

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

SYNTHESE TOTALE D'ALCALOÏDES VIA L'EMPLOI D'IODE HYPERVALENT

MÉMOIRE

PRÉSENTÉ(E)

COMME EXIGENCE PARTIELLE  
DE LA MAÎTRISE EN CHIMIE

PAR

MAXIME DENIS

MARS 2022

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL  
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de ce mémoire se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.04-2020). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

## REMERCIEMENTS

J'aimerais remercier le Professeur Sylvain Canesi, tout d'abord pour son accessibilité et sa disponibilité, mais aussi et surtout pour son mentorat et ses précieux conseils, qui parfois n'étaient pas écoutés au prix d'un « vous aviez raison » peu de temps après. Merci aussi de me faire grandir en tant que chimiste organicien, mais aussi en tant qu'homme et modeste coureur. Vous n'êtes pas débarrassé de moi pour autant.

Ensuite, mes parents, Dominique Denis, Dominique Denis et Patricia Denis, pour le soutien inconditionnel qu'ils m'ont accordé quelle que soit la distance mais aussi pour les élans de motivation, ainsi que tous les autres membres de ma famille. J'adresse aussi mes remerciements à Vincent et Manon, pour leurs encouragements et leur aide omniprésente. Je tiens aussi à remercier ma conjointe Valérie pour son entrain, ainsi que toute la motivation qu'elle a si bien su m'octroyer au fil des années, sans cesse. Merci aussi pour le soutien moral pas toujours bienvenu mais à chaque fois nécessaire. Par la suite j'aimerais bien entendu remercier mes collègues et amis, les anciens comme les nouveaux avec qui j'ai partagé une bonne ambiance de travail encourageant à la productivité, Elsa Deruer, Samuel Blais pour sa très large contribution au développement de la synthèse présente dans le chapitre 2, Zahra Mamasse, Dan Louvel, Hugo Santucci, et bien entendu Monsieur Signo « Le lion » Kouassi à qui j'adresse un merci particulier pour être une source d'inspiration. Merci aussi au « grinch », Marilyne pour son aide à travers les bons et mauvais moments, ainsi qu'au Sigrid et Corentin pour la bonne humeur et le soutien autour d'un bon donut.

J'ai aussi à cœur de remercier les Professeurs Alexandre Gagnon et Ali Nazemi pour le temps qu'ils m'accordent à travers la révision de ce travail. J'en profite aussi pour remercier les membres de leur groupe respectif, à savoir Bianca, HC, Ahmed, Yare avec qui j'ai pu passer de bons moments, mais aussi Marilyne, Diep, Loveline, Nesrine, Nadjib et Arunava.

Il est aussi essentiel pour moi de remercier les Professeurs Alexandre Gagnon, Ali Nazemi et Sylvain Canesi pour les cours magistraux auxquels j'ai eu la chance d'assister, et qui m'ont beaucoup appris; ainsi que les Professeurs Daniel Chapdelaine, avec qui j'ai eu l'occasion de

travailler toujours dans une ambiance légère mais professionnelle à travers une démonstration et Lyvain Breau dont j'ai suivi un cours de chimie organique instruisant.

J'adresse aussi un merci tout particulier à toutes les personnes sans qui ce travail n'aurais pas pu exister, Alexandre Arnold pour son aide précieuse vis-à-vis de la RMN ainsi que Alexandre Poulhazan, Luc Arsenault en tant que gestionnaire du magasin de chimie, toute l'équipe de techniciens et techniciennes du département, toujours prêts à aider lorsque l'on en fait la demande, Marie-Claude pour les réparations et conseils, ainsi que sa prédécesseur Charlotte, j'espère qu'elle profite de sa retraite.

Enfin, je remercie aussi chaleureusement le Fondation de l'UQAM pour son soutien financier conséquent à travers les deux bourses d'excellence accordées.

## DÉDICACE

« La chimie organique suffit maintenant à rendre fou. Cela me donne l'impression d'une forêt primitive pleine des choses les plus remarquables, un fourré monstrueux et sans limites, sans issue, dans lequel on peut bien redouter d'entrer. »

Friedrich Wöhler.

## TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS .....	ii
DÉDICACE.....	iv
LISTE DES SCHÉMAS.....	vi
LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES .....	viii
RÉSUMÉ.....	xiii
ABSTRACT .....	xiv
INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE 1 Synthèse d'intermédiaires avancés d'alcaloïdes de la famille des Strychnos .....	8
1.1 Synthèse de l'intermédiaire commun. ....	9
1.2 Synthèse de l'intermédiaire avancé de l'Isosplendine .....	13
1.3. Sur le chemin de la (-)-Strychnopivotine .....	15
1.4. En route vers le Malagashanol. ....	17
CHAPITRE 2 Synthèse d'intermédiaires de la famille Ammaryllidaceae .....	20
2.1 Approche modèle et rétrosynthèse.....	21
2.2 Vers la synthèse racémique de la <i>trans</i> -Dihydrolycoricidine .....	22
2.3 Voie asymétrique et nouvelles cibles. ....	29
CONCLUSION .....	32
ANNEXE A Partie expérimentale.....	33
ANNEXE B Asymétrie : mesure de l'excès énantiomérique de 60a.....	118
ANNEXE C Article : Common strategy for the synthesis of strychnos indole alkaloids.....	123
BIBLIOGRAPHIE .....	135

## LISTE DES SCHÉMAS

Schéma 0.1 : Alcaloïdes de la famille des Strychnos.....	2
Schéma 0.2 : Alcaloïdes de la famille des Amaryllidaceae.....	3
Schéma 0.3 : Umpolung classique de Corey-Seebach.....	4
Schéma 0.4 : Umpolung aromatique grâce à une activation oxydante.....	5
Schéma 0.5 : Activation oxydante au DIB dans le méthanol.....	6
Schéma 0.6 : Cycle catalytique du couplage de Mirozoki-Heck.....	7
Schéma 1.1 : Molécules naturelles accessibles via l'intermédiaire commun.....	9
Schéma 1.2 : Rétrosynthèse de l'intermédiaire réactionnel.....	10
Schéma 1.3 : Synthèse du phénol de départ.....	10
Schéma 1.4 : <i>trans</i> -amidification et activation oxydante.....	11
Schéma 1.5 : Tandem éther d'énol et Aza-Michael diastéréosélectif.....	11
Schéma 1.6 : Couplage de type Heck diastéréosélectif.....	12
Schéma 1.7 : Rétrosynthèse d'un intermédiaire avancé de l'Isosplendine.....	13
Schéma 1.8 : Alkylation régio-stéréosélective.....	14
Schéma 1.9 : Addition de Michael stéréosélective.....	14
Schéma 1.10 : Hydrogénéation stéréosélective et lactamisation.....	15
Schéma 1.11 : (-)-Strychnopivotine et cycles nommés.....	16
Schéma 1.12 : Formation du cycle E par la cycloaddition formelle [3+3].....	16
Schéma 1.13 : Approche rétrosynthétique de l'intermédiaire avancé du Malagashanol.....	17

Schéma 1.14 : Alkylation et addition de Michael.....	18
Schéma 1.15 : Cission-oxydante et animation réductrice.....	18
Schéma 2.1 : Alcaloïdes de la famille Amaryllidaceae.....	20
Schéma 2.2 : Chemin rétrosynthétique de la <i>trans</i> -Dihydrolycoricidine.....	22
Schéma 2.3 : Rétrosynthèse du système aromatique 55a.....	22
Schéma 2.4 : Schautten-Baumann et activation oxydante.....	23
Schéma 2.5 : Couplage de Mizoroki-Heck.....	24
Schéma 2.6 : Dihydroxylation d'Upjohn, réduction d'Evans et Diprotection.....	25
Schéma 2.7 : État de transition cycle à 6.....	26
Schéma 2.8 : Réduction stéréosélective au DIBAl-H et état de transition.....	27
Schéma 2.9 : Hydrogénéation stéréosélective et rétro-Michael.....	28
Schéma 2.10 : Fin de synthèse, oxydation et déprotection.....	28
Schéma 2.11 : Couplage de Mizoroki-Heck asymétrique.....	29
Schéma 2.12 : Mécanisme présumé de Heck réductrice .....	30
Schéma 2.13 : Alcaloïdes ciblés via Heck réductrice.....	31

## LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES

Ac	Acétyle
ACN	Acétonitrile
AcO <sup>-</sup>	Ion Acétate
AcOEt	Acétate d'éthyle
AcOH	Acide acétique
APTS	Acide paratoluènesulfonique
aq.	Aqueux
brmd	Basé sur le recouvrement de matériel de départ
Cat.	Catalytique
CDCl <sub>3</sub>	Chloroforme deutéré
CeCl <sub>3</sub>	Trichlorure de cérium
CHCl <sub>3</sub>	Chloroforme
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonate de césium

Cy <sub>2</sub> NEt	Dicyclohexyle éthylamine
DCE	Dichloroéthane
DCM	Dichlorométhane
DIAD	Azodicarboxylate de diisopropyle
DIB	Diacétoxy iodobenzène
DIBAl-H	Hydrure de Diisobutylaluminium
DMF	Diméthylformamide
DIPEA	Diisopropyl-éthyle amine
E <sup>+</sup>	Électrophile
ee	Excès énantiomérique
EtOH	Éthanol
H <sub>2</sub> O	Eau
HFIP	Hexafluoropropanol
Hz	Hertz

IBX	Acide 2-iodoxybenzoïque
$\text{K}_2\text{CO}_3$	Carbonate de potassium
KHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de sodium
M	Concentration en mol.L <sup>-1</sup>
Me	Méthyle
mCPBA	Acide métachloroperbenzoïque
MeCN	Acétonitrile
MeNH <sub>2</sub>	Méthylamine
MeOD	Méthanol deutéré
MeOH	Méthanol
mg	Milligramme
MHz	Mégahertz
Min	Minute
$\text{Na}_2\text{SO}_4$	Sulfate de sodium

$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  Monohydrure de bore triacétate

$\text{NaBH}_3\text{CN}$  Cyanoborohydrure de sodium

$\text{NaBH}_4$  Borohydrure de sodium

$\text{NaCl}$  Chlorure de sodium

$\text{NaHCO}_3$  Bicarbonate de sodium

$\text{NaIO}_4$  Periodate de sodium

$\text{NEt}_3$  Triéthylamine

$\text{NH}_4\text{Cl}$  Chlorure d'ammonium

NMO Morpholine N-méthylé N-oxydé

Nu (Nu-) Nucléophile

$\text{OsO}_4$  Tétraoxyde d'osmium

PCC Chlorochromate de pyridinium

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  Tétrakis (triphenylphosphine) palladium

Pd/C Palladium sur charbon

Ph	Phényl
PhI(OAc) <sub>2</sub>	Diacétoxy iodobenzène
PPh <sub>3</sub>	Triphénylphosphine
PPTS	Pyridinium p-toluenesulfonate
RMN	Résonance magnétique nucléaire
Sat.	Saturé
TBS	Tertbutyldiméthyl silane
TBSCl	Chlorure de tertbutyldiméthyl silyl
TBSOTf	Tert-butyldiméthylsilyltrifluorométhanesulfonate
THF	Tétrahydrofurane
TP	Température pièce

## RÉSUMÉ

L'objectif de ce travail est de trouver de nouvelles voies de synthèse rapides, efficaces, et innovantes de molécules naturelles bioactives.

Différentes synthèses d'intermédiaires avancés de plusieurs molécules naturelles notamment des alcaloïdes du type Strychnos, entre autres la Strychnopivotine, la Strychnosplendine, l'Isosplendine et le Malagashanol seront abordées. D'autres synthèses font aussi l'objet de ce travail, notamment celles d'intermédiaires d'alcaloïdes de la famille des *Amarillidaceae* comme la *trans*-dihydrolycoricidine et la Lycoridine. Les stratégies développées dans ces deux chapitres utilisent toutes les deux des tandems entre des oxydations menées grâce à des iodes hypervalents et des couplages au palladium. De plus, les synthèses présentées sont élaborées à partir de produits bons marchés et très disponibles puisque présents en grandes quantités dans la nature.

Quand aux produits naturels d'intérêt, leur propriétés bioactives sont convoitées. En effet, les alcaloïdes présentés précédemment sont des molécules de la famille des Strychnos. Parmi ceux-ci, le Malagashanol est reconnu comme étant une cible potentielle en vue de sa capacité à redonner du potentiel à certains médicaments contre la malaria. Quand à la *trans*-Dihydrolycoricidine, elle fait partie de la famille des *Amarillidaceae*, et possède une forte bioactivité face à certaines formes de cancer, comme la leucémie, avec très faible toxicité lui octroyant ainsi un certain intérêt.

Nous pouvons donc émettre l'hypothèse que les synthèses réalisées permettent d'obtenir le squelette principal du Malagashanol, et une forme protégée de la *trans*-dihydrolycoricidine de manière concise. Ainsi il restera encore à déprotéger etachever la synthèse d'un précurseur de la *trans*-Dihydrolycoricidine.

Mots clés : Alcaloïdes, Malagashanol, *trans*-Dihydrolycoricidine, Malaria, Leucémie, produit naturel, Iode hypervalent, Déaromatisation, bioactivité, chimie verte.

## **ABSTRACT**

The aim of this work is to find new rapid, efficient and innovative ways of synthesizing natural bioactive molecules.

Different syntheses of advanced intermediates of several natural molecules including Strychnos type alkaloids, among others Strychnopivotine, Strychnosplendine, Isosplendine and Malagashanol will be discussed. Other syntheses are also the subject of this work, in particular those of alkaloid intermediates from the Amarillidaceae family such as trans-dihydrolycoricidin and Lycoricidin. The strategies developed in these two chapters both use tandems between oxidations carried out using hypervalent iodines and palladium couplings. In addition, the syntheses presented are made from cheap and very available products because presents in large quantities in nature.

As for the natural products of interest, their bioactive properties are coveted. Indeed, the alkaloids presented above are molecules of the Strychnos family. Among these, Malagashanol is recognized as a potential target for its ability to give potential back to certain drugs against malaria. For trans-Dihydrolycoricidin, it is part of the Amarillidaceae family, and has strong bioactivity against certain forms of cancer, such as leukemia, with very low toxicity, thus attracting some interest in it.

We can therefore hypothesize that the syntheses carried out make it possible to obtain the main skeleton of Malagashanol, and a protected form of trans-dihydrolycoricidin in a concise manner. Thus it will still remain to deprotect and complete the synthesis of a precursor of trans-Dihydrolycoricidin.

**Keywords :** Alkaloids, Malagashanol, trans-Dihydrolycoricidin, Malaria, Leukemia, natural product, Hypervalent iodine, Dearomatization, bioactivity, green chemistry.

## INTRODUCTION

### 0.1 La synthèse organique indispensable dans la médecine.

Aujourd’hui, la médecine est sollicitée plus que jamais. De nouvelles manières de tester, de prévenir les maladies et les virus, sont d’autant d’actualité, que de trouver des traitements potentiels. Cependant, trouver un traitement est le fruit d’années de recherches à partir de molécules bioactives. Une fois trouvées, ces molécules deviennent des cibles suscitant un grand intérêt. Mais que faire si la disponibilité naturelle de celles-ci est limitée ? Le bon sens nous dira que de raser une forêt pour obtenir une quantité minime d’un composé intéressant n’est ni viable, ni rentable. De plus, certaines molécules naturelles sont présentes en si petites quantités, qu’elles ne sont pas suffisantes pour permettre d’effectuer des tests biologiques. Ainsi, la chimie organique joue ici un rôle très important, car à ce point là, tant énergétiquement qu’écologiquement ou même d’un point de vue économique, synthétiser une molécule sera alors une approche à privilégier. Qui plus est, une voie synthétique permet parfois la découverte de bioactivité insoupçonnée de certaines molécules indisponibles ou non découvertes jusqu’ici. En effet, lors de la réalisation d’une synthèse totale, bien souvent des intermédiaires réactionnels sont formés pour la première fois, et ceux-ci, au même titre que certaines molécules naturelles, peuvent présenter une solution thérapeutique encore inexplorée.

Parmi ces molécules naturelles, existe une famille très importante : les alcaloïdes<sup>1-6</sup>. Celle-ci comporte des molécules polycycliques, possédant souvent un ou plusieurs carbones quaternaires, au moins un hétérocycle azoté, ainsi que de nombreux centres asymétriques, parfois successifs. Leur synthèse est donc un défi en soit, car il faut contrôler la stéréochimie exigeante, pour former rapidement et efficacement des squelettes complexes, le tout en essayant d’être le plus concis que possible.

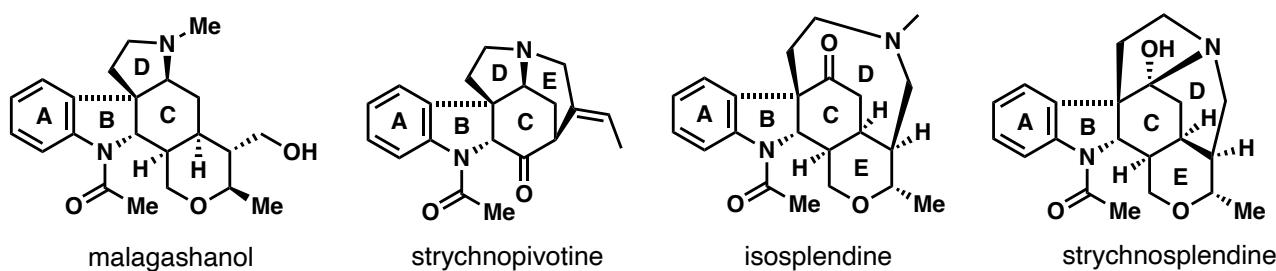
### 0.2 La malaria et le Malagashanol.

Un des animaux les plus dangereux sur terre n’est pas forcément celui avec les dents les plus pointues, en effet il est question ici du moustique. Celui-ci ne représente pas un danger en tant que tel, mais il est malheureusement un vecteur de transmission de plusieurs maladies, dont le

paludisme ou plus communément appelé malaria. Le principal responsable de cette maladie infectieuse est le parasite du nom de *Plasmodium Falciparum*, et celui-ci est transmis d'individus en individus par le biais du moustique. Il se trouve que depuis des années maintenant, ce parasite est connu et peut être neutralisé grâce à un traitement à base d'Hydroxychloroquine.<sup>7</sup> Cependant, au fil du temps et grâce au phénomène de sélection naturelle, ce parasite a développé une résistance à ce traitement, précisément une reconnaissance de ce traitement par le parasite est faite, le poussant à ne pas l'ingérer et ne causant pas sa mort. Pour redonner le plein potentiel à l'Hydroxychloroquine face au *Plasmodium Falciparum*, il s'agit d'utiliser certaines molécules, dont fait partie le Malagashanol<sup>8</sup> (**Schéma 0.1**) comme additif à ce même traitement. Bien que le mécanisme d'action reste encore méconnu, il est maintenant certain que le Malagashanol joue le rôle de leurre, et ainsi ce traitement additionnel entraîne à travers les vacuoles alimentaires de ce parasite sa mort. Tant de raisons qui font du Malagashanol une molécule naturelle d'intérêt, malgré sa très faible disponibilité. Elle n'est présente qu'en faibles quantités dans l'écorce d'un arbuste malgache<sup>9</sup>, le *Strychnos myrtoides*, qui lui-même ne se cultive que dans des conditions précises. Ici la synthèse de cette molécule est donc judicieuse et d'intérêt.

### 0.3 Les alcaloïdes de la famille des *Strychnos*

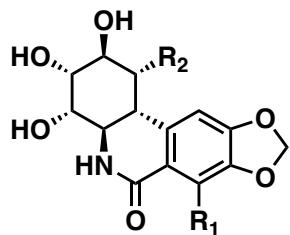
Le Malagashanol appartient à la famille d'alcaloïde *Strychnos*, qui comporte un grand nombre de molécules naturelles, parmi lesquelles il est possible de retrouver l'isosplendine<sup>10</sup>, la strychnopivotine<sup>11-12</sup> et la strychnosplendine<sup>13-14</sup> (**Schéma 0.1**) qui vont attirer notre attention dans ce travail. La synthèse envisagée est basée sur la stratégie de former un intermédiaire réactionnel avancé comportant le squelette principal commun à toutes ces molécules cibles d'intérêt.



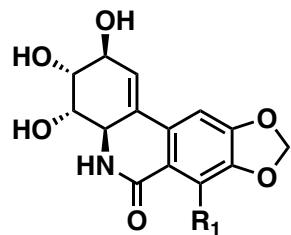
**Schéma 0.1 : Alcaloïdes de la famille des *Strychnos***

#### 0.4 La leucémie et la *trans*-Dihydrolycoricidine.

Le cancer est une pathologie trop présente. Il est estimé par exemple qu'au cours de leur vie, 2 canadiens sur 5 seront atteint d'un cancer. Selon les pays, entre 2% et 10% des cancers diagnostiqués sont des leucémies. La leucémie est une forme agressive de cancer affectant les cellules de la moelle osseuse, qui produit les cellules sanguines d'où le nom de cancer du sang qui lui est couramment attribué. Le taux de survie de la leucémie, bien qu'en nette progression, reste à 45,7% si celle-ci est diagnostiquée lors d'un premier stade.<sup>14b</sup> Il se trouve qu'un traitement assez utilisé actuellement comporte l'utilisation du Taxol®, qui n'est que peu efficace. Une alternative pourrait être envisagée, notamment grâce certaines molécules de la famille *Amarillidaceae*. Il est bon à savoir qu'en effet, la bioactivité de la *trans*-dihydrolycoricidine, mais aussi d'autres molécules de la famille *Amaryllidaceae* (**Schéma 0.2**) sont démontrées vis-à-vis de plusieurs maladies désastreuses telle que la leucémie, non sans rappeler leur très faible toxicité pour l'humain. Ce sont aussi des antiviraux puissant en faisant ainsi des cibles de choix<sup>15-23</sup>. Encore une fois la disponibilité naturelle de la grande majorité de ces molécules reste malheureusement assez mince, et des conditions de cultures très difficiles représentent une contrainte très conséquente pour la faune et la flore. Leur synthèse est donc envisageable comme solution de prédilection.



- 1**, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = OH, Pancratistatin  
**2**, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H, *trans*-Dihydroxylycoricidine  
**3**, R<sub>1</sub> = OH, R<sub>2</sub> = H, Dihydronarciclasine

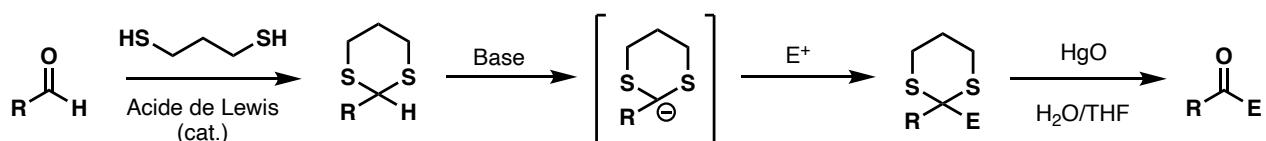


- 4**, R<sub>1</sub> = H, Lycoricidine  
**5**, R<sub>1</sub> = OH, Narciclasine

**Schéma 0.2 : Alcaloïdes de la famille des Amaryllidaceae**

## 0.5 Origine de l'Umpolung.

La notion d'Umpolung est née dans les années 1970 grâce à Corey et Seebach<sup>24</sup>. « Umpolung » est un mot allemand, que l'on peut traduire par « inversion de polarité », qui fait donc qu'un site électrophile naturel d'une fonctionnalité se verra contraint de devenir nucléophile, ou vice-versa. L'exemple de Corey et Seebach (**Schéma 0.3**) transforme donc le carbone d'un aldéhyde usuellement électrophile en carbone nucléophile, à l'aide d'une protection au 1,3-Dithiol propane et de l'emploi subséquent d'une base forte. L'hydrogène devenu plus labile est alors arraché formant un ion acylium qui réagira comme nucléophile. Par la suite, il s'agira de déprotéger pour trouver alors une cétone, de nouveau électrophile.

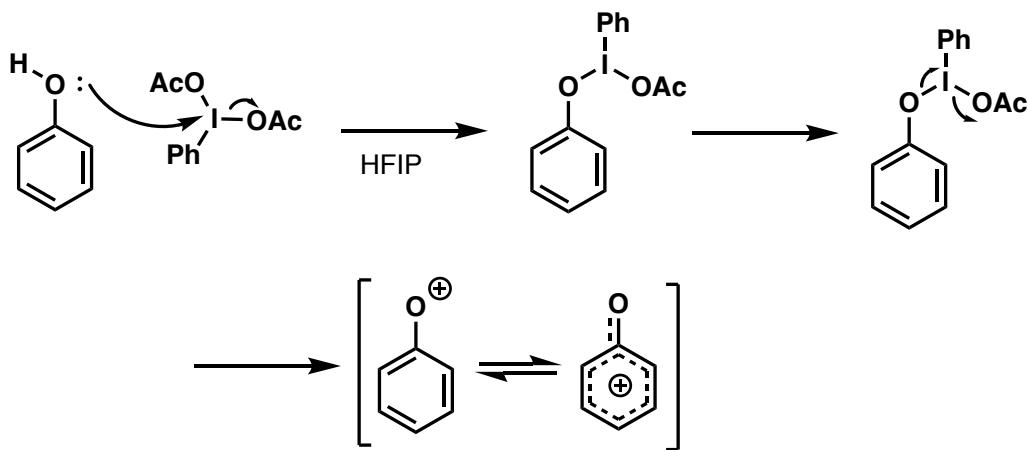


**Schéma 0.3 : Umpolung classique de Corey-Seebach**

## 0.6 L'Umpolung aromatique.

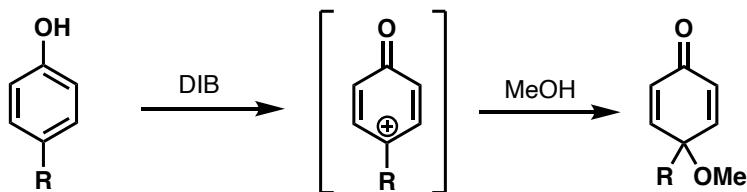
Sur le même principe qu'expliqué précédemment, des réactions d'Umpolung peuvent être réalisées sur des aromatiques d'habitude riches en électrons, comme des phénols par exemple. La réactivité usuelle d'un aromatique est d'agir en tant que nucléophile, car riche en électrons, il est souvent évoqué la notion d'orbitale moléculaire « haute occupée » pour designer l'attaque nucléophile d'aromatiques par exemple. Ainsi, l'Umpolung aromatique va consister une fois de plus en l'inversion de polarité naturelle d'aromatiques, pour en faire des fonctionnalités électrophiles. Pour ce faire, nous parlerons ici d'activation oxydante<sup>25-33</sup>, ou de déaromatisation oxydante. Grâce à un réactif d'iode hypervalent<sup>34-35</sup> et à travers un mécanisme de transferts d'électrons, précisément deux transferts d'électron célibataire successifs, nous allons pouvoir obtenir un phénoxium, par conséquent électrophile (**Schéma 0.4**). La charge positive sur l'oxygène sera donc délocalisée en

position *ortho* ou *para*, l'oxygène étant plus électronégatif, stabilisera l'apparition de cette charge sur lui.



**Schéma 0.4 : Umpolung Aromatique grâce à une activation oxydante**

Un exemple servant de preuve du concept explicité précédemment est l'activation oxydante de dérivés de phénols grâce au diacétoxyiodobenzène en présence de méthanol (**Schéma 0.5**), formant très rapidement la diénone correspondante. Ici, le phénol sera donc oxydé pour former le cation en position para qui va réagir avec le méthanol dans le milieu pour former la diénone correspondante. Dans certains cas, le phénoxonium créé grâce à l'iode hypervalent a besoin d'un temps de vie plus long, et donc d'être stabilisé pour réagir avec un nucléophile différent. Pour cela, il a été démontré qu'il fallait utiliser un solvant protique non-nucléophile, avec à une faible densité électronique sur l'atome d'oxygène. Ainsi l'hexafluoroisopropanol est le meilleur choix selon le professeur Kita<sup>25-27, 34</sup> et son groupe de recherche car les fluors étant très électronégatifs, désactivent le caractère nucléophile de l'oxygène.

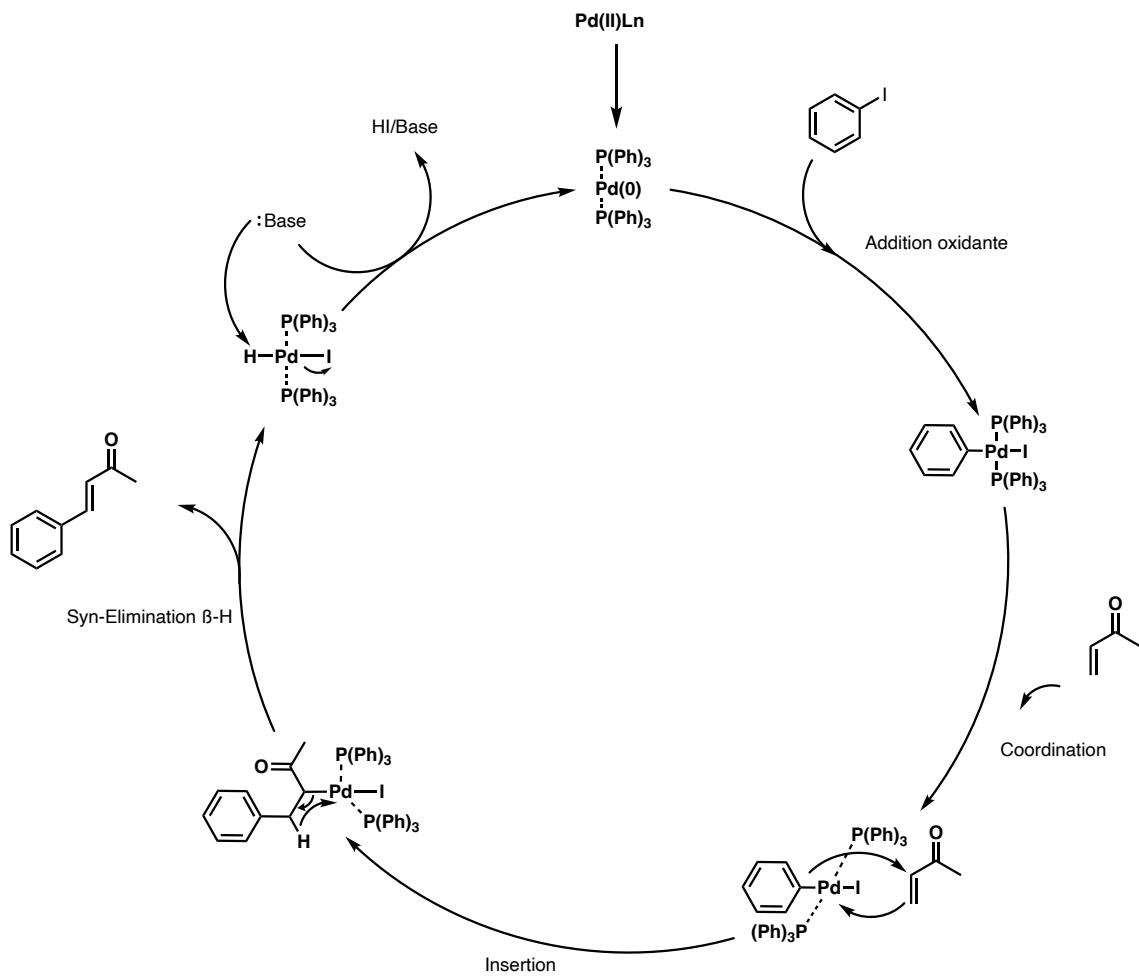


**Schéma 0.5 : Activation oxydante au DIB dans le méthanol.**

L'utilisation de diacétoxyiodobenzène (DIB) comme oxydant comporte plusieurs avantages comme sa très faible toxicité comparativement à d'autres sources d'oxydants comme des métaux lourds, dangereux et aussi non respectueux de l'environnement et il est aussi très bon marché.

### 0.7 Le couplage de Mizoroki-Heck.

Former des liens C-C est un des grands enjeux de la chimie organique. Il existe pléthore de méthodes permettant d'y accéder, et le couplage de Mizoroki-Heck<sup>36-37</sup> en est une. Richard F. Heck, récompensé du Prix Nobel de chimie 2010 partagé avec E. Negishi et A. Suzuki, a développé cette réaction catalytique de couplage au palladium entre un aromatique lié à un halogène (précisément un iodé, une brome ou un chlore) ou un groupement trifluorométhylsulfonate et une double liaison carbone-carbone, le plus souvent conjuguée à un groupement carbonyle, en présence d'une base (**Schéma 0.5**). Cette réaction est donc attrayante, surtout lorsque l'on est capable de former des cétones alpha-beta insaturées complexes en peu d'étapes : nous parlerons ici de tandem entre une activation oxydante et un couplage de Heck, qui est une voie raisonnable dans la synthèse de produits naturels, en vue d'une certaine efficacité.



**Schéma 0.6 Cycle catalytique du couplage de Mirozoki-Heck.**

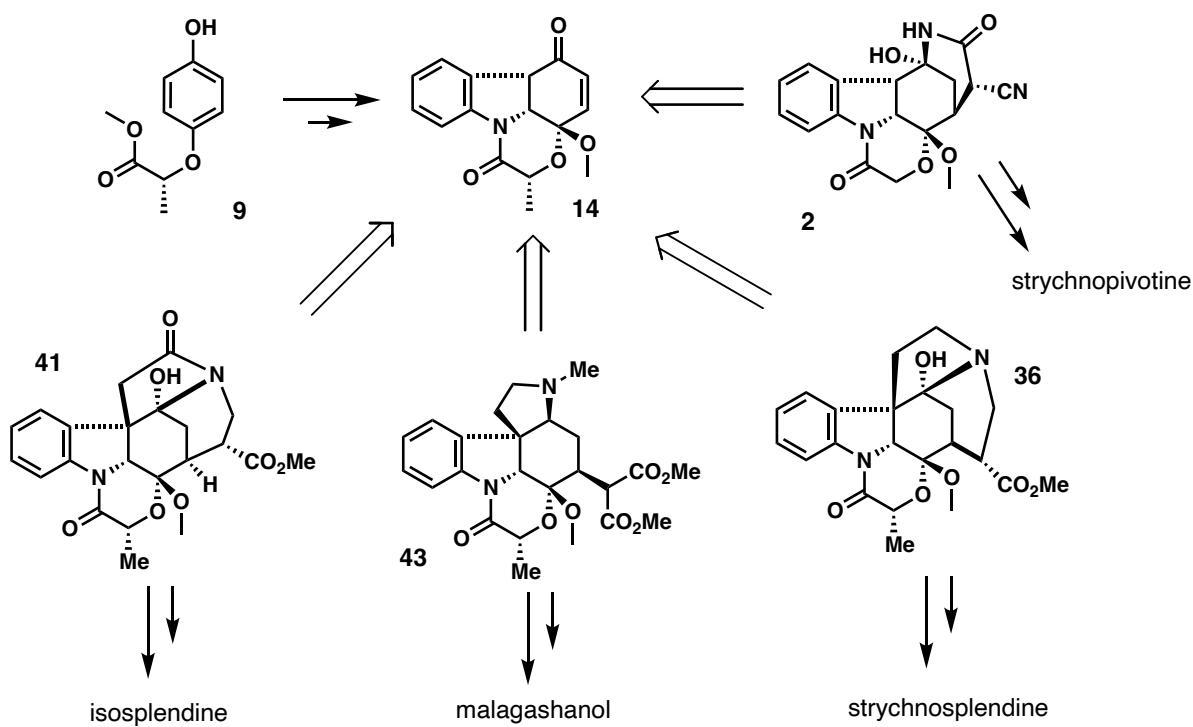
## 0.8 Objectifs

Dans ce travail, nous nous pencherons sur de nouvelles voies de synthèses à travers la synthèse d'intermédiaires avancés de quatre molécules de la famille des *Strychnos*, il s'agit de la Strychnopivotine, la Strychnosplendine, l'Isosplendine et le Malagashanol, mais aussi la synthèse d'une forme protégée de la *trans*-Dihydrolycoricidine, molécule naturelle de la famille des *Amarillidaceae*, à savoir que cette dernière synthèse est toujours en cours pour obtenir le produit naturel.

## CHAPITRE 1

### Synthèse d'intermédiaires avancés d'alcaloïdes de la famille des Strychnos

Dans ce chapitre, seront abordées les synthèses d'intermédiaires avancés de la Strychnopivotine, la Strychnosplendine, l'Isosplendine et le Malagashanol. Ces molécules naturelles sont des alcaloïdes indoliques aux propriétés bioactives intéressantes, qui peuvent être trouvées dans différentes espèces comme les familles Curan, Apocynaceae, ou encore Strychnaceae<sup>38</sup>. Comme démontré dans le **Schéma 0.1**, en plus de comporter des squelettes polycycliques avec un grand nombre de centres asymétriques, ces composés ont tous des fonctionnalités secondaires différentes. Parmis ces molécules, la Strychnopivotine a beaucoup suscité l'attention de la communauté scientifique tandis que les autres n'ont pas enthousiasmé autant les chercheurs. C'est la raison pour laquelle aucune synthèse totale du Malagashanol n'a été reportée à ce jour, alors qu'il a été isolé en 1999 depuis l'écorce d'un arbuste malgache, le *Strychnos Myrtoïdes*.<sup>9</sup> Cependant, la synthèse totale d'un analogue de cette molécule a récemment été effectuée par Blakey et son groupe de recherche<sup>39</sup>, il s'agit de la Malagashanine. À la différence du Malagashanol, celle-ci comporte une fonctionnalité *trans*-pyrrolidine, versus une fonctionnalité *cis*-pyrrolidine. De plus, la strychnosplendine et l'isosplendine ont été isolées en 1966 à partir de *Strychnos splendens*<sup>40</sup> et démontrent elles aussi une bioactivité intéressante contre la malaria, certaines formes de cancers et d'infections, et encore une fois aucune synthèse totale de ces deux molécules n'est à ce jour reportée. Quant à la strychnopivotine, elle a été isolée en 1980, à partir de l'écorce de la racine du *Strychnos variabilis*, par le groupe du professeur Angenot<sup>11</sup>, et seulement deux synthèses totales ont été référencées. Ici, malgré le fait que ces molécules possèdent un squelette principal commun, elles comportent aussi différentes connections et fonctionnalités qui vont donc représenter un enjeu, celui d'effectuer différentes approches individuelles. Il s'agira d'être concis dans la synthèse d'un intermédiaire commun qui inclut un contrôle des centres stéréogéniques, mais aussi la présence de fonctionnalités qui permettront de synthétiser les différentes molécules naturelles à partir de ce même intermédiaire; nous parlerons donc d'une voie de synthèse aux cibles multiples.

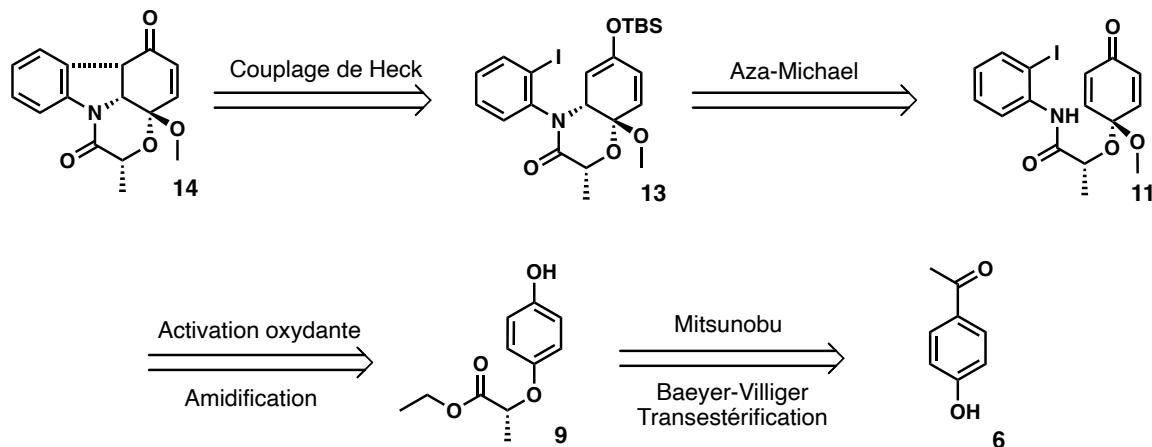


**Schéma 1.1 : Molécules naturelles accessibles via l'intermédiaire commun.**

### 1.1 Synthèse de l'intermédiaire commun.

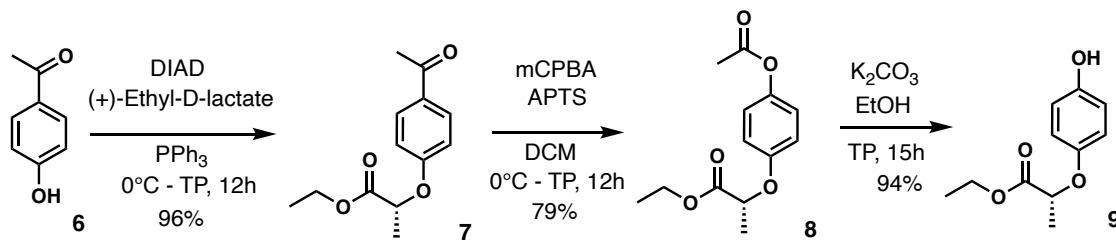
L'intermédiaire commun **14** est synthétisé en six étapes<sup>42</sup>, (voir annexe C) et représente un squelette avancé intéressant offrant une grande diversité de voies de synthèse. En effet, celui-ci comporte plusieurs insaturations et groupements fonctionnels différents, eux-mêmes conférant plusieurs solutions pour former des composés avancés complexes. Par exemple, chaque position du cycle à six peut être modifié sélectivement, et pour n'en citer que trois : la position en alpha de la cétone est un site nucléophile en milieu basique, la cétone est un site électrophile dur et enfin un site électrophile mou, aussi appelé accepteur de Michael est disponible en position 1,4. Tant d'exemples qui illustrent parfaitement un des avantages d'obtenir cet intermédiaire avancé et d'en étudier la réactivité pour des applications futures en synthèse totale. Il est aussi nécessaire de préciser que cet intermédiaire est obtenu en trois étapes à partir d'un phénol commercial **9**.

Cependant, pour se familiariser à l'échelle du gramme et aussi pour éviter des dépenses excessives, celui-ci est synthétisé en trois étapes à partir d'un phénol **6** peu onéreux lui aussi disponible dans le commerce.



**Schéma 1.2 : Rétrosynthèse de l'intermédiaire réactionnel**

La synthèse de cet intermédiaire commun commence avec une réaction de Mitsunobu sur le (+)-ethyl-D-lactate, qui servira d'auxiliaire chiral permettant ainsi un contrôle de la future stéréochimie. Alors, le phénol réalisera une substitution nucléophile d'ordre 2 sur l'alcool du (+)-ethyl-D-lactate, relâchant ainsi dans le milieu réactionnel de l'oxyde de triphényl phosphine. S'en suit, un réarrangement de Baeyer-Villiger dans le but de transformer la cétone en ester du côté le plus substitué, ici du côté aromatique, dans le but de réaliser par la suite une trans-estérification afin d'obtenir le phénol **9** désiré.



**Schéma 1.3 : Synthèse du phénol de départ**

Comme dit précédemment, ce phénol **9**<sup>42</sup> est disponible dans le commerce, et sa synthèse est déjà reportée dans la littérature, raison pour laquelle les spectres RMN ne sont pas présents en annexe ainsi qu'aucune caractérisation de ces produits. Les RMN ont été comparées aux composés disponibles pour confirmer les structures obtenues.

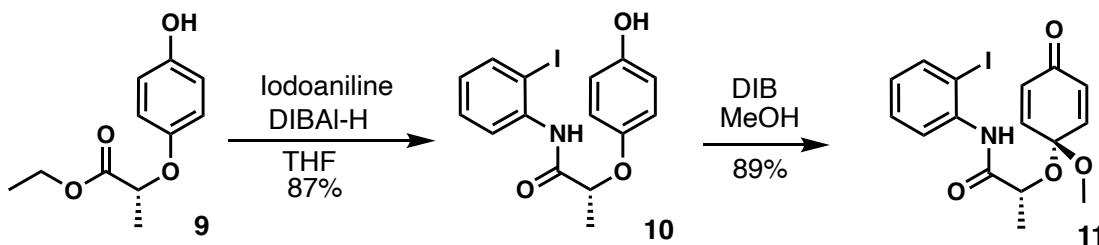


Schéma 1.4 : *trans*-Amidification et activation oxydante

Ici on forme le précurseur de notre future indoline **10**, grâce au sel d'aluminium de la Iodoaniline, formé *in situ* grâce au DIBAl-H<sup>41a</sup>; il s'agit du procédé de Weinreb<sup>41b</sup>. En effet, lors de cette trans-amidification, le DIBAl-H est indispensable. Il forme un sel d'aluminium de la iodoaniline, bien plus réactif que l'amine classique, car on aura une charge formelle sur l'azote, et donc un amidure et le contre-ion reste le diisobutylaluminium avec un dégagement de dihydrogène. Ensuite, nous avons une activation oxydante, réalisée par le diacétoxyiodobenzène dans les conditions du professeur Kita<sup>25-27, 34</sup>, pour obtenir la diénone **11**. La charge positive créée sur l'oxygène est délocalisée en position *para* et dès lors le méthanol, qui est le solvant de cette réaction, s'additionnera à cette position pour ainsi former le cétal **11** correspondant.

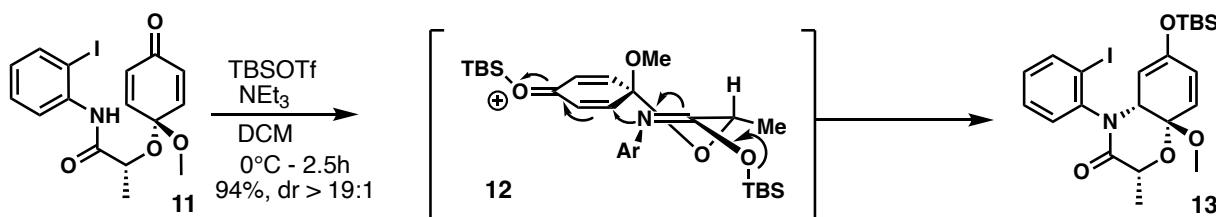
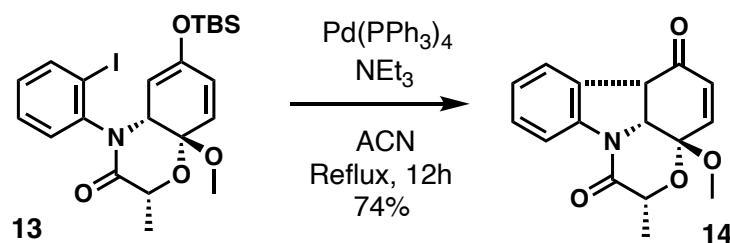


Schéma 1.5 : Tandem éther d'énon et Aza-Michael diastéréosélectif.

Un premier équivalent de *tert*-butyldimethylsilyle trifluoromethansulfonate produira l'imino-éther correspondant et le second équivalent de silyle quand à lui activera l'énone en l'éther d'énol silylé correspondant, augmentant donc la réactivité de l'accepteur de Michael. L'imino-éther effectuera enfin l'addition d'Aza-Michael. La diastéréosélectivité est induite par l'état de transition **12**. Celui-ci est supposé à cause du groupement méthyle, qui pour éviter les interactions 1,3 diaxiales, se verra être en position équatoriale et non axiale. Cet état de transition supposé explique en effet la diastéréosélectivité, de par la position de l'azote vis-à-vis du site accepteur de Michael, soit en dessous de celui-ci, l'azote attaquera par conséquent sur la face du dessous. Ainsi, l'auxiliaire chiral dérivé de l'acide lactique permet non seulement de gouverner l'addition d'aza-Michael, mais joue aussi le rôle de groupe protecteur fonctionnel, sous la forme d'un cétal, pouvant être une cétone sous sa forme déprotégé. Enfin la molécule **13** est obtenue avec une excellente diastéréosélectivité (19:1), formant ainsi l'éther d'énol silylé qui va endosser le rôle d'accepteur de type Heck pour l'étape suivante. Il est aussi important de noter que cette molécule **13** forme deux atropoisomères, précisément au niveau de la liaison azote-aromatique et visibles tous deux sur la RMN du proton. Ces deux rotamères convergeront en un produit unique à la réaction suivante.



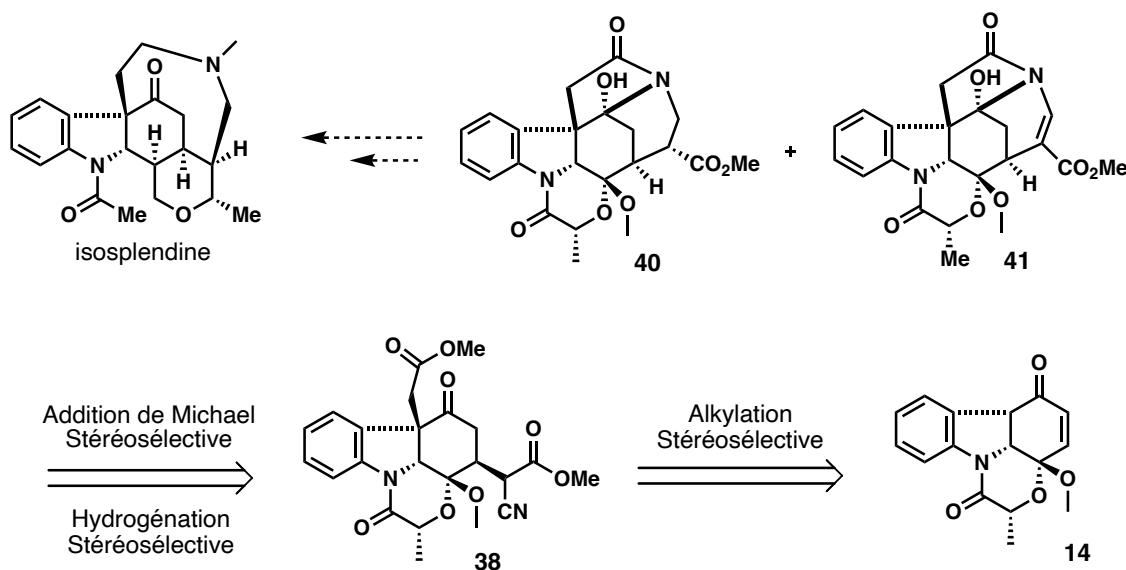
**Schéma 1.6 : Couplage de type Heck diastéréosélectif**

Lors de couplage de type Heck, qui comporte aussi une diastéréosélectivité d'intérêt de 90%, nous obtenons notre intermédiaire commun **14**. La diastéréosélectivité provient ici du centre chiral induit à la réaction précédente; en effet, l'azote étant vers l'arrière, il est plus facile d'avoir le cycle à cinq membres en conformation *cis*. De plus, le cycle catalytique serait bouclé grâce à une élimination réductrice et non une élimination  $\beta$ -H, celle-ci en anti ne pourrait se produire. Cette élimination réductrice est rendue possible grâce à l'éther d'énol silyle, riche en électrons qui aura supposément réalisé une substitution de l'iode sur le palladium.

Cet intermédiaire indoline obtenu représente le squelette principal de bon nombres d’alcaloïdes évoqués en introduction, dont plusieurs élaborations futures pourraient mener à leur synthèse. Nous noterons donc la pluralité de possibilités synthétiques avec ce composé, et pour cause : celui-ci possède plusieurs insaturations et autres fonctionnalités utilisables comme bases pour construire des molécules avancées complexes dont voici quelques exemples.

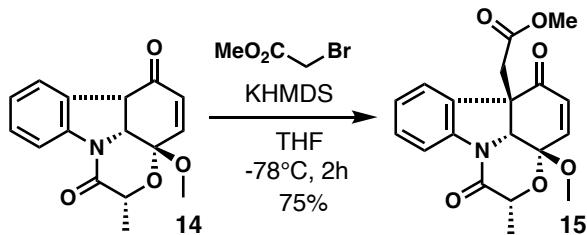
## 1.2 Synthèse de l’intermédiaire avancé de l’Isosplendine

À partir de notre intermédiaire clé **14**, ont été synthétisés les molécules **40** et **41**, intermédiaires avancés de l’Isosplendine en trois étapes.



**Schéma 1.7 : Rétrosynthèse d’un intermédiaire avancé de l’Isosplendine.**

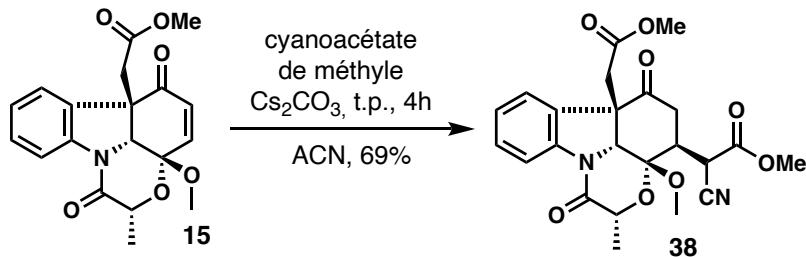
La première de ces étapes consiste en une alkylation régiosélective et diastéréosélective, nécessaire à la production, qui plus est efficace, du carbone quaternaire présent sur notre cible. Celle-ci est réalisée par le biais d’une réaction de substitution nucléophile d’ordre 2 sur un ester alpha bromé à partir de la forme déprotonnée de **14**, elle-même formé grâce à l’utilisation de bis (triméthylsilyle) amide de potassium comme base.



**Schéma 1.8 Alkylation régio-stéréosélective**

La diastéréosélectivité de cette réaction provient de la forme de la molécule **14**. En effet, celle-ci comporte une concavité induite par la jonction de cycle *cis*, et ainsi la face supérieure se verra être plus accessible que celle inférieure, favorisant l'approche de notre électrophile par le haut.

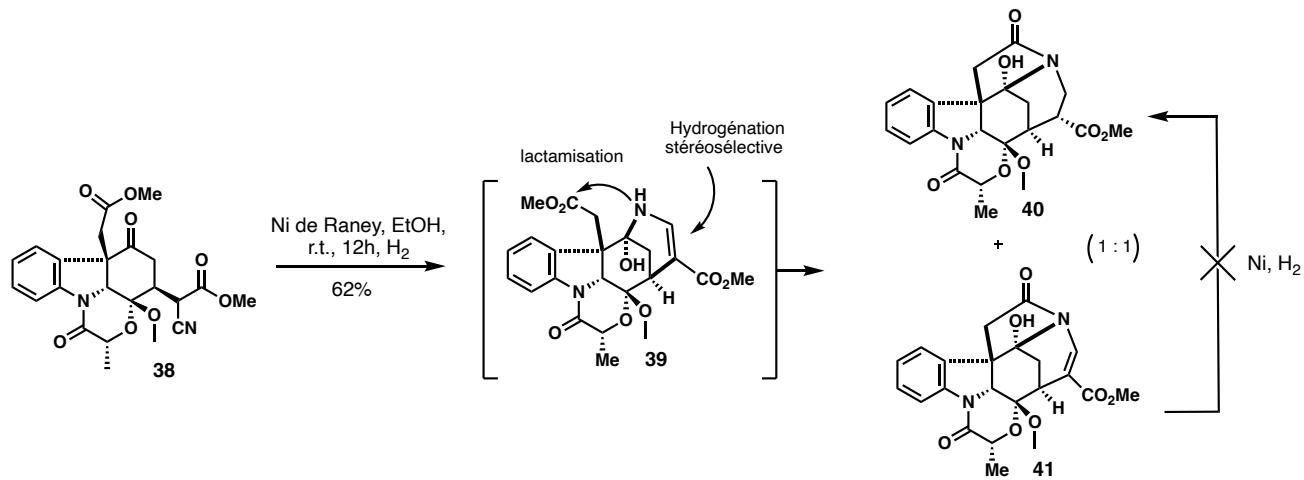
Par la suite, il est supposé que la fermeture du cycle E (voir **Schéma 0.1**) via la formation de l'hémi-aminal **39**, favoriserait la synthèse du lactame et par conséquent du macrocycle présent dans notre cible. Dans ce but, la réaction suivante aussi stéréosélective, est une addition de Michael sur la molécule **15**, avec le cyanoacétate de méthyle.



**Schéma 1.9 : Addition de Michael Stéréosélective.**

De plus, la provenance supposée de la stéréosélectivité proviendrait elle aussi de la concavité de notre molécule, comme expliqué lors de l'alkylation précédente.

