



HAL
open science

Synthèse d'alcaloïdes biologiquement actifs : la (+)-anatoxine-a et la (±)-camptothécine

Mauro Neves Muniz

► **To cite this version:**

Mauro Neves Muniz. Synthèse d'alcaloïdes biologiquement actifs : la (+)-anatoxine-a et la (±)-camptothécine. Autre. Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 2006. Français. NNT : . tel-00129103

HAL Id: tel-00129103

<https://theses.hal.science/tel-00129103>

Submitted on 5 Feb 2007

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

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

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER – GRENOBLE I

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE JOSEPH FOURIER GRENOBLE I

Discipline : CHIMIE

Présentée et soutenue publiquement par

MAURO NEVES MUNIZ

le 10/07/2006

**Synthèse d'alcaloïdes biologiquement actifs :
la (+)-anatoxine-a et la (±)-camptothécine**

Prof. Jean-Luc DECOUT

Président

Prof. Nina KANN

Rapporteur

Prof. Pascal NEBOIS

Rapporteur

Dr. Andrew E. GREENE

Directeur de Recherche

Dr. Alice KANAZAWA

Directeur de Recherche

Thèse préparée au sein du L.E.D.S.S 3
(Laboratoire d'Etudes Dynamiques et Structurales de la Sélectivité)

REMERCIEMENTS

* Que toutes les personnes m'ayant permis de mener à bien ce travail de thèse soient assurées de ma gratitude.

* Je tiens, tout d'abord, à exprimer ma profonde reconnaissance et à remercier mon Directeur de recherche le Dr. Andrew GREENE, qui m'a reçu dans son laboratoire et m'a beaucoup aidé pendant tout le déroulement de ma thèse. Sa simplicité, sa disponibilité et son attention ont été fondamentaux pour la réussite de mon travail de recherche. Merci également de son temps consacré et de sa confiance témoignée pendant toutes ces années. Merci aussi à lui d'avoir trouvé le financement d'une partie de ma thèse, ce qui m'a permis de séjourner en France et de pouvoir sans souci y préparer mon doctorat.

* J'aimerais également exprimer toute ma gratitude à ma Directrice de Recherche Dr. Alice KANAZAWA-DELAIR, d'avoir tenu à m'aider pendant toute la construction et l'exécution de cette recherche. Sa détermination et sa compétence ont été essentielles pour l'aboutissement de cette thèse. Même dans les moments les plus difficiles, lorsque rien ne semblait fonctionner correctement, elle a toujours su trouver une réponse à mes problèmes. Alors, un grand et particulier remerciement pour l'intérêt qu'elle a porté à mon travail et pour sa présence sans défaillance à mes côtés.

* Je tiens également à remercier les membres du jury pour avoir accepté de juger mon travail de thèse : Pr. Nina KANN du Department of Chemical and Biological Engineering in Chalmers University of Technology (Göteborg, Suède) ; Pr. Pascal NEBOIS, de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Claude Bernard - Lyon I ; et Pr. Jean-Luc DECOUT, Directeur du DPM (Département de Pharmacochimie Moléculaire) de la Faculté de Pharmacie de Grenoble. Merci à eux d'avoir bien voulu examiner ce manuscrit avec beaucoup d'intérêt et de m'avoir fait parvenir leurs rapports bien détaillés. Qu'ils trouvent ici l'expression de mes sincères remerciements pour le temps et la peine consacrés.

* Un grand merci également aux chercheurs du LEDSS 3, Philippe DELAIR, Jean-Pierre DEPRÈS, Yves GIMBERT et Jean-François POISSON pour leur appui, et également leur aide et leurs précieux éclaircissements bien importants pour la réalisation de ce travail. Merci pour leur sympathie, leur gentillesse et leur amitié.

* Merci à Eliane pour toutes les petites aides, pour sa disponibilité, son attention et son efficacité apportées à mes petits problèmes. Ton aide a toujours été un réconfort pour moi.

* Merci à Solange qui a été toujours présente (heureusement) au laboratoire pendant mon travail, ses vacances ayant toujours été synonyme de "chaos" au labo... De plus, son énergie positive (tout le temps en train de chanter) et ses petits messages de motivation m'ont aidé à passer les quelques moments difficiles de mon séjour en France.

* Merci à toi, Marie, la grande soeur au laboratoire, même si tu es partie vers de nouveaux challenges, ton amitié restera toujours dans mes chers souvenirs.

* Merci à Natalie LJUNGDAHL, pour les études préliminaires réalisées sur l'approche de la camptothécine.

* Pendant plus de 4 années au sein du LEDSS 3 j'ai vu beaucoup de gens passer par le laboratoire, et comme toujours ce sont les bons souvenirs et les grandes amitiés qui vont me manquer le plus à mon retour au Brésil. Je commence par Amaury, mon voisin de labo à qui malheureusement, je n'ai pu apprendre le foot. Stéphanie la courageuse, et Caroline la déterminée. Gajju et Urvish, les indiens, toujours avec le sourire. Pour eux, il n'y avait pas de mauvaise journée ! Christophe et Audrey, le seul mariage au labo pendant mon séjour en France. Avec Denesh, le mécanicien, pas de problème avec les voitures ! Wei et les petits gâteaux chinois. Regan et son effort pour parler français. Katarina, le début de l'"invasion" slovaque. Matej, la suite de l'invasion slovaque. Karima, ma collègue d'année. Amael, la "blonde" du labo, peut-être le plus grand "bosseur" parmi les thésards, et son bras de fer avec Julien. Sébastien, le nouveau Canadien. Arturo, l'ancien (la grosse tête). Aurélien, à qui il fallait cacher les bouteilles de cachaça. Julien, le petit génie. Benjamin, il faut t'entraîner plutôt au volley et oublier le foot ! Thomas, le plus grand mangeur de pastel de toute la France. Et tant d'autres que peut-être j'ai oublié de citer, mais qui resteront toujours dans mes meilleurs souvenirs. Merci aux gens du LEDSS 2, Fabrice, Jeremy, Olaf, Malek et une mention spéciale à Stéphane Torrelli, qui m'a beaucoup aidé pour les premières corrections.

* Merci à Ariane JAMET, d'avoir lu et rectifié l'expression française de ce document.

* Merci à Jonas et Betina, nos amis brésiliens, qui ont partagé avec mon épouse et moi nombre de bons moments à Grenoble ! Courage à vous dans vos prochaines conquêtes professionnelles !

* Merci à mes frères Leandro, Evandro, Mauricio et Mucio pour leur amitié et tous les bons moments passés ensemble. Merci également à mes amis et amies du Brésil. Je pense très fort à ceux qui ont pensé à moi pendant ces longues années et qui, peut-être même sans le savoir, m'ont toujours soutenu grâce à leurs messages électronique, reçus lorsque la distance était très difficile à supporter...

* Merci à mon père Mucio Mendes MUNIZ de m'avoir appris, dès ma tendre enfance, l'importance des amitiés et de la vraie famille. Même si tu n'es plus parmi nous, je voudrais t'exprimer ma reconnaissance et ma "saudade" de nos heureux moments passés. J'ai l'honneur de te dédier cette thèse, papa, ainsi qu' à ma mère Nadir MUNIZ. Alors maman, que pourrais-je te dire pour que tu saches à quel point je te sais gré ? Un énorme merci à toi qui, dès le début de cette longue aventure, m'as toujours accordé ton entier soutien afin que je puisse réussir mon doctorat ! Sois certaine de mon affection, de mon immense gratitude et de mon amour ! Cette thèse, je l'ai réalisée en grande partie grâce à toi, maman, et je t'en serai éternellement reconnaissant.

* Merci enfin et tout particulièrement à Raquel JANISSEK-MUNIZ, mon épouse chérie, l'initiatrice de toute cette aventure doctorale. Des moments difficiles passés en France, surtout après ton départ en 2004, me font me rappeler une simple chose... que je ne peux vivre sans toi. Tout ce que j'ai réussi à faire en France a une "touche" de toi... Merci pour ton soutien, pour ta présence et pour ton amour... Maintenant, c'est un nouveau chapitre de notre vie qui va commencer et j'espère t'avoir toujours à mes côtés pour réaliser et affronter tout ce que la vie nous réserve désormais.

TABLE DE MATIERES

ABREVIATIONS UTILISEES	5
INTRODUCTION GENERALE.....	9
I. LES ALCALOÏDES.....	11
I.1. Introduction.....	13
I.2. La classification des alcaloïdes.....	15
I.3. Structure et activités biologiques de quelques alcaloïdes.....	17
I.3.1. Alcaloïdes dérivés de l'ornithine.....	17
I.3.2. Alcaloïdes dérivés de la lysine.....	20
I.3.3. Alcaloïdes dérivés de la tyrosine et de la phénylalanine.....	21
I.3.4. Alcaloïdes dérivés du tryptophane.....	23
I.3.5. Alcaloïdes dérivés de l'acide anthranilique.....	26
I.3.6. Alcaloïdes dérivés de l'acide nicotinique.....	27
I.3.7. Alcaloïdes dérivés de l'histidine.....	28
I.3.8. Alcaloïdes produits à partir de réactions d'amination.....	28
I.4. Conclusion.....	29
II. LA (+)-ANATOXINE-A	31
II.1. Introduction	33
II.2. Approches synthétiques	34
II.2.1. Synthèses de Rapoport et coll. (1984) et (1990).....	35
II.2.2. Synthèse de Somfai et Åhman (1992).....	40
II.2.3. Synthèse de Skrinjar et collaborateurs (1992).....	42
II.2.4. Synthèse de Aggarwal et collaborateurs (1999).....	44
II.2.5. Synthèse de Seitz et collaborateurs (2000).....	46
II.2.6. Synthèse de Mori et coll. et celle de Martin et coll. (2004).....	47
III. APPROCHE ASYMÉTRIQUE DE LA (+)-ANATOXINE-A PAR CYCLOADDITION [2+2] DU DICHLOROCÉTÈNE.....	51
III.1. Introduction.....	53
III.1.1. Cycloaddition du dichlorocétène.....	53
III.1.2. La cycloaddition asymétrique du dichlorocétène.....	55
III.1.3. Expansion de cycle des dichlorocyclobutanones.....	56

III.2. Approche de la (+)-anatoxine-a	59
III.2.1. Préparation des dichlorocyclobutanones	60
III.2.2. Préparation des γ -lactames	62
III.2.3. Obtention de l'intermédiaire clé 139	63
III.2.4. Etape de cyclisation	67
III.2.5. Coupure de l'inducteur	68
III.3. Conclusion	72
IV. PARTIE EXPÉRIMENTALE	73
V. LA CAMPTOTHECINE	95
V.1. Introduction.....	97
V.1.1. La topoisomérase I et le mécanisme d'action de la camptothécine	98
V.1.2. Analogues importants de la camptothécine	100
V.1.3. Études de relation structure-activité	105
V.2. Approches synthétiques.....	106
V.2.1. Synthèse de Corey et collaborateurs (1975)	109
V.2.2. Synthèse de Wall et collaborateurs (1987)	111
V.2.3. Synthèse de Ciufolini (1997)	112
V.2.4. Synthèse d'Imura et collaborateurs (1998)	114
V.2.5. Synthèse de Curran et collaborateurs (1998)	115
V.2.6. Synthèse de Comins (2001)	117
V.2.7. Synthèse de Bennasar et collaborateurs (2002)	118
V.2.8. Synthèse de Boger (2002)	120
VI. APPROCHE DE LA CAMPTOTHÉCINE BASÉE SUR LA CYCLOADDITION [3+2]	123
VI.1. Bref rappel sur les travaux récents du laboratoire dans ce domaine.....	125
VI.2. Une approche alternative pour accéder à la camptothécine	130
VI.2.1. Etude pour l'obtention du composé 305	131
VI.2.2. Modification de notre approche	136
VI.2.3. Essais préliminaires pour l'obtention du composé 319	137
VI.2.4. Préparation du benzyl vinyl éther et étape de cycloaddition [3+2]	138
VI.2.5. Obtention de la 3-hydroxy pyridone 319	139
VI.2.6. Etapes de triflation et de couplage au palladium	139
VI.2.7. Etape de réduction et de protection	141
VI.2.8. Obtention de la cétone 321	142
VI.2.9. Etape de cyanosilylation et obtention de la camptothécine	143

VI.3. Conclusion.....	145
VII. PARTIE EXPERIMENTALE.....	147
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	171
ANNEXE	181

ABREVIATIONS UTILISEES

AcOH	Acide acétique
ADN	Acide désoxyribonucléique
AIBN	2, 2'-azobisisobutyronitrile
APTS	Acide <i>para</i> -toluènesulfonique
aq.	Aqueux
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonane
Bn	Benzyle
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
Bu	Butyle
cat.	Catalytique
Cbz	Benzyloxycarbonyle
CCM	Chromatographie sur couche mince
CI	Ionisation chimique
coll.	Collaborateurs
conc.	Concentré
CPT	Camptothécine
δ	Déplacement chimique en ppm
d	Doublet
dd	Doublet de doublet
DBH	1,3-dibromo-5,5-diméthyl-dantoiné
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCE	Dichloroéthane
DCI	Ionisation chimique par désorption
DCM	Dichlorométhane
DDQ	Dihydroquinidine
DHP	3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyrane
(DHQD) ₂ PYR	Hydroquinone 2,5-diphényl-4,6-pyrimidinediyl diether
DIBAL-H	Hydruure de diisobutylaluminium
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DME	1,2-diméthoxyéthane
DMF	<i>N, N</i> -diméthylformamide
DMP	Périodinane de Dess-Martin
DMSO	Diméthylsulfoxyde

dppf	1,3-bis(diphénylphosphino)-ferrocène
dppp	1,3-bis(diphénylphosphino)-propane
e.e.	Excès énantiomérique
éq.	Equivalent
Et	Ethyle
h.	Heure
HIV	Human immunodeficiency virus (virus du SIDA)
HMPA	Hexaméthylphosphoramide
HPLC	Chromatographie liquide haute performance
Hz	Hertz
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -propyle
IR	Infra rouge
<i>J</i>	Constante de couplage en Hz
KHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de potassium
LAH	Hydruure de lithium et d'aluminium
LD ₅₀	Dose semilethal (µg/Kg)
LDA	<i>N, N</i> -diisopropylamidure de lithium
LiHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
LSD	Acide lysergique diéthylamide
m	Multiplet
M	Molaire
<i>m</i> -CPBA	Acide métachloropéroxybenzoïque
Me	Méthyle
MeCN	Acétonitrile
min.	Minutes
MOM	Méthoxyméthyle
Ms	Mésyle (méthanesulfonyle)
MSH	Mésitylène sulfonylhydroxylamine
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NaHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de sodium
NMO	<i>N</i> -oxide de <i>N</i> -méthylmorpholine
PCC	Chlorochromate de pyridinium
PDC	Dichromate de pyridinium
Pent	Pentyle
PF	Point de fusion
Ph	Phényle

PhH	Benzène
PhMe	Toluène
PLE	Enzyme de foie du porc (Pig Liver Esterase)
ppm	Partie par millions
PPTS	<i>para</i> -toluènesulfonate de pyridinium
Pr	Propyle
PYR	Diphényle pyrimidine
q	Quadruplet
quant.	Quantitatif
rac.	Racémique
rdt	Rendement
RMN	Résonance magnétique nucléaire
s	Singulet
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
SM	Spectroscopie de masse basse résolution
SMHR	Spectroscopie de masse haute résolution
t	Triplet
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
t.a.	Température ambiante
TBAA	Acétate de tétrabutylammonium
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBBA	<i>N, N'</i> -terephthalydidenebis (4-butylaniline)
TBDMS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TCC	(-)-Trans-2-(α -cumyle)cyclohexane
Tf	Trifyle (trifluorométhanesulfonyle)
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TMEDA	<i>N, N, N', N'</i> - tétraméthyléthylènediamine
TMS	Triméthylsilyle
Tol	<i>para</i> -tolyle
Ts	Tosyle
TTC	Chlorure de 2,3,5-triphényl-2 <i>H</i> -tetrazolium
TTMSS	Tris(triméthylsilyl)silane
UV	Ultraviolet

INTRODUCTION GENERALE

Les alcaloïdes sont parmi les plus importants groupes de produits naturels, en raison de leurs propriétés biologiques et de leur diversité structurale. La synthèse de ce type de composés constitue un des axes de recherche prioritaires de notre équipe.

Ce travail de thèse est consacré à la synthèse de deux alcaloïdes polycycliques. Avant la présentation des résultats obtenus, un rappel bibliographique décrira les alcaloïdes les plus importants dans le domaine médical.

Ensuite nous présenterons la première partie de nos résultats, concernant l'approche asymétrique de la (+)-anatoxine-a, en utilisant la cycloaddition [2+2] du dichlorocétène.

Le deuxième volet de ce travail concerne la synthèse totale de la camptothécine, un alcaloïde pentacyclique très important en chimiothérapie anticancéreuse.

CHAPITRE I

Les alcaloïdes

I. LES ALCALOÏDES

I.1. Introduction

Les alcaloïdes sont des substances naturelles et organiques provenant essentiellement des plantes et qui contiennent au moins un atome d'azote dans leur structure chimique, avec un degré variable de caractère basique. Depuis l'identification du premier alcaloïde - à savoir la morphine - à partir de l'opium en 1806¹, plus de dix mille alcaloïdes ont été isolés des plantes².

Les alcaloïdes sont principalement extraits des plantes fleurissantes, mais on les trouve également chez quelques animaux comme les fourmis, les grenouilles et les coccinelles.¹⁻⁵

Ce sont des composés relativement stables qui sont stockés dans les plantes en tant que produits de différentes voies biosynthétiques, la plupart du temps à partir des acides aminés tels que la lysine, l'ornithine, la tyrosine et le tryptophane.^{1, 6, 7} Quelques structures sont relativement simples, tandis que d'autres sont tout à fait complexes.

Les alcaloïdes peuvent se trouver dans toutes les parties de la plante, mais selon l'espèce de la plante, ils s'accumulent uniquement dans les écorces, dans les racines, dans les feuilles

¹ Harborne, J. B., and Herbert B. *Phytochemical Dictionary: A Handbook of Bioactive Compounds from Plants*. Bristol: Taylor & Francis. **1995**.

² Hesse, M. *Alkaloids – Nature's Curse or Blessing ?*, VHCA, Zürich. **2002**.

³ Kutchan, T. M. *Plant Cell*. **1995**, 7, 1059.

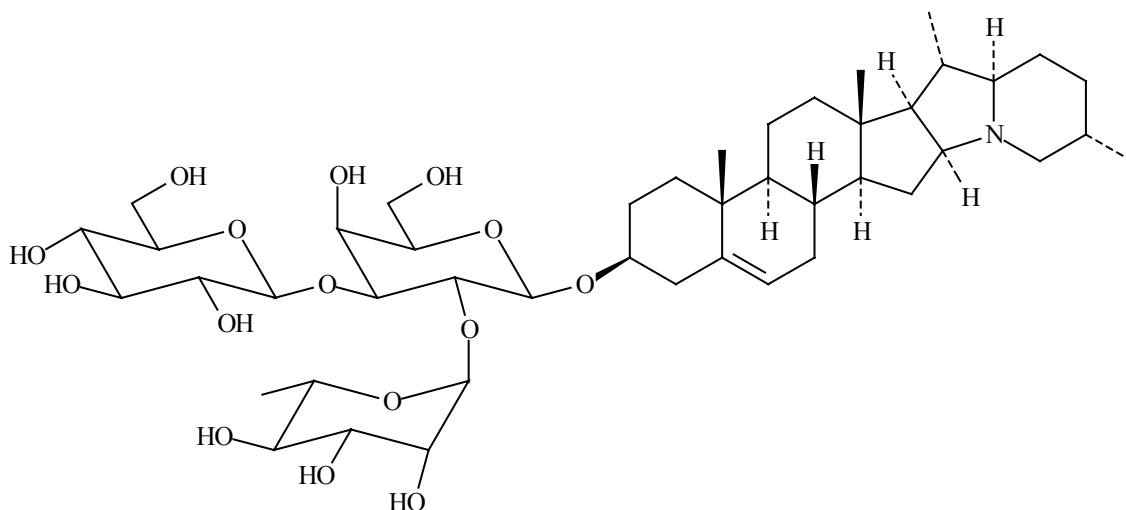
⁴ Wink, M. *Biochemistry of Plant Secondary Metabolism*. Sheffield, UK, and Boca Raton, FL: Sheffield Academic Press and CRC Press. **1999**.

⁵ Mann, J. ; Davidson, R. S. ; Hobbs, J. B. ; Banthorpe, D. V. ; Harborne, J. B. *Natural Products*. Longman. **1994**, Ch. 7, 389.

⁶ Dewick, P. M. ; *Medicinal Natural Products*. Wiley. **2001**, Ch. 6, 291.

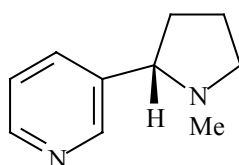
⁷ Bhat, S. V. ; Nagasampagi, B. A. ; Sivakumar, M. *Chemistry of Natural Products*. Narosa, New Delhi, India. **2005**, Ch. 4, 237.

ou dans les fruits. Dans la pomme de terre, les tubercules comestibles ne contiennent pas d'alcaloïdes, tandis que les parties vertes contiennent la solanine toxique (1). La partie dans laquelle les alcaloïdes s'accumulent n'est pas forcément celle où ils sont synthétisés. Dans le tabac par exemple, la nicotine (2) est produite dans les racines mais transférée ensuite vers les feuilles où elle est stockée.^{1, 3-5}



1

Solanine
(*Solanum Tuberosum*)



2

Nicotine
(*Nicotiana Tabacum*)

Le rôle des alcaloïdes dans les plantes est souvent inconnu, et leur importance dans le métabolisme de la plante n'est pas très bien définie.⁷ Une plante peut contenir plus de cent alcaloïdes différents, mais en général leur concentration ne représente pas plus de 10% du poids sec. L'existence de plantes ne contenant pas d'alcaloïdes démontre que ces composés ne sont apparemment pas essentiels à leur reproduction. Pourtant, plusieurs alcaloïdes sont très toxiques et offrent, par conséquent, un arsenal chimique de défense des plantes contre l'attaque des herbivores et des micro-organismes.^{1, 3-5, 7} La nicotine empêche la croissance

des larves du tabac. Le composé pur est également appliqué comme insecticide efficace dans des serres.¹ En outre, des alcaloïdes protègent les plantes contre les dommages provoqués par la lumière UV. Ils constituent aussi une réserve de substances capables de fournir l'azote ou d'autres fragments nécessaires au développement de la plante.^{1,7} Parfois, ils n'ont pas de rôle précis et sont simplement des sous-produits du métabolisme végétal.

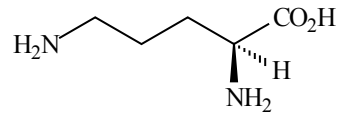
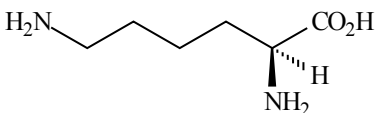
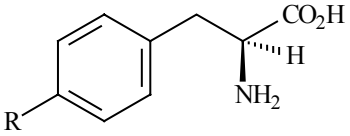
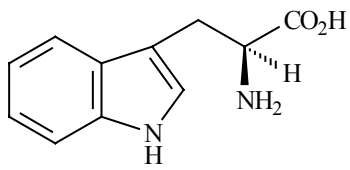
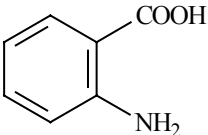
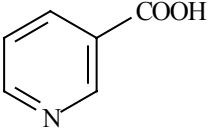
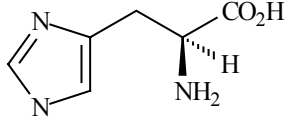
I.2. La classification des alcaloïdes

On estime qu'il y a plus de 10 000 alcaloïdes différents déjà isolés (ou détectés) à partir de sources végétales, animales ou de micro-organismes. Proposer une classification pour les alcaloïdes est une tâche difficile, en raison du grand nombre de composés connus et surtout à cause de la diversité structurale.

L'atome d'azote dans les alcaloïdes provient, en général, d'un acide aminé dont la structure carbonée reste souvent intacte dans la structure finale de l'alcaloïde. Une façon raisonnable est alors de classer les alcaloïdes en groupes, selon leur précurseur biosynthétique. Il existe cependant un grand nombre d'alcaloïdes qui n'ont pas forcément un acide aminé comme précurseur. Dans ces cas-là, l'atome d'azote est incorporé à un stade avancé de la biosynthèse par réactions d'amination sur des intermédiaires aldéhydes ou cétones.^{2,5-7}

Dans tableau 1 ci-dessous sont décrits quelques types d'alcaloïdes et leur précurseur acide aminé.

Tableau 1 :

Acide aminé	Type d'alcaloïde
 <p>Ornithine</p>	Pyrrolidines, pyrrolizidines, tropanes
 <p>Lysine</p>	Pipéridines, quinolizidines, indolizidines
 <p>R = H , Phénylalanine R = OH , Tyrosine</p>	Alcaloïdes du type éphédrine, isoquinoléines
 <p>Tryptophane</p>	Indoles
 <p>Acide anthranilique</p>	Quinoléines, quinazolines, acridines
 <p>Acide nicotinique</p>	Pyridines
 <p>Histidine</p>	Imidazoles
Via aminations	Alcaloïdes terpéniques et stéroïdiens

I.3. Structure et activités biologiques de quelques alcaloïdes

Les alcaloïdes constituent une classe de produits naturels présentant une grande diversité structurale. Leurs propriétés biologiques, aussi variées que leurs structures, continuent à être bénéfiques dans les traitements de différentes maladies ou des dysfonctionnements de l'organisme humain.

Afin de donner un aperçu des différentes structures, nous présenterons ici un bref descriptif de quelques alcaloïdes les plus connus et cliniquement intéressants.

I.3.1. Alcaloïdes dérivés de l'ornithine

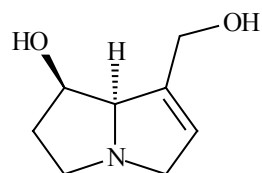
Dans ce groupe, les pyrrolizidines et les tropanes sont les plus importants. Les pyrrolizidines, très répandues dans la nature, sont présentes dans les plantes qui font partie des familles botaniques *Asteraceae*, *Boraginaceae*, *Fabaceae* et *Orchidaceae*.^{8, 9} Très toxiques (souvent hépatotoxiques), ces alcaloïdes ont déjà provoqué des empoisonnements de masse chez les humains et les animaux au milieu du siècle dernier.¹⁰

Parmi les pyrrolizidines naturelles, la rétronécine (**3**) et la sénécionine (**4**) (isolées de plantes de l'espèce *Senecio* et *Heliotropium*) sont les plus connues.

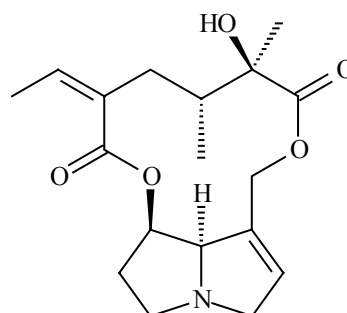
⁸ Hartmann, T. ; Witte, L. *Alkaloids : Chemical and biological perspectives*, Ed. S. W. Pelletier **1995**, vol.9, Ch. 4, 155.

⁹ Rizk, A.-F. M. *Naturally Occuring Pyrrolizidine Alkaloids*, Ed. CRC Press : Boston, **1991**, Ch. 1, 1.

¹⁰ Roeder, E. *Current Organic Chemistry* **1999**, 3, 557.

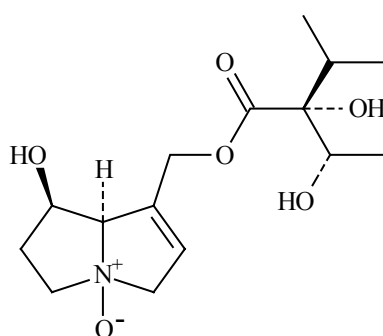


3
Rétronécine



4
Senécionine

Les pyrrolizidines peuvent être isolées sous la forme de base tertiaire ou sous la forme de *N*-oxide. Mais c'est majoritairement sous cette seconde forme qu'elles sont présentes dans les plantes. On peut citer comme exemple l'indicine *N*-oxide (**5**), isolée d'*Heliotropium indicum*, qui s'est révélé être un agent antitumoral et antileucémique ^{2, 6} et fait objet d'une étude clinique à l'Institut National du Cancer aux Etats-Unis.

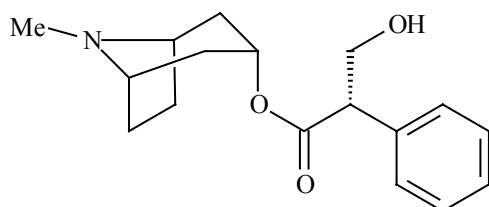


5
Indicine *N*-oxide

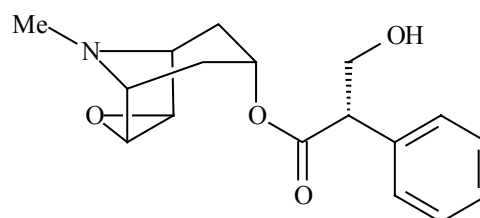
Dans la famille des tropanes, la (-)- hyoscyamine (**6**) et la (-)-hyoscine (ou scopolamine) (**7**) sont parmi les alcaloïdes les plus utilisés dans le domaine médical. Ils sont présents dans les plantes de l'espèce *Atropa belladonna*, *Hyoscyamus niger* et *Mandragora officinarum*.

L'hyoscyamine n'est pas très stable, et se racémise facilement au cours de l'isolement pour conduire à l'atropine (**8**). Ces alcaloïdes ont des propriétés antispasmodiques dans le système gastrointestinal et également des propriétés antisécrétrices (utiles au cours des

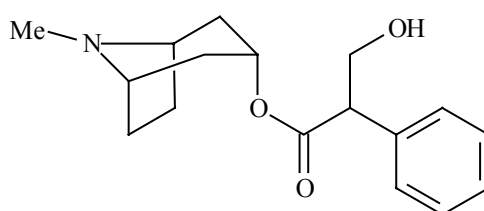
interventions chirurgicales). L'atropine est largement utilisée dans le domaine de l'ophtalmologie en tant qu'agent mydriatique (pour dilater la pupille).^{6,7}



6
(-)-Hyoscyamine

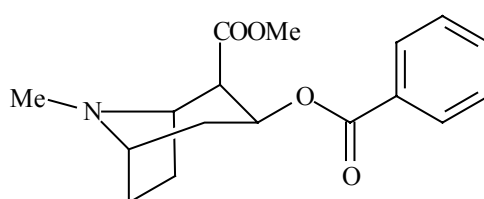


7
(-)-Hyoscyine



8
Atropine

La cocaïne (**9**) est un alcaloïde peu abondant présent dans les plantes de l'espèce *Erythroxylum*. La source la plus importante de ce composé est l'*Erythroxylum coca*, utilisé depuis l'antiquité comme anesthésique local. Elle a été beaucoup utilisée dans le domaine de l'odontologie, mais aujourd'hui, en raison de ses propriétés neurotoxiques elle a été remplacée par d'autres drogues moins toxiques. Au cours des interventions chirurgicales des yeux, de l'appareil auditif, du nez et de la gorge, la cocaïne est encore largement utilisée.⁷ Associée à l'héroïne, elle est également efficace pour soulager la douleur chez les patients atteints d'un cancer, en phase terminale.

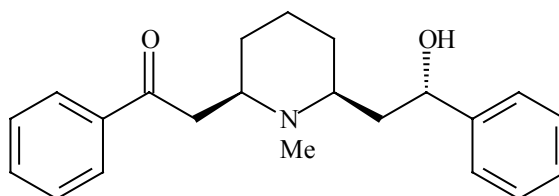


9
Cocaïne

I.3.2. Alcaloïdes dérivés de la lysine

Dans ce groupe nous trouvons les composés pipéridiniques, quinolizidiniques et indolizidiniques.

La lobéline (**10**), extraite de la *Lobelia inflata*, est utilisée dans les préparations pour lutter contre le tabagisme.¹¹ L'extrait brut de la plante est largement employé dans le traitement de l'asthme et de la bronchite.¹²



10
Lobéline

Les quinolizidines se rencontrent principalement dans les plantes appartenant aux familles de *Leguminosae* et *Fabaceae*. Ces alcaloïdes ont une action répulsive contre les herbivores et ils sont également connus pour provoquer des problèmes d'empoisonnement chez l'homme.

La spartéine (**11**), isolée de *Cytisus scoparius*, est très toxique mais le sel de sulfate correspondant est utilisé en médecine comme agent stimulant du rythme cardiaque.¹³ Elle est également utilisée pour provoquer la contraction de l'utérus au cours de l'accouchement.^{14, 15}

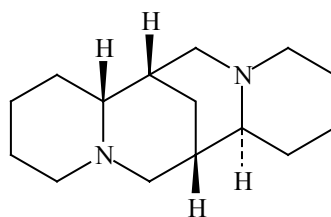
¹¹ Dwoskin, L. P. ; Crooks, P. A. *Biochem. Pharmacol.* **2002**, 63, 89.

¹² Raj, H. ; Bakshi, G. S. ; Tiwari, R. R. ; Anand, A. ; Paintal, A. S. *Respir. Physiol. Neurobiol.* **2005**, 145, 79.

¹³ Pugsley, M. K. ; Saint, D. A. ; Hayes, E. ; Berlin, K. D. ; Walker, M. J. A. *Eur. J. Pharmacol.* **1995**, 294, 319.

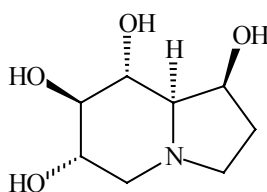
¹⁴ Dipont, M. *Ginekol Pol.* **1971**, 42, 5, 657.

¹⁵ Garg, K. W. ; Sharma, S. ; Bala, S. *Jpn. J. Pharmacol.*, **1973**, 2, 195.



11
Sparteine

Les alcaloïdes indolizidiniques sont également présents dans les plantes de la famille des *Leguminosae* et *Fabaceae*. Parmi ces composés, les indolizidines polyhydroxylées sont dotées de propriétés biologiques intéressantes. La castanospermine (**12**) (isolée de *Castanospermum australe*) et ses dérivés présentent un intérêt particulier en raison de leur action contre le virus du SIDA (HIV).¹⁶

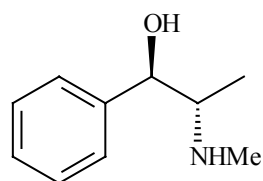


12
Castanospermine

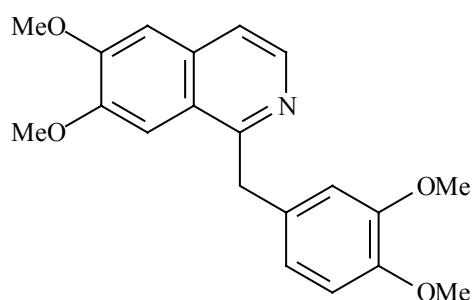
I.3.3. Alcaloïdes dérivés de la tyrosine et de la phénylalanine

Les principales classes d'alcaloïdes de ce groupe sont des composés monocycliques simples comme l'éphédrine (**13**), les isoquinoléines telles que la papavérine (**14**) et la berbérine (**15**), les benzyltétrahydroisoquinoléines modifiées telles que la morphine (**16**), et aussi les alcaloïdes de la famille des *Amaryllidacées* telles que la galanthamine (**17**).

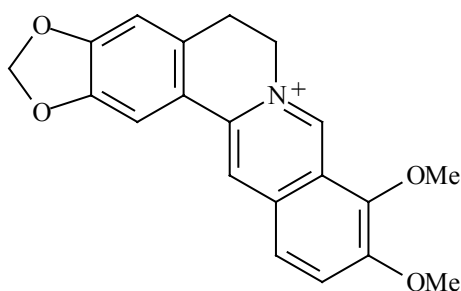
¹⁶ De Clercq, E. *Med. Res. Rev.* **2000**, *20*, 323.



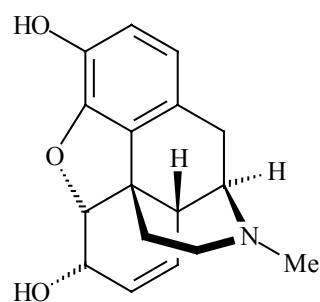
13
Éphédrine



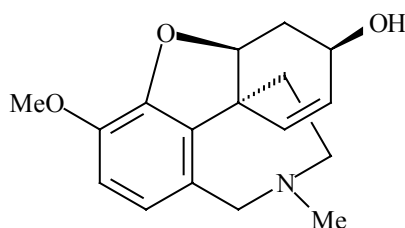
14
Papavérine



15
Berbérine



16
Morphine



17
Galanthamine

L'éphédrine (**13**), isolée d'*Ephedra sinica*, est utilisée avec succès dans le traitement de l'asthme bronchique et également comme médicament analgésique et anti-allergique.^{6,7}

La papavérine (**14**), isolée de *Papaver somniferum*, a une activité vasodilatatrice et des propriétés hypnotiques et analgésiques.⁶ La berbérine (**15**), isolée de *Berberis vulgaris*, a des propriétés anti-inflammatoires¹⁷ et antimicrobiennes.¹⁸

¹⁷ Kupeli, E. ; Kosar, M. ; Yesilada, E. ; Husnu, K. ; Baser, C. *Life Sci.* **2002**, 72, 645.

