G. L.; Smith, A. B. Chapter Three - The Chemistry of the Akuammiline Alkaloids. In *The Alkaloids: Chemistry and Biology*; Knölker, H.-J., Ed.; Academic Press, 2016; Vol. 76, pp 171–257.
- (17) Eckermann, R.; Gaich, T. *Synthesis* **2013**, *45* (20), 2813–2823.
- (18) Smith, J. M.; Moreno, J.; Boal, B. W.; Garg, N. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (2), 400–412.
- (19) Saya, J. M.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25* (38), 8916–8935.
- (20) Lopchuk, J. M. Chapter 1 - Recent Advances in the Synthesis of Aspidosperma-Type Alkaloids. In *Progress in Heterocyclic Chemistry*; Gribble, G. W., Joule, J. A., Eds.; Elsevier, 2011; Vol. 23, pp 1–25.
- (21) Wieland, T.; Merz, H. *Chem. Ber.* **1952**, *85* (7–8), 731–743.
- (22) Battersby, A. R.; Hodson, H. F. *The Alkaloids: Chemistry and Physiology*, ed. R. H. F. Manske, Academic Press, 1965; Vol. 8.
- (23) Karrer, P. *J. Pharm. Pharmacol.* **1956**, *8* (1), 161–184.
- (24) Schmid, H.; Karrer, P. *Helv. Chim. Acta.* **1947**, *30* (7), 2081–2091.
- (25) Bickel, H.; Giesbrecht, E.; Kebrle, J.; Schmid, H.; Karrer, P. *Helv. Chim. Acta.* **1954**, *37* (2), 553–565.
- (26) Bickel, H.; Schmid, H.; Karrer, P. *Helv. Chim. Acta.* **1955**, *38* (3), 649–669.
- (27) Fritz, H.; Mitarbeiter, T. W. U.; Besch, E. *Liebigs Ann.* **1958**, *611* (1), 268–276.
- (28) Asmis, H.; Bächli, E.; Giesbrecht, E.; Kebrle, J.; Schmid, H.; Karrer, P. *Helv. Chim. Acta.* **1954**, *37* (7), 1968–1973.
- (29) Penelle, J.; Tits, M.; Christen, P.; Molgo, J.; Brandt, V.; Frédérich, M.; Angenot, L. *Phytochemistry* **2000**, *53* (8), 1057–1066.
- (30) Rapoport, H.; Windgassen, R. J.; Hughes, N. A.; Onak, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82* (16), 4404–4414.
- (31) Quetin-Leclercq, J.; Dive, G.; Delaude, C.; Warin, R.; Bassleer, R.; Angenot, L. *Phytochemistry* **1994**, *35* (2), 533–536.
- (32) Kump, W. G.; Schmid, H. *Helv. Chim. Acta.* **1961**, *44* (6), 1503–1516.
- (33) Bartlett, M. F.; Sklar, R.; Smith, A. F.; Taylor, W. I. *J. Org. Chem.* **1963**, *28* (9), 2197–2199.

- (34) Hesse, M.; Philipsborn, W. V.; Schumann, D.; Spiteller, G.; Spiteller-Friedmann, M.; Taylor, W. I.; Schmid, H.; Karrer, P. *Helv. Chim. Acta.* **1964**, *47* (3), 878–911.
- (35) Massiot, G.; Thépenier, P.; Jacquier, M.-J.; Le Men-Olivier, L.; Delaude, C. *Heterocycles* **1989**, *29* (8), 1435.
- (36) Massiot, G.; Thépenier, P.; Jacquier, M.-J.; Le Men-Olivier, L.; Delaude, C. *Phytochemistry* **1992**, *31* (8), 2873–2876.
- (37) Langlois, N.; Diatta, L.; Andriamialisoa, R. Z. *Phytochemistry* **1979**, *18* (3), 467–471.
- (38) Ladhar, F.; Damak, M.; Ahond, A.; Poupat, C.; Potier, P.; Moretti, C. *J. Nat. Prod.* **1981**, *44* (4), 459–465.
- (39) Zhang, B.-J.; Yan, J.-M.; Wu, Z.-K.; Liu, Y.-P.; Bao, M.-F.; Cheng, G.-G.; Luo, X.-D.; Cai, X.-H.; Li, Y. *Helv. Chim. Acta.* **2013**, *96* (12), 2288–2298.
- (40) Burke, D. E.; Cook, G. A.; Cook, J. M.; Haller, K. G.; Lazar, H. A.; Le Quesne, P. W. *Phytochemistry* **1973**, *12* (6), 1467–1474.
- (41) Kan, C.; Deverre, J.-R.; Sevenet, T.; Quirion, J.-C.; Husson, H.-P. *Nat. Prod. Lett.* **1995**, *7* (4), 275–281.
- (42) Kam, T.-S.; Subramaniam, G.; Chen, W. *Phytochemistry* **1999**, *51* (1), 159–169.
