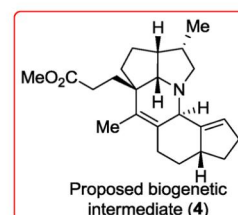
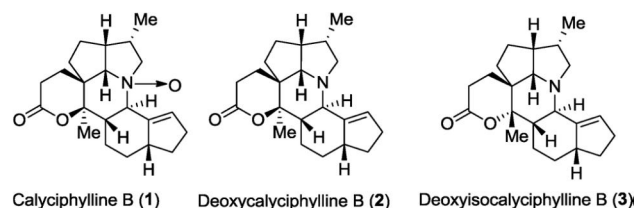
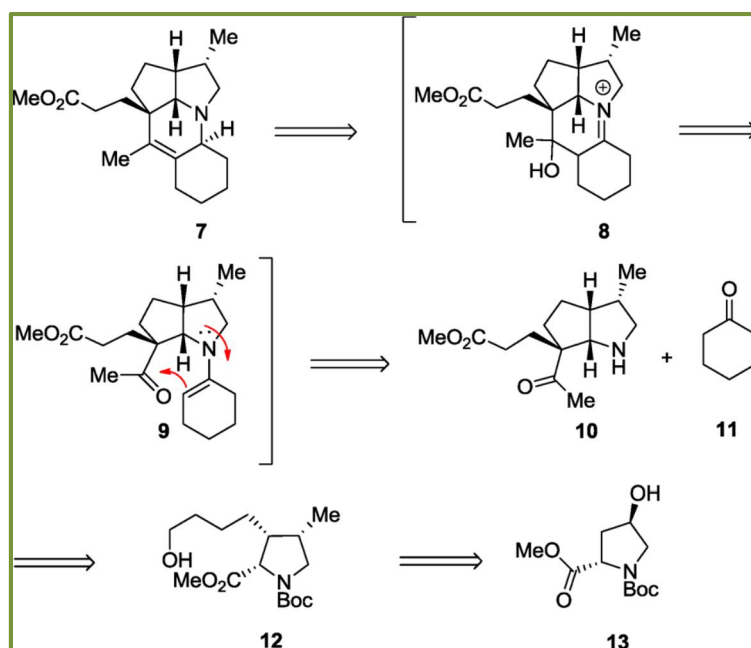


Synthesis of a Model Tetracyclic Core structure of Calciphylline B-type Alkaloids

Daphniphyllum alkaloids are a family of complex polycyclic compounds possessing unique structures harboring seven contiguous stereogenic carbons. These alkaloids show cytotoxic, antioxidant, vasorelaxant and antiplatelet activating factor effects. Calciphylline B belongs to this family. It has been proposed a biosynthesis pathway for the calciphyllines and their ester congeners that involve a pentacyclic structure **4**, containing an aza-octahydropentalene unit and a tetrasubstituted olefin. Intrigued by the proposed biogenetic precursor **4**, the paper sets out to explore methods for the stereocontrolled synthesis of a tetracyclic compound **7** as a model for the proposed biogenetic intermediate **4**. The retrosynthetic plan was to derive the tetracyclic compound **7** from the intramolecular cascade cyclization of an enamine.



Calciophylline B and derivatives



Retrosynthetic pathway.

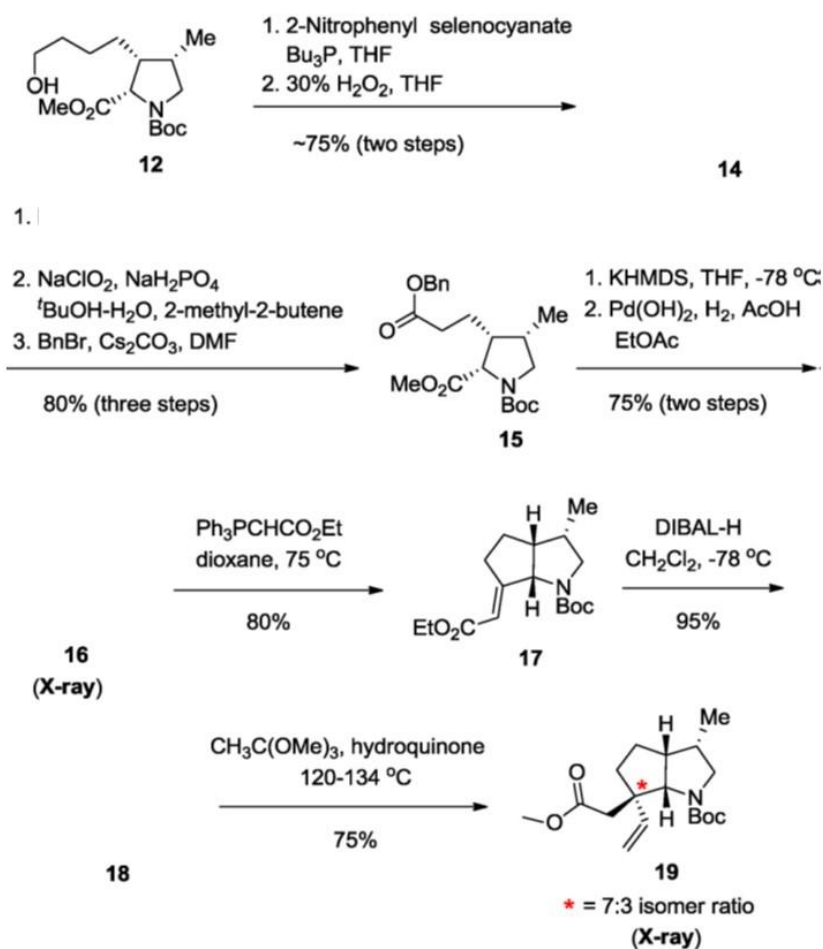
The synthesis presented here starts from compound **12** prepared as described before from 4-hydroxy-*L*-proline (Hanessian *et al. Org. Lett.* **2013**, *15*, 4134). It leads to the preparation of compound **27**, a stereoisomer of **7** differing from one stereogenic center.

Compléter les molécules ou réactifs manquant et préciser les points suivants :

1- Le passage de la molécule **12** à la molécule **14** fait intervenir une élimination de Grieco. Donner le mécanisme.

2- Le produit **16** résulte d'une condensation de Dieckmann. Détailler le mécanisme. Quelle est la 2^{ème} étape permettant d'obtenir **16** ?

3- Le passage de **18** à **19** permet d'introduire le carbone quaternaire de façon diastéréosélective dans les conditions de Johnson Claisen. Sans la détailler la diastéréosélectivité, donner le mécanisme de cette étape.



4- Quelle est la réaction permettant d'obtenir **21** ? Donner le mécanisme. Quelles sont les précautions à prendre avec le diazométhane ? Sous quelle forme se présente-t-il ?

5- Une cascade iminium-énamine permet d'obtenir le composé **27**. Détailler le mécanisme.