¹⁸ Rabbani, G. H. ; Butler, T. ; Knight, J. J. *Infectious Dis.* **1987**, 155, 979.

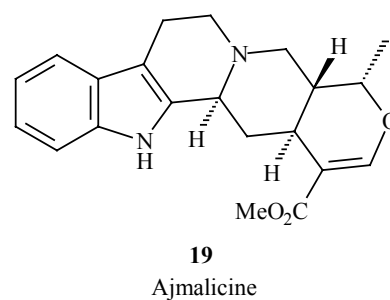
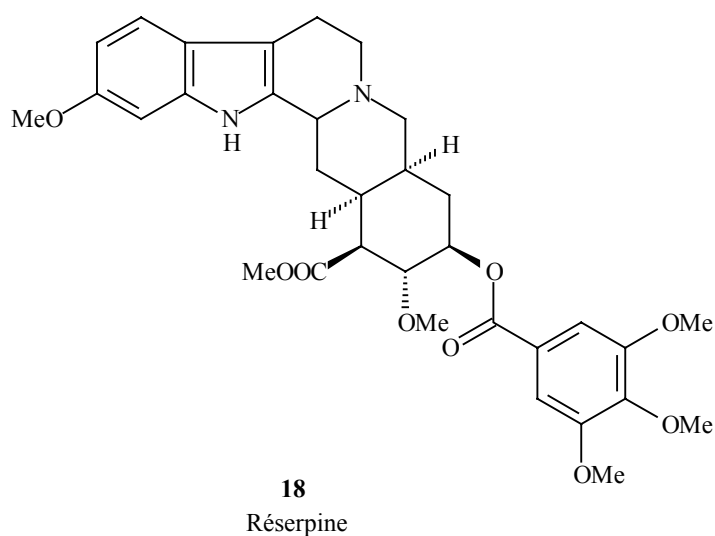
La très renommée morphine (**16**), isolée de la plante de la famille des opiacées, le *Papaver somniferum*, reste encore à ce jour un des analgésiques les plus efficaces utilisés en médecine.^{2, 6, 7} Et enfin, la galanthamine (**17**) agit en tant qu'inhibiteur compétitif de la cholinestérase, et de ce fait utile dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.⁶

I.3.4. Alcaloïdes dérivés du tryptophane

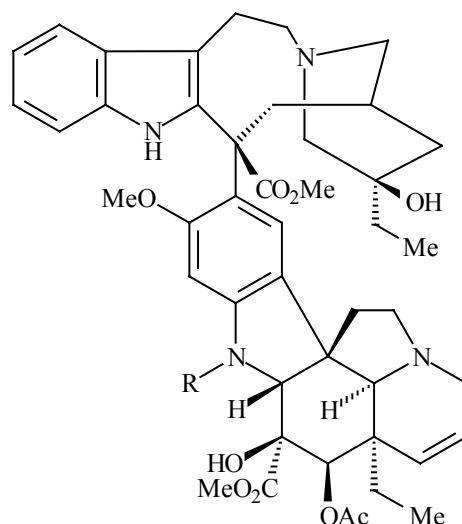
Nous retrouvons ici les alcaloïdes indoliques, quelques structures quinoléiniques, les pyrroloindoles et les alcaloïdes de l'ergot.

Parmi les indoles, ceux qui présentent une structure terpénoïde sont les plus répandus et également les plus complexes d'un point de vue structural. Les plantes des familles botaniques *Rubiaceae*, *Apocynaceae* et *Loganiaceae* sont des sources riches en alcaloïdes de ce type.

La réserpine (**18**) et l'ajmalicine (**19**), rencontrées dans les plantes de l'espèce *Rauwolfia*, sont toutes les deux efficaces dans le traitement de l'hypertension.^{6, 7}



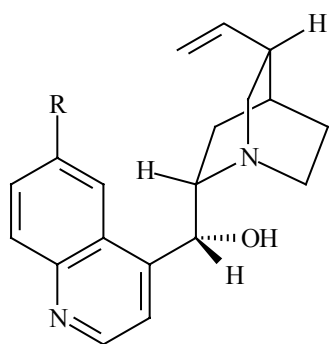
La vinblastine (**20**) et la vincristine (**21**), isolées de *Catharanthus roseus*, sont très populaires dans le domaine de la chimiothérapie anticancéreuse.⁶ La première est particulièrement active dans le traitement de la maladie de Hodgkin, tandis que la deuxième est active dans les leucémies aiguës de l'enfant, avec un taux de rémission très élevé.



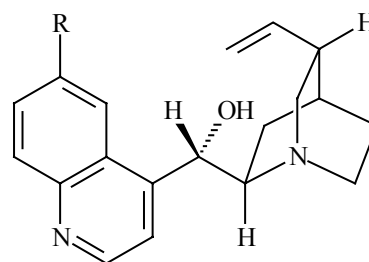
R: Me, Vinblastine (**20**)

R: CHO, Vincristine (**21**)

Certains alcaloïdes quinoléiniques proviennent du réarrangement d'une structure indolique initiale. La quinine (**22**), la cinchonidine (**23**), la quinidine (**24**) et la cinchonine (**25**), isolées des plantes de la famille des *Rubiacees*, sont les exemples les plus classiques. Elles sont toutes actives contre le *Plasmodium falciparum*, l'agent responsable de la malaria, mais la quinine (**22**) reste la plus efficace. Cette dernière est également utile dans la prévention et dans les traitements de la crampe nocturne de la jambe.^{6,7}

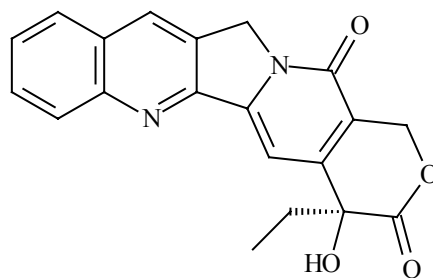


R = OMe, (-)-Quinine (**22**)
R = H, (-)-Cinchonidine (**23**)



R = OMe, (+)-Quinidine (**24**)
R = H, (+)-Cinchonine (**25**)

La camptothécine (**26**), présentant une structure pyrroloquinoléinique, est également issue du réarrangement d'un motif pyridoindole. Ce composé pentacyclique est également très populaire en chimiothérapie anticancéreuse.^{6, 19-22} Nous verrons plus en détail l'histoire de cette molécule au chapitre V.



26

Camptothécine

Nous devons mentionner ici les alcaloïdes de l'ergot, produits principalement par des champignons parasites (*Claviceps*) et qui possèdent un large spectre d'activité pharmacologique. Toutefois, leurs nombreuses vertus médicales s'accompagnent souvent d'effets secondaires dangereux. L'acide lysergique (**27**) est inactif, mais ses dérivés comme l'ergométrine (**28**) et l'ergotamine (**29**), sont très renommés. En obstétrique, ils sont

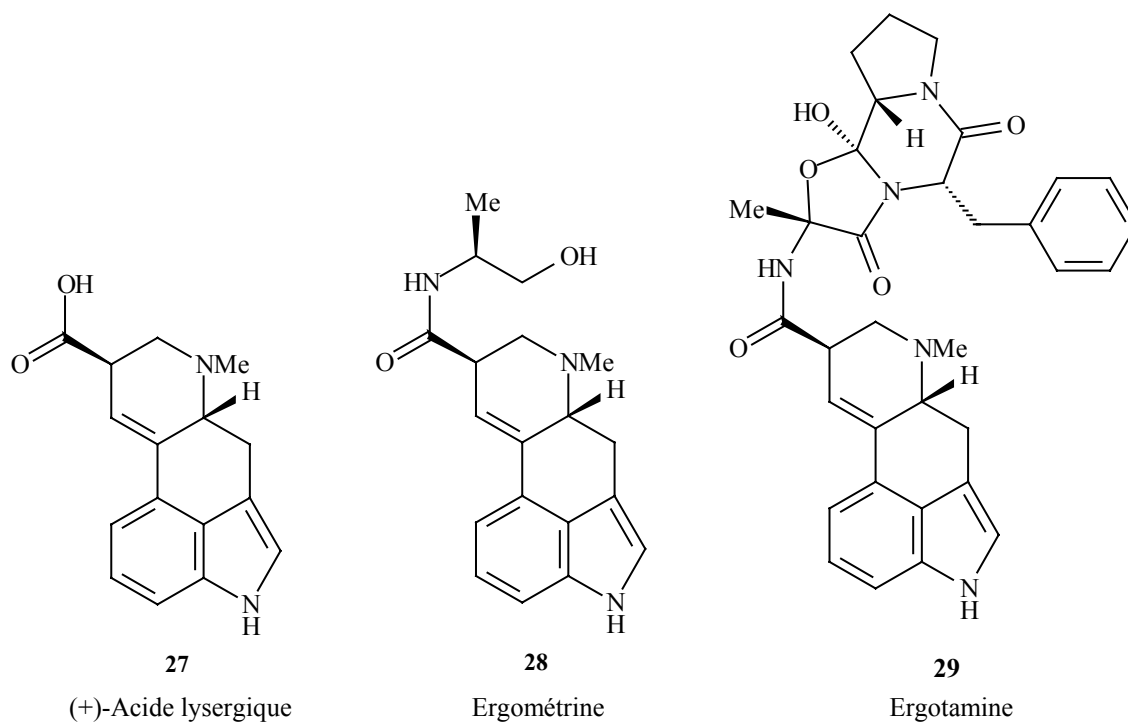
¹⁹ Wani, M. C. ; Ronman, P. E. ; Lindley, J. T. L. ; Wall, M. E. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 554.

²⁰ Hsiang, Y. H. ; Herzberg, R. ; Hecht, S. ; Liu, L. F. *J. Biol. Chem.* **1985**, *260*, 14873.

²¹ Ardizzoni, A. *Lung Cancer.* **1995**, *12*, 177.

²² Muggia, F. M. ; Dimery, I. ; Arbuck, S. G. *Ann N Y Acad. Sci.* **1996**, *803*, 213.

employés depuis fort longtemps pour leur action sur le muscle utérin. Par leur action vasoconstrictrice, ils agissent sur le rythme cardiaque, la circulation sanguine (traitement de l'hypertension), le système nerveux et le cerveau.^{6,7}



Le diéthylamide de l'acide lysergique (**27**) (le LSD), connu pour ses propriétés hallucinogènes, est utilisée en médecine psychiatrique.⁶

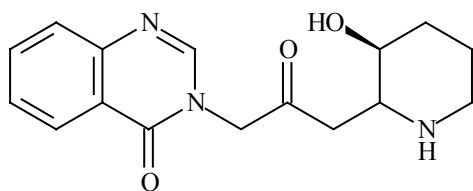
I.3.5. Alcaloïdes dérivés de l'acide anthranilique

L'acide anthranilique contribue à l'élaboration de quinazolines, de quinoléines et également d'acridines.

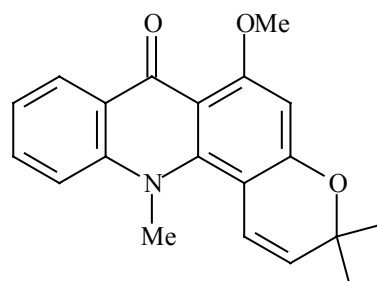
Pour donner quelques exemples dans ce groupe, nous pouvons citer la fébrifugine (**30**) isolée de *Dichroa febrifuga*, et l'acronycine (**31**) isolée d'*Acronychia baueri*. La première présente d'excellentes propriétés antipyrétiques et antiparasitaires^{23, 24} tandis que la

²³ Jiang, S. ; Zeng, Q. ; Gettayacamin, M. ; Tungtaeng, A. ; Wannaying S. ; Lim, A. ; Hansukjariya, P. ; Okunji, C. O. ; Zhu, S. ; Fang, D. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2005**, *49*, 1169.

deuxième présente une activité antitumorale remarquable sur différents modèles de tumeurs humaines du poumon, du colon et des ovaires.^{25,26}



30
Febrifugine



31
Acronycine

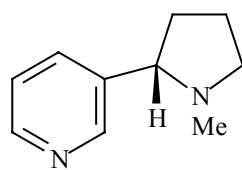
I.3.6. Alcaloïdes dérivés de l'acide nicotinique

Les composés de cette série comportent une structure pyridine centrale et se trouvent principalement dans les feuilles du tabac. Les représentants majeurs sont la nicotine (**2**) qui présente un motif pyrrolidine, et l'anabasine (**32**) qui présente un motif pipéridine. On trouve quelques utilisations bénéfiques de la nicotine en tant que stimulant respiratoire ou encore comme agent aidant le processus de sevrage tabagique. Des études plus récentes ont montré que la nicotine pouvait améliorer la mémoire, en stimulant la transmission d'impulsions nerveuses. Cela peut d'ailleurs expliquer la faible incidence de la maladie d'Alzheimer chez les fumeurs.^{6,7}

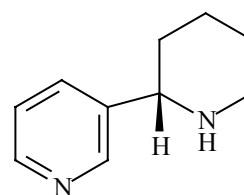
²⁴ Katoh, M. ; Matsune, R. ; Nagase, H. ; Honda, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6221.

²⁵ Guilbaud, N. ; Kraus-Berthier, L. ; Meyer-Losic, F. ; Malivet, V. ; Chacun, C. ; Jan, M. ; Tillequin, F. ; Michel, S. ; Koch, M. ; Pfeiffer, B. ; Atassi, G. ; Hickman, J. ; Pierre, A. *Clinical Cancer Research.* **2001**, 7, 2573.

²⁶ Guilbaud, N. ; Leonce, S. ; Tillequin, F. ; Koch, M. ; Hickman, J. ; John, A. ; Pierre, A. *Anti-Cancer Drugs* **2002**, 13, 445.



2
Nicotine

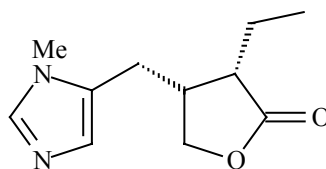


32
Anabasine

I.3.7. Alcaloïdes dérivés de l'histidine

L'histidine comporte un motif imidazole et il est donc probable que cet aminoacide soit le précurseur des imidazoles naturels. Mais peu d'évidences confirment de façon définitive cette hypothèse.

Un composé de ce groupe, important dans le domaine médical, est la pilocarpine (**33**), utilisée en ophtalmologie dans le traitement du glaucome.⁶

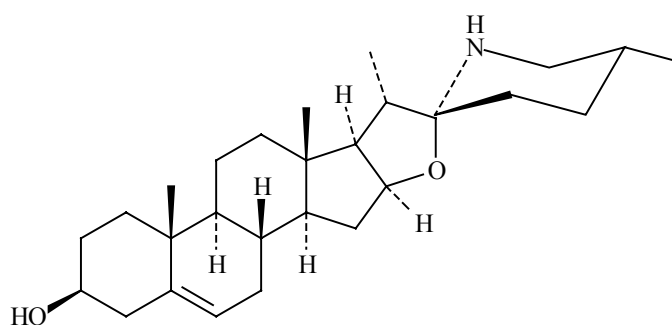


33
Pilocarpine

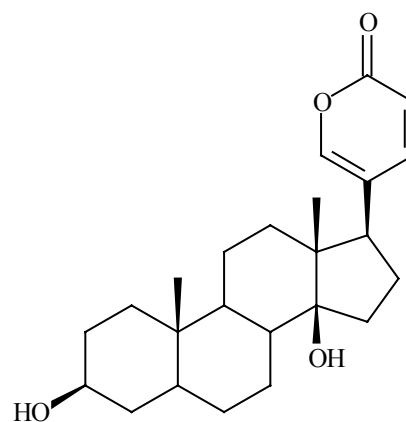
I.3.8. Alcaloïdes produits à partir de réactions d'amination

Les alcaloïdes terpéniques et les alcaloïdes stéroïdiens entrent dans cette catégorie. La solasodine (**34**) isolée de *Solanum laciniatum*, et la bufaline (**35**) isolée d'une grenouille, sont intéressants d'un point de vue pharmacologique, en raison de leurs propriétés anticancéreuses. Tandis que la solasodine est utilisée dans le traitement de certains cancers

de la peau,²⁷ la bufaline est active contre la leucémie, les tumeurs hépatiques et le cancer de la prostate.²⁸



34
Solasodine



35
Bufaline

I.4. Conclusion

Ce premier chapitre a montré d'une manière générale la grande diversité d'alcaloïdes que nous pouvons trouver dans la nature, mais surtout les propriétés pharmacologiques de quelques alcaloïdes utilisés en médecine au bénéfice des humains.

²⁷ Esteves-Souza, A. ; Silva, T. M. S. ; Alves, C. C. F. ; Carvalho, M. G. ; Braz-Filho, R. ; Echevarria, A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2002**, 13, 838.

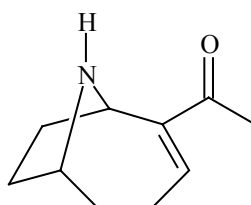
²⁸ Ye, M. ; Qu, G. ; Guo, H. ; Guo, D. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2004**, 91, 87.

CHAPITRE II

La (+)-anatoxine-a

II. LA (+)-ANATOXINE-A

II.1. Introduction



36
(+)-Anatoxine-a

L'anatoxine-a a été isolée d'une algue bleu-verte d'eau douce, l'*Anabaena flos-aquae* (Lyngb.) de Bréb par Devlin et coll. en 1977.²⁹ Elle est l'un des plus puissants agonistes des récepteur nicotinique de l'acétylcholine connus.

Ce composé bicyclic est très soluble dans l'eau et peut entrer dans l'organisme humain par inhalation ou par injection. Elle peut également être absorbée par la peau s'il y a une exposition très élevée. D'un point de vue biologique, cet alcaloïde cause l'obstruction neuromusculaire post-synaptique des récepteurs nicotiniques et cholinergiques. En se liant de façon irréversible aux récepteurs d'acétylcholine, le neurotransmetteur n'est peu plus être dégradé par l'acétylcholinestérase.³⁰⁻³³

Chez les animaux, les signes d'empoisonnement par cette toxine incluent le déséquilibre, une diminution des mouvements, des contractions musculaires involontaires, une respiration haletante et des convulsions. Le décès conséquent est dû à l'arrêt respiratoire et

²⁹ Devlin, J. P. ; Edwards, O. E. ; Gorham, P. R. ; Hunter, N. R. ; Pike, R. K. *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 1367.

³⁰ Carmichael, W. W. ; Biggs, D. F. ; Gorham, P.R. *Science* **1977**, *187*, 542.

³¹ Spivak, C.E. ; Witkop, B. ; Albuquerque, E. X. *Mol. Pharmacol.* **1980**, *18*, 384.

³² Mahmood, N. A. ; Carmichael, W. W. *Toxicon* **1986**, *24*, 425.

³³ Mahmood, N. A. ; Carmichael, W. W. *Toxicon* **1987**, *25*, 1221.

se produit (dans un délai allant de quelques minutes à quelques heures) en fonction du dosage et de la consommation préalable d'aliments.³⁴⁻³⁶

La dose mortelle (LD₅₀) chez les souris ou les rats est située entre 150 et 250 µg/kg. La dose toxique chez l'homme n'est pas connue, mais on estime qu'elle est de moins de 5 mg pour un individu adulte.^{34, 36, 37}

En dépit de cette toxicité, la (+)-anatoxine-a est apparue comme un modèle chimique efficace pour élucider le mécanisme de la neurotransmission de l'acétylcholine, et également pour comprendre les maladies associées aux récepteurs d'acétylcholine. Des analogues moins toxiques contenant le squelette 9-azabicyclo[4.2.1]nonane, ont été récemment préparés et se sont avérés être efficaces dans le traitement des troubles neurologiques,³⁸ tels que les maladies d'Alzheimer et de Parkinson, la schizophrénie et la dépression.

II.2. Approches synthétiques

En raison de son squelette 9-azabicyclo[4.2.1]nonane unique et de ses propriétés biologiques, de nombreuses équipes se sont intéressées à la synthèse de l'anatoxine-a. Plusieurs approches synthétiques de cette molécule sont décrites dans la littérature, tant

³⁴ (a) Carmichael, W.W. *J. Appl. Bact.* **1992**, 72, 445-459. (b) Carmichael, W. W. *Sci. American.* **1994**, 270, 78.

³⁵ Molloy, L. ; Wonnacott, S. ; Gallagher, T. ; Brough, P. A. ; Livett, B. G. *Eur. J. Pharmacol.* **1995**, 289, 447.

³⁶ Falconer, I. R. *Algal toxins and human health. The Handbook of Environmental Chemistry – Quality and treatment of drinking water II.* Springer-Verlag. Berlin. **1998**, 53.

³⁷ Fawell, J. K. ; Mitchell, R. E. ; Hill, R. E. ; Everett, D. J. *Hum. Exp. Toxicol.* **1999**, 18, 168.

³⁸ (a) Sutherland, A. ; Gallagher, T. ; Sharples, C. G. V. ; Wonnacott, S. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2475. (b) Gohlke, H. ; Schwarz, S. ; Gündisch, D. ; Tilotta, M. C. ; Weber, A. ; Wedge, T. ; Seitz, G. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 2031. (c) Sharples, C. V. G. ; Karig, G. ; Simpson, G. L. ; Spencer, J. A. ; Wright, E. ; Millar, N. S. ; Wonnacott, S. ; Gallagher, T. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 3235. (d) Gohlke, H. ; Gündisch, D. ; Schwarz, S. ; Seitz, G. ; Tilotta, M. C. ; Wegge, T. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 1064. (e) Wright, E. ; Gallagher, T. ; Sharples, C. V. G. ; Wonnacott, S. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 2867.

dans sa forme racémique (16 approches) que dans sa forme naturelle (8 approches). La plupart des synthèses de l'anatoxine-a naturelle utilisent comme produit de départ un synthon provenant du « pool chiral ». A notre connaissance, une seule synthèse est réellement asymétrique.³⁹

Les différentes approches de la (+)-anatoxine-a décrites dans la littérature seront détaillées dans ce chapitre.

II.2.1. Synthèses de Rapoport et coll. (1984)⁴⁰ et (1990)⁴¹

L'équipe de Rapoport a largement contribué aux études de la synthèse de l'anatoxine-a et également à l'obtention d'analogues de cette molécule pour des études de relation structure-activité.

La première synthèse asymétrique de la (+)-anatoxine-a de cette équipe a été décrite en 1984. Tout d'abord l'acide D-glutamique *N*-benzylé **37** (facilement obtenu par benzylation de l'acide de départ) a été transformé en thiolactame **38** par une séquence de cyclisation intramoléculaire, estérification puis thiocarbonylation.^{42, 43}

Ce thiolactame a alors été alkylé avec le triflate **39**^{44, 45} pour conduire au carbamate **42**, dont l'obtention s'explique par la formation d'un intermédiaire thioiminium **40** suivie de la formation de l'épisulfure **41** puis enfin, d'une expulsion du soufre à l'aide de la triphénylphosphine.

³⁹ Aggarwal, V. K. ; Humphries, P. S. ; Fenwick, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1985.

⁴⁰ Petersen, J. S. ; Fels, G. ; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4539.

⁴¹ Sardina, F. J. ; Howard, M. H. ; Morningstar, M. ; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5025.

⁴² (a) Campaigne, E. ; Matthews, D. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1975**, *12*, 391. (b) Hardy, P. M. *Synthesis* **1978**, 290.

⁴³ (a) Rao, C. S. ; Dave, M. P. ; Mody, P. N. ; Pandya, A. D. *Ind. J. Chem. Sect. B* **1976**, *14B*, 999. (b) Tamaru, Y. ; Harada, T. ; Yoshida, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2392.

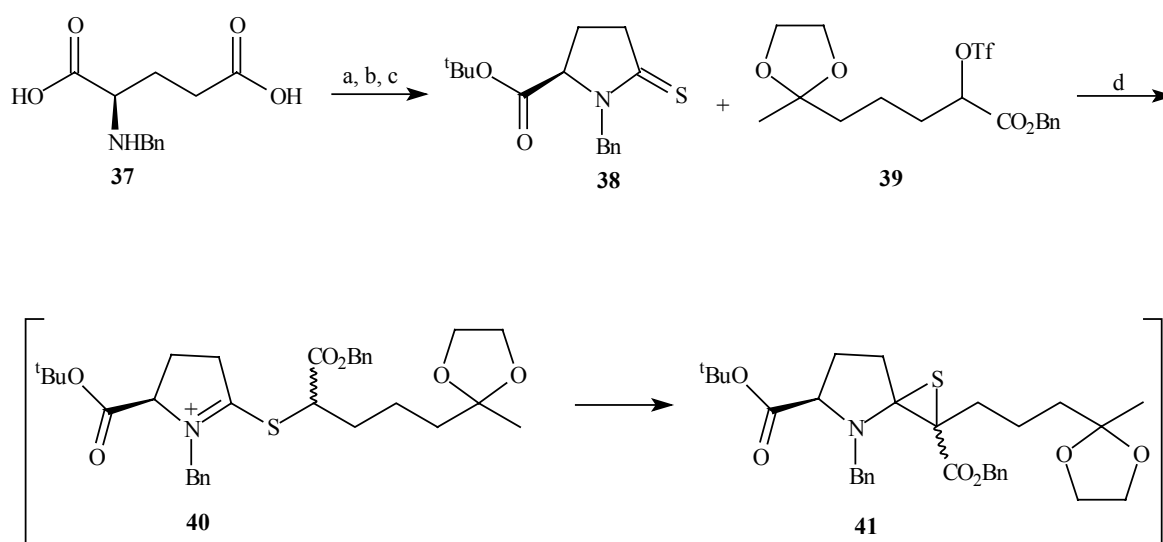
⁴⁴ Weinstock, L. M. ; Currie, R. B. ; Lovell, A. V. *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 943.

⁴⁵ Anderson, A. G. ; Stang, P. J. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3034.

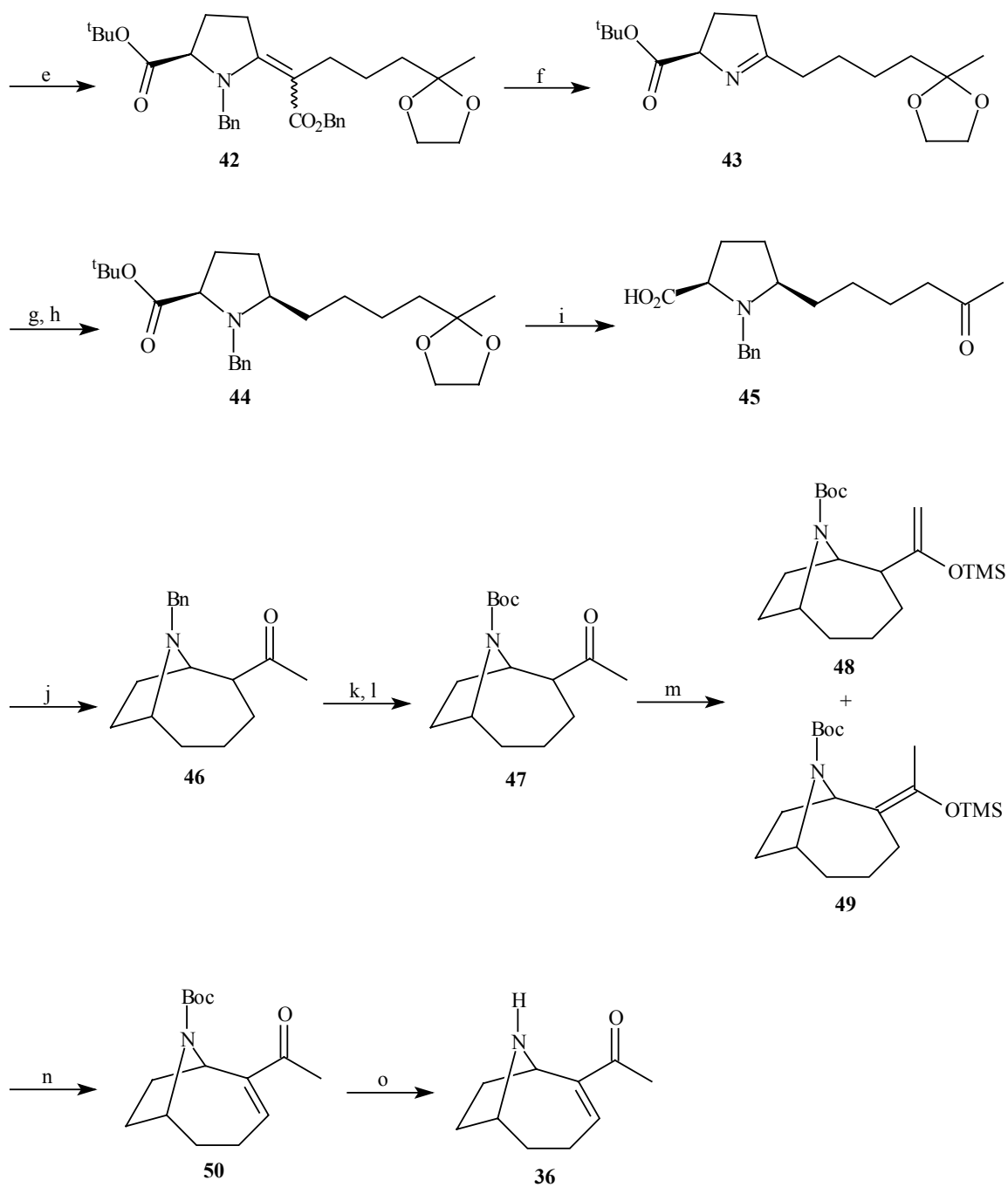
Le carbamate **42** a été soumis ensuite aux conditions d'hydrogénation. Après une séquence de *N* et *O*-debenzylation suivie d'une décarboxylation, la pyrroline **43** formée a été réduite en présence de dihydrogène et d'oxyde de platine, et la pyrrolidine résultante a été reprotégée par un groupement benzyle pour donner **44**. Ce dernier, après traitement acide, a été transformé en cétoacide **45**, à partir duquel les auteurs ont pu construire le système bicyclique de l'anatoxine-a.

Le cétoacide a été traité, dans un premier temps, avec POCl₃ à chaud et ensuite avec HCl dans le méthanol à chaud, pour donner la *N*-benzyl dihydroanatoxine-a (**46**) (sous forme d'un mélange de diastéréoisomères avec un rapport 4 :1) avec un rendement de 52% à partir de **44**.

Le groupement benzyle a été facilement remplacé par le groupement BOC puis le composé **47** a été traité par le chlorure de triméthylsilyle, en présence de KH, conduisant au mélange d'éther d'énols cinétique et thermodynamique **48** et **49**. Après traitement de ce mélange avec l'acétate de palladium,⁴⁶ l'énone **50** a été obtenue avec un rendement de 41%. L'anatoxine-a (**36**) a alors été obtenue avec 97% de rendement, après déprotection de l'azote en milieu acide (Schéma 1).



⁴⁶ Ito, Y. ; Hirao, T. ; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1011.



Conditions : a) H₂O, reflux, (80%); b) (i) (COCl)₂, MeCN, DMF; (ii) ^tBuOH, pyridine, (93%); c) P₄S₁₀, THF, (87%); d) MeCN; e) Ph₃P, DCM, *N*-méthylpipéridine, (64%); f) Pd/C, 1,4-cyclohexadiene, MeOH, (76%); g) EtOH abs., PtO₂, H₂, (96%); h) PhCH₂Br, MeCN, K₂CO₃, (83%); i) *n*-PrOH, H₂O, AcOH; j) (i) POCl₃, MeOH, HCl aq.; (ii) Pt/C, H₂, (50% à partir de **44**); k) HCl aq., H₂, Pd/C, MeOH; l) Boc₂O, MeOH, (70% à partir de **46**); m) THF, KH, Et₃N, TMSCl, (90%); n) Pd(OAc)₂, MeCN, (41%); o) TFA, DCM (97%).

Schéma 1

Quelques années plus tard, en 1990, Rapoport et coll. ont décrit une version améliorée de cette synthèse. En fait, ces auteurs ont préparé le carbamate **53** à partir de l'acide L-glutamique *N*-benzylé selon la stratégie précédente. Cependant, en raison de la présence de l'ester méthylique, cette fois-ci l'hydrogénation du carbamate **53** suivie d'une rebenzylation de l'azote a permis d'obtenir le diester **54** avec un excellent rendement de 93%.

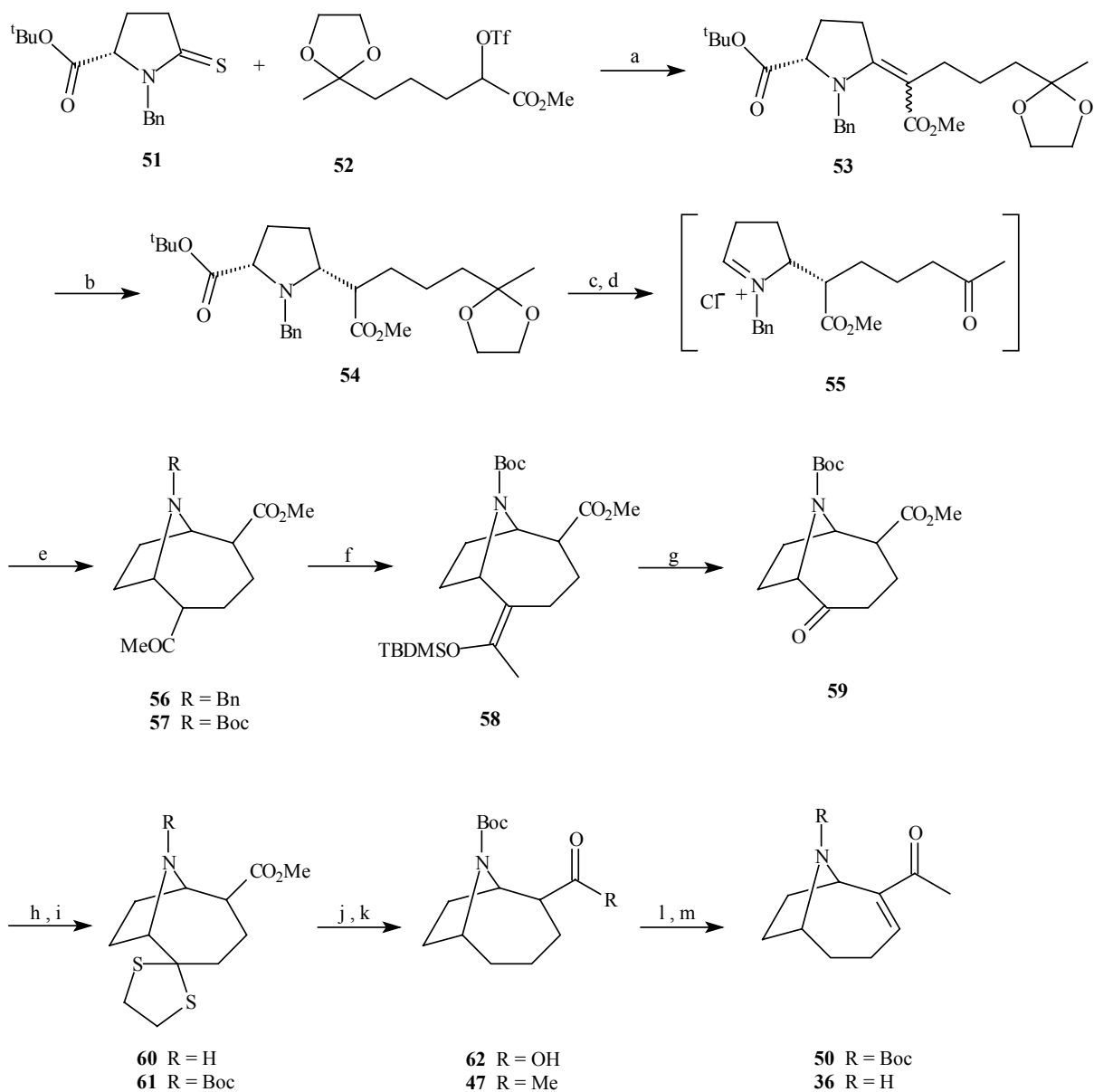
L'hydrolyse de la fonction tertio butyl ester et la déprotection du dioxolane en milieu acide suivie du traitement du cétoacide formé par le chlorure d'oxalyle, a permis de générer facilement l'intermédiaire *N*-benzyl iminium **55**, qui a conduit après chauffage dans le toluène, au composé bicyclique **56** avec un excellent rendement de 91%, et sous forme d'un mélange de diastéréoisomères.