- (43) Kam, T.-S.; Choo, Y.-M. *Phytochemistry* **2004**, *65* (14), 2119–2122.
- (44) Subramaniam, G.; Hiraku, O.; Hayashi, M.; Koyano, T.; Komiyama, K.; Kam, T.-S. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71* (1), 53–57.
- (45) Zhang, B.-J.; Liu, C.; Bao, M.-F.; Zhong, X.-H.; Ni, L.; Wu, J.; Cai, X.-H. *Tetrahedron* **2017**, *73* (40), 5821–5826.
- (46) Khan, Z. M.; Hesse, M.; Schmid, H. *Helv. Chim. Acta.* **1965**, *48* (8), 1957–1965.
- (47) Burnell, R. H.; Chapelle, A.; Khalil, M. F. *Can. J. Chem.* **1974**, *52* (12), 2327–2330.
- (48) Zeng, T.; Wu, X.-Y.; Yang, S.-X.; Lai, W.-C.; Shi, S.-D.; Zou, Q.; Liu, Y.; Li, L.-M. *J. Nat. Prod.* **2017**, *80* (4), 864–871.
- (49) Votický, Z.; Grossmann, E.; Potier, P. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1977**, *42* (2), 548–552.
- (50) Jacquier, M. J.; Vercauteren, J.; Massiot, G.; Le Men-Olivier, L.; Pussett, J.; Sevenet, T. *Phytochemistry* **1980**, *21* (12), 2973–2977.
- (51) Tan, S.-J.; Lim, J.-L.; Low, Y.-Y.; Sim, K.-S.; Lim, S.-H.; Kam, T.-S. *J. Nat. Prod.* **2014**, *77* (9), 2068–2080.
- (52) Tan, S.-J.; Choo, Y.-M.; Thomas, N. F.; Robinson, W. T.; Komiyama, K.; Kam, T.-S. *Tetrahedron* **2010**, *66* (39), 7799–7806.
- (53) Akinloye, B. A.; Court, W. E. *Phytochemistry* **1980**, *19* (2), 307–311.
- (54) Akinloye, B. A.; Court, W. E. *Phytochemistry* **1980**, *19* (12), 2741–2745.
- (55) Il'yasova, Kh. T.; Malikov, V. M.; Yunusov, S. Yu. *Chem. Nat. Compd.* **1970**, *6* (6), 728–729.
- (56) Yagudaev, M. R.; Khalmirzaev, M. M.; Yunusov, S. Yu. *Chem. Nat. Compd.* **1983**, *19* (4), 454–458.
- (57) Liu, L.; Chen, Y.-Y.; Qin, X.-J.; Wang, B.; Jin, Q.; Liu, Y.-P.; Luo, X.-D. *Fitoterapia* **2015**, *105*, 160–164.
- (58) Atta-ur-Rahman, _; Khanum, S. *Heterocycles* **1987**, *26* (8), 2125.
- (59) Schmid, H.; Kebrle, J.; Karrer, P. *Helv. Chim. Acta.* **1952**, *35* (6), 1864–1879.
- (60) Bächli, E.; Vamvacas, C.; Schmid, H.; Karrer, P. *Helv. Chim. Acta.* **1957**, *40* (5), 1167–1187.
- (61) Asmis, H.; Schmid, H.; Karrer, P. *Helv. Chim. Acta.* **1954**, *37* (7), 1983–1992.
- (62) Kaschnitz, R.; Spiteller, G. *Monatsh. Chem.* **1965**, *96* (3), 909–921.
- (63) Bashir, M. *Planta Med.* **1983**, *49* (10), 124–125.
- (64) Mokrý, J.; Kompíš, I.; Spiteller, G. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1967**, *32* (7), 2523–2531.
- (65) Votický, Z.; Grossmann, E.; Tomko, J.; Massiot, G.; Ahond, A.; Potier, P. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15* (45), 3923–3926.
- (66) Pinar, M.; Hanaoka, M.; Hesse, M.; Schmid, H. *Helv. Chim. Acta.* **1971**, *54* (1), 15–43.
- (67) Pinar, M.; Hesse, M.; Schmid, H. *Helv. Chim. Acta.* **1973**, *56* (8), 2719–2722.
- (68) Ndongo, J. T.; Mbing, J. N.; Monteillier, A.; Tala, M. F.; Rütten, M.; Mombers, D.; Cuendet, M.; Pegnyemb, D. E.; Dittrich, B.; Laatsch, H. *J. Nat. Prod.* **2018**, *81* (5), 1193–1202.

- (69) Stöckigt, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 1097–1099.
- (70) Gerasimenko, I.; Sheludko, Y.; Ma, X.; Stöckigt, J. *Eur. J. Biochem.* **2002**, *269* (8), 2204–2213.
- (71) Wenkert, E.; Wickberg, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87* (7), 1580–1589.
- (72) Dang, T.-T. T.; Franke, J.; Carqueijeiro, I. S. T.; Langley, C.; Courdavault, V.; O'Connor, S. E. *Nat. Chem. Biol.* **2018**, *14* (8), 760–763.