Le traitement subséquent de la molécule **38** au Nickel de Raney sous atmosphère de dihydrogène mène à la formation de **40** et **41** avec un ratio de 1:1. De plus cette réaction est fondamentalement intéressante car on remarquera que la remise en conditions d'hydrogénéation de **41** ne forme pas la molécule **40**.

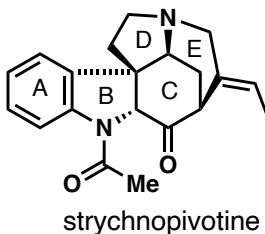


**Schéma 1.10 : Hydrogénéation stéréosélective et lactamisation.**

On déduit alors que l'énamide, trop pauvre en électrons, n'est pas assez réactif pour être réduit, tandis que l'énamine **39** comporterait alors l'insaturation la plus réactive pour produire stéréosélectivement **40** si l'hydrogénéation se produit avant la lactamisation. A savoir que seuls 7% de l'autre épimère ont été constatés et récupérés, cela prouve donc une forte stéréosélectivité. En revanche, si la lactamisation survient en premier, alors le produit **41** sera obtenu, puisque l'insaturation sera toujours présente. Nous avons donc ici les molécules **40** et **41** comme intermédiaires avancés de l'Isosplendine. L'hémi-aminal ainsi formé, il est raisonnable d'envisager une réduction de sa forme ouverte suivie d'une alkylation de l'amine secondaire relâchée pour obtenir le macrocycle à 9 membres ciblé.

### 1.3. Sur le chemin de la (-)-Strychnopivotine

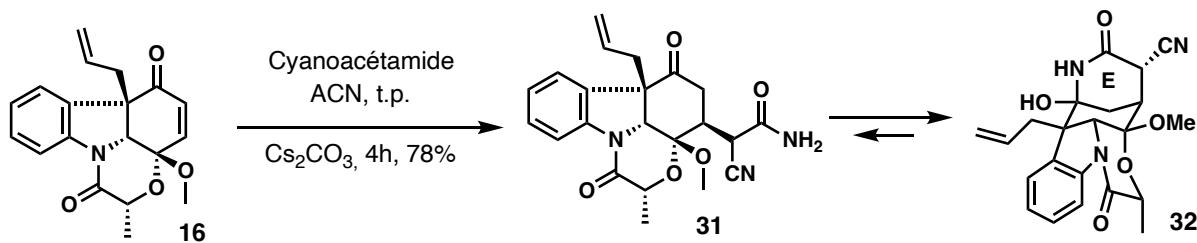
Ici, une partie de ma contribution consiste en une nouvelle formation du cycle E de la (-)-Strychnopivotine. À savoir que ce cycle E (**Schéma 1.7**) est aussi présent sur d'autres alcaloïdes présentés précédemment (**Schéma 0.1**).



**Schéma 1.11 : (-)-Strychnopivotine et cycles nommés**

Il est nécessaire de se référer à la synthèse totale de la (-)-Strychnopivotine réalisée par le docteur Gaëtan Martens<sup>42</sup>, pour mesurer que cette synthèse est son travail, et que le moins sur ce projet-ci en particulier, a consisté au développement d'une formation plus efficace du cycle E. En effet, au vu de notre intérêt dans la synthèse d'autres alcaloïdes présentés, une formation efficace du cycle E est essentielle.

Pour cela, la stratégie employée a été légèrement changée. Il s'agit de réaliser une addition de Michael diastéréosélective, comportant un précurseur d'amine ou une amine, celle-ci va alors effectuer une condensation aussi diastéréosélective sur la cétone présente, fermant le cycle E sous la forme de l'hémi-aminal 32.



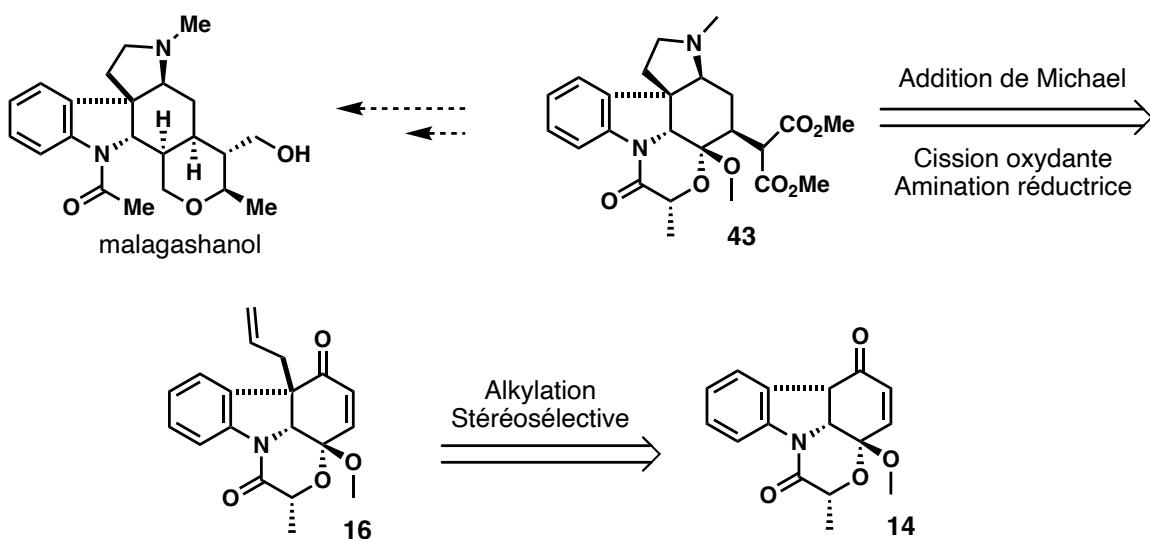
**Schéma 1.12 Formation du cycle E par cycloaddition formelle [3+3]**

Cette réaction ne représente qu'une étape, car la cyclisation se produit d'elle-même dans les conditions d'addition de Michael. Il est donc judicieux de parler d'une cycloaddition formelle de type [3+3]. Nous obtenons ainsi la molécule pentacyclique 32. Le diastéréoisomère obtenu très majoritairement (13:1) est dû à la concavité de notre molécule, et la forme chaise obtenue est la plus stable contrairement à la précédente approche<sup>42</sup>, qui contenait un groupement silyle très

encombré qui forçait l'autre isomère de conformation pour éviter les interactions 1,3-diaxiales (**voir article en annexe**). La molécule **32** obtenue est donc une preuve de l'efficacité de la nouvelle stratégie de synthèse du cycle E.

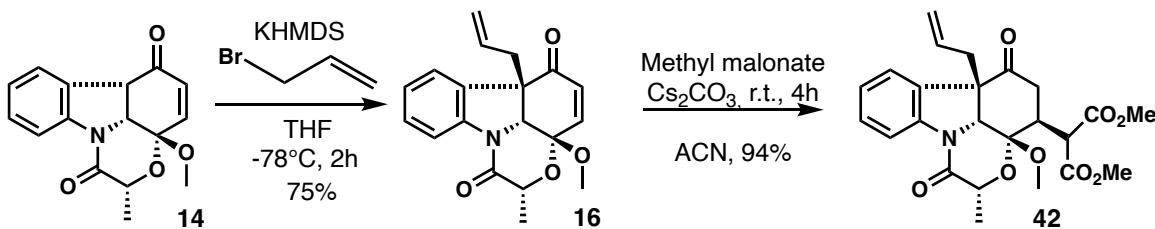
#### 1.4. En route vers le Malagashanol.

La dernière partie de ce chapitre porte sur la synthèse de notre dernier intermédiaire avancé : celui du Malagashanol, encore et toujours à partir de l'intermédiaire clé **14**. La stratégie employée ici comporte des similarités avec celle de la Strychnopivotine.



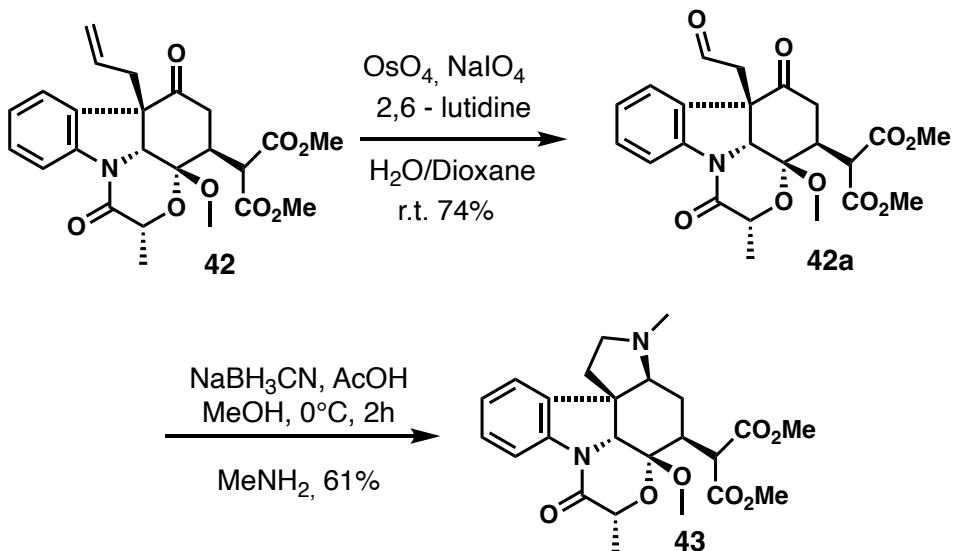
**Schéma 1.13 : Approche rétrosynthétique de l'intermédiaire avancé du malagashanol.**

À partir de l'énone **14**, et selon la même approche que vue précédemment dans le **Schéma 1.8**, sera réalisée une alkylation régio- et stéréosélective, avec cette fois-ci un bromure d'allyle comme électrophile, qui fournira le composé **16** avec un très bon rendement.



**Schéma 1.14 : Alkylation et addition de Michael.**

Pour confirmer la robustesse de la méthode présentée au **Schéma 1.9**, une autre addition de Michael est réalisée, en employant une donneur de Michael différent puisqu'il est question ici du malonate de diméthyle. Forte d'un rendement de 94%, cette réaction confirme donc que l'approche utilisée est judicieuse, et nous permet de penser qu'utiliser dans le futur un dérivé d'acétoacétate de méthyle pour élaborer une architecture plus similaire à notre cible, le Malagashanol.



**Schéma 1.15 : Cission-oxydante et amination réductrice.**

Subséquemment, les réactions de Lemieux-Johnson et d'amination réductrice produiront la *cis*-pyrrolidine **43**, en formant ainsi le cycle D requis dans cette cible. La cission-oxydante de Lemieux-Johnson transforme notre alcène terminal en aldéhyde correspondant grâce à une quantité catalytique de tétra-oxyde d'osmium, qui va d'abord former le diol vicinal correspondant, et l'iode hypervalent periodate de sodium jouera deux rôles : celui de co-oxydant, permettant de régénérer

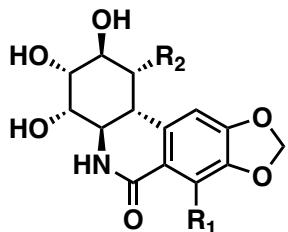
l’osmium réduit complétant le cycle catalytique, mais aussi celui de clivage du diol formé, libérant alors l’aldéhyde **42a** voulu. Enfin, dans les conditions d’amination réductrice, la méthylamine viendra former le premier lien C-N avec l’aldéhyde, du fait de sa plus grande réactivité, pour ensuite ne pas avoir d’autre choix que de former la *cis*-pyrrolidine car un cycle à 5 membres ne peut être de conformation *trans*. C’est ainsi que l’intermédiaire avancé **43** du Malagashanol est obtenu.

Pour clôturer ce chapitre, je tiens à rappeler la contribution majeure de la Dre. Elsa Deruer, sur ces précédents travaux, autant dans le travail d’enquête pour déterminer la réactivité de notre intermédiaire clé **14**, que dans l’optimisation de certaines réactions.

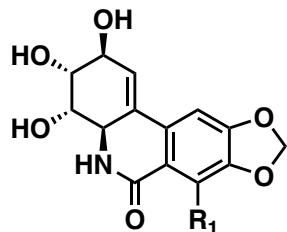
## CHAPITRE 2

### Synthèse d'intermédiaires de la famille Ammaryllidaceae

Dans ce chapitre, nous traiterons la synthèse d'une forme protégée de la *trans*-dihydrolycoricidine, molécule de la famille d'alcaloïdes *Amaryllidaceae*. Cette famille de produits naturels est connue pour les propriétés d'activité vis-à-vis d'une vaste plage de maladies, notamment anti-cancer et antivirale. De plus, l'étude de toxicité des molécules de cette famille permet de mettre en lumière la très bonne sélectivité des cellules cancéreuses en présence de cellules saines, ce qui permet d'avoir un espoir légitime quand au développement de nouveaux traitements moins dommageables. Comme évoqué en introduction, la disponibilité naturelle de ces alcaloïdes étant très limitée, leur synthèse est donc indispensable pour mener à bien les futures investigations, pour le moment prometteuses.<sup>16, 38</sup>



50, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = OH, Pancratistatin  
51, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H, *trans*-Dihydroxylycoricidine  
52, R<sub>1</sub> = OH, R<sub>2</sub> = H, Dihydroronarciclasine



53, R<sub>1</sub> = H, Lycoridine  
54, R<sub>1</sub> = OH, Narciclasine

**Schéma 2.1 : Alcaloïdes de la famille *Amaryllidaceae*.**

Pour toutes ces raisons, plusieurs synthèses totales ont été rapportées par différents groupes. Le pancratistatin a été la première à être synthétisée en 1989 en quarante étapes par le professeur Danishefsky et ses associés.<sup>43</sup> Par la suite le Professeur Hudlicky et son groupe de recherche réalisèrent la première synthèse asymétrique de ce composé, en employant une méthode remarquable de biotransformation oxydante sur un bromo-benzène à l'aide de *pseudomonas putida*.<sup>44</sup> Enfin, récemment le professeur Sarlah et son équipe ont réalisé une synthèse asymétrique concise et impressionnante du (+)-Pancratistatin à partir du benzène en utilisant une *trans*-1,2-carboamination déaromatisante.<sup>45</sup> Depuis, plusieurs synthèses totales d'autres molécules de cette famille, comme la lycoridine et la narciclasine ont été réalisées. Ainsi, le dernier analogue

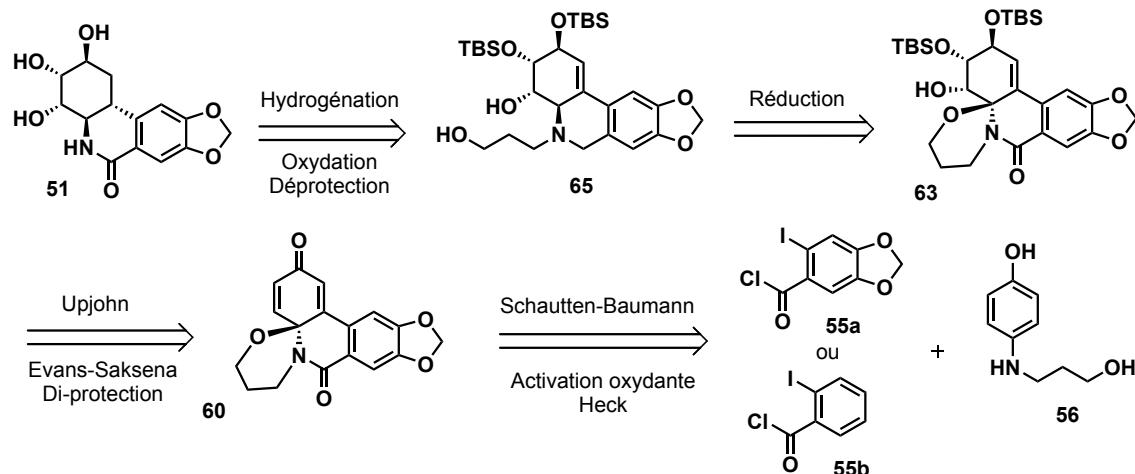
naturel isolé de cette famille par le groupe du professeur Pettit en 1992<sup>46</sup>, la *trans*-dihydrolycoricidine, est source d'intérêt de par sa bioactivité supérieure au pancratistatin notamment face à la leucémie.<sup>47</sup>

Dans ce travail, il sera question d'une nouvelle voie pour construire le squelette principal de ces alcaloïdes dans laquelle de nouveaux analogues encore inconnus seront synthétisés pouvant cacher une certaine bioactivité d'interêt. De plus, une synthèse pouvant être asymétrique de la *trans*-dihydrolycoricidine est envisagée, grâce à l'utilisation d'une phosphine chirale.

Dans ce chapitre, il est nécessaire de préciser que ces travaux de recherche ont été amorcés par Samuel Blais, qui a poursuivi son travail d'enquête de la réactivité du modèle de cette molécule et par conséquent a découvert la faisabilité de cette voie de synthèse sur la voie de la molécule naturelle. Ma contribution a donc été de reprendre cette voie de synthèse, tout en optimisant les étapes nécessaires et en poussant la recherche de réactivité des différentes molécules obtenues.

## 2.1 Approche modèle et rétrosynthèse

Pour commencer, il est nécessaire de savoir qu'avant de commencer la synthèse de la *trans*-dihydrolycoricidine, il est question d'un modèle synthétique, dans le but de démontrer la faisabilité de notre méthode et ainsi avoir un aperçu pour avancer sur un terrain déjà balisé, mais contenant encore de nombreux obstacles à surmonter pour obtenir la molécule cible. Ainsi, la synthèse présentée a donc pour but d'obtenir le produit naturel, mais encore à ce jour non-complétée, celle-ci sera ponctuée de suppléments réalisés sur le modèle uniquement pour le moment, mais à venir très prochainement dans la synthèse principale. À savoir que le modèle en question ne comporte pas le cycle à 5 membres comportant la fonction cétal, comme sur la molécule **55b** (**Schéma 2.2**).

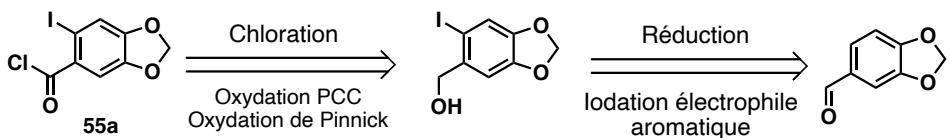


**Schéma 2.2 : Chemin rétrosynthétique de la *trans*-Dihydrolycoricidine**

## 2.2 Vers la synthèse racémique de la *trans*-Dihydrolycoricidine

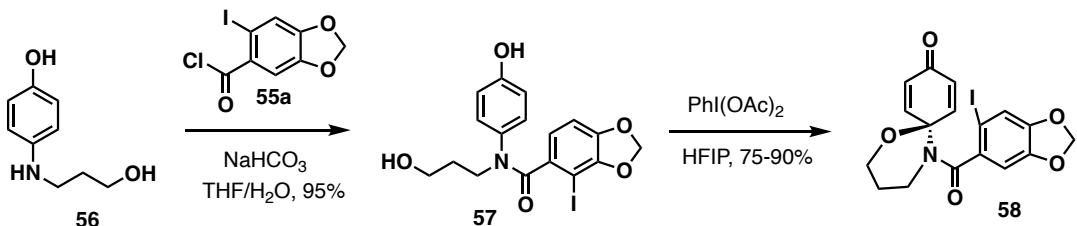
Comme on peut le remarquer dans la rétrosynthèse, nous avons encore utilisé une approche comportant une activation oxydante grâce au même iodé hypervalent, et un couplage au palladium de Heck, ce qui prouve la robustesse de cette méthode dans l'élaboration rapide de structures complexes.

La synthèse commencera avec celle du cycle aromatique **55a** déjà reportée par le professeur Clive<sup>48</sup> à partir du piperonal disponible dans la nature (**Schéma 2.3**). Il s'agit de réaliser successivement une réduction d'un aldéhyde en alcool primaire au borohydrure de sodium, une halogénéation électrophile aromatique régiosélective, deux oxydations dont celle de Pinnick, suivi de la formation du chlorure d'acyle **55a** grâce à un traitement au chlorure de thionyl. La caractérisation ne sera donc pas fournie pour ces molécules car celle-ci est déjà décrite<sup>49</sup>. Les spectres RMN ont été comparés à ceux présents dans la littérature pour confirmer la formation du chlorure d'acyle **55a**.



**Schéma 2.3 : Rétrosynthèse du système aromatique 55a.**

Par la suite, il s'agira d'une réaction suivant le protocole de Schotten-Baumann pour obtenir l'amide désirée **57**. En effet, l'amine réalisera son attaque nucléophile en premier temps, formant donc sélectivement une amide en présence d'alcool. Cette sélectivité est probablement due à une réactivité modérée du chlorure d'acyle, celui-ci étant aromatique. Le milieu basique en second temps servira d'éponge à protons.

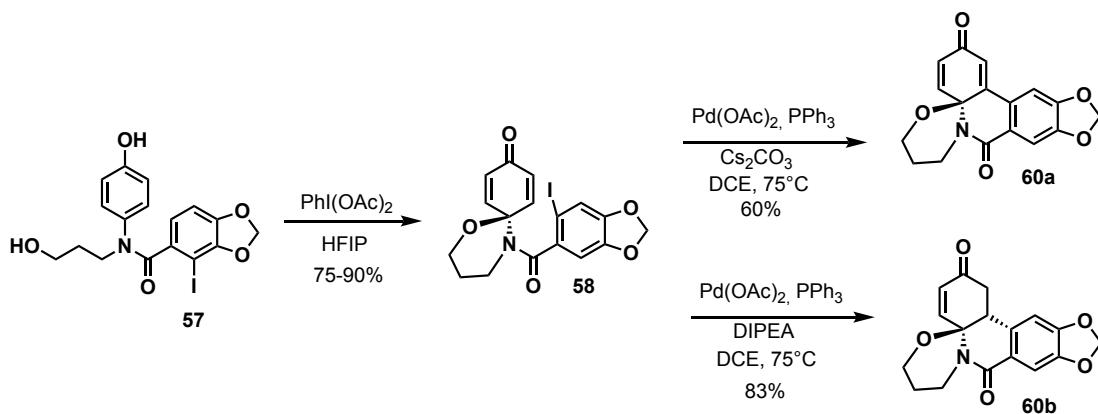


**Schéma 2.4 : Schautten-Baumann et activation oxydante.**

Ce composé sera mis dans les conditions d'activation oxydante selon le procédé développé par le professeur Kita.<sup>25-27, 34</sup> Le solvant utilisé est ici le HFIP, solvant protique non nucléophile, permettant de stabiliser le carbocation en position *para* du phénol, octroyant à l'alcool primaire de la molécule **57** l'occasion de cycliser selon le même principe que celui explicité au chapitre I et en introduction. Ainsi, la spiro-diènone **58** est formée en deux étapes rapides aux rendements satisfaisants. Il est ici nécessaire de souligner l'importance du noyau spiranique, stratégiquement introduit pour plusieurs raisons. La première est de créer une tension de cycle supplémentaire sur la diènone utile pour les deux prochaines étapes, la seconde quant à elle est d'utiliser cette fonctionnalité comme un groupement protecteur fonctionnel inédit.

L'étape suivante est un couplage au palladium de Mizoroki-Heck sur la diènone prochirale. Il est aussi nécessaire de savoir que cette réaction peut nous octroyer deux produits différents selon les conditions utilisées (**Schéma 2.5**). En effet, lors de l'utilisation de carbonate de césum comme

base, nous obtenons ici le produit **60a**, mais le produit réduit **60b** peut être obtenu si l'on utilise une base azotée encombrée organique, comme la base de Hünig, soit la diisopropyl-éthylamine. En effet, cette dernière base est faible et possède un hydrogène en alpha de l'azote, et celle-ci peut effectuer un échange de ligand sur notre palladium, suivi d'une élimination  $\beta$ -H sur cette même base. On aura donc un palladium portant un hydrogène, qui aura donc la possibilité de faire une élimination réductrice avec notre molécule, la réduisant au passage selon le mécanisme proposé (**Schéma 2.12**). Dans le cas de la formation du produit **60a**, une base plus forte est utilisée, le carbonate de césium, et via la formation de l'énolate, une *syn*-élimination  $\beta$ -H produira le produit désiré. Nous pouvons donc affirmer qu'en seulement 3 étapes depuis le phénol **56** un système pentacyclique hautement fonctionnalisé mais aussi fonctionnalisable a été produit, pouvant lui aussi servir d'intermédiaire avancé comportant le squelette principal de plusieurs analogues de la famille Amaryllidaceae (**Schéma 2.1**).

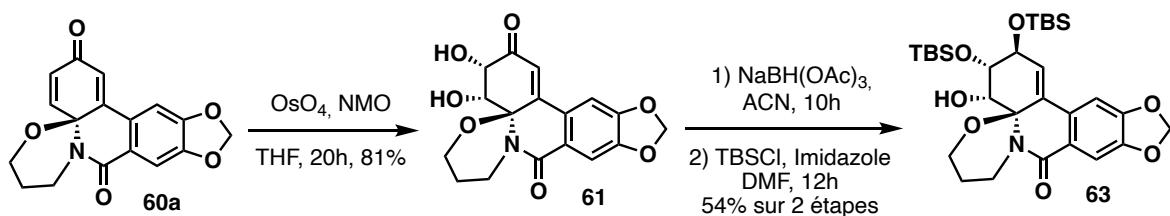


**Schéma 2.5 : Couplage de Mizoroki-Heck**

Une version asymétrique envisagée de cette réaction sera disponible dans la partie 2.3 de ce chapitre.

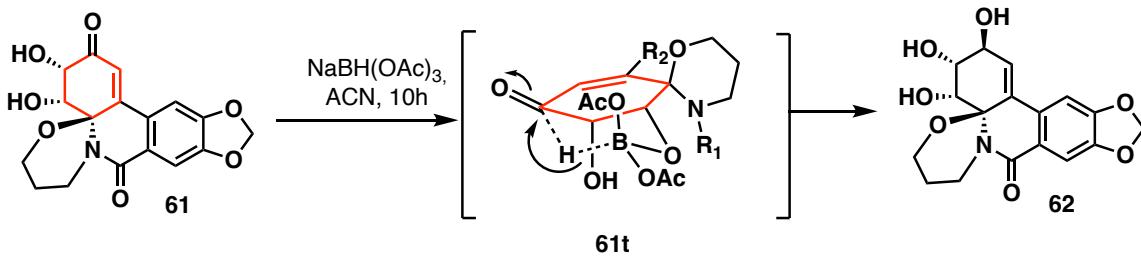
Pour installer les groupes hydroxyles, il s'agira de réaliser une dihydroxylation d'Upjohn qui se verra non seulement être très efficace, mais aussi diastéréosélective. Elle nécessite l'utilisation d'une solution aqueuse de tétraoxyde d'osmium en quantité catalytique, et de morpholine N-méthylée et N-oxydée, qui aura le rôle de co-oxydant pour régénérer notre tétraoxyde d'osmium. De surplus, cette réaction est à peine rapportée sur des alcènes pauvres en électrons comme les

étones par exemple. Une explication très probable du bon fonctionnement de la réaction est la haute réactivité de notre diènone due à l'installation préalable du noyau spiranique, créant une tension de cycle supplémentaire à celle déjà générée par les cinq carbones hybridés  $sp^2$  présents sur un cycle à six membres. Enfin, la diastéréosélectivité peut être expliquée par une orientation guidée par l'azote, celui-ci possédant un doublet non-liant pourrait alors servir de site de chelation pour notre osmium, qui donnera par conséquent ses groupements hydroxyles du même côté que l'azote. Cette supposition se base sur le même principe que la formation du complexe TMEDA-OsO<sub>4</sub>.<sup>52</sup>



**Schéma 2.6 : Dihydroxylation d'Upjohn, réduction d'Evans et Diprotection.**

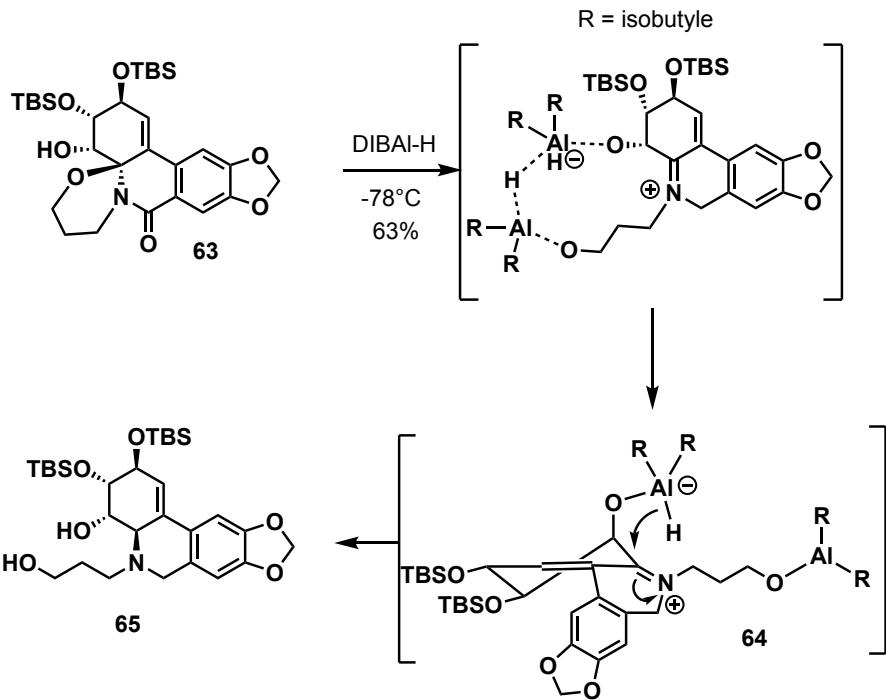
S'en suit une réduction d'Evans-Saksena à l'aide du triacétoxyborohydrure de sodium. Cette réduction est diastéréosélective grâce à cet hydrure particulier qui va donc permettre à un groupement hydroxyle de venir substituer un groupement acétate présent sur le bore. Ainsi, le bore sera présent sur la molécule et pourra donc délivrer l'hydrure de façon intramoléculaire et selon un état de transition de type Zimmerman-Traxler, formant un cycle à six de type chaise (**Schéma 2.7**). Ce même état de transition démontre d'où provient la diastéréosélectivité de cette réaction, car l'hydrure en question proviendra donc du même côté que l'hydroxyle sur lequel le bore est présent. Pour prouver un certain contrôle de cette stéréochimie, il a été intéressant de synthétiser l'autre diastéréoisomère **62b** en employant une méthode de réduction différente. Il s'agit de la réduction de Luche au borohydrure de sodium dont le trichlorure de cérium a été ajouté pour bien effectuer un réduction de la cétone (site 1,2) et non du site en position 1,4. Le cerium viendra, à l'aide du méthanol présent dans le milieu, activer le carbonyle en oxonium le rendant plus réactif. Aussi, plusieurs formes d'hydrure de méthoxybores seront présents simultanément, qui sont des hydrures plus durs selon le concept acide-base de Pearson<sup>50</sup>, et réagiront donc avec le site dur qu'est le carbonyle activé.



**Schéma 2.7 : État de transition cycle à 6.**

Enfin, une double protection sélective de deux des trois groupes hydroxylos au TBSCl nous permet d'obtenir la molécule **63**, avec un rendement de 54% sur deux étapes. Cette protection n'est pas réalisée seulement pour modérer la réactivité des alcools, mais aussi pour obtenir l'intermédiaire **63** moins polaire pour les futures élaborations. En effet, la grande polarité du triol formé rendait la tâche au laboratoire ardue. Cela engendrait des problèmes de solubilité dans les solvants organiques ainsi que pour mettre au point des conditions de purifications efficaces. Le premier alcool protégé est supposément celui  $\alpha$ - $\beta$  insaturé car il est par conséquent le moins encombré. Le second moins encombré est celui en  $\alpha$  du premier hydroxyle, car il n'est pas en alpha d'un carbone tétrasubstitué contrairement au dernier alcool. C'est ainsi que l'on arrive à effectuer cette double protection sélective.

Par la suite, une réduction stéréosélective est réalisée grâce au DIBAl-H, pour obtenir la molécule **65** avec la stéréochimie désirée.

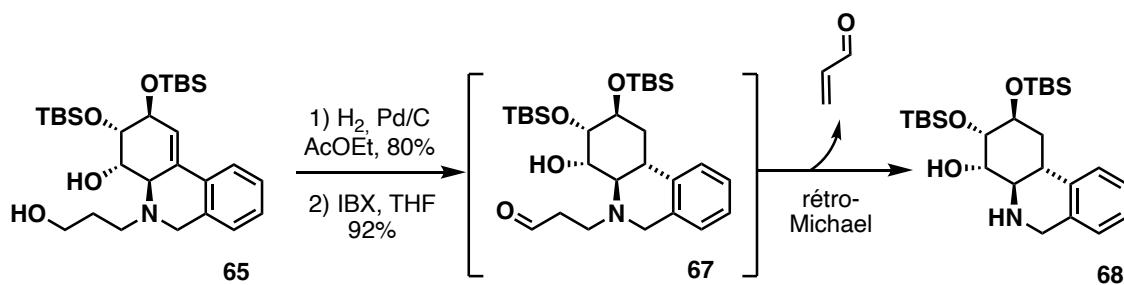


**Schéma 2.8 : Réduction stéréosélective au DIBAl-H et état de transition.**

Tout d'abord le DIBAl-H va agir comme acide de Lewis sur les oxygènes, et le doublet de l'azote ouvrira le noyau spiranique, qui va générer un iminium. Par échange acide-base, l'hydrure viendra se positionner sur l'unique alcool libre, en position axiale car l'état de transition en demi-chaise **64** est privilégié. En effet, celui-ci est envisagé du fait des fortes interactions de type tension allylique 1,3 avec l'imine, empêchant l'autre conformation de la demi-chaise. Ainsi l'hydrure viendra du même coté que l'alcolate libre, soit par la face arrière de notre molécule, raison pour laquelle l'étape précédente était une diprotection sélective. Au même moment, le lactame est aussi réduit par DIBAl-H en une cyclo-amine et la réduction de l'amide est ici utile pour obtenir la *trans*-decaline à l'étape suivante parce qu'un centre  $sp^3$  remplacera un carbone  $sp^2$ , il y aura alors moins de tension. Ainsi l'aminal sera réduit et la stéréochimie ciblée obtenue.

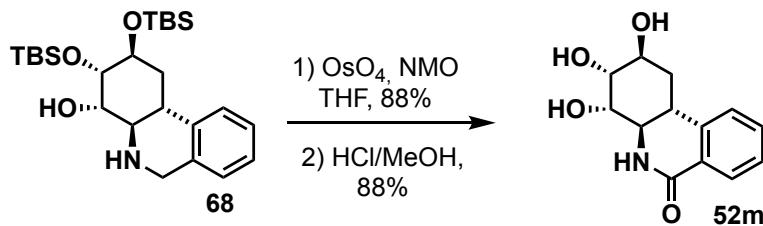
Pour ce qui est de la suite de la synthèse, il s'agit du modèle évoqué précédemment, c'est à dire réalisé à partir du chlorure d'acyle **55b**, ne possédant pas le groupement acétal sur la partie aromatique. La voie synthèse du produit naturel est en cours, et est à ce jour en progression depuis l'étape de réduction au DIBAl-H. Par conséquent, l'étape suivante est une hydrogénéation de l'insaturation restante réalisée sur notre modèle (**Schéma 2.10**). Celle-ci est aussi

diastéréosélective, et cela est supposément dû à une assistance de l'azote sur le palladium, l'hydrogène sera donc du même coté que celui-ci, menant ainsi à la décaline *trans*, plus stable. Subséquemment, la chaîne latérale de l'amine qui nous servait de noyau spiranique dans la construction stéréosélective du squelette principal, mais aussi de groupement protecteur jusqu'à maintenant, est ici retirée par une oxydation sélective grâce à l'iode hypervalent qu'est l'IBX. En premier lieu l'alcool primaire est oxydé en aldéhyde, et une réaction de type rétro-Michael permettra alors de relâcher de l'acroléine pour produire l'amine benzylique secondaire correspondante **68**.



**Schéma 2.9 : Hydrogénéation stéréosélective et rétro-Michael**

Enfin, en présence de téraoxyde d'osmium l'amine benzylique nous rendra le lactame original dans cette synthèse, et une déprotection finale des groupements silyles nous mènera à la molécule modèle **52m** analogue à la *trans*-dihydrolycoricidine, permettant d'avoir l'espoir d'obtenir le produit naturel en utilisant **55a** comme chlorure d'acyle de départ.



**Schéma 2.10 : Fin de synthèse, oxydation et déprotection.**

## 2.3 Voie asymétrique et nouvelles cibles.

Lors de la réaction de couplage au palladium de Mizoroki-Heck, pour la version racémique, en guise de ligand, une phosphine achirale a été utilisée, il s'agit de la tri-phénylphosphine. Cependant, en présence d'une phosphine chirale<sup>51</sup>, un ratio-énanziomérique non négligeable a été observé, toujours en investigation actuellement. La synthèse sera donc énantiomérisante à partir de cette étape de désymétrisation, tandis que la suite de la synthèse restera inchangée.

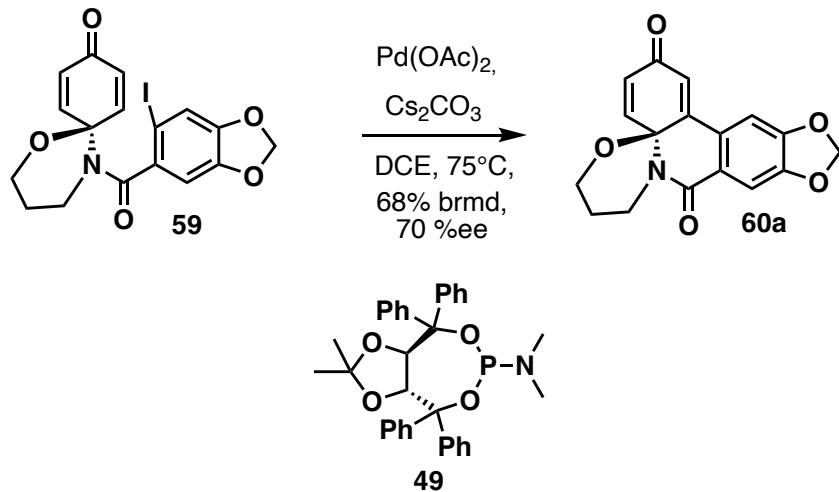
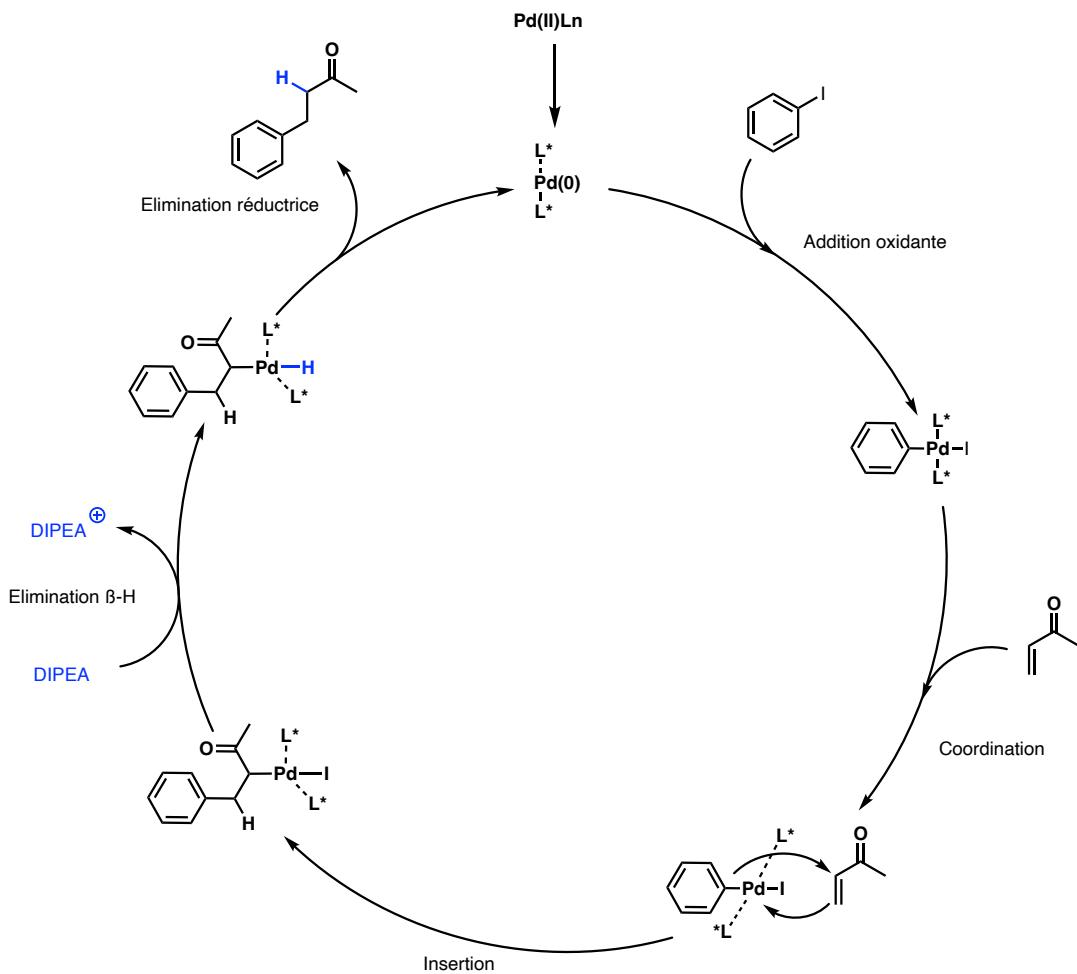


Schéma 2.11 : Couplage de Heck asymétrique.

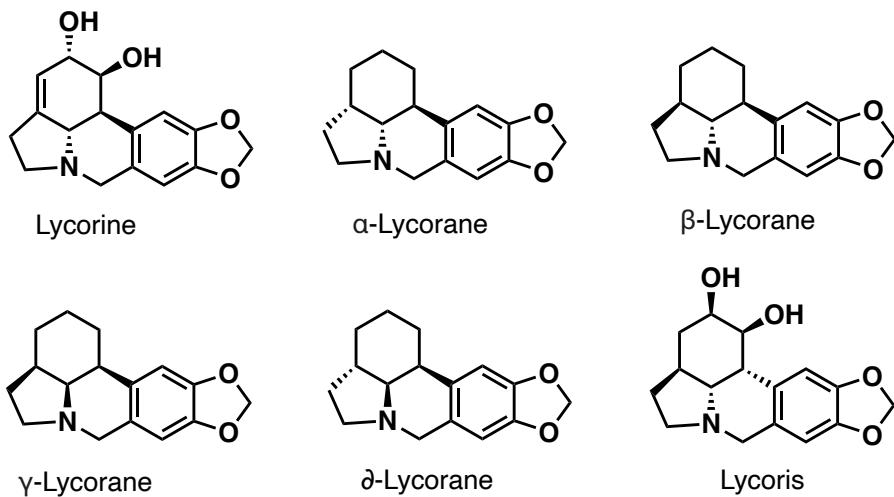
Lors de cette réaction, comme discuté précédemment, avec l'utilisation de conditions différentes, on peut obtenir le produit **60b**, selon le mécanisme théorique du Schéma 2.13. Parmi ces conditions différentes, l'utilisation d'une base azotée encombrée organique faible, permet notamment la formation d'un complexe de palladium possédant un hydrogène, qui pourra permettre une élimination réductrice au lieu d'une élimination  $\beta$ -H. Précédemment, le  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  était une base assez forte pour épimeriser le carbone portant le Pd ainsi réaliser la *syn*-élimination  $\beta$ -H, ce qui n'est plus le cas avec notre base azotée, trop faible ne permettant que l'élimination réductrice. Le ratio

énanteriomère obtenu est à l'étude actuellement, sachant qu'il s'agit de la même phosphine chirale **30**, un ratio e.e. similaire à la réaction précédente (**Schéma 2.12**) est attendu.



**Schéma 2.12 : Mécanisme présumé de Heck réductrice.**

La formation de la molécule **60b** nous permet d'envisager une voie de synthèse différente dans le but d'accéder à différentes molécules naturelles analogues (**Schéma 2.14**).



**Schéma 2.13 : Alcaloïdes ciblés via Heck réductrice.**

Ainsi, plusieurs voies de synthèses s'offrent à nous dans le but d'accéder à différentes molécules naturelles, à partir d'un intermédiaire commun. Ces voies pourraient être envisagées asymétriques.

## **CONCLUSION**

Pour ce qui est de la synthèse des intermédiaires communs du premier chapitre, il est essentiel de rappeler qu'un intermédiaire clé commun est synthétisé de manière rapide et efficace. Il permet d'offrir pléthore de voies de synthèse différentes, et ainsi l'élaboration de plusieurs intermédiaires réactionnels considérablement avancés et complexes, le tout en ayant un contrôle complet de la stéréochimie issu d'un analogue de l'acide lactique, disponible et peu dispendieux et par la suite contrôlé entièrement par nos molécules. Le tandem entre l'utilisation d'une activation oxydante rendue possible grâce à un Iode hypervalent suivie par un couplage au Palladium a ici bel et bien démontré sa robustesse en tant que méthode d'élaboration de structures complexes de manière concise. Cette preuve est aussi étoffée par la synthèse présente dans le chapitre 2, qui elle aussi fait intervenir un tandem similaire. Celle-ci, bien qu'incomplète pour le moment, est prometteuse et sa fiabilité a été démontrée grâce au travail effectué sur notre modèle, et qui permet lui aussi d'obtenir des molécules complexes, ainsi que des intermédiaires potentiellement bioactifs. Certaines réactions, comme celles utilisant un Iode hypervalent permettent d'avoir un impact mineur sur l'environnement, car ainsi l'emploi de métaux lourd est évité.

## ANNEXE A

### Partie expérimentale

#### **A.I. Information générale et matérielle**

#### **A.II. Procédures expérimentales et descriptions**

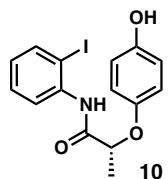
#### **A.III. Spectres RMN-<sup>1</sup>H et RMN-<sup>13</sup>C**

#### **A.I. Information générale et matérielle.**

Les spectres RMN-<sup>1</sup>H et RMN-<sup>13</sup>C ont été enregistrés respectivement à 300MHz et 75 MHz dans une solution au choix parmi le CDCl<sub>3</sub>, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, MeOD et DMSO-d<sub>6</sub>, selon la solubilité et la polarité de la molécule, ainsi que la labilité de certains hydrogènes. Les déplacements chimiques sont indiqués en ppm sur une échelle  $\delta$ . La multiplicité est indiquée selon la légende s pour singulet, d pour doublet, dd pour doublet de doublet, ddd pour doublet de doublet de doublet, t pour triplet, dt pour doublet de triplet, q pour quadruplet, p pour pentuplet, hex pour hexuplet, hept pour heptuplet, m pour multiplet. Les constantes de couplage J sont en Hz. Les spectres de masse sont réalisés en mode ESI (Ionisation par électronébuliseur).

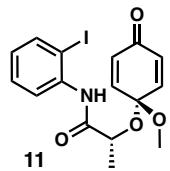
## A.II. Procédures expérimentales et descriptions

(R)-2-(4-hydroxyphenoxy)-N-(2-iodophenyl)propanamide **10** :



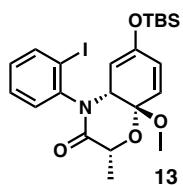
À une solution commerciale de 2-idoaniline (1,7 g, 8,02 mmol, 2,8 éq.) dans du THF anhydre (13 mL) à 0°C sous atmosphère d'argon a été ajouté goutte à goutte du DIBAl-H (1M dans l'hexane, 8,02 mL, 8,02 mmol, 2,8 éq.). La solution a été agitée à 0°C pendant 30 minutes et une solution de (2R)-2-(4-hydroxyphénopyoxy)propanoate de méthyle (561 mg, 2,86 mmol, 1,0 éq.) dans du THF anhydre (1,5 ml) a été ajoutée goutte à goutte. Le mélange résultant s'est réchauffé à température ambiante et a été agité pendant 12 h. Une solution de HCl aqueux 1M (15 ml), suivie d'AcOEt (15 ml). Les couches ont été séparées et la couche aqueuse a été extraite avec de l'AcOEt (3 x 10 ml). Les couches organiques combinées ont été lavées avec une solution de NaCl aqueux sat., séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite. La purification par chromatographie sur gel de silice (20:80 AcOEt/n-Hex) procure une masse de 955mg de **10** avec un rendement de 87%. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.90 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.02 – 6.58 (m, 4H), 4.71 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.67 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.65, 151.51, 150.42, 139.09, 137.32, 129.32, 126.62, 121.97, 117.18, 116.50, 90.37, 76.10, 18.89. **SMBR (ESI):** Calculée pour C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>INO<sub>3</sub> (M+K)<sup>+</sup>: 421.965; mesurée : 421.9658. **[α]<sub>D</sub>** (25°C, C = 16 mg.mL<sup>-1</sup>, CHCl<sub>3</sub>) : +11.0°.

**(R)-N-(2-iodophenyl)-2-((1-methoxy-4-oxocyclohexa-2,5-dien-1-yl)oxy) propanamide 11 :**



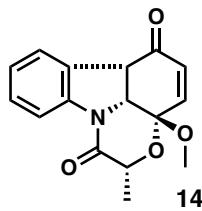
À une solution de **10** (106 mg, 0,279 mmol, 1,0 éq.) dans du méthanol (2,8 ml) à 0°C, a été ajouté du DIB (117 mg, 0,363 mmol, 1,3 éq.). Le mélange a été agité à 0°C pendant 5 minutes et de l'acétone (3 ml) a été ajoutée. La solution a été filtrée à travers un petit bloc de silice (AcOEt) et le filtrat a été concentré sous pression réduite. La purification par chromatographie sur gel de silice (20:80 AcOEt/n-Hex) a donné 102 mg de **11** (89 %). **1H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.75 (s, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.37 – 7.28 (m, 1H), 6.93 – 6.76 (m, 2H), 6.38 – 6.25 (m, 2H), 4.57 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 1.54 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). **13C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 184.71, 171.17, 142.41, 142.37, 139.03, 137.71, 130.71, 130.60, 129.35, 126.14, 121.04, 93.53, 89.21, 70.09, 51.51, 20.56. **[α]D** (25°C, C = 10.25 mg.mL<sup>-1</sup>, CHCl<sub>3</sub>): +77.1°. **SMBR (ESI):** Calculée pour C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>INO<sub>4</sub> (M+Na)<sup>+</sup>: 436.0016; mesurée : 436.0004.

**(2*R*,4*aR*,8*aS*)-6-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-4-(2-iodophenyl)-8*a*-methoxy-2-methyl-4,4*a*-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(8*aH*)-one 13 :**



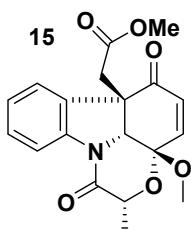
À une solution de **11** (1,82 g, 4,4 mmol, 1,0 éq.) dans du DCM anhydre (22 ml) à 0°C sous atmosphère d'argon, ont été ajouté NEt<sub>3</sub> (2,45 ml, 17,6 mmol, 4,0 éq.) suivi de TBSOTf (1,59 mL, 8,8 mmol, 2,0 éq.). Le mélange résultant s'est réchauffé à température ambiante et a été agité pendant 12 h. Une solution de NH<sub>4</sub>Cl aq. sat. (10 ml) a ensuite été ajouté et les phases ont été séparées. La couche aqueuse a été extraite avec du DCM (3 x 10 ml). Les couches organiques combinées ont été lavées avec NaCl aq. sat., séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite. La purification sur chromatographie sur gel de silice (20:80 AcOEt/n-Hex) a donné 2,18 g de **13** (94 %) sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères et d'atropoisomères.

**(2*R*,3*aS*,3*aR*,6*aS*)-3*a*-methoxy-2-methyl-3*a*,6*a*-dihydro-[1,4]oxazino[2,3,4-*jk*]carbazole-1,6(2*H*,3*aH*)-dione (14) :**



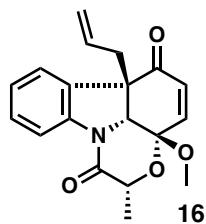
À une solution de **13** (2,18 g, 4,14 mmol, 1,0 éq.) dans du CH<sub>3</sub>CN distillé (138 ml) à température ambiante sous atmosphère d'argon, ont été ajoutés NEt<sub>3</sub> (5,74 ml, 41,4 mmol, 10,0 éq.) suivi d'une solution de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,02 M dans THF, 41 mL, 0,827 mmol, 0,2 éq.). Le mélange résultant a été chauffé à reflux 12h. De l'eau (100 ml) et de l'AcOEt (100 ml) ont été ajoutés et les phases ont été séparées. La couche aqueuse a été extraite avec AcOEt (3 x 50 ml) et les couches organiques combinées ont été lavées avec NaCl aq. sat., séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite. La RMN brut du proton informe d'un ratio de 1:26 de deux diastéréoisomères. La purification sur chromatographie sur gel de silice (15:85 AcOEt/n-Hex) a donné 884mg du diastéréoisomère majeur **14** (74 %). **Caractérisation du diastéréoisomère majeur :** <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 8 Hz 1H), 7.09 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 10.7, 2.1 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.76 (dd, *J* = 9.5, 2.0 Hz, 1H), 4.47 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 1.55 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 192.02, 169.35, 144.75, 141.07, 129.58, 129.42, 127.26, 126.06, 124.96, 115.48, 94.02, 68.90, 62.98, 50.00, 48.54, 14.65. [α]<sub>D</sub> (25°C, c = 0.9 mg.mL<sup>-1</sup>, CHCl<sub>3</sub>): +46.7°. **Diastéréoisomère mineur :** <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 10.5, 1.7 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.73 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 4.40 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.04 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 1.67 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 192.04, 167.13, 145.21, 141.53, 134.54, 129.42, 128.06, 126.12, 125.76, 117.17, 93.04, 71.91, 63.14, 50.60, 49.47, 18.11. [α]<sub>D</sub> (25°C, c = 3 mg.mL<sup>-1</sup>, CHCl<sub>3</sub>): +113.3°. Pour les deux composés : **SMBR (ESI):** Calculée pour C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 286.1074; mesurée : 286.1074

**Methyl 2-((2R,3aS,3a1R,6aS)-3a-methoxy-2-methyl-1,6-dioxo-1,2,3a,3a1,6,6a-hexahydro-[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-6a-yl)acetate (15) :**



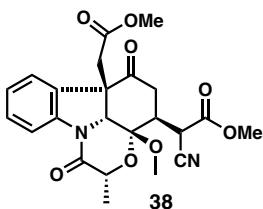
À une solution de **14** (28 mg, 0,098 mmol, 1,0 eq.) dans du THF anhydre (2 mL) à -78°C sous atmosphère d'argon a été ajoutée une solution de KHMDS (0,5 M dans du toluène, 0,23 mL, 0,12 mmol, 1,2 éq.). La solution a été agitée à -78°C pendant 30 minutes et du 2-bromoacétate de méthyle (0,040 ml, 0,42 mmol, 4,3 éq.) a ensuite été ajouté. Le mélange résultant a été agité à -78°C pendant 1 h et à 0°C pendant encore 30 min (contrôlé par CCM). Une solution de NH<sub>4</sub>Cl (4 ml) a été ajouté, suivi de AcOEt (4 ml). Les couches ont été séparées et la couche aqueuse a été extraite avec AcOEt (3 x 4 ml). Les couches organiques combinées ont été lavées avec NaClaq. sat., séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite. La purification sur chromatographie sur gel de silice (15:85 AcOEt/n-Hex) a donné 30 mg de **15** sous la forme d'une mousse jaune avec 86 % de rendement. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 1H), 7.07 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 10.6, 2.1 Hz, 1H), 6.14 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.48 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.73 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.22 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.53 (m, 3H sous un pic H<sub>2</sub>O). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 192.6, 170.1, 169.2, 144.2, 141.0, 130.0, 129.9, 129.1, 125.0, 124.9, 115.4, 94.6, 68.9, 67.3, 54.3, 51.9, 50.1, 42.3, 14.6. [α]<sub>D</sub> (25°C, c = 28.0 mg.mL<sup>-1</sup>, CHCl<sub>3</sub>): +29.3°. **SMBR (ESI)** : Calculée pour C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 358.1285; mesurée : 358.1286.