Une série de transformations a alors été réalisée à partir de ce mélange pour l'obtention de la *N*-Boc dihydroanatoxine-a (**47**) déjà utilisée lors de la synthèse précédente. Ainsi, le substituant acétyle a été éliminé par une séquence faisant intervenir la formation d'un éther d'énol silylé, une ozonolyse, une thioacétalisation et enfin une hydrogénolyse en présence de nickel de Raney.

Le composé **47**, obtenu avec un très bon rendement de 49% après toutes ces étapes, a été ensuite transformé en (+)-anatoxine-a par une séquence légèrement modifiée par rapport à la précédente, mais avec un très bon rendement de 84%.^{47, 48} (Schéma 2)

⁴⁷ Sardina, F. J. ; Howard, M. H. ; Koskinen, A. M. P. ; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4654.

⁴⁸ Howard, M. H. ; Sardina, F. J. ; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2829.



Conditions : a) i) MeCN; ii) tamis 4Å, Ph₃P, *N*-méthylpipéridine, (70%); b) i) MeOH, Pd/C, H₂; ii) MeCN, K₂CO₃, PhCH₂Br, (93%); c) *i*-PrOH, H₂O, MeCO₂H, (89%); d) (i) 1,2-DCE, (COCl)₂; (ii) PhMe, Δ, (91%); e) (Boc)₂O, MeOH, Pd/C, H₂, (98%); f) NaH, MeOH, THF, TBDMSCl, Et₃N, (95%); g) O₃, MeOH, pyridine, Ph₃P, (90%); h) Et₂O-BF₃, HSCH₂CH₂SH, DCM, (74%); i) (Boc)₂O, MeOH, (97%); j) EtOH, W-2 Raney Ni, (95%); k) (i) KOH, H₂O, MeOH, (98%); (ii) (COCl)₂, DMF cat., PhH; (iii) THF, Me₂CuLi dans Et₂O/THF, (86%); l) (i) NaH, THF, MeOH, TBDMSCl, Et₃N; (ii) PhSeCl, THF, *m*-CPBA; m) TFA, DCM (84% à partir de **47**).

Schéma 2

II.2.2. Synthèse de Somfai et Åhman⁴⁹ (1992)

Somfai et Åhman ont utilisé comme étape-clé, une cyclisation intramoléculaire d'un intermédiaire *N*-tosyl-iminium afin de générer le système bicyclique de l'anatoxine-a (Schéma 3). Cet intermédiaire a été préparé à partir du dérivé acide L-pyroglutamique (**63**) qui a été dans un premier temps transformé en pyrrolidine méthoxylée **65**.

Afin d'installer la chaîne insaturée présente dans **66**, les auteurs ont réalisé une allylation photochimique du dérivé *o*-phénylthiocarbonate, en présence d'allyltributylétain. L'incorporation du motif énone a ensuite été possible après transformation de **66** en aldéhyde, suivi d'une réaction avec le 2-oxopropylphosphonate de diméthyle.

Le composé **67** après traitement avec le méthanol saturé en HCl gazeux⁵⁰ a subi une cyclisation intramoléculaire conduisant à un intermédiaire β -chlorocétone. Ensuite, un traitement en milieu basique a permis d'obtenir l'énone bicyclique **71** avec un bon rendement. Après une détosylation en présence de l'amalgame de sodium/mercure, la (+)-anatoxine-a a été obtenue, également avec un bon rendement.

La *N*-tosylanatoxine (**71**) a pu aussi être obtenue par une séquence alternative à partir de la pyrrolidine **66**. Ainsi, après une hydroboration puis oxydation de l'alcool résultant en aldéhyde, ce dernier a été mis en réaction avec le 2-triméthylsilyléthylidène triphénylphosphorane⁵¹ pour donner l'allylsilane **69**. Après traitement de celui-ci avec le tétrachlorure de titane, le composé bicyclique **70**⁵² a été obtenu avec un bon rendement de 76%.

Une oxydation de la chaîne vinylique dans les conditions de Wacker⁵³ suivie d'une déhydrogénation de la méthylcétone formée, a permis l'obtention de **71**.^{40, 54}

⁴⁹ Somfai, P. ; Åhman, J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3791.

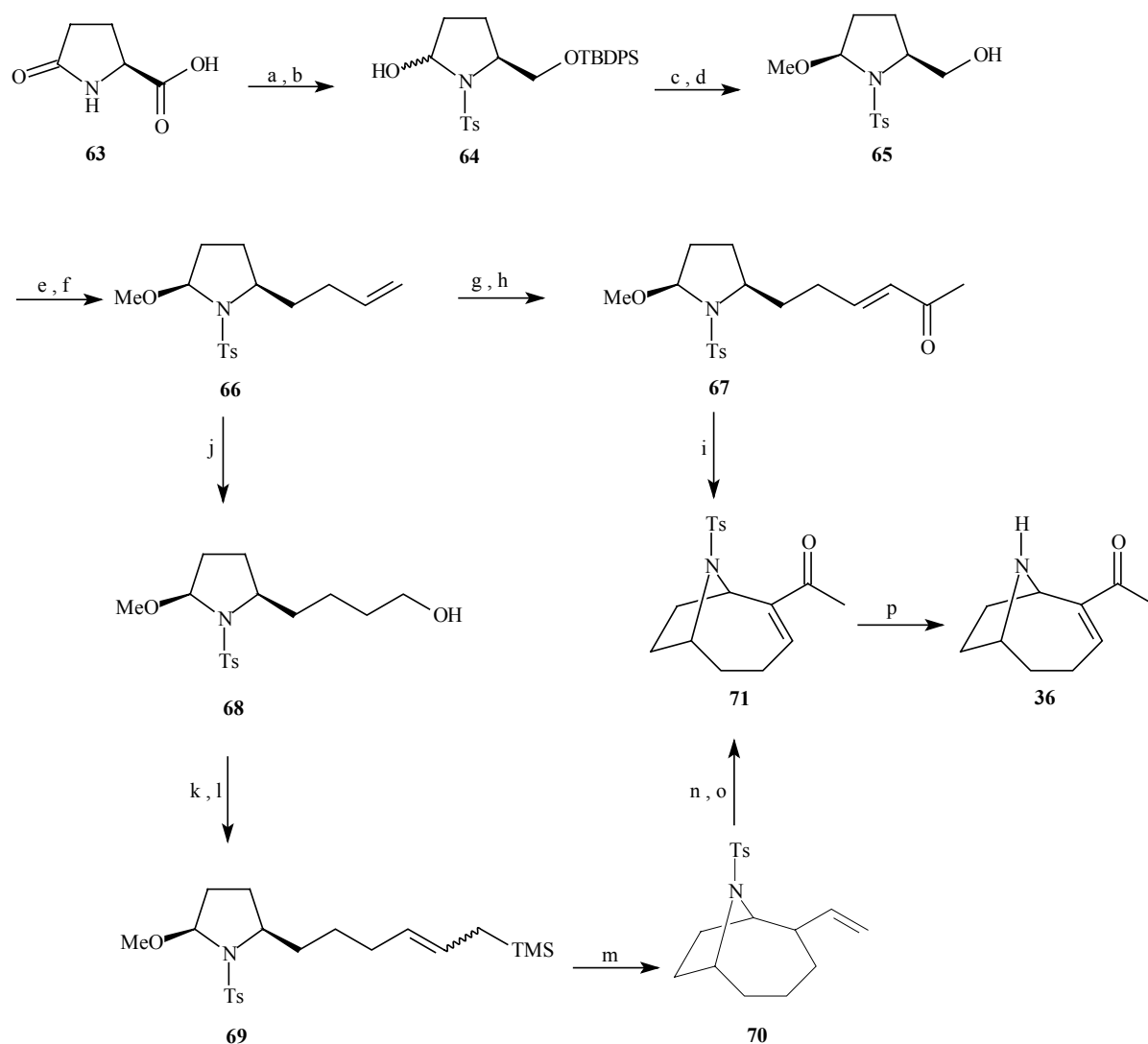
⁵⁰ Melching, K. H. ; Hiemstra, H. ; Klaver, W. J. ; Speckamp, W. N. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4799.

⁵¹ Seyferth, D. ; Wursthorn, K. R. ; Mammarella, R. E. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3104

⁵² Sisko, J. ; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3210.

⁵³ Tsuji, J. ; Shimizu, I. ; Yamamoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 2975.

⁵⁴ Koskinen, A. M. P. ; Rapoport, H. *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 1301.



Conditions : a) (i) LiBH_4 , THF; (ii) TBDPSCl , Et_3N , DMAP, DCM, (81%); (iii) LiHMDS , TsCl , THF, (71%); b) DIBAL , DCM, -78°C , (92%); c) MeOH , $\text{HC}(\text{OMe})_3$, PPTS , (87%); d) Bu_4NF , THF, (96%); e) $\text{ClC}(\text{S})\text{OPh}$, BuLi , THF, -78°C ; f) $\text{Bu}_3\text{SnCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, PhMe , $h\nu$, (76% en deux étapes); g) (i) O_3 , DCM, -78°C ; (ii) Me_2S , (87%); h) $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{Me}$, NaH , THF, (79%); i) (i) MeOH , HCl , DCM; (ii) DBU , PhMe , reflux, (67%); j) (i) $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$, THF; (ii) H_2O_2 , NaOH 6M, (90%); k) $(\text{COCl})_2$, DMSO , Et_3N , DCM, -78°C ; l) $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{SiMe}_3$, THF, (64%, deux étapes); m) TiCl_4 , DCM, -78°C , (76%); n) PdCl_2 , CuCl , O_2 , $\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$, (71%); o) (i) KH , TMSCl ; (ii) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Et_3N , MeCN , (50%); p) $\text{Na}(\text{Hg})$, Na_2PO_4 , MeOH , -40°C , (76%).

Schéma 3

II.2.3. Synthèse de Skrinjar et collaborateurs⁵⁵ (1992)

Skrinjar et coll. ont tout d'abord préparé la méthoxy pyrrolidine **74** par fonctionnalisation de la L-proline (**72**).^{56, 57} Ils ont ensuite effectué une addition de l'hexénylcuivre⁵⁸ sur l'intermédiaire *N*-acyliminium, généré in situ, en présence d'un acide de Lewis pour obtenir majoritairement la pyrrolidine **76** (rapport cis / trans : 3/97).

Après transformation de l'oléfine terminale en méthylcétone, une hydrolyse de la fonction ester méthylique suivie d'une décarboxylation anodique⁵⁹ a été réalisée, afin d'obtenir l'intermédiaire méthoxylé **78**. Une cyclisation intramoléculaire via un iminium a été alors réalisée en milieu acide conduisant à un mélange de diastéréoisomères **80a** et **80b**.

La transformation de ce mélange en (+)-anatoxine-a (**36**) a été ensuite possible par la même séquence que celle décrite par Rapoport et collaborateurs^{40, 41, 47, 48, 54} (Schéma 4).

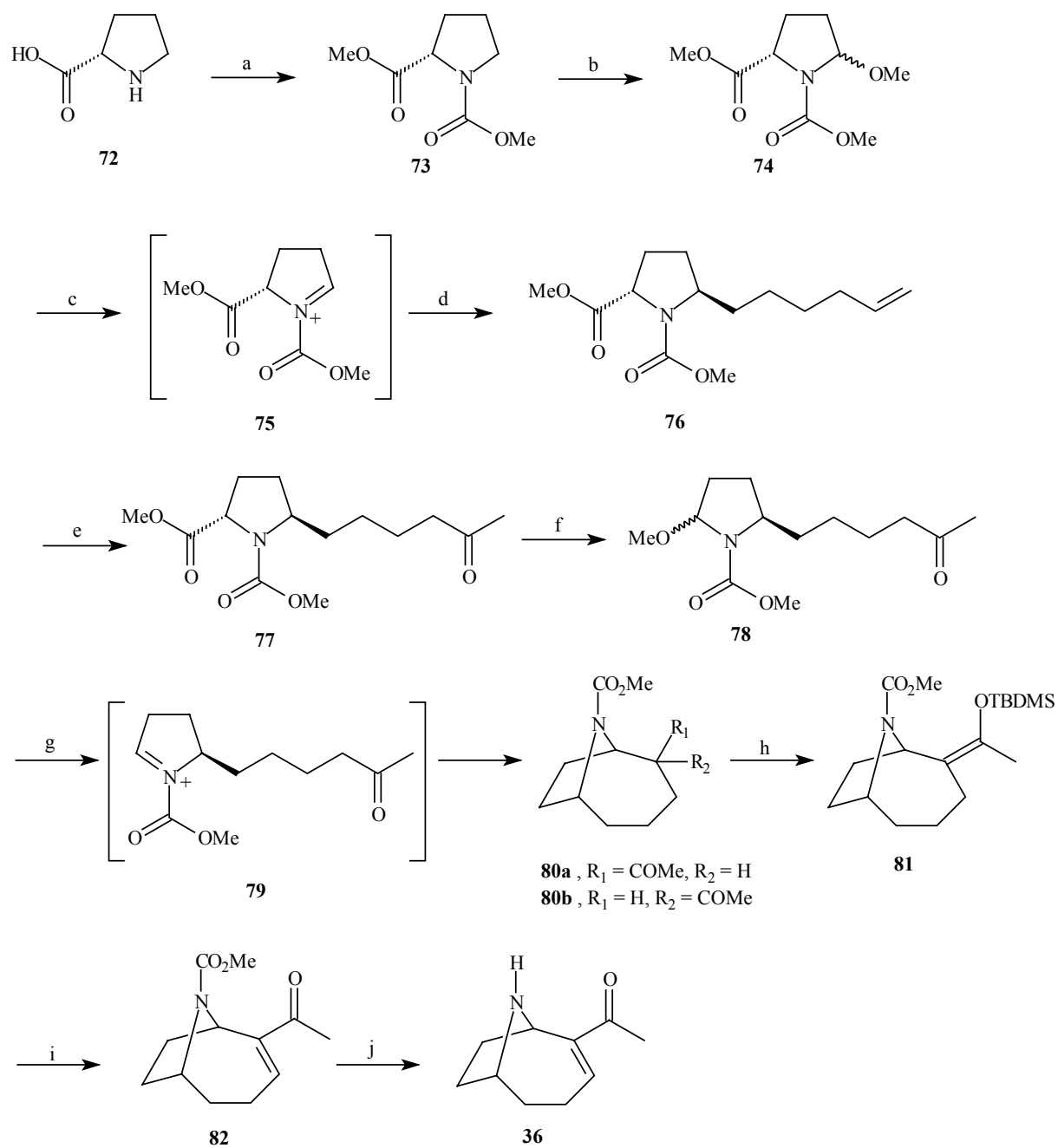
⁵⁵ Skrinjar, M. ; Nilsson, C. ; Wistrand, L.-G. *Tetrahedron : Asymmetry*. **1992**, 3, 1263.

⁵⁶ (a) Skrinjar, M. ; Wistrand, L.-G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1775. (b) Wistrand, L.-G. ; Skrinjar, M. *Tetrahedron* **1991**, 47, 573.

⁵⁷ Shono, T. ; Matsumara, Y. ; Tsubata, K. ; Uchida, K. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2590.

⁵⁸ Bailey, W. F. ; Patricia, J. J. ; DelGobbo, V. C. ; Jarret, R. M. ; Okarma, P. J. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1999.

⁵⁹ Horikawa, H. ; Iwasaki, T. ; Matsumoto, K. ; Miyoshi, M. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 335.



Conditions : a) (i) HCl, MeOH; (ii) ClCO₂Me, K₂CO₃, DCM, (70%); b) Et₄NOTs, -2e, MeOH, (87%); c) BF₃·OEt₂, Et₂O, -78°C; d) hexénylcuivre, Et₂O, -78°C, (76%); e) O₂, CuCl, PdCl₂(MeCN)₂, DMF, H₂O, 50°C, (81%); f) (i) KOH aq., MeOH, (ii) -2e⁻, MeOH, (87%); g) HCl, MeOH, -45°C, (93%); h) NaH, TBDMSCl, Et₃N, THF, (97%); i) PhSeCl, THF, *m*-CPBA, (85%); j) Me₃SiI, DCM (93%).

Schéma 4

II.2.4. Synthèse de Aggarwal et collaborateurs (1999)

Aggarwal et coll. ont développé une approche asymétrique de l'anatoxine-a, via la déprotonation énantiosélective d'une cétoamine cyclique. Ainsi, à partir du cyclooctanediol **83**, une oxydation suivie d'un traitement à chaud avec la benzylamine a conduit au mélange d'un aminoréactif **84** et d'un hémiaminal **85**. Ce mélange, après traitement acide à chaud, a donné l'hémiaminal **85** avec un excellent rendement.⁶⁰

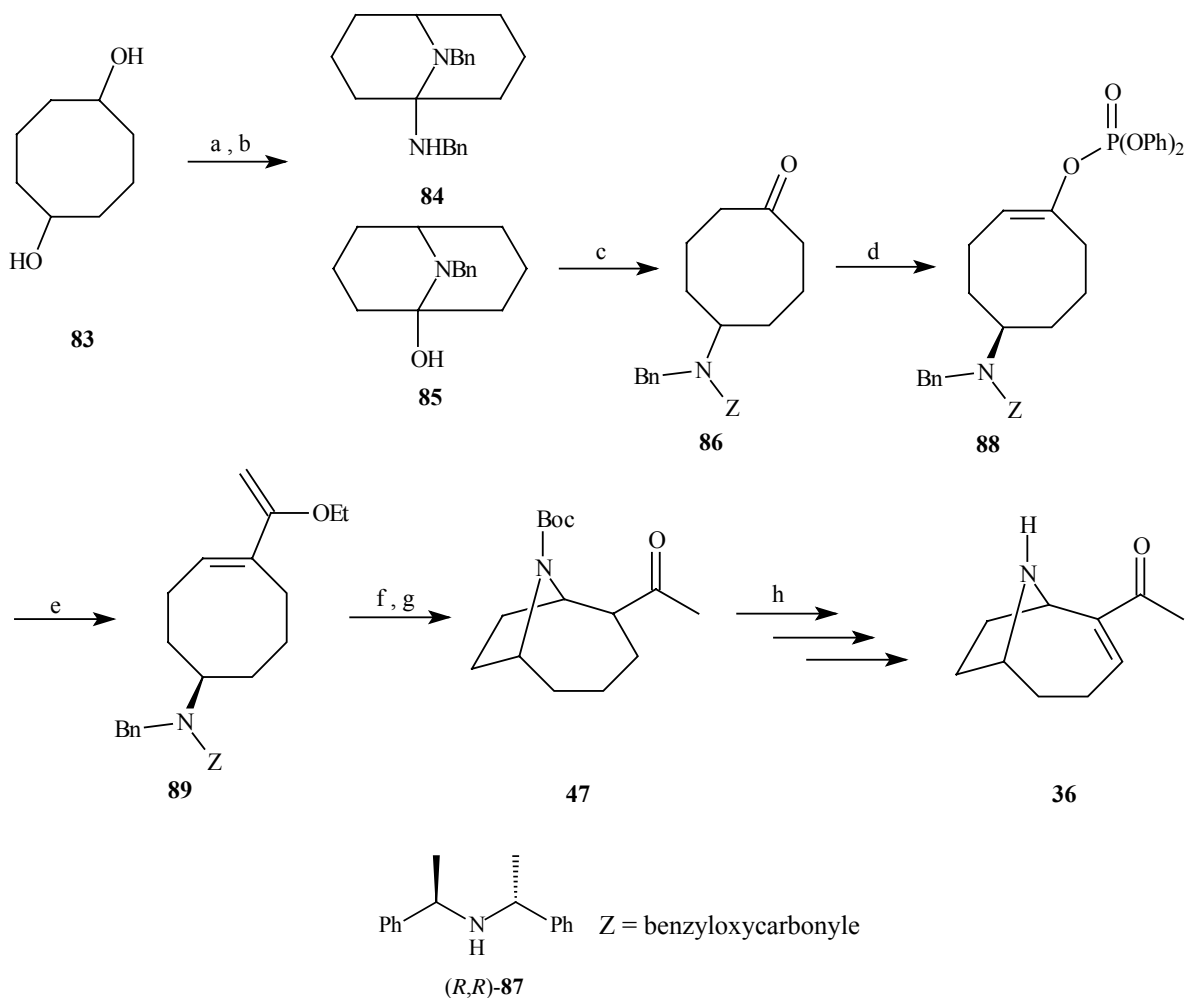
Une ouverture de cycle catalysée par le $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ en présence du chloroformiate de benzyle a permis d'obtenir, avec un excellent rendement, l'amino-cétone protégée **86**. A ce stade, l'étape-clé de déprotonation asymétrique a été réalisée avec l'aide de la base lithiée de Simpkins **87**.⁶¹

Après piégeage de l'énolate formé par le chlorophosphate de diphenyle, le phosphate d'énol **88** a été obtenu avec 89% d'excès énantiomérique. Celui-ci a alors été soumis à un couplage de Stille avec le tributyléthoxyvinylstannane conduisant au diène **89**.

Par une séquence très élégante faisant intervenir une transformation en cétone de la chaîne précédemment introduite, une déprotection de l'azote puis une addition conjuguée intramoléculaire, le squelette azabicyclique a été obtenu de façon très efficace (Schéma 5).

⁶⁰ Wiseman, J. R. ; Lee, S. Y. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2485.

⁶¹ Cain, C. M. ; Cousins, R. P. C. ; Coubarides, G. ; Simpkins, N. S. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 523.



Conditions : a) PDC, DCM, (100%); b) (i) PhCH_2NH_2 aq, *p*-TsOH, Δ ; (ii) H_2SO_4 , (81% en deux étapes); c) $\text{PhCH}_2\text{OCOCl}$, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, *i*-Pr₂NEt, MeCN, (95%); d) $(R,R)\text{-87}\cdot\text{HCl}$, *n*-BuLi, $(\text{PhO})_2\text{POCl}$, THF, -100°C , (89%, 89% ee); e) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, $\text{CH}_2=\text{CH}(\text{OEt})\text{SnBu}_3$, LiCl, THF, Δ , (84%); f) 45% HBr, AcOH, (95%); g) Pd/C, H_2 , MeOH, $(\text{Boc})_2\text{O}$, (89%); h) Ref.40.

Schéma 5

II.2.5. Synthèse de Seitz et collaborateurs⁶² (2000)

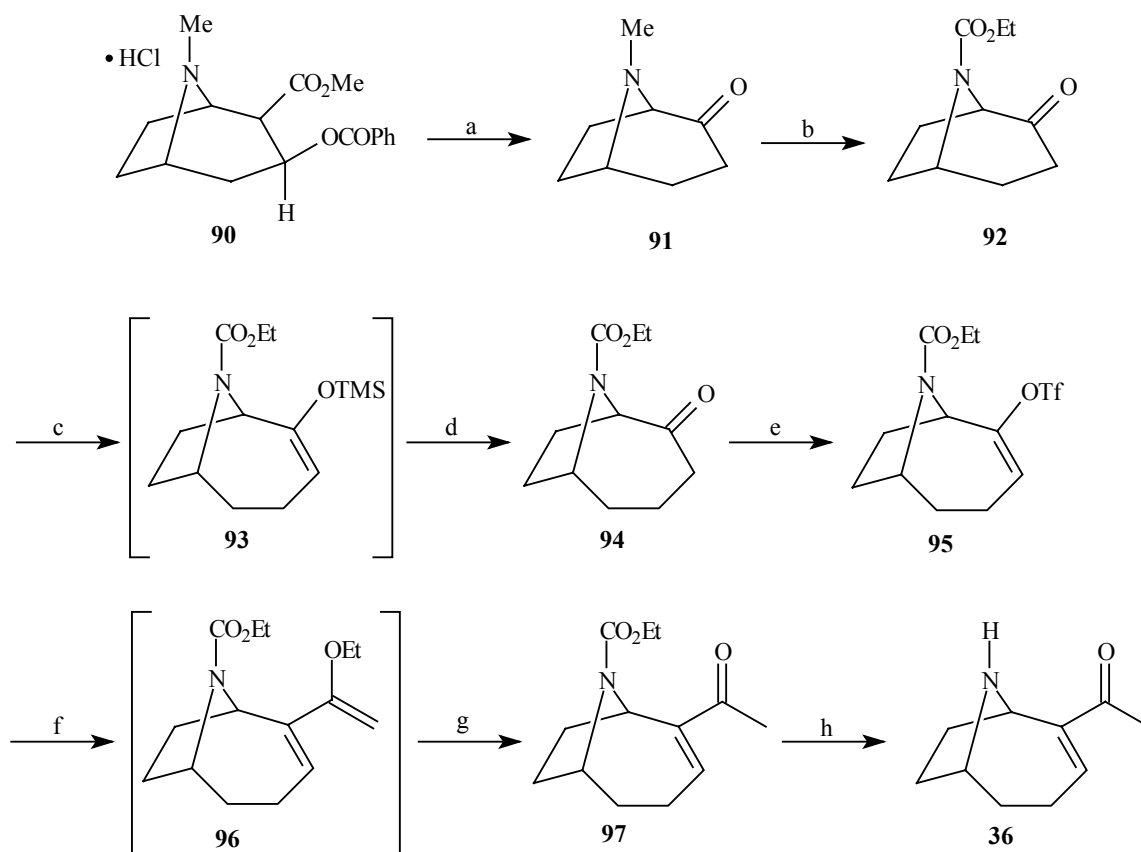
L'équipe de G. Seitz a synthétisé la (+)-anatoxine-a à partir du chlorohydrate de la cocaïne (**90**).⁶³ Dans un premier temps, les auteurs ont préparé la tropinone protégée **92**. Ensuite, par expansion de cycle régiosélective à l'aide du triméthylsilyldiazométhane catalysée par un acide de Lewis,⁶⁴ ils ont pu obtenir l'éther d'énol silylé **93** avec un excellent rendement. Après un traitement acide, la cétone **94** obtenue a été transformée en triflate d'énol **95**.⁶⁵ Le couplage de Heck avec l'éthyl vinyl éther puis le traitement du produit brut avec la silice acidifiée a conduit de façon efficace au composé **97**, qui après déprotection a fourni le produit naturel souhaité (Schéma 6).

⁶² Wegge, T. ; Schwarz, S. ; Seitz, G. *Tetrahedron : Asymmetry* **2000**, *11*, 1405.

⁶³ Zhang, C. ; Lomenzo, S. A. ; Ballay II, C. J. ; Trudell, M. L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7888.

⁶⁴ a) Podlech, J. *J. Prakt. Chem.* **1998**, *340*, 679. (b) Yang, S. ; Hungerhoff, B. ; Metz, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2097.

⁶⁵ (a) Comins, D. L. ; Deghani, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6299. (b) Luker, T. ; Hiemstra, H. ; Speckamp, W. N. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3592.



Conditions : a) (i) HCl conc., reflux; (ii) $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{N}_3$, DMAP, Na_2CO_3 , DCM; (iii) HCl 1N, reflux, (80%); b) ClCO_2Et , K_2CO_3 , PhH, (71%); c) TMSCHN_2 , $\text{Al}(\text{Me})_3$, DCM, (94%); d) TFA/ H_2O , (94%); e) (i) KHMDS, THF; (ii) *N*-(5-chloro-2-pyridyl)triflimide, THF, (67%); f) $\text{CH}_2=\text{CHOEt}$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Et_3N , DMSO; g) SiO_2 , H^+ , (83%); h) (i) TMSI, CHCl_3 ; (ii) MeONa, MeOH, (89%).

Schéma 6

II.2.6. Synthèse de Mori et coll.⁶⁶ et celle de Martin et coll.^{67, 68} (2004)

Les équipes de Mori et de Martin, ont publié de façon simultanée leur synthèse de l'anatoxine-a, en utilisant comme étape-clé une réaction de métathèse d'ényne intramoléculaire (Schémas 7 et 8).

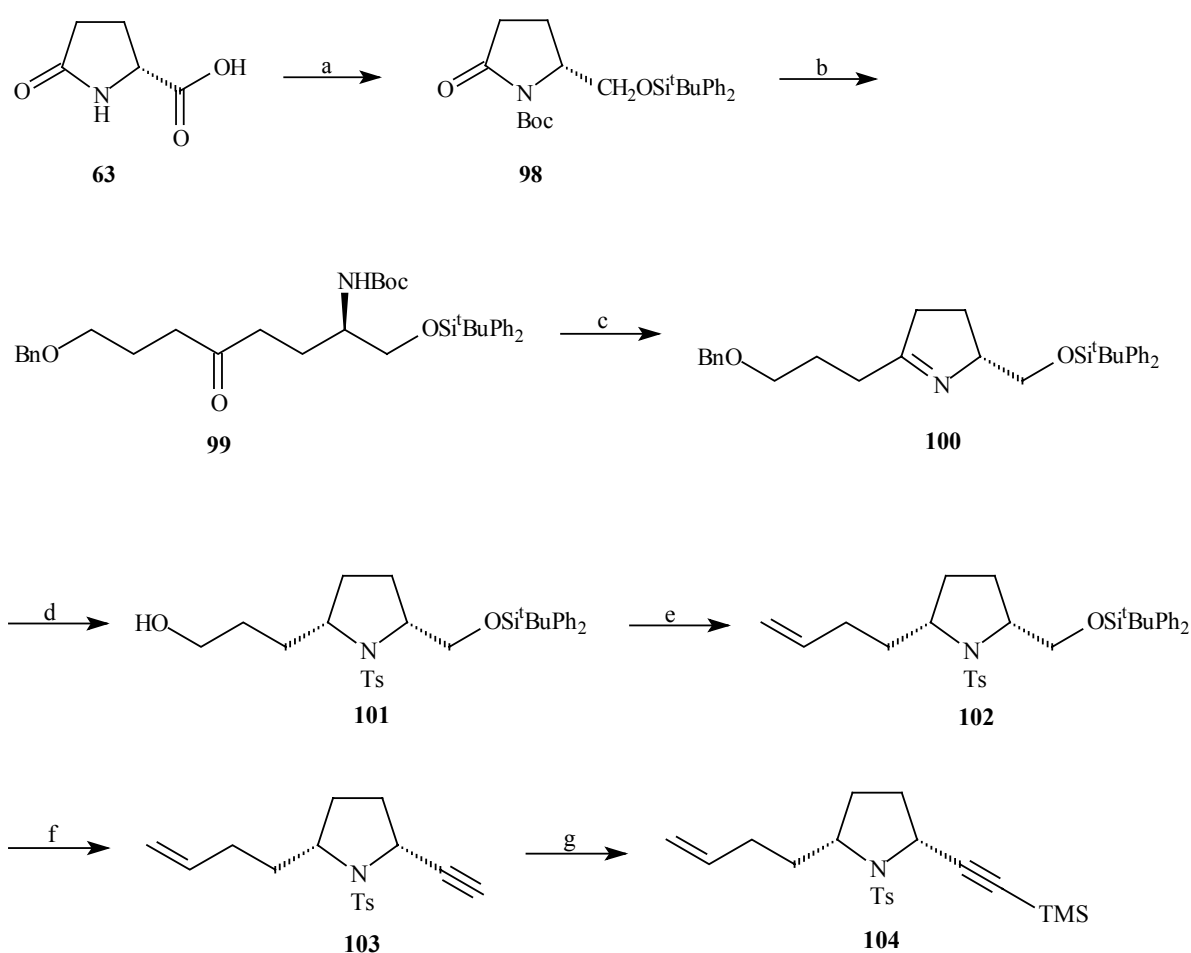
⁶⁶ Mori, M. ; Tomita, T. ; Kita, Y. ; Kitamura, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4397.

⁶⁷ Brenneman, J. B. ; Martin, S. F. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1469.

⁶⁸ Brenneman, J. B. ; Machauer, R. ; Martin, S. F. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7301.

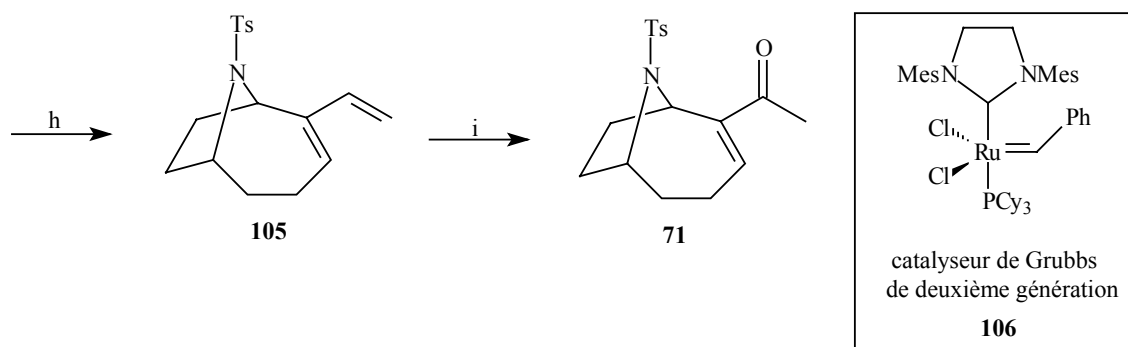
Mori a utilisé comme précurseur de cyclisation la pyrrolidine **101**, obtenue à partir de l'acide pyroglutamique (**63**) après 7 étapes. La stéréochimie cis de la pyrrolidine **101** a été introduite lors de l'hydrogénation catalytique, en présence de PtO_2 , de leur intermédiaire imine **100**.⁶⁹

L'étape-clé de cyclisation pour obtenir le squelette azabicyclique a été réalisée en utilisant le catalyseur de Grubbs de deuxième génération **106**⁷⁰, avec un très bon rendement de 85%. Le diène **105** a été ensuite transformé en *N*-tosylanatoxine-a (**71**), déjà utilisé par Somfai et coll.⁴⁹ pour obtenir l'anatoxine-a.



⁶⁹ Giovannini, A. ; Savoia, D. ; Umani-Ronchi, A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 228.

⁷⁰ Scholl, M. ; Ding, S. ; Lee, C. W. ; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953.



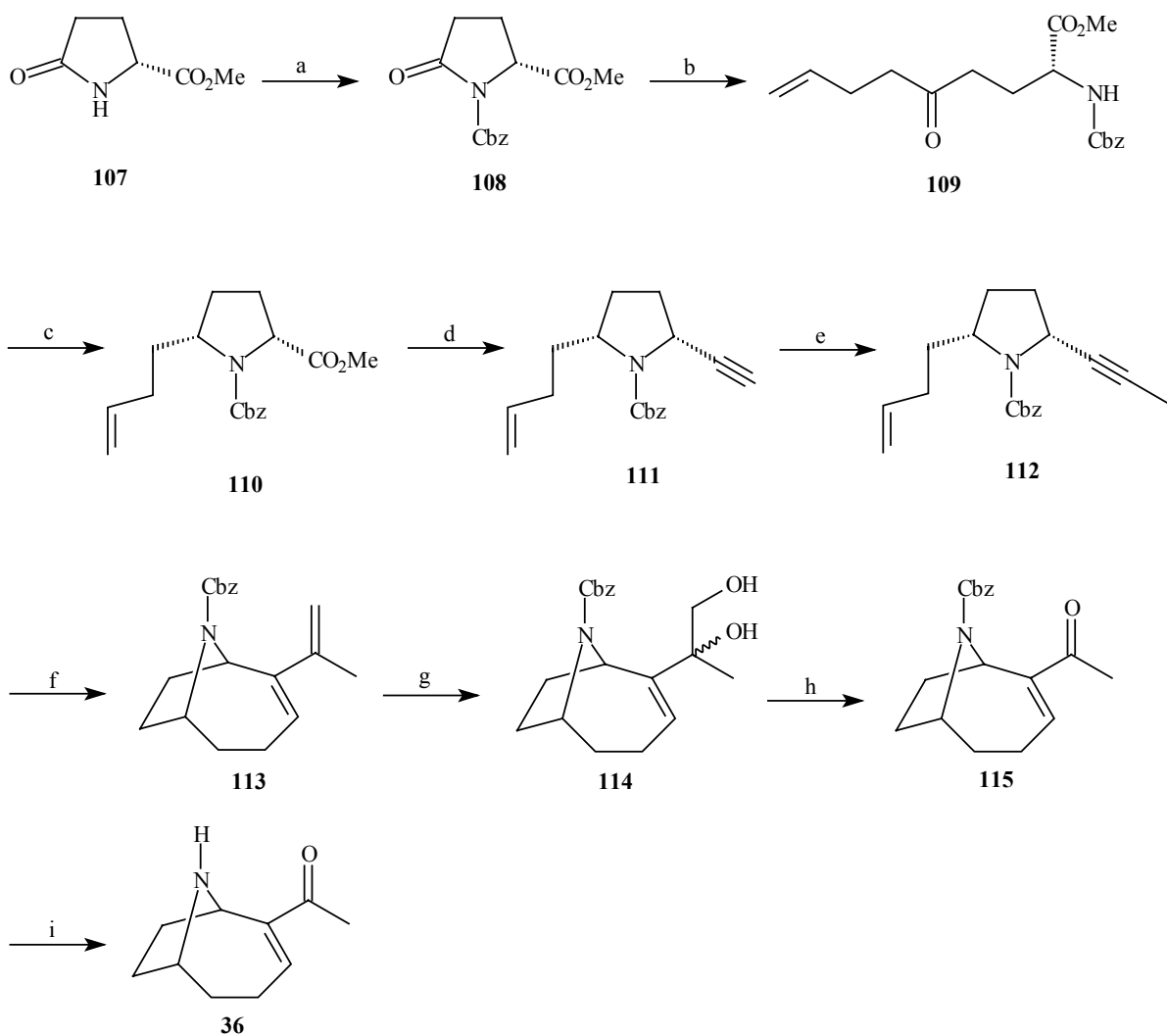
Conditions : a) Ref.71; b) $\text{BnO}(\text{CH}_2)_3\text{MgBr}$, THF, (86%); c) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, DCM, (97%); d) (i) PtO_2 , H_2 ; (ii) TsCl , Et_3N ; (iii) $\text{Pd}(\text{OH})_2$, H_2 ; (86%) e) (i) Oxydation de Dess-Martin; (ii) $\text{CH}_3\text{PPh}_3\text{Br}$, $t\text{-BuOK}$, (77%); f) (i) TBAF; (ii) Oxydation de Dess-Martin; (iii) CB_4 , PPh_3 ; (iv) BuLi , (55%); g) BuLi , TMSCl , (95%); h) Grubbs (2ème génération), DCM, (85%); i) (i) $\text{Hg}(\text{OAc})_2$; (ii) NaBH_4 ; (iii) Oxydation de Dess-Martin, (86%).