- (73) Zhang, L.; Zhang, C.-J.; Zhang, D.-B.; Wen, J.; Zhao, X.-W.; Li, Y.; Gao, K. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55* (10), 1815–1817.
- (74) Takayama, H.; Watanabe, T.; Seki, H.; Aimi, N.; Sakai, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33* (45), 6831–6834.
- (75) Eckermann, R.; Gaich, T. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22* (16), 5749–5755.
- (76) Pousset, J.-L.; Poisson, J.; Olivier, L.; Le Men, J.; Janot, M.-M. *C. R. Acad. Sc. Paris* **1965**, *261*, 5538.
- (77) Benayad, S.; Ahamada, K.; Lewin, G.; Evanno, L.; Poupon, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016* (8), 1494–1499.
- (78) Tatsis, E. C.; Carqueijeiro, I.; Dugé de Bernonville, T.; Franke, J.; Dang, T.-T. T.; Oudin, A.; Lanoue, A.; Lafontaine, F.; Stavrinides, A. K.; Clastre, M.; Courdavault, V.; O'Connor, S. E. *Nat. Commun.* **2017**, *8* (1), 316.
- (79) Hugel, G.; Royer, D.; Le Men-Olivier, L.; Richard, B.; Jacquier, M.-J.; Lévy, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62* (3), 578–583.
- (80) Tolkachev, O. N.; Korobko, V. G.; Shapiro, T. A.; Preobrazhenskii, N. A. *Chem. Heterocycl. Compounds* **1967**, *3* (4), 241–243.
- (81) Benson, W.; Winterfeldt, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18* (11), 862–863.
- (82) Winterfeldt, E.; Benson, W. *Heterocycles* **1981**, *15* (2), 935.
- (83) Bohlmann, C.; Bohlmann, R.; Rivera, E. G.; Vogel, C.; Manandhar, M. D.; Winterfeldt, E. *Liebigs Ann.* **1985**, *1985* (9), 1752–1763.
- (84) Bannasar, M.-L.; Jiménez, J.-M.; Sufi, B. A.; Bosch, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37* (50), 9105–9106.
- (85) Bannasar, M.-L.; Vidal, B.; Sufi, B. A.; Bosch, J. *Chem. Commun.* **1998**, No. 23, 2639–2640.
- (86) Bannasar, M.-L.; Jiménez, J.-M.; Vidal, B.; Sufi, B. A.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (26), 9605–9612.
- (87) Rackur, G.; Stahl, M.; Walkowiak, M.; Winterfeldt, E. *Chem. Ber.* **1976**, *109* (12), 3817–3824.
- (88) Takayama, H.; Morikawa, M.; Kitajima, M.; Sakai, S.-I.; Aimi, N. *Nat. Prod. Lett.* **1995**, *7* (2), 81–84.
- (89) Lluïsa Bannasar, M.; Zulaica, E.; Sufi, B. A.; Bosch, J. *Tetrahedron* **1996**, *52* (25), 8601–8610.
- (90) Birman, V. B.; Rawal, V. H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63* (25), 9146–9147.
- (91) Ren, W.; Wang, Q.; Zhu, J. *Synlett* **2013**, *24*, 1941–1944.
- (92) Zi, W.; Zuo, Z.; Ma, D. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48* (3), 702–711.
- (93) Zi, W.; Xie, W.; Ma, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (22), 9126–9129.
- (94) Teng, M.; Zi, W.; Ma, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (7), 1814–1817.
- (95) Andres, R.; Wang, Q.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142* (33), 14276–14285.
- (96) Martin, S. F.; Chen, K. X.; Eary, C. T. *Org. Lett.* **1999**, *1* (1), 79–82.
- (97) Yu, S.; Berner, O. M.; Cook, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (32), 7827–7828.
- (98) Jarret, M.; Turpin, V.; Tap, A.; Gallard, J.; Kouklovsky, C.; Poupon, E.; Vincent, G.; Evanno, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58* (29), 9861–9865.
- (99) Jarret, M.; Abou-Hamdan, H.; Kouklovsky, C.; Poupon, E.; Evanno, L.; Vincent, G. *Org. Lett.* **2021**, *23* (4), 1355–1360.
- (100) Calverley, M. J.; Banks, B. J.; Harley-Mason, J. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22* (17), 1635–1638.
- (101) Sakai, S.-I.; Kubo, A.; Katano, K.; Shinma, N.; Sasago, K. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1973**, *93* (9), 1165–1182.
- (102) Koike, T.; Takayama, H.; Sakai, S. *Chem. Farm. Bull.* **1991**, *39* (7), 1677–1681.
- (103) Sakai, S.-I.; Shinma, N. *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, *22* (12), 3013–3015.

- (104) Calverley, M. J.; Harley-Mason, J.; Quarrie, S. A.; Edwards, P. D. *Tetrahedron* **1981**, *37* (8), 1547–1556.