**(2*R*,3*aS*,3*a'R*,6*aS*)-6*a*-allyl-3*a*-methoxy-2-methyl-3*a'6a*-dihydro-[1,4]oxazino[2,3,4-*jk*]carbazole-1,6(2*H*,3*aH*)-dione 16:**



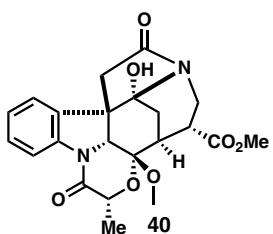
À une solution de **14** (884 mg, 3,1 mmol, 1,0 éq.) dans du THF anhydre (56 mL) à -78°C sous atmosphère d'argon a été ajoutée une solution de KHMDS (0,5 M dans du toluène, 10,54 mL, 5,27 mmol, 1,7 éq.). La solution a été agitée à -78°C pendant 30 minutes et du bromure d'allyle (1,14 ml, 13,3 mmol, 4,3 éq.) a ensuite été ajouté. Le mélange résultant a été agité à -78°C pendant 1 h et à 0°C pendant encore 30 min (controlé par CCM). Une solution de NH<sub>4</sub>Cl aq. sat. (30 ml) a été ajoutée, suivi de AcOEt (30 ml). Les couches ont été séparées et la couche aqueuse a été extraite avec AcOEt (3 x 20 ml). Les couches organiques combinées ont été lavées avec NaCl aq. sat., séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite. La purification par chromatographie sur gel de silice (15:85 AcOEt/n-Hex) a donné 756 mg de **16** (75 %). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.30 – 7.22 (m, 1H), 7.09 (td, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 10.6, 2.1 Hz, 1H), 6.09 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 5.56 – 5.40 (m, 1H), 5.13 (m, 2H), 4.55 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.46 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.06 (dd, *J* = 14.1, 5.3 Hz, 1H), 2.70 (dd, *J* = 14.1, 9.1 Hz, 1H), 1.52 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 194.24, 169.52, 144.01, 141.15, 132.73, 130.22, 129.64, 129.19, 125.09, 125.01, 120.56, 115.35, 94.64, 68.86, 66.00, 56.30, 49.91, 41.86, 14.62. **[α]<sub>D</sub>** (25°C, C = 6.9 mg.mL<sup>-1</sup>, CHCl<sub>3</sub>): +62°. **SMBR (ESI):** Calculée pour C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> (M+Na)<sup>+</sup>: 348.1206; mesurée : 348.1213.

**Methyl 2-cyano-2-((2R,3aS,3a1R,6aS)-3a-methoxy-6a-(2-methoxy-2-oxoethyl)-2-methyl-1,6-dioxo-1,2,3a,3a1,4,5,6,6a-octahydro-[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-4-yl)acetate 38:**



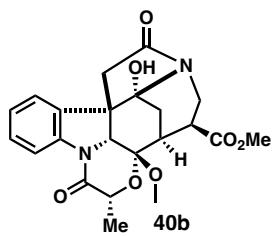
À une solution de **15** (24 mg, 0,067 mmol, 1 éq.) dans CH<sub>3</sub>CN (2,3 mL) ont été ajoutés successivement le cyanoacétate de méthyle (0,018 mL, 0,20 mmol, 3 éq.) et du Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (44 mg, 0,13 mmol, 2 éq.). Le mélange résultant a été agité à température ambiante pendant 2h (contrôlé par CCM). Une solution de NH<sub>4</sub>Cl aq. sat. (2 ml) a été ajoutée, suivi de AcOEt (4 ml). Les couches ont été séparées et la couche aqueuse a été extraite avec AcOEt (3 x 4 ml). Les couches organiques combinées ont été lavées avec NaCl aq. sat., séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie sur gel de silice (20:80 AcOEt/n-Hex) pour donner 21 mg de **38** sous la forme d'un solide blanc avec 69 % de rendement. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 2H), 7.11 (t, *J* = 7.2, Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.41 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.57 – 3.50 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.34 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 2.94 (s, 1H), 2.92 – 2.80 (m, 1H), 2.73 – 2.63 (m, 1H), 1.53 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 203.4, 169.9, 169.1, 165.5, 140.0, 130.6, 128.7, 125.4, 124.6, 116.0, 114.4, 98.2, 69.8, 69.2, 56.4, 54.0, 52.2, 49.3, 43.5, 40.2, 38.6, 38.3, 14.2. [α]<sub>D</sub> (25°C, C = 20.0 mg.mL<sup>-1</sup>, CHCl<sub>3</sub>): +158.3°. **SMBR (ESI)**: Calculée pour C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 457.1605; mesurée : 457.1599.

**(5R,6S,6aS,6a1R,8R,13bS)-methyl 6a-methoxy-8-methyl-2,9,14-trioxo-1,2,3,4,5,6,6a,6a1,8,9-decahydro-7-oxa-3,9a-diaza-6,13b-ethanocyclonona[jk]fluorene-5-carboxylate 40 :**



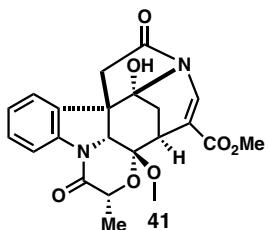
À une solution de **38** (19 mg, 0,042 mmol, 1 éq.) dans l'éthanol (1 mL) a été ajoutée une petite quantité de Nickel de Raney sous atmosphère d'hydrogène. Le mélange a été agité pendant 12 heures à température ambiante et la réaction a été suivie par CCM. Après achèvement, le mélange a été filtré à travers de la ouate et concentré sous vide. Le résidu a été purifié par chromatographie sur gel de silice (70:30 AcOEt/n-Hex) pour donner 6,8 mg d'une paire de diastéréoisomères **40** avec un rendement de 38 % et 5,6 mg d'un autre produit **41** sous forme d'huile incolore avec un rendement de 31 %. **Caractérisation du diastéréoisomère majeur 40a :** **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.44 – 7.37 (m, 1H), 7.22 – 7.17 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.24 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.44 – 3.38 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.19 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 2.93 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J* = 12.1, 5.2 Hz, 1H), 2.76 – 2.66 (m, 1H), 2.51 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.25 (dd, *J* = 13.0, 3.3 Hz, 1H), 2.03 (dd, *J* = 13.0, 3.8 Hz, 1H), 1.43 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.7, 171.5, 169.2, 141.2, 130.6, 130.2, 125.6, 123.1, 116.5, 100.5, 94.3, 67.9, 67.8, 54.0, 51.6, 48.6, 43.9, 40.8, 40.3, 36.7, 32.9, 14.2. [α]<sub>D</sub> (25°C, C = 3.6 mg.mL<sup>-1</sup>, CHCl<sub>3</sub>): +65.2°. **SMBR (ESI)** : Calculée pour C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 429.1661; mesurée : 429.1656.

**Caractérisation du diastéréoisomère mineur 40b:**



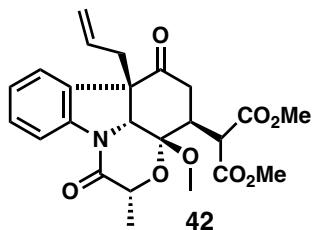
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.23 – 7.14 (m, 2H), 4.35 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.40 (s, 4H), 3.21 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 2.97 (m+d, *J* = 17.6 Hz, 2H), 2.76 (dd, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.69 – 2.60 (m, 1H), 2.28 (dd, *J* = 13.8 Hz, 1H), 2.11 (dd, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.49 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.2, 171.7, 169.7, 140.8, 130.7, 125.6, 123.8, 116.3, 99.6, 97.8, 96.2, 68.6, 67.5, 54.1, 52.6, 48.5, 43.0, 41.4, 41.3, 34.3, 29.9, 14.5; [α]<sub>D</sub> (25°C, C = 0.7 mg.mL<sup>-1</sup>, CHCl<sub>3</sub>): +29.6°. **SMBR (ESI)** : Calculée pour C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 429.1661; mesurée : 429.1656.

**(6*S*,6*a**S*,6*a*<sup>1</sup>*R*,8*R*,13*b**S*,*E*)-Methyl 6*a*-Methoxy-8-methyl- 2,9,14-trioxo-1,2,3,6,6*a*,6*a*<sup>1</sup>,8,9-octahydro-7-oxa-3,9*a*-diaza- 6,13*b*-ethanocyclonona[jk]fluorene-5-carboxylate (41).**



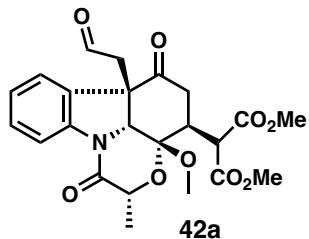
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.40–7.32 (m, 1H), 7.15 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.28 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.18–4.13 (m, 2H), 3.77 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.30 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 2.30 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.00 (dd, J = 12.7, 4.5 Hz, 1H), 1.42 (d, J = 6.5 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 171.1, 169.4, 167.5, 140.9, 139.2, 130.6, 125.1, 122.4, 116.8, 103.2, 99.7, 91.5, 77.4, 68.6, 65.8, 57.2, 51.2, 48.9, 40.8, 31.9, 27.7, 14.6. **[α]<sub>D</sub>** (25°C, C = 1.8 mg.mL<sup>-1</sup>, CHCl<sub>3</sub>): -15.5° **SMBR (ESI)** [M + H]<sup>+</sup> calculée pour C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>, 427.1501; mesurée : 427.1500.

**Dimethyl-2-((2R,3aS,3a1R,4S,6aS)-6a-allyl-3a-methoxy-2-methyl-1,6-dioxo-1,2,3a,3a1,4,5,6,6a-octahydro-[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-4-yl)malonate 42 :**



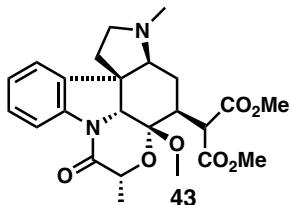
À une solution de **16** (60 mg, 0,18 mmol, 1 eq.) dans CH<sub>3</sub>CN (6,1 mL) ont été ajoutés successivement le malonate de diméthyle (0,062 mL, 0,54 mmol, 3 eq.) et le Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (117 mg, 0,36 mmol, 2 eq.). Le mélange résultant a été agité à température ambiante pendant 2h (contrôlé par TLC). Une solution de NH<sub>4</sub>Cl aq. sat. (4 ml) a été ajouté, suivi de AcOEt (4 ml). Les couches ont été séparées et la couche aqueuse a été extraite avec AcOEt (3 x 4 ml). Les couches organiques combinées ont été lavées avec NaCl aq. sat., séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie sur gel de silice (20:80 AcOEt/n-Hex) pour donner 77 mg de **42** sous la forme d'un solide blanc avec 94 % de rendement. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.34 (dt, *J* = 6.6, 1.2 Hz, 1H), 7.17 – 7.11 (dt, *J* = 6.6, 1.2 Hz, 1H), 5.51 – 5.35 (m, 1H), 5.18 – 5.07 (m, 2H), 4.43 – 4.32 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.50-3.42 (br, 4H), 3.45 (s, 3H), 2.97 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.79 – 2.60 (m, 3H), 2.51 (dd, *J* = 16.6, 4.0 Hz, 1H), 1.44 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 206.4, 168.9, 167.9, 167.7, 140.0, 131.9, 130.2, 129.7, 125.5, 124.8, 120.9, 115.4, 99.2, 68.8, 67.2, 57.9, 52.7, 52.6, 51.2, 48.9, 46.0, 38.8, 38.4, 14.0. [α]<sub>D</sub> (25°C, c = 58 mg.mL<sup>-1</sup>, CHCl<sub>3</sub>): +44.4°. **SMBR (ESI)** : Calculée pour C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>8</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 458.1809; mesurée : 458.1792.

**Dimethyl-2-((2R,3aS,3a1R,4S,6aS)-3a-methoxy-2-methyl-1,6-dioxo-6a-(2-oxoethyl)-1,2,3a,3a1,4,5,6,6a-octahydro-[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-4-yl)malonate 42a :**



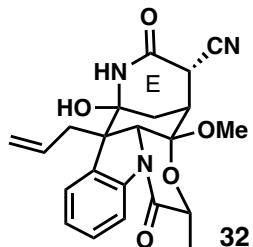
À une solution de **42** (35 mg, 0,077 mmol, 1,0 eq.) dans un mélange 3:1 1,4-dioxane/H<sub>2</sub>O (1,4 mL) ont été ajoutés de la 2,6-lutidine (0,02 mL, 0,15 mmol, 2 eq.), NaIO<sub>4</sub> (82 mg, 0,39 mmol, 5 éq.) et OsO<sub>4</sub> (4% dans H<sub>2</sub>O, 0,013 mL, 0,002 mmol, 0,02 éq.) successivement. La solution résultante a été agitée à 0°C pendant 2h (contrôlée par CCM) et une solution de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (5 ml) a été ajouté, suivi de AcOEt (5 ml). Les couches ont été séparées et la couche aqueuse a été extraite avec AcOEt (3 x 5 ml). Les couches organiques combinées ont été lavées avec NaCl aq. sat. (10 mL), séché sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie sur gel de silice (20:80 EtOAc/n-Hex) a donné 33 mg de l'aldéhyde **42a** sous la forme d'un solide blanc (rendement de 93 %). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.57 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44 – 7.31 (m, 2H), 7.13 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.35 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.50 – 3.40 (m, 4H), 3.31 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.11 – 2.99 (m, 2H), 2.91 (dd, *J* = 16.9, 5.1 Hz, 1H), 2.64 (dd, *J* = 16.9, 5.2 Hz, 1H), 1.44 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 205.2, 198.0, 169.0, 168.0, 167.8, 140.3, 130.4, 129.5, 125.0, 124.7, 115.8, 99.1, 69.6, 68.8, 55.1, 55.0, 52.8, 52.6, 51.3, 49.1, 38.6, 38.2, 14.1. [α]<sub>D</sub> (25°C, C = 32.1 mg.mL<sup>-1</sup>, CHCl<sub>3</sub>): +86.3°. **SMBR (ESI)** : Calculée pour C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>9</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 460; mesurée : 460.

**Dimethyl-2-((3aS,5S,5aS,5a<sup>1</sup>R,7R,13bR)-5a-Methoxy-3,7-di-methyl-8-oxo-1,2,3,3a,4,5,5a,5a<sup>1</sup>,7,8-decahydro-[1,4]oxazino-[4,3,2-lm]pyrrolo[2,3-d]carbazol-5-yl)malonate (43).**



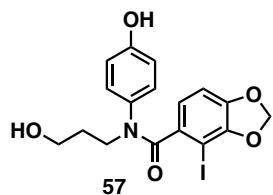
À une solution d'aldéhyde **42a** (5 mg, 0,011 mmol ; 1,0 équiv) dans MeOH (0,2 mL) à 0 °C et méthylamine (40 % dans l'eau, 3,4 mg, 0,11 mmol, 10 équiv), AcOH (0,05 mL) et NaBH<sub>3</sub>CN (0,7 mg, 0,011 mmol, 1 équiv.) ont été ajoutés successivement. Le mélange résultant a été agité à 0°C pendant 1h et à température ambiante pendant 1h. Une solution de NaHCO<sub>3</sub> aq. sat. (5 ml) a été ajoutée, suivi de AcOEt (3 ml). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec AcOEt (3 x 5 ml). Les phases organiques combinées ont été lavées avec NaCl aq. sat., séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite. La purification par chromatographie sur gel de silice 4:1 (AcOEt/n-Hex) a donné 3,0 mg de **43** (61%). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, acetone-d<sub>6</sub>): δ 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (td, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.17–7.05 (m, 1H), 4.42 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.82 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.40 (ddd, *J* = 9.7, 6.1, 3.3 Hz, 1H), 3.04 (td, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 2.76 (t, *J* = 8.2 Hz, 3H), 2.32 (dd, *J* = 6.7, 3.2 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.26–2.18 (m, 1H), 1.66 (ddd, *J* = 14.6, 6.7, 3.2 Hz, 1H), 1.35 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, acetone-d<sub>6</sub>): δ 169.7, 169.0, 168.6, 139.9, 139.8, 127.7, 124.3, 123.6, 114.7, 99.3, 70.4, 69.6, 67.9, 54.5, 52.8, 51.84, 51.3, 51.2, 48.3, 38.5, 38.0, 37.3, 21.4, 13.6. **[α]<sub>D</sub>** (25°C, C = 0.6 mg.mL<sup>-1</sup> in CHCl<sub>3</sub>): +31.3°. **SMBR (ESI)** : [M + H]<sup>+</sup> calculée pour C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>, 459.2126; mesurée : 459.2123.

**(1*R*,4*S*,5*S*,5*a**S*,5*a*<sup>1</sup>*R*,7*R*,12*b**S*)-12*b*-Allyl-1-hydroxy-5*a*-methoxy-7-methyl-3,8-dioxo-1,2,3,4,5,5*a*,5*a*<sup>1</sup>,7,8,12*b*-decahydro-6-oxa-2,8*a*-diaza-1,5-methanocycloocta-[jk]fluorene-4-car- bonitrile (32).**



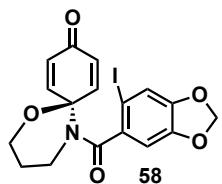
À une solution de **16** (10 mg, 0,03 mmol, 1 équiv) dans CH<sub>3</sub>CN (1 mL) sous atmosphère d'argon ont été ajoutés successivement du cyanoacétamide (7,75 mg, 0,092 mmol, 3 équiv) et du Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20,1 mg, 0,06 mmol, 2 équiv). Le mélange résultant a été agité à température ambiante pendant 2h (contrôlé par CCM). Une solution de NH<sub>4</sub>Cl aq. sat. (4 ml) a été ajoutée, suivi de AcOEt (4 ml). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'AcOEt (3 x 4 ml). Les phases organiques combinées ont été lavées avec NaCl aq. sat., séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie sur gel de silice (4:6 AcOEt/n-Hex) pour donner 9,6 mg de **32** sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 78 %. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, chloroforme-d) : δ 7.99 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.33 (td, J = 6.0, 3.0 Hz, 2H), 7.17 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 5.39 (dtd, J = 17.1, 9.7, 4.6 Hz, 1H), 5.21 – 5.01 (m, 3H), 4.35 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.30 (s, 1H), 3.23 (dd, J = 14.3, 4.6 Hz, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.59 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.48 (dd, J = 14.3, 9.6 Hz, 1H), 2.01 (dd, J = 14.1, 3.3 Hz, 1H), 1.51 (d, J = 6.6 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.2, 160.9, 144.6, 141.6, 134.0, 129.9, 129.8, 125.0, 124.9, 120.4, 115.8, 98.0, 83.5, 69.3, 65.4, 54.9, 48.6, 36.7, 35.5, 34.4, 29.7, 28.4, 14.4. [α]<sub>D</sub> : -109.6° (C = 0.25 in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) **SMBR (ESI)** m/z: [M + H]<sup>+</sup> calculée pour C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>, 370,1398; mesurée : 370,1393.

**N-(4-hydroxyphenyl)-N-(3-hydroxypropyl)-4-iodobenzo[*d*][1,3]dioxole-5-carboxamide (57) :**



À une solution de **56** (1000 mg, 5.98 mmol, 1 équiv) dans THF (12 mL) sous atmosphère d'argon à 0°C ont été ajoutées successivement une solution de NaHCO<sub>3</sub> aq. sat. (10.5 mL) et au goutte à goutte une solution de **55a** (1750mg, 5.98 mmol, 1 éq.) dans THF (6 mL). Le mélange résultant a été agité à 0°C pendant 5minutes, contrôlé par CCM. Une solution de NH<sub>4</sub>Cl aq. sat. (30 ml) a été ajoutée, suivi de AcOEt (30ml). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'AcOEt (3 x 30 ml). Les phases organiques combinées ont été lavées avec HCl 1M, puis avec NaHCO<sub>3</sub> aq. sat. et enfin avec NaCl aq. sat., puis séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite. Aucune purification n'a été nécessaire, 2360 mg de **57** ont été obtenus sous la forme d'un solide beige avec un rendement de 89 %. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroforme-d) δ 7.08 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.48 (s, 1H), 5.89 (s, 2H), 4.03 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.75 (p, J = 5.9 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Acetone) δ 169.70, 156.53, 148.13, 147.67, 136.85, 133.85, 129.37, 118.04, 115.58, 108.78, 102.08, 82.27, 58.68, 46.32, 30.45. **SMBR (ESI)** m/z: [M + H]<sup>+</sup> calculée pour C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>INO<sub>5</sub>, 442,0146 ; mesurée : -.

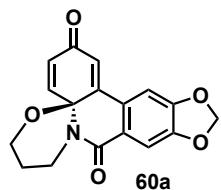
**N-(4-hydroxyphenyl)-N-(3-hydroxypropyl)-4-iodobenzo[*d*][1,3]dioxole-5-carboxamide (58) :**



À une solution de **57** (170 mg, 0.39 mmol, 1 équiv) dans HFIP (7.7 mL) sous atmosphère d'argon à 0°C a été ajoutées une solution de DIB (161mg, 0.5mmol, 1.3éq.) dans HFIP (5mL) au goutte à goutte. Le mélange résultant a été agité à 0°C pendant 5minutes, contrôlé par CCM. La solution a été filtrée à travers un petit bloc de silice (AcOEt) et le filtrat a été concentré sous pression réduite. La purification par chromatographie sur gel de silice (70:30 AcOEt/n-Hex) a donné 134 mg de **58** (78 %). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroforme-d) δ 7.20 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.29 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 6.02 (s, 2H), 4.01 (td, J = 6.9, 3.4 Hz, 2H), 3.81 – 3.54 (m, 1H), 3.51 – 3.34 (m, 1H), 2.05 (dtd, J = 43.3, 13.2, 6.6 Hz, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 185.20, 169.13, 149.27, 148.72, 143.12, 142.78, 135.13, 128.63, 118.68, 107.40, 102.26, 80.10, 77.36, 60.58, 24.29.

**(S)-7,8-dihydro-2*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*j*][1,3]oxazino[2,3-*e*]phenanthridine-2,10(6*H*)-dione**

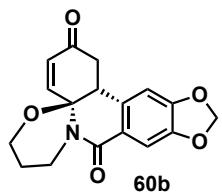
**(60a) version racémique :**



À une solution de **58** (22 mg, 0.05 mmol, 1 équiv) et de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (49 mg, 0.15mmol, 3éq.) dans DCE (6mL) sous atmosphère d'argon à température pièce a été ajoutée une solution  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (3.4mg, 0.015mmol, 0.3éq) et de  $\text{PPh}_3$  (3.9mg, 0.015mmol, 0.3éq) dans DCE (0.45mL). Le mélange résultant a été agité à 75°C pendant 6h, contrôlé par CCM. La solution a été filtrée à travers un petit bloc de célite (DCM) et le filtrat a été concentré sous pression réduite. La purification par chromatographie sur gel de silice (40:60 AcOEt/n-Hex) a donné 9.3 mg du solide jaune pétant **60a** (60 %).  **$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz, Chloroforme-d)  $\delta$  7.90 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.48 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 6.36 (dd,  $J = 10.6, 1.9$  Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 4.92 (ddt,  $J = 14.4, 5.9, 1.7$  Hz, 1H), 4.34 (td,  $J = 12.5, 3.2$  Hz, 1H), 3.88 (ddt,  $J = 12.0, 5.7, 1.6$  Hz, 1H), 3.69 (ddd,  $J = 14.3, 12.6, 3.5$  Hz, 1H), 2.29 – 1.98 (m, 1H), 1.62 (ddt,  $J = 13.9, 3.4, 1.6$  Hz, 1H).  **$^{13}\text{C NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  184.32, 164.76, 152.22, 150.66, 146.89, 140.35, 128.77, 128.40, 124.47, 122.19, 108.59, 103.20, 102.41, 80.42, 63.55, 38.23, 24.69.

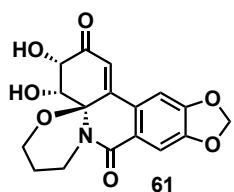
**version asymétrique :** À une solution de **58** (22 mg, 0.05 mmol, 1 équiv) et de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (49 mg, 0.15mmol, 3éq.) dans DCE (6mL) sous atmosphère d'argon à température pièce a été ajoutée une solution  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (3.4mg, 0.015mmol, 0.3éq) et de **49** (8mg, 0.015mmol, 0.3éq) dans DCE (0.45mL). Le mélange résultant a été agité à 75°C pendant 4jours, contrôlé par CCM. La solution a été filtrée à travers un petit bloc de célite (DCM) et le filtrat a été concentré sous pression réduite. La purification par chromatographie sur gel de silice (40:60 AcOEt/n-Hex) a donné 8.4mg du solide jaune pétant **60a** (54 %), et 4.4mg du produit de départ a été récupéré, donc on a un rendement brmd de 68%.

**(4a*S*,15*b**R*)-7,8-dihydro-1*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*j*][1,3]oxazino[2,3-*e*]phenanthridine-2,10(6*H*,15*b**H*)-dione (**60b**) :**



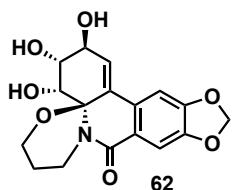
À une solution de Pd(OAc)<sub>2</sub> (2.1mg, 0.009mmol, 0.2éq) et (14.8mg, 0,027mmol, 0.6éq) de **49** dans DCE (1ml) sous atmosphère d'argon ont été ajoutés DIPEA (0.03ml, 0.17mmol, 3.6éq) et **58** (20mg, 0.046mmol, 1éq.). Le mélange résultant a été chauffé au reflux pendant 48h suivi par CCM. La solution a été filtrée à travers un petit bloc de célite (DCM) et le filtrat a été concentré sous pression réduite. La purification par chromatographie sur gel de silice (40:60 AcOEt/n-Hex) a donné 12mg du solide jaune pétant **60b** (83 %). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroforme-d) δ 7.54 (s, 1H), 6.92 (dd, J = 10.3, 2.0 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.03 – 5.92 (m, 3H), 4.71 (ddt, J = 14.3, 5.4, 2.0 Hz, 1H), 3.99 (ddt, J = 11.9, 5.1, 2.0 Hz, 2H), 3.84 (td, J = 11.8, 2.8 Hz, 1H), 3.36 (dd, J = 16.8, 4.5 Hz, 1H), 3.21 (ddd, J = 14.3, 12.7, 4.1 Hz, 1H), 3.02 (ddd, J = 16.8, 3.2, 1.4 Hz, 1H), 2.19 – 1.99 (m, 1H), 1.85 (ddd, J = 13.5, 4.1, 2.3 Hz, 1H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 196.00, 162.95, 151.73, 147.30, 141.13, 131.45, 131.27, 122.12, 108.75, 105.03, 101.89, 84.53, 77.46, 77.24, 77.03, 76.61, 61.64, 44.17, 36.83, 36.40, 24.09.

**(3*S*,4*R*,4*aR*)-3,4-dihydroxy-3,4,7,8-tetrahydro-2*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*j*][1,3]oxazino[2,3-*e*]phenanthridine-2,10(6*H*)-dione (61) :**



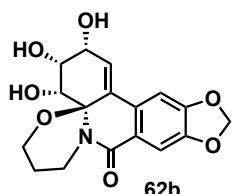
À une solution de **60a** (100 mg, 0.32 mmol, 1 équiv) dans THF (3.2mL) sous atmosphère d'argon à température pièce ont été ajoutées simultanément une solution d'OsO<sub>4</sub> (4%aq., 0.016mmol, 0.05éq) et une solution de NMO (50% aq., 0.48mmol, 1.5éq). Le mélange résultant a été agité à TP pendant 24h, contrôlé par CCM. La solution a été filtrée sur Buchner, le solide jaune mat est rincé à l'eau et au DCM. Ce solide a donné 85 mg de **61** (77 %). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.59 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.19 (s, 2H), 5.77 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.64 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 12.1, 4.8 Hz, 1H), 3.57 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 1.88 – 1.71 (m, 1H), 1.63 (d, J = 13.2 Hz, 1H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, DMSO-d6) δ 163.13, 151.32, 147.59, 133.36, 130.07, 126.81, 119.83, 106.37, 102.81, 101.89, 87.70, 71.11, 68.79, 68.57, 61.06, 36.13, 24.68.

**(2*S*,3*R*,4*R*,4*aR*)-2,3,4-trihydroxy-3,4,7,8-tetrahydro-2*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*j*][1,3]oxazino[2,3-*e*]phenanthridin-10(6*H*)-one (62) :**



À une solution de **61** (20 mg, 0.058mmol, 1 équiv) dans ACN anhydre (3mL) sous atmosphère d'argon à température pièce a été ajouté le NaBH(OAc)<sub>3</sub> (25mg, 0.116mmol, 2éq.). Le mélange résultant a été agité à TP pendant 7h, contrôlé par CCM. Après un ajout de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> nécessaire, la solution a été filtrée à travers un petit bloc de silice (MeOH). Un solide blanc est obtenu : **61**. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Methanol-d4) δ 7.46 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.35 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.05 (dd, J = 5.7, 1.0 Hz, 2H), 5.10 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.72 (dd, J = 14.0, 5.3 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 8.0, 3.1 Hz, 1H), 4.30 (td, J = 12.3, 3.4 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 12.0, 5.7 Hz, 1H), 3.66 – 3.51 (m, 1H), 1.61 (d, J = 13.3 Hz, 1H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, MeOD) δ 180.11, 166.33, 153.52, 149.86, 133.10, 131.70, 129.45, 121.36, 107.84, 103.94, 103.50, 89.38, 72.97, 70.63, 70.40, 62.97, 37.87, 26.18, 24.07.

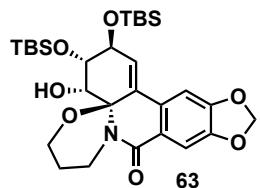
Autre diastéréoisomère (**62b**) :



À une solution de **61** (3.5 mg, 0.01mmol, 1 équiv) dans MeOH (1mL) s à température pièce a été ajouté le NaBH<sub>4</sub> (1.5mg, 0.02mmol, 2éq.) ainsi que le CeCl<sub>3</sub> (1.2mg, 0.005mmol, 0.5éq). Le mélange résultant a été agité à TP pendant 10min, contrôlé par CCM. La solution a été filtrée à travers un petit bloc de cérite (MeOH), puis concentré sous pression réduite. Un solide blanc est obtenu, 3mg pour un rendement de 80%. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Methanol-d4) δ 7.50 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 5.19 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.66 (dd, J =

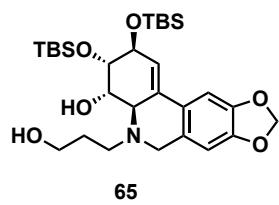
7.3, 3.2 Hz, 1H), 4.51 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 4.27 (dd,  $J$  = 13.8, 10.3 Hz, 1H), 3.78 (dd,  $J$  = 12.0, 5.7 Hz, 2H), 3.67 (t,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 1.95 (s, 1H), 1.69 (d,  $J$  = 13.7 Hz, 1H).

**(2*S*,3*S*,4*R*,4*aR*)-2,3-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4-hydroxy-3,4,7,8-tetrahydro-2*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*j*][1,3]oxazino[2,3-*e*]phenanthridin-10(6*H*)-one (63) :**



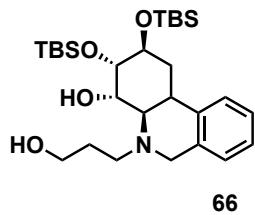
À une solution de **62** (30mg, 0.09mmol, 1éq.) dans DMF anhydre (1.5mL) sous atmosphère d'argon à température pièce ont été ajoutés le TBDMSCl (120mg, 0.8mmol, 8.8éq.) et l'imidazole (120mg, 1.6mmol, 17,6éq). Le mélange résultant a été agité à TP pendant 20h, contrôlé par CCM. La solution a été filtrée à travers un petit bloc de silice (1:1 AcOEt:n-Hex). Un solide blanc **63** est obtenu. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroforme-d) δ 7.61 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.13 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 4.96 – 4.70 (m, 2H), 4.54 (dd, J = 7.4, 2.8 Hz, 1H), 4.26 – 4.05 (m, 1H), 3.84 (dd, J = 12.7, 5.2 Hz, 1H), 3.58 – 3.27 (m, 1H), 2.23 (s, 1H), 2.13 – 1.94 (m, 1H), 1.57 (s, 1H), 0.99 (s, 9H), 0.96 (s, 9H), 0.21 (s, 3H), 0.19 (s, 3H), 0.18 (s, 3H), 0.15 (s, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, MeOD) δ 180.11, 166.33, 153.52, 149.86, 133.10, 131.70, 129.45, 121.36, 107.84, 103.94, 103.50, 89.38, 72.97, 70.63, 70.40, 62.97, 37.87, 26.18, 24.07.

**(2*S*,3*S*,4*S*,4*aR*)-2,3-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-(3-hydroxypropyl)-2,3,4,4*a*,5,6-hexahydrophenanthridin-4-ol (65) :**



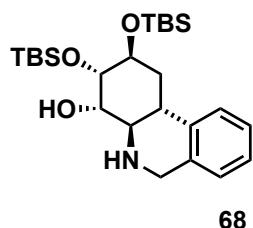
À une solution de **63** (19mg, 0.033mmol, 1éq.) dans THF anhydre (0.6mL) sous atmosphère d'argon à -78°C a été ajoutée le DIBAl-H (1M dans toluène, 0.15ml, 0.143mmol, 5éq.). Le mélange résultant a été ramené à t.p. graduellement, et agité pendant 12h, contrôlé par CCM. Une solution de NaHCO<sub>3</sub> aq. sat. (2 ml) a été ajoutée, suivi de AcOEt (3 ml). Les phases ont été filtrées sur célite, puis séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'AcOEt (3 x 4 ml). Les phases organiques combinées ont été lavées avec NaCl aq. sat., séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (7:3 AcOEt/n-Hex) pour donner 12 mg de **65** sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 63 %. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroforme-*d*) δ 7.00 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.96 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.97 – 5.89 (m, 2H), 4.56 (dt, *J* = 7.6, 2.6 Hz, 1H), 4.40 – 4.21 (m, 1H), 4.02 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.87 – 3.69 (m, 3H), 3.38 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.31 – 3.19 (m, 1H), 3.14 – 3.09 (m, 1H), 2.42 (dt, *J* = 12.4, 4.6 Hz, 1H), 1.90 (tt, *J* = 9.8, 4.7 Hz, 1H), 1.80 – 1.63 (m, 1H), 0.96 (s, 13H), 0.95 (s, 14H), 0.18 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.14 (s, 5H), 0.13 (s, 4H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 147.39, 146.99, 129.45, 128.32, 125.46, 121.65, 106.21, 103.09, 100.97, 77.45, 77.23, 77.03, 76.60, 76.49, 71.70, 71.30, 62.25, 61.32, 55.08, 49.51, 28.13, 26.13, 26.07, 18.23, 18.15, -3.85, -3.97, -4.40, -4.60.

**(2*S*,3*S*,4*S*,4*aR*)-2,3-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-(3-hydroxypropyl)-1,2,3,4,4*a*,5,6,10*b*-octahydrophenanthridin-4-ol (66) :**



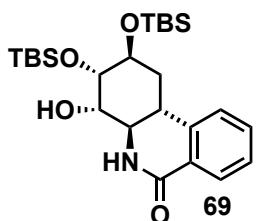
À une solution de **65** (21mg, 0.04mmol, 1éq.) dans AcOEt (3mL) sous atmosphère d'hydrogène à T.P. a été ajouté le Pd/C (4,3mg, 0.004mmol, 0.1éq.). Le mélange résultant a été agité à t.p. pendant 24h, contrôlé par CCM. La solution a été filtrée à travers un petit bloc de célite (AcOEt). Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (35:65 AcOEt/n-Hex) pour donner 18.8mg de **65** sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 91 %. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroforme-d) δ 7.24 – 7.18 (m, 1H), 7.18 – 7.12 (m, 1H), 7.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.25 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.00 (ddd, J = 11.2, 8.7, 4.8 Hz, 1H), 3.79 (dddd, J = 21.3, 10.8, 6.8, 3.7 Hz, 2H), 3.60 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 8.7, 3.1 Hz, 1H), 3.22 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 3.04 (ddd, J = 12.5, 9.7, 4.7 Hz, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.63 (dt, J = 12.5, 4.7 Hz, 1H), 2.50 (dt, J = 13.1, 4.2 Hz, 1H), 2.21 (dd, J = 10.9, 2.3 Hz, 1H), 1.85 (td, J = 10.4, 9.9, 5.0 Hz, 1H), 1.67 (ddd, J = 14.7, 7.5, 4.4 Hz, 1H), 0.95 (s, 9H), 0.93 (s, 9H), 0.16 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.12 (s, 3H).

**(2*S*,3*S*,4*S*,4*aR*,10*bR*)-2,3-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-1,2,3,4,4*a*,5,6,10*b*-octahydrophenanthridin-4-ol (68) :**



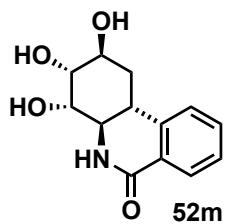
À une solution de **66** (41mg, 0.077mmol, 1éq.) dans THF anhydre (8mL) sous atmosphère d'argon à T.P. a été ajouté l'IBX (26mg, 0.093mmol, 1.2éq.). Le mélange résultant a été agité à t.p. pendant 24h, contrôlé par CCM. La solution a été filtrée à travers un petit bloc de silice (AcOEt). Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (6:4 AcOEt/n-Hex) pour donner 24mg de **68** sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 68 %. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroforme-d) δ 7.25 – 7.18 (m, 2H), 7.15 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.11 – 4.03 (m, 1H), 3.97 (ddd, J = 11.3, 8.5, 4.8 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 8.6, 3.0 Hz, 1H), 3.02 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.59 (dd, J = 10.9, 2.2 Hz, 2H), 2.52 (dt, J = 13.0, 4.2 Hz, 2H), 0.94 (s, 18H), 0.17 (s, 3H), 0.14 (s, 6H), 0.12 (s, 3H).

**(2*S*,3*S*,4*S*,4*aR*,10*bR*)-2,3-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4-hydroxy-1,3,4,4*a*,5,10*b*-hexahydrophenanthridin-6(2*H*)-one (69) :**



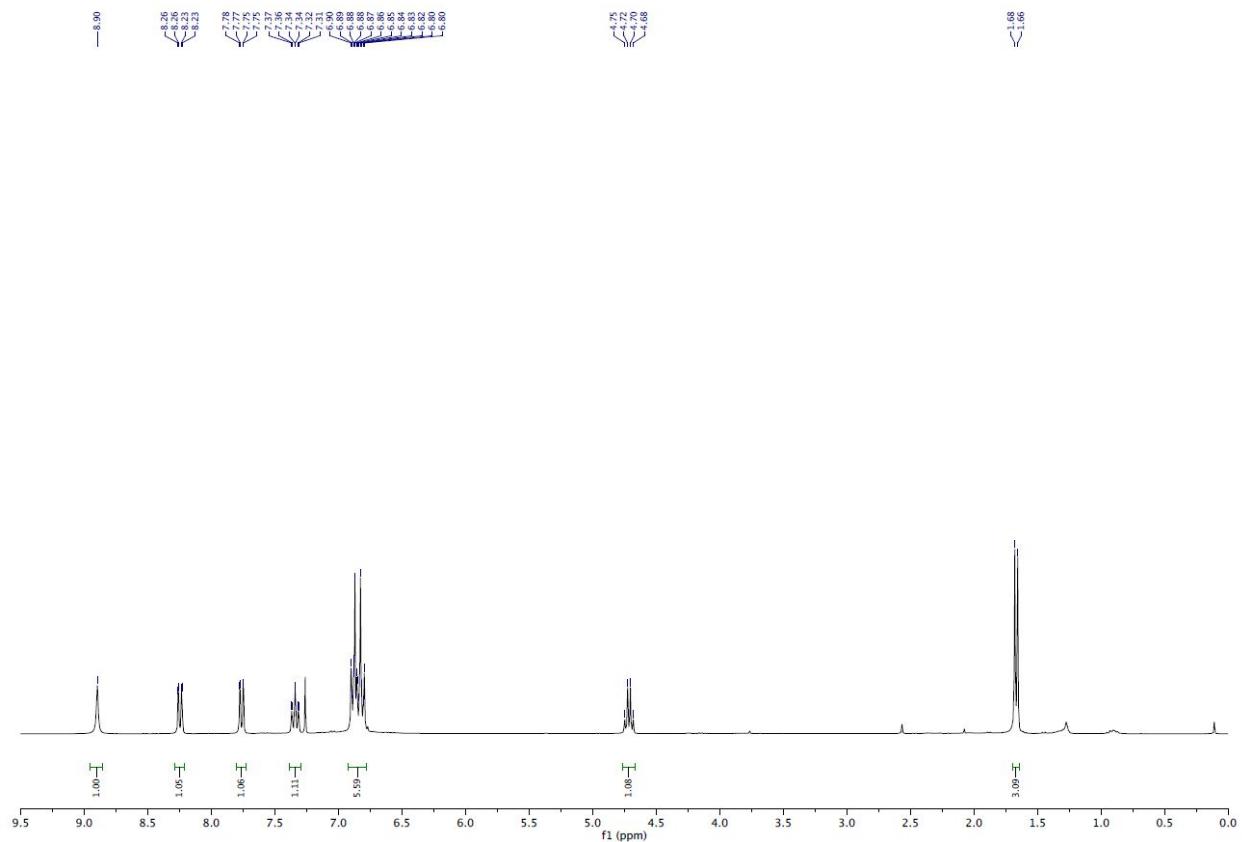
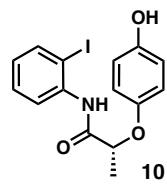
À une solution de **68** (10mg, 0.022mmol, 1éq.) dans l'acétone (1mL) sous atmosphère d'argon à T.P. ont été ajoutées une solution d'OSO<sub>4</sub> (4%aq., 0.02ml, 0.004mmol, 0.2éq.) et une solution de NMO (50%aq. 0.06mmol, 2.5éq.). Le mélange résultant a été agité à t.p. pendant 48h, contrôlé par CCM. Une solution de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aq. sat. (2ml) a été ajoutée, suivi de AcOEt (2ml). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec de l'AcOEt (3 x 2 ml). Les phases organiques combinées ont été lavées avec NaCl aq. sat., puis séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (1:1 AcOEt/n-Hex) pour donner 7.8mg de **69** sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 75 %. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-d) δ 8.08 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.52 (dtd, J = 105.8, 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.00 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 3.53 (dd, J = 8.6, 3.0 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 2.54 (dd, J = 10.7, 6.5 Hz, 1H), 1.47 – 1.33 (m, 1H), 0.95 (s, 9H), 0.95 (s, 9H), 0.17 (s, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.13 (s, 6H).

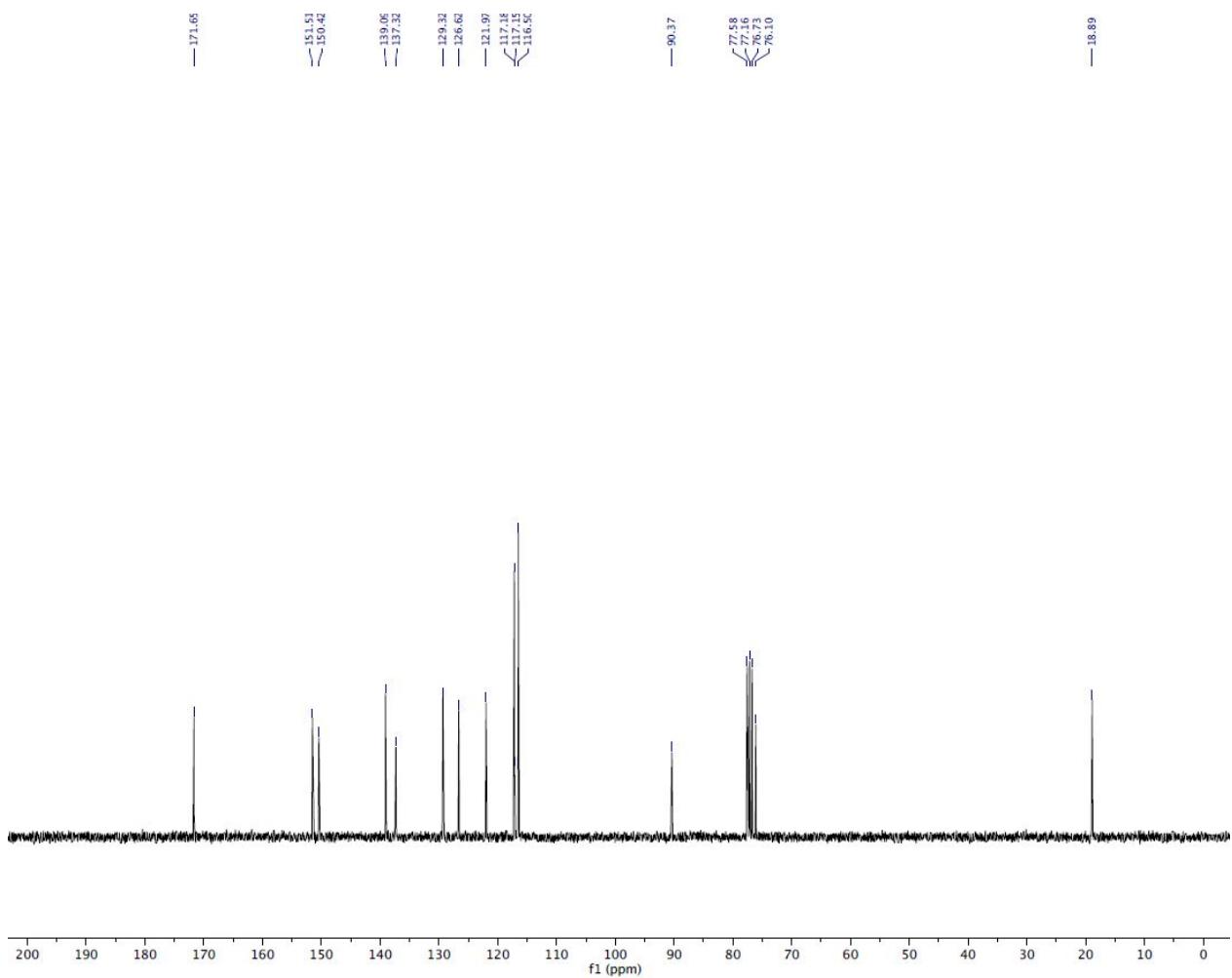
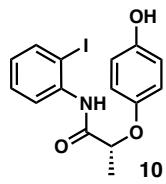
**(2*S*,3*R*,4*S*,4*aR*,10*bR*)-2,3,4-trihydroxy-1,3,4,4*a*,5,10*b*-hexahydrophenanthridin-6(2*H*)-one  
(52m) :**

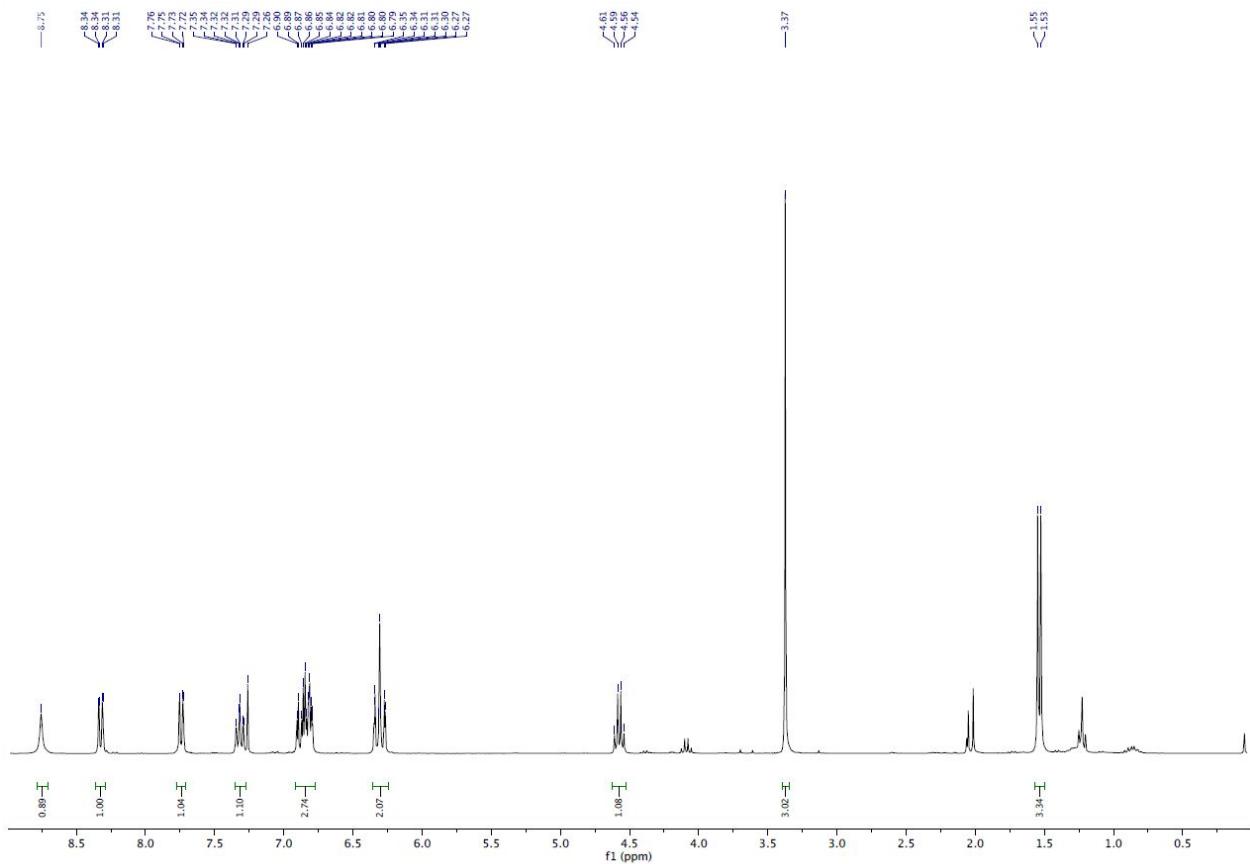
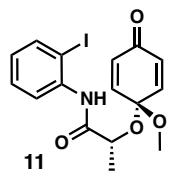


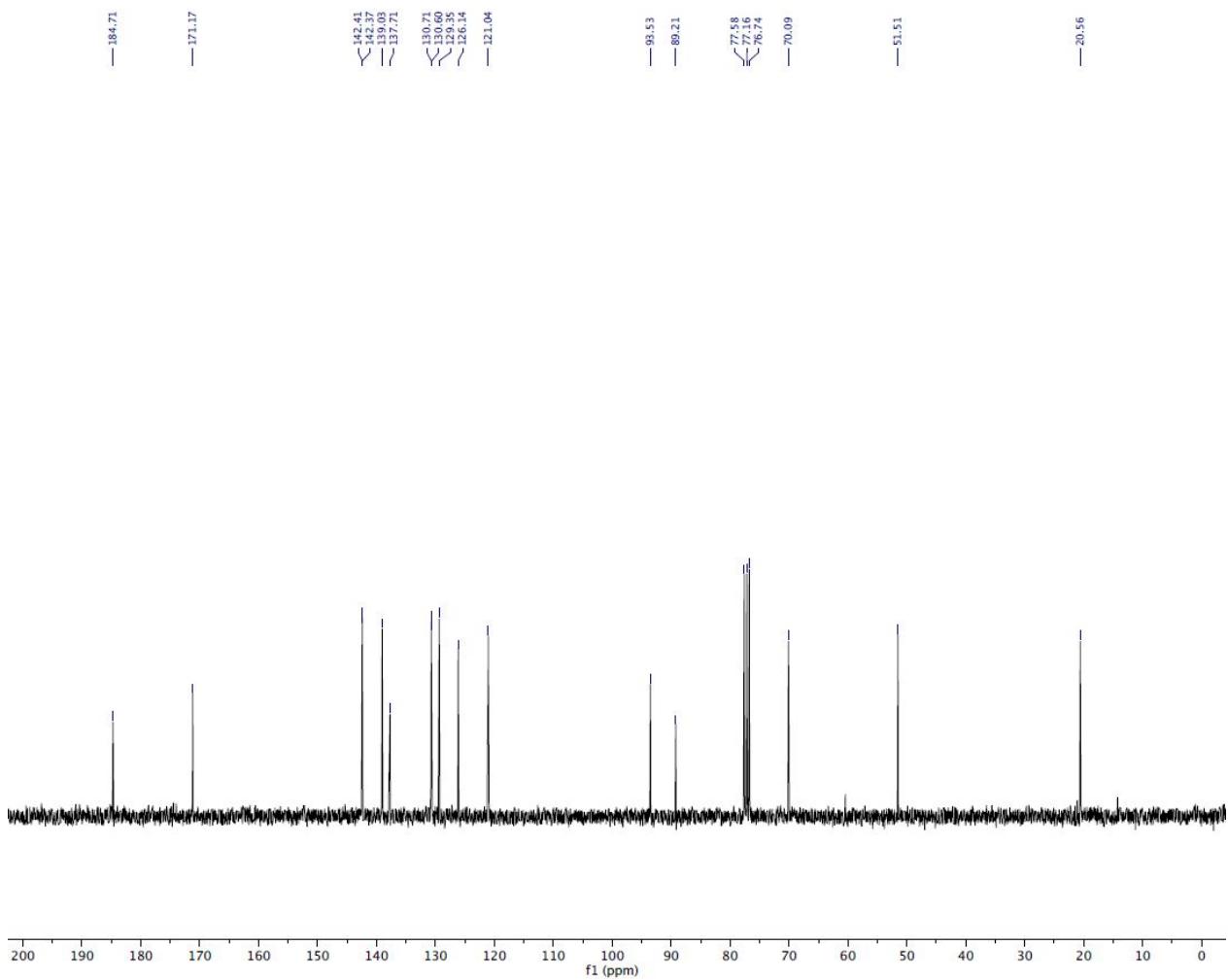
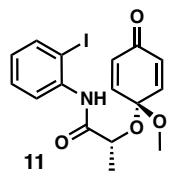
À **69** (2mg, 0.004mmol, 1éq.) est ajoutée une solution de HCl (1M) et MeOH (1:1) 1mL sous atmosphère d'argon. Le mélange résultant a été agité à t.p. pendant 6h, contrôlé par CCM. après un ajout de NaHCO<sub>3</sub>, (2mg) et de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, la solution a été filtrée à travers un petit bloc de célite (MeOH). Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (9:1 DCM/MeOH) pour donner 1mg de **52m** sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 90 %. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Methanol-d4) δ 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43 – 7.34 (m, 2H), 4.14 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 4.03 – 3.92 (m, 1H), 3.60 – 3.50 (m, 1H), 3.41 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 3.37 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 2.67 (dt, J = 12.8, 4.4 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 12.1 Hz, 1H).