Schéma 7

L'équipe de Martin quant à elle, a utilisé comme précurseur de cyclisation la pyrrolidine **112**, obtenue en 5 étapes seulement à partir du pyroglutamate de méthyle (**107**). La stéréochimie cis de la pyrrolidine **110** a été introduite par réduction hautement stéréosélective de leur intermédiaire iminium après cyclisation de la céto-amine **109**, par l'hydrure de triphénylsilane.

L'étape de cyclisation par métathèse a été également réalisée avec succès à l'aide du catalyseur de Grubbs de deuxième génération conduisant au diène **113**, avec 87% de rendement. La transformation de la chaîne isopropényle en acétyle⁴⁸ a été effectuée par une séquence de dihydroxylation suivie d'une coupure oxydante par NaIO_4 , pour donner **115** avec 72% de rendement. Après déprotection de l'azote, les auteurs ont obtenu la (+)-anatoxine-a (**36**) avec un rendement quantitatif.

⁷¹ Pickering, L. ; Malhi, B. S. ; Coe, P. L. ; Walker, R. T. *Nucleos. Nucleot.* **1994**, 13, 1493.



Conditions : a) LiHMDS, BnO₂CCl, THF, -78°C à t.a., (100%); b) C₄H₇MgBr, TMEDA, THF, -78°C, (73%); c) BF₃·OEt₂, Ph₃SiH, DCM, -78°C à t.a., (99%); d) (i) DIBAL-H, PhMe, -78°C; (ii) BnOH, Cs₂CO₃, (MeO)₂P(O)C(=N₂)COMe, -78°C à t.a., (62%); e) NaHMDS, MeOTf, THF, -78°C, (97%); f) Grubbs (2ème génération), DCM, t.a., (87%); g) (i) OsO₄, Et₃N, THF, -78°C à t.a.; (ii) NaHSO₃, Δ, (76%); h) NaIO₄,

CHAPITRE III

Approche asymétrique de la (+)-anatoxine-a par cycloaddition [2+2] du dichlorocétène

III. APPROCHE ASYMETRIQUE DE LA (+)-ANATOXINE-A PAR CYCLOADDITION [2+2] DU DICHLOROCETENE

III.1. Introduction

Comme nous avons pu le constater précédemment, l'anatoxine-a a suscité l'intérêt de plusieurs groupes de recherche depuis sa découverte. Dans ce travail nous avons développé une nouvelle voie d'accès à cette molécule, en utilisant la réaction de cycloaddition [2+2] asymétrique du dichlorocétène.⁷²

Avant de décrire nos résultats, un bref rappel concernant la cycloaddition [2+2] du dichlorocétène sera présenté.

III.1.1. Cycloaddition du dichlorocétène

La réaction de cycloaddition [2+2] du dichlorocétène sur des oléfines est connue pour sa stéréospécificité, qui peut s'expliquer en invoquant un mécanisme concerté suivant les règles de Woodward et d'Hoffmann.⁷³ De plus, elle se caractérise par son excellente régiosélectivité dans le cas des oléfines dissymétriques. Par exemple, le 1-méthyl cyclohexène (**116**) conduit à un seul des deux régioisomères possibles **117** et **118**, rapport de 0 : 100 (Schéma 9).⁷⁴

⁷² Hyatt, J. A. ; Raynolds, P. W. *Org. React.* **1994**, 45, 159.

⁷³ Woodward, R. B. ; Hoffmann, R. *The Conservation of Orbital Symmetry*, Verlag Chemie, Weinheim, **1970**, 68.

⁷⁴ Greene, A. E. ; Deprés, J. -P. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 4003.

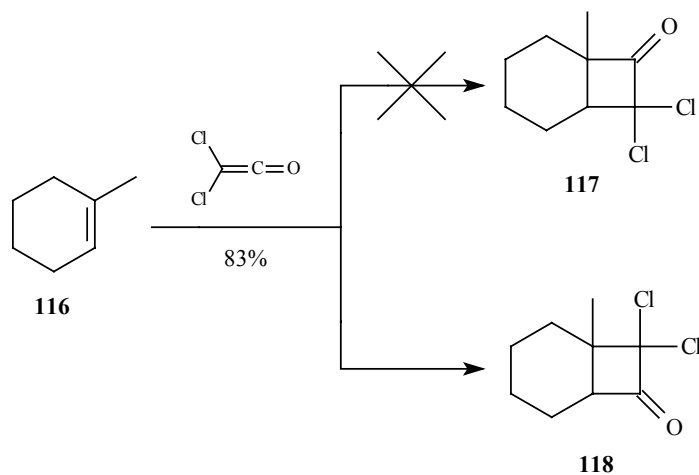


Schéma 9

Les hypothèses mécanistiques proposées par Woodward et Hoffmann ne rendent pas compte de cette remarquable régiosélectivité. Par contre, des études réalisées par Burke, Houk et Pericàs⁷⁵ suggèrent un mécanisme concerté mais non synchronisé (Schéma 10).

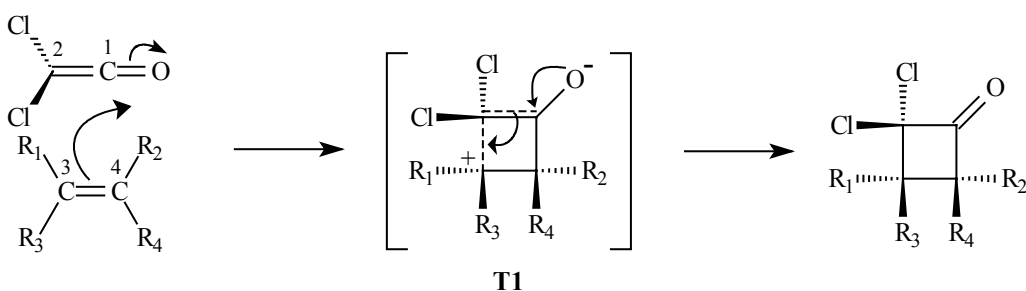


Schéma 10

Cette hypothèse implique une formation précoce de la liaison C1-C4 par rapport à la liaison C2-C3, conduisant à l'état de transition T1 avec apparition des charges partielles. Cet état de transition sera plus stable quand les substituents R₁ et R₃ (groupes électrodonneurs par exemple) stabilisent la charge partielle positive sur le carbone C3.

⁷⁵ a) Burke, L. A. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3149. b) Wang, X. ; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 1754. c) Valentí, E. ; Pericàs, M. A. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3582.

III.1.2. La cycloaddition asymétrique du dichlorocétène

Depuis quelques années, notre laboratoire s'intéresse au développement d'une version asymétrique de la cycloaddition [2+2] du dichlorocétène. L'utilisation d'éthers d'énols chiraux s'est avérée très efficace dans ce type de réaction.⁷⁶ (Schéma 11)

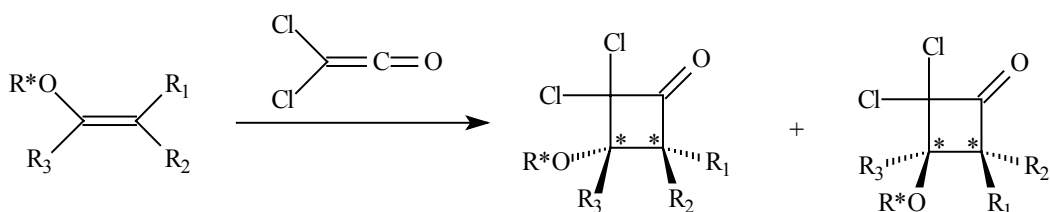


Schéma 11

En fait, les doubles liaisons des éthers d'énols, qui sont très riches en électrons et particulièrement réactives vis-à-vis du dichlorocétène, conduisent à une excellente sélectivité en cas de compétition avec une autre oléfine présente dans la molécule. La chiralité de l'auxiliaire dirige l'approche du dichlorocétène sur la face la moins encombrée de l'éther d'énol dans sa conformation réactive, et ainsi conduit préférentiellement à l'un des deux diastéréoisomères possibles.

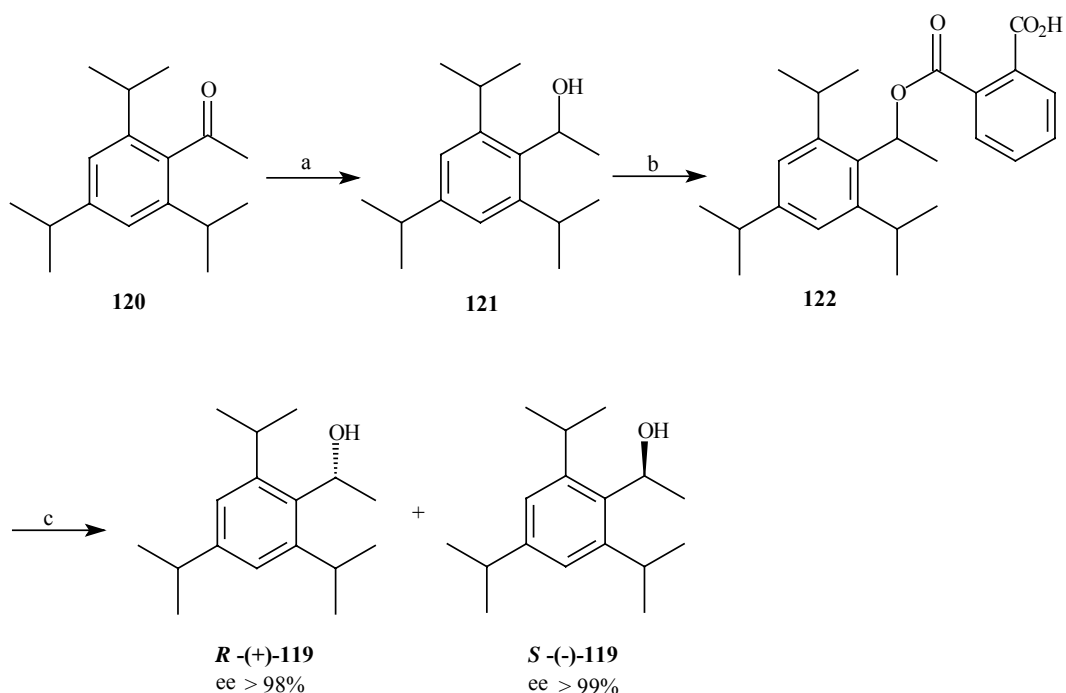
Parmi les auxiliaires chiraux précédemment testés au laboratoire,^{76,77} le 1-(2,4,6-triisopropylphényl)éthanol (**119**) s'est avéré être le plus efficace pour conduire aux cyclobutanones, avec un rapport diastéréomérique d'environ 95/5.

Les deux énantiomères de cet inducteur sont facilement préparés en grande quantité, selon le Schéma 12.⁷⁸

⁷⁶ Greene, A. E. ; Charbonnier, F. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5525.

⁷⁷ de Azevedo M. B. M. ; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4940.

⁷⁸ Delair, P. ; Kanazawa, A. ; de Azevedo, M. B. M. ; Greene, A. E. *Tetrahedron : Asymmetry* **1996**, 7, 2707.



Conditions : a) LiAlH₄, Et₂O, (100%) b) (i) Anhydride phtalique, *N,N* – diméthylaminopyridine, pyridine; c) (*S*)-(-)- α -méthylbenzylamine ou (*R*)-(+)- α -méthylbenzylamine, Et₂O; (iii) KOH, MeOH, (39% de rendement global pour le (*R*)-(+)-119 et 40% de rendement global pour le (*S*)-(-)-119).

Schéma 12

III.1.3. Expansion de cycle des dichlorocyclobutanones

Les cyclobutanones α,α -dichlorés diastéréomériquement enrichies, formées à partir des éthers d'énols chiraux, peuvent être ensuite utilisées dans la synthèse de différents types de produits naturels.

Au laboratoire, nous nous sommes intéressés tout particulièrement ces dernières années, à la synthèse d'alcaloïdes et de ce fait, nous transformons ces cyclobutanones en lactames (via un réarrangement de Beckmann) et utilisons ces derniers pour synthétiser différents hétérocycles azotés (Schéma 13).

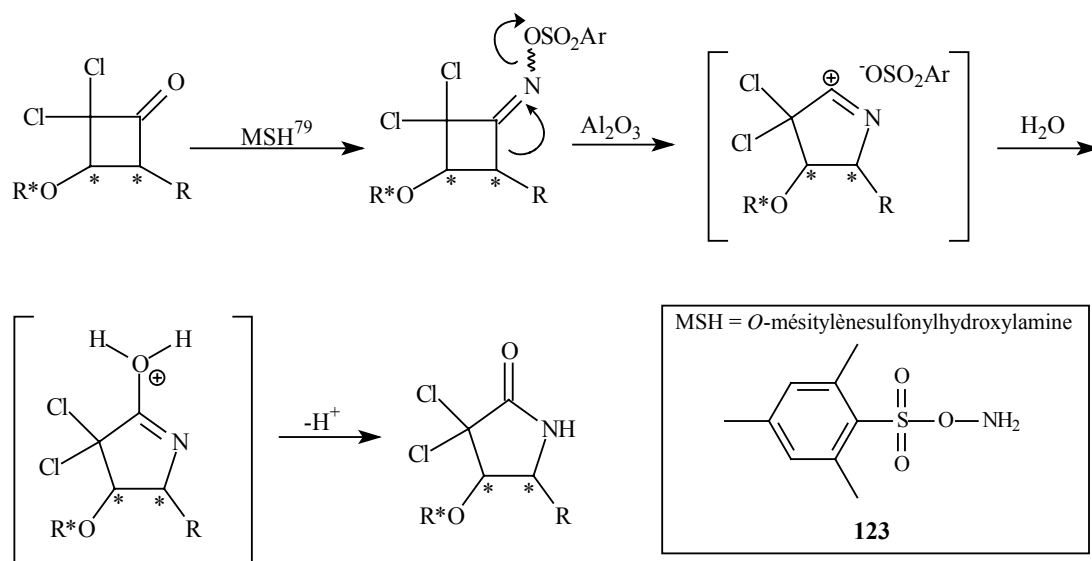


Schéma 13

En utilisant cette stratégie, nous avons déjà obtenu des pyrrolidines (ex : la (+)-preussine (**124**)⁸⁰, la (-)-anisomycine (**125**)⁸¹ et la (-)-detoxinine (**126**)⁸², des indolizidines (la (-)-sflaframine (**127**)⁸³, la (+)-lentiginosine (**128**) et la (-)-2-épilentiginosine (**129**)⁸⁴, et des pyrrolizidines (ex : les amorphogynines A (**130**) et D (**131**)⁸⁵ et la (+)-rétronécine (**3**)⁸⁶.

⁷⁹ Tamura, Y. ; Minamikawa, J. ; Ikeda, M. *Synthesis* **1977**, 1.

⁸⁰ Kanazawa, A. ; Gillet, S. ; Delair, P. ; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4660.

⁸¹ Delair, P. ; Brot, E. ; Kanazawa, A. ; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1383.

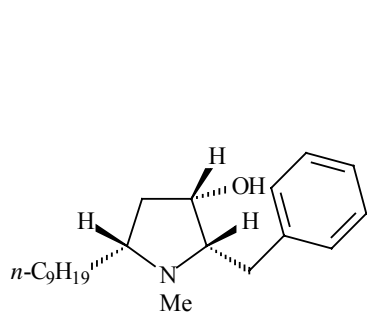
⁸² Ceccon, J. ; Poisson, J. -F. ; Greene, A. E. *Synlett* **2005**, *9*, 1413.

⁸³ Pourashraf, M. ; Delair, P. ; Rasmussen, M. O. ; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6966.

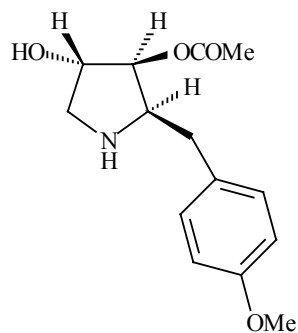
⁸⁴ Rasmussen, M. O. ; Delair, P. ; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5438.

⁸⁵ Roche, C. ; Delair, P. ; Greene, A. E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1741.

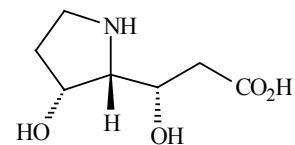
⁸⁶ Roche, C. ; Kadleciková, K. ; Veyron, A. ; Delair, P. ; Philouze, C. ; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8352.



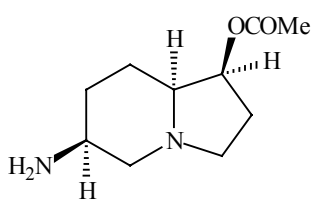
(+)-Preussine
124



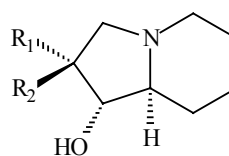
(-)-Anisomycine
125



(-)-Detoxinine
126

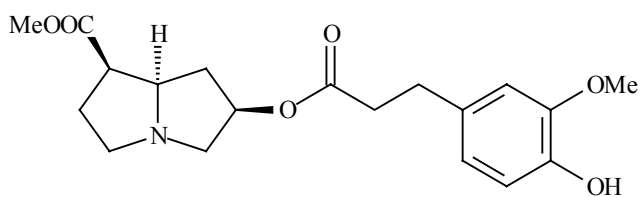


(-)-Slaframine
127

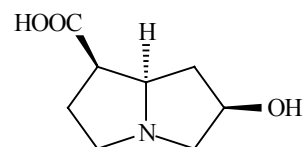


(+)-Lentiginosine R₁=H, R₂=OH
128

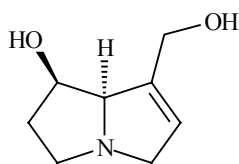
(-)-2-Epilentiginosine R₁=OH, R₂=H
129



(-)-Amphorogynine A
130



Amphorogynine D
131



(+)-Rétronécine
3

III.2. Approche de la (+)-anatoxine-a

L'obtention de l'anatoxine-a a été envisagée selon la rétrosynthèse décrite dans le Schéma 14 suivant :

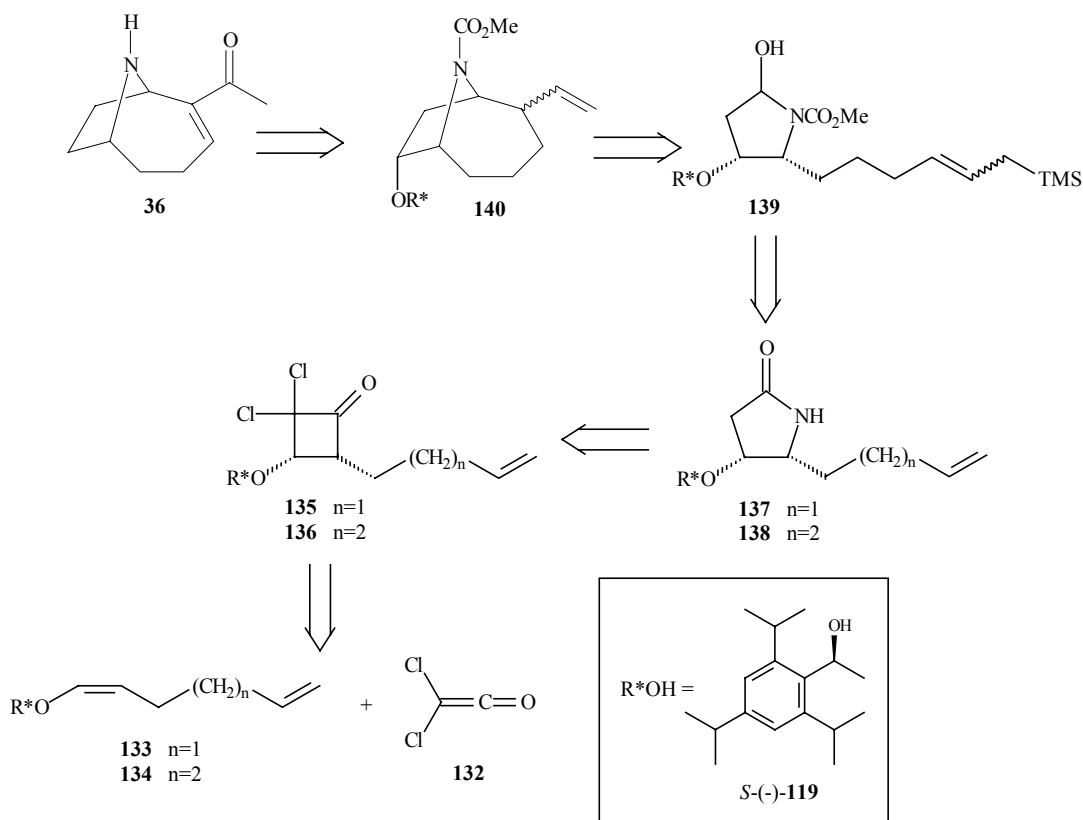
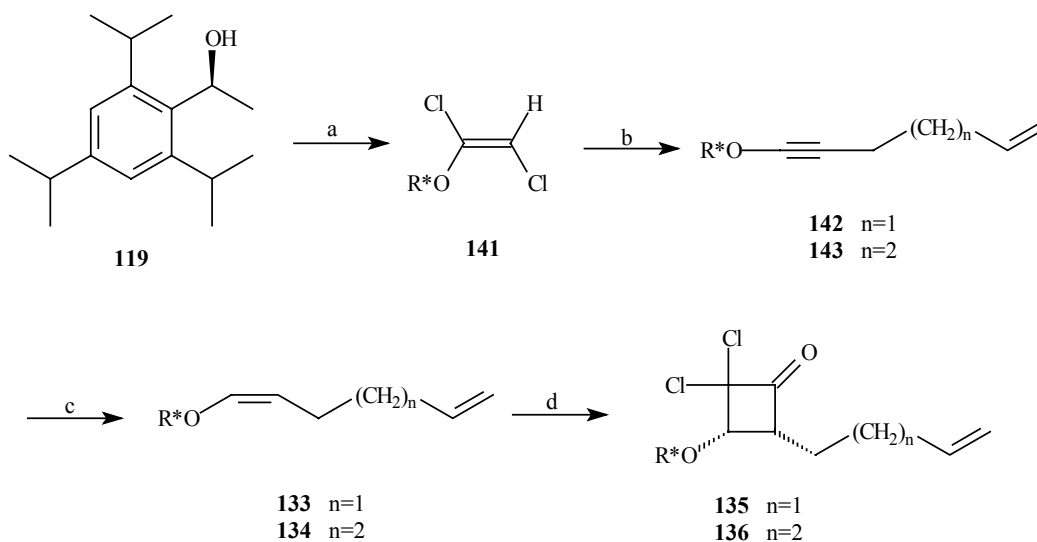


Schéma 14

La molécule cible **36** proviendrait de l'intermédiaire bicyclique **140** après élimination de la copule chirale et de la fonctionnalisation de la chaîne vinylique. La construction du système bicyclique proviendrait d'une cyclisation intramoléculaire de **139**, dont la préparation serait possible à partir de deux lactames (**137** et **138**), facilement accessibles via une réaction de cycloaddition [2+2], suivie d'une expansion de cycle via un réarrangement de Beckmann.

III.2.1. Préparation des dichlorocyclobutanones

Les dichlorocyclobutanones **135** et **136** ont été synthétisées en 4 étapes à partir de l'alcool (S)-1-(2,4,6-triisopropylphényl)éthanol (**119**)⁸⁷, selon le Schéma 15.



Conditions : a) KH, THF, trichloroéthylène, (76%); b) *n*-BuLi, THF, but-3-ényl triflate pour **142** et *n*-BuLi, THF, pent-4-ényl triflate pour **143**; c) H₂, Pd/BaSO₄, 1-hexène, pyridine; d) Zn-Cu, Cl₃CCOCl, Et₂O.

Schéma 15

Il a été transformé dans un premier temps en éther d'énol dichloré (**141**)⁸⁷, par traitement avec le trichloroéthylène en milieu basique. L'éther d'énol dichloré, obtenu avec un rendement de 76%, a été ensuite transformé in situ en acétylénure lithiée qui, après alkylation avec les triflates de butényle et pentényle, a conduit respectivement aux éthers acétyléniques **142** et **143**.

Les éthers acétyléniques sont parfois relativement stables et peuvent être purifiés par chromatographie sur gel de silice. Cependant, dans le cas où l'auxiliaire triisopropylphényléthanol est présent, les éthers acétyléniques correspondants sont thermiquement instables, ce qui rend très délicates leur purification. Il est d'ailleurs très

⁸⁷ Nebois, P. ; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5210.

fréquent d'observer leur décomposition, même à température ambiante conduisant au dérivé styrène **144**⁸⁸ (Schéma 16).

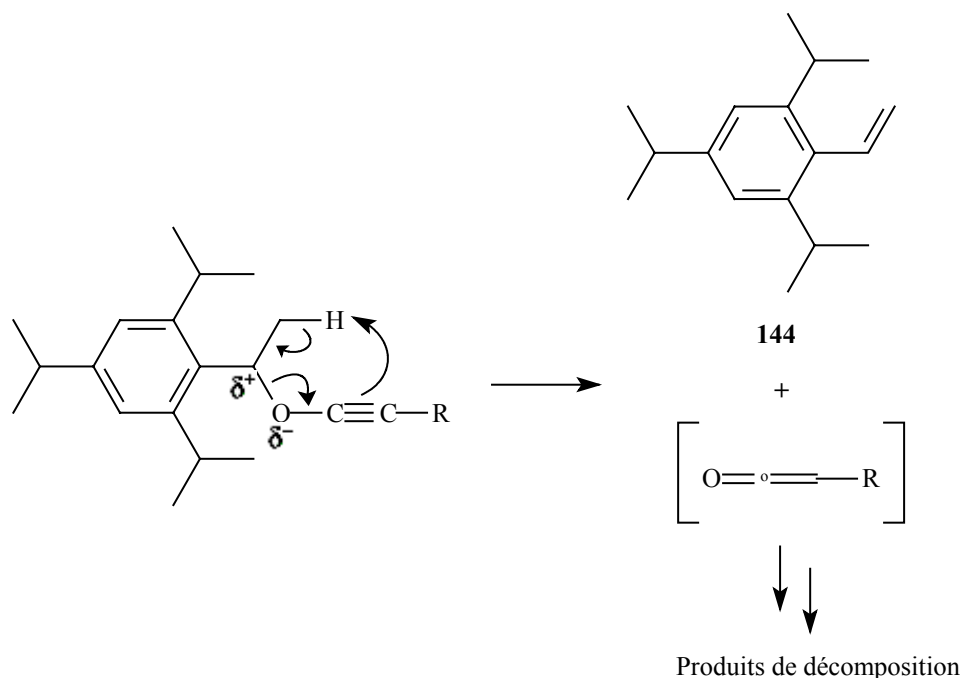


Schéma 16

Pour éviter toute décomposition des intermédiaires **142** et **143** nous les avons directement soumis à l'étape suivante d'hydrogénation catalytique^{89a}, en utilisant le palladium empoisonné par le sulfate de baryum, la pyridine et le 1-hexène pour obtenir les éthers d'énols **133** et **134**.

L'addition de 1-hexène^{89b} est nécessaire pour minimiser la réduction de la double liaison terminale. Malgré ces précautions, nous avons observé environ 12% de produits provenant d'une réduction sur la chaîne. Les éthers d'énols **133** et **134** ont été utilisés sans purification dans l'étape suivante de cycloaddition. Malgré une stabilité plus prononcée que celle des éthers acétyléniques **142** et **143**, une perte non négligeable a été observée au cours de leur purification par chromatographie sur colonne de gel de silice.

⁸⁸ Pericàs, M. A. ; Serratos, F. ; Valentí, E. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2311.

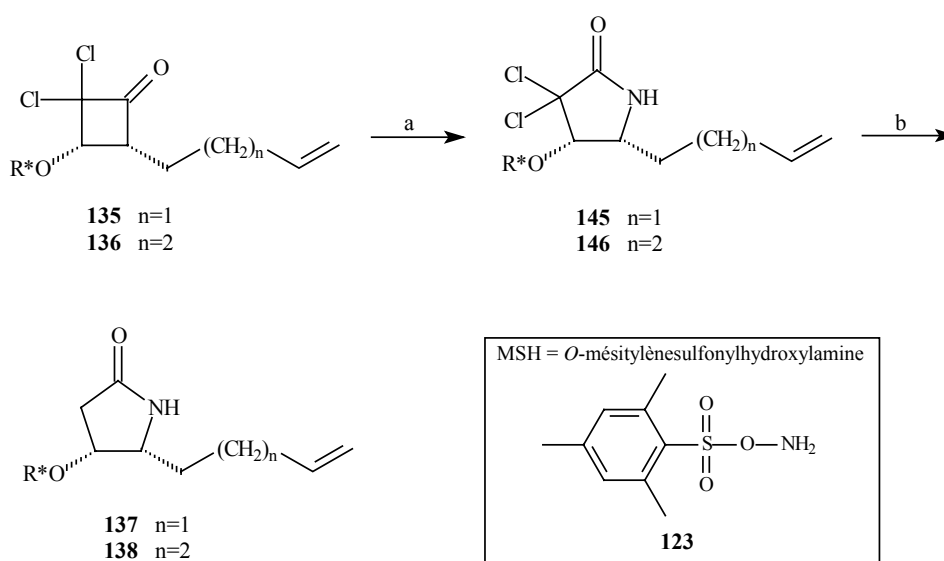
⁸⁹a) Kann, N. ; Bernardes, V. ; Greene, A. E. *Org. Synth.* **1997**, *74*, 13. b) Ho, T.-L. ; Liu, S.-H. *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 969.

L'étape de cycloaddition [2+2] de ces éthers d'énols a été réalisée avec le dichlorocétène, généré in situ par déchloration du chlorure de trichloroacétyle en présence du couple Zn-Cu dans l'éther. Les dichlorocyclobutanones **135** et **136** ainsi formées ont été obtenues avec une excellente diastéréosélectivité de 95 : 5, mesurée par RMN ^1H .

III.2.2. Préparation des γ -lactames

Les cyclobutanones α,α -dichlorées **135** et **136** obtenues précédemment ont ensuite été soumises à l'expansion de cycle en utilisant les conditions de réarrangement de Beckmann, à l'aide du réactif de Tamura, le MSH.⁷⁹

Les γ -lactames dichlorés résultants, après déchloration en présence de Zn-Cu⁹⁰ nous ont conduit aux lactames **137** et **138**, avec de très bons rendements de 45% et 48%, calculés à partir de l'éther d'énol dichloré **141** soit environ 85% par étape (Schéma 17).



Conditions : a) (i) MSH, DCM; (ii) Al_2O_3 , MeOH; b) Zn-Cu, NH_4Cl , MeOH; (45% pour **137** et 48% pour **138** à partir de **141**).

Schéma 17

⁹⁰ Johnston, B. D. ; Slessor, K. N. ; Oehlschlager, A. C. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 114.

III.2.3. Obtention de l'intermédiaire clé 139

Comme nous l'avons montré lors de l'analyse rétrosynthétique de l'anatoxine-a, le composé-clé de notre approche est l'intermédiaire allylsilane **139**, nécessaire à la construction du système azabicycle final.

De façon classique, les allylsilanes peuvent être synthétisés via une oléfination de Wittig à partir des aldéhydes. Dans notre cas, l'aldéhyde **147** nécessaire à cette étape pouvait provenir soit du lactame **137**, soit du lactame **138** (Schéma 18).

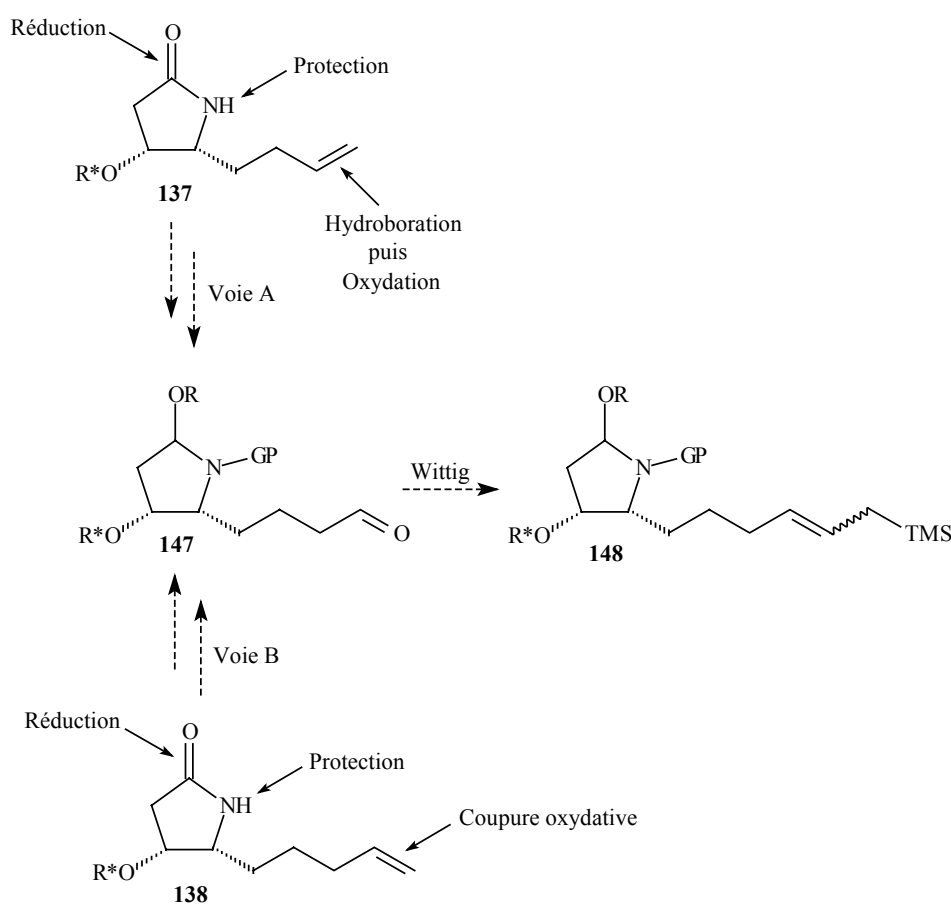
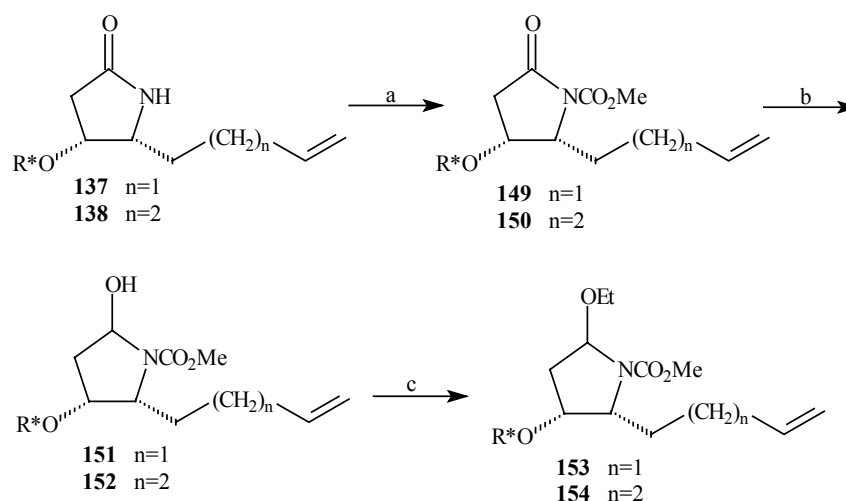


Schéma 18

Pour l'étude de ces deux procédés, les deux lactames ont été dans un premier temps protégés par le groupement méthoxycarbonyle, facilement introduit à l'aide du butyllithium et du cyanoforniate de méthyle. La réduction partielle de ces lactames par le

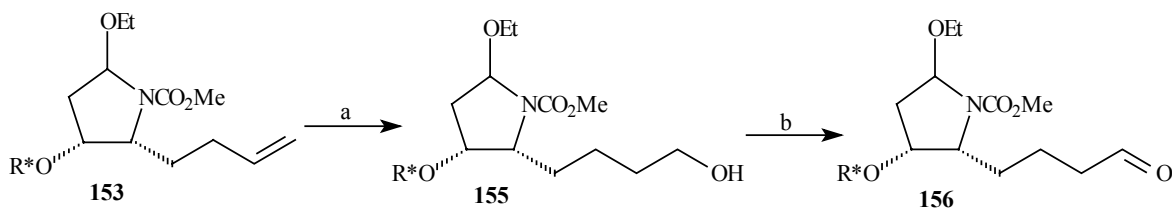
triéthylborohydrure de lithium (Super-Hydride®) a permis d'obtenir, avec d'excellents rendements, les hémiaminaux correspondants **151** et **152**. Après étherification de ces intermédiaires en présence d'éthanol et *p*-toluènesulfonate de pyridinium, les dérivés **153** et **154** ont été obtenues sans difficulté (Schéma 19).