- (105) Bosch, J.; Bannasar, M.-L.; Zulaica, E.; Feliz, M. *Tetrahedron Lett.* **25** (29), 3119–3122.
- (106) Bannasar, M.-L.; Zulaica, E.; Jimenez, J.-M.; Bosch, J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31* (5), 747–750.
- (107) Bannasar, M.-L.; Zulaica, E.; Alonso, Y.; Vidal, B.; Vázquez, J. T.; Bosch, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13* (1), 95–106.
- (108) Gritsch, P. J.; Leitner, C.; Pfaffenbach, M.; Gaich, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (5), 1208–1217.
- (109) Kam, T.-S.; Choo, Y.-M. Chapter 4 Bisindole Alkaloids. In *The Alkaloids: Chemistry and Biology*; Elsevier, 2006; Vol. 63, pp 181–337.
- (110) Ryan, K. S.; Drennan, C. L. *Chem. Biol.* **2009**, *16* (4), 351–364.
- (111) Veale, C. G. L.; Davies-Coleman, M. T. Chapter One - Marine Bi-, Bis-, and Trisindole Alkaloids. In *The Alkaloids: Chemistry and Biology*; Knölker, H.-J., Ed.; Chemistry and Biology; Academic Press, 2014; Vol. 73, pp 1–64.
- (112) Sato, M.; Kishimoto, S.; Noguchi, H.; Watanabe, K. Bisindole. In *Comprehensive Natural Products III*; Elsevier, 2020; pp 467–485.
- (113) Rahman, M.; Tiruveedhula, V.; Cook, J. *Molecules* **2016**, *21* (11), 1525.
- (114) Sharp, T. M. *J. Chem. Soc.* **1934**, No. 0, 1227–1232.
- (115) Hesse, M.; Hürzeler, H.; Gemenden, C. W.; Joshi, B. S.; Taylor, W. I.; Schmid, H. *Helv. Chim. Acta.* **1965**, *48* (4), 689–704.
- (116) Neukomm, G.; Kletzhändler, E.; Hesse, M. *Helv. Chim. Acta.* **1981**, *64* (1), 90–96.
- (117) Hesse, M.; Bodmer, F.; Gemenden, C. W.; Joshi, B. S.; Taylor, W. I.; Schmid, H. *Helv. Chim. Acta.* **1966**, *49* (3), 1173–1182.
- (118) Nordman, C. E.; Kumra, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87* (9), 2059–2060.
- (119) Ghedira, K.; Zeches-Hanrot, M.; Richard, B.; Massiot, G.; Le Men-Olivier, L.; Sevenet, T.; Goh, S. H. *Phytochemistry* **1988**, *27* (12), 3955–3962.
- (120) Tan, S.-J.; Lim, K.-H.; Subramaniam, G.; Kam, T.-S. *Phytochemistry* **2013**, *85*, 194–202.
- (121) Lim, S.-H.; Low, Y.-Y.; Subramaniam, G.; Abdullah, Z.; Thomas, N. F.; Kam, T.-S. *Phytochemistry* **2013**, *87*, 148–156.
- (122) Mayerl, F.; Hesse, M. *Helv. Chim. Acta.* **1978**, *61* (1), 337–351.
- (123) Yeap, J. S.-Y.; Saad, H. M.; Tan, C.-H.; Sim, K.-S.; Lim, S.-H.; Low, Y.-Y.; Kam, T.-S. *J. Nat. Prod.* **2019**, *82* (11), 3121–3132.
- (124) Burke, D. E.; le Quesne, P. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, No. 11, 678.
- (125) Burke, D. E.; Cook, J. M.; Le Quesne, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95* (2), 546–552.
- (126) Bi, Y.; Cook, J. M.; LeQuesne, P. W. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35* (23), 3877–3878.
- (127) Bi, Y.; Zhang, L.-H.; Hamaker, L. K.; Cook, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116* (20), 9027–9041.
- (128) Gan, T.; Cook, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37* (29), 5033–5036.
- (129) Gan, T.; Cook, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37* (29), 5037–5038.
- (130) Gan, T.; Cook, J. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63* (5), 1478–1483.
- (131) Bao, M.-F.; Zeng, C.-X.; Liu, Y.-P.; Zhang, B.-J.; Ni, L.; Luo, X.-D.; Cai, X.-H. *J. Nat. Prod.* **2017**, *80* (4), 790–797.
- (132) Gorman, A. A.; Schmid, H. *Monatsh. Chem.* **1967**, *98* (4), 1554–1566.
- (133) Ndongo, J. T.; Mbing, J. N.; Tala, M. F.; Monteillier, A.; Pegnyemb, D. E.; Cuendet, M.; Laatsch, H. *Phytochemistry* **2017**, *144*, 189–196.
- (134) Gorman, A. A.; Dastoor, N. J.; Hesse, M.; von Philipsborn, W.; Renner, U.; Schmid, H. *Helv. Chim. Acta.* **1969**, *52* (1), 33–55.