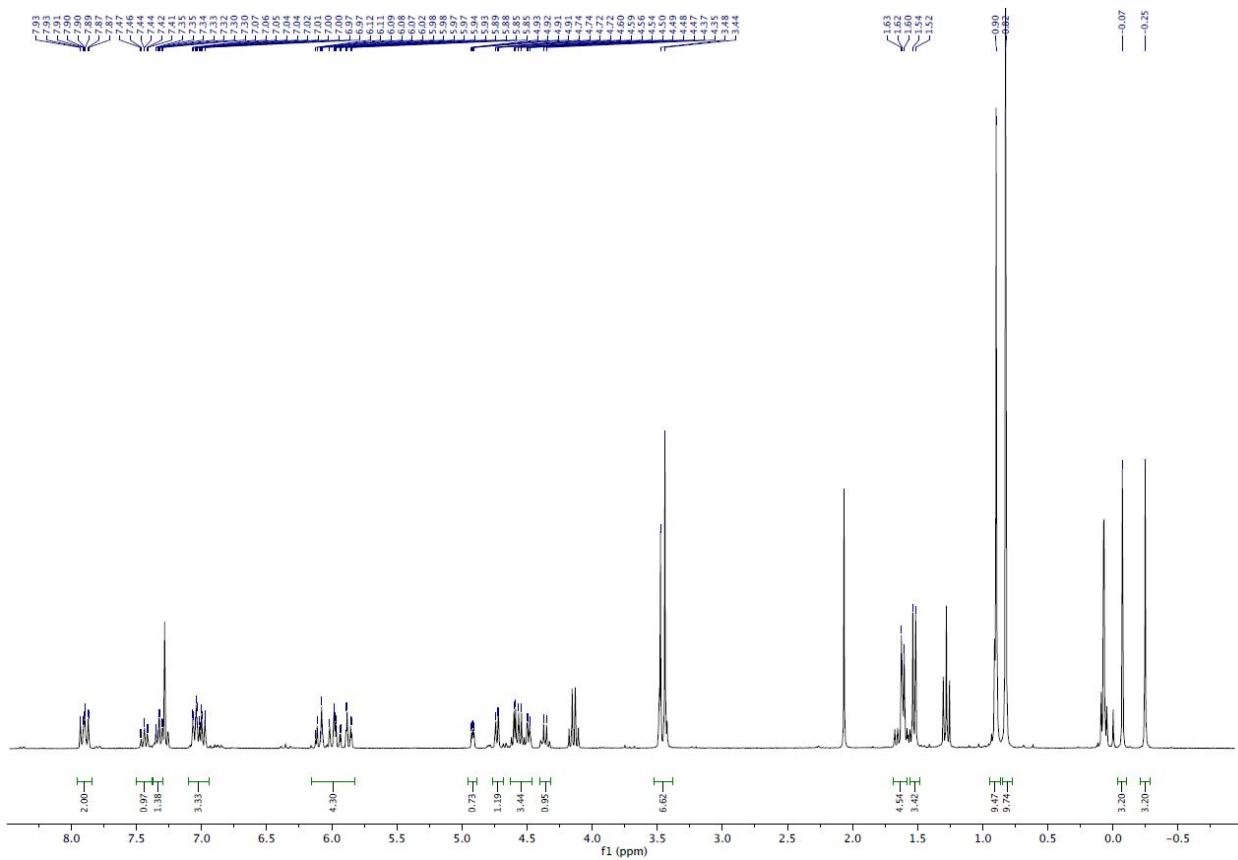
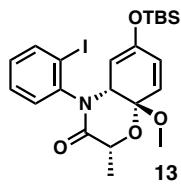
### A.III. Spectres RMN-<sup>1</sup>H et RMN-<sup>13</sup>C



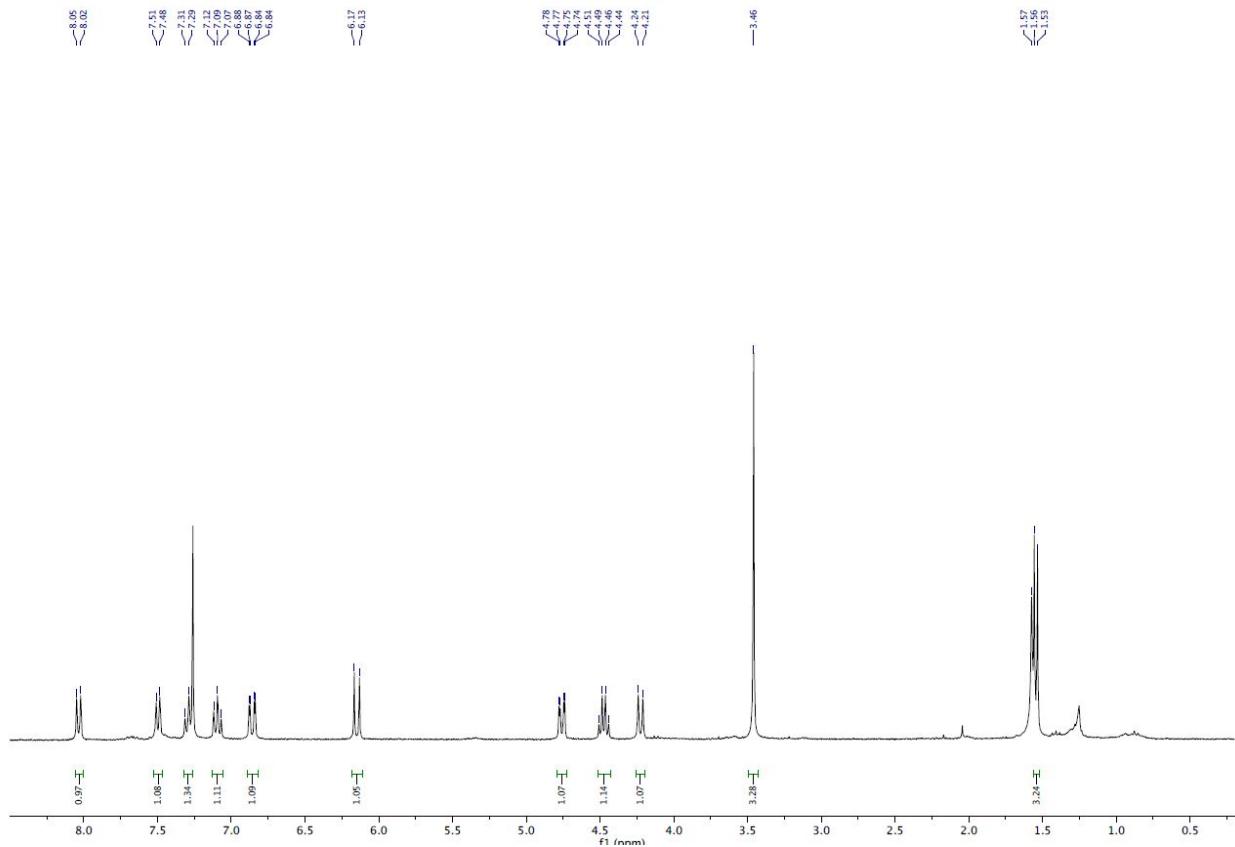
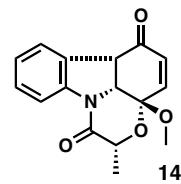


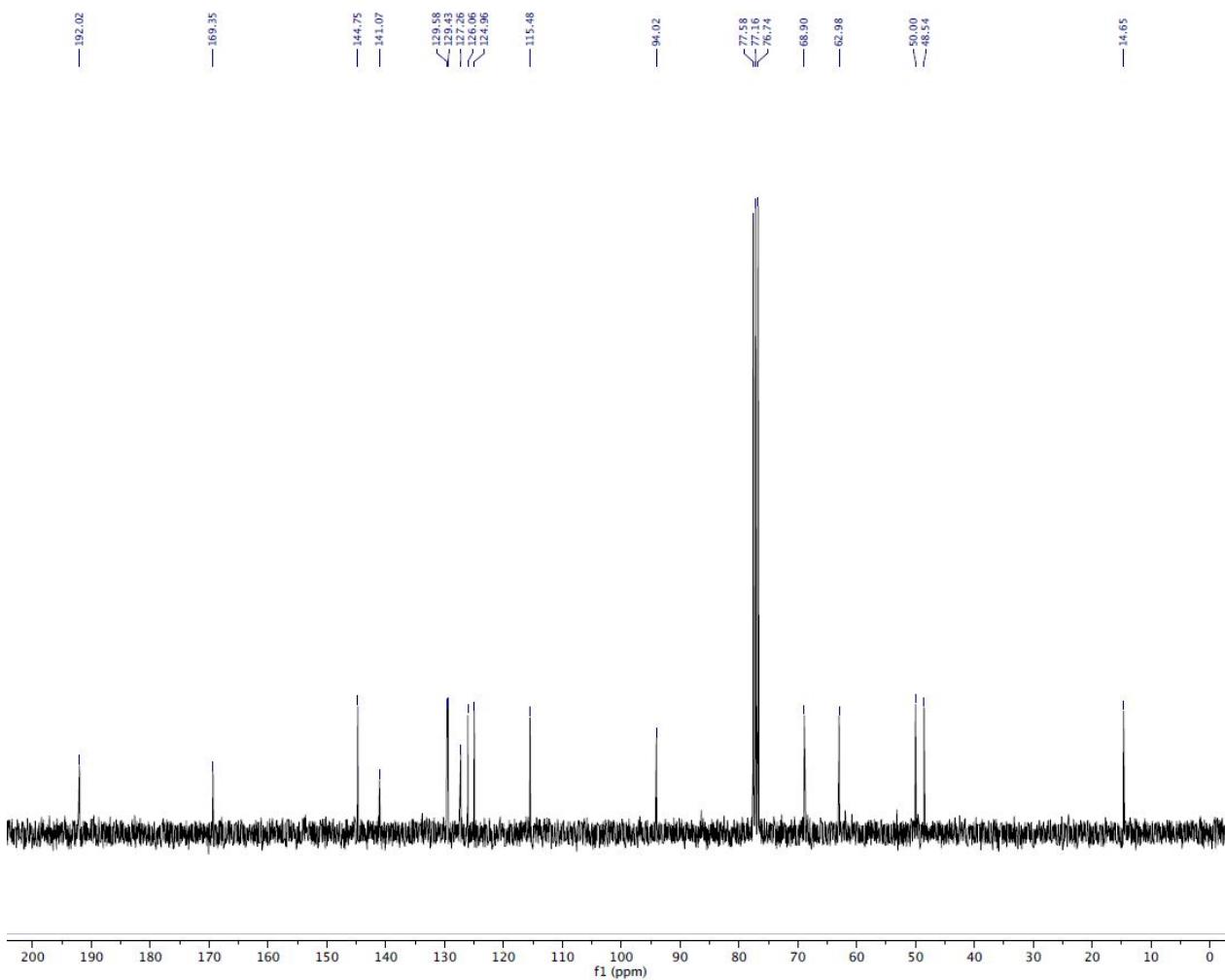
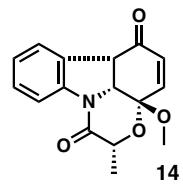


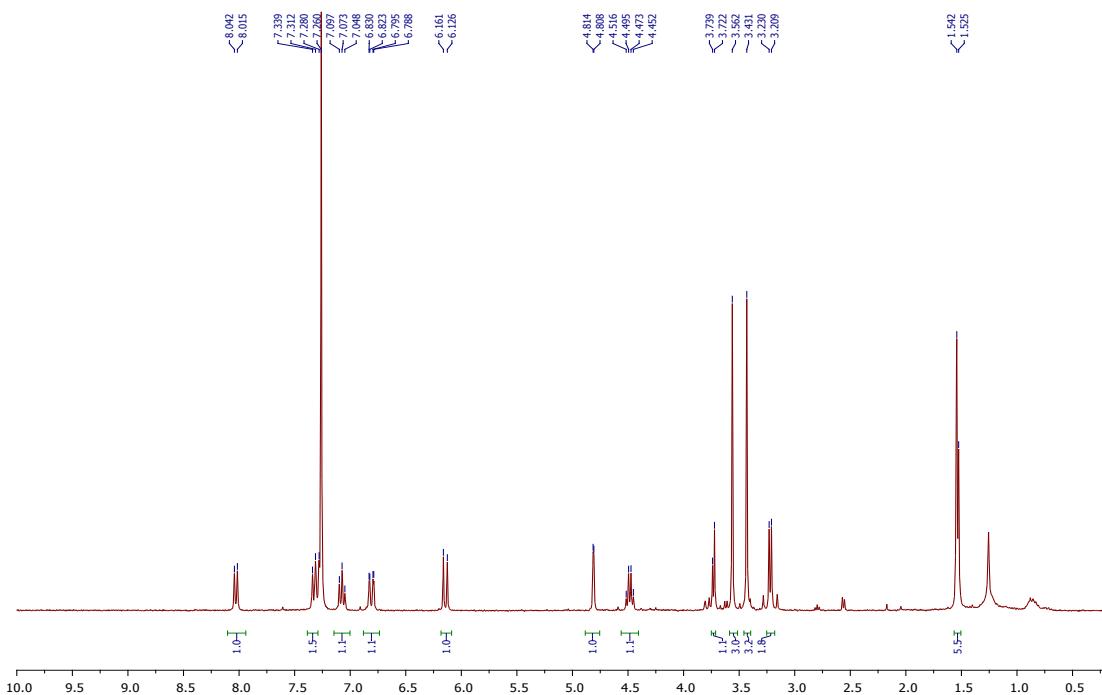
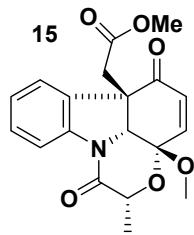


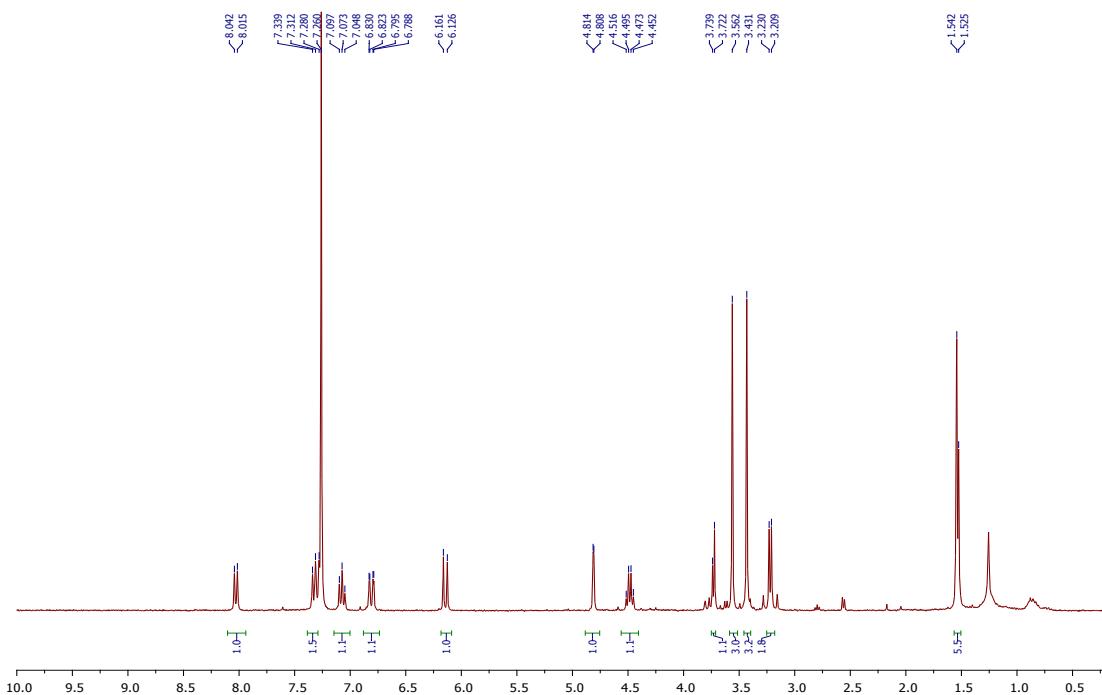
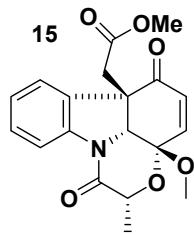


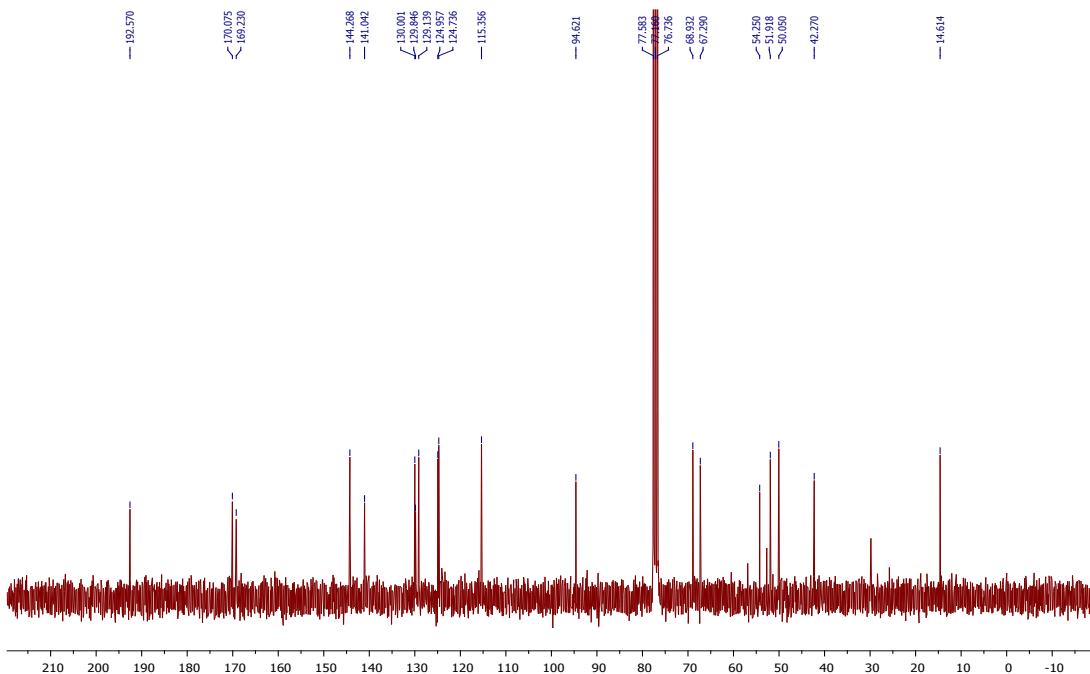
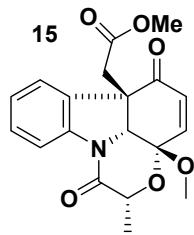
## Mélange de rotamères

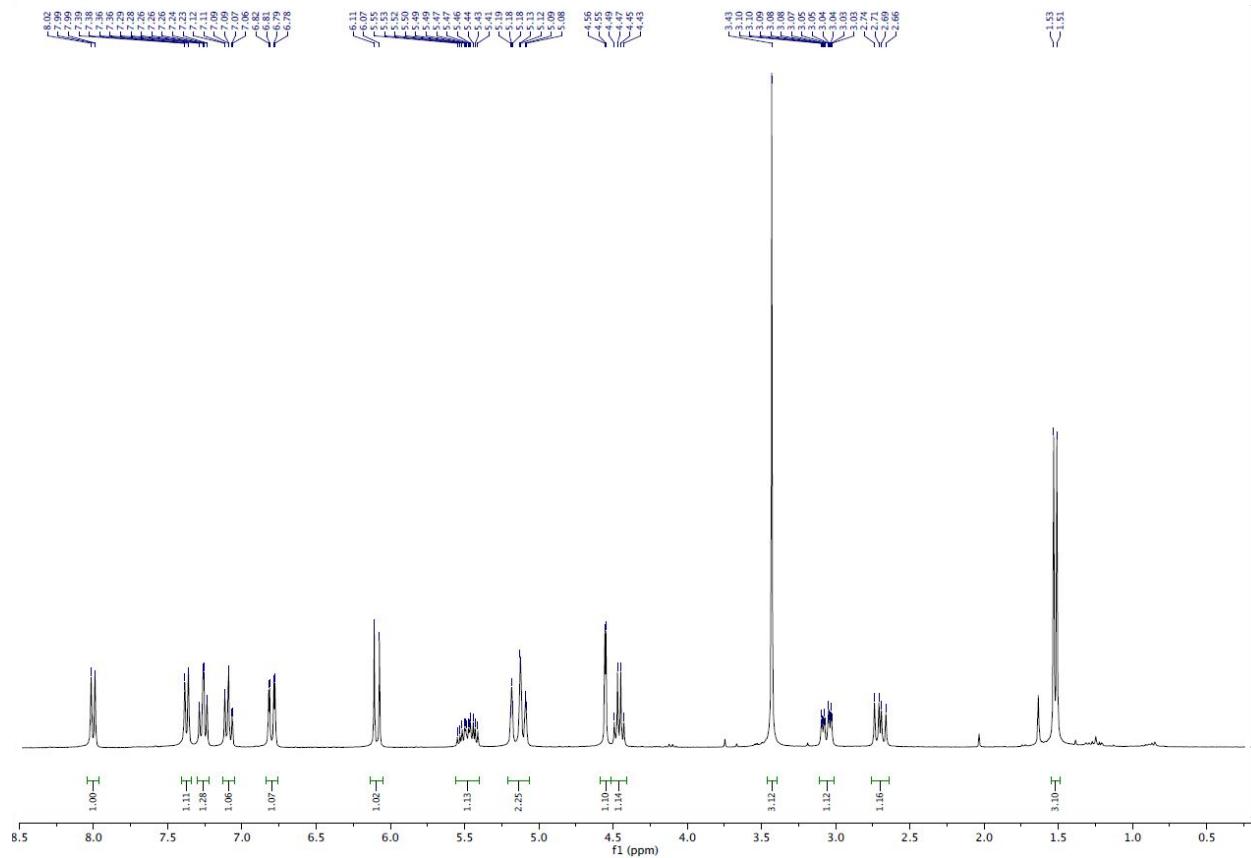
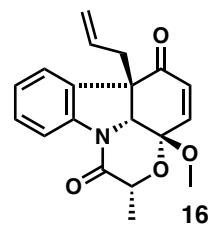


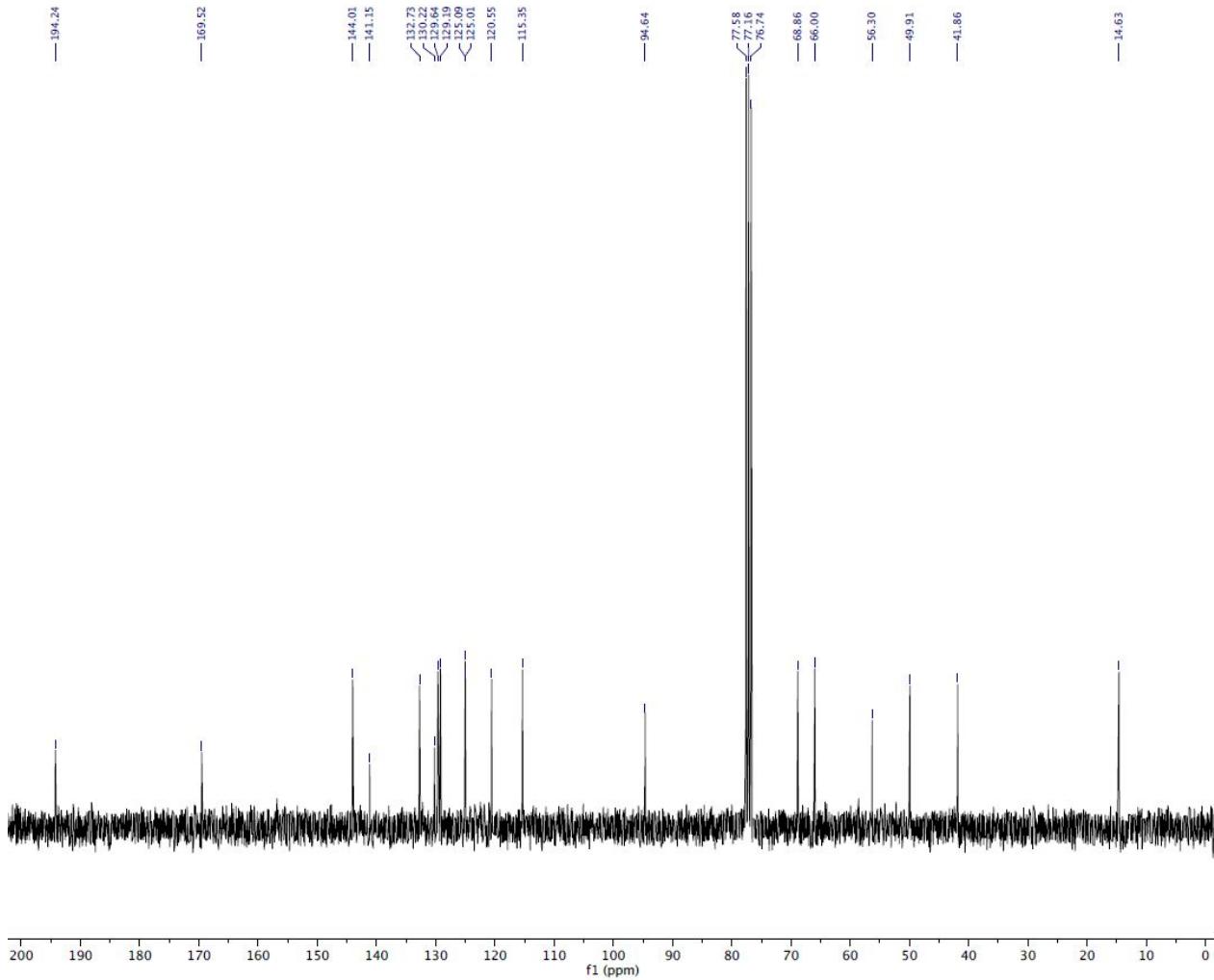
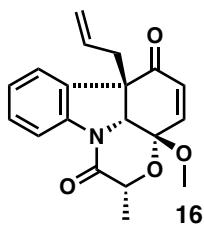


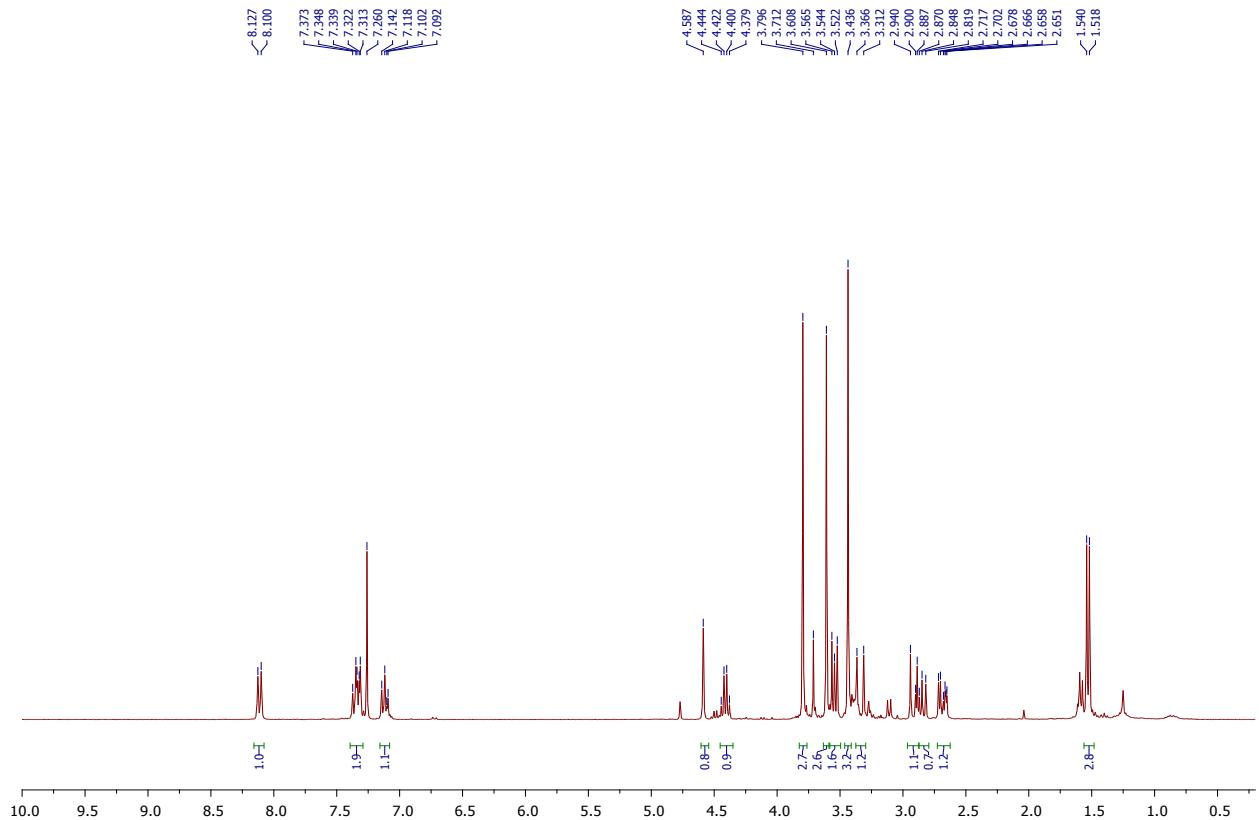
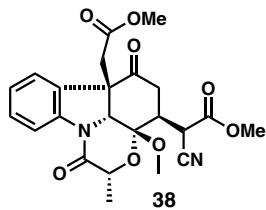


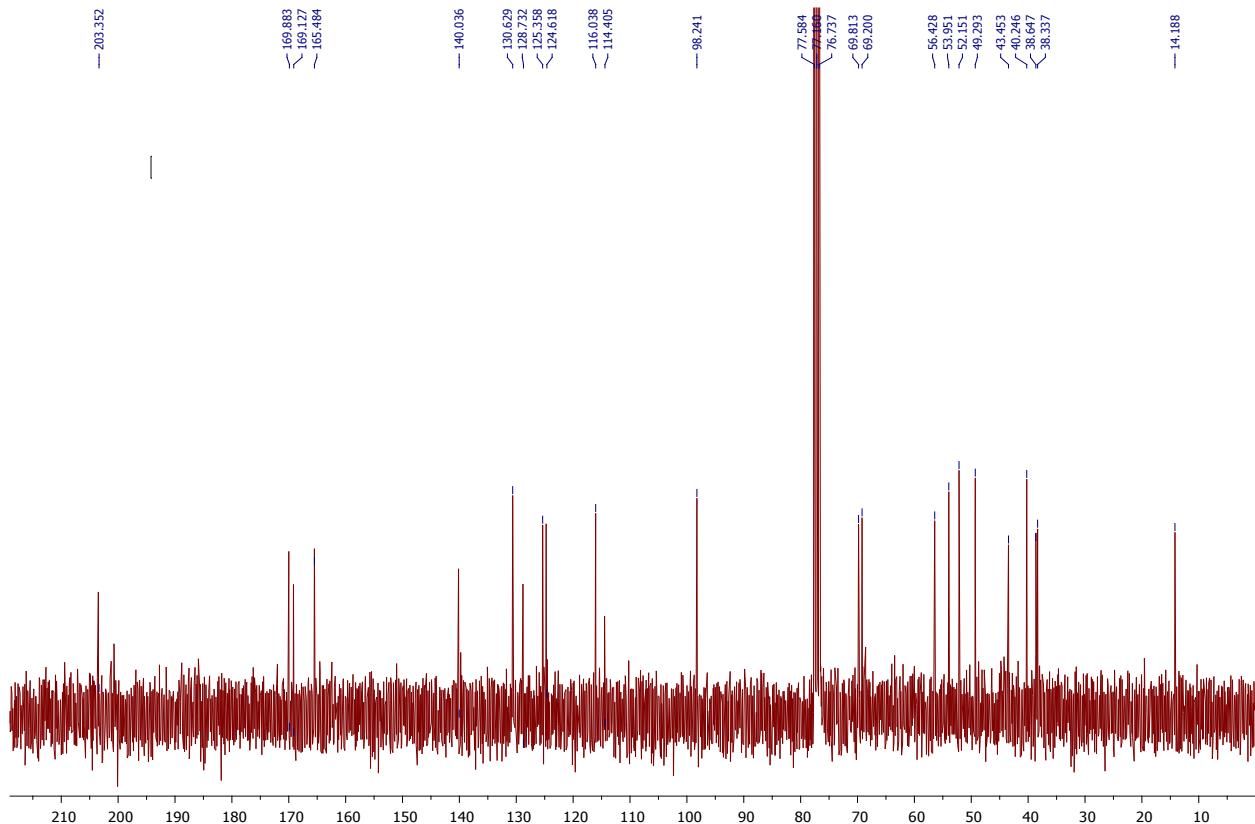
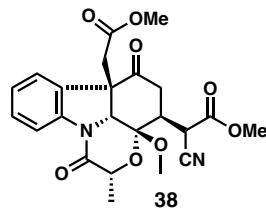


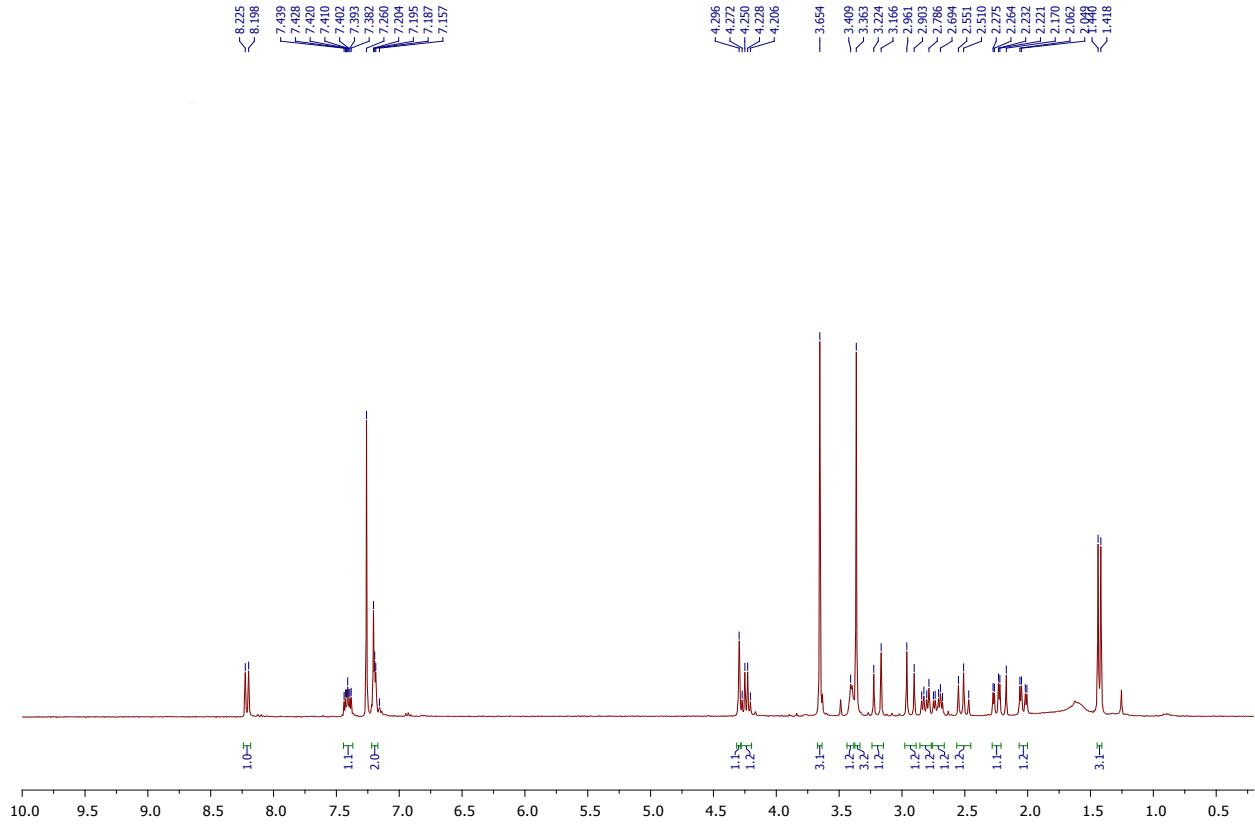
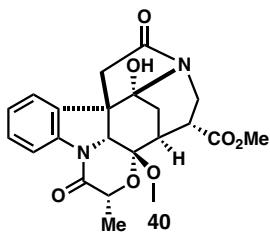


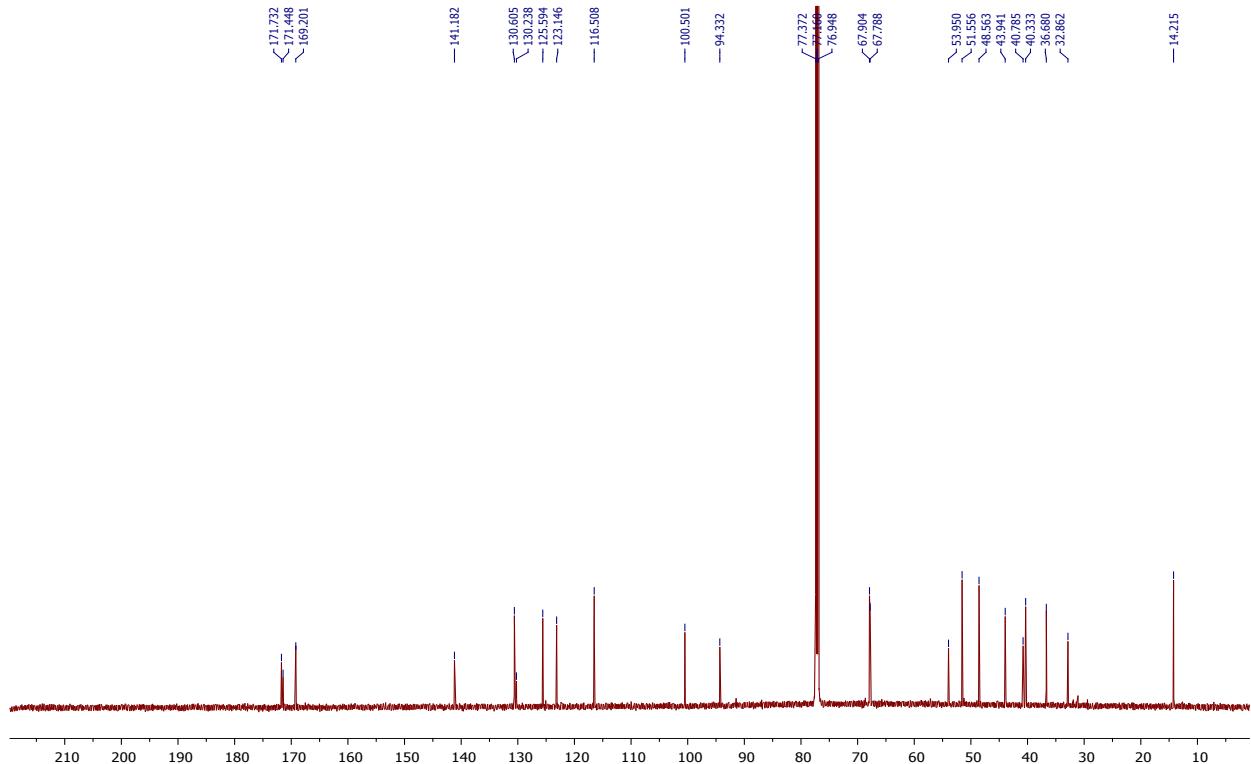
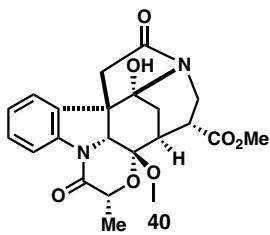


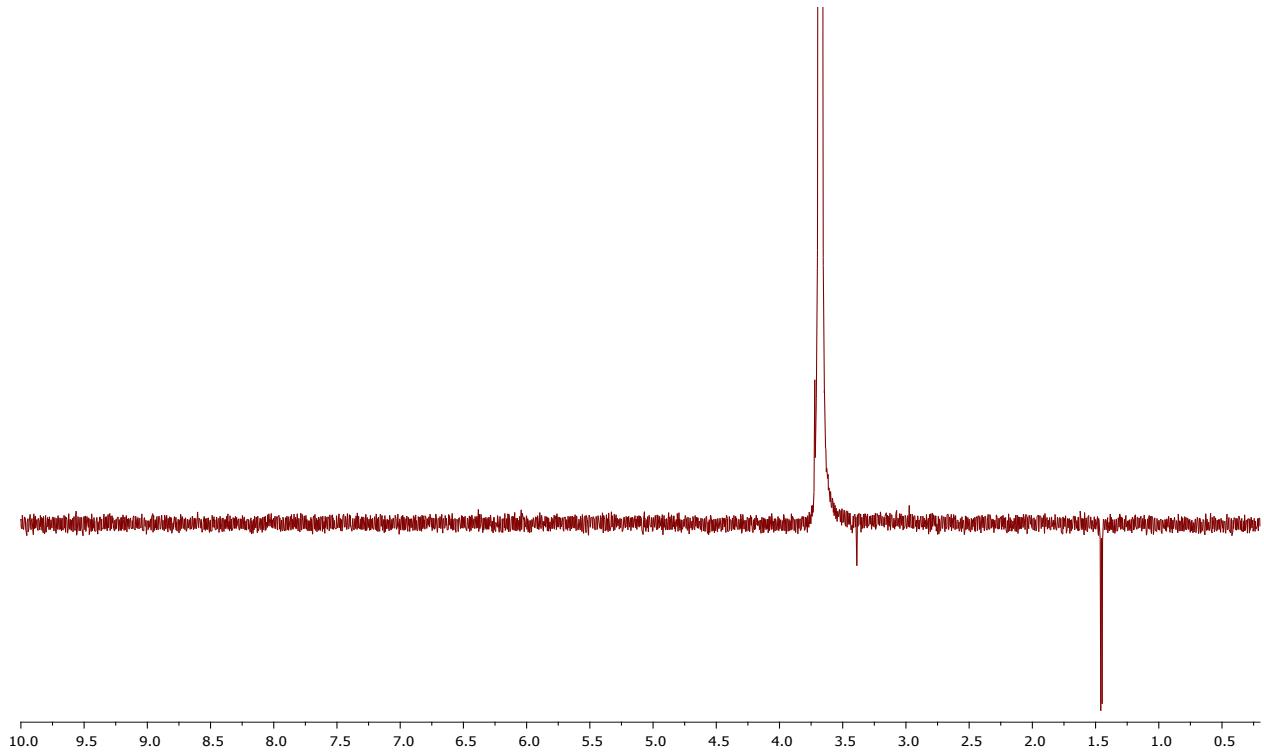
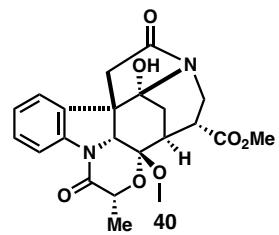




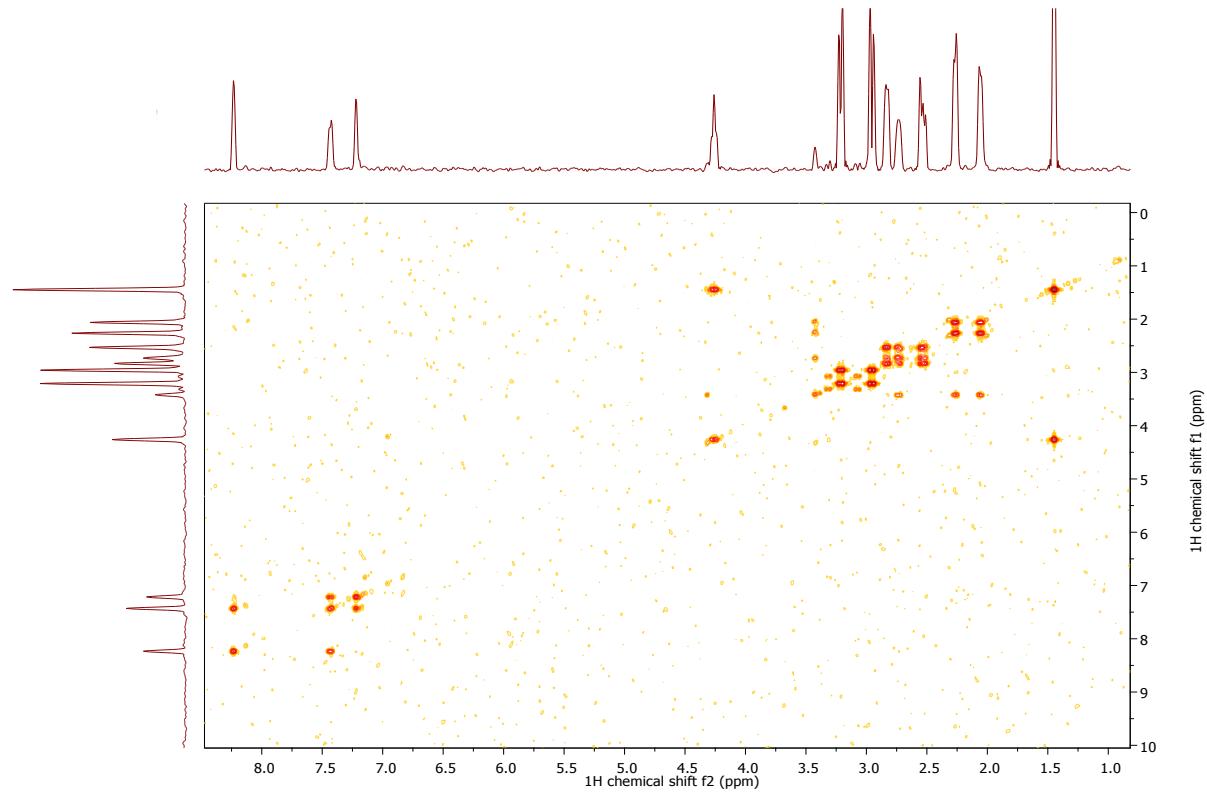
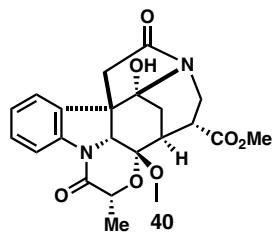




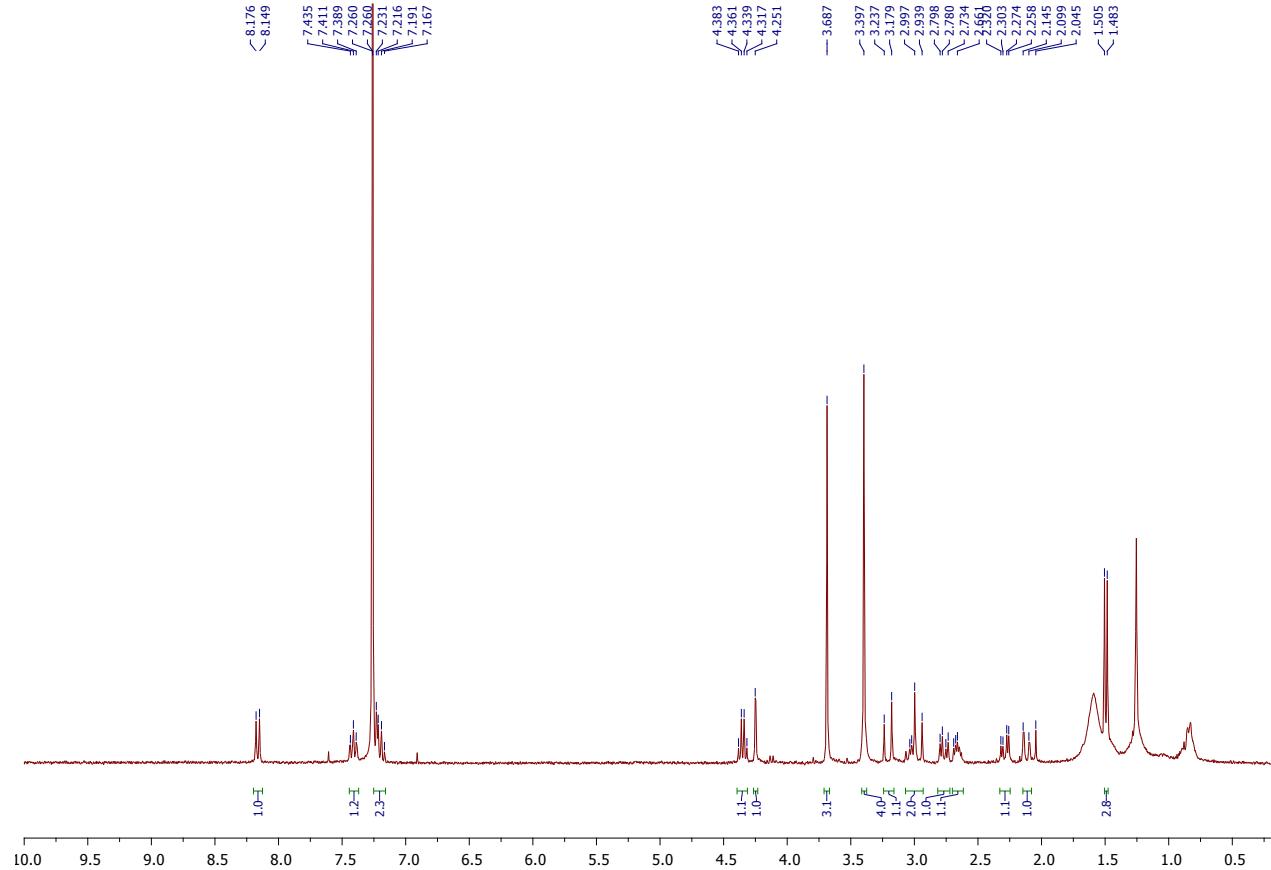
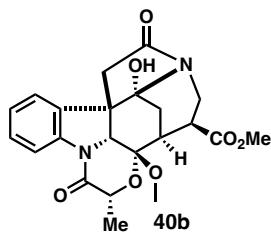


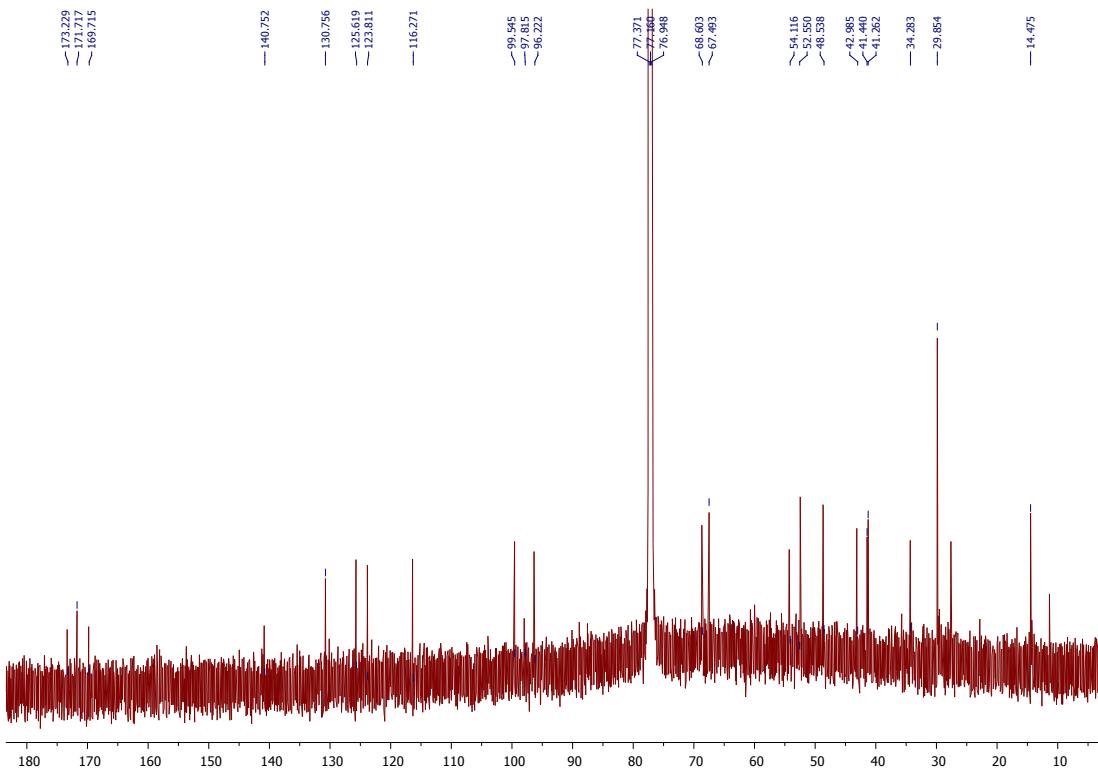
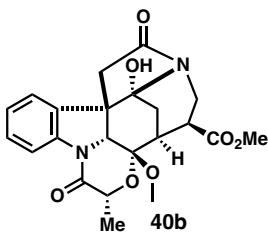


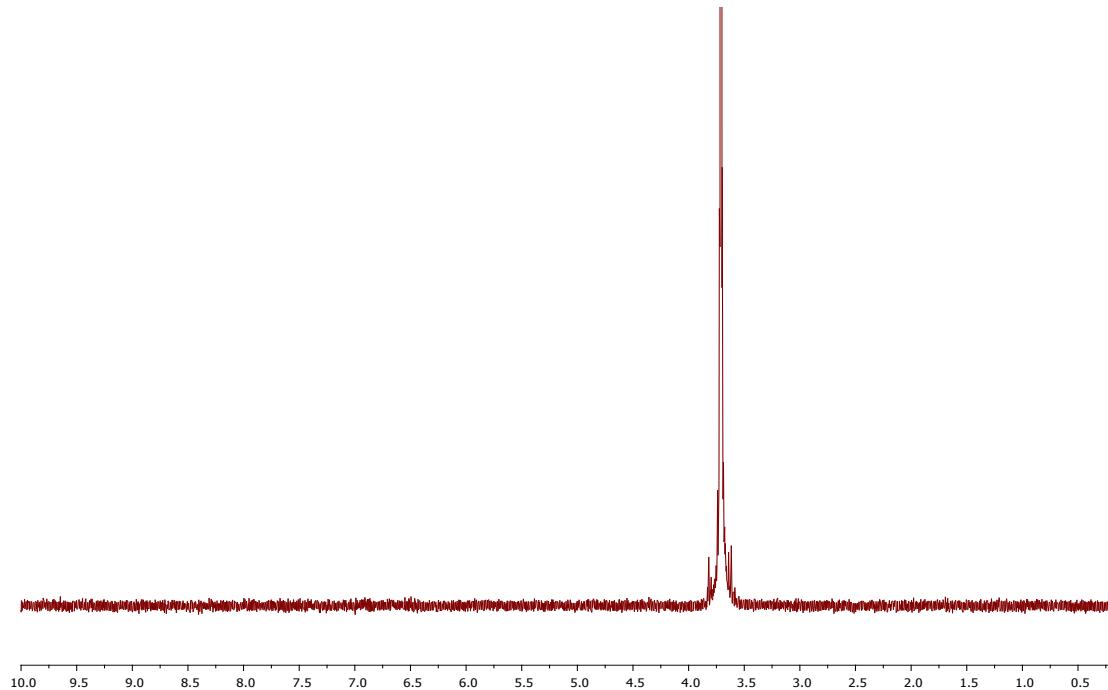
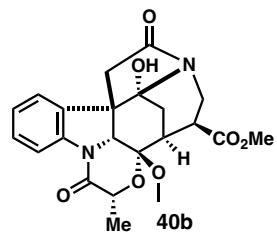
NOE <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H pic à 3.65ppm



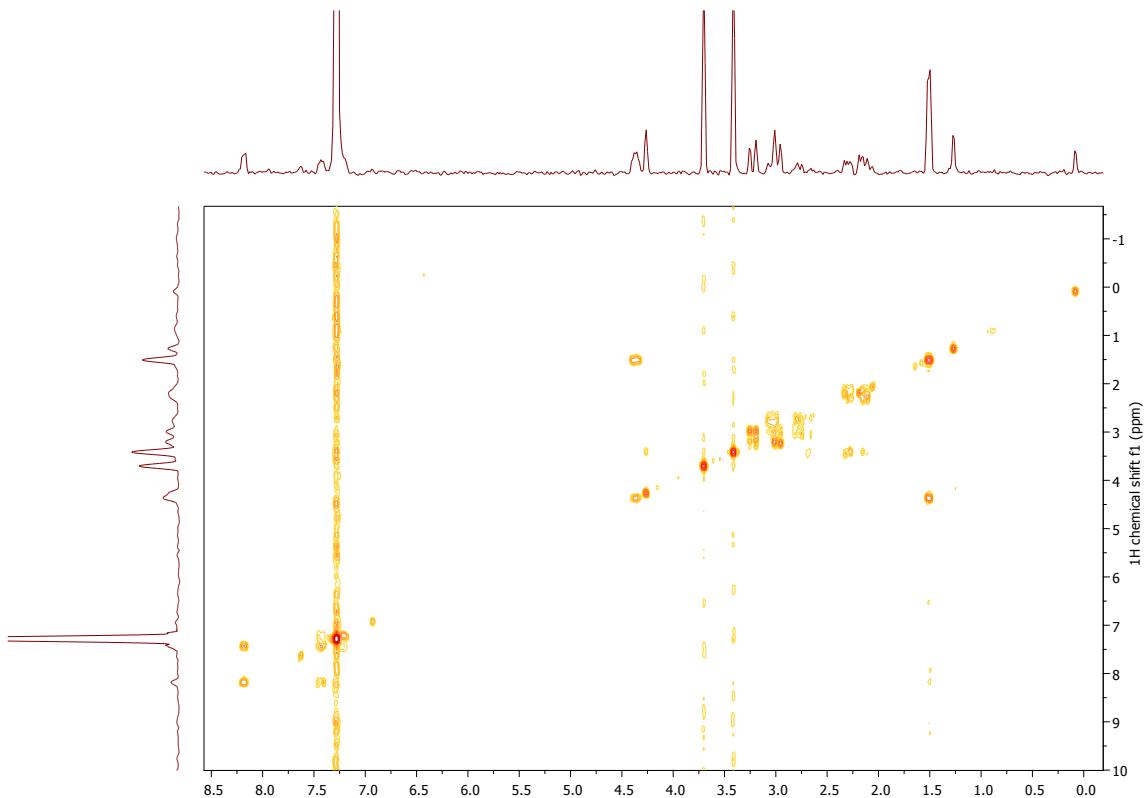
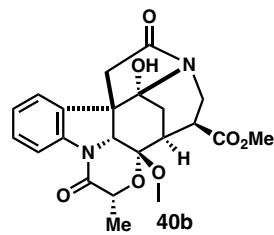
COSY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H