Conditions : a) *n*-BuLi, THF, NCCO₂Me, (86% pour **149** et 91% pour **150**); b) LiBEt₃H, THF, (90% pour **151** et 92% pour **152**); c) EtOH, PPTS, (95%).

Schéma 19

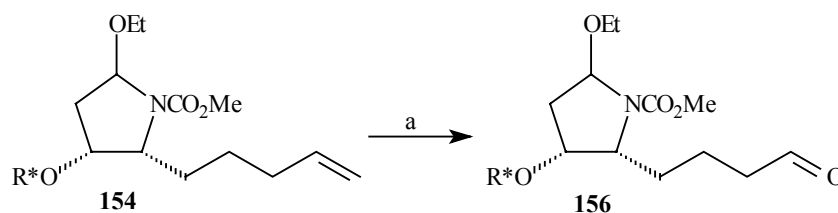
A partir du composé **153**, nous avons effectué une réaction d'hydroboration afin d'obtenir l'alcool primaire correspondant **155**. Cette réaction a été préalablement testée avec le 9-BBN, mais elle n'a conduit au produit souhaité qu'avec un faible rendement de 30%. Ce rendement a pu ensuite être amélioré à 59% en utilisant le disiamylborane. L'alcool obtenu a été alors soumis à l'oxydation dans les conditions de Swern, conduisant ainsi à l'aldéhyde **156** avec un rendement de 55% (schéma 20).



Conditions : a) (i) 9-BBN ou disiamylborane, THF; (ii) H₂O, NaOH, H₂O₂, (30% avec le 9-BBN et 59% avec le disiamylborane); b) (COCl)₂, Et₃N, DMSO, (55%).

Schéma 20

Ce même aldéhyde a pu être obtenu de façon plus directe à partir du composé 154, par simple ozonolyse de la double liaison terminale (Schéma 21).



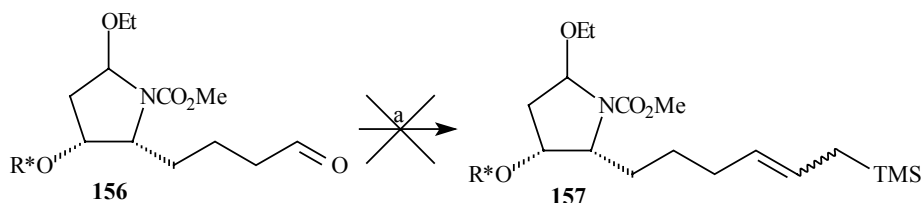
Conditions : a) (i) O₃, DCM; (ii) Me₂S, (68%).

Schéma 21

Ayant préparé l'aldéhyde 156, nous avons ensuite tenté d'obtenir l'intermédiaire allylsilane 157 via une oléfination de Wittig. Pour cela, nous avons fait réagir 156 avec le (2-triméthylsilyl)éthylidène triphénylphosphorane.^{91, 92} Malheureusement, toutes les tentatives se sont soldées par un échec, et nous n'avons jamais pu observer la formation du composé 157 souhaité (Schéma 22).

⁹¹ Seyferth, D. ; Wursthorn, K. R. ; Mammarella, R. E. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3104.

⁹² Fleming, I. ; Paterson, I. *Synthesis* **1979**, 446.



Conditions : a) MePPh_3Br , $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{I}$, $n\text{-BuLi}$, THF.

Schéma 22

Devant les difficultés rencontrées lors de cette étape, nous avons étudié une autre approche faisant intervenir une réaction de métathèse croisée.⁹³ Nous avons ainsi envisagé de combiner le composé **154** avec l'allyltriméthylsilane pour pouvoir obtenir le composé **157** (Schéma 23).

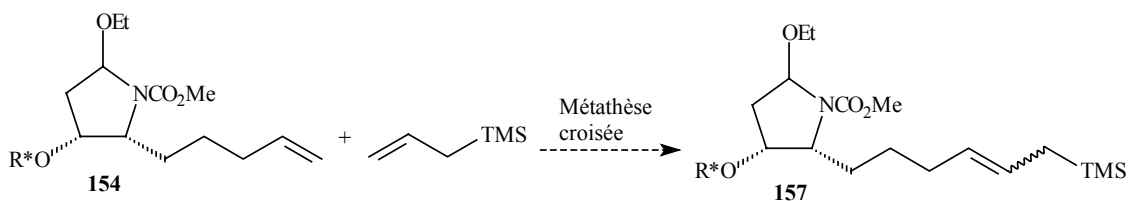
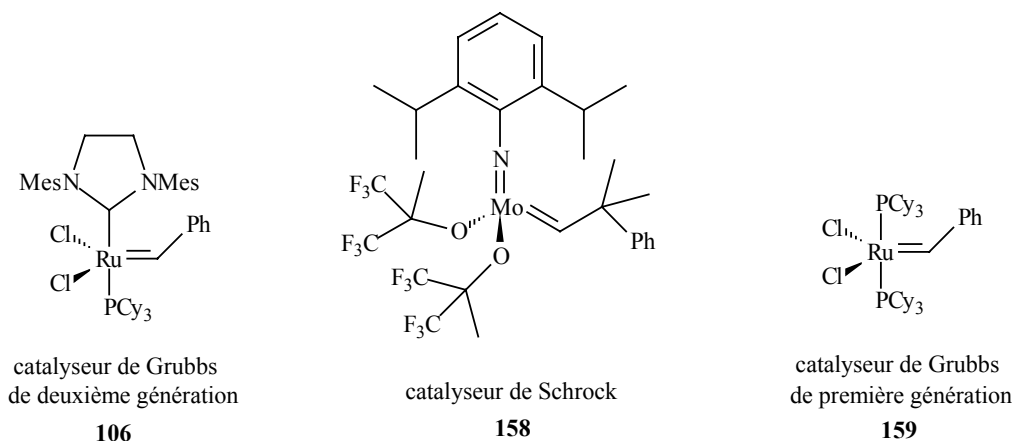


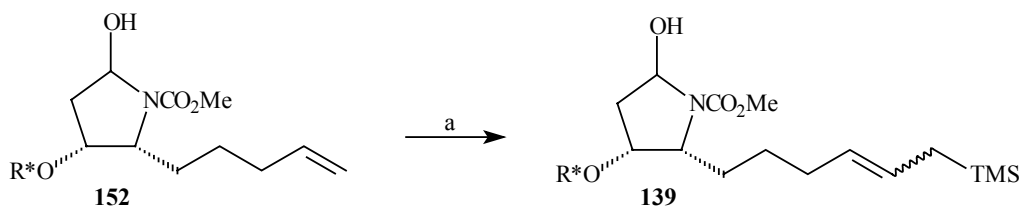
Schéma 23

Parmi les catalyseurs qui ont été testés dans cette réaction (**106**, **158** et **159**), seul le catalyseur de Grubbs de deuxième génération **106**⁷⁰ nous a permis d'obtenir le produit souhaité **157**, et ceci avec un bon rendement de 72%.

⁹³ a) Brümmer, O. ; Rücker, A. ; Blechert, S. *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 441. b) Connon, S. J. ; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1900. c) Vernall, A. J. ; Adell, A. D. *Aldrichimica Acta* **2003**, 36, 93.



Nous avons pu également effectuer cette réaction de métathèse sur l'intermédiaire **152**, avec un résultat similaire pour conduire au composé **139** (74% de rendement), à partir duquel nous avons pu poursuivre la synthèse (Schéma 24).



Conditions : a) $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{TMS}$, **106**, DCM, (74%).

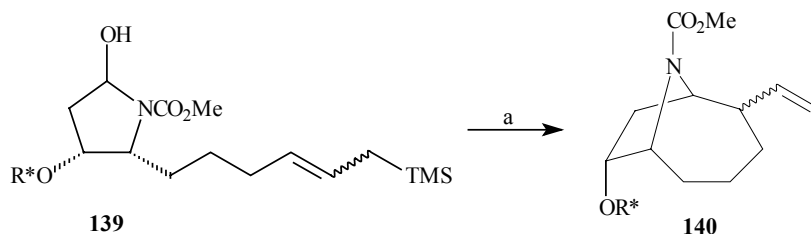
Schéma 24

III.2.4. Etape de cyclisation

Pour cette étape-clé de cyclisation,⁹⁴ plusieurs conditions acides ont été testées. L'utilisation des acides de Lewis classiques comme BF_3 , SnCl_4 , TiCl_4 ou FeCl_3 , n'ont pas permis l'obtention du produit cyclisé. Dans la plupart des cas, nous avons observé le clivage de l'inducteur chiral.

⁹⁴ a) Esch, P. M. ; Hiemstra, H. ; Klaver, W. J. ; Speckamp, W. N. *Heterocycles* **1987**, 26, 75. b) Maryanoff, B. E. ; Zhang, H. -C. ; Cohen, J. H. ; Turchi, I. J. ; Maryanoff, C. A. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 1431.

Par contre, en présence de l'acide trifluoroacétique, nous avons pu obtenir le composé bicyclique souhaité, mais malheureusement avec un rendement moyen de 50%. Ce rendement a pu être amélioré à 77% grâce à l'utilisation de l'acide formique (mélange de diastéréoisomères, 2 : 1) (Schéma 25).

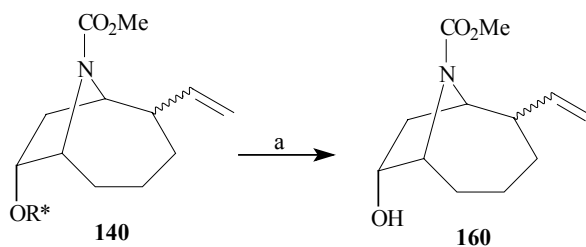


Conditions : a) HCO₂H, DCM, (77%).

Schéma 25

III.2.5. Coupure de l'inducteur

Une fois le squelette bicyclique souhaité obtenu, nous avons ensuite procédé à la coupure de l'inducteur en C-7. Pour cela, nous avons traité le composé **140** avec l'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane. L'alcool **160** a été obtenu avec un bon rendement de 78% (Schéma 26).



Conditions : a) TFA, DCM, (78%).

Schéma 26

A partir de cet alcool, nous avons étudié plusieurs conditions de déhydroxylation.⁹⁵ Dans un premier temps, nous avons testé la méthode de Barton-McCombie⁹⁶, qui implique la réduction radicalaire d'un xanthate. L'alcool **160** a été transformé en xanthate **161**,^{96, 97} avec un excellent rendement de 96%. Malheureusement, la réduction du xanthate **161** avec l'hydrure de triéthylétain n'a pas conduit au produit désiré **164**, mais seulement à l'alcool **160**.

D'autres méthodes, par exemple la formation du mésylate **162**⁹⁸ ou de l'hydrazone **163**⁹⁹ suivi de la réduction de ces intermédiaires, ont été testées mais sans succès. Dans ces deux cas, seul des produits de décomposition ont été observés (Schéma 27).

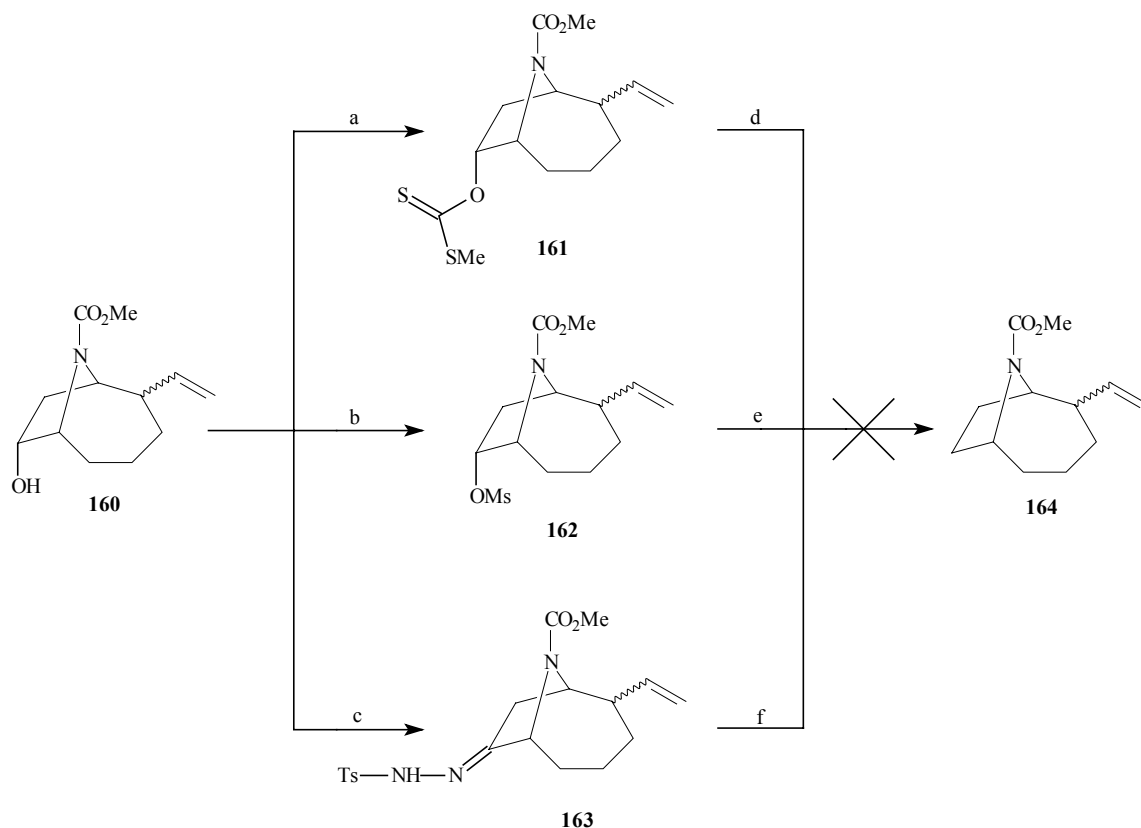
⁹⁵ Hartwig, W. *Tetrahedron* **1983**, 39, 2609.

⁹⁶ Barton, D. H. R. ; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1975**, 1574.

⁹⁷ a) Hart, D. J. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 367. b) Sharma, R. ; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 202.

⁹⁸ a) Fujimoto, Y. ; Tatsuno, T. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 37, 3325. b) Moreno-Vargas, A. J. ; Schütz, C. ; Scopelliti, R. ; Vogel, P. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5633.

⁹⁹ a) Caglioti, L. *Tetrahedron* **1966**, 22, 487. b) Hutchins, R. O. ; Milewiski, C. A. ; Maryanoff, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 93, 3662. c) Miller, V. P. ; Yang, D. ; Weigel, T. M. ; Han, O. ; Liu, H. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4175.



Conditions : a) Imidazole, NaH, CS₂, MeI, THF, (96%); b) MsCl, DMAP, C₅H₅N, (80%); c) (i) Py.SO₃, Et₃N, DMSO; (ii) TsNHNH₂, THF, (85%); d) Bu₃SnH, PhMe; e) LiBEt₃H, THF; f) NaBH₄ ou NaBH₃CN, APTS, MeOH/THF.

Schéma 27

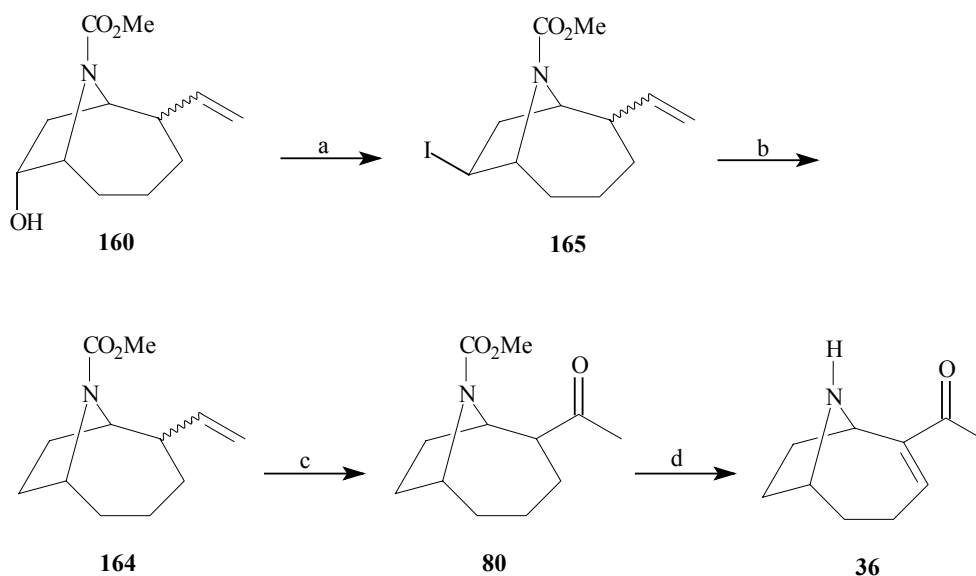
Finalement, par transformation de l'alcool **160** en iodure **165**¹⁰⁰, suivie de la réduction de celui-ci avec l'hydrure de tributylétain, nous avons pu obtenir le produit souhaité **164**. Il nous a été très difficile de le séparer des résidus organostanniques à ce stade de la synthèse. Nous avons donc préféré engager le produit brut de cette réaction directement dans l'étape suivante.

L'intermédiaire **164**, sous forme racémique, a déjà été décrit dans la littérature par Speckamp et coll.^{94a} dans leur synthèse de la (±)-anatoxine-a. Cependant, les données

¹⁰⁰ a) Lange, G. L. ; Gottardo, C. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 1473. b) Garcia-Moreno, M. I. ; Rodriguez-Lucena, D. ; Mellet, C. O. ; Fernandez, J. M. C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3578.

spectroscopiques n'étant pas fournies, nous l'avons transformé en méthylcétone **80** dont les données étaient détaillées dans la littérature.⁵⁵ Pour cela, nous avons effectué une oxydation de Wacker¹⁰¹ et la méthylcétone **80** (un seul diastéréoisomère) a été obtenue avec un rendement de 55% à partir de l'iodure **165**.

Les données spectroscopiques du composé obtenu sont en accord avec celles de la littérature. Le pouvoir rotatoire mesuré pour la méthylcétone ($[\alpha]_D^{25} -13,5$ (c 1.1, MeOH)) est tout à fait en accord avec la valeur décrite dans la littérature ($[\alpha]_D^{25} -13,7$ (c 1.0, MeOH)) pour le même composé ayant un excès enantiomérique de 94%.⁵⁵ Nous pouvons considérer qu'il y a eu un léger enrichissement du diastéréoisomère majoritaire, obtenu dans l'étape de cycloaddition au cours de notre synthèse. Comme la méthylcétone avait déjà été un intermédiaire dans la synthèse de la (+)-anatoxine-a (**36**) effectuée par Skrinjar et coll.,⁵⁵ nous avons ainsi réalisé la synthèse formelle de la (+)-anatoxine-a. Notre synthèse de la (+)-anatoxine-a se déroule en 14 étapes avec un rendement global de 6,3% (environ 82% par étape) (Schéma 28).



Conditions : a) Ph₃P, I₂, imidazole, PhMe, (76%); b) Bu₃SnH, AIBN, PhH, MeOH; c) PdCl₂, DMF, H₂O, (55% à partir **165**); d) réf. 55.

Schéma 28

¹⁰¹ Tsuji, J. *Synthesis* **1984**, 369.

III.3. Conclusion

Dans la première partie de notre travail de thèse, nous avons réalisé la synthèse formelle de la (+)-anatoxine-a, un alcaloïde présentant d'importantes propriétés biologiques et comportant un squelette 9-azabicyclo[4.2.1]nonane très particulier.

Au cours de cette recherche nous avons utilisé la cycloaddition [2+2] du dichlorocétène avec un éther d'énol chiral. Cette réaction est hautement diastéréosélective et conduit à une cyclobutanone α,α -dichlorée diastéréomériquement enrichie. La cyclobutanone obtenue est facilement transformée en γ -lactame par une expansion de cycle de Beckmann. À partir de cet intermédiaire-clé, on peut envisager la formation du composé bicyclic souhaité.

Malgré le nombre d'étapes un peu élevé et l'instabilité de quelques intermédiaires (ce qui rend impossible le stockage et surtout la purification pendant quelques étapes), la synthèse présente un bon rendement global de 6,3% pour les 14 étapes, soit environ 82% par étape.

Ce travail vient aussi confirmer la possibilité d'appliquer cette méthodologie de cycloaddition, ainsi que sa grande versatilité à la synthèse de différents hétérocycles azotés.

CHAPITRE IV

PARTIE EXPERIMENTALE

IV. PARTIE EXPERIMENTALE

Procédures générales

Les réactions ont été réalisées d'une manière générale, en utilisant des solvants distillés sous atmosphère d'argon.

Solvants et réactifs

- L'éther, le THF et le toluène ont été distillés sur sodium/benzophénone, puis directement utilisés à partir de l'appareil MBRAUN-SPS (Solvent purification system) version V1Rev2en.
- Le dichlorométhane et le DMF ont été distillés sur hydrure de calcium et conservés sur tamis moléculaire 4Å.
- La triéthylamine, la diisopropylamine et la pyridine ont été distillées sur hydrure de calcium et conservées sur KOH.
- Le chlorure de trichloroacétyle a été distillé sur chlorure de calcium avant son utilisation.
- L'anhydride triflique a été distillé sur P₂O₅ avant son utilisation.
- Les autres produits commerciaux ont été, en général, directement utilisés sans purification préalable.

Chromatographie

Les chromatographies analytiques sur couche mince ont été effectuées sur des plaques de silice sur feuille d'aluminium Merck (gel de silice 60F₂₅₄-0,2 mm). Les plaques ont été révélées aux ultraviolets et au moyen d'une solution à 10% d'acide phosphomolybdique dans l'éthanol, ou d'une solution de *p*-anisaldéhyde.

Les chromatographies sur colonne ont été réalisées sur gel de silice Merck Geduran SI 60 (0,063-0,2 mm) et sur gel de silice Merck Geduran SI 60 (0,04-0,063 mm). Certaines

chromatographies ont été effectuées sur gel de silice désactivée (silice prétraitée avec 2,5% en volume de triéthylamine).

Infrarouge

Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Nicolet modèle 400. Les composés ont été analysés à l'état pur ou en solution concentrée dans le dichlorométhane entre deux pastilles de KBr.

Résonance magnétique nucléaire

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été enregistrés à température ambiante sur des appareils Bruker AC 200 (fréquence 200 MHz) et Bruker AV 300 (fréquence 300 MHz). Les déplacements chimiques sont donnés en δ (ppm), avec comme références les pics résiduels des solvants (CDCl_3) : $\delta = 7.26$ ppm en RMN ^1H et $\delta = 77.0$ ppm en RMN ^{13}C .

Les abréviations utilisées sont les suivantes :

δ = déplacement chimique	q = quadruplet
J = constante de couplage en Hz.	pent = pentuplet
s = singulet	hept = heptuplet
d = doublet	dd = doublet de doublet
t = triplet	m = multiplet

Pouvoirs rotatoires

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un polarimètre Perkin-Elmer 241 à 589 nm (lampe de sodium), dans une cuve thermostatée par circulation d'eau externe de 1 dm de longueur. Les composés ont été mis en solution dans le chloroforme ou le méthanol (qualité HPLC).

Points de fusion

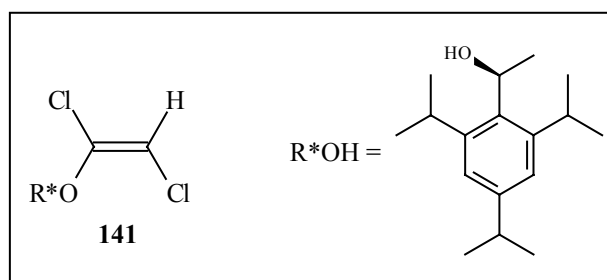
Les points de fusion ont été déterminés en tubes capillaires sur un appareil Büchi B-545.

Spectres de masse

Les spectres de masse par ionisation chimique (CI et DCI, mélange d'ammoniaque et isobutane) et impact électronique (IE, tension d'ionisation 70 eV) ont été enregistrés sur un appareil Polaris Q Thermo Finnigan au LEDSS.

Analyses élémentaires et masses exactes

Les masses exactes ont été effectuées au service central d'analyses du CNRS à Vernaison, et les analyses élémentaires ont été effectuées par le service de micro-analyse du LEDSS.

2-[(S)-1-(E)-1,2-Dichlorovinyl]oxyéthyl-1,3,5-triisopropyl-benzène (103)⁸⁷

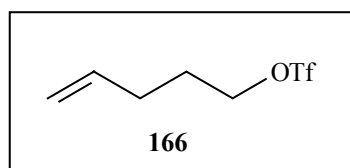
A 7,50 g (65,6 mmoles ; 2,2 éq.) d'hydruure de potassium (35% en suspension dans l'huile) lavé trois fois avec du pentane, on ajoute une solution de 7,35 g (29,6 mmoles) de (S)-(+)-1-(2,4,6-triisopropylphényl)éthanol (**119**) dans 95 mL de THF à température ambiante. On laisse réagir pendant 2 heures, jusqu'à la fin du dégazage. On refroidit alors à -50°C puis on ajoute (goutte à goutte) une solution de 2,93 mL (32,6 mmoles ; 1,1 éq.) de trichloroéthylène dans 5 mL de THF et on laisse revenir à température ambiante. Le mélange brun obtenu est traité par quelques gouttes de méthanol puis extrait avec du pentane froid et lavé successivement à l'eau glacée et avec une solution saturée de NaCl. Après séchage sur sulfate de sodium et évaporation à froid des solvants sous pression réduite, on obtient une huile brune qu'on purifie sur gel de silice pré-traitée avec 2,5% de triéthylamine (éluant : pentane) conduisant à 7,72 g (76%) d'une huile incolore.

PM pour $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{O}$: 343,33

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : $\delta = 1.23\text{-}1.30$ (m, 18H), 1.67 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.85 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.32-3.75 (m, 2H), 5.57 (s, 1H), 5.96 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.03 (s, 2H).

RMN ^{13}C (50,3 MHz, CDCl_3) : $\delta = 21.0$ (CH_3), 23.9 (CH_3), 24.5 (CH_3), 24.7 (CH_3), 29.5 (CH), 34.1 (CH), 76,5 (CH), 98.3 (CH), 122.1 (C), 131.3 (C), 143.0 (C), 148.5 (C).

IR (film) : 3086, 1623, 1609, 1078, 1049 cm^{-1} .

1,1,1-Trifluoro-méthanesulfonate de pent-4-ényl (166)

A une solution de 10,0 mL (59,4 mmoles ; 1 éq.) d'anhydride triflique dans 40 mL de dichlorométhane sec à 0°C et à l'abri de la lumière, on additionne lentement un mélange de 6,20 mL (59,4 mmoles) de pent-4-énol dans 20 mL de dichlorométhane sec et 4,80 mL (59,4 mmoles ; 1 éq.) de pyridine. On laisse réagir pendant 20 minutes à 0°C et on observe la formation d'un précipité blanc. Après évaporation des solvants à froid, le résidu est repris dans un mélange d'éther-pentane (1/1) et filtré sur célite. Le filtrat est ensuite dilué dans le même mélange froid et lavé à l'eau, puis avec une solution saturée de NaCl. Le séchage suivi de l'évaporation des solvants sous pression réduite, à froid et à l'abri de la lumière, conduit à 11,7 g (90%) d'un liquide brun.

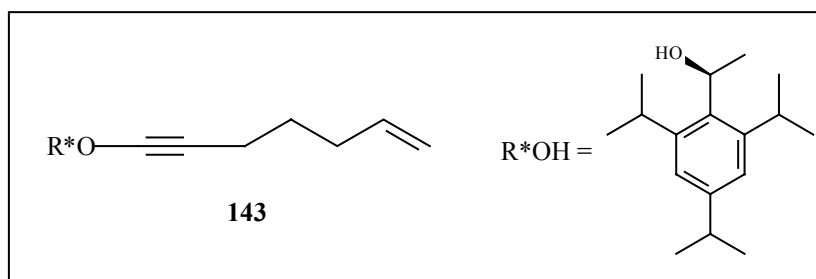
PM pour C₆H₉F₃O₃S : 218,19

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 1.93 (pent, 2H), 2.21 (q, *J* = 9.3 Hz, 2H), 4.55 (t, *J* = 9.5 Hz, 2H), 5.04-5.13 (m, 2H), 5.70-5.78 (m, 1H).

RMN ¹³C (75,4 MHz, CDCl₃) : δ = 28.3 (CH₂), 29.0 (CH₂), 76.9 (CH₂), 116.4 (CH₂), 120.9 (C), 135.9 (CH).

IR (film) : 3477, 2941, 1412, 1258, 1173, 1035, 923 cm⁻¹.

2-[(S)-1-(Hep-6-én-1-ynyloxy)-éthyl]-1,3,5-triisopropyl-benzène (143)



A une solution de 14,07 g (41,0 mmoles) d'éther d'énol dichloré **141** dans 144 mL de THF à -78°C , on ajoute goutte à goutte 52,3 mL (83,7 mmoles ; 2,05 éq.) d'une solution 1,6 M de *n*-butyllithium. On laisse remonter à -40°C et on ajoute lentement 11,6 g (53,2 mmoles) de triflate **166**. On laisse réagir à -30°C pendant 16 heures. Le mélange orange foncé obtenu est versé dans une solution saturée en chlorure d'ammonium et extrait au pentane froid. Après lavage à l'eau puis avec une solution saturée de NaCl, la phase organique est séchée puis les solvants sont évaporés, à froid et à pression réduite. On obtient 14,53 g d'une huile orange, qui doit être conservée à -30°C .

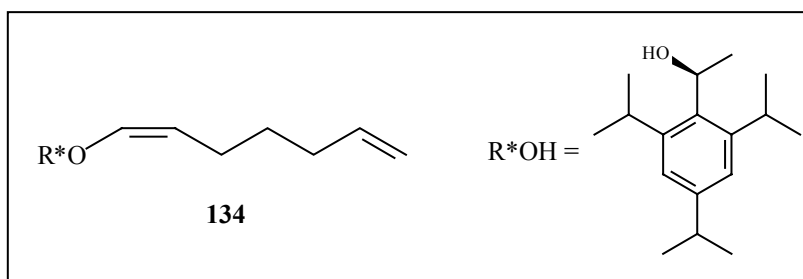
PM pour $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}$: 340,54

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 1.22-1.28 (m, 18H), 1.40 (pent, 2H), 1.69 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.93 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.04 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.81-2.90 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 4.86 (s, 1H), 4.90-4.92 (m, 1H), 5.60-5.73 (m, 2H), 7.01 (s, 2H).

RMN ^{13}C (75,4 MHz, CDCl_3) : δ = 16.8 (CH_2), 21.8 (CH_3), 24.0 (CH_3), 24.1 (CH_3), 24.2 (CH_3), 24.7 (CH_3), 29.0 (CH_2), 29.5 (CH), 30.0 (CH), 32.6 (CH_2), 34.2 (CH), 38.1 (C), 82.9 (CH), 89.9 (C), 114.8 (CH_2), 119.5 (C), 120.5 (CH), 131.2 (C), 135.4 (CH), 138.5 (CH), 146.3 (C), 148.6 (C).

IR (film) : 2960, 2871, 2266, 1641, 1459, 1259, 1230, 1175, 1049, 913 cm^{-1} .

2-[(S)-1-((E)-Hepta-1,6-diényloxy)-éthyl]-1,3,5-triisopropyl-benzène (134)



L'éther acétylénique **143** brut (14,53 g) est mis en solution dans 230 mL de pyridine anhydre. Cette solution est purgée trois fois à l'argon, ensuite on additionne 0,58 g de palladium 10% sur sulfate de baryum et le système est à nouveau purgé trois fois à l'argon, puis placé sous atmosphère d'hydrogène. À 0°C on ajoute 12,85 mL (102,8 mmol) de 1-hexène et on laisse agiter fortement à cette température pendant 2,5 heures. Le mélange réactionnel est filtré sur célite et dilué dans le pentane. Le filtrat est ensuite lavé plusieurs fois à l'eau et avec une solution saturée de sulfate de cuivre, puis successivement une fois à l'eau et trois fois avec une solution saturée en chlorure d'ammonium. Après séchage et évaporation des solvants sous pression réduite à froid, on obtient 14,37 g d'une huile brune.

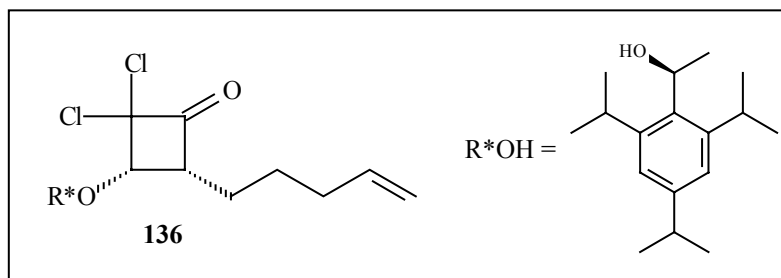
PM pour C₂₄H₃₈O : 342,56

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 1.20-1.26 (m, 18H), 1.44 (pent, 2H), 1.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.03-2.16 (m, 4H), 2.85 (hept, 1H), 3.45-3.55 (m, 2H), 4.26 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.91-5.02 (m, 2H), 5.32 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.78-5.87 (m, 1H), 5.94 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H).

RMN ¹³C (75,4 MHz, CDCl₃) : δ = 22.6 (CH₃), 23.9 (CH₂), 24.0 (CH₃), 24.1 (CH₃), 24.7 (CH₃), 24.7 (CH), 29.2 (CH), 29.3 (CH₂), 33.6 (CH₂), 34.1 (CH), 75.4 (CH), 106.1 (CH), 114.3 (CH₂), 122.1 (C), 133.3 (C), 139.2 (CH), 144.2 (CH), 147.8 (C).

IR (film) : 2960, 2927, 2868, 1663, 1608, 1459, 1383, 1253, 1100, 1082, 908, 877 cm⁻¹.