- (135) Vercauteren, J.; Massiot, G.; LeMen-Olivier, L.; Lévy, J.; Delaude, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1982**, *9–10*, 291–296.
- (136) Morita, H.; Mohamad, K.; Suzuki, T.; Baba, Y.; Zaima, K.; Matsuno, Y.; Hirasawa, Y.; Ropi Mukhtar, M.; Awang, K.; Hamid A. Hadi, A. *Heterocycles* **2007**, *74* (1), 969.
- (137) Rasoanaivo, P.; Lukacs, G. *J. Org. Chem.* **1976**, *41* (2), 376–378.

- (138) Beniddir, M. A.; Martin, M.-T.; Tran Huu Dau, M.-E.; Grellier, P.; Rasoanaivo, P.; Guéritte, F.; Litaudon, M. *Org. Lett.* **2012**, *14* (16), 4162–4165.
- (139) Beniddir, M. A.; Martin, M.-T.; Tran Huu Dau, M.-E.; Rasoanaivo, P.; Guéritte, F.; Litaudon, M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54* (17), 2115–2119.
- (140) Das, B. C.; Cosson, J. P.; Lukacs, G.; Potier, P. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15* (49), 4299–4302.
- (141) Das, B. C.; Cosson, J. P.; Lukacs, G. *J. Org. Chem.* **1977**, *42* (16), 2785–2786.
- (142) Vercauteren, J.; Massiot, G.; Sevenet, T.; Lévy, J.; Le Men-Olivier, L.; Le Men, J. *Phytochemistry* **1979**, *18* (10), 1729–1731.
- (143) Lachia, M.; Moody, C. J. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25* (2), 227–253.
- (144) Massiot, G.; Vercauteren, J.; Jacquier, M. J.; Lévy, J.; Le Men-Olivier, L. *C. R. Seances Acad. Sci.* **1981**, *Ser. 2* (292), 191–194.
- (145) Zhang, J.; Yuan, M.-F.; Li, S.-T.; Sang, C.-C.; Chen, M.-F.; Ao, Y.-L.; Li, Z.-W.; Xie, J.; Ye, W.-C.; Zhang, X.-Q. *J. Org. Chem.* **2020**, *85* (16), 10884–10890.
- (146) Atta-ur-Rahman, _; Pervin, A.; Muzaffar, A.; Tuley Dayanada de Silva, K.; Susil Jayalath Silva, W. *Heterocycles* **1988**, *27* (9), 2051.
- (147) Ziegler, R. E.; Tan, S.-J.; Kam, T.-S.; Porco, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (37), 9348–9351.
- (148) Yeung, C. S.; Ziegler, R. E.; Porco, J. A.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (39), 13614–13617.
- (149) Kam, T.-S.; Tan, S.-J.; Ng, S.-W.; Komiyama, K. *Org. Lett.* **2008**, *10* (17), 3749–3752.
- (150) Hirasawa, Y.; Arai, H.; Rahman, A.; Kusumawati, I.; Zaini, N. C.; Shiota, O.; Morita, H. *Tetrahedron* **2013**, *69* (51), 10869–10875.
- (151) Lachkar, D.; Denizot, N.; Bernadat, G.; Ahamada, K.; Beniddir, M. A.; Dumontet, V.; Gallard, J.-F.; Guillot, R.; Leblanc, K.; N'ngang, E. O.; Turpin, V.; Kouklovsky, C.; Poupon, E.; Evanno, L.; Vincent, G. *Nature Chem.* **2017**, *9* (8), 793–798.
- (152) Denizot, N.; Pouilhès, A.; Cucca, M.; Beaud, R.; Guillot, R.; Kouklovsky, C.; Vincent, G. *Org. Lett.* **2014**, *16* (21), 5752–5755.
- (153) Denizot, N.; Guillot, R.; Kouklovsky, C.; Vincent, G. *Synthesis* **2018**, *50* (24), 4823–4828.
- (154) Denizot, N.; Lachkar, D.; Kouklovsky, C.; Poupon, E.; Evanno, L.; Vincent, G. *Synthesis* **2018**, *50* (21), 4229–4242.
- (155) Ye, J.; Lin, Y.; Liu, Q.; Xu, D.; Wu, F.; Liu, B.; Gao, Y.; Chen, H. *Org. Lett.* **2018**, *20* (17), 5457–5460.
- (156) Hannart, J. A. A. J. Indole Derivatives and Therapeutically Acting Drugs. US4200638A, April 29, 1980.
- (157) Wanner, M. J.; Ingemann, S.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013* (6), 1100–1106.
- (158) Okada, K.; Ueda, H.; Tokuyama, H. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *10*.1039.D2OB00274D.
- (159) Wanner, M. J.; Boots, R. N. A.; Eradus, B.; Gelder, R. de; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *Org. Lett.* **2009**, *11* (12), 2579–2581.