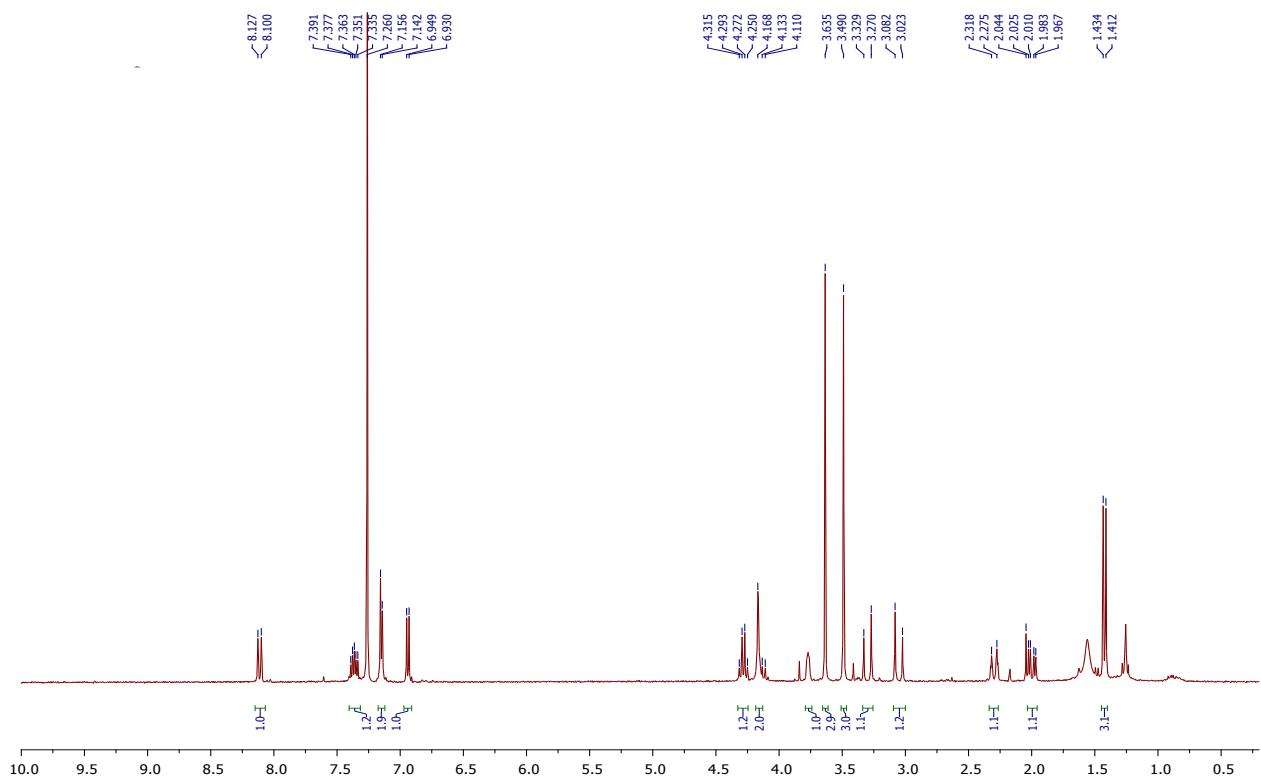
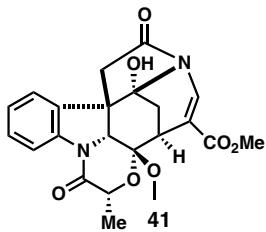


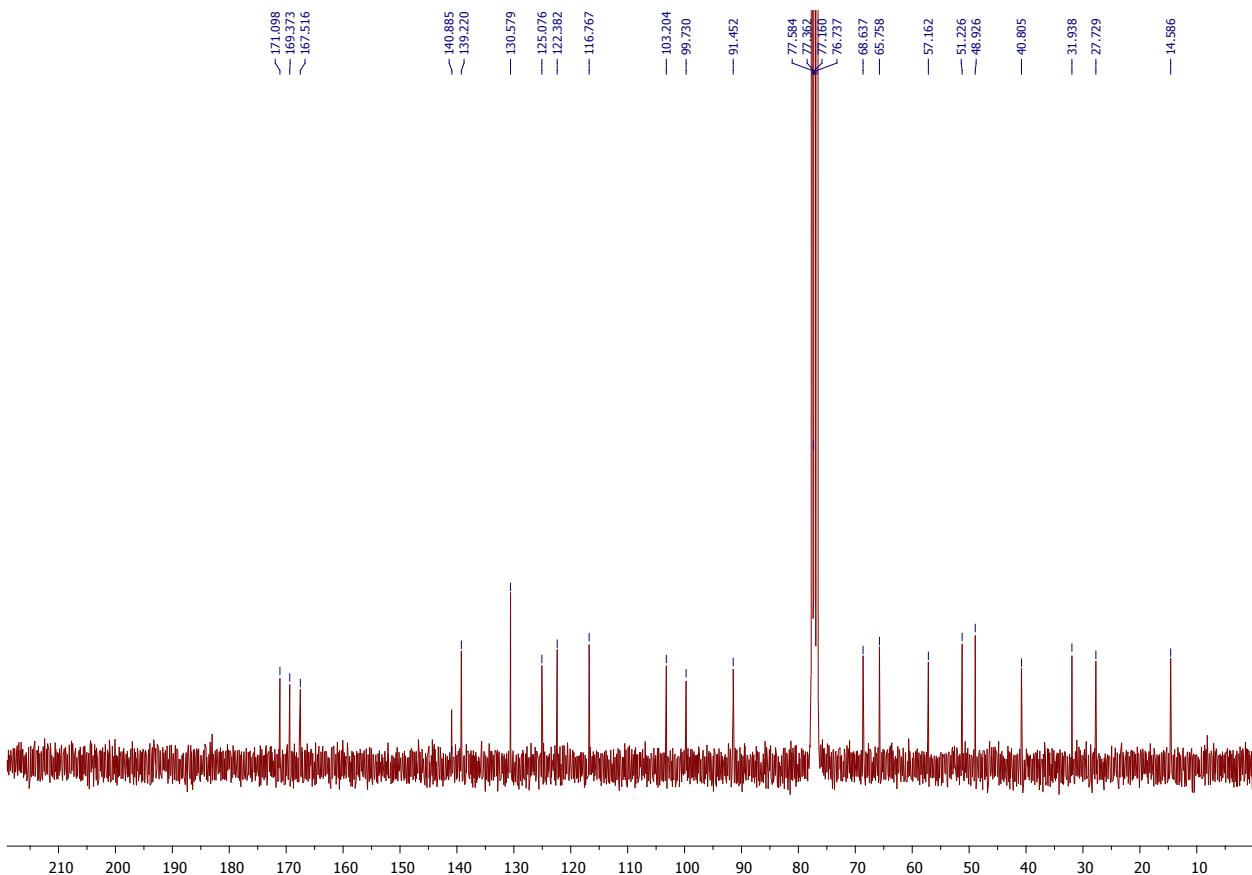
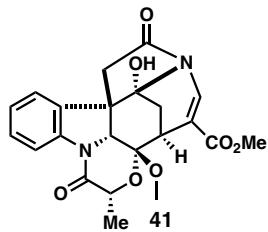


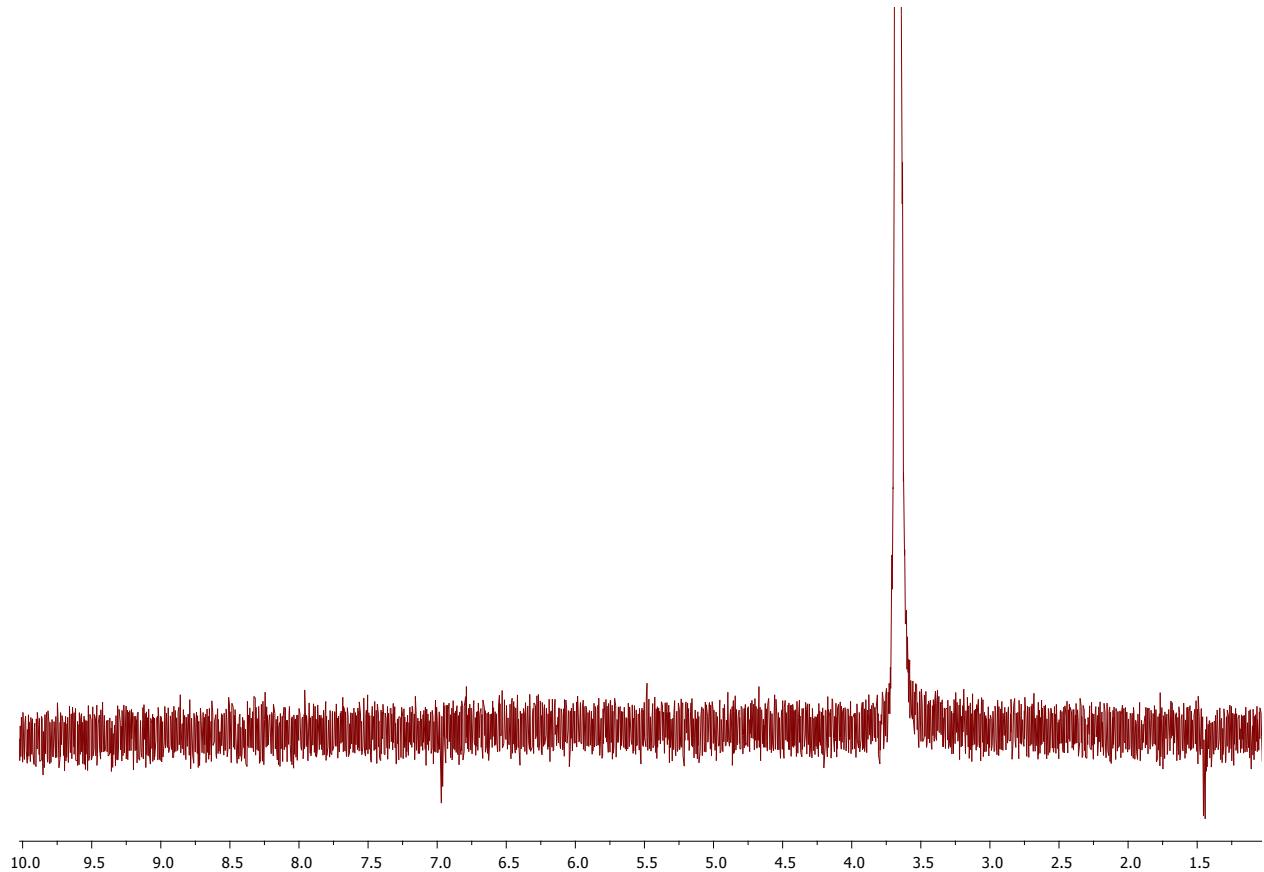
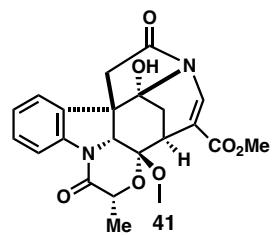
NOE  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  pic à 3.69 ppm



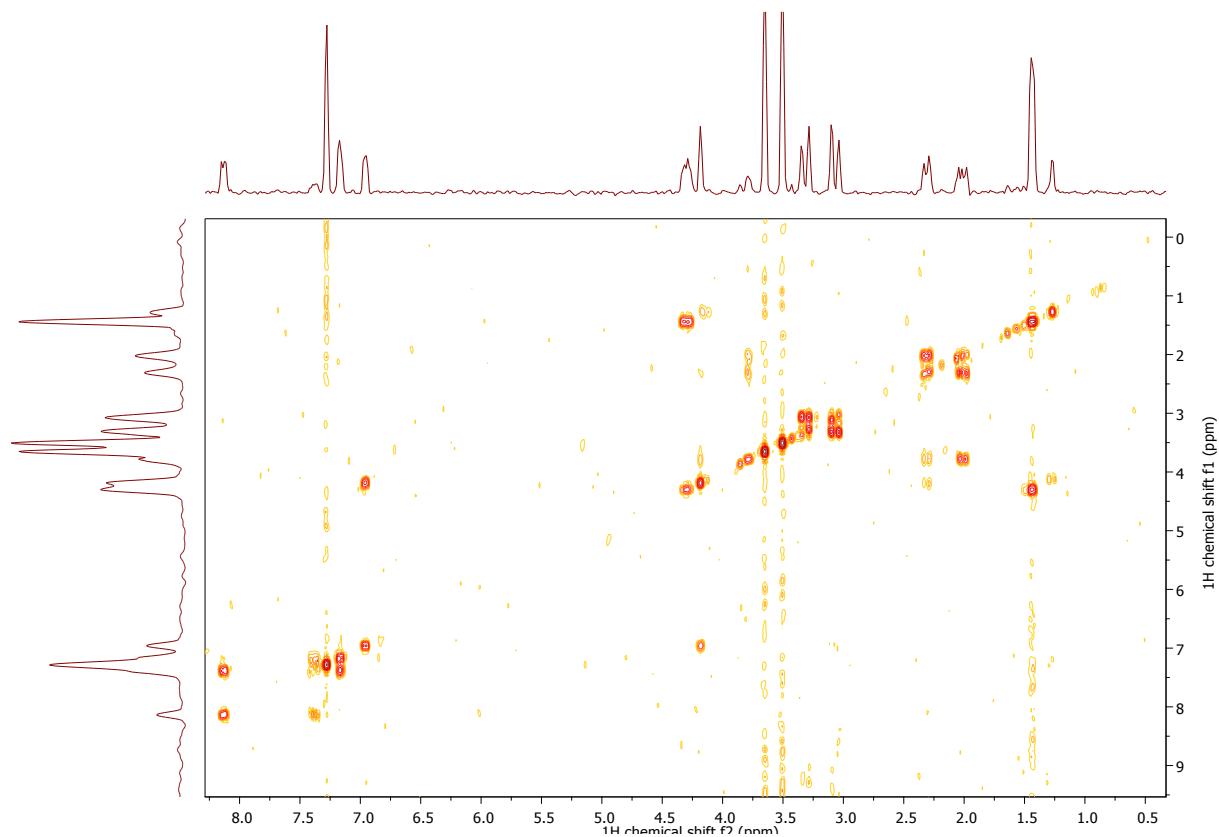
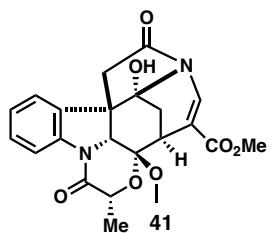
COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$



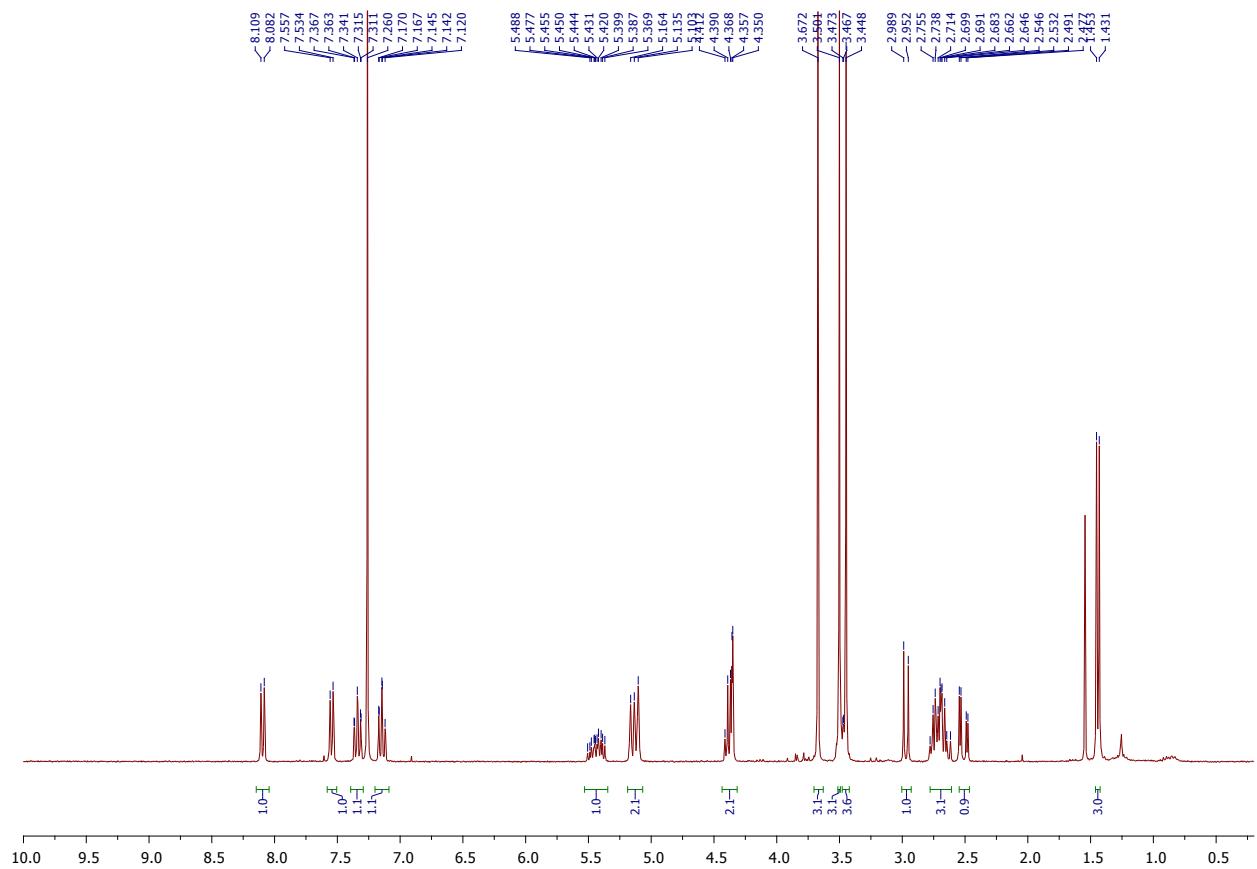
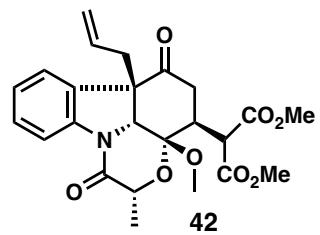


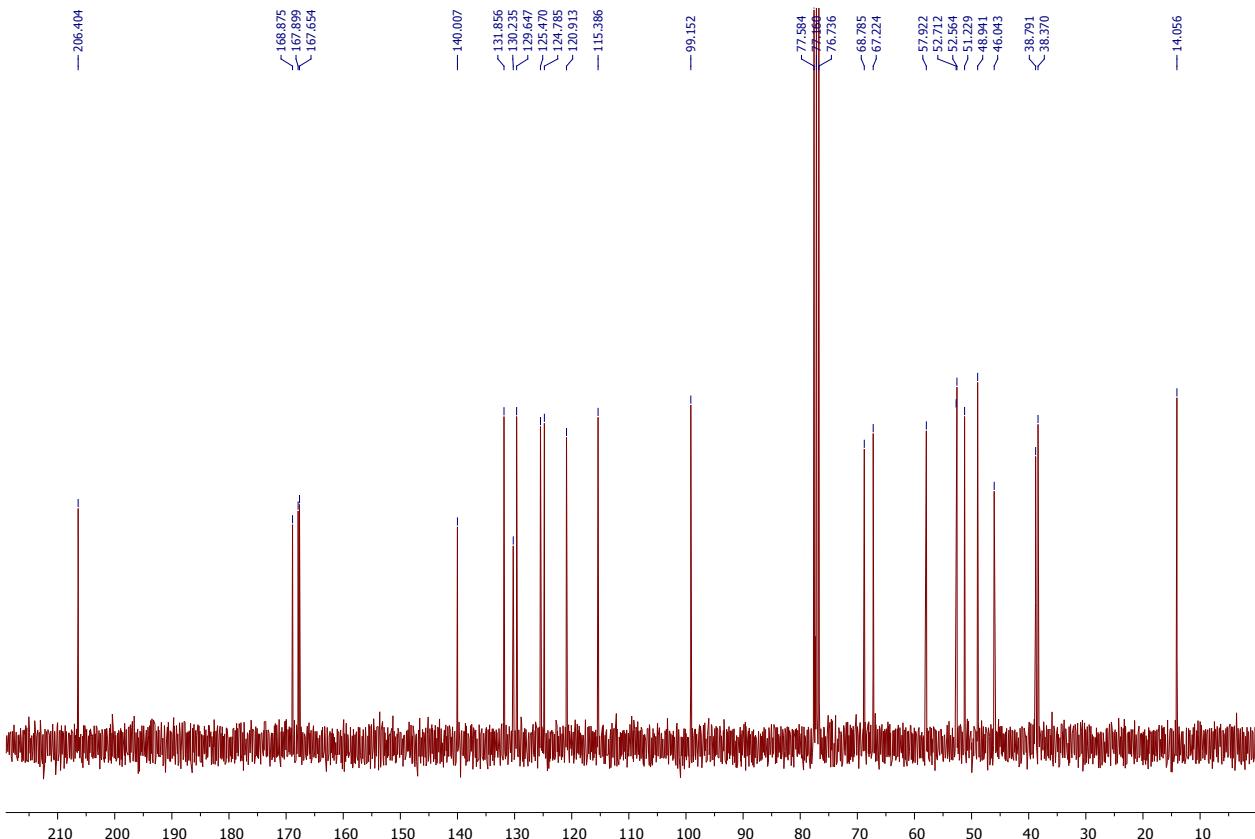
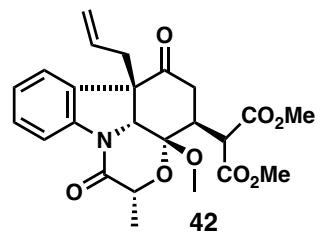


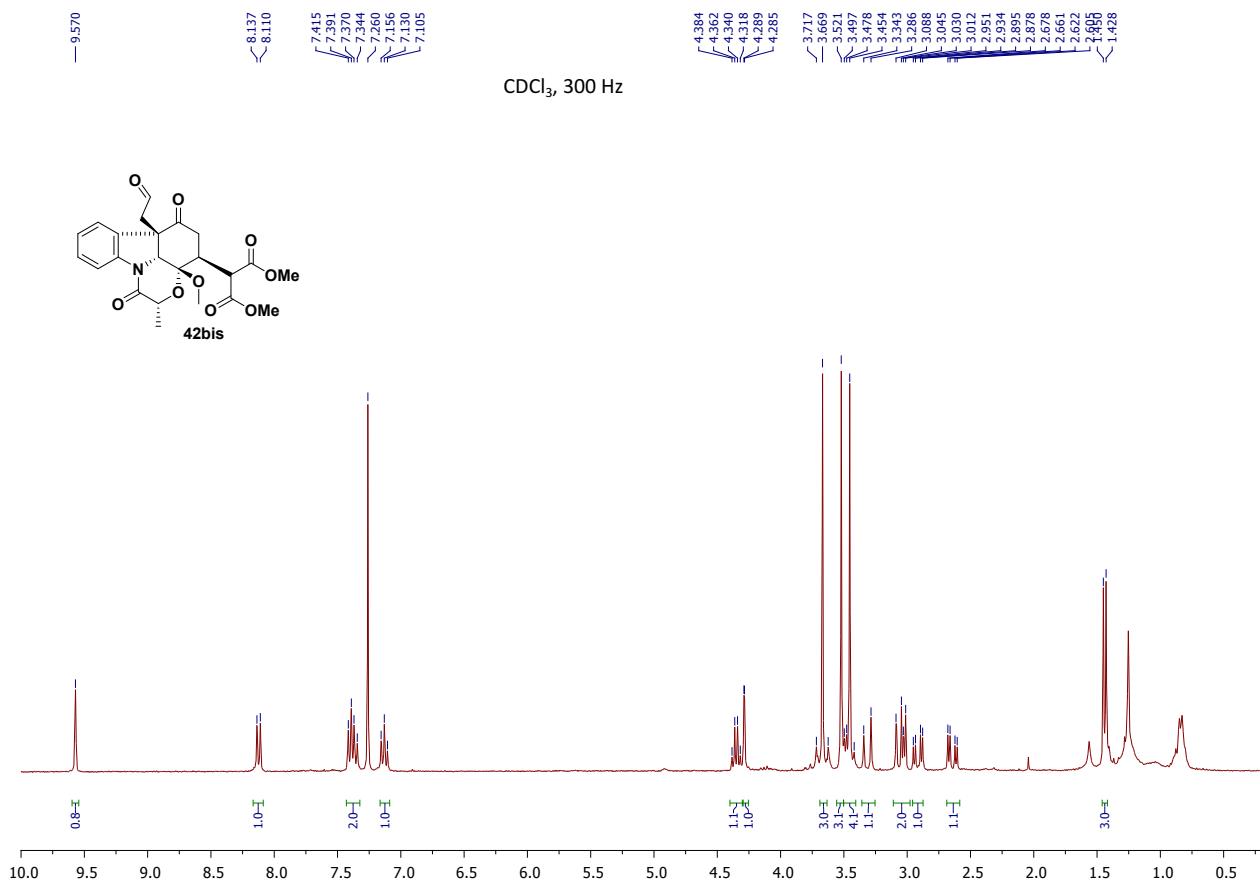
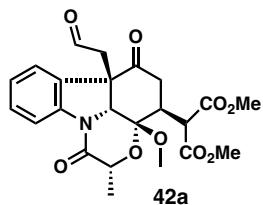
NOE  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  pic à 3.63 ppm :

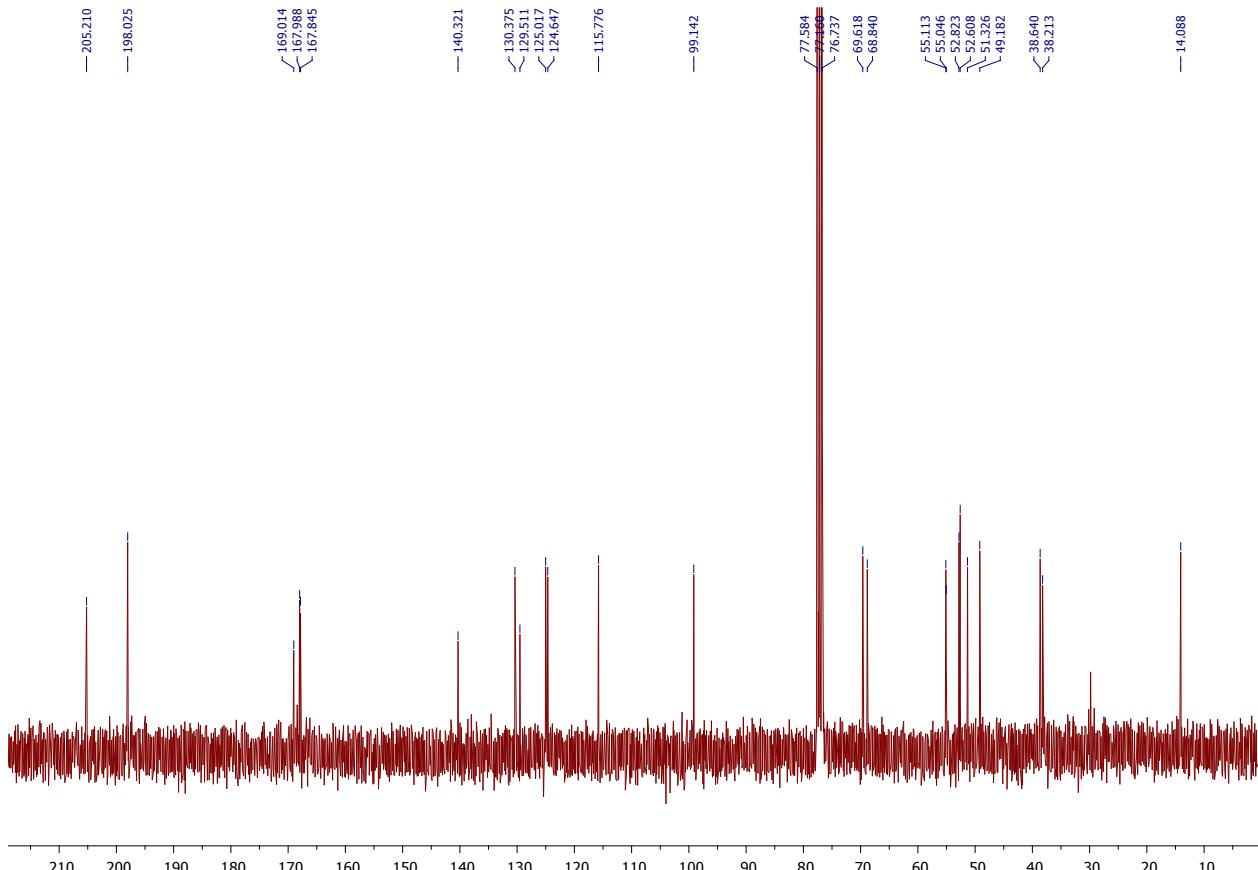
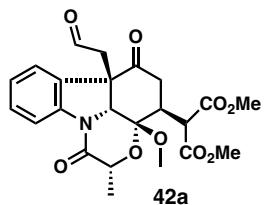


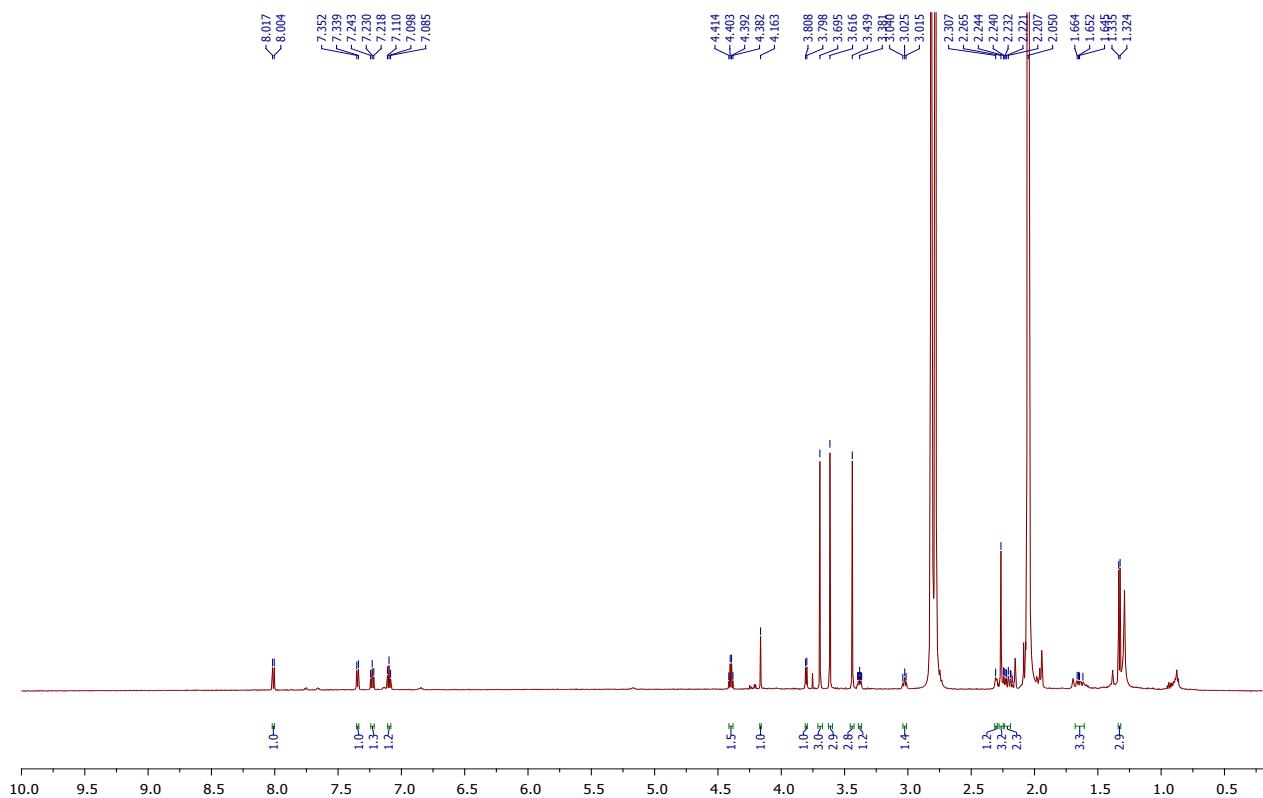
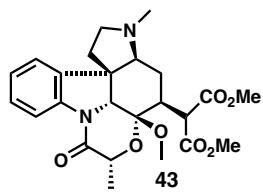
COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$

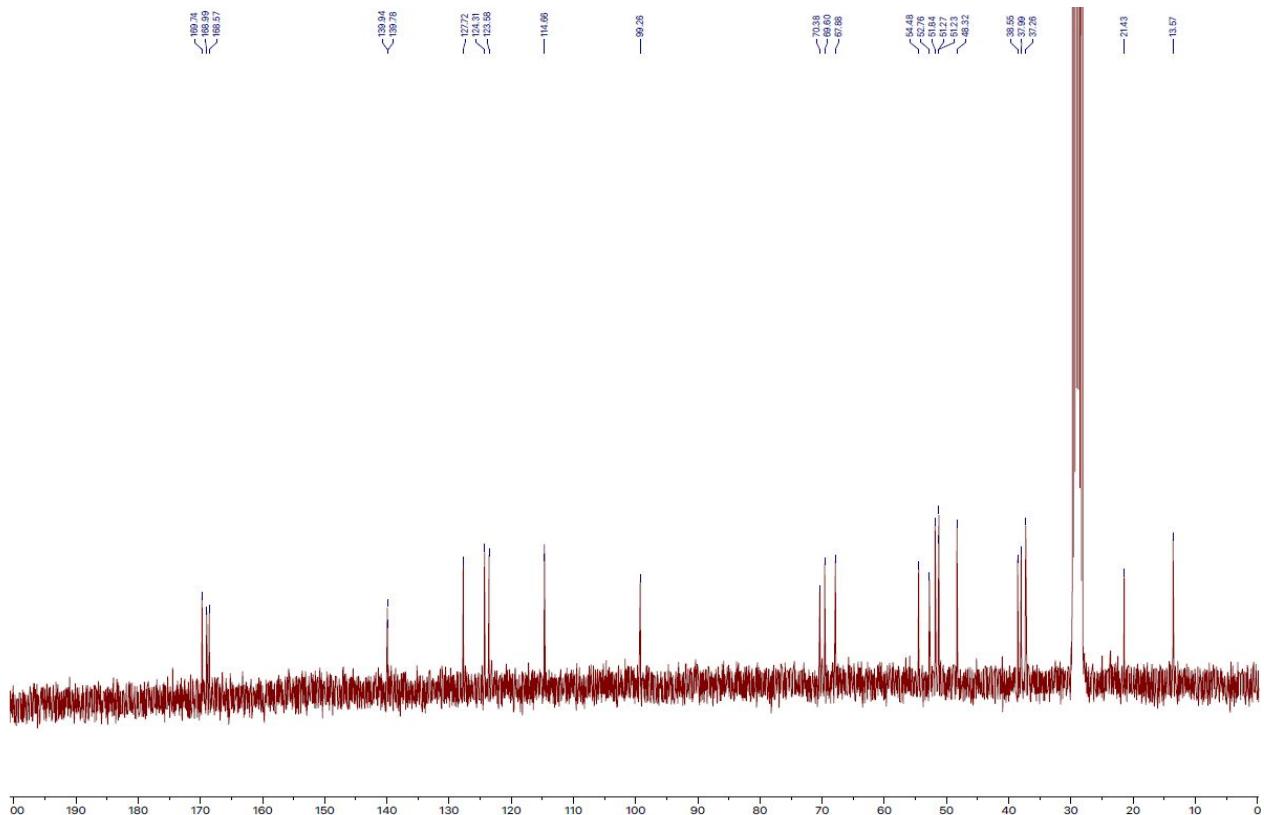
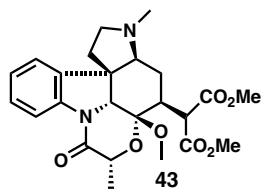


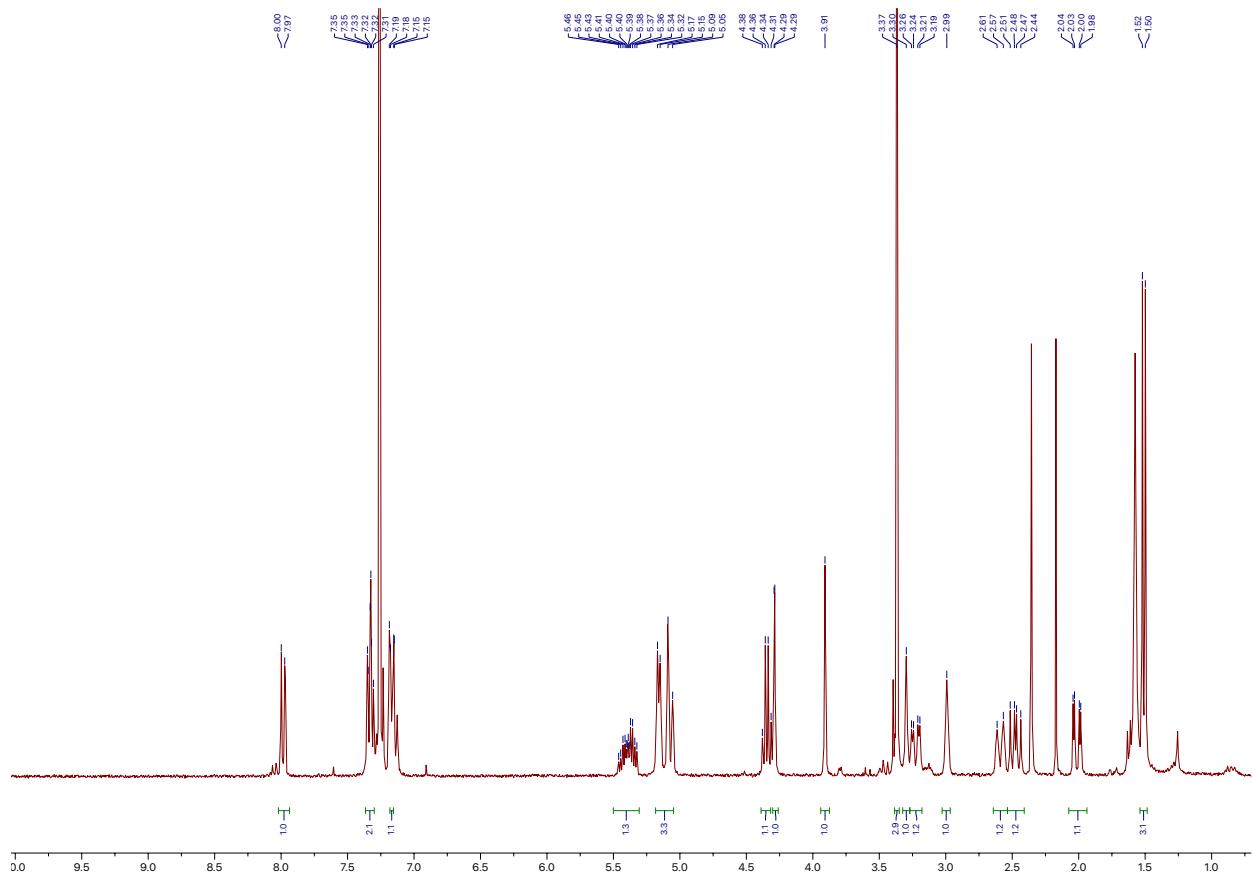
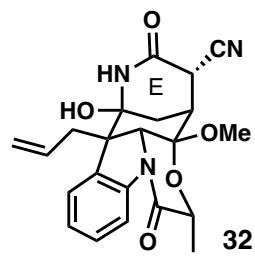


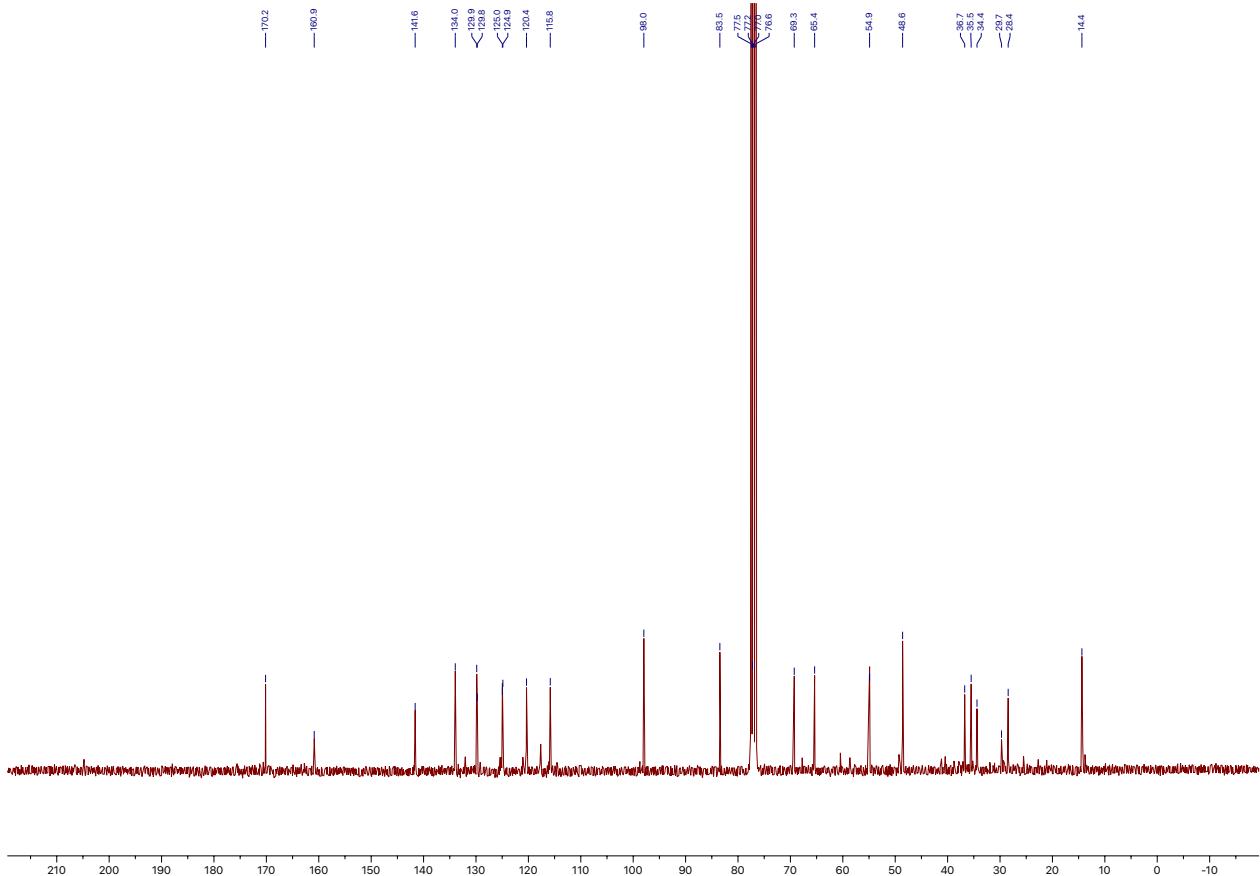
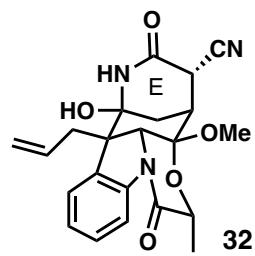


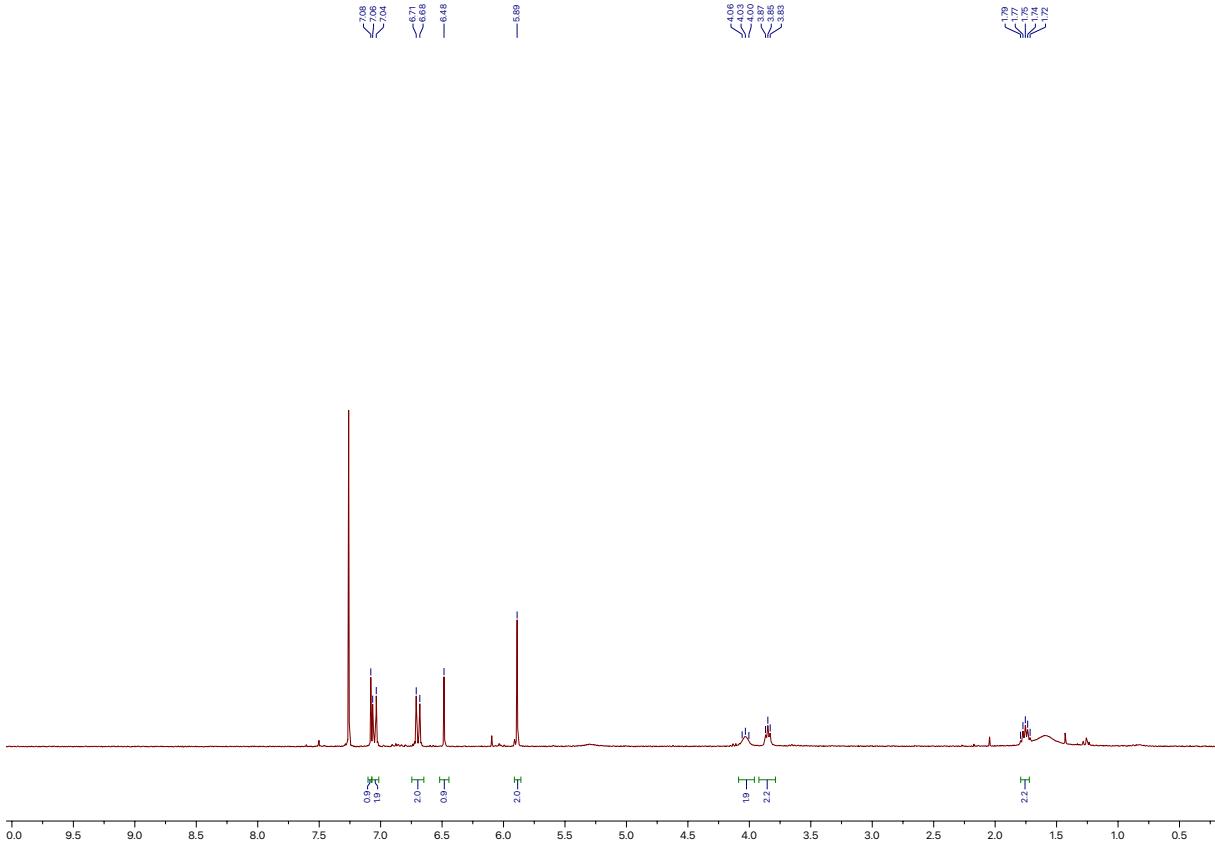
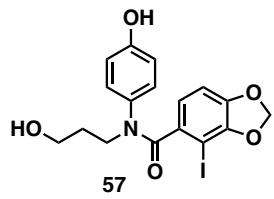


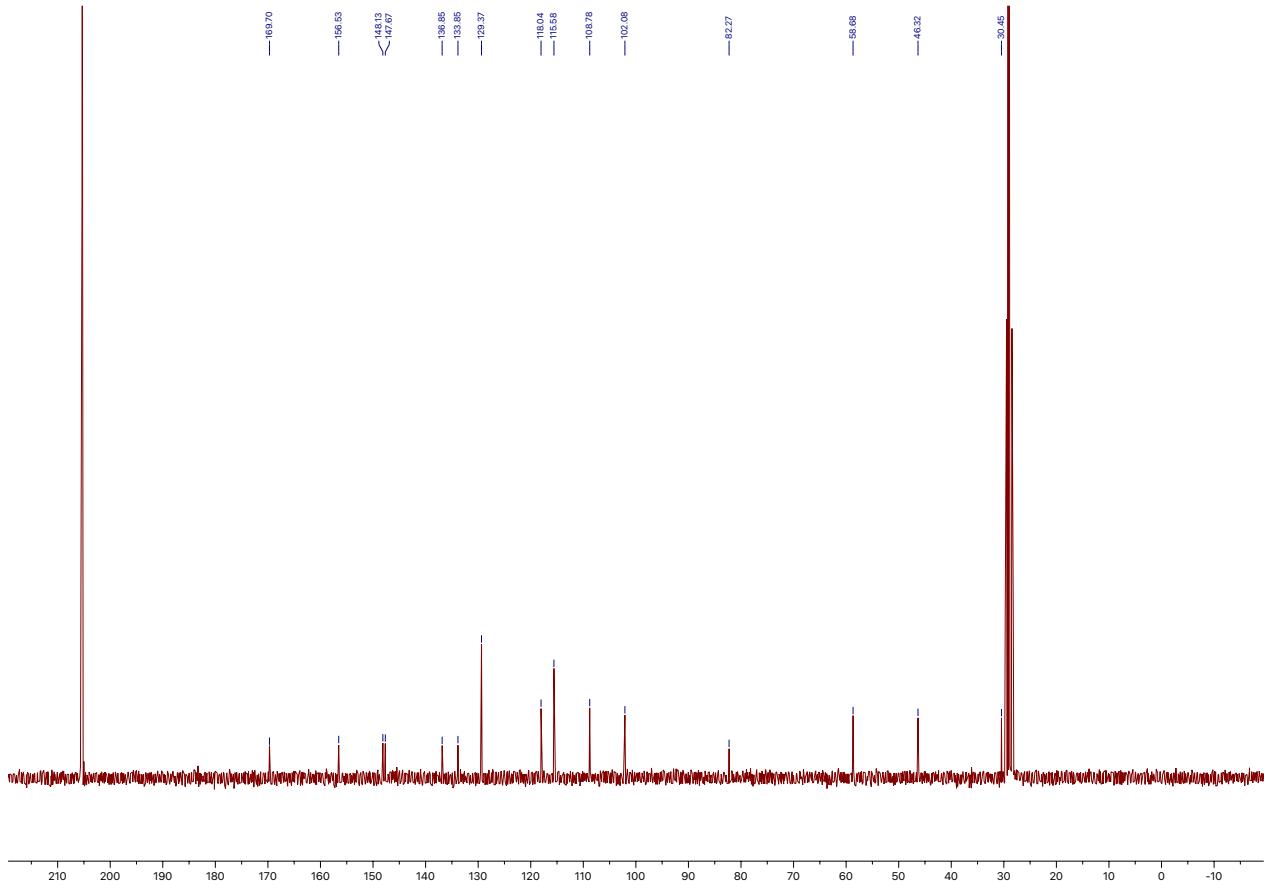
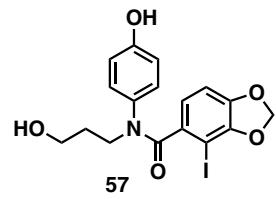


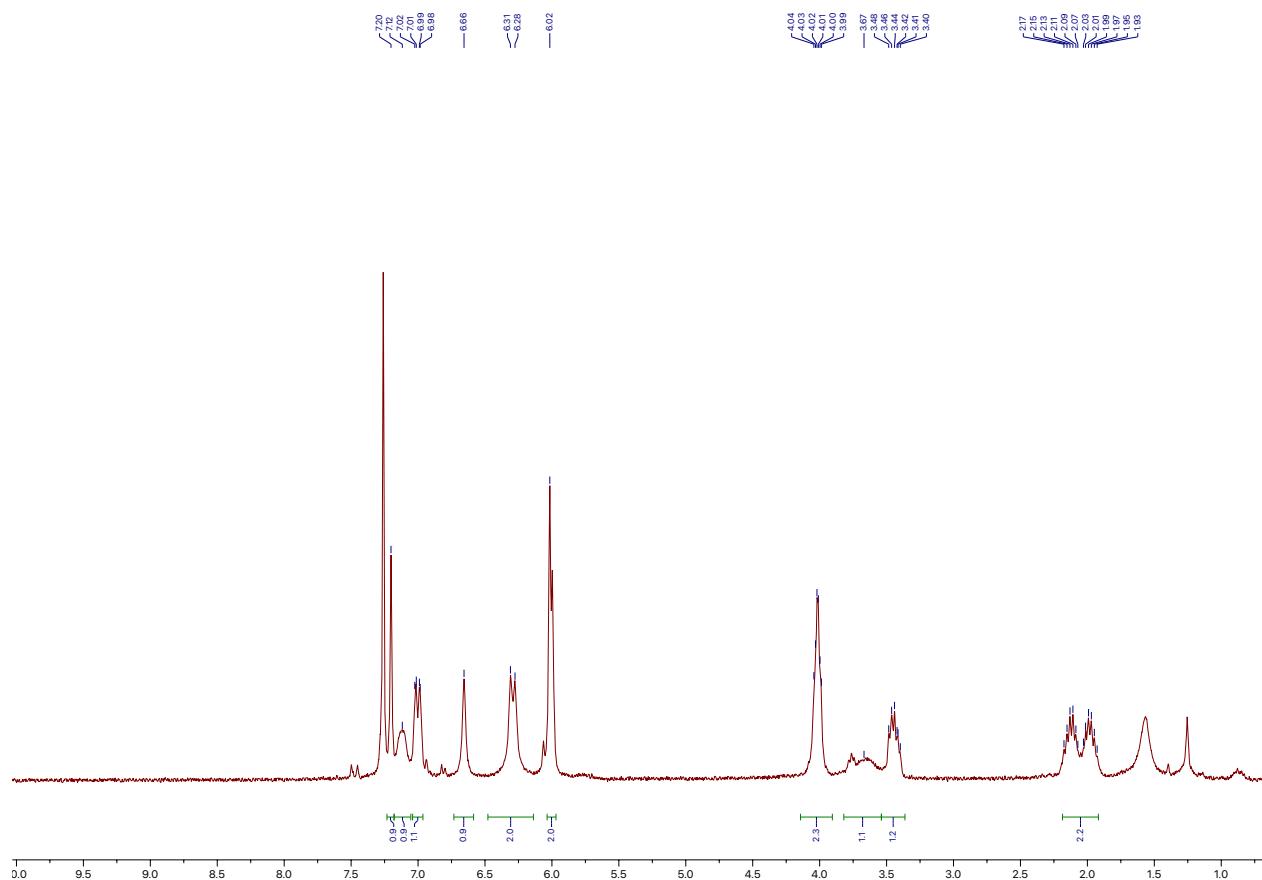
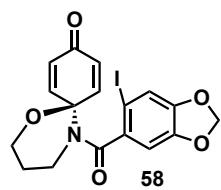




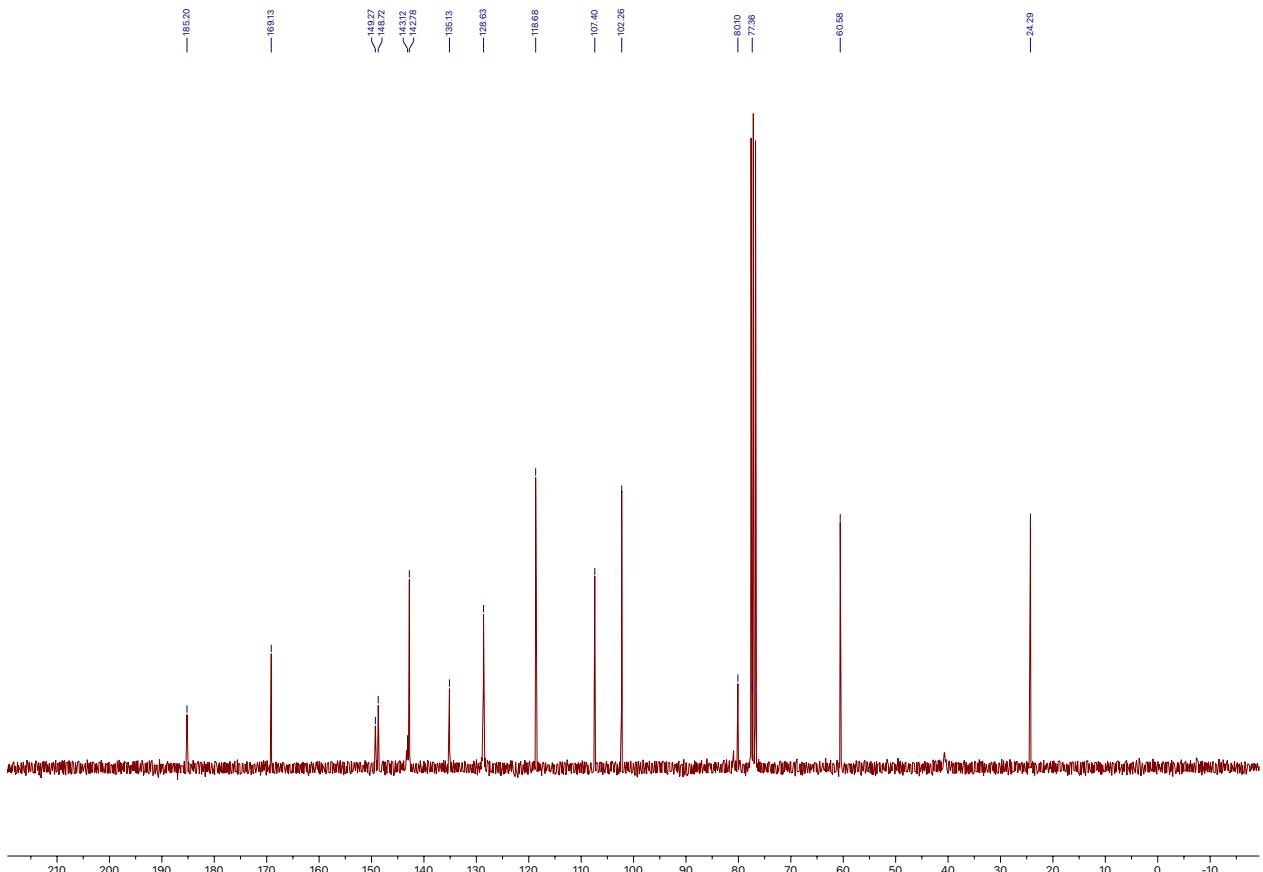
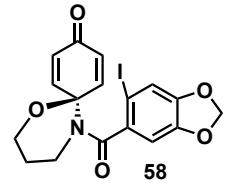