(3*S*,4*R*)-4-Pent-3-ényl-2,2-dichloro-3-[(*S*)-1-(2,4,6-triisopropyl-phényl)-éthoxy]-cyclobutanone (136)



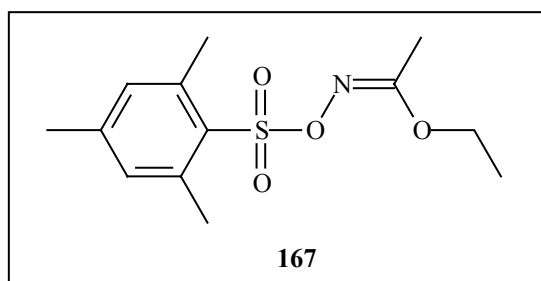
A une solution de 14,30 g d'éther d'énol **134** brut dans 470 mL d'éther sec et 4,71 g (36,5 mmoles) de couple Zn-Cu à température ambiante, on additionne goutte à goutte, pendant 3 heures, une solution de 6,20 mL (55,4 mmoles) de chlorure de trichloroacétyle (fraîchement distillé sur chlorure de calcium) dans 140 mL d'éther sec. Après disparition du produit de départ par chromatographie sur couche mince, le mélange réactionnel est alors filtré sur célite et concentré partiellement sous pression réduite. On ajoute du pentane afin de précipiter le chlorure de zinc formé, et on évapore partiellement le surnageant. La solution est diluée dans le pentane et lavée avec une solution d'hydrogénocarbonate de sodium, à l'eau puis avec une solution saturée de NaCl. Après séchage, l'évaporation des solvants sous pression réduite conduit à 16,9 g de cyclobutanone brute sous forme d'une huile brune.

PM pour C₂₆H₃₈Cl₂O₂ : 453,49

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 1.16-1.35 (m, 18H), 1.45-1.90 (m, 4H), 1.66 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 2.05-2.07 (m, 2H), 2.85-2.89 (m, 1H), 3.25-3.31 (m, 1H), 3.47 (q, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.80-3.85 (m, 1H), 4.31 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.94-5.03 (m, 2H), 5.45 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.71-5.80 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.07 (s, 1H).

Préparation de l'*O*-Mésitylènesulfonylhydroxylamine (MSH) (123)⁷⁹

O-(Mésitylènesulfonyl)-acétohydroxamate d'éthyle (167)

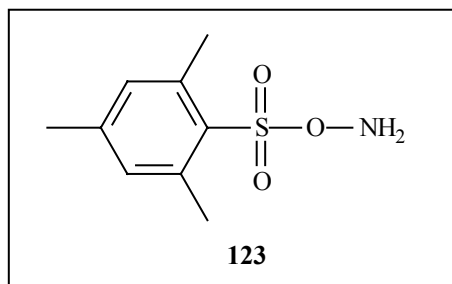


A une solution de 3,50 g (33,9 mmoles) d'acétohydroxamate d'éthyle dans 9,1 mL de DMF et 4,69 mL (33,6 mmoles ; 1 éq.) de triéthylamine à 0°C, on ajoute progressivement 7,42 g (33,9 mmoles ; 1 éq.) de chlorure de mésitylènesulfonyl. On observe la formation de sels de sulfonate de triéthylammonium mésitylène sous la forme d'un précipité blanc. Après 20 minutes d'agitation, on ajoute de l'eau glacée. Ce mélange est extrait trois fois à l'éther. Les phases organiques sont combinées et lavées successivement à l'eau puis avec une solution saturée de NaCl. Après séchage de la phase organique, l'évaporation des solvants sous pression réduite conduit à 9,23 g d'un solide blanc, qui sera utilisé sans purification pour l'étape suivante.

PM pour C₁₃H₁₉NO₄S : 285,35

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ = 1.15 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.61 (s, 6H), 3.87 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 6.93 (s, 2H).

IR (film) : 2988, 2947, 1763, 1682, 1649, 1608 cm⁻¹.

O-Mésitylènesulfonylhydroxylamine (MSH) (123)

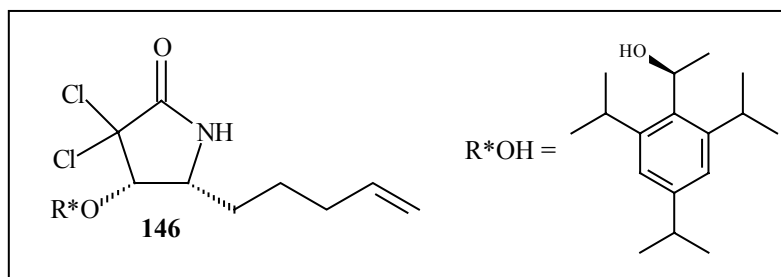
Le solide précédemment obtenu est mis en solution dans 9 mL de dioxane à 0°C. On ajoute 3,10 mL (35,9 mmoles) d'une solution d'acide perchlorique à 70% et on laisse réagir pendant 10 minutes. On verse le mélange réactionnel dans 70 mL d'eau glacée pour faire précipiter le MSH. Après filtration, le solide est lavé rapidement trois fois à l'eau froide et trois fois avec du pentane froid conduisant à 6,58 g de MSH (**123**). Celui-ci est rapidement transféré et stocké au congélateur à -30°C, afin d'éviter sa dégradation ainsi que son explosion possible à température ambiante.

PM pour C₉H₁₃NO₃S : 215,26

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ = 2.30 (s, 3H), 2.62 (s, 6H), 5.06 (s, 2H), 6.97 (s, 2H).

IR (film) : 3339, 3266, 2979, 2939, 1600 cm⁻¹.

(4*S*,5*R*)-5-Pent-4-ényl-3,3-dichloro-4-[(*S*)-1-(2,4,6-triisopropyl-phényl)-éthoxy]-pyrrolidin-2-one (146)



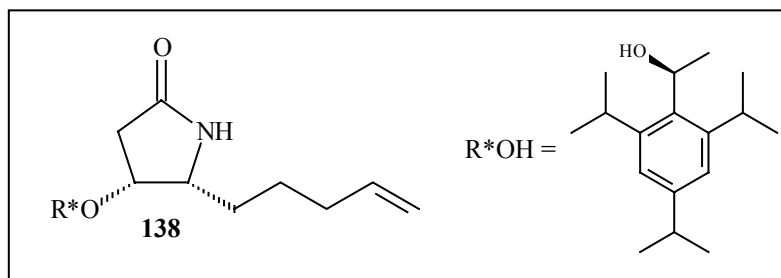
A une solution de 16,90 g (37,3 mmoles) de la dichlorocyclobutanone brute **136** dans 370 mL de dichlorométhane, on additionne par portions 11,46 g (52,9 mmoles ; 1,42 éq.) de *o*-mésitylènesulfonylhydroxylamine (MSH) (**123**). Une petite quantité de sulfate de sodium est ajouté à ce mélange pour absorber l'eau contenue dans le MSH. Quelques minutes après, on constate la formation d'un précipité blanc. La réaction est suivie par IR jusqu'à disparition de la bande à 1808 cm^{-1} (environ 3 heures). Après filtration sur célite du mélange réactionnel et évaporation des solvants sous pression réduite, on obtient une huile jaune qui est reprise dans 18 mL de toluène et déposée sur 890 mg d'alumine basique. Après élution lente de 2 L de méthanol, les solvants sont évaporés sous pression réduite pour conduire à une huile jaune que l'on dilue avec du dichlorométhane. Après filtration sur célite, on obtient 16,7 g de lactame dichloré brut **146** sous forme d'une huile jaune utilisée directement pour la réaction suivante.

PM pour $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{Cl}_2\text{NO}_2$: 468,5

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : $\delta = 1.13\text{-}1.29$ (m, 18H), 1.46-1.77 (m, 4H), 1.70 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.05 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.84-2.88 (m, 1H), 3.31-3.35 (m, 1H), 3.53 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.88-3.92 (m, 1H), 4.42 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.93-5.03 (m, 2H), 5.61-5.82 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.65 (s, 1H).

IR (film) : 3244, 2960, 2927, 2868, 1735, 1458, 1150, 1066, 910, 859 cm^{-1} .

**(4*S*,5*R*)-5-Pent-4-ényl-4-[(*S*)-1-(2,4,6-triisopropyl-phényl)-éthoxy]-pyrrolidin-2-one
(138)**



On additionne à 16,70 g de dichlorolactame **146**, 200 mL de méthanol saturé en chlorure d'ammonium et 5,60 g (43,4 mmoles) de couple zinc-cuivre à température ambiante. La réaction est suivie par chromatographie sur couche mince (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane 40%), jusqu'à disparition du produit de départ. Après quatre heures et demi, le mélange réactionnel est filtré sur célite et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu est ensuite dilué dans le dichlorométhane puis lavé à l'eau et avec une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée puis évaporée sous pression réduite conduisant à 14,12 g d'un solide jaune. La purification de ce dernier sur gel de silice (éluant : hexane/acétate d'éthyle 20%, 30%, 50%) conduit à 7,81 g (48% à partir de l'éther d'énol dichloré **141**) d'un solide jaune.

PM pour C₂₆H₄₁NO₂ : 399,61

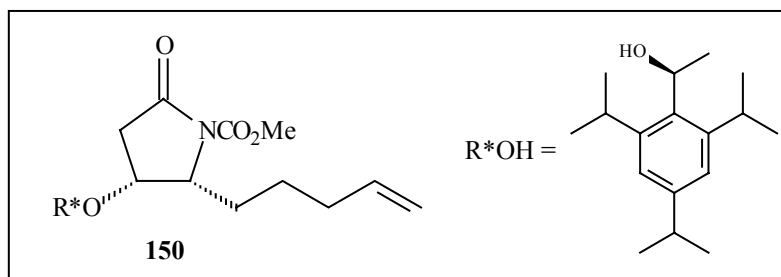
$[\alpha]_D^{25}$ -0.1 (c = 1,0 ; CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 1.16-1.29 (m, 18H), 1.35-1.70 (m, 4H), 1.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.05 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.45-2.49 (m, 2H), 2.83-2.87 (m, 1H), 3.12-3.17 (m, 1H), 3.55-3.60 (m, 1H), 3.83-3.88 (m, 1H), 4.14 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.92-5.08 (m, 3H), 5.68-5.81 (m, 1H), 6.03-6.08 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.04 (s, 1H).

RMN ¹³C (75,4 MHz, CDCl₃) : δ = 23.2 (CH₃), 23.9 (CH₃), 24.3 (CH₃), 25.0 (CH₃), 25.1 (CH₃), 25.2 (CH₃), 25.5 (CH₂), 28.1 (CH), 29.2 (CH), 29.4 (CH₂), 33.7 (CH₂), 34.0 (CH), 36.7 (CH₂), 58.0 (CH), 71.5 (CH), 73.0 (CH), 114.8 (CH₂), 120.6 (CH), 123.3 (CH), 132.4 (C), 138.4 (CH), 145.8 (C), 147.6 (C), 148.8 (C), 175.6 (CO).

IR (film) : 3209, 2959, 2927, 2867, 1703, 1698, 1459, 1107, 1075 cm⁻¹.

(2*R*,3*R*)-5-Oxo-2-pent-4-ényl-3-[(*S*)-1-(2,4,6-triisopropyl-phényl)-éthoxy]-pyrrolidine-1-carboxylate de méthyle (150**)**



A une solution de 840 mg (2,1 mmoles) du lactame **138** dans 17 mL de THF à -78°C , on ajoute, goutte à goutte, 1,18 mL (2,9 mmoles ; 1,35 éq.) d'une solution de *n*-butyllithium à 2,5 M dans l'hexane. Après 30 minutes, on ajoute une solution de 364 μL (4,6 mmoles ; 2,1 éq.) de cyanofomate de méthyle dans 2 mL de THF. On laisse remonter à température ambiante lentement, et on suit l'évolution de la réaction par chromatographie sur couche mince (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane 50%) jusqu'à disparition du produit de départ. Après deux heures et demie, le mélange réactionnel est dilué dans l'éther et lavé avec une solution saturée de chlorure d'ammonium, à l'eau et avec une solution saturée de NaCl. Le produit brut est purifié sur gel de silice (éluant : hexane/acétate d'éthyle 30%) pour conduire à 910 mg du lactame protégé **150**, sous forme d'une huile orange (95%).

PM pour $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{NO}_4$: 457,65

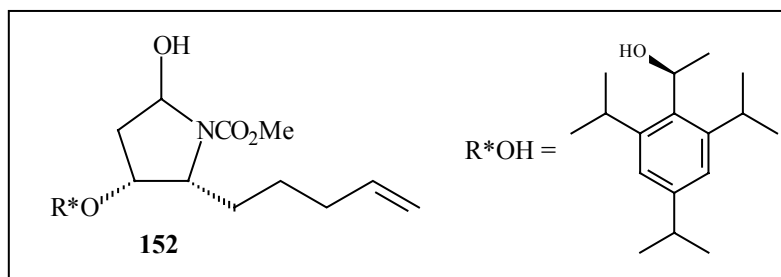
$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -88.6 ($c = 1,0$; CHCl_3)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : $\delta = 1.16\text{-}1.29$ (m, 18H), 1.40-1.60 (m, 3H), 1.56 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.87-1.92 (m, 1H), 2.03-2.05 (m, 2H), 2.65-2.71 (m, 2H), 2.82-2.87 (m, 1H), 3.09-3.13 (m, 1H), 3.77-3.86 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.08-4.13 (m, 1H), 4.20-4.26 (m, 1H), 4.91-5.06 (m, 3H), 5.70-5.79 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.04 (s, 1H).

RMN ^{13}C (75,4 MHz, CDCl_3) : $\delta = 23.2$ (CH_3), 24.02 (CH_3), 24.03 (CH_3), 24.3 (CH_3), 25.1 (CH_3), 25.2 (CH_3), 25.3 (CH_2), 28.3 (CH), 28.6 (CH_2), 29.3 (CH), 33.9 (CH_2), 34.1 (CH), 38.4 (CH_2), 53.6 (CH_3), 60.3 (CH), 69.8 (CH), 71.8 (CH), 114.7 (CH_2), 120.8 (CH), 123.5 (CH), 131.9 (C), 138.5 (CH), 145.9 (C), 148.0 (C), 148.8 (C), 152.1 (CO), 170.8 (CO).

IR (film) : 2958, 2929, 2868, 1793, 1759, 1726, 1438, 1361, 1299, 1100, 1072 cm^{-1} .

(2*R*,3*R*)-5-Hydroxy-2-pent-4-ényl-3-[(*S*)-1-(2,4,6-triisopropyl-phényl)-éthoxy]-pyrrolidine-1-carboxylate de méthyle (152)



A une solution de 1,44 g (3,1 mmoles) de lactame protégé **150** dans 27 mL de THF -78°C , on ajoute, goutte à goutte, 3,81 mL (3,8 mmoles ; 1,2 éq.) d'une solution 1M de triéthylborohydrure de lithium dans THF. La réaction est suivie par IR jusqu'à la disparition de la bande à 1793 cm^{-1} (environ 2 heures). On additionne ensuite 10 mL d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et on laisse remonter la température à 0°C . On ajoute quelques gouttes de peroxyde d'hydrogène et on laisse agiter 20 minutes à 0°C . Le THF est évaporé et la phase aqueuse extraite trois fois à l'éther. Les phases organiques sont combinées et lavées à l'eau et avec une solution saturée de NaCl. Après séchage et évaporation des solvants sous pression réduite, le produit brut est purifié sur gel de silice (éluant : hexane/acétate d'éthyle 20%) pour donner 1,33 g d'hémiaminal **152**, sous forme d'une huile orange (92%).

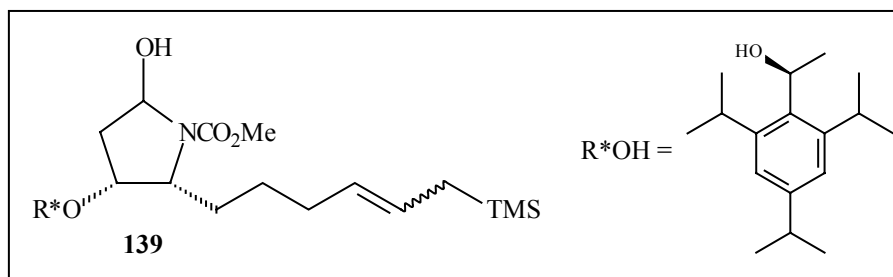
PM pour $\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{NO}_4$: 459,66

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : $\delta = 1.19\text{-}1.31$ (m, 18H), $1.42\text{-}1.60$ (m, 3H), 1.56 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.76 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), $2.84\text{-}2.89$ (m, 1H), $3.16\text{-}3.20$ (m, 1H), 3.67 (s, 3H), $3.84\text{-}3.87$ (m, 3H), 4.14 (s, 1H), $4.89\text{-}4.99$ (m, 2H), 5.07 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), $5.35\text{-}5.40$ (m, 1H), 5.74 (m, 1H), 6.95 (s 1H), 7.06 (s, 1H).

RMN ^{13}C (75,4 MHz, CDCl_3) : $\delta = 23.1$ (CH_3), 23.9 (CH_3), 24.0 (CH_3), 24.3 (CH_3), 25.0 (CH_3), 25.1 (CH_3), 25.6 (CH_2), 28.4 (CH), 29.2 (CH), 29.7 (CH_2), 33.9 (CH_2), 34.0 (CH), 36.4 (CH_2), 52.4 (CH_3), 58.7 (CH), 71.8 (CH), 74.2 (CH), 80.3 (CH), 114.2 (CH_2), 120.5 (CH), 123.3 (CH), 133.0 (C), 138.9 (CH), 145.4 (C), 147.5 (C), 148.8 (C), 156.6 (CO).

IR (film) : $3421, 2958, 2867, 1684, 1458, 1382, 1106, 1076, 906, 878\text{ cm}^{-1}$.

(2*R*,3*R*)-5-Hydroxy-3-[(*S*)-1-(2,4,6-triisopropyl-phényl)-éthoxy]-2-((*E*)-6-triméthylsilanyl-hex-4-ènyl)-pyrrolidine-1- carboxylate de méthyle (139**)**



Une solution contenant 530 mg (1,1 mmoles) d'hémiaminal **152** dans 28 mL de dichlorométhane est portée au reflux pendant 30 minutes. On ajoute ensuite 730 μ L (4,6 mmoles ; 4 éq.) d'allyltriméthylsilane et 60 mg (0,07 mmoles ; 0,06 éq.) du catalyseur de Grubbs (2 ème génération). On laisse réagir 2 heures au reflux. Après avoir laissé sous agitation pendant 14 heures à température ambiante le mélange réactionnel est filtré sur célite et les solvants évaporés conduisant à 620 mg d'une huile brune.

Le produit brut est purifié sur gel de silice (éluant : hexane/acétate d'éthyle 20%) pour conduire à 460 mg du silane **139**, sous forme d'une huile orange (73%).

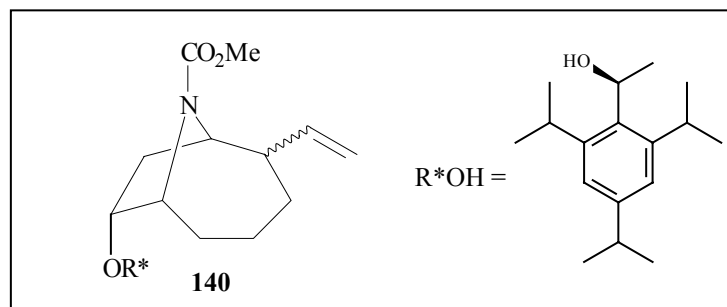
PM pour $\text{C}_{32}\text{H}_{55}\text{NO}_4\text{Si}$: 545,87

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 0.00 (s, 9H), 1.22-1.27 (m, 18H), 1.33-1.60 (m, 6H), 1.55 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.76 (m, 1H), 1.95-1.97 (m, 3H), 2.53 (m, 1H), 2.84-2.89 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.84-3.87 (m, 3H), 5.06- 5.36 (m, 4H), 6.95 (s, 1H), 7.05 (s, 1H).

RMN ^{13}C (75,4 MHz, CDCl_3) : δ = -1.8 (CH_3), -1.6 (CH_3), -1.0 (CH_3), 22.6 (CH_2), 23.1 (CH_3), 23.2 (CH_3), 24.0 (CH_3), 24.4 (CH_3), 24.7 (CH_3), 25.1 (CH_3), 26.6 (CH_2), 26.8 (CH_2), 27.3 (CH_2), 28.3 (CH), 29.2 (CH), 33.1 (CH_2), 34.0 (CH), 52.4 (CH_3), 58.9 (CH), 71.8 (CH), 74.1 (CH), 80.4 (CH), 120.6 (CH), 123.3 (CH), 126.0 (CH), 129.0 (CH), 132.9 (C), 145.6 (C), 147.5 (C), 148.8 (C), 156.7 (CO).

IR (film) : 3412, 2962, 2875, 1685, 1460, 1395, 1075, 858 cm^{-1} .

7-[1-(2,4,6-Triisopropyl-phényl)-éthoxy]-2-vinyl-9-azabicyclo[4.2.1]nonane-9-carboxylate de méthyle (140)



A une solution de 600 mg (1,1 mmoles) de l'intermédiaire silane **139** dans 18 mL de dichlorométhane à 0°C, on ajoute 3,2 mL d'acide formique à la vitesse d'environ une goutte par seconde. On laisse réagir à cette température pendant 1 heure et 45 minutes. Le mélange réactionnel est ensuite hydrolysé avec une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium, puis la phase aqueuse est extraite trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont combinées et lavées à l'eau et avec une solution saturée de NaCl, puis séchées et concentrées sous pression réduite, conduisant à 580 mg d'une huile qui est purifiée sur gel de silice (éluant : pentane/éther 10 et 20%) pour fournir 390 mg du produit cyclisé **140** sous forme d'une huile incolore (78%, mélange de diastéréoisomères (2 : 1)).

PM pour $C_{29}H_{45}NO_3$: 455,68

$[\alpha]_D^{25}$ -84 (c 1,0 ; $CHCl_3$)

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ = 1.17-1.29 (m, 18H), 1.44-1.53 (m, 2H), 1.52 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1.68-1.81 (m, 4H), 1.98-2.03 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.67-2.89 (m, 2H), 3.12-3.17 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.86 (m, 2H), 4.09-4.32 (m, 2H), 4.86-5.09 (m, 3H), 5.86-6.17 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.03 (s, 1H).

RMN ^{13}C (75,4 MHz, $CDCl_3$) : δ = 23.2, 23.4 (CH_3), 24.0 (CH_3), 24.5 (CH_3), 24.9, 25.0 (CH_3), 25.3 (CH_3), 27.6 (CH_2), 28.2 (CH_2), 28.4 (CH), 29.2 (CH), 31.7, 32.0 (CH_2), 34.1 (CH), 40.0 (CH_2), 40.9 (CH_2), 52.1 (CH_3), 52.4 (CH_3), 52.7 (CH), 52.9 (CH), 58.3 (CH), 58.7, 58.8 (CH), 71.5 (CH), 74.1, 74.8 (CH), 112.6, 112.7 (CH_2), 120.5 (CH), 123.4 (CH), 133.1 (C), 143.8, 144.2 (CH), 145.8, 145.9 (C), 147.5 (C), 149.0 (C), 155.3 (CO).

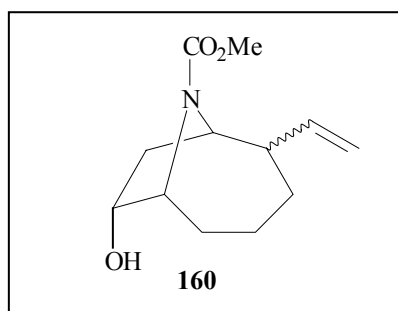
IR (film) : 2959, 2930, 2868, 1704, 1449, 1400, 1098, 1081 cm^{-1}

SM (DCI, NH₃/isobutane) : m/z (%) 456 (100).

SMHR pour (C₂₉H₄₅NO₃ + H)⁺ : calculée : 456.3478, trouvée : 456.3486

Analyse élémentaire pour (C₂₉H₄₅NO₃) : calculée : C = 76.44, H = 9.95, N = 3.07 ;
trouvée : C = 76.46, H = 10.11, N = 2.81.

7-Hydroxy-2-vinyl-9-azabicyclo[4.2.1]nonane-9-carboxylate de méthyle (160)



A une solution de 150 mg (0,3 mmoles) du composé bicyclique **140** dans 6,5 mL de dichlorométhane, on ajoute goutte à goutte, 160 µL (2,1 mmoles ; 6,3 éq.) d'acide trifluoroacétique et on laisse réagir à température ambiante pendant 2 heures et demie. On ajoute doucement une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium, puis le mélange réactionnel est extrait trois fois avec du dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau et avec une solution saturée de NaCl. Après séchage, l'évaporation des solvants sous pression réduite conduit à 170 mg d'alcool **160** brut qui a été purifié sur gel de silice (éluant : hexane/acétate d'éthyle 10-20%) pour donner 60 mg d'alcool **160**, sous la forme d'une huile incolore (81%, mélange de diastéréoisomères).

PM pour C₁₂H₁₉NO₃ : 225,28

$[\alpha]_D^{25} - 9$ (c 1.0 , CHCl₃)

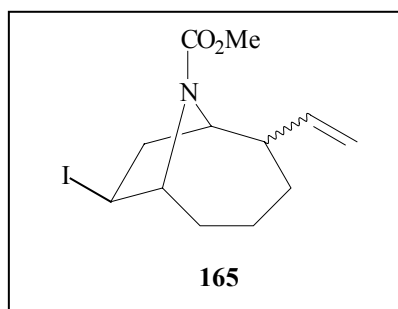
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 1.40-2.00 (m, 7H), 2.24-2.28 (m, 1H), 2.47-2.78 (m, 2H), 3.60-3.70 (4s, 3H), 4.00-4.50 (m, 3H), 4.70-5.10 (m, 2H), 5.60-6.15 (m, 1H).

RMN ¹³C (75,4 MHz, CDCl₃) : δ = 22.7, 22.8 (CH₂), 23.1 (CH₂), 27.0 (CH₂), 27.6 (CH₂), 28.9 (CH₂), 31.5, 31.9 (CH₂), 41.5 (CH₂), 42.3 (CH₂), 52.1 (CH₃), 52.2 (CH₃), 52.4, 52.5 (CH), 56.2, 57.0 (CH), 58.5 (CH), 58.9, 59.1 (CH), 70.0 (CH), 70.6 (CH), 112.7, 112.8 (CH₂), 115.0 (CH₂), 115.3 (CH₂), 139.4, 139.9 (CH), 143.5, 143.9 (CH), 155.5, 155.7 (CO).

IR (film) : 3432, 3073, 1683, 1463, 1403, 1347, 1122, 1087 cm^{-1}

SM (DCI, $\text{NH}_3/\text{isobutane}$) : m/z (%) 226 (M + H^+ , 100)

7-Iodo-2-vinyl-9-azabicyclo[4.2.1]nonane-9-carboxylate de méthyle (165)



A une solution de 150 mg (0,66 mmoles) d'alcool **160** dans 11 mL de toluène, on additionne 180 mg (2,7 mmoles) d'imidazole, 580 mg (2,2 mmoles) de triphénylphosphine et 370 mg (1,5 mmoles) de diiode. On laisse le mélange réagir pendant 1 heure et demie à 70°C. Après évaporation des solvants sous pression réduite, on obtient 430 mg d'une huile jaune qui est purifiée sur gel de silice (éluant : pentane/éther 5-10%) pour conduire à 170 mg du produit iodé **165**, sous forme d'une huile jaune (77%, mélange de diastéréoisomères).

PM pour $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{INO}_2$: 335,18

$[\alpha]_D^{25} + 35$ (c 1.0, CHCl_3)

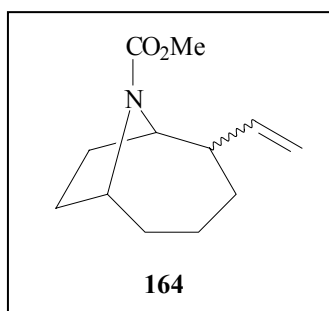
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : $\delta = 1.22\text{-}1.49$ (m, 2H), 1.62-1.79 (m, 3H), 2.1 (m, 1H), 2.38-2.51 (m, 2H), 2.74-2.86 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.14-4.73 (m, 3H), 4.89-5.06 (m, 2H), 5.57-6.11 (m, 1H).

RMN ^{13}C (75,4 MHz, CDCl_3) : $\delta = 22.4, 22.5$ (CH_2), 23.2 (CH), 24.5 (CH), 31.8 (CH_2), 32.0 (CH_2), 32.4 (CH_2), 33.4 (CH_2), 47.5 (CH_2), 48.5 (CH_2), 51.8, 51.9 (CH), 52.7, 53.0 (CH_3), 60.1, 60.3 (CH), 69.7, 69.8 (CH), 113.5, 113.6 (CH_2), 143.0, 143.2 (CH), 155.4, 155.7 (CO).

IR (film) : 3073, 1698, 1449, 1397, 1117 cm^{-1}

SM (DCI, $\text{NH}_3/\text{isobutane}$) : m/z (%) 336 (M + H^+ , 100), 322 (31), 210 (56), 196 (34).

SMHR pour ($\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{INO}_2 + \text{H}$) $^+$: calculée : 336.0461, trouvée : 336.0471

2-Vinyl-9-azabicyclo[4.2.1]nonane-9-carboxylate de méthyle (164)

A une solution de 120 mg (0,36 mmoles) du composé iodé **165** dans 1,5 mL d'un mélange de benzène/méthanol (5:1), on ajoute 230 μL (0,84 mmoles ; 2,4 eq.) d'hydrure de tributylétain, puis 70 mg d'AIBN (0,43 mmoles ; 1,2 eq.). Le mélange est porté au reflux pendant 4 heures et demie. Après évaporation des solvants sous pression réduite, on additionne 3 mL d'éther et 3 mL d'une solution aqueuse de KF (10%). On laisse agiter pendant 30 minutes, on sépare la phase organique, et la phase aqueuse est extraite 3 fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées sont séchées, filtrées et évaporées sous pression réduite, pour conduire à 130 mg d'oléfine **164** (mélange de diastéréoisomères) qui est utilisée sans purification dans l'étape suivante.

PM pour $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: 209,28

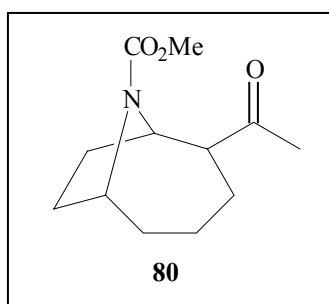
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 28$ (c 1.0, CHCl_3)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.24\text{-}1.86$ (m, 8H), 1.94-2.06 (m, 1H), 2.14-2.27 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.10-4.50 (m, 2H), 4.85-5.10 (m, 2H), 5.70-6.20 (m, 1H).

RMN ^{13}C (75,4 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.4, 22.5$ (CH_2), 27.1, 28.1 (CH_2), 31.9, 32.1 (CH_2), 33.2 (CH_2), 34.1, 34.2 (CH_2), 52.0, 52.3 (CH_3), 53.3 (CH), 56.4, 56.7 (CH), 60.0, 60.2 (CH), 112.5, 112.6 (CH_2) 144.0, 144.2 (CH), 155.0, 155.3 (CO).

IR (film): 3074, 1699, 1638, 1450, 1397, 1340, 1113 cm^{-1} .

SM (DCI, NH_3 /isobutane): m/z (%) 210 (M + H^+ , 100).

(-)-2-Acétyl-9-azabicyclo[4.2.1]nonane-9-carboxylate de méthyle (80)

Une solution de 130 mg (0,62 mmoles) d'oléfine **164** dans 120 mL de mélange DMF/H₂O (7:1) à 0°C est agité pendant 10 minutes. On ajoute ensuite 440 mg (2,5 mmoles ; 4 éq.) de chlorure de palladium et on laisse réagir encore 20 minutes à 0°C puis 2 heures et demie à température ambiante. Le mélange réactionnel est traité avec une solution tampon (KH₂PO₄/Na₂HPO₄) et extrait avec l'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite lavée avec une solution saturée d'hydrogencarbonate de sodium, à l'eau et avec une solution saturée de NaCl. Après séchage et évaporation des solvants sous pression réduite, on obtient 120 mg du produit brut, qui est purifié sur gel de silice (éluant : dichlorométhane/acétone 4%) pour donner 45 mg de méthylcétone **80** (55,5% à partir du produit iodé **165**).

PM pour C₁₂H₁₉NO₃: 225,28

$[\alpha]_D^{25}$ -13.5 (c 1.0, CH₃OH)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 1.16-2.40 (m, 11H), 2.17, 2.28 (2s, 3H), 3.56, 3.65 (2s, 3H), 4.30-4.40 (m, 1H), 4.52-4.66 (m, 1H).

RMN ¹³C (75,4 MHz, CDCl₃) : δ = 22.0 (CH₂), 26.4 (CH₂), 27.2 (CH₂), 27.8 (CH₃), 28.0 (CH₂), 33.1 (CH₂), 34.0 (CH₂), 35.0 (CH₂), 52.0 (CH), 52.4, 52.5 (CH₃), 56.2, 56.7 (CH), 60.7, 60.8 (CH), 154.3, 155.0 (CO), 208.8, 209.6 (CO).

IR (film) : 2933, 2862, 1698, 1450, 1398, 1116 cm⁻¹.

SM (DCI, NH₃/isobutane) : m/z (%) 226 (M + H⁺, 100), 211 (37).

SMHR pour (C₁₂H₁₉NO₃ + H)⁺ : calculée : 226.1443, trouvée : 226.1458

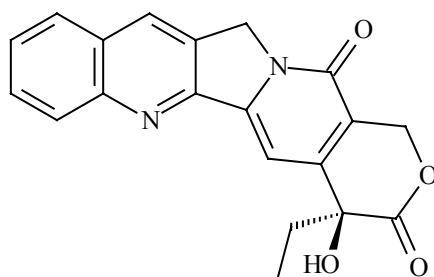
CHAPITRE V

La camptothécine

V. LA CAMPTOTHECINE

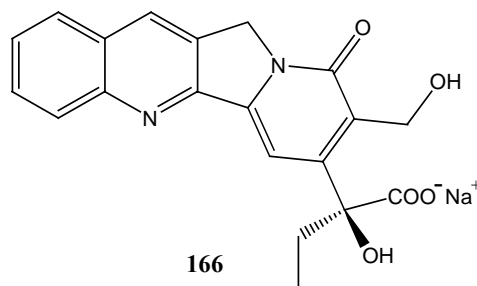
V.1. Introduction

La camptothécine (**26**) est un alcaloïde pentacyclique avec un motif pyrrolo[3,4-*b*]quinoléine. Elle a été initialement isolée de la plante chinoise, *Camptotheca acuminata* (Nyssaceae) par Wall et coll. en 1966.¹⁰² Depuis, ce composé a suscité beaucoup d'intérêt au sein de la communauté scientifique, en raison de ses propriétés antitumorales et antileucémiques remarquables.



26
(*S*)-Camptothécine

Les études pré-cliniques ayant révélé une faible hydrosolubilité de la camptothécine, les premiers essais cliniques ont été réalisés sur le sel sodique **166**.



166

Malheureusement, ces tests cliniques se sont avérés décevants. La drogue ne donnait que des rémissions partielles dans la plupart des cas, et les effets secondaires étaient nombreux.

¹⁰² Wall, M. E. ; Wani, M. C. ; Cook, C. E. ; Palmer, K. H. ; McPhail, A. T. ; Sim, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3888.

Pendant une dizaine d'années, en raison de ces résultats, la camptothécine n'a rencontré qu'un intérêt marginal. Toutefois, deux découvertes ont permis de raviver l'intérêt pour cette molécule.

En 1980, Wall et collaborateurs¹⁰³ ont démontré que l'activité de la camptothécine était fortement dépendante du motif lactonique intact. Le sel de sodium était dix fois moins actif.

D'autre part, en 1985, l'équipe de Liu¹⁰⁴ a découvert que la camptothécine agissait comme inhibiteur de la topoisomérase I, une enzyme essentielle pour la réplication et la transcription de l'ADN.¹⁰⁵ Ce type de mécanisme d'action était jusqu'alors inconnu pour un agent anticancéreux.

V.1.1. La topoisomérase I et le mécanisme d'action de la camptothécine

La topoisomérase I est une enzyme nucléaire qui catalyse le passage d'un topoisomère de l'ADN à l'autre, en modifiant son nombre d'enlacements d'une unité. De façon simplifiée, ce processus se déroule en trois grandes étapes (Schéma 29) :

1. formation d'un complexe enzyme-ADN et coupure d'un des brins de l'ADN.
2. désenroulement de l'ADN rendue possible par la présence de la coupure.
3. nouvelle ligation de l'ADN, libération de la topoisomérase I et reprise de la réplication.

¹⁰³ Wani, M. C. ; Ronman, P. E. ; Lindley, J. T. L. ; Wall, M. E. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 554.

¹⁰⁴ Hsiang, Y. H. ; Herzberg, R. ; Hecht, S. ; Liu, L. F. *J. Biol. Chem.* **1985**, *260*, 14873.

¹⁰⁵ *DNA topoisomerases in cancer*, Eds. : Potmesil, M. ; Kohn, K. W. Oxford University, New York, **1991**.