- (160) Guérard, C.; Demuynck, C.; Bolte, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40* (22), 4181–4182.
- (161) Berliner, M. A.; Belecki, K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (23), 9618–9621.
- (162) Fell, S. C. M.; Pearson, M. J.; Burton, G.; Elder, J. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, No. 12, 1483.
- (163) Chen, Q.; Zhang, R.; Liu, Q.; Christopher, S. *Chem. Res. Chin. Univ.* **2007**, *23* (3), 284–288.
- (164) Helaine, V.; Bolte, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *1999* (12), 3403–3406.
- (165) De, S.; Das, M. K.; Bhunia, S.; Bisai, A. *Org. Lett.* **2015**, *17* (23), 5922–5925.
- (166) Batey, R. A.; Thadani, A. N.; Smil, D. V. *Org. Lett.* **1999**, *1* (10), 1683–1686.
- (167) Navarre, L.; Darses, S.; Genet, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43* (6), 719–723.
- (168) Sakai, M.; Hayashi, H.; Miyaura, N. *Organometallics* **1997**, *16* (20), 4229–4231.
- (169) Takaya, Y.; Senda, T.; Kurushima, H.; Ogasawara, M.; Hayashi, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10* (20), 4047–4056.
- (170) Zou, G.; Guo, J.; Wang, Z.; Huang, W.; Tang, J. *Dalton Trans.* **2007**, No. 28, 3055–3064.
- (171) Chapman, C. J.; Frost, C. G. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345* (3), 353–355.

- (172) Noël, T.; Gök, Y.; Eycken, J. V. der. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21* (5), 540–543.
- (173) Molander, G. A.; Rivero, M. R. *Org. Lett.* **2002**, *4* (1), 107–109.
- (174) Ishiyama, T.; Murata, M.; Miyaoura, N. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (23), 7508–7510.
- (175) Heuser, S.; Barrett, D. G.; Berg, M.; Bonnier, B.; Kahl, A.; De La Puente, M. L.; Oram, N.; Riedl, R.; Roettig, U.; Gil, G. S.; Seger, E.; Steggles, D. J.; Wanner, J.; Weichert, A. G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47* (16), 2675–2678.
- (176) Ghosh, T. *ChemistrySelect* **2019**, *4* (16), 4747–4755.
- (177) Chen, J.-Q.; Xie, J.-H.; Liu, S.; Zhou, Q.-L. *Org. Lett.* **2012**, *14* (11), 4.
- (178) Mannathan, S.; Raoufmoghaddam, S.; Reek, J. N. H.; Vries, J. G. de; Minnaard, A. J. *ChemCatChem* **2015**, *7* (23), 3923–3927.
- (179) Malpass, J. R.; Hemmings, D. A.; Wallis, A. L.; Fletcher, S. R.; Patel, S. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, No. 9, 1044–1050.
- (180) Cox, C. D.; Malpass, J. R. *Tetrahedron* **1999**, *55* (40), 11879–11888.
- (181) Malpass, J. R.; Cox, C. D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40* (7), 1419–1422.
- (182) Namyslo, J. C.; Kaufmann, D. E. *Synlett* **1999**, 6 (6), 804–806.
- (183) Wallace, D. J.; Goodman, J. M.; Kennedy, D. J.; Davies, A. J.; Cowden, C. J.; Ashwood, M. S.; Cottrell, I. F.; Dolling, U.-H.; Reider, P. J. *Org. Lett.* **2001**, *3* (5), 671–674.
- (184) Zheng, Y.; Yue, B.-B.; Wei, K.; Yang, Y.-R. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (8), 4867–4870.
- (185) Shukla, P.; Sharma, A.; Pallavi, B.; Cheng, C. H. *Tetrahedron* **2015**, *71* (15), 2260–2266.
- (186) Cain, C. F.; Howard, E. H.; Goodwin, J. A.; Valle, J. R. D. *Arkivoc* **2019**, 2019 (4), 80–90.
- (187) Shrestha, R.; Dorn, S. C. M.; Weix, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (2), 751–762.
- (188) Steinborn, C.; Wildermuth, R. E.; Barber, D. M.; Magauer, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59* (39), 17282–17285.
- (189) Miyaoura, N.; Ishiyama, T.; Sasaki, H.; Ishikawa, M.; Sato, M.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111* (1), 314–321.
- (190) Pubill-Ulldemolins, C.; Bonet, A.; Gulyás, H.; Bo, C.; Fernández, E. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10* (48), 9677.
- (191) Ding, W.; Song, Q. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3* (1), 14–18.
- (192) Lipshutz, B. H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24* (2), 127–130.
- (193) Fevig, J. M.; Marquis, R. W.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (13), 5085–5086.
- (194) Hiroshi, S.; Youji, A.; Isao, K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31* (8), 1161–1164.
- (195) Matsuzawa, S.; Horiguchi, Y.; Nakamura, E.; Kuwajima, I. *Tetrahedron* **1989**, *45* (2), 349–362.