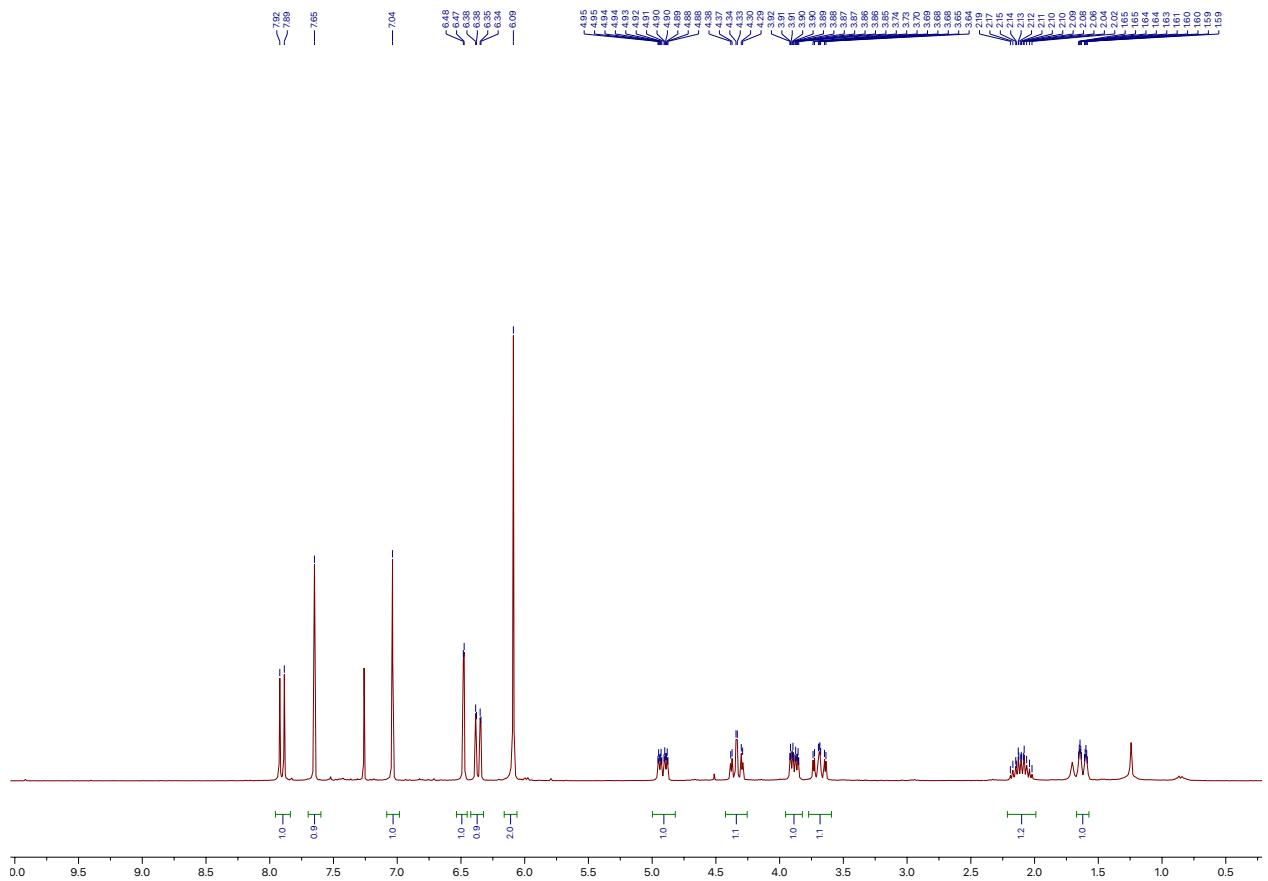
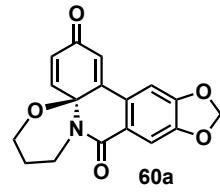


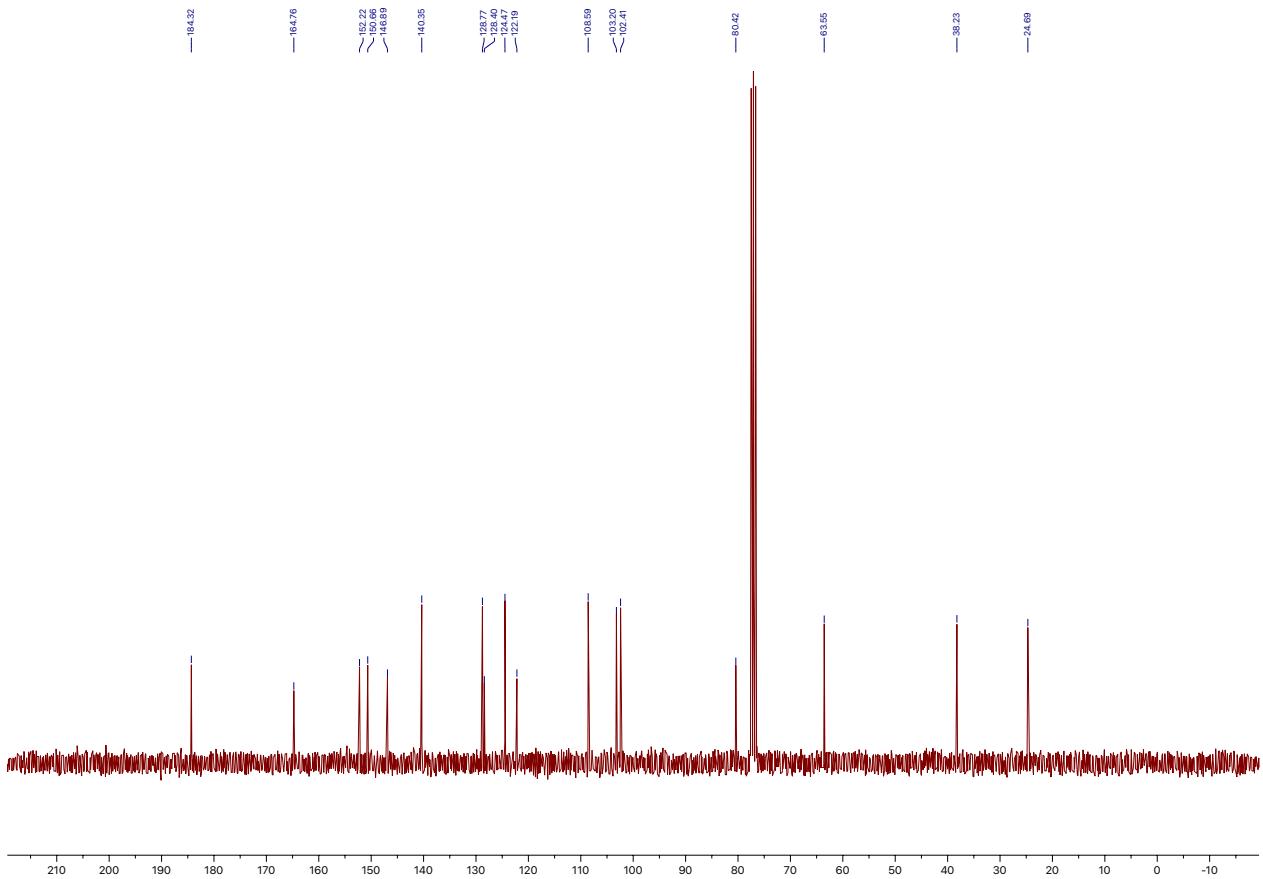
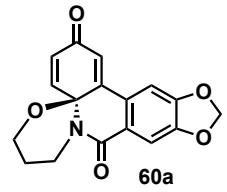


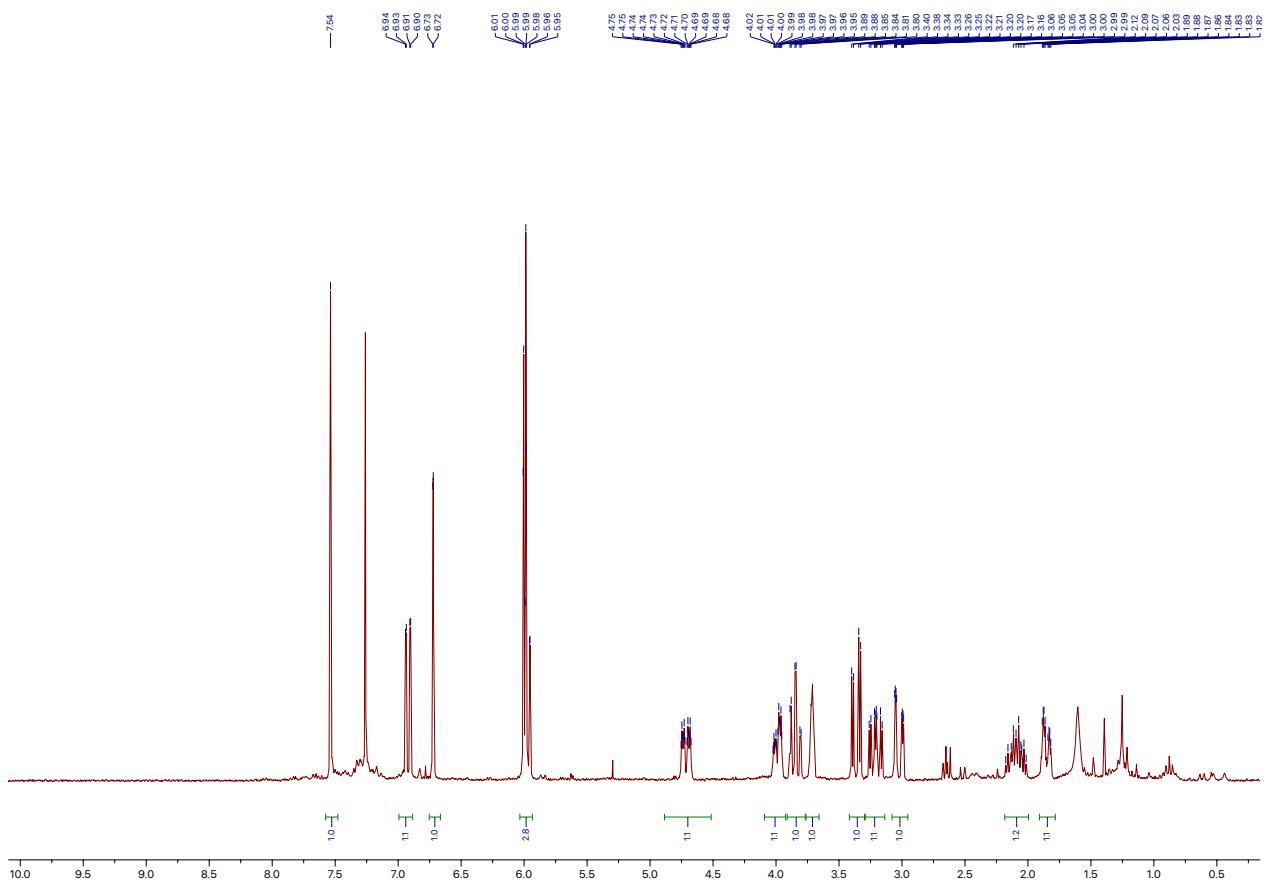
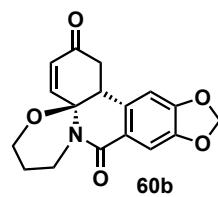


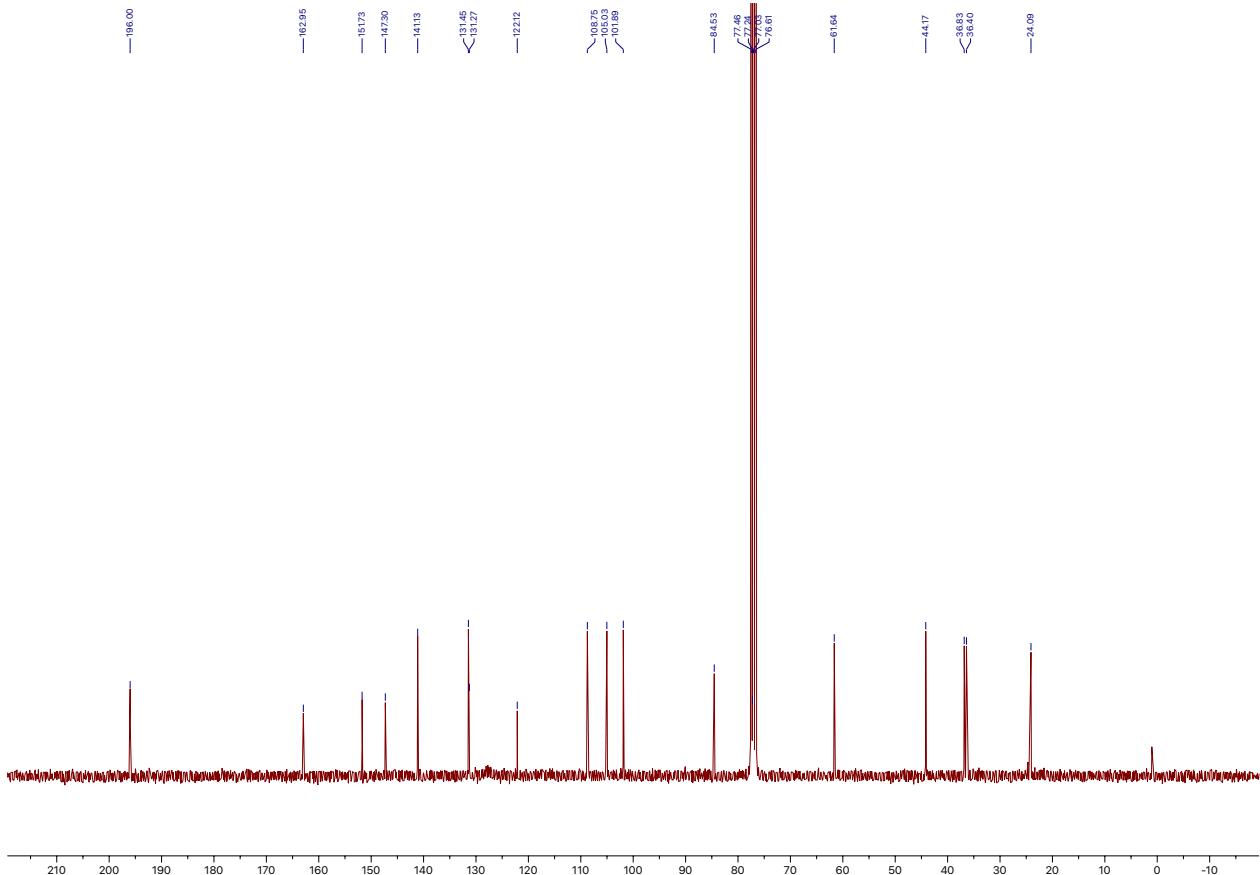
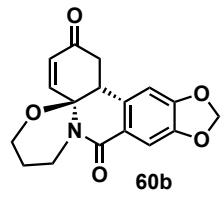
Mélange de rotamères.

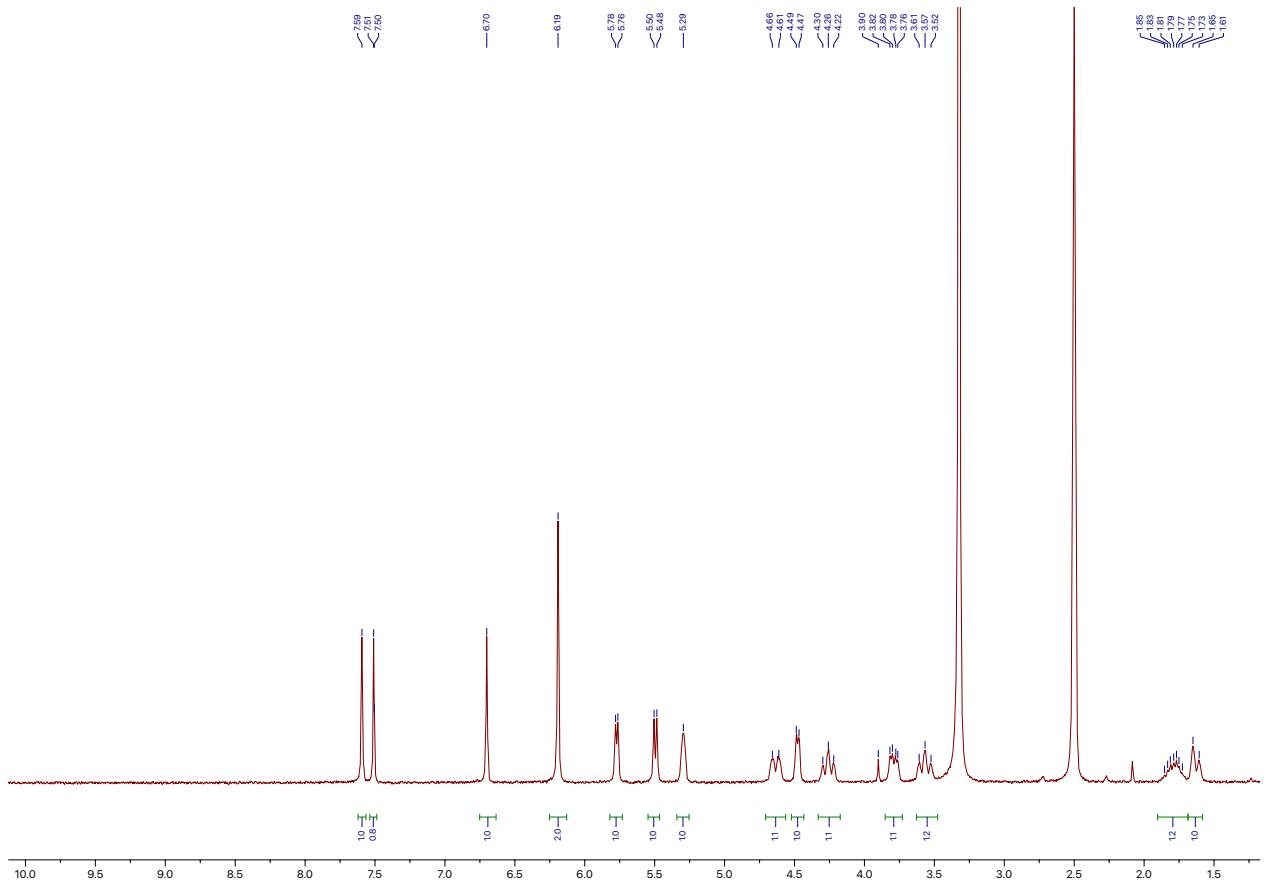
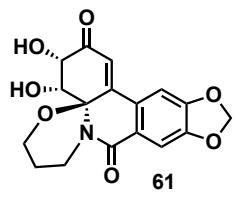


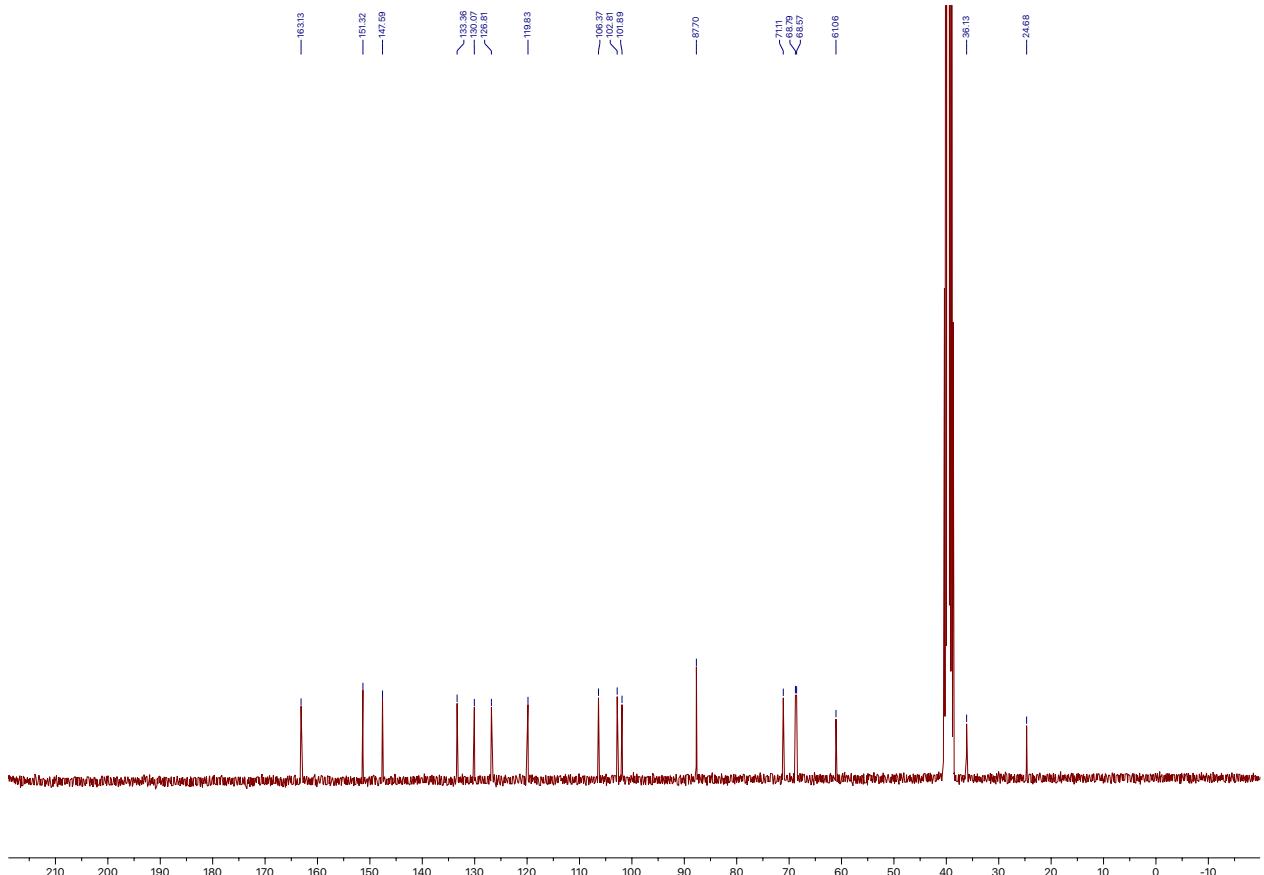
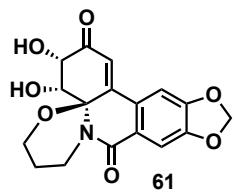


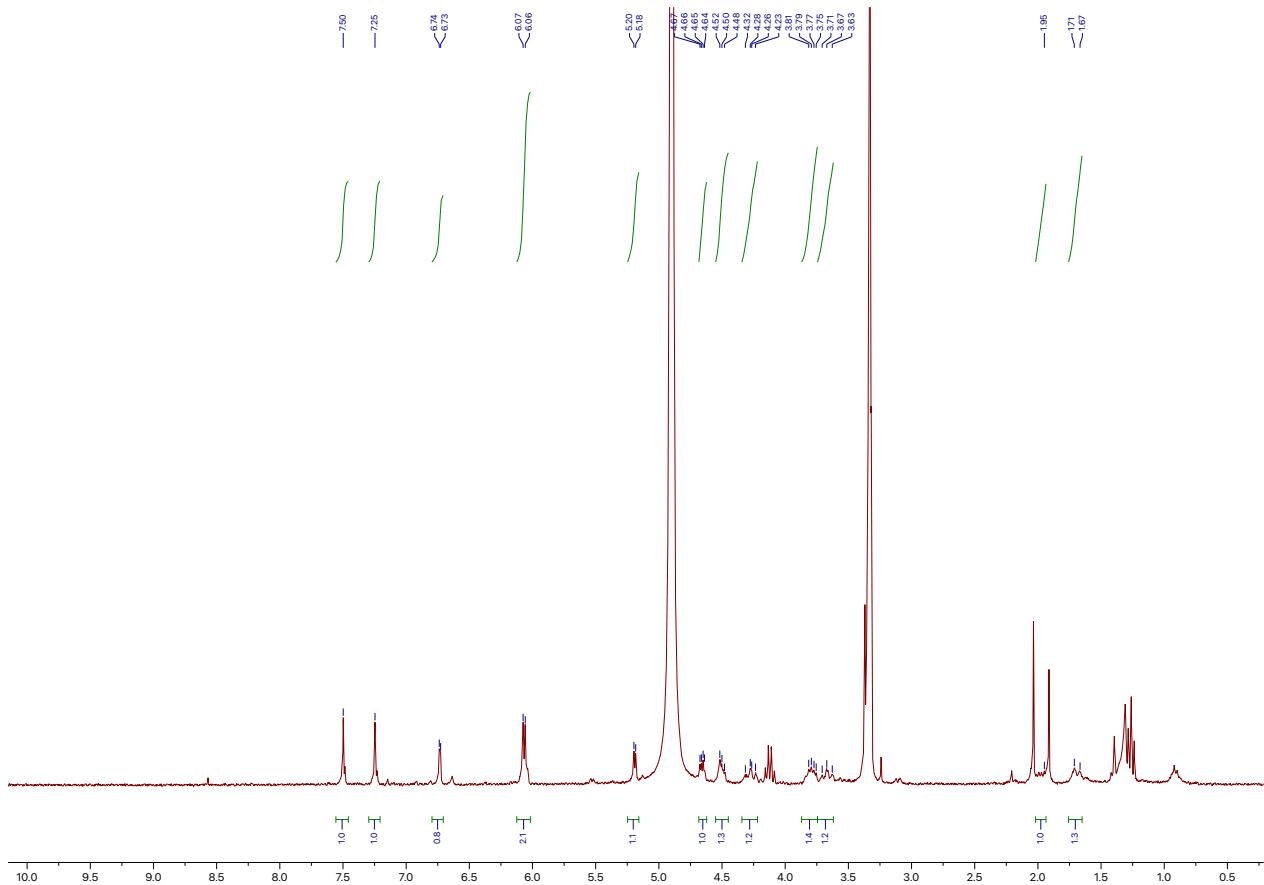
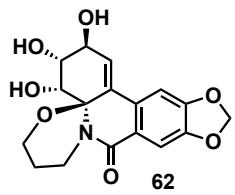


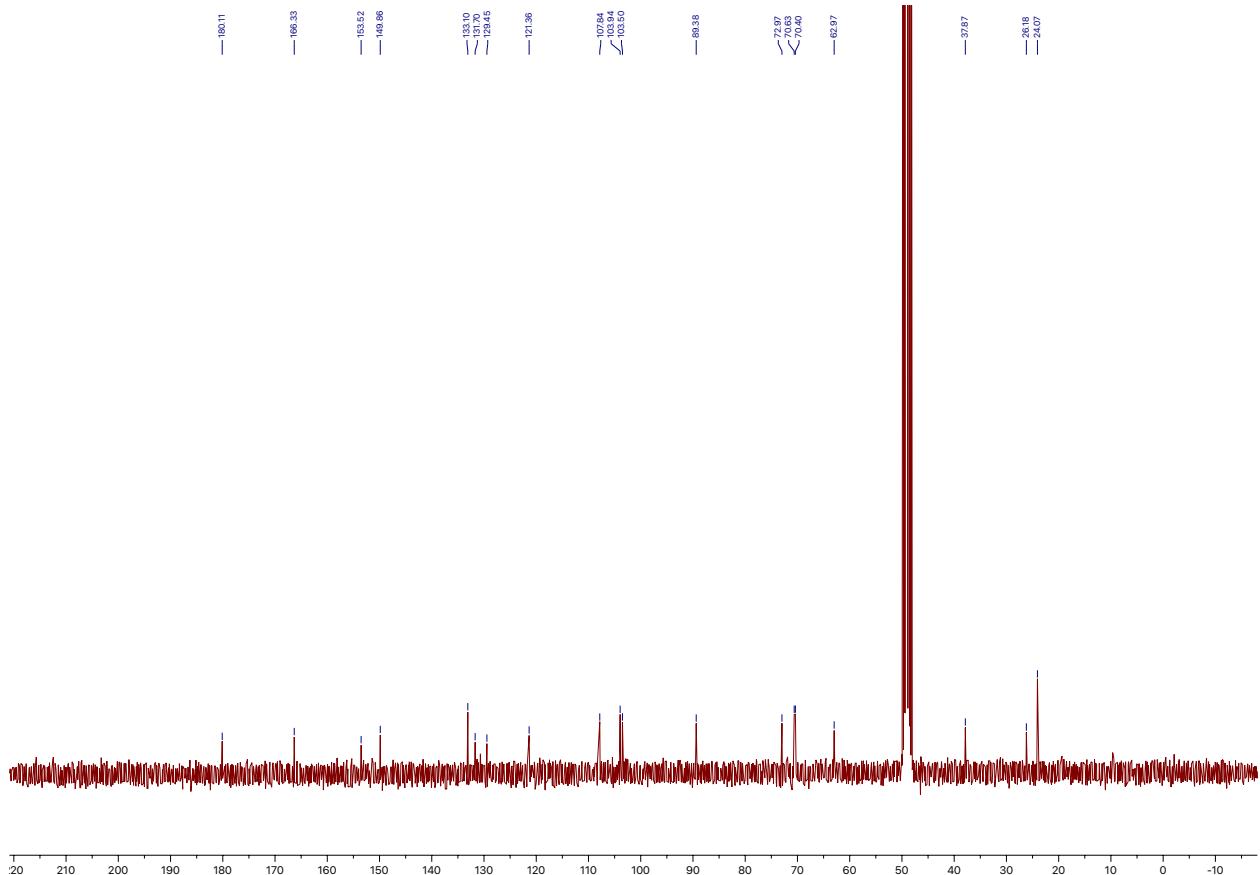
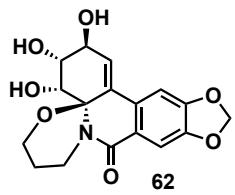


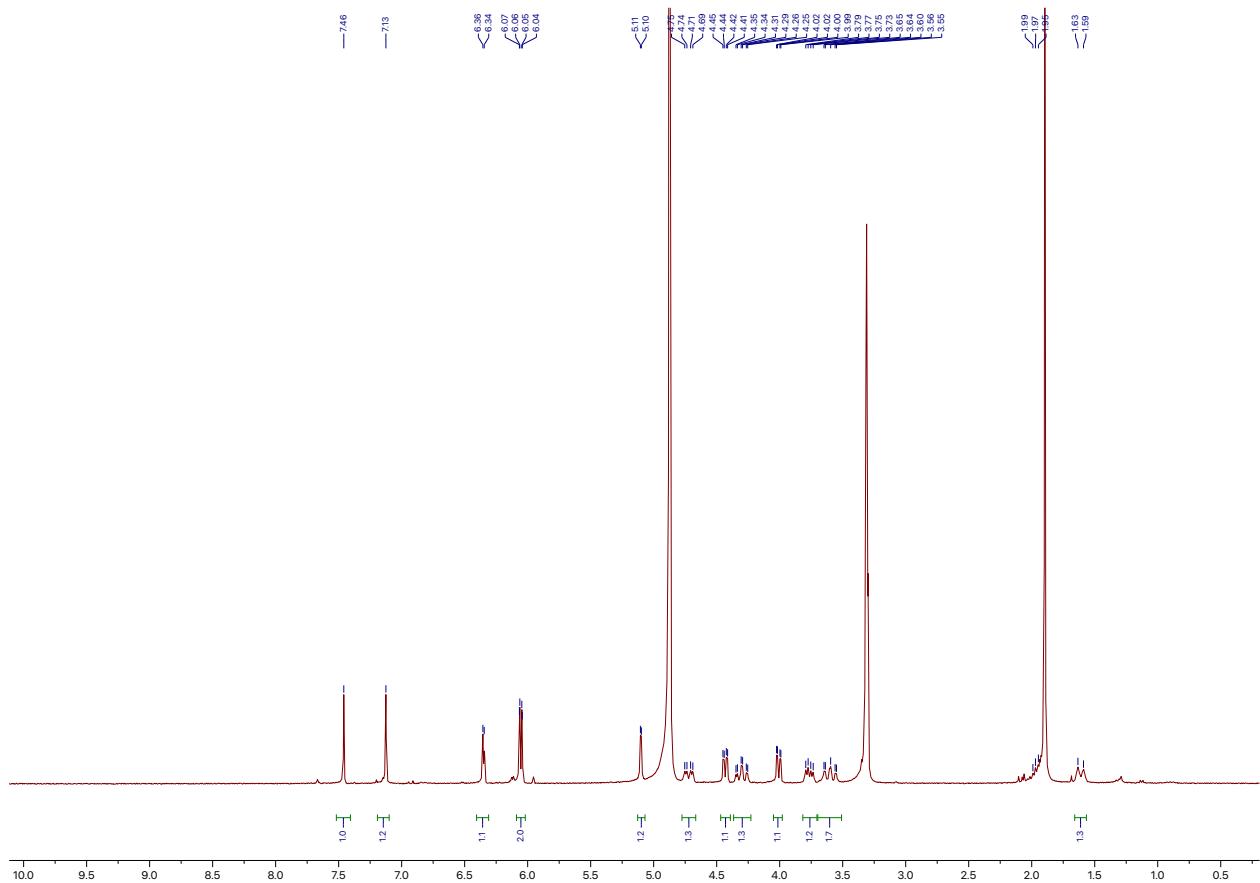
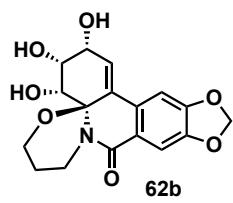


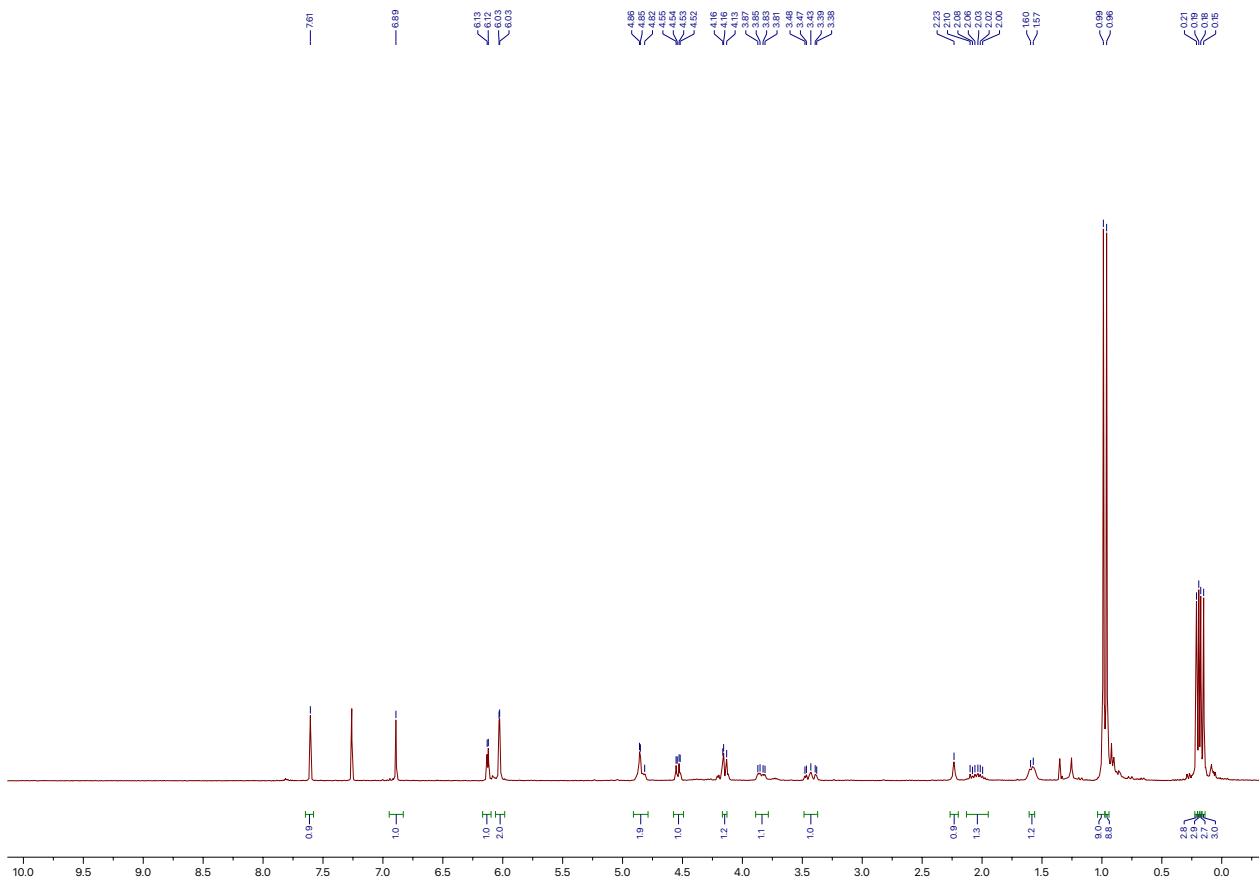
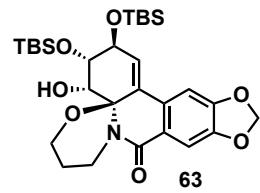


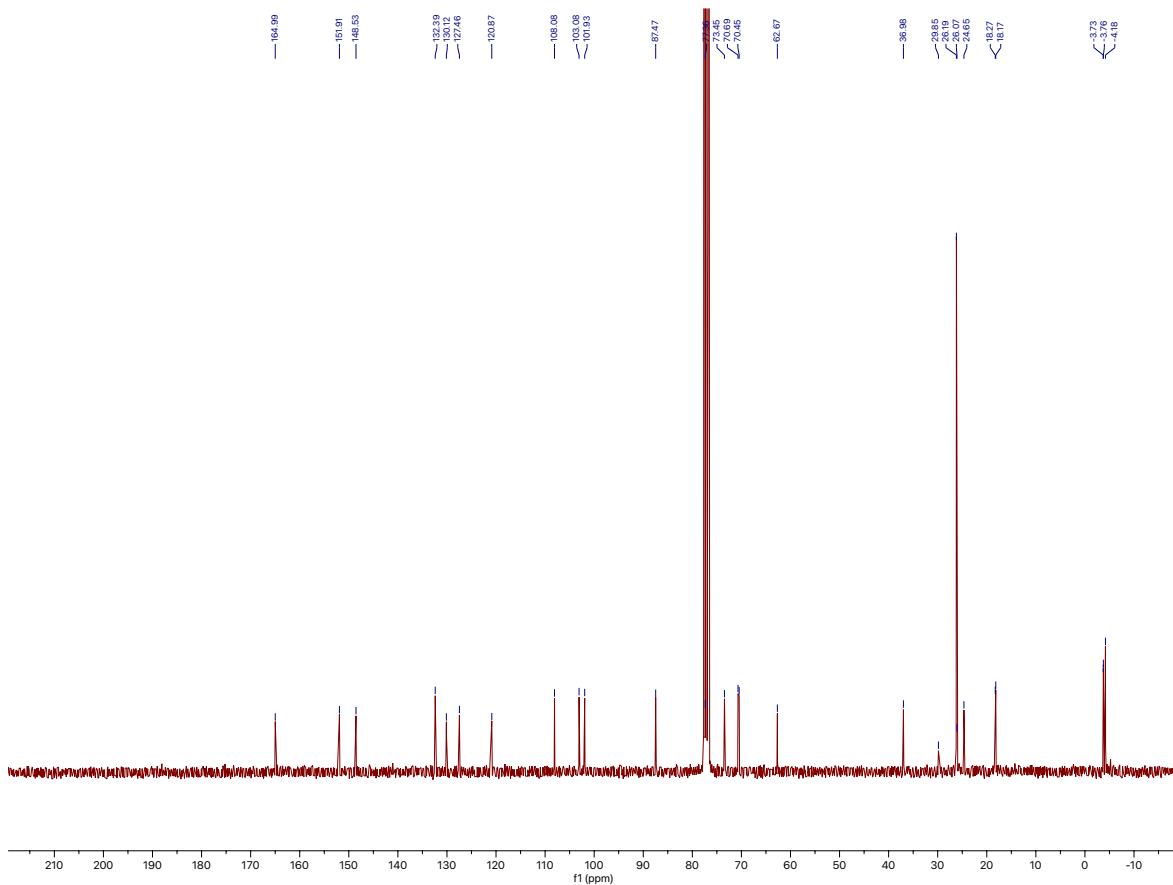
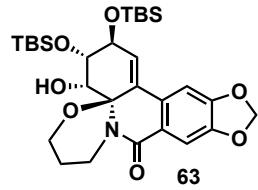


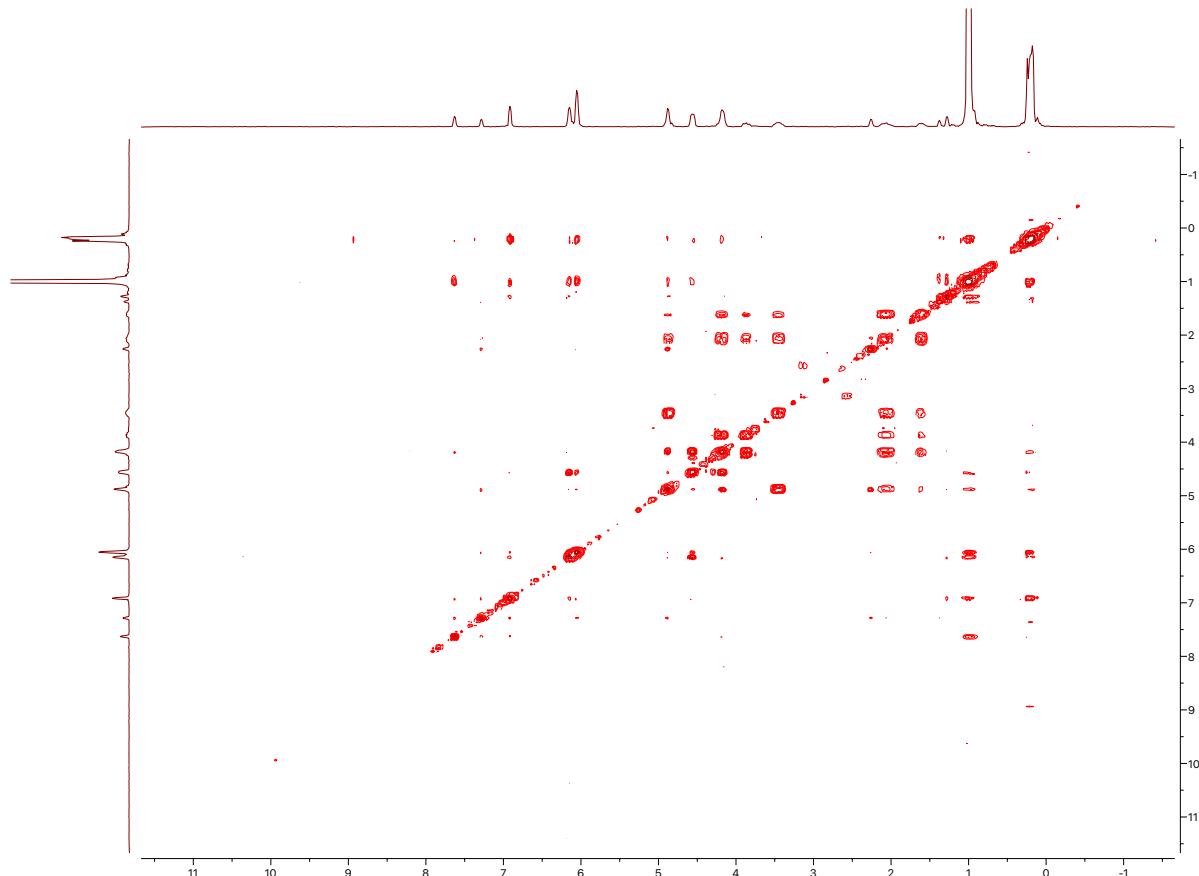
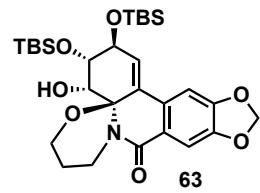




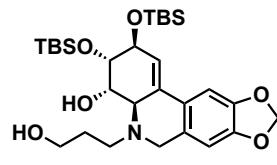




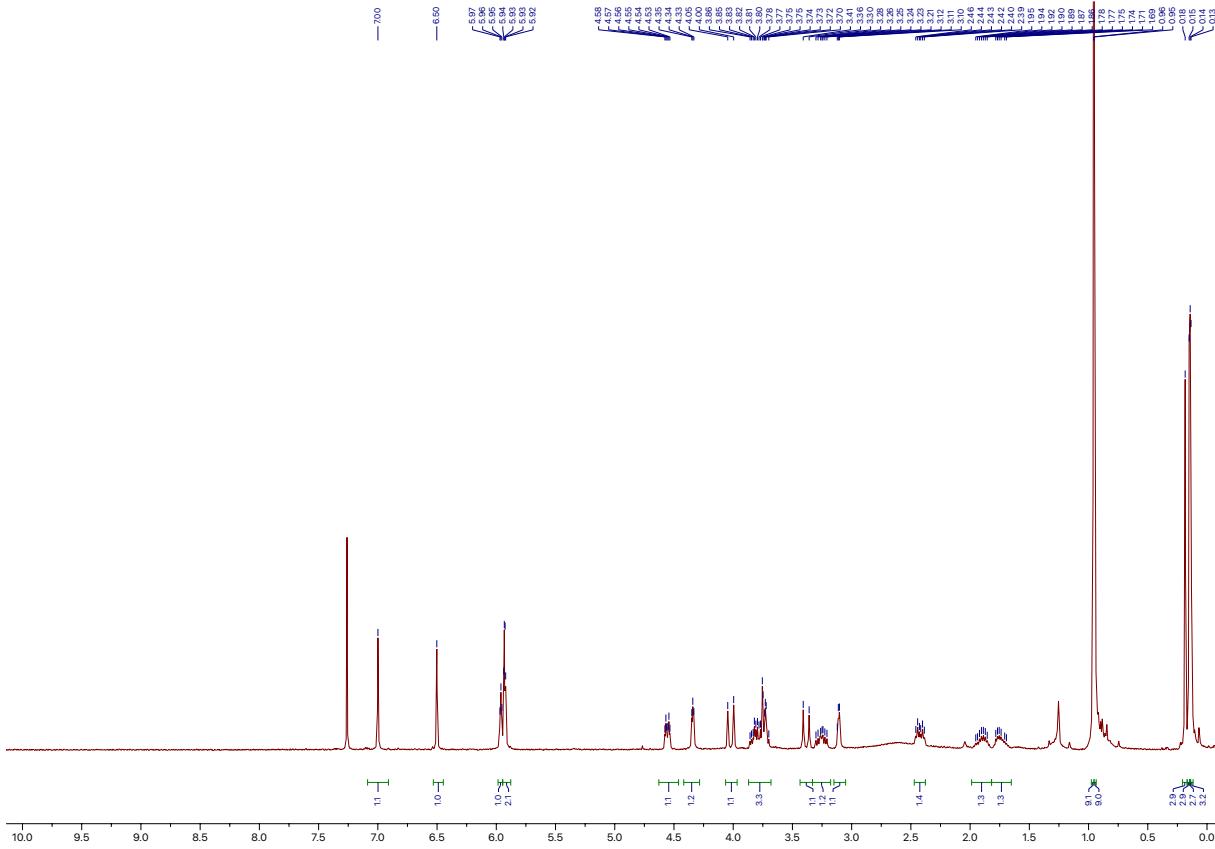


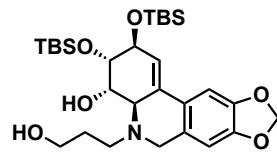


COSY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H

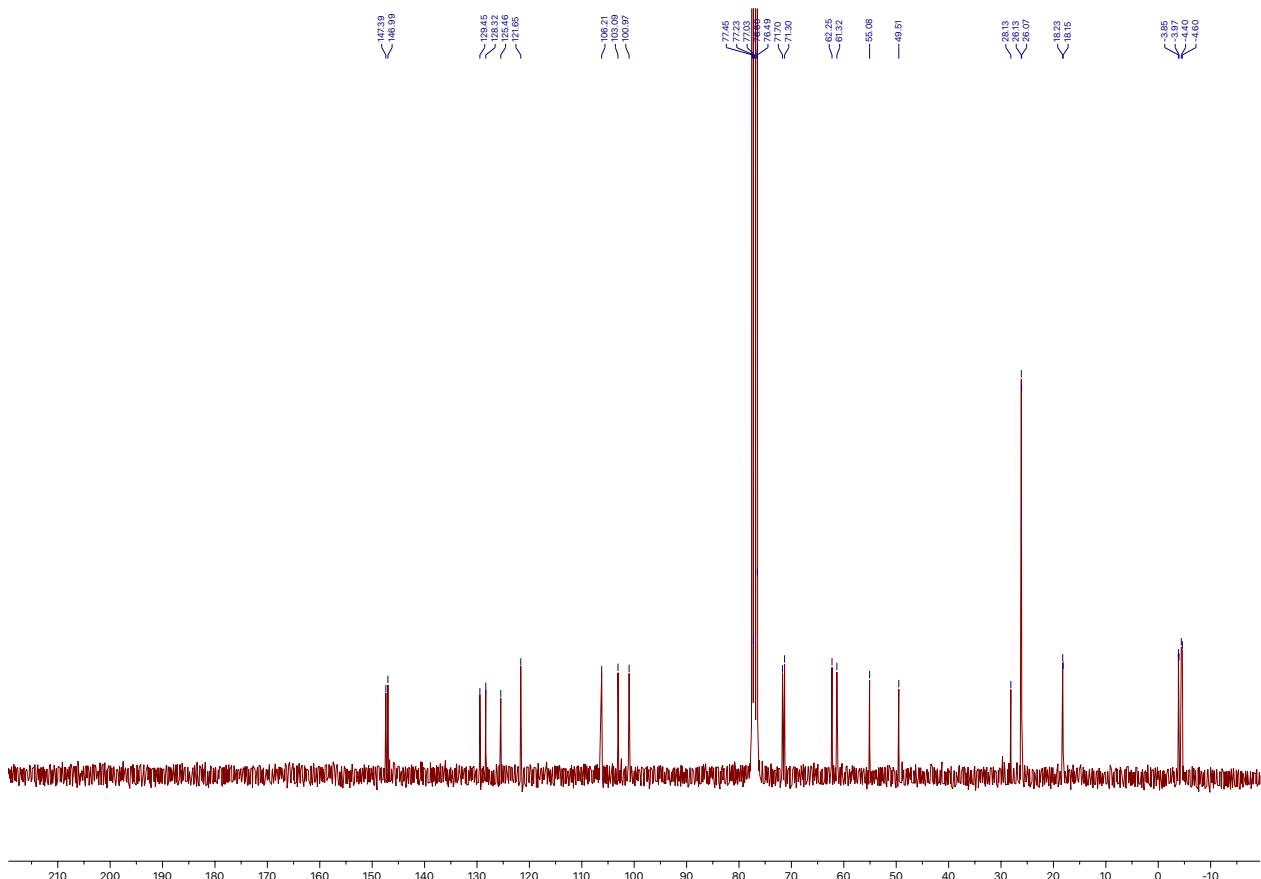


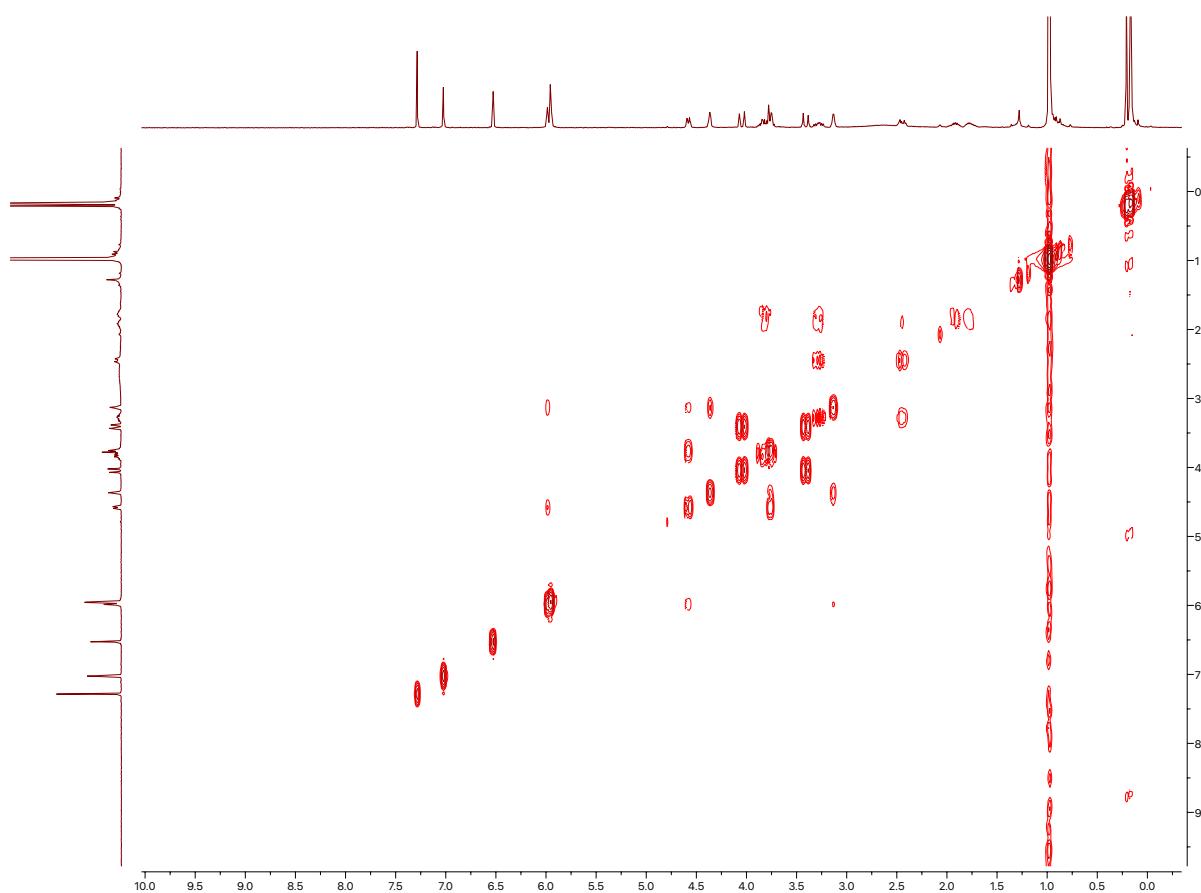
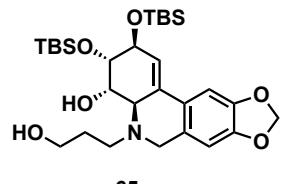
**65**