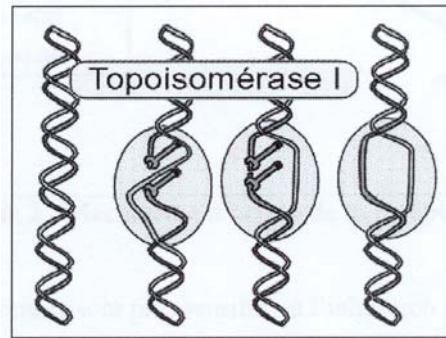


Schéma 29

La camptothécine agit comme poison de la topoisomérase I. Elle perturbe l'action des topoisomérases I en se fixant au complexe enzyme-ADN pour former un complexe ternaire stable (a).¹⁰⁶ La présence de ce complexe empêche la réalisation de la réplication et retarde ou arrête le déplacement de la topoisomérase I le long du brin d'ADN. Par conséquent, les polymérase ADN avançant le long de la fourche de réplication viennent percuter le complexe stabilisé (b) et ainsi, créer les lésions irréparables de l'ADN (c). Le mécanisme de la division cellulaire est perturbé, ce qui conduit à la mort de la cellule¹⁰⁷ (Schéma 30).

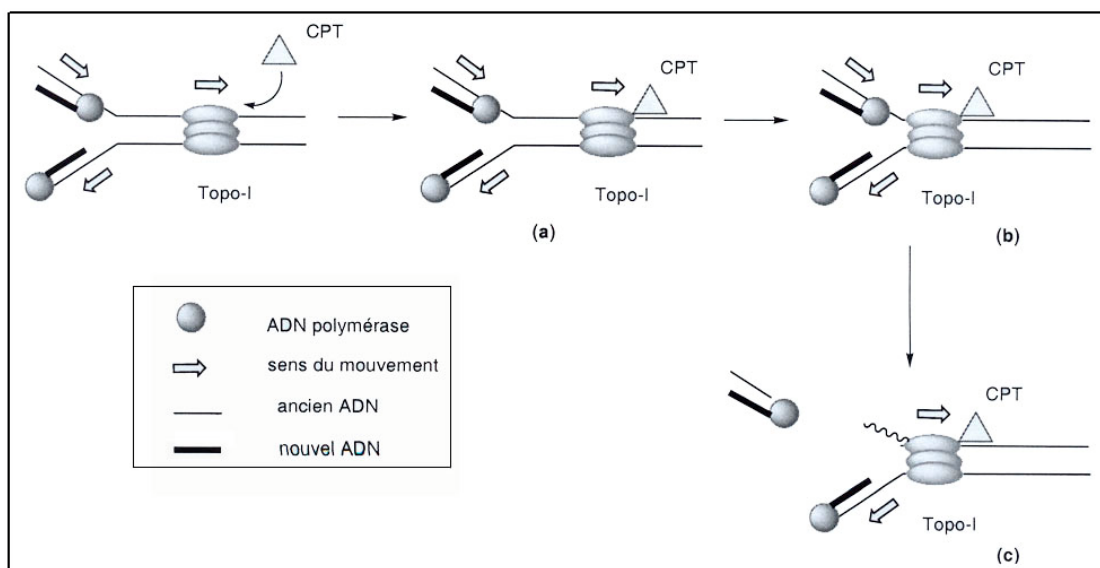


Schéma 30

¹⁰⁶ a) Staker, B. L. ; Hjierrild, K. ; Feese, M. D. ; Behnke, C. A. ; Burgin, A. B. ; Stewart, L. *Proc. Natl Acad. Sci.* **2002**, *99*, 15387. b) Fan, Y. ; Weinstein, J. N. ; Kohn, K. W. ; Shi, L. M. ; Pommier, Y. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2216. c) Redinbo, M. R. ; Stewart, L. ; Kuhn, P. ; Champoux, J. J. ; Hol, W. G. *Science* **1998**, *279*, 1504.

¹⁰⁷ Liu, L. F. ; Desai, S. D. ; Li, T. K. ; Mao, Y. ; Sun, M. ; Sim, S. P. ; Liehr, J. G. ; Giovanella, B. C. ; Verschraegen, C. F. *Ann. NY Acad. Sci.* **2000**, *922*, 1.

Les cellules cancéreuses sont plus sensibles à l'inhibition des topoisomérases I que les cellules saines, car elles contiennent une très grande concentration de l'enzyme, cela en raison de leur grande vitesse de développement et de reproduction.¹⁰⁸ Par conséquent, l'affinité de la camptothécine pour les topoisomérases I se traduit par une toxicité sélective pour les cellules tumorales.

V.1.2. Analogues importants de la camptothécine

Bien qu'utilisée depuis des siècles en médecine traditionnelle chinoise, la camptothécine n'est pas une drogue viable. Très peu hydrosoluble, elle souffre aussi d'une assez grande toxicité. Beaucoup de sociétés pharmaceutiques et de laboratoires académiques s'intéressent donc à l'élaboration de nouveaux analogues possédant un bon profil thérapeutique.

V.1.2.1. La première génération d'analogues plus hydrosolubles

Le topotécane (**167**)¹⁰⁹ et l'irinotécane (**168**)¹¹⁰ font partie de la première génération d'analogues de la camptothécine. Ils ont tous deux reçu l'approbation de la FDA (Food and Drug Administration) en 1996.

Le topotécane, qui est vendu par Glaxo-Smith Kline sous le nom d'Hycamptin®, est actuellement utilisé pour le traitement du cancer des ovaires et du cancer du poumon à petites cellules.

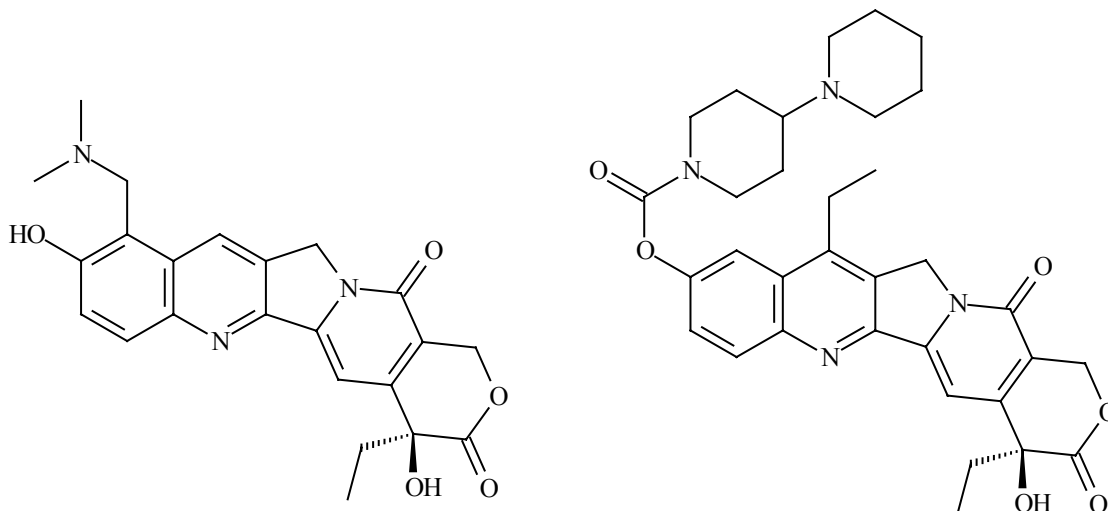
L'irinotécane, vendu par Pharmacia (Pfizer) sous le nom de Camptosar® et qui est utilisé pour le traitement du cancer colorectal, est en réalité une prodrogue dont le métabolite actif est le SN-38 (**169**). Dernièrement, des essais ont montré que cette drogue pourrait

¹⁰⁸ Giovanela, B. C. ; Stehlin, J. S. ; Wall, M. E. ; Wani, M. C. ; Nicholas, A. W. ; Liu, L. F. ; Silber, R. ; Potmesil, M. *Science* **1989**, 246, 1046.

¹⁰⁹ a) Herzog, T. J. *Oncologist* **2002**, 7 (Suppl.5), 3. b) Ormrod, D. ; Spencer, C. M. *Drugs* **1999**, 58, 533.

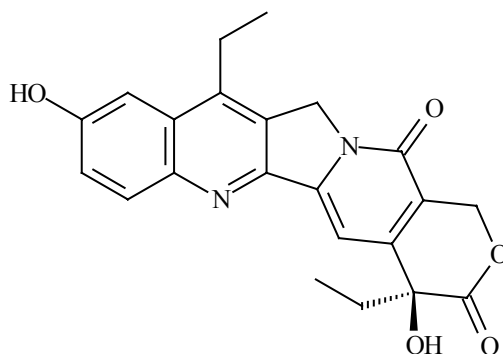
¹¹⁰ Saltz, L. B. *Colorectal Cancer* **2002**, 513, Ed. Humana Press Inc.

également être efficace dans le traitement d'autres tumeurs solides, comme les cancers du poumon, des ovaires et de l'estomac.



167
Topotécane

168
Irinotécane



169
SN-38

V.1.2.2. La seconde génération : les analogues lipophiles et les homocamptothécines

Il a été démontré que la camptothécine subissait une hydrolyse rapide du cycle lactonique en milieu basique ou neutre, pour donner la forme carboxylate ouverte qui est inactive. Ainsi, dans le plasma, l'équilibre est fortement déplacé vers la forme carboxylate ouverte **170**¹¹¹ (Schéma 31).

¹¹¹ Burke, T. G. *Ann N. Y. Acad. Sci.* **1996**, 803, 29.

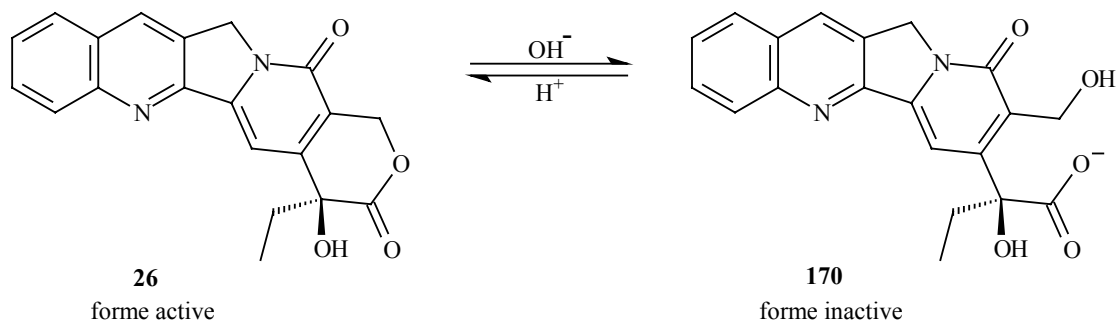
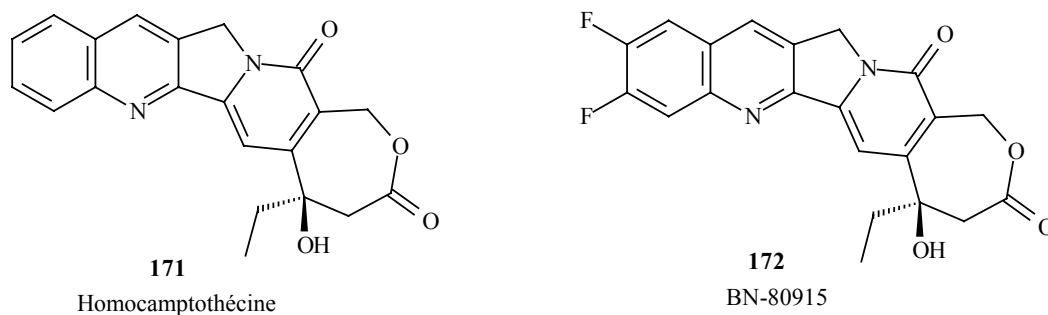


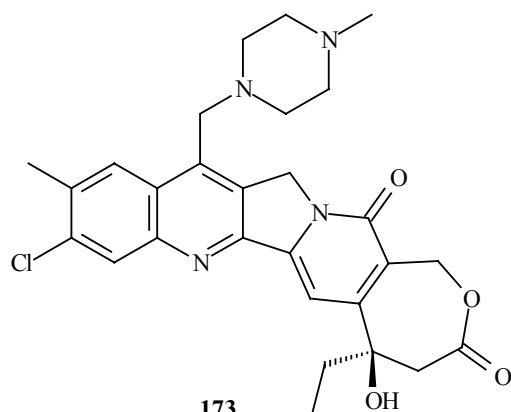
Schéma 31

L'un des objectifs de nombreuses équipes de recherche a alors été de trouver des analogues de la camptothécine moins sensibles à cette réaction d'hydrolyse.

L'homocamptothécine (**171**),¹¹² possédant un méthylène supplémentaire au niveau du cycle E, semble répondre à cette exigence. Ce composé **171** et deux de ces analogues **172** et **173**, sont actuellement testés en phase clinique.



¹¹² a) Philippart, P. ; Harper, L. ; Chaboteaux, C. ; Decaestecker, C. ; Bronckart, K. ; Gordover, L. ; Lesueur-Ginot, L. ; Malonne, H. ; Lavergne, O. ; Bigg, D. C. ; da Costa, P. M. ; Kiss, R. *Clin. Cancer Res.* **2000**, *6*, 1557. b) Bailly, C. ; Lansiaux, A. ; Dassonneville, L. ; Demarquay, D. ; Coulomb, H. ; Huchet, M. ; Lavergne, O. ; Bigg, D. C. *Biochemistry* **1999**, *38*, 15556. c) Lavergne, O. ; Harnett, J. ; Rolland, A. ; Lanco, C. ; Lesueur-Ginot, L. ; Demarquay, D. ; Huchet, M. ; Coulomb, H. ; Bigg, D. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2599. d) Lesueur-Ginot, L. ; Demarquay, D. ; Kiss, R. ; Kasprzyk, P. G. ; Dassonneville, L. ; Bailly, C. ; Camara, J. ; Lavergne, O. ; Bigg, D. C. *Cancer Res.* **1999**, *59*, 2939.

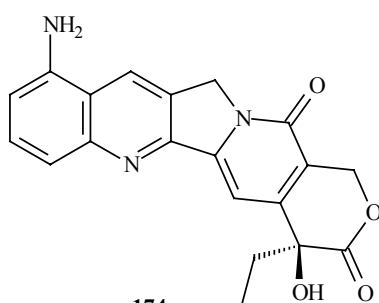


173

BN-80927

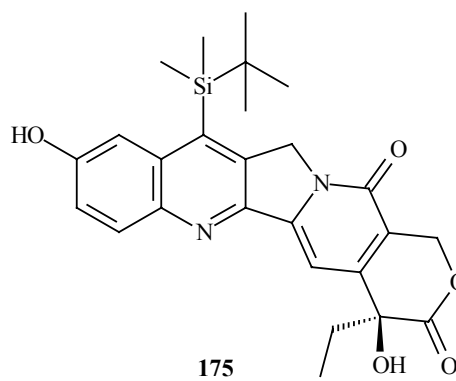
Un autre moyen de contourner ce problème d'ouverture de la lactone dans le sang est de rendre les composés plus lipophiles.¹¹³ L'incorporation de substituants lipophiles à la structure de la camptothécine induit une stabilité plus élevée dans le sang, et également une pénétration plus rapide dans les cellules.

L'IDEC-132 (**174**), le silatécane (**175**), le lurtotécane (**176**) et l'exatécane (**177**)¹¹⁴ font aujourd'hui l'objet d'études cliniques.



174

IDEC - 132

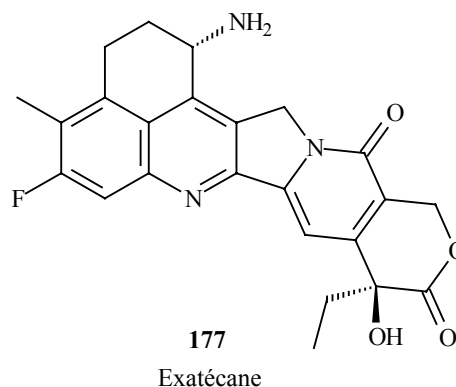
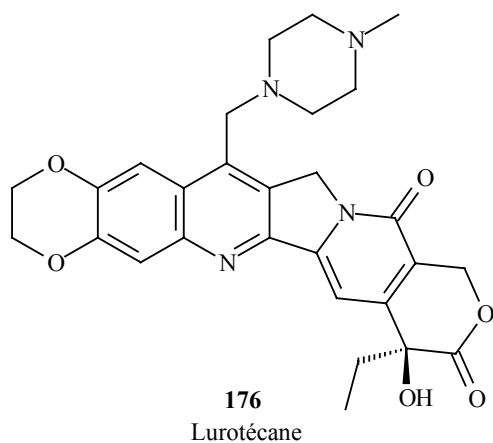


175

Silatécane

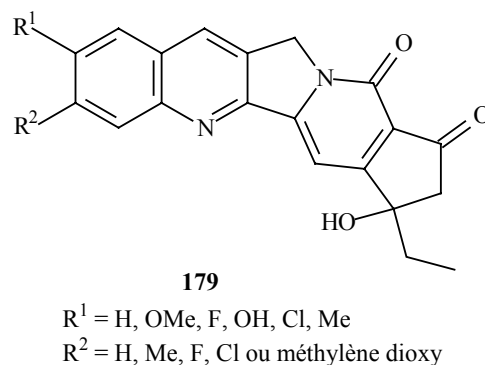
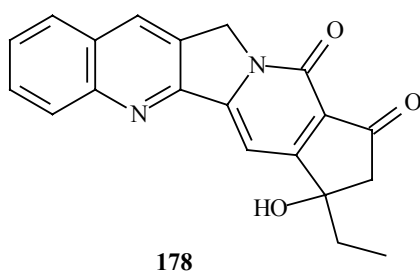
¹¹³ a) Dallavalle, S. ; Desoldato, T. ; Ferrari, A. F. ; Merlini, L. ; Penco, S. ; Carenini, N. ; Perego, P. ; De Cesare, M. ; Pratesi, G. ; Zunino, F. ; *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3963. b) Bom, D. ; Curran, D. P. ; Kruszewski, S. ; Zimmer, S. G. ; Strode, J. T. ; Kohlhagen, G. ; Du, W. ; Chavan, A. J. ; Fraley, K. A. ; Bingcang, A. L. ; Latus, L. J. ; Pommier, Y. ; Burke, T. G. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3970.

¹¹⁴ Ulukan, H. ; Swaan, P. W. *Drugs* **2002**, *14*, 62.



V.1.2.3. La troisième génération : les analogues non lactoniques

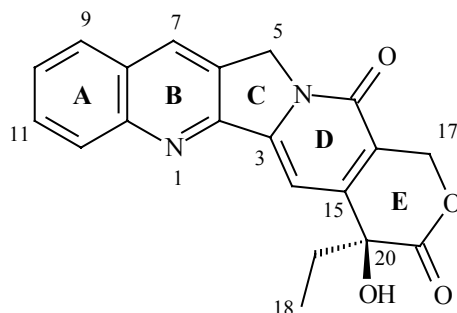
En 2003, les équipes de C. Bailly et G. Lavielle¹¹⁵ ont démontré que les analogues de la camptothécine dépourvus de la fonction lactone au niveau du cycle E, étaient aussi de puissants inhibiteurs de la relaxation de l'ADN et des réactions de clivage catalysées par les topoisomérases. Ainsi, ces analogues du cycle E à 5 chaînons montrent une cytotoxicité pour les cellules tumorales comparable à celle du topotécane (**167**) et à celle du SN-38 (**169**).



¹¹⁵ Hautefaye, P. ; Cimetière, B. ; Pierré, A. ; Léonce, S. ; Hickman, J. ; Bailly, C. ; Lavielle, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2731.

V.1.3. Études de relation structure-activité

L'ensemble des travaux consacrés à la synthèse d'analogues ont permis de déterminer les caractéristiques indispensables à l'activité antitumorale¹¹⁶ :



26

– La structure entière pentacyclique de la camptothécine, est absolument nécessaire. Les analogues tétracyclique, tricyclique ou bicyclique sont inactifs.

– L'activité antitumorale varie aussi selon la fonctionnalisation des cycles A et B. Les substituants en position C-7, C-9, C-10 augmentent souvent l'activité, tandis que les substitutions en position 11 et 12 la diminuent généralement.

– La substitution du carbone en position 5 entraîne une diminution de l'activité.¹¹⁷

– En ce qui concerne le cycle E : il a rapidement été démontré que la configuration (*S*) du carbone C-20 était indispensable. De même, pendant très longtemps le motif lactonique à 6 chaînons était considéré comme indispensable.¹⁰³ Certes, la substitution par un azote, ou un soufre de l'alcool ou de l'oxygène de la lactone rend le composé totalement inactif. En revanche, les analogues possédant une lactone à 7 chaînons, appelés les homocamptothécines, se sont révélés intéressants du point de vue pharmacologique. Il en

¹¹⁶ a) Wall, M. E. ; Wani, M. C. ; Nicholas, A. W. ; Manikumar, G. ; Tele, C. ; Moore, L. ; Truesdale, A. ; Leitner, P. ; Besterman, J. M. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2689. b) Jaxel, C. ; Kohn, K. W. ; Wani, M. C. ; Wall, M. E. ; Pommier, Y. *Cancer Res.* **1989**, *49*, 1465. c) Hsiang, Y. ; Liu, L. F. ; Wall, M. E. ; Wani, M. C. ; Nicholas, A. W. ; Manikumar, G. ; Kirschenbaum, S. ; Silber, R. ; Potmesil, M. *Cancer Res.* **1989**, *49*, 4385.

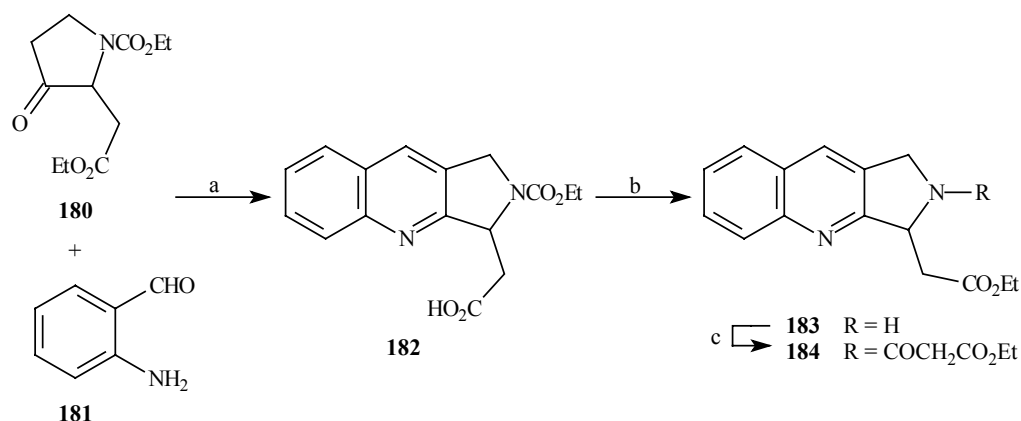
¹¹⁷ Sawada, S. ; Yokokura, T. ; Miyasaka, T. *Current Pharmaceutical Design.* **1995**, *1*, 113.

est de même pour les composés possédant un cycle E sans l'oxygène de la lactone, c'est-à-dire un cycle E à 5 chaînons.

V.2. Approches synthétiques

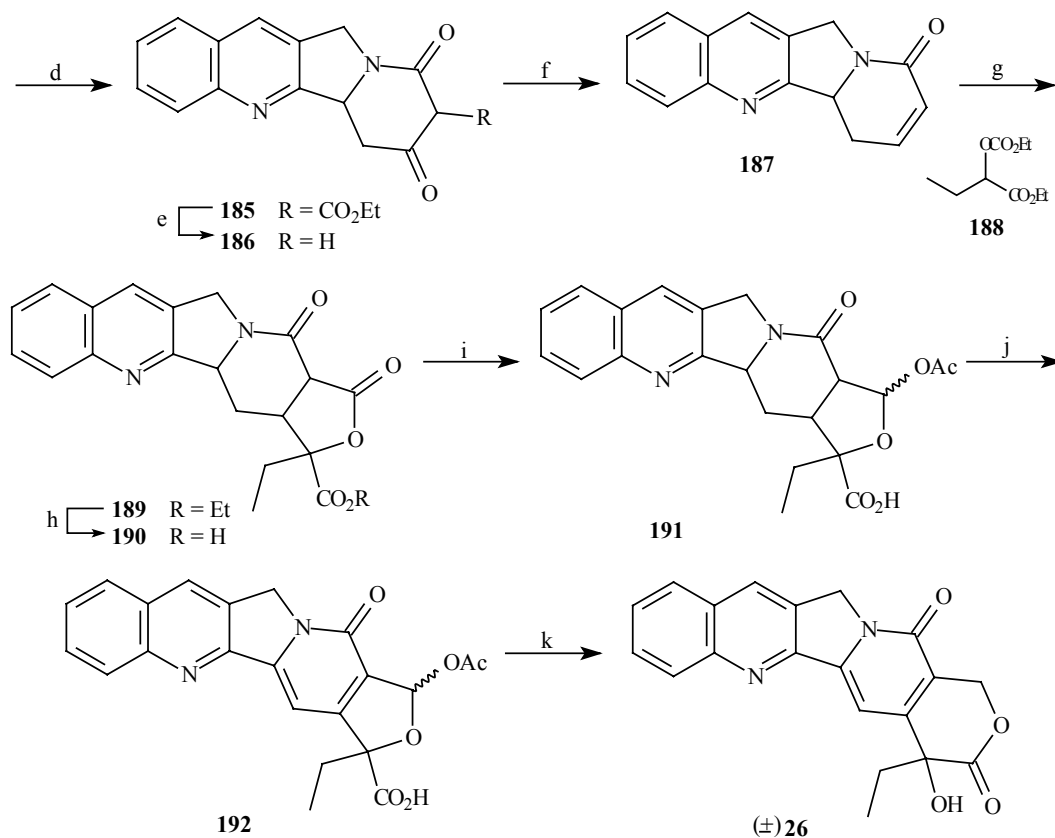
La teneur en camptothécine dans la *Camptotheca Accuminata* n'est que de 0,012% en poids. Il était donc nécessaire de développer une synthèse de ce produit naturel. De plus, pour beaucoup de groupes de recherche, la mise au point d'une voie générale d'accès au squelette pyrrolo [3,4-*b*] quinoléine constituait un défi intéressant. La première synthèse de la camptothécine, sous sa forme racémique, a été réalisée en 1971 par Stork et Schultz¹¹⁸ (Schéma 32).

Cette synthèse repose sur une condensation de Friedländer¹¹⁹ entre la pyrrolidinone fonctionnalisée **180** et le 2-aminobenzaldéhyde (**181**), permettant d'obtenir l'intermédiaire quinoléine **182**. Les cycles D et E ont ensuite été construits de façon successive. Cette première synthèse a été effectuée en 16 étapes avec un rendement global de 1 à 2%.



¹¹⁸ Stork, G. ; Schultz, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 4074.

¹¹⁹ Cheng, C. C. ; Yan, S. *J. Org. React.* **1982**, 28, 37.



Conditions : a) NaOH aq., (50%); b) i) HI, Δ ; ii) HCl/EtOH; c) ClCOCH₂CO₂Et; d) NaOEt, EtOH/MePh, Δ ; e) AcOH aq., (72% à partir de **182**); f) i) NaBH₄, EtOH, Δ ; ii) Ac₂O, AcONa, Δ , (90%); g) **188**, LDA, THF; (85%); h) HCl conc., Δ ; i) i) NaBH₄, EtOH; ii) Ac₂O, pyridine; j) DDQ, dioxane, Δ ; k) i) NaOH aq.; ii) NaBH₄; iii) HCl dil., (5-10% à partir de **189**).

Schéma 32

Après la publication des travaux de Stork, de nouvelles voies de synthèse de la camptothécine sont apparues. La première génération de synthèses conduisait le plus souvent à la camptothécine sous sa forme racémique,¹²⁰ à l'exception de la synthèse de

¹²⁰ a) Volkmann, R. ; Danishefsky, S. ; Egger, J. ; Solomon, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5576. b) Winterfeld, E. ; Korth, T. ; Pike, D. ; Boch, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl* **1972**, *11*, 289. c) Tang, C. S. F. ; Morrow, J. ; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 159.

Corey.¹²¹ En revanche, depuis 1990, la plupart des synthèses mises au point sont énantiosélectives.¹²²

Nous présenterons dans ce chapitre les principales approches conduisant à la camptothécine naturelle, soit la (*S*)-camptothécine.

Comme indiquées dans le schéma ci-dessous (Schéma 33), ces approches reposent globalement sur cinq stratégies, différenciées selon la nature du cycle créé au cours de l'étape-clé.

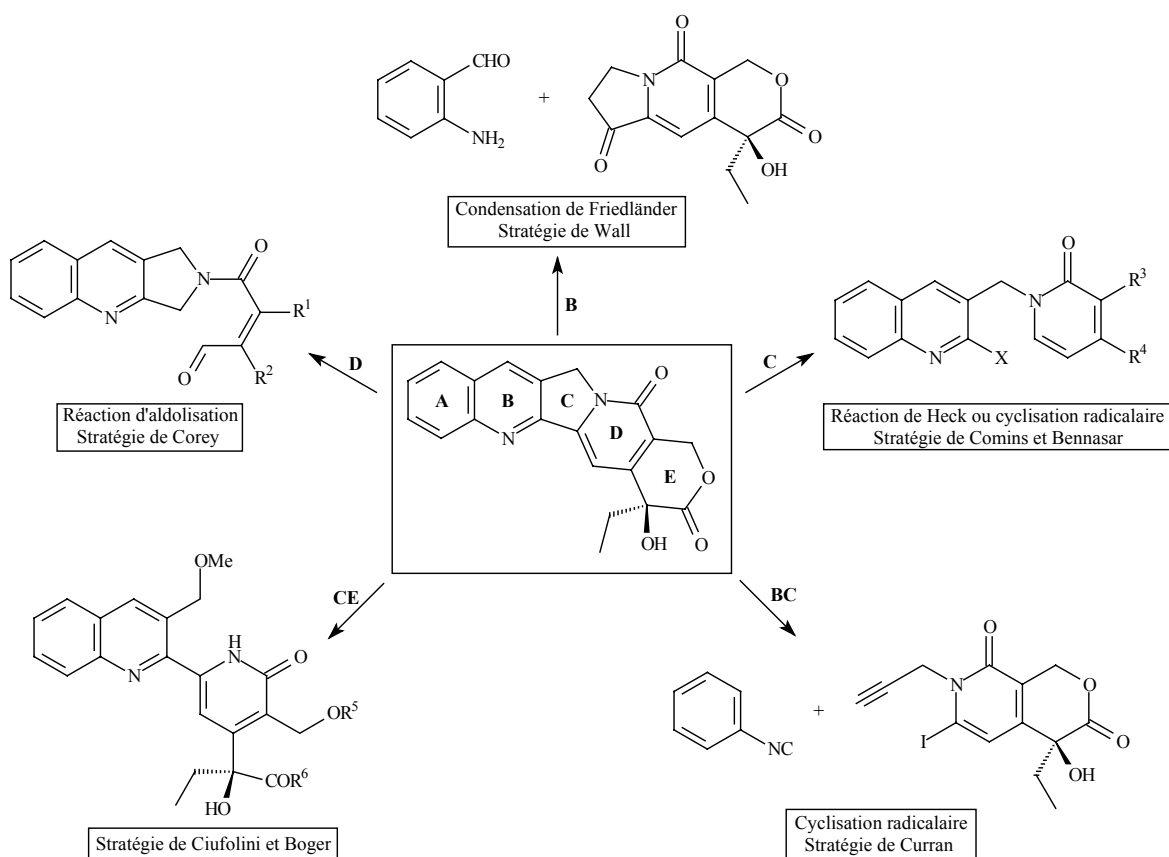


Schéma 33

¹²¹ Corey, E. J. ; Crouse, D. N. ; Anderson, J. E. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2140.

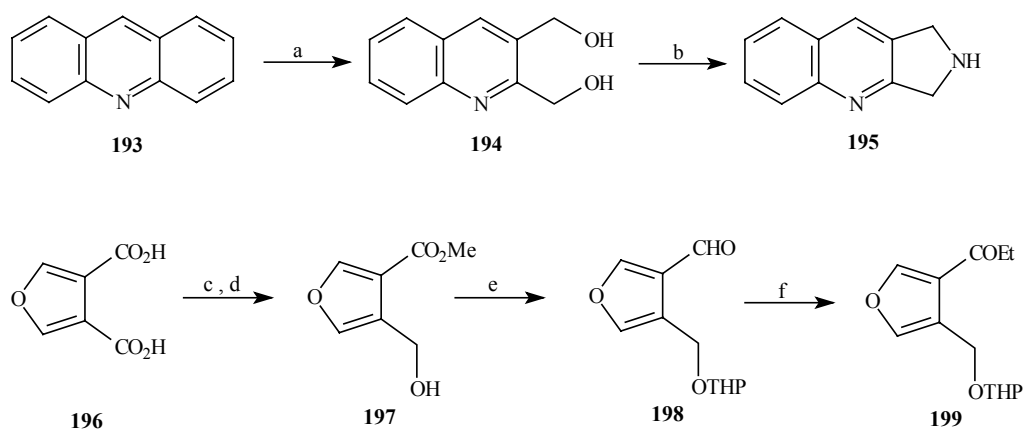
¹²² Du, W. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8649.

V.2.1. Synthèse de Corey et collaborateurs (1975)

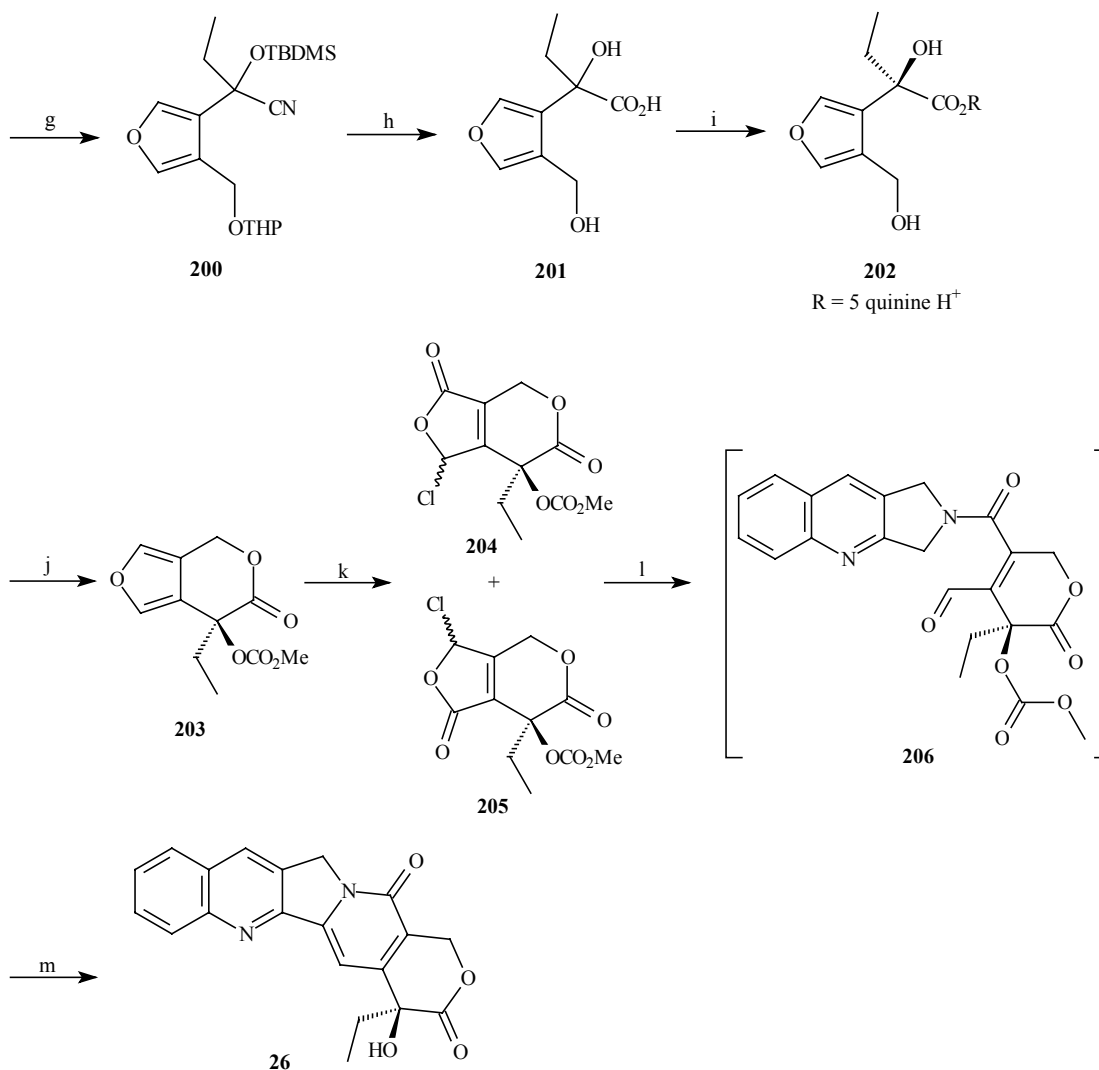
Corey et coll. ont développé la première synthèse totale de la (*S*)-camptothécine. L'étape clé de sa synthèse est la formation de la structure pentacyclique par condensation, entre un pseudo chlorure d'acide chiral **204** et l'amine tétracyclique **195**, suivie d'aldolisation pour la fermeture du cycle D.