- (196) Heerden, P. S. V.; Bezuidenhout, B. C. B.; Steenkamp, J. A.; Ferreira, D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33* (17), 2383–2386.
- (197) Yamamoto, Y.; Maruyama, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100* (10), 3240–3241.
- (198) Hunt, D. A. *Org. Prep. Proced. Int.* **1989**, *21* (6), 705–749.
- (199) Jr, M. P. C.; Biciunas, K. P. *Synthesis* **1981**, 1981 (4), 283–285.
- (200) Cooke, M. P. *J. Org. Chem.* **1983**, *48* (5), 744–746.
- (201) Strzalko, T.; Seyden-Penne, J.; Wartski, L.; Froment, F.; Corset, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35* (23), 3935–3936.
- (202) Burke, S. D.; Murtiashaw, C. W.; Dike, M. S.; Strickland, S. M. S.; Saunders, J. O. *J. Org. Chem.* **1981**, *46* (11), 2400–2402.
- (203) Hesse, M. J.; Butts, C. P.; Willis, C. L.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (50), 12444–12448.
- (204) Oderinde, M. S.; Hunter, H. N.; Organ, M. G. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18* (35), 10817–10820.
- (205) Batesky, D. C.; Goldfogel, M. J.; Weix, D. J. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (19), 9931–9936.
- (206) He, J.; Rauch, F.; Friedrich, A.; Sieh, D.; Ribbeck, T.; Krummenacher, I.; Braunschweig, H.; Finze, M.; Marder, T. B. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25* (60), 13777–13784.
- (207) Kim, S.; Park, J. H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53* (13), 3111–3113.
- (208) Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Gholinejad, M. *Can. J. Chem.* **2006**, *84* (7), 1006–1012.
- (209) Soai, K.; Ookawa, A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51* (21), 4000–4005.

- (210) Bonepally, K. R.; Hiruma, T.; Mizoguchi, H.; Ochiai, K.; Suzuki, S.; Oikawa, H.; Ishiyama, A.; Hokari, R.; Iwatsuki, M.; Otoguro, K.; Ōmura, S.; Oguri, H. *Org. Lett.* **2018**, *20* (15), 4667–4671.
- (211) Mihai, M. T.; Davis, H. J.; Genov, G. R.; Phipps, R. J. *ACS Catal.* **2018**, *8* (5), 3764–3769.
- (212) Davies, S. G.; Fletcher, A. M.; Foster, E. M.; Houlsby, I. T. T.; Roberts, P. M.; Schofield, T. M.; Thomson, J. E. *Chem. Commun.* **2014**, *50* (61), 8309.
- (213) Jung, M. E.; Koch, P. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (46), 6051–6054.
- (214) Kim, M.; Gajulapati, K.; Kim, C.; Jung, H. Y.; Goo, J.; Lee, K.; Kaur, N.; Kang, H. J.; Chung, S. J.; Choi, Y. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (93), 11443.
- (215) Holl, R.; Jung, B.; Schepmann, D.; Humpf, H.-U.; Grünert, R.; Bednarski, P. J.; Englberger, W.; Wünsch, B. *ChemMedChem* **2009**, *4* (12), 2111–2122.
- (216) Kiso, Y.; Ukawa, K.; Akita, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 101–102.
- (217) Orlek, B. S.; Lightowler, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1307–1312.
- (218) Muijlwijk-Koezen, J. E. van; Timmerman, H.; der Sluis, R. P. van; van de Stolpe, A. C.; Menge, W. M. P. B.; Beukers, M. W.; van der Graaf, P. H.; de Groot, M.; IJzerman, A. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11* (6), 815–818.
- (219) Kong, W.-X.; Xie, S.-J.; Cao, C.-Y.-Z.; Zhang, C.-W.; Wang, C.; Duan, W.-L. *Chem. Commun.* **2020**, *56* (15), 2292–2295.
- (220) Takayama, H.; Kurihara, M.; Subhadhirasakul, S.; Kitajima, M.; Aimi, N.; Sakai, S. *Heterocycles* **1996**, *42* (1), 87–92.
- (221) Piemontesi, C.; Wang, Q.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (22), 6556–6560.
- (222) Sakamoto, J.; Umeda, Y.; Rakumitsu, K.; Sumimoto, M.; Ishikawa, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59* (32), 13414–13422.
- (223) Adams, L. A.; Valente, M. W. N.; Williams, R. M. *Tetrahedron* **2006**, *62* (22), 5195–5200.
- (224) Greshock, T. J.; Williams, R. M. *Org. Lett.* **2007**, *9* (21), 4255–4258.
- (225) Dou, Y.; Kouklovsky, C.; Gandon, V.; Vincent, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59* (4), 1527–1531.
- (226) Mercado-Marin, E. V.; Garcia-Reynaga, P.; Romminger, S.; Pimenta, E. F.; Romney, D. K.; Lodewyk, M. W.; Williams, D. E.; Andersen, R. J.; Miller, S. J.; Tantillo, D. J.; Berlinck, R. G. S.; Sarpong, R. *Nature* **2014**, *509* (7500), 318–324.