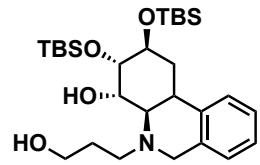


**65**

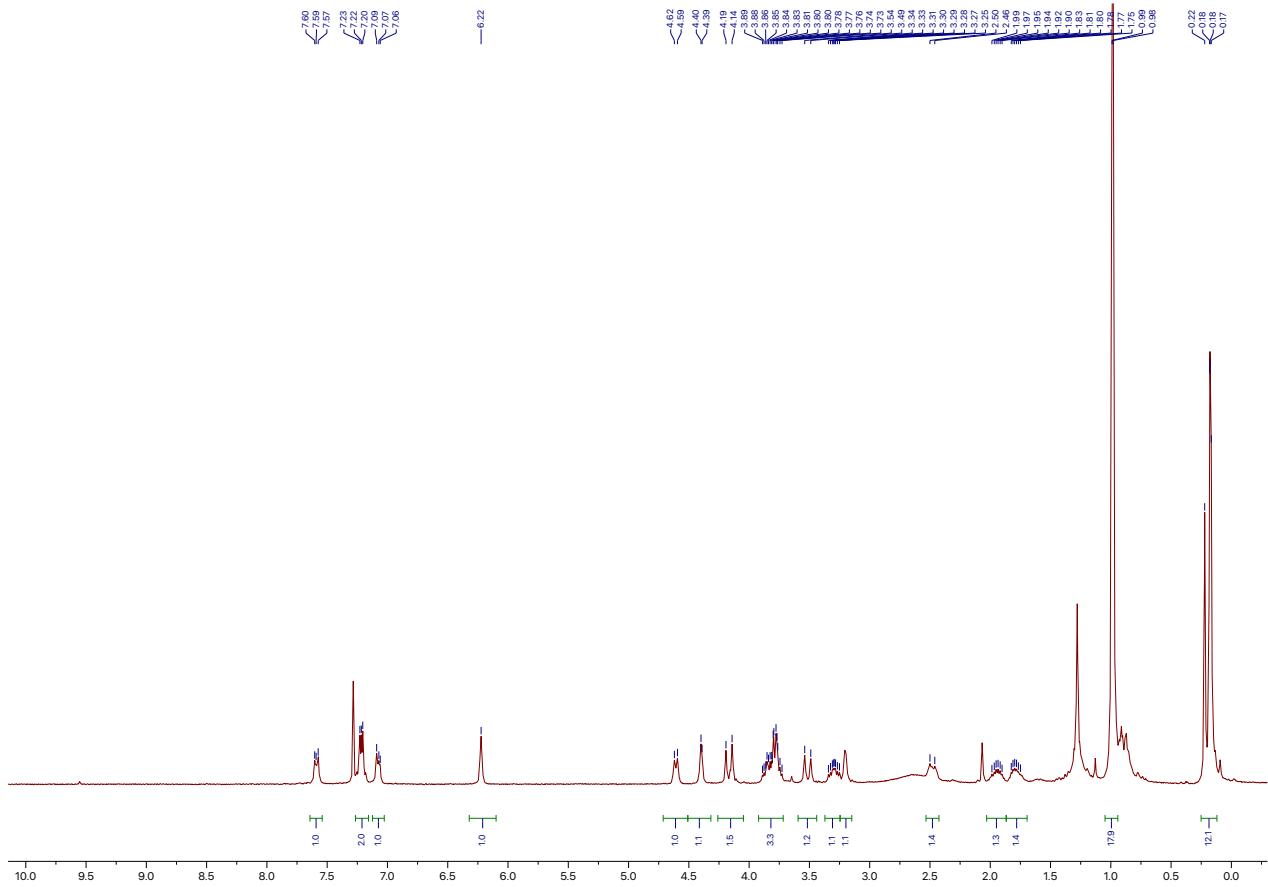


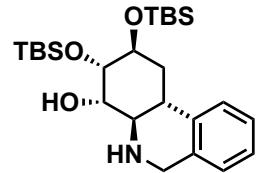


COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$

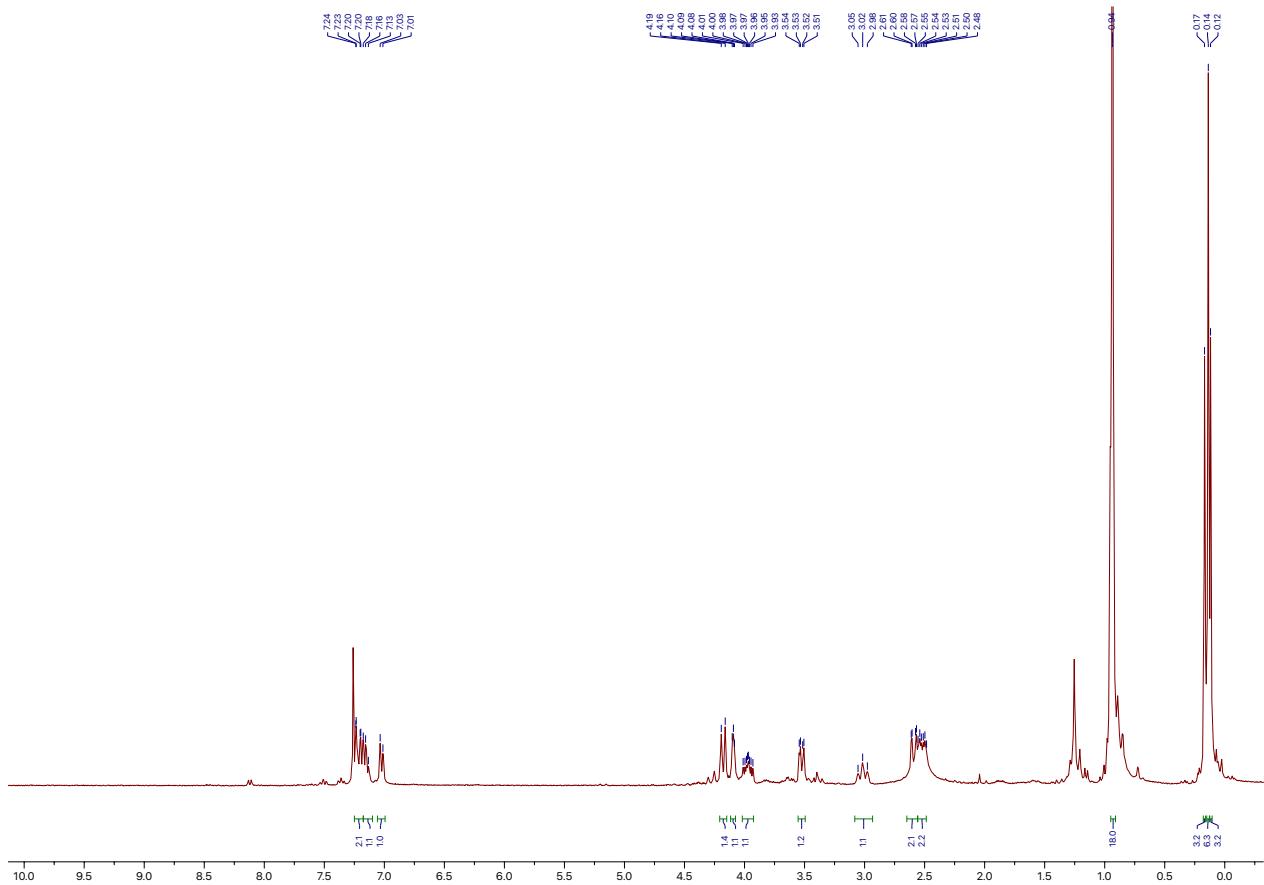


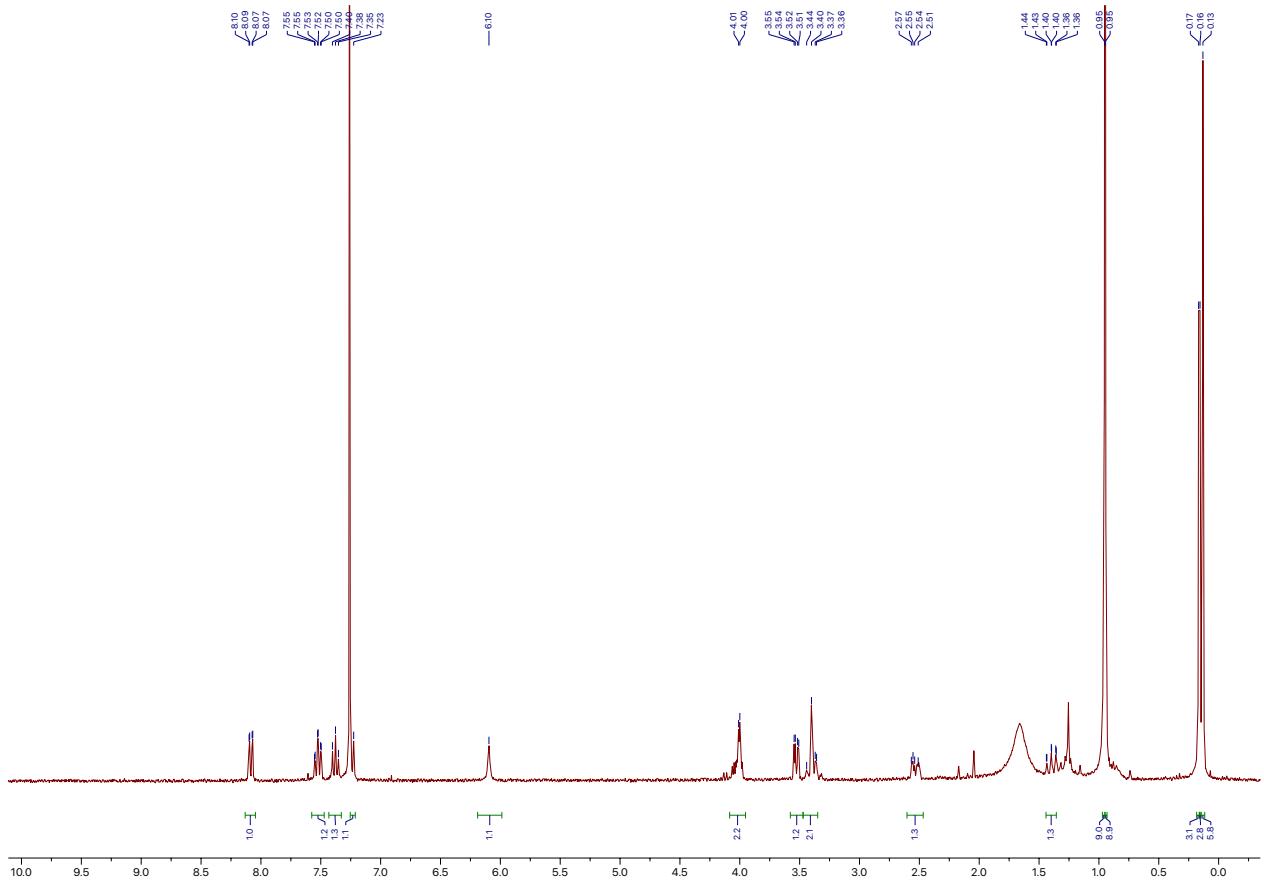
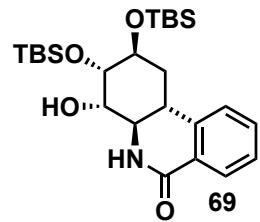
**66**

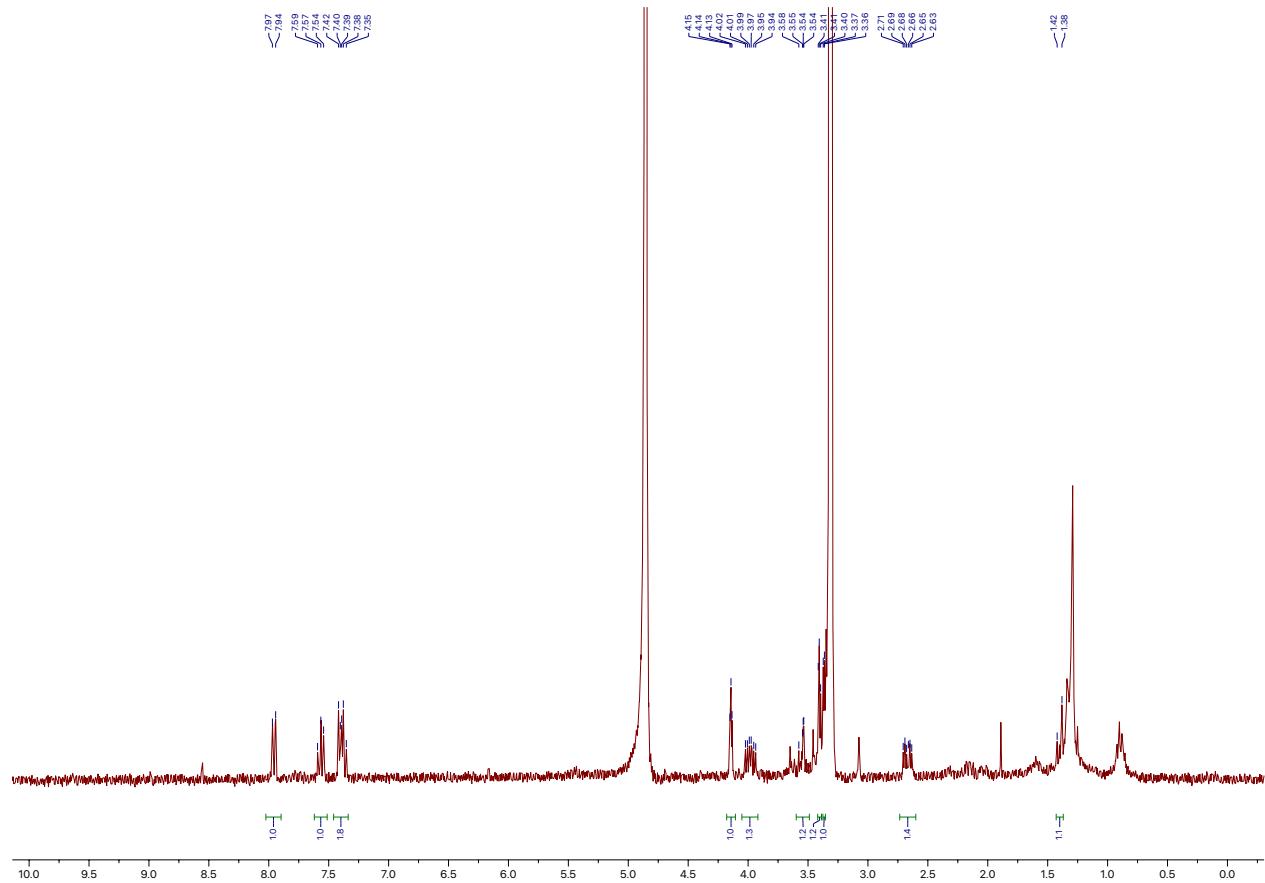
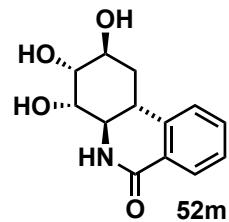




**68**







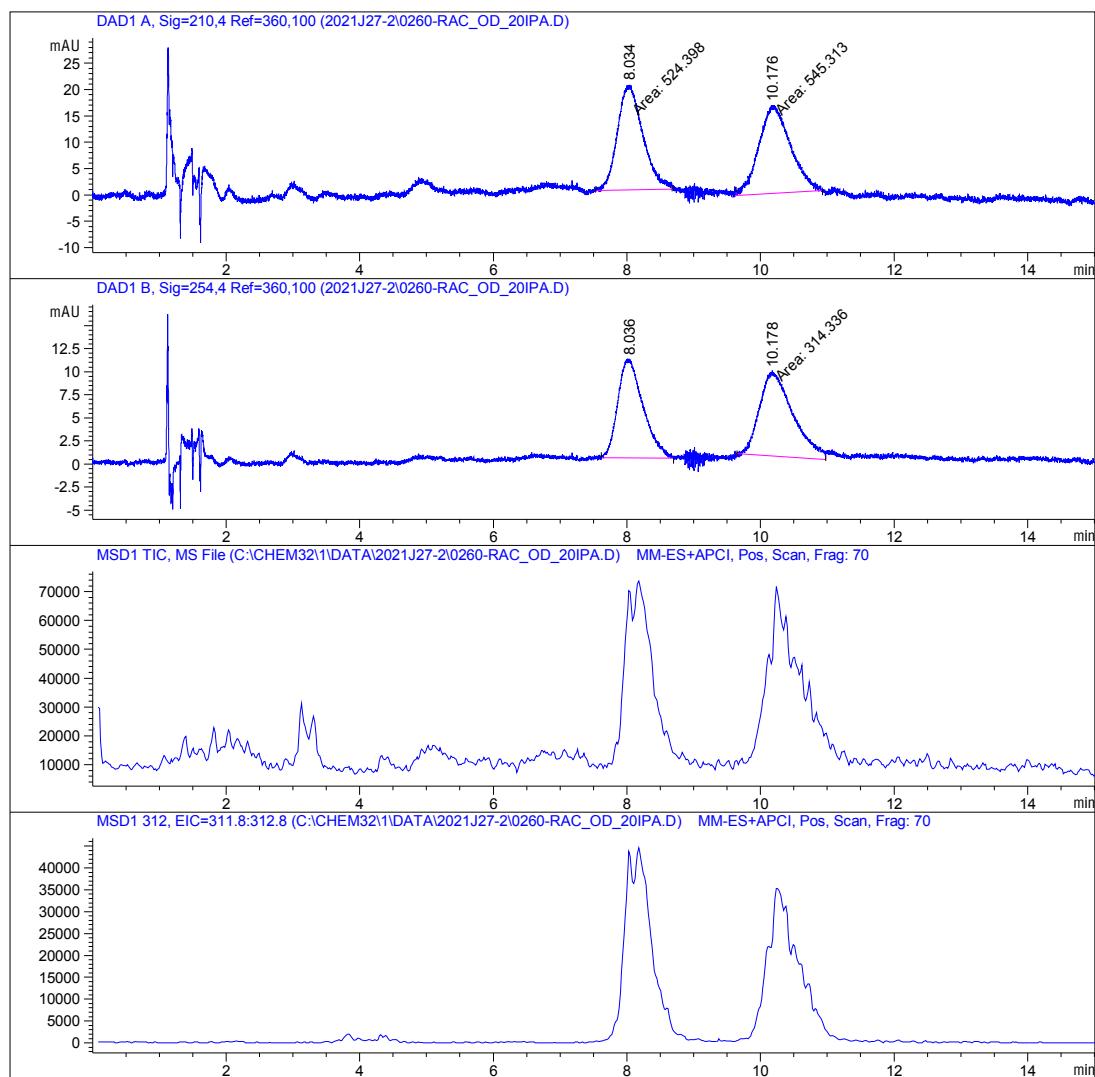
## **ANNEXE B**

### **Asymétrie : mesure de l'excès énantiomérique de 60a.**

Ci-joint, les rapports de mesures d'excès énantiomérique des synthèses racémique et asymétrique de **60a** respectivement. Ceux-ci ont été réalisés par Alexandra Furtos, Ph.D., chimiste et directrice du centre régional de spectrométrie de masse du département de chimie de l'Université de Montréal et associés.

Data File C:\CHEM32\1\DATA\2021J27-2\0260-RAC\_OD\_20IPA.D  
Sample Name: 0260-Rac

Sample ID : 0260-Rac                          Operator : MCT  
Location : Vial 3                              BPR Press : 150 bar  
Solvent : 3 (IPA), start @ 20%            Column : OD-H (4)  
Col Temp : 30deg C 30deg C                   Inj Vol : 15uL into 20uL loop



Data File C:\CHEM32\1\DATA\2021J27-2\0260-RAC\_OD\_201IPA.D  
Sample Name: 0260-Rac

=====  
Area Percent Report  
=====

Sorted By : Signal  
Multiplier : 1.0000  
Dilution : 1.0000  
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: DAD1 A, Sig=210,4 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	8.034	MM	0.4373	524.39813	19.98700	49.0224
2	10.176	MM	0.5449	545.31299	16.67831	50.9776

Totals : 1069.71112 36.66530

Signal 2: DAD1 B, Sig=254,4 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	8.036	BB	0.3130	280.40659	10.65692	47.1476
2	10.178	MM	0.5728	314.33582	9.14615	52.8524

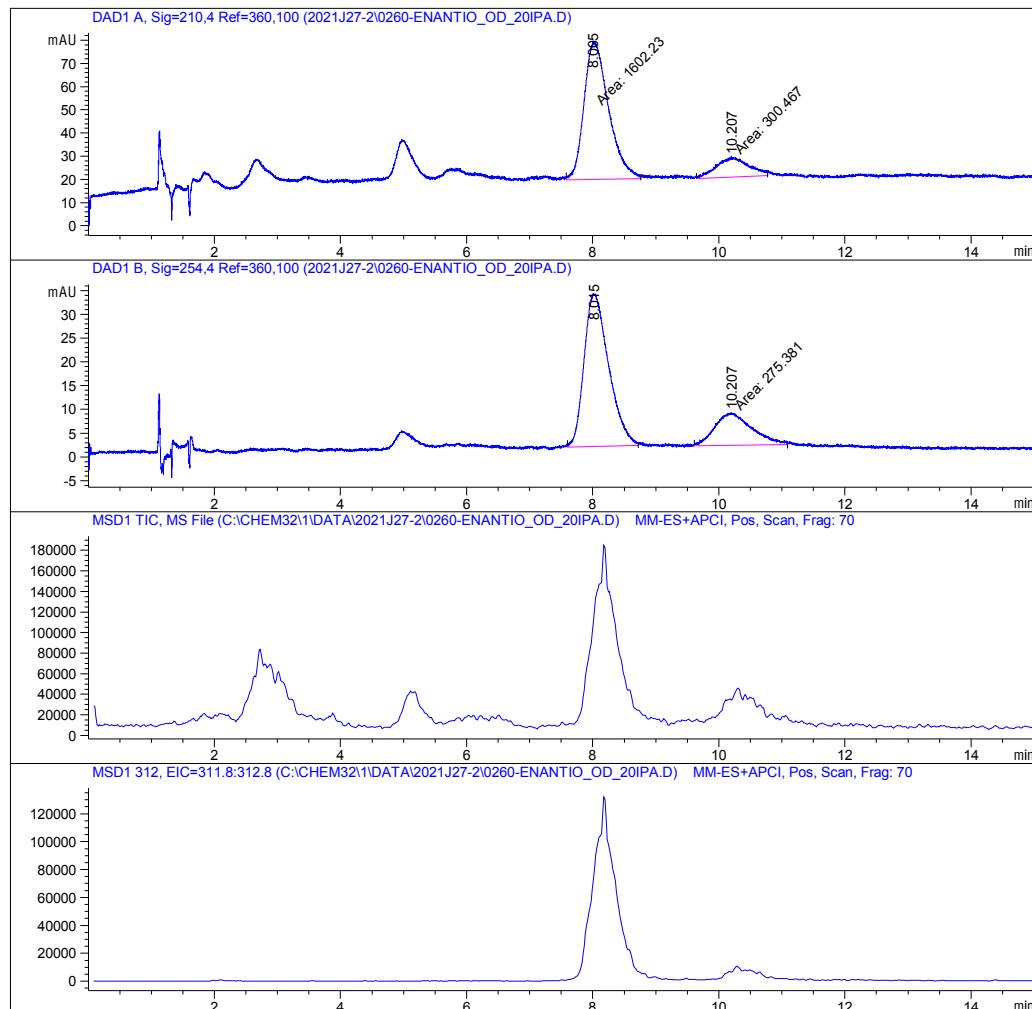
Totals : 594.74240 19.80307

Signal 3: MSD1 TIC, MS File

=====  
\*\*\* End of Report \*\*\*

Data File C:\CHEM32\1\DATA\2021J27-2\0260-ENANTIO\_OD\_20IPA.D  
Sample Name: 0260-enantio

Sample ID : 0260-enantio                          Operator : MCT  
Location : Vial 4                                  BPR Press : 150 bar  
Solvent : 3 (IPA), start @ 20%                Column : OD-H (4)  
Col Temp : 30deg C 30deg C                      Inj Vol : 15uL into 20uL loop



Data File C:\CHEM32\1\DATA\2021J27-2\0260-ENANTIO\_0D\_20IPA.D  
Sample Name: 0260-enantio

=====  
Area Percent Report  
=====

Sorted By : Signal  
Multiplier : 1.0000  
Dilution : 1.0000  
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: DAD1 A, Sig=210,4 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	8.005	MM	0.4498	1602.22888	59.36498	84.2084
2	10.207	MM	0.5930	300.46667	8.44421	15.7916

Totals : 1902.69556 67.80919

Signal 2: DAD1 B, Sig=254,4 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	8.015	BB	0.3250	870.06122	32.02175	75.9585
2	10.207	MM	0.6805	275.38092	6.74411	24.0415

Totals : 1145.44214 38.76586

Signal 3: MSD1 TIC, MS File

=====  
\*\*\* End of Report \*\*\*

## **ANNEXE C**

**Article : Common strategy for the synthesis of strychnos indole alkaloids.**

## Common Strategy for the Synthesis of Some Strychnos Indole Alkaloids

Gaetan Maertens, Elsa Deruer, Maxime Denis, and Sylvain Canesi\*



Cite This: *J. Org. Chem.* 2020, 85, 6098–6108



Read Online

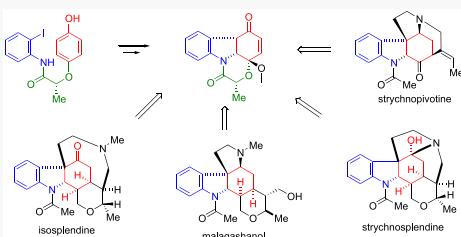
ACCESS |

Metrics & More

Article Recommendations

Supporting Information

**ABSTRACT:** Indole alkaloids are important natural compounds with interesting bio-activities that can be found in various species belonging to the Amaryllidaceae, Apocynaceae, or Strychnaceae families. Although these compounds have different connections, substituents, and functionalities, their main core can be produced via the formation of a common functionalized tetracyclic subunit, which is rapidly obtained by an oxidative de-aromatization process mediated by a hypervalent iodine reagent from an inexpensive phenol containing a lactate moiety as the chiral auxiliary. A subsequent stereoselective aza-Michael addition and an intramolecular Heck-type reaction lead to the formation of a common key intermediate. This approach provides a solid foundation for the further elaborations of several natural products. The asymmetric syntheses of (−)-strychnopivotine and the polycyclic main cores of (−)-strychnosplendine, (+)-isospplendine, and (+)-malagashanol, three other indole alkaloids, are reported.



### INTRODUCTION

Indole alkaloids are important natural compounds<sup>1</sup> with interesting bio-activities that can be found in different species belonging to the Amaryllidaceae, Apocynaceae, or Strychnaceae families.<sup>2</sup> Some examples include vindoline (1b),<sup>3</sup> the antitumoral agent vinblastine,<sup>4</sup> strychnopivotine (2),<sup>5</sup> strychnine (3),<sup>6</sup> aspidospermidine (4),<sup>7</sup> akuammicine (5),<sup>8</sup> strychnosplendine (6),<sup>9</sup> isospplendine (7),<sup>10</sup> and malagashanol (8),<sup>11a</sup> among many others. As shown in Figure 1, in addition to having a complex polycyclic core with several stereocenters, they all present different lateral functionalities.

Several complex polycyclic strychnos alkaloids, such as strychnine (3), have elicited important interest from the scientific community. Some others, however, such as strychnosplendine (6), isospplendine (7), malagashanol (8), and their derivatives, have received little attention from researchers. For example, malagashanol was isolated in 1999 from the stem bark of *Strychnos myrtoides*,<sup>11a</sup> and no total synthesis has been reported. However, a noteworthy total synthesis of a natural derivative named malagashanine containing a *trans*-pyrrolidine moiety<sup>11b</sup> has been recently described in the literature by Blakey and co-workers.<sup>11d</sup> It should also be noted that the synthesis of a similar structure, 16-*epi*-11-demethoxymyrtoidine, was reported by Tang and co-workers in 2016.<sup>11c</sup> Although strychnosplendine (6) and isospplendine (7) were isolated from *Strychnos splendens* in 1966<sup>9a</sup> and show important bio-activities against malaria, cancer, and different infections, no total syntheses of these two molecules have been reported in the literature to date. Another related architecture is strychnopivotine (2), a pentacyclic

alkaloid from the curan family, which was first isolated from the root bark of *Strychnos variabilis* by the Angenot group in 1980.<sup>5a</sup> Only two syntheses are described in the literature: first by Padwa and co-workers in 2008<sup>5b</sup> and, more recently, by our group in 2016.<sup>5c</sup> Lately, we have been interested in using hypervalent iodine reagents as useful tools in total synthesis.<sup>12</sup> In some cases, we have observed that these reagents produce a common highly functionalized intermediate leading to the synthesis of several alkaloids. Indeed, despite the fact that alkaloids from the same family have a similar main core, they also show diverse connections, substituents, and functionalities that may require different approaches to produce them independently. Being able to rapidly yield a common template that includes both the desired stereocenters and some key chemical functionalities that enable further elaboration thus appears to be a great asset in a multitarget total synthesis program. Herein, we present the application of this strategy for the rapid elaboration of the main cores of several natural products, including (−)-strychnosplendine, (+)-isospplendine, and (+)-malagashanol. We also describe the full story of our previous synthesis of (−)-strychnopivotine<sup>5c</sup> including weaknesses and improvements encountered, which allowed us to

Received: March 3, 2020

Published: March 31, 2020



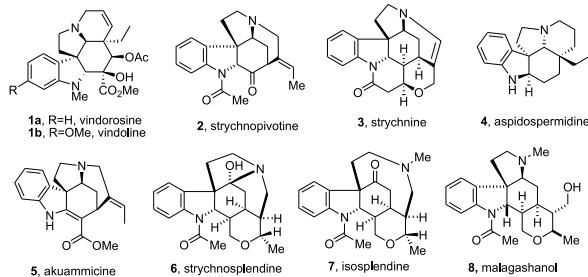


Figure 1. Some indole alkaloids.

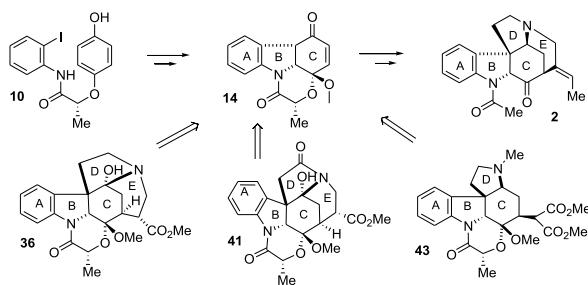
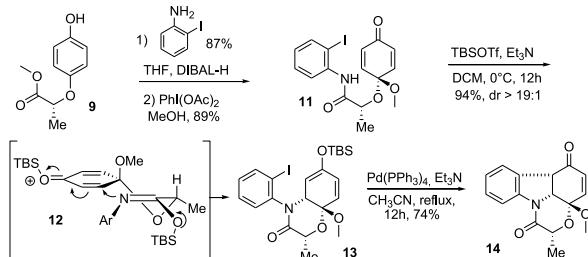


Figure 2. Advanced intermediates and total synthesis.

**Scheme 1. Common Main Core Formation**

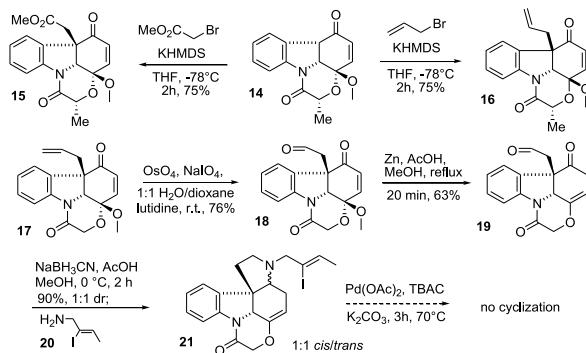
develop a common strategy applicable to different alkaloids. All of these syntheses start from the tetracyclic functionalized indoline 14, which is derived from the simple and inexpensive enantiopure phenol 10, Figure 2.

**RESULTS AND DISCUSSION**

Intermediate 14 represents an interesting scaffold offering a plethora of synthetic possibilities. This compound contains several unsaturated bonds and functionalities that can be further elaborated to produce complex advanced subunits. For example, every position of the six-membered ring could be selectively modified. In addition, key intermediate 14 was easily obtained from the known phenol 9,<sup>13</sup> containing a lactate derivative on its lateral chain. Furthermore, the indoline precursor was installed with the aluminum salt of 2-iodoaniline to generate the amide in 87% yield (Scheme 1). Subsequent activation with the hypervalent iodine reagent (diacetoxyiodo-

benzene or phenyliodine diacetate<sup>14</sup> under Kita's conditions<sup>15</sup> led to dienone 11 in 89% yield. At this stage, we developed a diastereoselective aza-Michael-enol ether tandem process promoted by *tert*-butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (TBSOTf) and triethylamine to produce enol ether 13. The lactic acid derivative was used as an inexpensive chiral auxiliary to govern the aza-Michael process and as a ketal protecting group for a second masked ketone that could be deprotected at the time of chiral auxiliary removal. TBS activation yielded an enol ether that was directly used as a Heck-type acceptor to produce the indoline moiety. Because of the presence of two rotamers, the mixture 13 was treated in the presence of palladium to generate the desired key enone 14 in 70% yield over two steps and with a diastereomeric excess of 90%.<sup>16</sup> We hypothesized that the stereoselectivity observed could be explained by the half-chair transition state 12, in which the methyl group was located equatorially to minimize steric

Scheme 2. Formation of Ring E, First Attempt



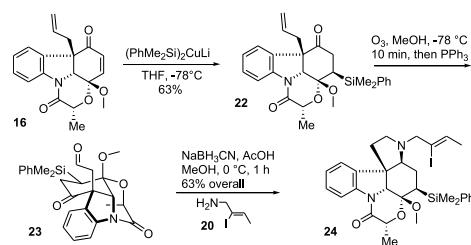
interactions, thus forcing a nitrogen attack on the side it was tethered. This method completes effective processes developed by prominent groups in the area of dienone desymmetrization leading to chiral cyclohexenones.<sup>17</sup>

Intermediate 14 represents the main core of several alkaloids, and further elaborations could lead to their syntheses. We started with the synthesis of (−)-strychnopivotine. A regio- and stereoselective alkylation of 14 delivered compounds 15 or 16 in good yield, thus efficiently producing the required quaternary carbon center present in the targets.<sup>18</sup> At this stage, it was necessary to prepare the molecule for the construction of the pyrrolidine ring. To this end, on an analogous 17 (prepared under the same conditions as 16), we applied Lemieux–Johnson conditions to transform the olefin into the corresponding aldehyde 18 in 76% yield. A further reductive isomerization using conditions recommended by the group of Wipf<sup>19</sup> led to the intermediate 19, containing two carbonyls, and an enol ether moiety that might allow closure of the final E ring by carbopalladation. However, when 19 was reacted with the primary amine 20<sup>20</sup> in the presence of NaBH<sub>3</sub>CN to produce the C ring, a 1:1 cis/trans mixture of diastereoisomers at the pyrrolidine junction was recovered. Furthermore, any attempts to produce the last ring of strychnopivotine from 21 by carbopalladation failed, Scheme 2.

Disappointed by the lack of stereoselectivity, we supposed that the presence of several  $sp^2$  centers at the enol ether ring junction 19 tended to rigidify and flatten the polycyclic structure, leading to loss of diastereoselectivity. To alleviate this effect and improve the diastereoselectivity, we added a hindered and removable functional group by a 1,4-addition onto enone 16. The presence of a bulky and removable silyl group at the equatorial position should force the molecule to adopt the desired chair conformation 23, in which the hydride must attack on the (Re)-face, directing the reductive amination and producing the required diastereoisomer 24. Therefore, enone 16 was treated with a silicon-based cuprate developed by Fleming *et al.*<sup>21</sup> to produce 22 in 63% yield as a unique diastereoisomer.<sup>16</sup> Subsequent ozonolysis led to 23, which was directly submitted to reductive amination conditions in the presence of amine 20 and NaBH<sub>3</sub>CN. Under these conditions, the desired diastereoisomer 24 was obtained as the sole stereoisomer<sup>16</sup> in 63% overall yield, Scheme 3.

To achieve the synthesis, we needed to remove the silyl subunit and the ketal moiety that served as both a protecting

Scheme 3. Selective cis-Pyrrolidine Formation

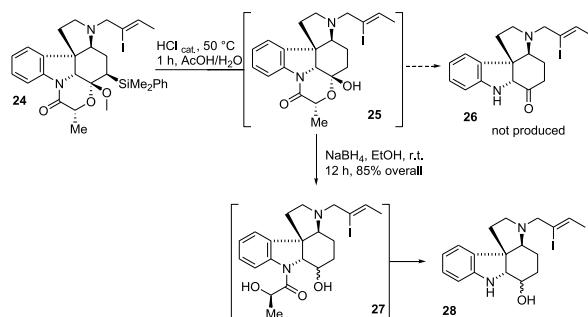


group and chiral auxiliary. To this end, we first envisaged a simple hydrolysis. However, mild treatment of 24 with aqueous hydrochloric acid led to hemiketal 25 with the desired loss of the silylated group. Using these conditions, we were not able to produce 26 and only degradation of intermediate 25 was observed. We supposed that the corresponding amino-ketone functionality in 26 was not stable under such acidic conditions. To overcome this issue, we decided to reduce hemiketal 25 into an alcohol with NaBH<sub>4</sub> in methanol. We were glad to see that the chiral auxiliary on 27 could be removed *in situ* by transesterification because of the presence of sodium methoxide, yielding a mixture of alcohols 28 in 85% overall yield, Scheme 4.

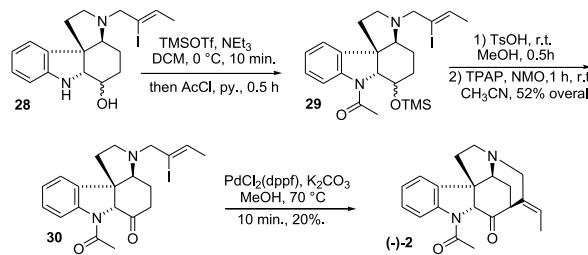
To conclude the synthesis, classical and robust transformations were used. Alcohol mixture 28 was protected with a trimethylsilyl group, acetamide 29 was produced, and deprotection under mild acidic conditions followed by Ley–Griffith oxidation<sup>22</sup> of the mixture of alcohols led to intermediate 30 in 52% overall yield. This compound appeared as a good final precursor for the synthesis of (−)-strychnopivotine (2). Indeed, the E ring was formed in the presence of PdCl<sub>2</sub>(dpff)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> under basic conditions.<sup>23</sup> A similar strategy was first developed by Padwa *et al.* during their synthesis.<sup>5b</sup> However, this last step led to the target with a low yield of 20%, Scheme 5.

Closure of the E ring appeared to be the weakness of our previous approach. Because we were interested in synthesizing other alkaloids containing similar architectures, we aimed to establish a more effective method. To this end, we slightly changed our strategy and decided that we could first produce

Scheme 4. Chiral Auxiliary Removal



Scheme 5. Total Synthesis of (-)-Strychnopivotide



Scheme 6. Formation of the E Ring by “3 + 3” Cycloaddition

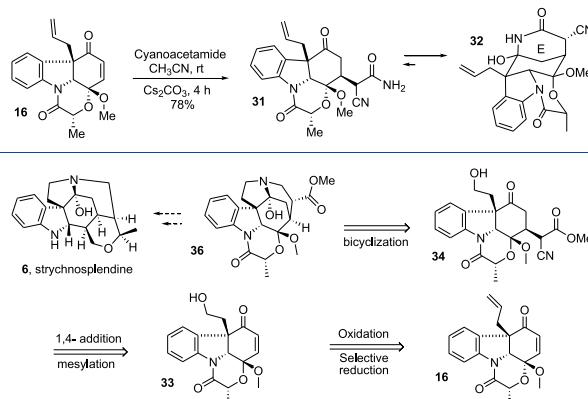
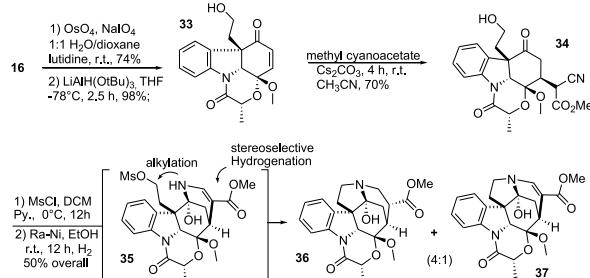


Figure 3. Retrosynthesis of (-)-strychnosplendine.

the C–C bond through a 1,4-addition using a malonate derivative as the Michael donor. The latter should contain an amide (or amine precursor) that would serve to perform a further C–N ring closure, leading to a hemi-aminal. This formal “3 + 3” cycloaddition would represent a one-step protocol to generate the desired E core of these alkaloids and would avoid introducing a removable silicon moiety. Therefore, enone 16 was treated with cyanoacetamide in the

presence of Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, leading to pentacycle 32 in 78% yield. The thermodynamic diastereoisomer<sup>16</sup> was mainly observed (13:1). Obviously, the 1,4-addition of cyanoacetamide led to a different chair conformation 32 than 23 (when a silyl group was added as the Michael donor on 16, Scheme 3). This difference could be explained by the fact that the equatorial tetrasubstituted silyl group in 23 forced a specific chair conformation. With a less bulky malonate derivative, the axial

Scheme 7. Formation of the Strychnosplendine Main Core



Scheme 8. Formation of the (+)-Isosplendine Main Core

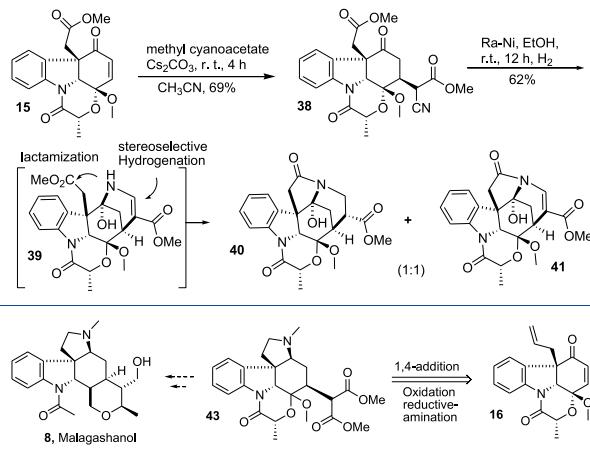


Figure 4. Retrosynthesis of the malagashanol main core.

position was observed and led to a different conformer. The axial position of the cyanoacetamide was the key to an efficient E ring closure to produce 32, Scheme 6.

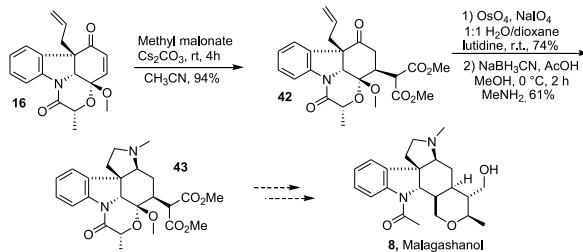
A similar reductive approach was applied to produce the main core of strychnosplendine 36. Starting from key intermediate 16, we envisaged a Michael addition with methyl cyanoacetate, an oxidative cleavage of the allyl group, a selective aldehyde reduction, and activation of its alcohol and reductive bicyclization to produce the advanced hexacyclic system of (−)-strychnosplendine, Figure 3.

Lemieux–Johnson oxidation of 16 followed by selective aldehyde reduction with LiAlH(O-t-Bu)<sub>3</sub> led to the formation of alcohol 33 in 72% yield over two steps. The 1,4-addition of methyl cyanoacetate occurred stereoselectively on the enone to produce 34 in 70% yield. Further mesylation transformed the alcohol into a leaving group. Then, hydrogenation with Raney nickel led to the desired main core of strychnosplendine 36 in 40% yield and its byproduct 37 in 10% yield over two steps. Two important features should be noted: first, reductive bicyclization occurred in one step to generate the main core of this alkaloid, and only one stereoisomer was obtained for 36. This stereoselectivity could also be explained via the formation

of a bowl-shaped enamine species 35, leading to the diastereoisomer 36 after hydrogenation. Supporting this hypothesis, a small amount of byproduct 37 was recovered. Most likely, the reduction of the enamine would occur before the mesylate displacement by S<sub>N</sub>2 to form 36. If S<sub>N</sub>2 would occur first, trisubstituted enamine 37 would be produced, and it was not reactive enough to be reduced into 36, Scheme 7.

A similar approach was used to produce the isosplendine main core 40 from ester 15. Indeed, we supposed that closure of the E ring via the formation of hemiaminal 39 would favor the synthesis of the lactam moiety. Starting from 15, we added methyl cyanoacetate to produce 38 in 69% yield. Subsequent treatment with Raney nickel led to the formation of 40 and 41 in a ratio of 1:1 and 62% yield. It should be noted that further treatment of 41 with Raney nickel did not lead to the formation of 40, suggesting that the electron-poor enamide was not sufficiently reactive to be reduced. Enamine 39 would be the reactive alkene to produce 40 stereoselectively before lactamization. Only a trace amount of its epimer was recovered (7%). Compounds 40 and 41 represent advanced intermediates of isosplendine (Scheme 8). A further reduction on the

Scheme 9. Formation of the (+)-Malagashanol Main Core



open form of the hemiaminal moiety followed by a selective N-alkylation could release the desired nine-membered ring.

Next, we turned our attention toward the malagashanol main core **44** using the same strategy developed for our synthesis of strychnopivotine and the main core of strychnosplendine. A retrosynthetic approach is presented in Figure 4.

Starting from key enone **16**, methyl malonate was added as the Michael donor to verify our approach and furnished **42** in 94% yield. Ultimately, a derivative of methyl acetoacetate could be used to develop a similar architecture as our target. Lemieux–Johnson oxidation produced the aldehyde in 74% yield. A subsequent reductive amination process with methylamine succeeded to produce the *cis*-pyrrolidine **43** in 61% yield. This advanced intermediate represents the malagashanol main core, Scheme 9.

## CONCLUSIONS

In conclusion, we have demonstrated the synthetic potential offered by the highly functionalized tetracyclic system **14**, which was easily obtained by the combination of a de-aromatization process and a tandem stereoselective Azamichael/Heck reaction. This intermediate has enabled the synthesis of the main cores of several complex alkaloids such as (−)-strychnosplendine (**6**), (+)-isospindline (**7**), and (+)-malagashanol (**8**). It also served as a key intermediate in the total synthesis of (−)-strychnopivotine (**2**). This strategy could be potentially used to synthesize different alkaloids belonging to the Amaryllidaceae, Apocynaceae, or Strychnaceae families.

## EXPERIMENTAL SECTION

Unless otherwise indicated, <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded at 300 and 75 MHz, respectively, in CDCl<sub>3</sub> solutions. Chemical shifts are reported in ppm on the  $\delta$  scale. Multiplicities are described as s (singlet); d (doublet); dd (doublet of doublets); ddd (doublet of doublets of doublets); t (triplet); q (quartet); quin (quintuplet); and m (multiplet), and further qualified as app (apparent), br (broad), and c (complex). Coupling constants, *J*, are reported in Hz. High-resolution mass spectroscopy (HRMS) spectra were measured in the electrospray (ESI) mode on a LC-MSD TOF mass analyzer.

(*R*)-2-(4-Hydroxyphenoxy)-N-(2-iodophenyl)propanamide (**10**). To a solution of 2-iodoaniline (1.7 g, 8.02 mmol, 2.8 equiv) in anhydrous tetrahydrofuran (THF) (13 mL) at 0 °C under an argon atmosphere was added dropwise DIBAL-H (1 M in hexane, 8.02 mL, 8.02 mmol, 2.8 equiv). The solution was stirred at 0 °C for 30 min, and a solution of methyl (*2R*)-2-(4-hydroxyphenoxy)-propanoate (561 mg, 2.86 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous THF (1.5 mL) was added dropwise. The resulting mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred for 12 h. A solution of aq. 1 N HCl (15 mL) was added, followed by EtOAc (15 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 10

mL). The combined organic layers were washed with a solution of sat. aq. NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification by silica gel chromatography (20:80 EtOAc/*n*-Hex) yielded 955 mg of **10** (87%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.90 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.02–6.58 (m, 4H), 4.71 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.67 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 171.6, 151.5, 150.4, 139.1, 137.3, 129.3, 126.6, 121.9, 117.1, 116.5, 90.3, 76.1, 18.9. HRMS (ESI) *m/z*: [M + K]<sup>+</sup> calcd for C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>INO<sub>4</sub>K, 421.9650; found, 421.9658. [α]<sub>D</sub> +11.0 (c 1.6 in CHCl<sub>3</sub>).

(*R*)-N-(2-Iodophenyl)-2-(1-methoxy-4-oxocyclohexa-2,5-dien-1-yl)propanamide (**11**). To a solution of **10** (106 mg, 0.279 mmol, 1.0 equiv) in methanol (2.8 mL) at 0 °C was added diisobutylene (117 mg, 0.363 mmol, 1.3 equiv). The mixture was stirred at 0 °C for 5 min, and acetone (3 mL) was added. The solution was filtered through a pad of silica (EtOAc), and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Purification by silica gel chromatography (20:80 EtOAc/*n*-Hex) afforded 102 mg of **11** (89%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.75 (s, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.37–7.28 (m, 1H), 6.93–6.76 (m, 2H), 6.38–6.25 (m, 2H), 4.57 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 1.54 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 184.7, 171.1, 142.4, 142.3, 139.0, 137.7, 130.7, 130.6, 129.3, 126.1, 121.0, 93.5, 89.2, 70.0, 51.5, 20.5. HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>INO<sub>4</sub>Na, 436.0016; found, 436.0004. [α]<sub>D</sub> +77.1 (c 1.0 in CHCl<sub>3</sub>).

(*R*,4*a**r*,8*a**S*)-6-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-(2-iodophenyl)-8*a*-methoxy-2-methyl-4,4*a*-dihydro-2*H*-benzo[*b*]-[1,4]oxazin-3(8*a**H*)-one (**13**). To a solution of **11** (1.82 g, 4.4 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous dichloromethane (DCM) (22 mL) at 0 °C under an argon atmosphere was added Et<sub>3</sub>N (2.45 mL, 17.6 mmol, 4.0 equiv) followed by TBSOTf (1.59 mL, 8.8 mmol, 2.0 equiv). The resulting mixture was allowed to gradually warm to room temperature and was stirred for 12 h. A solution of sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) was then added, and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with DCM (3 × 10 mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel chromatography (2:8 EtOAc/*n*-Hex) afforded 2.18 g of **13** (94%) as a mixture of diastereoisomers and atropoisomers.

(*R*,3*a**S*,3*a**'R*,6*a**S*)-3*a*-Methoxy-2-methyl-3*a*',6*a*-dihydro-[1,4]oxazino[2,3-*a*]carbazole-1,6(2*H*,3*H*)-dione (**14**). To a solution of **13** (2.18 g, 4.14 mmol, 1.0 equiv) in freshly distilled CH<sub>3</sub>CN (138 mL) at room temperature under an argon atmosphere was added Et<sub>3</sub>N (5.74 mL, 41.4 mmol, 10.0 equiv) followed by a solution of Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.02 M in THF, 41 mL, 0.827 mmol, 0.2 equiv). The resulting mixture was refluxed with a sand bath for 12 h and cooled to room temperature. Water (100 mL) and EtOAc (100 mL) were added, and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 50 mL), and the combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. The <sup>1</sup>H NMR of the crude compound showed a ratio of 1:26 of two diastereoisomers. Purification by silica gel chromatography (15:85 EtOAc/*n*-Hex)

afforded 884 mg of the major diastereoisomer **14** (74%). (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.03 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.50 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.29 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.09 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.86 (dd,  $J = 10.7, 2.1$  Hz, 1H), 6.15 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 4.76 (dd,  $J = 9.5, 2.0$  Hz, 1H), 4.47 (q,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 4.23 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 1.55 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  192.0, 169.3, 144.7, 141.0, 129.5, 129.4, 127.26, 126.0, 124.9, 115.4, 94.0, 68.9, 62.9, 50.0, 48.5, 14.6. HRMS (ESI)  $m/z$ : [M + H]<sup>+</sup> calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}_4$ , 286.1074; found, 286.1074.  $[\alpha]_D^{20} +46.7$  ( $c$  0.9 in  $\text{CHCl}_3$ ).

**Methyl 2-((2R,3aS,3a<sup>1</sup>R,6aS)-3a-Methoxy-2-methyl-1,6-dioxo-1,2,3a,3a<sup>1</sup>,6,6a-hexahydro-[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-6a-yl)acetate** (**15**). To a solution of **14** (28 mg, 0.098 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous THF (2 mL) at  $-78^\circ\text{C}$  under an argon atmosphere was added a solution of KHMDS (0.5 M in toluene, 0.23 mL, 0.12 mmol, 1.2 equiv). The solution was stirred at  $-78^\circ\text{C}$  for 30 min, and methyl 2-bromoacetate (0.040 mL, 0.42 mmol, 4.3 equiv) was then added. The resulting mixture was stirred at  $-78^\circ\text{C}$  for 1 h and at  $0^\circ\text{C}$  for further 30 min [monitored by thin-layer chromatography (TLC)]. A solution of sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (4 mL) was added, followed by EtOAc (4 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc ( $3 \times 4$  mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (15:85 EtOAc/n-Hex) to afford 30 mg of **15** as yellow foam with 86% yield.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.03 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.35–7.28 (m, 1H), 7.07 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.81 (dd,  $J = 10.6, 2.1$  Hz, 1H), 6.14 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.48 (q,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 3.73 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.22 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 1.53 (m, 3H under  $\text{H}_2\text{O}$  peak).  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  192.6, 170.1, 169.2, 144.2, 141.0, 130.0, 129.9, 129.1, 125.0, 124.9, 115.4, 94.6, 68.9, 67.3, 54.3, 51.9, 50.1, 42.3, 14.6. HRMS (ESI)  $m/z$ : [M + H]<sup>+</sup> calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_6$ , 358.1285; found, 358.1286.  $[\alpha]_D^{20} +29.3$  ( $c$  2.8 in  $\text{CHCl}_3$ ).

**(2R,3aS,3a<sup>1</sup>R,6aS)-6a-Allyl-3a-methoxy-2-methyl-3a<sup>1</sup>,6a-dihydro-[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazole-1,6(2H,3aH)-dione** (**16**). To a solution of **14** (884 mg, 3.1 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous THF (56 mL) at  $-78^\circ\text{C}$  under an argon atmosphere was added a solution of KHMDS (0.5 M in toluene, 10.54 mL, 5.27 mmol, 1.7 equiv). The solution was stirred at  $-78^\circ\text{C}$  for 30 min, and allyl bromide (1.14 mL, 13.3 mmol, 4.3 equiv) was then added. The resulting mixture was stirred at  $-78^\circ\text{C}$  for 1 h and at  $0^\circ\text{C}$  for further 30 min. A solution of sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 mL) was added, followed by EtOAc (30 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc ( $3 \times 20$  mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification by silica gel chromatography (15:85 EtOAc/n-Hex) afforded 756 mg of **16** (75%) as a crystalline solid.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.00 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.30–7.22 (m, 1H), 7.09 (td,  $J = 7.5, 0.9$  Hz, 1H), 6.80 (dd,  $J = 10.6, 2.1$  Hz, 1H), 6.09 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 5.56–5.40 (m, 1H), 5.13 (m, 2H), 4.55 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 4.46 (q,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.06 (dd,  $J = 14.1, 5.3$  Hz, 1H), 2.70 (dd,  $J = 14.1, 9.1$  Hz, 1H), 1.52 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  194.2, 169.5, 144.0, 141.1, 132.7, 130.2, 129.6, 129.1, 125.0, 125.5, 115.3, 94.6, 68.8, 66.0, 56.3, 49.9, 41.8, 14.6. HRMS (ESI)  $m/z$ : [M + Na]<sup>+</sup> calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{Na}$ , 348.1206; found, 348.1213.  $[\alpha]_D^{20} +62$  ( $c$  0.69 in  $\text{CHCl}_3$ ).

**2-(3a-Methoxy-1,6-dioxo-1,2,3a,3a<sup>1</sup>,6,6a-hexahydro-[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-6a-yl)acetaldehyde** (**18**). To a solution of the analogue of **16** (78 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) in a mixture of 3:1 1,4-dioxane/ $\text{H}_2\text{O}$  (2.5 mL) were added 2,6-lutidine (0.06 mL, 0.5 mmol, 2 equiv),  $\text{NaIO}_4$  (214 mg, 1.0 mmol, 4 equiv), and  $\text{OsO}_4$  (4% in  $\text{H}_2\text{O}$ , 0.032 mL, 0.005 mmol, 0.02 equiv), successively. The resulting solution was stirred at room temperature for 2 h, and a solution of sat. aq.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (5 mL) was added, followed by DCM (5 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with DCM ( $3 \times 5$  mL). The combined organic layers were washed with water (10 mL) and sat. aq. NaCl (10 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification by

silica gel chromatography (4:6 EtOAc/n-Hex) afforded 59 mg of the aldehyde **18** (76%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.60 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.98 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.47–7.15 (m, 2H), 7.08 (td,  $J = 7.6, 1.0$  Hz, 1H), 6.89 (dd,  $J = 10.6, 2.2$  Hz, 1H), 6.36–6.11 (m, 1H), 4.53 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 4.38 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 4.20 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.27 (t,  $J = 1.8$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  198.4, 192.6, 166.3, 144.6, 140.7, 130.6, 129.9, 129.4, 125.4, 124.5, 115.9, 94.4, 67.2, 64.4, S3.7, 50.6, 50.3. HRMS (ESI)  $m/z$ : [M + H]<sup>+</sup> calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}_5$ , 314.1023; found, 314.1029.