- (227) Zhao, G.; Xie, X.; Sun, H.; Yuan, Z.; Zhong, Z.; Tang, S.; She, X. *Org. Lett.* **2016**, *18* (10), 2447–2450.
- (228) Wu, J.; Guillot, R.; Kouklovsky, C.; Vincent, G. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362* (8), 1712–1719.
- (229) Jiang, L.; Yu, Y.; Li, G.; Zu, L. *Chem. Asian J.* **2016**, *11* (20), 2838–2840.
- (230) El Achqar, A.; Roumestant, M.-L.; Viallefont, P. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29* (20), 2441–2444.
- (231) Sliwinski, É.; Prian, F.; Denes, F.; Chemla, F.; Normant, J.-F. *C. R. Chim.* **2003**, *6* (1), 67–78.
- (232) Strachan, J.-P.; Farias, J. J.; Zhang, J.; Caldwell, W. S.; Bhatti, B. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22* (15), 5089–5092.
- (233) Calleja, J.; Pla, D.; Gorman, T. W.; Domingo, V.; Haffemayer, B.; Gaunt, M. J. *Nature Chem.* **2015**, *7* (12), 1009–1016.
- (234) Hata, S.; Koyama, H.; Shimizu, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (23), 9670–9677.

Titre : Synthèse Totale d'Alcaloïdes Indolomonoterpéniques de la Famille des Mavacuranes : 16-épi-Pléiocarpamine, Normavacurine, C-Mavacurine, Taberdivarine H, C-Profluorocurine et C-Fluorocurine

Mots clés : synthèse totale – alcaloïdes indolo-monoterpéniques – pléiocarpamine – C-fluorocurine – *mavacuranes*

Résumé : Les mavacuranes sont des substances naturelles de la famille des Alcaloïdes Indolomonoterpéniques, possédant un squelette pentacyclique particulièrement contraint rendant leur synthèse difficile. Seuls quelques synthèses totales ont été rapportées jusqu'à présent et implique 3 voies de synthèse différentes : une fermeture finale du cycle E avec la formation de la liaison N1-C16, une fermeture finale du cycle C avec la formation de la liaison C6-C7 ou N4-C5 ou encore la fermeture de la jonction de cycle C/D avec la formation de la liaison C3-N4. Nous proposons une nouvelle voie de synthèse, plus courte, faisant intervenir une fermeture finale du cycle D via une substitution nucléophile intramoléculaire.

La synthèse met tout d'abord en jeu un procédé d'annulation pour obtenir le tétracycle ABCE via une réaction de Pictet-Spengler entre la tryptamine et un aldéhyde comportant également une fonction céto-ester. Le pentacycle ABCDE est ensuite obtenu via une étape clé d'addition de Michael, après une optimisation poussée, suivi d'une substitution nucléophile permettant la formation du cycle D. Grâce à cette nouvelle stratégie, plusieurs mavacuranes ont été obtenus : la 16-épi-pléiocarpamine, la normavacurine, la C-mavacurine et la taberdivarine H. Cette nouvelle voie de synthèse a permis d'effectuer la première synthèse totale de la C-profluorocurine et de la C-fluorocurine via une dihydroxylation du noyau indolique suivi d'un réarrangement pinacolique.

Title: Total Synthesis of Monoterpene Indole Alkaloids of the Mavacurane Family: 16-epi-Pleiocarpamine, Normavacurine, C-Mavacurine, Taberdivarine H, C-Profluorocurine and C-Fluorocurine

Keywords: total synthesis – monoterpene indole alkaloids – pleiocarpamine – C-fluorocurine – *mavacuranes*

Abstract: The mavacuranes alkaloids are natural products belonging to the monoterpene indole alkaloids family and possess a particularly strained pentacyclic skeleton making their synthesis highly challenging. Only a few total syntheses have been published so far and involve 3 different syntheses pathways: a final closure of the E-ring with the N1-C16 bond formation, a late stage C ring closing with the C6-C7 or N4-C5 bond formation or the late stage closing of the C/D ring junction with the C3-N4 bond formation. We propose a new and shorter synthesis of the mavacuranes alkaloids involving a late stage D ring closure via an intramolecular nucleophilic substitution.

Our synthesis involves an annulation process to obtain the ABCE tetracycle via a Pictet Spengler reaction between tryptamine and an aldehyde bearing a keto-ester function. Then, the ABCDE pentacycle is obtained via a Michael addition as a key step, followed by a nucleophilic substitution to form the D ring. Thanks to this new strategy, few mavacuranes alkaloids were synthesized: 16-epi-pleiocarpamine, normavacurine, C-mavacurine and taberdivarine H. This new synthetic pathway also enabled the total synthesis of C-profluorocurine and C-fluorocurine via a dihydroxylation of the indole moiety followed by a pinacol rearrangement.