**2-(1,6-Dioxo-1,2,3a<sup>1</sup>,5,6,6a-hexahydro-[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-6a-yl)acetaldehyde** (**19**). To a solution of **18** (58 mg, 0.185 mmol, 1.0 equiv) in methanol (9.25 mL) were added zinc (117 mg, 1.85 mmol, 10 equiv) and acetic acid (0.16 mL, 2.78 mmol, 15 equiv). The resulting suspension was stirred at reflux with a sand bath for 1 h and then allowed to cool to room temperature. The solids were removed by filtration on celite, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulting crude mixture was taken in EtOAc (10 mL) and washed with water (10 mL). The organic layer was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification by silica gel chromatography (2:3 EtOAc/n-Hex) afforded 33 mg of **19** (63%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.66 (s, 1H), 8.02 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.48–7.25 (m, 2H), 7.20–7.04 (m, 1H), 5.15 (t,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.63 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 4.45 (d,  $J = 14.6$  Hz, 1H), 3.36–3.25 (m, 1H), 3.05–2.93 (m, 2H).  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  204.1, 199.2, 165.6, 143.7, 140.0, 130.1, 129.5, 125.3, 124.3, 116.0, 95.5, 68.2, 62.8, 57.0, 54.6, 35.5. HRMS (ESI)  $m/z$ : [M + H]<sup>+</sup> calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NO}_4$ , 284.0924; found, 284.0916.

**(Z)-3-(2-iodobut-2-en-1-yl)-2,3a,4,5a<sup>1</sup>,7-hexahydro-[1,4]-oxazino[4,3,2-lm]pyrrolo[2,3-d]carbazol-8(1H)-one** (**21**). To a solution of **19** (20 mg, 0.0711 mmol, 1 equiv) in MeOH (0.71 mL) at  $0^\circ\text{C}$  were added successively the amine **20** (18 mg, 0.092 mmol, 1.3 equiv), AcOH (0.01 mL), and  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (15 mg, 0.242 mmol, 3.4 equiv). The resulting mixture was stirred at  $0^\circ\text{C}$  for 30 min and at room temperature for 1 h. A solution of sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  was carefully added, followed by  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 2$  mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification by silica gel chromatography (10:90 EtOAc/n-Hex) afforded 28 mg (90%) of **21** as a 1:1 inseparable diastereomeric mixture.

**(2R,3aR,3a<sup>1</sup>R,4R,6aS)-6a-Allyl-4-(dimethyl(phenyl)silyl)-3a-methoxy-2-methyl-3a<sup>1</sup>,4,5,6a-tetrahydro-[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazole-1,6(2H,3aH)-dione** (**22**). To a solution of **16** (99 mg, 0.304 mmol, 1 equiv) in THF (0.6 mL) at  $-78^\circ\text{C}$  under an argon atmosphere was added ( $\text{PhMe}_2\text{Si}_2\text{CuLiLiCl}$  (0.125 M in THF, 5.1 mL, 0.638 mmol, 2.1 equiv). The resulting mixture was stirred at  $-78^\circ\text{C}$  for 1 h, and a sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (10 mL) was added, followed by EtOAc (5 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc ( $3 \times 5$  mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification by silica gel chromatography (5:95 EtOAc/n-Hex, then 100%  $\text{CHCl}_3$ ) afforded 94 mg of **22** (63%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.05 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.44–7.39 (m, 2H), 7.33–7.28 (m, 5H), 7.10 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.18–5.06 (m, 2H), 4.51 (s, 1H), 4.37 (q,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.05 (dd,  $J = 14.3, 4.8$  Hz, 1H), 2.54 (dd,  $J = 14.3, 9.5$  Hz, 1H), 2.28 (m, 2H), 2.09 (dd,  $J = 11.4, 4.6$  Hz, 1H), 1.52 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.35 (s, 3H), 0.16 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  207.7, 170.0, 141.0, 137.9, 134.0, 133.0, 129.8, 129.5, 129.3, 127.8, 125.2, 124.9, 120.5, 115.7, 101.5, 69.4, 68.5, 58.2, 49.0, 40.3, 35.7, 32.5, 14.5, -1.3, -3.5. HRMS (ESI)  $m/z$ : [M + H]<sup>+</sup> calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{Si}$ , 462.2095; found, 462.2096.  $[\alpha]_D^{20} +109$  ( $c$  0.3 in  $\text{CHCl}_3$ ).

**(3aS,5R,5aR,5a<sup>1</sup>R,7R,13bR)-5-(Dimethyl(phenyl)silyl)-3-((Z)-2-iodobut-2-en-1-yl)-5-a-methoxy-7-methyl-2,3,3a,4,5,5a<sup>1</sup>,7-octahydro-[1,4]oxazino[4,3,2-lm]pyrrolo[2,3-d]carbazol-8(1H)-one** (**24**). A solution of **22** (88 mg, 0.191

mmol, 1 equiv) in MeOH (6 mL) at  $-78^{\circ}\text{C}$  was bubbled with O<sub>2</sub> for 2 min. The resulting solution was then bubbled with argon for 5 min and allowed to warm to  $0^{\circ}\text{C}$ . PPh<sub>3</sub> (100 mg, 0.381 mmol, 2 equiv) was then added, and the mixture was stirred at  $0^{\circ}\text{C}$  for 30 min and at room temperature for 5 min. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in MeOH (1.9 mL) at  $0^{\circ}\text{C}$ , and the amine **20** (57 mg, 0.289 mmol, 1.5 equiv), AcOH (0.05 mL), and NaBH<sub>4</sub>CN (41 mg, 0.649 mmol, 3.4 equiv) were added successively. The resulting mixture was stirred at  $0^{\circ}\text{C}$  for 1 h and at room temperature for 15 min. A solution of sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) was added, followed by CHCl<sub>3</sub>. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with CHCl<sub>3</sub> ( $3 \times 5$  mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification by silica gel chromatography (5:95 EtOAc/n-Hex) afforded 76 mg of **24** (63%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.06 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.56–7.49 (m, 2H), 7.31 (m, 4H), 7.22 (td,  $J = 7.9, 1.0$  Hz, 1H), 7.09 (td,  $J = 7.5, 0.8$  Hz, 1H), 5.81 (q,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 4.30 (q,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.15 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 3.03 (td,  $J = 8.5, 2.2$  Hz, 1H), 2.82 (d,  $J = 13.6$  Hz, 1H), 2.53 (dd,  $J = 16.9, 9.1$  Hz, 1H), 2.43 (dd,  $J = 5.9, 2.4$  Hz, 1H), 2.36 (dd,  $J = 10.9, 3.7$  Hz, 1H), 2.31–2.12 (m, 2H), 1.80 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.53 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.50–1.24 (m, 2H), 0.40 (s, 3H), 0.27 (s, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  170.9, 140.0, 139.7, 139.1, 134.1, 131.3, 128.7, 128.1, 127.7, 124.6, 123.8, 115.3, 109.0, 102.4, 70.3, 68.6, 67.8, 64.0, 52.84, 51.5, 49.2, 38.6, 25.5, 21.8, 21.6, 14.5, 0.0, –2.9. LRMS (ESI)  $m/z$ : [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si, 629; found, 629.  $[\alpha]_D^{20}$  +24.0 (0.6 in CHCl<sub>3</sub>).

(*3aS,6aR,11bS*)-*3*-(*Z*)-2-iodobut-2-en-1-yl)-2,3,4,5,6a,7-octahydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]carbazol-6-ol (**28**). To a solution of **24** (50 mg, 0.080 mmol, 1.0 equiv) in 1:1 AcOH/H<sub>2</sub>O (0.8 mL) was added conc. aq. HCl (0.01 mL). The resulting solution was stirred at  $50^{\circ}\text{C}$  with a sand bath for 2 h and then allowed to cool to room temperature. A solution of sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) was added carefully, followed by CHCl<sub>3</sub> (3 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with CHCl<sub>3</sub> ( $3 \times 3$  mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was diluted in ethanol (0.8 mL) and cooled to  $0^{\circ}\text{C}$ . NaBH<sub>4</sub> (30 mg, 0.8 mmol, 10 equiv) was then added, and the resulting suspension was allowed to warm to room temperature and stirred at this temperature for 6 h. After completion, a solution of sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) was added, followed by CHCl<sub>3</sub> (3 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with CHCl<sub>3</sub> ( $3 \times 3$  mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification by silica gel chromatography (2:8 EtOAc/n-Hex) afforded 28 mg (85%) of alcohols **28** as mixture epimers. HRMS (ESI)  $m/z$ : [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>IN<sub>2</sub>O, 411.0928; found, 411.0928. (The <sup>1</sup>H NMR spectra is given for information).

(*3aS,6aR,11bR*)-7-Acetyl-3-(*Z*)-2-iodobut-2-en-1-yl)-2,3,4,5,6a,7-hexahydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]carbazol-6(2*H*)-one (**30**). To a solution of **28** (49 mg, 0.119 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous DCM (1.2 mL) at  $0^{\circ}\text{C}$  under an argon atmosphere were added successively Et<sub>3</sub>N (0.594 mmol, 5 equiv) and TMSOTf (0.237 mmol, 2 equiv). The resulting solution was stirred at  $0^{\circ}\text{C}$  for 10 min, and a solution of sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (3 mL) was added, followed by DCM (3 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with DCM ( $3 \times 3$  mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was diluted in anhydrous DCM (1.2 mL) under an argon atmosphere and cooled to  $0^{\circ}\text{C}$ . Pyridine (0.594 mmol, 5 equiv) was added, followed by AcCl (0.237 mmol, 2 equiv). The resulting mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 1 h. The solution was diluted with DCM (3 mL), and a solution of sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (3 mL) was added. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with DCM ( $3 \times 3$  mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure.

The crude mixture of protected alcohols was dissolved in methanol (1.2 mL) at room temperature, and TsOH·H<sub>2</sub>O (10 mg) was added. The resulting solution was stirred at room temperature for 30 min, and a solution of sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (3 mL) was added, followed by DCM (3 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with DCM ( $3 \times 3$  mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was taken in MeCN (1.2 mL), and NMO (28 mg, 0.237 mmol, 2 equiv) and tetrapropylammonium perruthenate (13 mg, 0.036 mmol, 30 mol %) were added successively. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h and filtered over celite (EtOAc) to remove solids and concentrated under reduced pressure. Purification by silica gel chromatography (1:9 EtOAc/n-Hex) afforded 28 mg of **30** (52%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.23 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 7.34–7.16 (m, 1H), 7.11–6.99 (m, 2H), 5.94 (q,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.76 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H), 3.42–3.10 (m, 4H), 2.55 (td,  $J = 10.3, 4.7$  Hz, 1H), 2.34–2.09 (m, SH), 1.92–1.66 (m, 6H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  206.7, 170.2, 142.9, 133.3, 132.2, 128.8, 124.3, 121.2, 117.9, 109.0, 74.5, 65.5, 62.5, 59.1, 50.1, 38.5, 38.4, 34.1, 24.1, 23.8, 21.8. HRMS (ESI)  $m/z$ : [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 451.0877; found, 451.0888.  $[\alpha]_D^{20}$  +36 (c 0.2 in CHCl<sub>3</sub>).

(–)-Strichnopinotivone-**2**. A solution of **30** (15 mg, 0.033 mmol, 1.0 equiv), PdCl<sub>2</sub>(dpdpf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mg, 0.0033 mmol, 0.10 equiv), and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (18 mg, 0.133 mmol, 4.0 equiv) in MeOH (1.3 mL) was degassed with argon for 5 min and then heated at  $70^{\circ}\text{C}$  with a sand bath for 30 min. The solution was then allowed to cool to room temperature, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was taken in EtOAc and filtered over celite to remove solids. The filtrate was then concentrated to dryness under reduced pressure. Purification by silica gel chromatography afforded 2 mg of (–)-strichnopinotivone-**2** (20%), identical to the literature. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN):  $\delta$  8.16 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.33–7.14 (m, 2H), 7.08 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 5.65 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.94 (bs, 1H), 3.85 (dd,  $J = 15.3, 0.9$  Hz, 1H), 3.46 (bs, 1H), 3.31 (dd,  $J = 10.2, 7.7$  Hz, 1H), 3.10–2.96 (m, 1H), 2.89 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 2.58 (dt,  $J = 14.9, 3.8$  Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.90–1.75 (m, 1H), 1.59 (m,  $J = 17.5, 7.8$  Hz, SH). HRMS (ESI)  $m/z$ : [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 323.1754; found, 323.1761.  $[\alpha]_D^{20}$  –19.6 (c 0.15 in CHCl<sub>3</sub>).

2-((2*R*,3*aS*,3*a*<sup>1</sup>*R*,6*aS*)-3*a*-Methoxy-2-methyl-1,6-dioxo-2,3,3*a*,5,6*a*-hexahydro-[1,4]oxazino[2,3-*j*]carbazol-6*a*-yl)acetaldehyde (**16bis**). To a solution of **16** (64 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv) in a mixture of 3:1 1,4-dioxane/H<sub>2</sub>O (3.4 mL) were added 2,6-lutidine (0.05 mL, 0.40 mmol, 2 equiv), NaIO<sub>4</sub> (171 mg, 0.80 mmol, 4 equiv), and OsO<sub>4</sub> (4% in H<sub>2</sub>O, 0.025 mL, 0.004 mmol, 0.02 equiv), successively. The resulting solution was stirred at  $0^{\circ}\text{C}$  for 2 h (monitored by TLC), and a solution of sat. aq. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (4 mL) was added, followed by EtOAc (4 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc ( $3 \times 4$  mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl (10 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification by silica gel chromatography (20:80 EtOAc/n-Hex) afforded 48 mg of the aldehyde **16bis** as white foam (74% yield). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9.63 (s, 1H), 8.04 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.30 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.09 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.85 (dd,  $J = 10.6, 2.1$  Hz, 1H), 6.17 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.45 (q,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.39–3.20 (m, 2H), 1.58–1.50 (m, 3H under H<sub>2</sub>O peak). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  198.7, 192.7, 169.1, 145.0, 141.1, 130.2, 129.5, 129.1, 125.2, 124.6, 115.6, 94.6, 69.1, 67.9, 53.7, 51.7, 50.1, 14.6. HRMS (ESI)  $m/z$ : [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>, 328.1179; found, 328.1181.  $[\alpha]_D^{20}$  +60.7 (2.4 in CHCl<sub>3</sub>).

(*1R,4S,5S,5aS,5a*<sup>1</sup>*R,7R,12bS*)-12*b*-Allyl-1-hydroxy-5*a*-methoxy-7-methyl-3,8-dioxo-1,2,3,4,5,5*a*,5*a*<sup>1</sup>,7,8,12*b*-decahydro-6*oxa*-2,8*α*-diaza-1,5-methanocycloocta-[*i*[*k*]fluorene-4-carbonitrile (**32**). To a solution of **16** (10 mg, 0.03 mmol, 1 equiv) in CH<sub>3</sub>CN (1 mL) under an argon atmosphere were added successively cyanoacetamide (7.75 mg, 0.092 mmol, 3 equiv) and Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20.1 mg, 0.06 mmol, 2 equiv). The resulting mixture was stirred at room

temperature for 2 h (monitored by TLC). A solution of sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl (4 mL) was added, followed by EtOAc (4 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 4 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (4:6 EtOAc/n-Hex) to afford 9.6 mg of 32 as a colorless oil in 78% yield. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, chloroform-*d*): δ 7.99 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.36–7.30 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.39 (tdt, *J* = 17.1, 9.7, 4.6 Hz, 1H), 5.21–4.95 (m, 3H), 4.35 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.30 (s, 1H), 3.23 (dd, *J* = 14.3, 4.6 Hz, OH), 2.99 (s, 1H), 2.59 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 2.48 (dd, *J* = 14.3, 9.6 Hz, 1H), 2.01 (dd, *J* = 14.1, 3.3 Hz, 1H), 1.51 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.2, 160.9, 144.6, 141.6, 134.0, 129.9, 129.8, 125.0, 120.4, 115.8, 98.0, 83.5, 69.3, 65.4, 54.9, 48.6, 36.7, 35.5, 34.4, 29.7, 28.4, 14.4. LRMS (ESI) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 408; found, 408. [α]<sub>D</sub> -109.6 (c 0.25 in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**(2*R*,3*aS*,3*a1R*,6*aS*)-6*a*-(2-Hydroxyethyl)-3*a*-methoxy-2-methyl-3*a*',6*a*'-dihydro-[1,4]oxazino[2,3,4-*j*]carbazole-1,*6*-(2*H*,3*aH*)-dione (33).** To a solution of aldehyde 16-bis (85 mg, 0.26 mmol, 1 equiv) in THF (2.6 mL) at 0 °C under an argon atmosphere was added LiAlH(O-tBu)<sub>3</sub> (1 M in THF, 0.29 mL, 0.29 mmol, 1.1 equiv). The resulting mixture was stirred at 0 °C for 2 h (monitored by TLC), and a sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl solution (4 mL) was added, followed by EtOAc (4 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 4 mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification by silica gel chromatography (1:1 EtOAc/n-Hex) afforded 84 mg of 33 (98% yield) as white foam. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.08 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 10.6, 2.1 Hz, 1H), 6.14 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.86 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.48 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.76 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.90–2.73 (m, 1H), 2.48 (br, 1H), 2.05–2.14 (m, 1H), 1.55 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 194.1, 169.1, 143.5, 140.3, 131.4, 129.8, 129.6, 125.0, 115.3, 94.8, 68.8, 66.9, 59.1, 55.8, 50.0, 41.9, 14.4. HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>5</sub>, 330.1336; found, 330.1337. [α]<sub>D</sub> +65.5 (c 0.9 in CHCl<sub>3</sub>).

**(S)-Methyl 2-Cyano-2-((2*R*,3*aS*,3*a1R*,4*S*,6*aS*)-6*a*-(2-hydroxyethyl)-3*a*-methoxy-2-methyl-1,6-dioxo-1,2,3*a*,3*a'*,4,5,6,6*a*-octahydro-[1,4]oxazino[2,3,4-*j*]carbazol-4-yl)acetate (34).** To a solution of 33 (62 mg, 0.19 mmol, 1 equiv) in CH<sub>3</sub>CN (6.2 mL) were added successively methyl cyanoacetate (0.050 mL, 0.57 mmol, 3 equiv) and Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (123 mg, 0.38 mmol, 2 equiv). The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h (monitored by TLC). A solution of sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl (4 mL) was added, followed by EtOAc (8 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 8 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification by silica gel chromatography (2:3 EtOAc/n-Hex) afforded 57 mg of 34 as a yellow oil (70% yield). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.12 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.16 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.36–4.17 (m, 3H), 4.13–4.00 (m, 1H), 3.79 (s + m, 4H), 3.44–3.30 (m, 4H), 2.71–2.58 (m, 1H), 2.54–2.42 (m, 1H), 2.26 (dd, *J* = 14.4, 7.0 Hz, 1H), 2.04 (dd, *J* = 14.4, 9.0 Hz, 1H), 1.46 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 169.9, 166.9, 140.9, 131.4, 129.9, 125.0, 124.9, 116.1, 115.9, 102.5, 98.8, 70.0, 68.7, 64.3, 55.8, 53.6, 48.8, 39.2, 38.5, 38.3, 32.2, 14.2. HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>, 429.1656; found, 429.1661. [α]<sub>D</sub> +40.5 (c 1.4 in CHCl<sub>3</sub>).

**(3*aR*,5*s*,5*aS*,5*a1R*,7*R*,13*bS*,14*R*)-Methyl 3*a*-Hydroxy-5*a*-methoxy-7-methyl-8-oxo-2,3*a*,4,5,5*a*',8,9-octahydro-1*H*-5,3-ethano[1,4]oxazino[4,3,2-*lm*]pyrrolol[2,3-*d*]carbazole-14-carboxylate (36).** To a solution of 34 (15 mg, 0.035 mmol, 1 equiv) in pyridine (0.8 mL) at 0 °C were added successively methanesulfonyl chloride (0.003 mL, 0.042 mmol, 1.2 equiv) and 4-dimethylaminopyridine (0.09 mg, 0.0007 mmol, 2% cat.). The resulting mixture was stirred at room temperature for 4 h (monitored by TLC). A solution of 1 M HCl (1 mL) was added, followed by EtOAc (3 mL). The

layers were separated, and the organic layer was treated with CuSO<sub>4</sub>·SH<sub>2</sub>O (3 × 1 mL) to eliminate pyridine. The organic layer was washed with sat. NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. Rapid purification by silica gel chromatography (1:1 EtOAc/n-Hex) afforded 12 mg of mesylate 34-bis as a yellow oil. The mixture was rapidly involved into the next transformation to produce 36. To a solution of mesylate 34-bis (9 mg, 0.0178 mmol, 1 equiv) in ethanol (1 mL) was added a small amount of Ni/Raney under hydrogen. The mixture was stirred for 12 h at room temperature, and the reaction was followed by TLC. After completion, the mixture was filtered through oate and concentrated under vacuum. The residue was purified by silica gel chromatography with (80/19/1 EtOAc/n-Hex/Et<sub>3</sub>N) to afford 4.3 mg of 36 as a yellow oil in 40% yield over two steps from 34 and 10% of byproduct 37 (1.1 mg). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, acetone): δ 8.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.15 (td, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.30 (q, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.11 (q, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.02 (td, *J* = 10.2, 3.9 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.36 (s + m, 4H), 2.63–2.53 (m, 3H), 2.51–2.36 (m, 3H), 2.18 (dd, *J* = 12.9, 3.6 Hz, 1H), 1.57 (dd, *J* = 12.9, 3.9 Hz, 1H), 1.33 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, acetone): δ 172.8, 169.9, 142.4, 135.2, 129.3, 125.3, 125.2, 115.8, 101.6, 92.1, 69.2, 68.2, 62.4, 55.6, 51.1, 48.4, 42.3, 41.5, 41.4, 37.8, 32.7, 14.5. HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>, 415.1870; found, 415.1864. [α]<sub>D</sub> +6.7 (c 0.25 in EtOAc).

**Methyl 2-Cyano-2-((2*R*,3*aS*,3*a1R*,6*aS*)-3*a*-methoxy-6*a*-2-methoxy-2-oxoethyl)-2-methyl-1,6-dioxo-1,2,3*a*,3*a'*,4,5,6,6*a*-octahydro-[1,4]oxazino[2,3,4-*j*]carbazol-4-yl)acetate (38).** To a solution of 15 (24 mg, 0.067 mmol, 1 equiv) in CH<sub>3</sub>CN (2.3 mL) were added successively methyl cyanoacetate (0.018 mL, 0.20 mmol, 3 equiv) and Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (44 mg, 0.13 mmol, 2 equiv). The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h (monitored by TLC). A solution of sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl (2 mL) was added, followed by EtOAc (4 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 4 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (2.8 EtOAc/n-Hex) to afford 21 mg of 38 as white foam in 69% yield. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.39–7.30 (m, 2H), 7.11 (t, *J* = 7.2, Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.41 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.57–3.50 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.34 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 2.94 (s, 1H), 2.92–2.80 (m, 1H), 2.73–2.63 (m, 1H), 1.53 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 203.4, 169.9, 169.1, 165.5, 140.0, 130.6, 128.7, 125.4, 124.6, 116.0, 114.4, 98.2, 69.8, 69.2, 56.4, 54.0, 52.2, 49.3, 43.5, 40.2, 38.6, 38.3, 14.2. HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>, 457.1605; found, 457.1599. [α]<sub>D</sub> +158.3 (c 2 in CHCl<sub>3</sub>).

**(5*S*)-Methyl 2-Cyano-2-((2*R*,3*aS*,3*a1R*,4*S*,6*aS*)-6*a*-(2-hydroxyethyl)-3*a*-methoxy-2-methyl-1,6-dioxo-1,2,3*a*,3*a'*,4,5,6,6*a*-octahydro-[1,4]oxazino[2,3,4-*j*]carbazol-4-yl)acetate (38).** To a solution of 38 (19 mg, 0.042 mmol, 1 equiv) in ethanol (1 mL) was added a small amount of Ni/Raney under hydrogen. The mixture was stirred for 12 h at room temperature, and the reaction was followed by TLC. After completion, the mixture was filtered through oate and concentrated under vacuum. The residue was purified by silica gel chromatography (7:3 EtOAc/n-Hex) to afford 6.8 mg of a pair of diastereoisomers 40 in 38% yield and 5.6 mg of a byproduct 41 as a colorless oil in 31% yield. 40a was obtained as a colorless oil, 5.6 mg, 31% yield; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.44–7.37 (m, 1H), 7.22–7.17 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.24 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.44–3.38 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.19 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 2.93 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J* = 12.1, 5.2 Hz, 1H), 2.76–2.66 (m, 1H), 2.51 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.25 (dd, *J* = 13.0, 3.3 Hz, 1H), 2.03 (dd, *J* = 13.0, 3.8 Hz, 1H), 1.43 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 171.7, 171.5, 169.2, 141.2, 130.6, 130.2, 125.6, 123.1, 116.5, 100.5, 94.3, 67.9, 67.8, 54.0, 51.6, 48.6, 43.9, 40.8, 40.3, 36.7, 32.9, 14.2. HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>, 429.1661; found,

429.1656.  $[\alpha]_D^{25} +65.2$  ( $c$  0.36 in  $\text{CHCl}_3$ ). (See the Supporting Information part for further information).

**(6S,6aS,6a<sup>1</sup>R,8R,13bS,E)-Methyl 6a-Methoxy-8-methyl-2,9,14-trioxa-1,2,3,6,6a<sup>1</sup>S,8,9-octahydro-7-oxa-3,9a-diazab-6,13b-ethanocyclonona[jk]fluorene-5-carboxylate (41).**  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.11 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.40–7.32 (m, 1H), 7.15 (d,  $J$  = 4.2 Hz, 2H), 6.94 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 1H), 4.28 (q,  $J$  = 6.5 Hz, 1H), 4.18–4.13 (m, 2H), 3.77 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.30 (d,  $J$  = 17.7 Hz, 1H), 3.05 (d,  $J$  = 17.7 Hz, 1H), 2.30 (d,  $J$  = 12.7 Hz, 1H), 2.00 (dd,  $J$  = 12.7, 4.5 Hz, 1H), 1.42 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.1, 169.4, 167.5, 140.9, 139.2, 130.6, 125.1, 122.4, 116.8, 103.2, 99.7, 91.5, 77.4, 68.6, 65.8, 57.2, 51.2, 48.9, 40.8, 31.9, 27.7, 14.6. HRMS (ESI)  $m/z$ : [M + H]<sup>+</sup> calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_7$ , 427.1501; found, 427.1500.  $[\alpha]_D^{25} -15.5$  ( $c$  0.18 in  $\text{CHCl}_3$ ).

**Dimethyl 2-((2R,3aS,3a<sup>1</sup>R,4S,6aS)-6a-Allyl-3a-methoxy-2-methyl-1,6-dioxo-1,2,3a,3a<sup>1</sup>,4,5,6,6a-octahydro-[1,4]oxazino-[2,3,4-jk]carbazol-4-yl)malonate (42).** To a solution of 16 (60 mg, 0.18 mmol, 1 equiv) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (6.1 mL) were added successively dimethyl malonate (0.062 mL, 0.54 mmol, 3 equiv) and  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (117 mg, 0.36 mmol, 2 equiv). The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h (monitored by TLC). A solution of sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (4 mL) was added, followed by EtOAc (4 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 4 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaCl, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (2.8 EtOAc/n-Hex) to afford 77 mg of 42 as a white solid in 94% yield.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.10 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 7.34 (dt,  $J$  = 6.6, 1.2 Hz, 1H), 7.17–7.11 (dt,  $J$  = 6.6, 1.2 Hz, 1H), 5.51–5.35 (m, 1H), 5.18–5.07 (m, 2H), 4.43–4.32 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.50–3.42 (br, 4H), 3.43 (s, 3H), 2.97 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 2.79–2.60 (m, 3H), 2.51 (dd,  $J$  = 16.6, 4.0 Hz, 1H), 1.44 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  206.4, 168.9, 167.9, 167.7, 140.0, 131.9, 130.2, 129.7, 125.5, 124.8, 120.9, 115.4, 99.2, 68.8, 67.2, 57.9, 52.7, 52.6, 51.2, 48.9, 46.0, 38.8, 38.4, 14.0. HRMS (ESI)  $m/z$ : [M + H]<sup>+</sup> calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{NO}_8$ , 458.1809; found, 458.1792.  $[\alpha]_D^{25} +44.4$  ( $c$  0.58 in  $\text{CHCl}_3$ ).

**Dimethyl 2-((2R,3aS,3a<sup>1</sup>R,4S,6aS)-3a-Methoxy-2-methyl-1,6-dioxo-6a-(2-oxoethyl)-1,2,3a,3a<sup>1</sup>,4,5,6,6a-octahydro-[1,4]-oxazino[2,3,4-jk]carbazol-4-yl)malonate (42-Bis).** To a solution of 42 (35 mg, 0.077 mmol, 1.0 equiv) in a mixture of 3:1 1,4-dioxane/ $\text{H}_2\text{O}$  (1.4 mL) were added 2,6-lutidine (0.02 mL, 0.15 mmol, 2 equiv),  $\text{NaIO}_4$  (82 mg, 0.39 mmol, 5 equiv), and  $\text{OsO}_4$  (4% in  $\text{H}_2\text{O}$ , 0.013 mL, 0.002 mmol, 0.02 equiv), successively. The resulting solution was stirred at 0 °C for 2 h (monitored by TLC), and a solution of sat. aq.  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (5 mL) was added, followed by EtOAc (5 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 5 mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl (10 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification by silica gel chromatography (2.8 EtOAc/n-Hex) afforded 33 mg of the aldehyde 42-bis as white foam (93% yield).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.57 (s, 1H), 8.12 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.44–7.31 (m, 2H), 7.13 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 4.35 (q,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.50–3.40 (m, 4H), 3.31 (d,  $J$  = 17.2 Hz, 1H), 3.11–2.99 (m, 2H), 2.91 (dd,  $J$  = 16.9, 5.1 Hz, 1H), 2.64 (dd,  $J$  = 16.9, 5.2 Hz, 1H), 1.44 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  205.2, 198.0, 169.0, 168.0, 167.8, 140.3, 130.4, 129.5, 125.0, 124.7, 115.8, 99.1, 69.6, 68.8, 55.1, 55.0, 52.8, 52.6, 51.3, 49.1, 38.6, 38.2, 14.1. LRMS (ESI)  $m/z$ : [M + H]<sup>+</sup> calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NO}_9$ , 460; found, 460.  $[\alpha]_D^{25} +86.3$  ( $c$  3.2 in  $\text{CHCl}_3$ ).

**Dimethyl 2-(3aS,5S,5aS,5a<sup>1</sup>R,7R,13bR)-5a-Methoxy-3,7-dimethyl-8-oxo-1,2,3a,4,4,5,5a<sup>1</sup>S,7,8-decahydro-[1,4]oxazino-[4,3,2-Im]pyrrolo[2,3-d]carbazol-5-yl)malonate (43).** To a solution of aldehyde 42 (5 mg, 0.011 mmol; 1.0 equiv) in MeOH (0.2 mL) at 0 °C and methylamine (40% in water, 3.4 mg, 0.11 mmol, 10 equiv), AcOH (0.05 mL) and  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (0.7 mg, 0.011 mmol, 1 equiv) were added successively. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 1 h and at room temperature for 1 h. A solution of sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  (5 mL) was added, followed by EtOAc (3 mL). The layers

were separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 5 mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification by silica gel chromatography 4:1 (EtOAc/n-Hex) afforded 3.0 mg of 43 (61%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, acetone- $d_6$ ):  $\delta$  8.03 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (td,  $J$  = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.17–7.05 (m, 1H), 4.42 (q,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.82 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.40 (ddd,  $J$  = 9.7, 6.1, 3.3 Hz, 1H), 3.04 (td,  $J$  = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 2.76 (t,  $J$  = 8.2 Hz, 3H), 2.32 (dd,  $J$  = 6.7, 3.2 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.26–2.18 (m, 1H), 1.66 (ddd,  $J$  = 14.6, 6.7, 3.2 Hz, 1H), 1.35 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  NMR (75 MHz, acetone- $d_6$ ):  $\delta$  169.7, 169.0, 168.6, 139.9, 139.8, 127.7, 124.3, 123.6, 114.7, 99.3, 70.4, 69.6, 67.9, 54.5, 52.8, 51.84, 51.3, 51.2, 48.3, 38.5, 38.0, 37.3, 21.4, 13.6. HRMS (ESI)  $m/z$ : [M + H]<sup>+</sup> calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_7$ , 459.2126; found, 459.2123.  $[\alpha]_D^{25} +31.3$  ( $c$  0.6 in  $\text{CHCl}_3$ ).

## ASSOCIATED CONTENT

### Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge at <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.joc.0c00572>.

$^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectral data of all compounds (PDF)  
Crystallography data for compounds (CIF)

## AUTHOR INFORMATION

### Corresponding Author

Sylvain Canesi — Laboratoire de Méthodologie et Synthèse de Produits Naturels, Université du Québec à Montréal, Montréal H3C 3P8, Québec, Canada; [orcid.org/0000-0002-0639-7796](https://orcid.org/0000-0002-0639-7796); Email: canesi.sylvain@uqam.ca

### Authors

Gaetan Maertens — Laboratoire de Méthodologie et Synthèse de Produits Naturels, Université du Québec à Montréal, Montréal H3C 3P8, Québec, Canada

Elsa Deruer — Laboratoire de Méthodologie et Synthèse de Produits Naturels, Université du Québec à Montréal, Montréal H3C 3P8, Québec, Canada

Maxime Denis — Laboratoire de Méthodologie et Synthèse de Produits Naturels, Université du Québec à Montréal, Montréal H3C 3P8, Québec, Canada

Complete contact information is available at: <https://pubs.acs.org/10.1021/acs.joc.0c00572>

### Notes

The authors declare no competing financial interest.

## ACKNOWLEDGMENTS

We are very grateful to the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC), the Canada Foundation for Innovation (CFI), and the provincial government of Quebec (FQRNT and CCVC) for their precious financial support in this research.

## REFERENCES

- (a) Taylor, W. I. *Indole Alkaloids*; Pergamon Press: Oxford, 1966.
- (b) Bonjoch, J.; Solé, D. Synthesis of strychnine. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3455–3482.
- (c) Pritchett, B. P.; Stoltz, B. M. Enantioselective palladium-catalyzed allylic alkylation reactions in the synthesis of Aspidosperma and structurally related monoterpene indole alkaloids. *Nat. Prod. Rep.* **2018**, *35*, 559–574.
- (d) Xu, Z.; Wang, Q.; Zhu, J. Metamorphosis of cycloalkenes for the divergent total synthesis of polycyclic indole alkaloids. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 7882–7898.
- (e) Wang, Y.; Xie, F.; Lin, B.; Cheng, M.; Liu, Y. Synthetic

- Approaches to Tetracyclic Indolines as Versatile Building Blocks of Diverse Indole Alkaloids. *Chem.—Eur. J.* **2018**, *24*, 14302–14315. (f) Saya, J. M.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. Total Synthesis of Aspidosperma and Strychnos Alkaloids through Indole Dearomatization. *Chem.—Eur. J.* **2019**, *25*, 8916–8935.
- (2) (a) Dalton, D. R. *The Alkaloids: The Fundamental Chemistry—A Biogenetic Approach*; Marcel Dekker: New York, 1979; p 6. (b) Cordell, G. A. In *The Alkaloids*; Manske, R. H. F., Rodrigo, R. G. A., Eds.; Academic Press: New York, 1979; Vol. 17, p 199. (c) Bosch, J.; Bonjoch, J.; Amat, M. In *The Alkaloids*; Cordell, G. A., Ed.; Academic: New York, 1996; Vol. 48, p 75.
- (3) Gorman, M.; Neuss, N.; Biemann, K. Vinca Alkaloids. X<sup>1</sup>. The Structure of Vindoline. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1058–1059.
- (4) Svoboda, G. H.; Neuss, N.; Gorman, M. Alkaloids of Vinca rosea Linn. (*Catharanthus roseus* G. Don.) V.\*: Preparation and Characterization of Alkaloids. *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.* **1959**, *48*, 659–666.
- (5) (a) Tits, M.; Tavernier, D.; Angenot, L. Alcaloides indoliniques du Strychnos variabilis. *Phytochemistry* **1980**, *19*, 1531–1534. (b) Boonsombat, J.; Zhang, H.; Chughtai, M. J.; Hartung, J.; Padwa, A. A General Synthetic Entry to the Pentacyclic Strychnos Alkaloid Family, Using a [4 + 2]-Cycloaddition/Rearrangement Cascade Sequence. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3539–3550. (c) Maertens, G.; Canesi, S. Synthesis of the Strychnos Alkaloid (−)-Strychnopivotoxin and Confirmation of its Absolute Configuration. *Chem.—Eur. J.* **2016**, *22*, 7090–7093. (d) Teuber, J.-J.; Tsaklakidis, C.; Bats, J. W. Versuche zur Synthese von Strychnopivotoxin und eine einfache Synthese des Isochinuclidin-Gerüsts. *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, *1992*, 461–466. (e) Solé, D.; Urbaneja, X.; Cordero-Vargas, A.; Bonjoch, J. Synthetic studies about strychnopivotoxin: synthesis of the bridged azatricyclic fragment. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10177–10184.
- (6) Cannon, J. S.; Overman, L. E. Is There No End to the Total Syntheses of Strychnine? Lessons Learned in Strategy and Tactics in TotalSynthesis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 4288–4311.
- (7) Saxton, J. E. Recent progress in the chemistry of indole alkaloids and mould metabolites. *Nat. Prod. Rep.* **1993**, *10*, 349–395.
- (8) Tan, S.-J.; Low, Y.-Y.; Choo, Y.-M.; Abdullah, Z.; Etoh, T.; Hayashi, M.; Komiyama, K.; Kam, T.-S. Strychnan and Secoangustustilobine A Type Alkaloids from Alstonia spatuata. Revision of the C-20 Configuration of Schalaricine. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1891–1897.
- (9) (a) Koch, M.; Plat, M.; Das, B. C.; Le Men, J. Loganiaceae of the Ivory Coast. 3. Alkaloids of Strychnos splendens Gilg: isolation and structure of strychnosplendine. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 2353–2359. (b) Koch, M.; Plat, M.; Das, B. C.; Le Men, J. Loganiacees de la côte d’ivoire IV Alcaloïdes du Strychnos splendens Gilg: Isolement et structure de la splendidine. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 3145–3148. (c) Koch, M.; Plat, M.; Le Men, J. Loganiacees de la côte d’ivoire—VIII : Stereochemistry des alcaloïdes du Strychnos splendens Gilg. *Tetrahedron* **1969**, *25*, 3377–3382.
- (10) Ohiri, F. C.; Verpoorte, R.; Svendsen, A. B.; Karlsen, J.; Mostad, A. Alkaloids of Strychnos soubrensis. *J. Nat. Prod.* **1983**, *46*, 369–373.
- (11) (a) Martin, M.-T.; Rasoanaivo, P.; Palazzino, G.; Galeffi, C.; Nicoletti, M.; Trigalo, F.; Frappier, F. Minor Nb,C(21)-secouran alkaloids of Strychnos myrtoides. *Phytochemistry* **1999**, *51*, 479–486. (b) Rasoanaivo, P.; Ratsimamanga-Urverg, S.; Miliama, R.; Rafatso, H.; Rakoto-Ratsimamanga, A.; Galeffi, C.; Nicoletti, M. In Vitro and In Vivo Chloroquine-Potentiating Action of Strychnos myrtoides Alkaloids Against Chloroquine-Resistant Strains of Plasmodium Malaria. *Planta Med.* **1994**, *60*, 13–16. (c) Zhu, J.; Cheng, Y.-J.; Kuang, X.-K.; Wang, L.; Zheng, Z.-B.; Tang, Y. Highly Efficient Formal [2+2+2] Strategy for the Rapid Construction of Polycyclic Spiroindolines: A Concise Synthesis of 11-Demethoxy-16-epi-myrtoidine. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 9224–9228. (d) Kong, A.; Mancheno, D. E.; Boudet, N.; Delgado, R.; Andreansky, E. S.; Blahey, S. B. Total synthesis of malagashanine: a chloroquine potentiating indole alkaloid with unusual stereochemistry. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 697–700.
- (12) (a) Beaulieu, M.-A.; Ottenwaelder, X.; Canesi, S. Asymmetric Synthesis of Fortucine and Reassignment of Its Absolute Configuration. *Chem.—Eur. J.* **2014**, *20*, 7581–7584. (b) L’Homme, C.; Menard, M. A.; Canesi, S. Synthesis of the Erythrina Alkaloid Erysotramidine. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8481–8485. (c) Jacquemot, G.; Maertens, G.; Canesi, S. Isostrychnine Synthesis Mediated by Hypervalent Iodine Reagent. *Chem.—Eur. J.* **2015**, *21*, 7713–7715.
- (13) Huang, P.-Q.; Zheng, X.; Deng, X.-M. DIBAL-H–H2NIR and DIBAL-H–HNR1R2-HCl complexes for efficient conversion of lactones and esters to amides. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9039–9041.
- (14) (a) Pouységú, L.; Deffieux, D.; Quideau, S. Hypervalent iodine-mediated phenol dearomatization in natural product synthesis. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2235–2261. (b) Farid, U.; Malmedy, F.; Claveau, R.; Albers, L.; Wirth, T. Stereoselective rearrangements with chiral hypervalent iodine reagents. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 7018–7022. (c) Yoshimura, A.; Zhdkin, V. V. Advances in Synthetic Applications of Hypervalent Iodine Compounds. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 3328–3435. (d) Coulibali, S.; Godou, T.; Canesi, S. Use of the Nosyl Group as a Functional Protecting Group in Applications of a Michael/Smiles Tandem Process. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4348–4351. (e) Signo, K.; Mammasse, Z.; Canesi, S. Elaboration of Functionalized Organophosphates. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 2832–2837. (f) Coulibali, S.; Deruer, E.; Godin, E.; Canesi, S. A Stereoselective Arylative-Cyclopropanation Process. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1188–1191.
- (15) (a) Tamura, Y.; Yakura, T.; Haruta, J.; Kita, Y. Hypervalent iodine oxidation of p-alkoxyphenols and related compounds: a general route to p-benzoquinone monoacetals and spiro lactones. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3927–3930. (b) Kita, Y.; Tohma, H.; Hatano, K.; Takada, T.; Fujita, S.; Mitoh, S.; Sakurai, H.; Oka, S. Hypervalent Iodine-Induced Nucleophilic Substitution of para-Substituted Phenol Ethers: Generation of Cation Radicals as Reactive Intermediates. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3684–3691.
- (16) The diastereomeric excess was determined within the limits of NMR at 300 MHz.
- (17) Canesi, S.; Maertens, G.; Ménard, M.-A. Catalytic enantioselective desymmetrizations of prochiral dienone systems. *Synthesis* **2014**, *46*, 1573–1582.
- (18) The absolute configuration of **16** was confirmed by CD spectroscopy and X-ray analyses.
- (19) (a) Wipf, P.; Kim, Y. Studies on the synthesis of Stemona alkaloids: stereoselective preparation of the hydroindole ring system by oxidative cyclization of tyrosine. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5477–5480. (b) Wipf, P.; Kim, Y.; Goldstein, D. M. Asymmetric Total Synthesis of the Stemona Alkaloid (−)-Stenine. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11106–11112. (c) Wipf, P.; Methot, J.-L. Total Synthesis and Stereochemical Revision of (+)-Aeruginosin 298-A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4213–4216.
- (20) Liu, P.; Wang, J.; Zhang, J.; Qiu, F. G. A Concise Total Synthesis of (±)-Minfiensine. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6426–6428.
- (21) Ager, D. J.; Fleming, I.; Patel, S. K. The conjugate addition of a silyl group to enones and its removal with copper(II) bromide: a protecting group for the  $\alpha\beta$ -unsaturation of  $\alpha\beta$ -unsaturated ketones. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 2520–2526.
- (22) Griffith, W. P.; Ley, S. V.; Whitcombe, G. P.; White, A. D. Preparation and use of tetra-n-butylammonium per-ruthenate (TBAP reagent) and tetra-n-propylammonium per-ruthenate (TPAP reagent) as new catalytic oxidants for alcohols. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, *21*, 1625–1627.
- (23) (a) Dounay, A. B.; Humphreys, P. G.; Overman, L. E.; Wroblewski, A. D. Total Synthesis of the Strychnos Alkaloid (+)-Minfiensine: Tandem Enantioselective Intramolecular Heck–Iminium Ion Cyclization. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5368–5377. (b) Solé, D.; Peidró, E.; Bonjoch, J. Palladium-Catalyzed Intramolecular Coupling of Vinyl Halides and Ketone Enolates. Synthesis of Bridged Azabicyclic Compounds. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2225–2228. (c) Solé, D.; Urbaneja, X.; Bonjoch, J. Synthesis of the 4-Azatricyclo[5.2.2.0<sup>4,8</sup>]undecan-10-one Core of Daphniphyllum Alkaloid Calyciphylline A Using a Pd-Catalyzed Enolate Alkenylation. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5461–5464.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Taylor, W. I.; Pergamon Press: Oxford, **1966**.
2. Bonjoch, J.; Solé, D.; *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3455–3482.
3. Pritchett, B. P.; Stoltz, B. M.; *Nat. Prod. Rep.* **2018**, 35, 559–574.
4. Xu, Z.; Wang, Q.; Zhu, J.; *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47, 7882–7898.
5. Wang, Y.; Xie, F.; Lin, B.; Cheng, M.; Liu, Y.; *Chem.-Eur. J.* **2018**, 24, 14302–14315.
6. Saya, J. M.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A.; *Chem.-Eur. J.* **2019**, 25, 8916–8935.
7. Wallace, D. (1996). "The history of antimalarials." *Lupus* **5**(1\_suppl): 2-3.
8. Rasoanaivo, P.; Ratsimamanga-Urverg, S.; Milijaona, R.; Rafatro, H.; Rakoto-Ratsimamanga, A.; Galeffi, C.; Nicoletti, M.; *Planta Med.* **1994**, 60, 13–16.
9. Martin, M.-T.; Rasoanaivo, P.; Palazzino, G.; Galeffi, C.; Nicoletti, M.; Trigalo, F.; Frappier, F.; *Phytochemistry* **1999**, 51, 479–486.
10. Ohiri, F. C.; Verpoorte, R.; Svendsen, A. B.; Karlsen, J.; Mostad, A.; *J. Nat. Prod.* **1983**, 46, 369–373.
11. Tits, M.; Tavernier, D.; Angenot, L.; *Phytochemistry* **1980**, 19, 1531–1534.
12. Boonsombat, J.; Zhang, H.; Chughtai, M. J.; Hartung, J.; Padwa, A.; *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3539–3550.
13. Koch, M.; Plat, M.; Das, B. C.; Le Men, J.; *Tetrahedron Lett.* **1966**, 7, 2353–2359.
14. a) Koch, M.; Plat, M.; Das, B. C.; Le Men, J.; *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8, 3145–3148. b) Ellison L. F. *Rapports sur la santé*, **2016**, 27, 7.
15. Gabrielsen, B.; Monath, T. P.; Huggins, J. W.; Kefauver, D. F.; Pettit, G. R.; Groszek, G.; Hollingshead, M.; Kirsi, J. J.; Shannon, W. M.; Schubert, E. M.; Dare, J.; Ugarkar, B.; Ussery, M. A.; Phelan, M. J. *J. Nat. Prod.* **1992**, 55, 1569.
16. Pettit, G. R.; Eastham, S. A.; Melody, N.; Orr, B.; Herald, D. L.; McGregor, J.; Knight, J. C.; Doubek, D. L.; Garner, L. C.; Pettit, G. R., III; Bell, J. A. *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 1.
17. Pettit, G. R.; Ducki, S.; Eastham, S. A.; Melody, N. *J. Nat. Prod.* **2009**, 72, 1279.
18. Chida, N.; Jitsuoka, M.; Yoshiyuki, Y.; Ohtsuka, M.; Ogawa, S. *Heterocycles* **1996**, 43, 1385.

19. Fujimura, T.; Shibuya, M.; Ogasawara, K.; Iwabuchi, Y. *Heterocycles* **2005**, 66, 167.
20. Collins, J.; Rinner, U.; Moser, M.; Hudlicky, T.; Ghiviriga, I.; Romero, A. E.; Kornienko, A.; Ma, D.; Griffin, C.; Pandey, S. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3069.
21. Poe, S. L.; Morken, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 4189.
22. McNulty, J.; Zepeda-Velazquez, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 8450.
23. Szantû, G.; Hegedus, L.; Mattyasovszky, L.; Simon, A.; Simon, I.; Bitter, G.; Tûth, L.; Tûke, L.; Kadas, I. *Tetrahedron* **2009**, 65, 8412.
24. Seebach, D., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, 18, 239; Seebach, D.; Corey, E., *J Org. Chem.* **1975**, 40, 231.
25. Dohi, T.; Maruyama, A.; Takenaga, N.; Senami, K.; Minamitsuji, Y.; Fujioka, H.; Caemmerer, S. B.; Kita, Y., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3787.
26. Akai, S.; Kawashita, N.; Morita, N.; Nakamura, Y.; Ito, K.; Kita, Y., *Heterocycles* **2002**, 58, 75; Dohi, T.; Kita, Y., *Chem. Commun.* **2009**, 2073; Kita, Y.; Takada, T.; Gyoten, M.; Tohma, H.; Zenk, M. H.; Eichhorn, J., *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5857.
27. Arisawa, M.; Utsumi, S.; Nakajima, M.; Ramesh, N. G.; Tohma, H.; Kita, Y., *Chem. Commun.* **1999**, 469; Kita, Y.; Gyoten, M.; Ohtsubo, M.; Tohma, H.; Takada, T., *Chem. Commun.* **1996**, 1481; Kita, Y.; Tohma, H.; Hatanaka, K.; Takada, T.; Fujita, S.; Mitoh, S.; Sakurai, H.; Oka, S., *J Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3684; Takada, T.; Arisawa, M.; Gyoten, M.; Hamada, R.; Tohma, H.; Kita, Y., *J Org. Chem.* **1998**, 63, 7698.
28. a) Braun, N. A.; Bray, J.; Ousmer, M.; Peters, K.; Peters, E. M.; Bouchu, D.; Ciufolini, M. A., *J Org. Chem.* **2000**, 65, 4397; b) Braun, N. A.; Ciufolini, M. A.; Peters, K.; Peters, E. M., *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4667; c) Canesi, S.; Belmont, P.; Bouchu, D.; Rousset, L.; Ciufolini, M. A., *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5193; d) Canesi, S.; Bouchu, D.; Ciufolini, M. A., *Org. Lett.* **2005**, 7, 175; e) Gates, B. D.; Dalidowicz, P.; Tebben, A.; Wang, S.; Swenton, J. S., *J Org. Chem.* **1992**, 57, 2135; f) Liang, H.; Ciufolini, M. A., *J Org. Chem.* **2008**, 4299; g) Mendelsohn, B. A.; Lee, S.; Kim, S.; Teyssier, F.; Aulakh, V. S.; Ciufolini, M. A., *Org. Lett.* **2009**, 11, 1539; h) Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Li, A.; Tria, G. S., *Angew. Chem.* **2007**, 119, 4016; i) Ousmer, M.; Braun, N. A.; Bavoux, C.; Perrin, M.; Ciufolini, M. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7534; j) Pouységu, L.; Chassaing, S.; Dejognac, D.; Lamidey, A. M.; Miqueu, K.; Sotiropoulos, J. M.; Quideau, S., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3552; k) Pouységu, L.; Marguerit, M.; Gagnepain, J.; Lyvinec, G.; Eatherton, A. J.; Quideau, S., *Org. Lett.* **2008**, 10, 5211; l) Quideau, S.; Pouységu, L.; Deffieux, D., *Synlett.* **2008**, 467; m) Quideau, S.; Pouységu, L.; Looney, M. A., *J Org. Chem.* **1998**, 63, 9597;
29. Ciufolini, M. A.; Braun, N. A.; Canesi, S.; Ousmer, M.; Chang, J.; Chai, D., *Synthesis* **2007**, 24, 3759; Ciufolini, M. A.; Canesi, S.; Ousmer, M.; Braun, N. A., *Tetrahedron* **2006**, 62, 5318.

30. Drutu, L.; Njardarson, J. T.; Wood, J. L., *Org. Lett.* **2002**, 4, 493; Ozanne- Beaudenon, A.; Quideau, S., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7065; Pelter, A.; Drake, R. A., *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4181; Quideau, S.; Looney, M. A.; Pouységu, L., *Org. Lett.* **1999**, 1, 1651; Quideau, S.; Lyvinec, G.; Marguerit, M.; Bathany, K.; OzanneBeaudenon, A.; Bufeteau, T; Cavagnat, D.; Chenede, A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 4605; Quideau, S.; Pouységu, L.; Oxoby, M.; Looney, M. A., *Tetrahedron* **2001**, 57, 319; Scheftler, G.; Seike, H.; Sorensen, E. L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4593.
31. Giroux, M. A.; Guérard, K. C.; Beaulieu, M. A.; Sabot, C.; Canesi, S., *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3871.
32. Lewis, N.; Wallbank, P., *Synthesis* **1987**, 1103; Pelter, A.; Elgendi, S., *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 677.
33. Wells, G.; Berry, L. M.; Bradshaw, T. D.; Burger, A. M.; Seaton, A.; Wang, B.; Westwell, A. D.; Stevens, M. F. G., *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 532; Zawada, P. V.; Banfield, S. C.; Kerr, M. A., *Synlett.* **2003**, 971.
34. Tamura, Y.; Yakura, T; Haruta, J. L.; Kita, K., *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3927.
35. Kita, Y.; Tohma, H.; Kikuchi, K.; Iilagaki, M.; Yakuni, T ., *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 435.
36. Heck, R. F.; Nolley Jr. J. P.; *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 14, 2320–2322.
37. Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, O.; *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, **1971**, 44, 581.
38. Dalton, D. R. *The Alkaloids: The Fundamental Chemistry-A Biogenetic Approach*, Marcel Dekker, New York, **1979**, 6.
39. Kong, A.; Mancheno, D. E.; Boudet, N.; Delgado, R.; Andreansky, E. S.; Blakey, S. B. *Chem. Sci.* **2017**, 8, 697–700.
40. Koch, M.; Plat, M.; Das, B. C.; *Tetrahedron Lett.* **1966**, 7, 2353–2359.
41. a) Huang, P.-Q.; Zheng, X.; Deng, X.-M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 9039–9041. b) Basha, A.; Lipton, M.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4171–4174
43. Maertens, G.; Canesi, S. *Chem.-Eur. J.* **2016**, 22, 7090–7093.
44. Danishefsky, S.; Lee, J. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4829.
45. Tian, X.; Hudlicky, T.; Koenigsberger, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 3643.
46. Bingham, T. W.; Hernandez, L. W.; Olson, D. G.; Svec, R. L.; Hergenrother, P. J.; Sarlah, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 657.

47. Gabrielsen, B.; Monath, T. P.; Huggins, J. W.; Kefauver, D. F.; Pettit, G. R.; Groszek, G.; Hollingshead, M.; Kirsi, J. J.; Shannon, W. M.; Schubert, E. M.; Dare, J.; Ugarkar, B.; Ussery, M. A.; Phelan, M. J. *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 1569.
48. Pettit, G. R.; Eastham, S. A.; Melody, N.; Orr, B.; Herald, D. L.; McGregor, J.; Knight, J. C.; Doubek, D. L.; Garner, L. C.; Pettit, G. R., III; Bell, J. A. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1.
49. Fletcher, S. P.; Clive, D. L. J.; Peng, J.; Wingert, D. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 23.
50. Gawande, S. D.; Kavala, V.; Zanwar, M. R.; Kuo, C.-W.; Huang, W.-C.; Kuo, T.-S.; Huang, H.-N.; He, C.-H.; Yao, C.-F. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2599.
51. Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 22, 3533–3539
52. Imbos, R.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Dalton Trans.* **2003**, 2017-2023.
53. Donohoe T. J., Blades K., Moore P. P., Waring M. J., Winter J. J. G., Helliwell M., Newcombe N. J., Stemp G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 23, 7946–7956