Le pseudo chlorure d'acide **204** a été obtenu en même temps que son régioisomère **205**, par réaction de photooxydation de la lactone chirale **203**, suivie du traitement des hémiacétals formés par le chlorure de thionyle. La lactone de départ a été obtenue par dédoublement du dihydroxyacide **201**, via ses sels diastéréoisomères formés avec la quinine, suivi d'une réaction d'iodolactonisation.

La réaction de condensation entre le pseudo chlorure d'acide **204** et le tricyclic **195**¹²³ a conduit à l'intermédiaire **206** avec un rendement de 6%. Après une réaction d'aldolisation intramoléculaire suivie de l'élimination du groupement méthoxy carbonyle, la camptothécine (**26**) a été obtenue avec un excellent rendement de 90% (Schéma 34).



¹²³ a) Wani, M. C. ; Kepler, J. A. ; Thompson, J. B. ; Wall, M. E. ; Levine, S. G. *Chem. Commun.* **1970**, 404. b) Zalkow, L. H. ; Nabors, J. B. ; French, K. ; Bisarya, S. C. *J. Chem. Soc.* **1971**, 3551. c) Tanaka, T. ; Mashimo, K. ; Wagatsuma, M. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 2803.



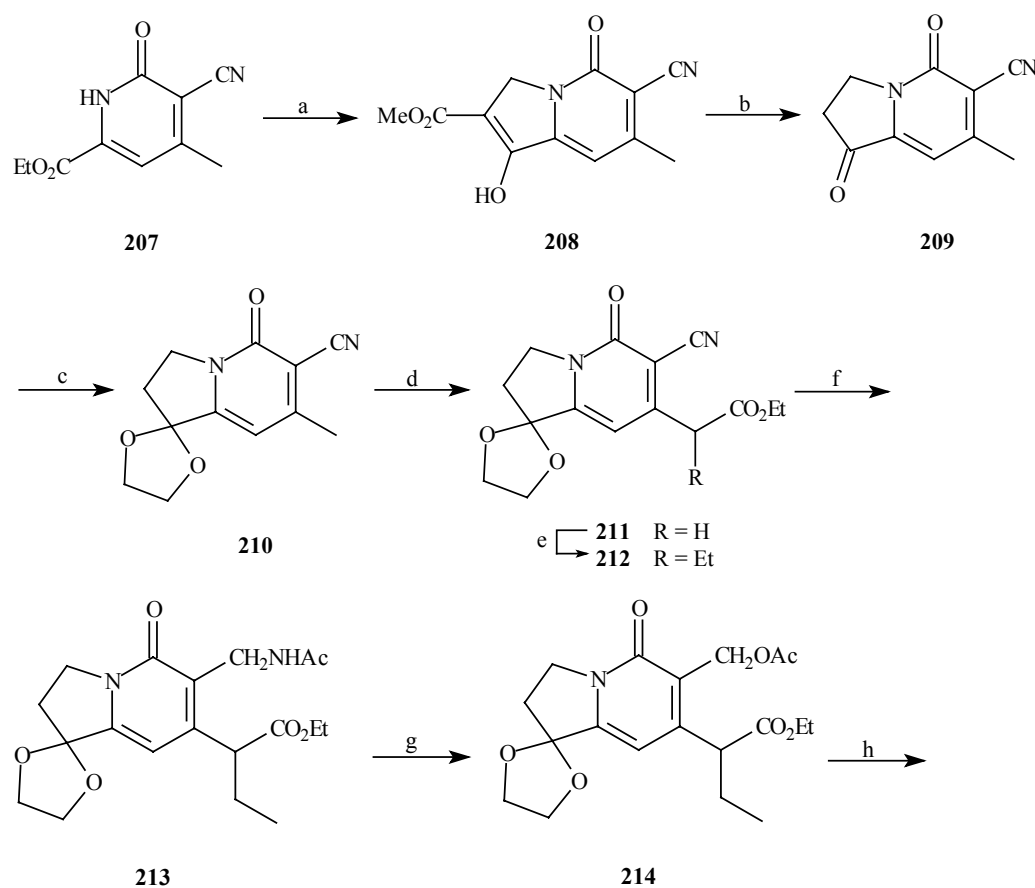
Conditions : a) O_3 , $NaBH_4$, MeOH, (43%); b) (i) $MeSO_2Cl$, PhH, Et_3N , (85%); (ii) NH_4OH , MeOH, (48%); c) $ClCO_2Me$, Et_3N , THF, (75%); d) Borane (1.2 eq.) dans THF, (65%); e) (i) PhH, DHP, APTS; (ii) KOH, MeOH; (iii) Borane (1.05 eq.) dans THF; (iv) MnO_2 ; f) (i) $EtMgBr$; (ii) Réactif de Collins; g) TBDMSCN, dicyclohexyl-18-crown-6-potassium, HMPA, (85%); h) (i) H_2O_2 , MeOH basique, 1-heptène; (ii) H_2O , KOH, MeOH, Δ ; (iii) AcOH aq., Δ ; i) quinine H^+ , (76%); j) (i) $ClCO_2Me$, Et_3N , DCM; (ii) MeI, $MeNO_2$, (100%); k) (i) O_2 , *t*-BuOH, $h\nu$, éosine, 2,6 lutidine; (ii) $SOCl_2$, DMF, (100%); l) **195**, pyridine, MeCN, (6%); m) (i) AcOH, AcONa; (ii) Mercaptide de lithium, HMPA, (90%).

Schéma 34

V.2.2. Synthèse de Wall et collaborateurs¹²⁴ (1987)

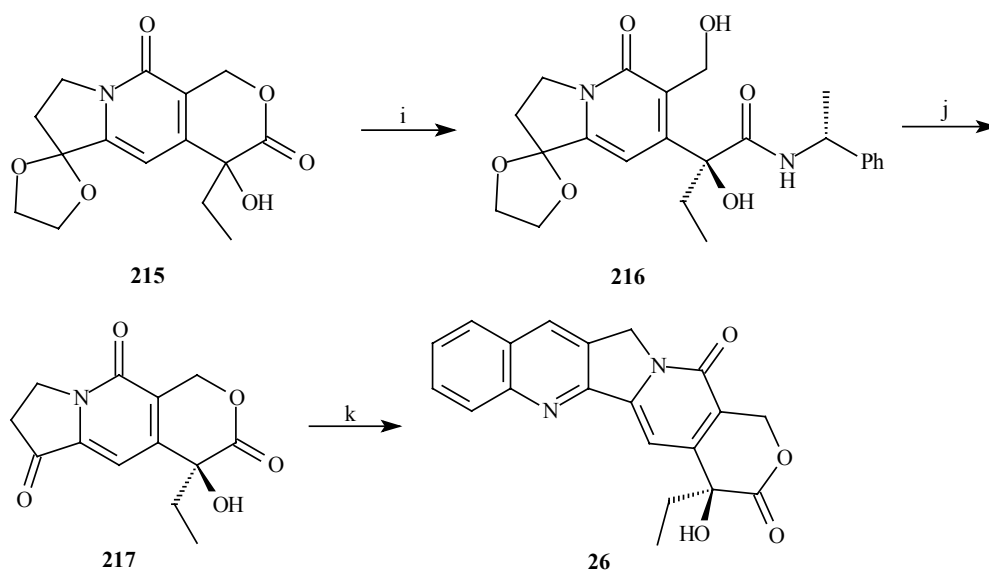
L'équipe de Wall a synthétisé la camptothécine en utilisant comme étape-clé, une réaction de condensation de Friedländer entre le 2-aminobenzaldéhyde (**181**) et le tricyclic optiquement actif **217**. Cette équipe a mis au point la première synthèse du composé optiquement actif **217** par dédoublement.¹²⁵

Afin d'obtenir le tricyclic **217** optiquement actif, un dédoublement à partir de la lactone **215** a été réalisé. Ainsi, l'ouverture de la lactone par la (*S*)-(-)- α -méthylbenzylamine a permis l'obtention de deux amides diastéréoisomères, qui ont pu être séparés. L'amide **216** a alors été facilement transformé en lactone **217** (Schéma 35).



¹²⁴ Wani, M. C. ; Nicholas, A. W. ; Wall, M. E. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 2317.

¹²⁵ Wall, M. E. ; Wani, M. C. ; Natschke, S. M. ; Nicholas, A. W. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1553.



Conditions : a) $\text{CH}_2\text{CHCO}_2\text{Me}$, K_2CO_3 , DMF, (74%); b) AcOH, HCl, Δ , (89%); c) éthylène glycol, APTS, PhMe, (93%); d) KH, $(\text{EtO})_2\text{CO}$, PhMe, Δ , (76%); e) *t*-BuOK, EtI, DME, (98%); f) Ac_2O , AcOH, H_2 , Ni Raney; g) (i) Ac_2O , AcOH, NaNO_2 ; (ii) CCl_4 , Δ , (95% à partir de **212**); h) K_2CO_3 , MeOH, O_2 , H_2SO_4 , (85%); i) (*S*)-(-)- α -méthylbenzylamine; j) (i) AcOH; (ii) H_2SO_4 , (18% à partir de **215**); k) **181**, APTS, PhMe, Δ , (57%).

Schéma 35

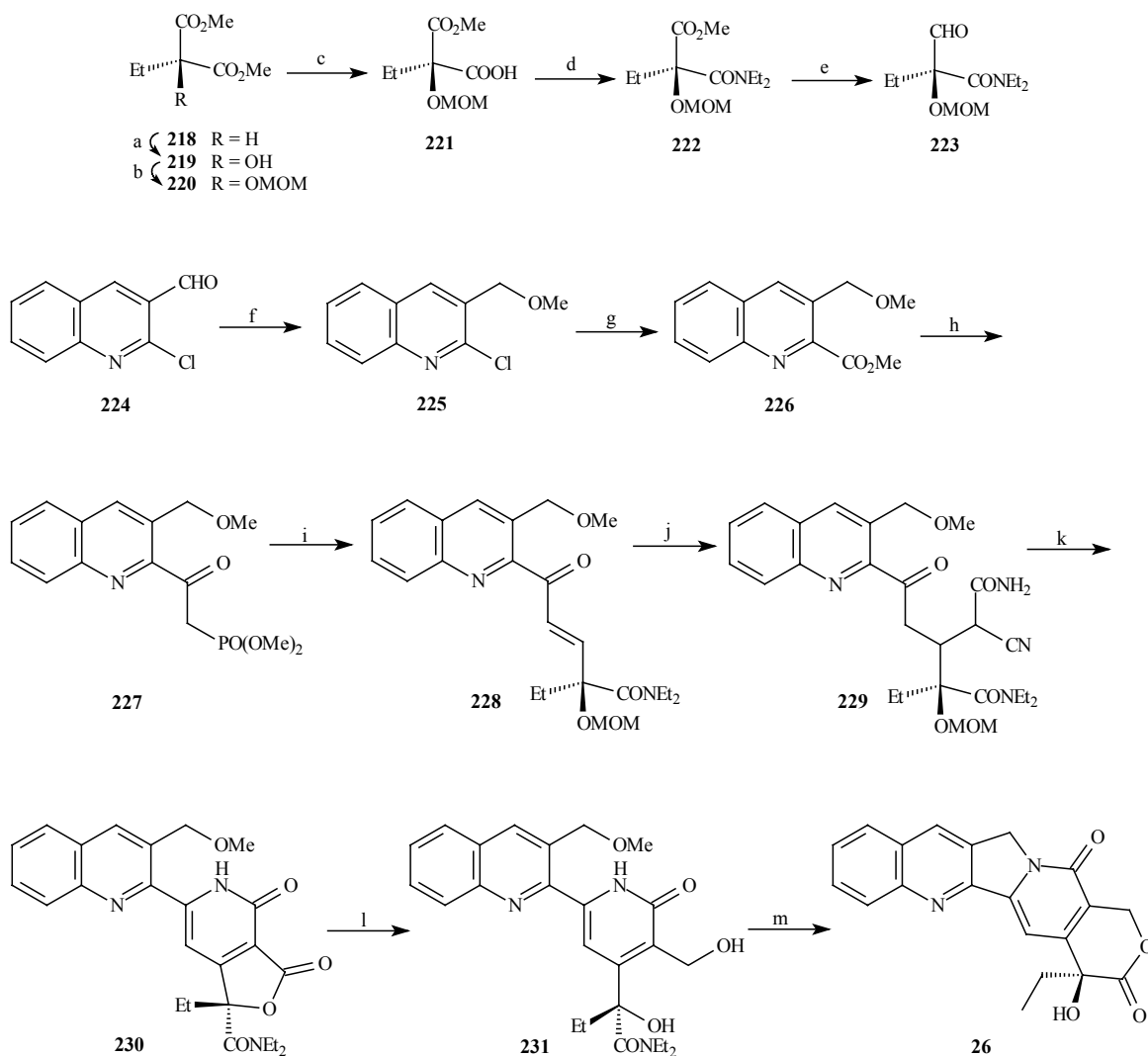
V.2.3. Synthèse de Ciufolini¹²⁶ (1997)

L'équipe de Ciufolini a développé une approche de la (*S*)-camptothécine, qui repose sur la fermeture simultanée des cycles C et E à partir de la pyridone fonctionnalisée **231**.

Celle-ci a été préparée via une addition conjuguée du cyanoacétamide sur l'énone β -fonctionnalisée **228**. Après l'oxydation de l'adduit de Michael **229** suivie d'une lactonisation puis d'une réduction, la pyridone **231** a été obtenue avec un excellent rendement de 70% après 4 étapes.

L'introduction du centre stéréogène de la camptothécine a été réalisé, via une réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons, entre le phosphonate **227** et l'aldéhyde optiquement actif **223** (obtenu par désymétrisation enzymatique du diester **220**) selon le Schéma 36.

¹²⁶ Ciufolini, M. A. ; Roschangar, F. *Tetrahedron* **1997**, 53, 11049.



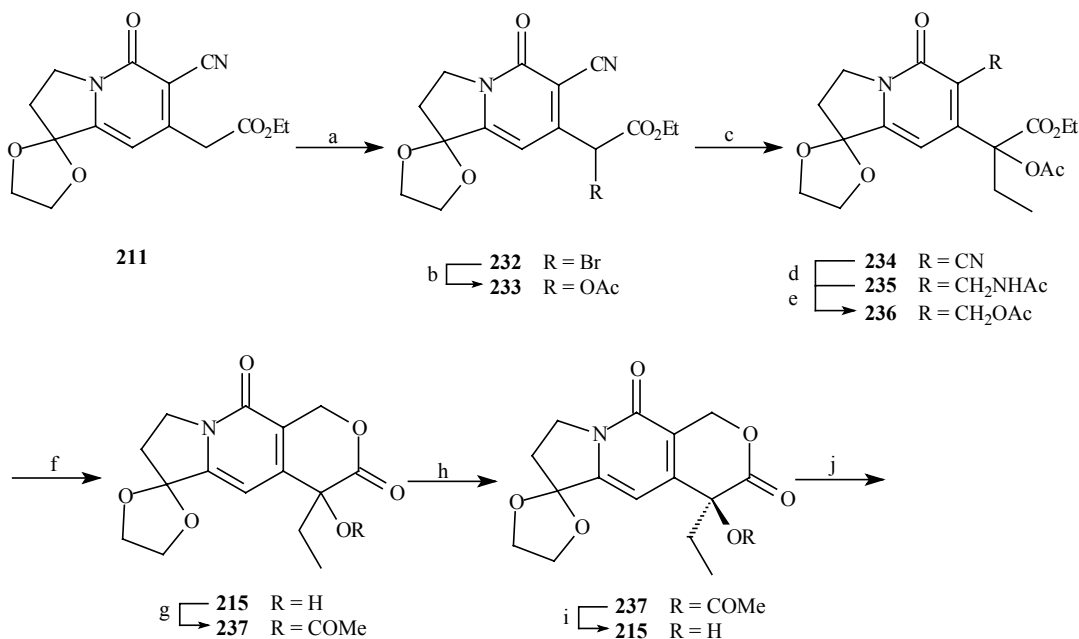
Conditions : a) O_3 , SiO_2 , 25°C , (71%); b) MOMCl , $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, DCM , 25°C , (100%); c) PLE, 25% aq. DMSO , pH 6.8-7.4, 35°C , (90%); d) Iodure de N-méthyl-2-chloropyridinium, Et_2NH , Et_3N , DCM , 25°C , (90%); e) DIBAL, THF , -78°C , (100%); f) (i) NaBH_4 , EtOH , (99%); (ii) MeI , $t\text{-BuOK}$, DMSO , (82%); g) 5 mol % $\text{Pd}(\text{dppp})_2\text{Cl}_2$, NaOAc , MeOH , DMF , CO , 110°C , (72%); h) $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{Li}$, THF , -78°C , (98-100%); i) **223**, $t\text{-BuOK}$, DME , reflux, (80%); j) $\text{NCCH}_2\text{CONH}_2$, $t\text{-BuOK}$, DMSO , (100%); k) (i) 5% SeO_2 , dans gel de silice, $t\text{-BuOOH}$, 110°C ; (ii) H_2SO_4 aq., (70%); l) NaBH_4 , $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, EtOH , $0\text{-}45^\circ\text{C}$, (100%); m) 60% H_2SO_4 dans EtOH , 115°C , (94%).

Schéma 36

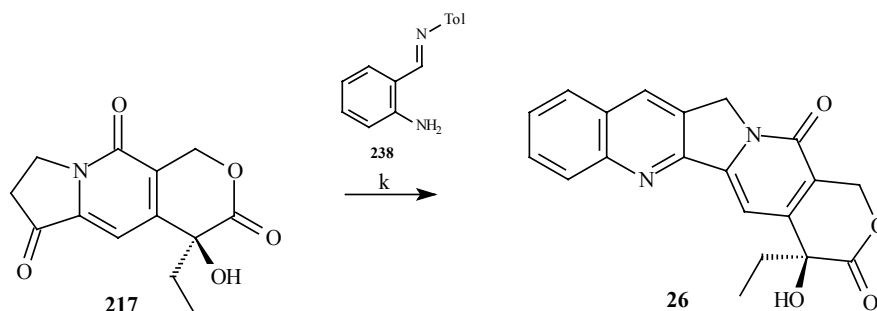
V.2.4. Synthèse d'Imura et collaborateurs ¹²⁷ (1998)

L'équipe d'Imura a utilisé une méthode enzymatique pour le dédoublement de la lactone **215**. Celle-ci a été transformée en acétate correspondant **237**, puis soumise à une hydrolyse avec la papaïne. Dans ces conditions, seul l'acétate de configuration *R* est hydrolysé, permettant ainsi l'obtention de l'acétate **237** avec la configuration *S*, avec un excès énantiomérique de 99%.

La camptothécine a ensuite été obtenue par condensation de Friedländer entre la cétolactone **217** et l'aldéhyde protégé **238** (Schéma 37).



¹²⁷ Imura, A. ; Itoh, M. ; Miyadera, A. *Tetrahedron : Asymmetry* **1998**, 9, 2285.



Conditions : a) NaH, Br₂, DME, (85%); b) AcONa, AcOH, DMF, (76%); c) NaH, EtI, DMF, (86%); d) Raney Ni, Ac₂O, AcOH, (100%); e) (i) NaNO₂, Ac₂O, AcOH; (ii) CCl₄, reflux, (85%); f) (i) LiOH, MeOH, H₂O; (ii) AcOH, DCM, (87%); g) Ac₂O, DMAP, DCM, (98%); h) EtOAc, solution tampon de phosphate pH 6.5, L-cysteine.HCl, papaïne, NaOH aq.; i) K₂CO₃, MeOH, (44%, 2 étapes); j) TFA, H₂O, (89%); k) **238**, PhMe, APTS, (82%).

Schéma 37

V.2.5. Synthèse de Curran et collaborateurs¹²⁸ (1998)

L'équipe de Curran a développé une méthode radicalaire pour la construction simultanée des cycles B et C de la camptothécine.

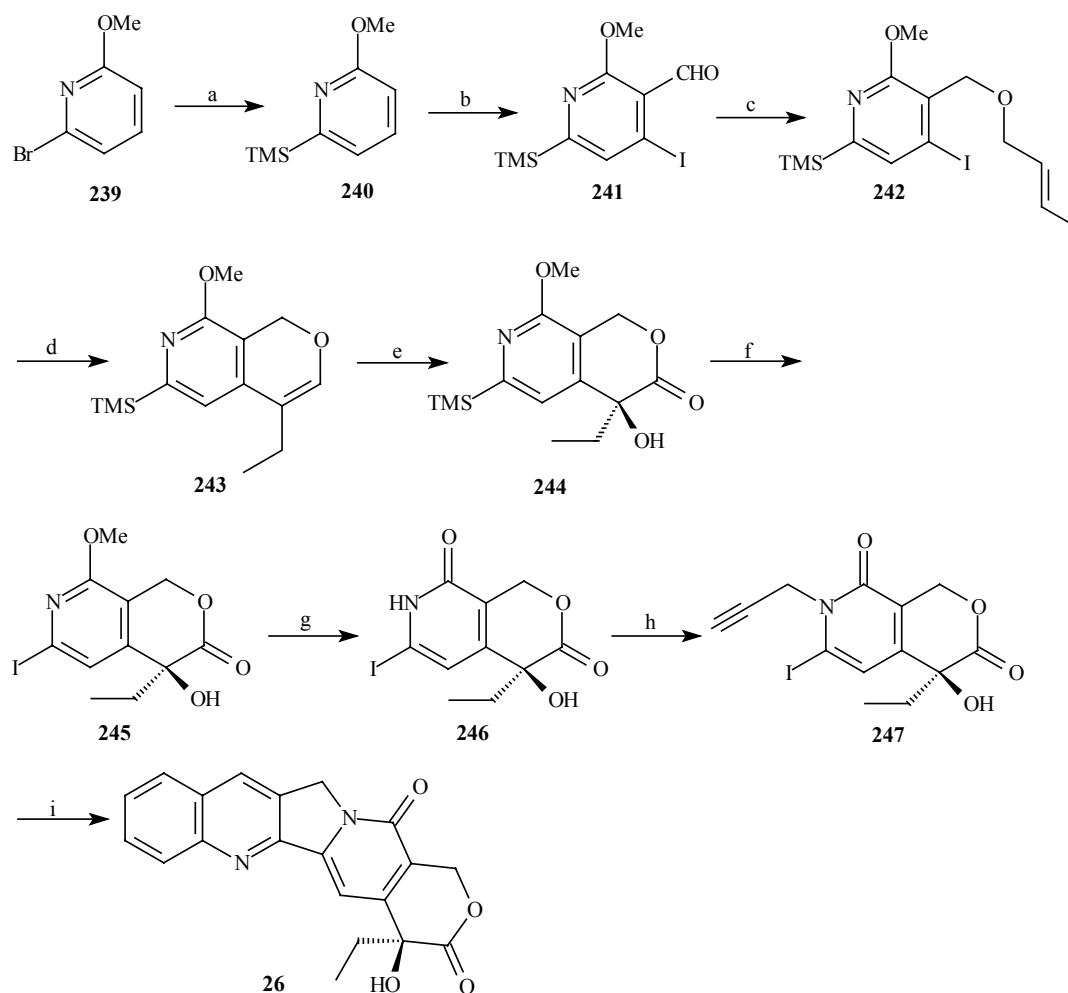
Afin d'effectuer cette étape-clé, la pyridone bicyclique **247** a été préparée à partir de la bromopyridine **239**. L'élaboration du motif lactone a été effectuée par une dihydroxylation asymétrique sur l'éther vinylique cyclique **243**, en utilisant les conditions de Sharpless¹²⁹ et en présence du (DHQD)₂PYR comme ligand.

Après oxydation de l'hydroxylactol, l'intermédiaire **244** a été formé avec un très bon rendement et un excès énantiomérique de 94%. Après une étape d'iododésilylation suivie d'une déméthylation, la pyridone **246** formée a été alkylée avec le bromure de

¹²⁸ Josien H. ; Ko, S. ; Bom, D. ; Curran, D. P. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 67.

¹²⁹ a) Kolb, H. C. ; Van Nieuwenhze, M. S. ; Sharpless, K. B. ; *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483. b) Morikawa, K. ; Park, J. ; Anderson, P. G. ; Hashiyama, T. ; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8463 ; c) Crispino, G. A. ; Jeon, K. -S. ; Kolb, H. C. ; Wang, Z. -M. ; Xu, D. ; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3785.

propargyle¹³⁰ pour donner le composé **247**, avec un rendement de 26% après 3 étapes. Ce dernier a alors été combiné avec le phényl isonitrile et soumis à une irradiation en présence d'hexaméthyl étain, pour donner la camptothécine avec un rendement de 63% (Schéma 38).



Conditions : a) *n*-BuLi, TMSCl, THF, (92%); b) (i) *t*-BuLi, Me₂NCH₂CH₂NMeCHO, THF; (ii) *n*-BuLi, I₂, THF, (49%); c) MeCHCHCH₂OH, Et₃SiH, TFA, DCM, (63%); d) Bu₄NBr, K₂CO₃, Pd(OAc)₂, DMF, (69%); e) (i) K₃Fe(CN)₆, K₂CO₃, MeSO₂NH₂, (DHQD)₂-PYR, OsO₄, *t*-BuOH; (ii) I₂, CaCO₃, MeOH, H₂O, (85%, 94% ee); f) ICl, CCl₄, DCM, (45%); g) TMSCl, NaI, MeCN, H₂O, (73%); ou HI, AcOEt, (72%); h) NaH, DME, DMF, LiBr, Bromure de propargyle, PhMe, (78%); i) PhNC, Me₃SnSnMe₃, PhH (63%).

Schéma 38

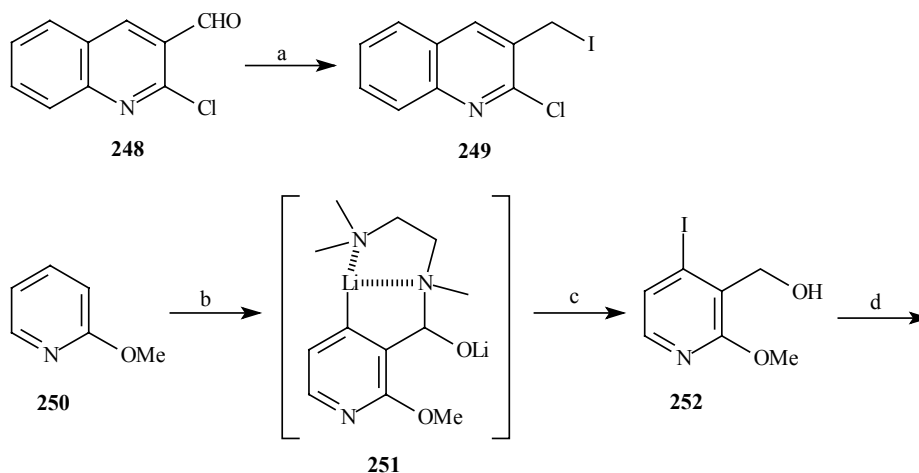
¹³⁰ Curran, D. P. ; Liu, H. ; Ko, S. -B. ; Josien, H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8917.

V.2.6. Synthèse de Comins¹³¹ (2001)

La stratégie de Comins repose sur la fermeture du cycle C de la camptothécine par un couplage de Heck intramoléculaire.

La première synthèse asymétrique de la (*S*)-camptothécine par son équipe a été effectuée en 10 étapes et publiée en 1992.¹³² En 2001,¹³¹ cette synthèse a été améliorée pour conduire au produit final en seulement 6 étapes à partir de produits commerciaux.

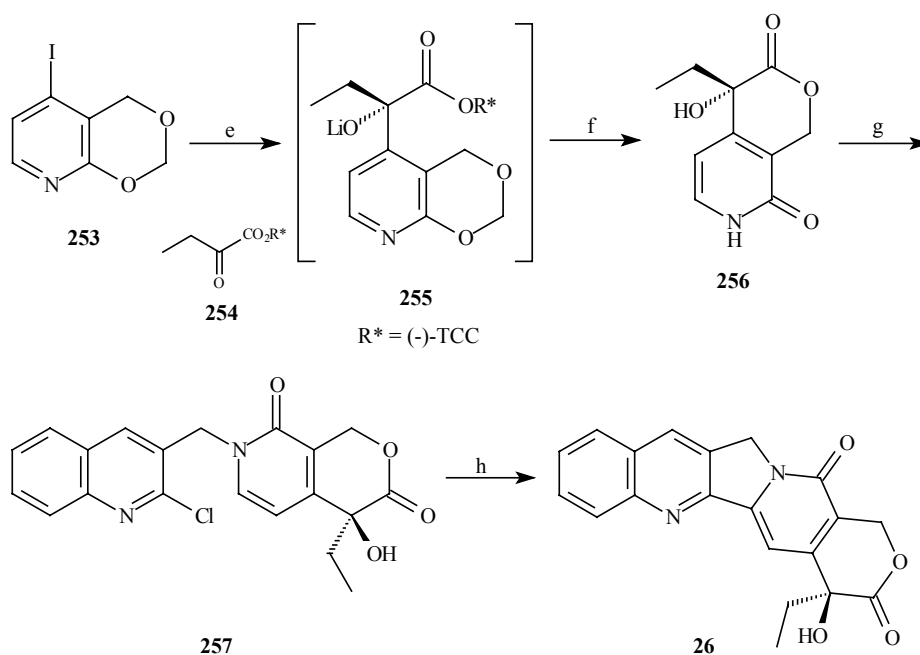
L'intermédiaire-clé **257** a été obtenu par alkylation de la pyridone bicyclique **256** avec la dihaloquinoléine **249**, facilement préparée à partir du composé commercial **248**. La pyridone **256** quant à elle a été préparée en trois étapes à partir de **253**, par une métallation suivie d'addition sur le cétoester chiral **254**.¹³³ Après hydrolyse de l'acétal suivie d'une lactonisation, l'intermédiaire **256** a été obtenu avec un rendement de 60%. (Schéma 39).



¹³¹ Comins, D. L. ; Nolan, J. M. *Org. Lett.* **2001**, 3, 4255.

¹³² Comins, D. L. ; Baevsky, M. F. ; Hong, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10971.

¹³³ Comins, D. L. ; Hong, H. ; Jianhua, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5331.



Conditions : a) Et₃SiH, TMSI, CHCl₃, (79%); b) (i) MesLi; (ii) *N*-formyl-*N,N',N'*-triméthyléthylènediamine; (iii) *n*-BuLi; c) I₂, NaBH₄/CeCl₃, H₂O, (46%); d) NaI, TMSCl, paraformaldéhyde, MeCN, (87%); e) (i) *n*-BuLi; (ii) **254** (TTC* = Trans-2-(α -cumyl)cyclohexyl); f) HCl, *i*-PrOH, (60%, 93% ee); g) **249**, *t*-BuOK, DME, Δ , (81%, 99% ee); h) (PPh₃)₂Pd(OAc)₂, KOAc, MeCN, (64%).

Schéma 39

V.2.7. Synthèse de Bennasar et collaborateurs¹³⁴ (2002)

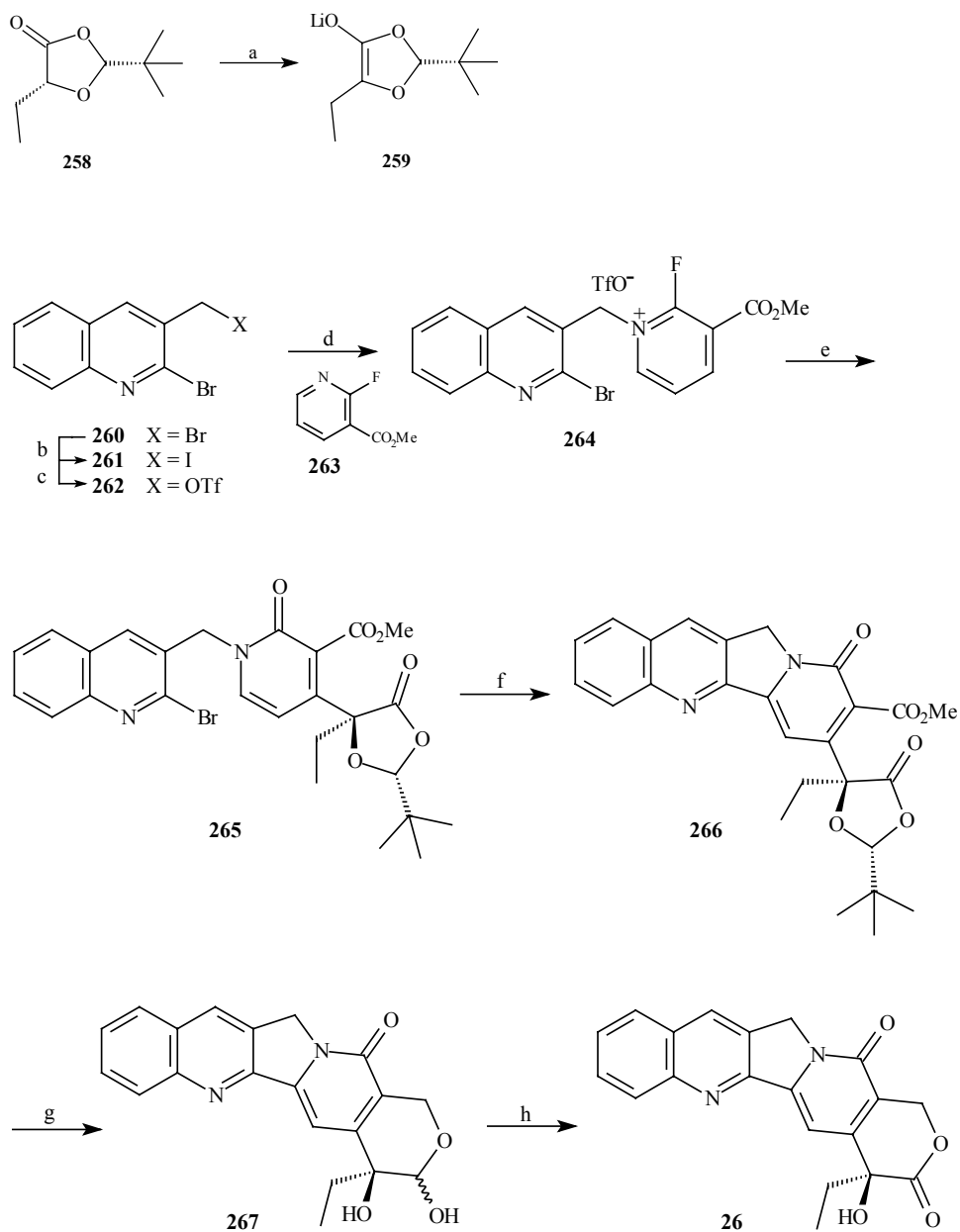
La stratégie de Bennasar et coll. fait intervenir une addition nucléophile d'un énolate d'ester chiral¹³⁵ sur un sel de la 2-fluoropyridinium.

Le sel de pyridinium fonctionnalisé **264** a été obtenu par alkylation de la 2-fluoropyridine **263** avec le triflate **262**. L'addition conjuguée de l'énolate **259** sur ce sel, suivie d'une étape d'oxydation par le DDQ, a conduit au composé **265** avec un rendement de 20% à partir du **262**. La fermeture du cycle C a ensuite été possible dans les conditions radicalaires pour donner le squelette tétracyclique conjugué **266**.

¹³⁴ Bennasar, M. –L. ; Zulaica, E. ; Juan, C. ; Alonso, Y. ; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7465.

¹³⁵ Krohn, K. ; Hamann, I. *Liebigs Ann.* **1988**, 949.

Après réduction du groupement ester éthylique suivie d'une lactonisation, le lactol **267** formé a été oxydé pour conduire à la camptothécine avec un rendement de 27% après 2 étapes (schéma 40).



Conditions : a) LDA, THF, -78°C; b) NaI, MeCOMe, (92%); c) AgOTf, DCM; d) **263**, DCM; e) (i) **259**, THF, -30°C; (ii) DDQ, THF, MeOH, (20% à partir de **262**); f) TTMSS, AIBN, PhH, Δ, (65%); g) DIBAL, DCM, -78 → 30°C, (45%); h) I₂, CaCO₃, MeOH, H₂O, (60%).

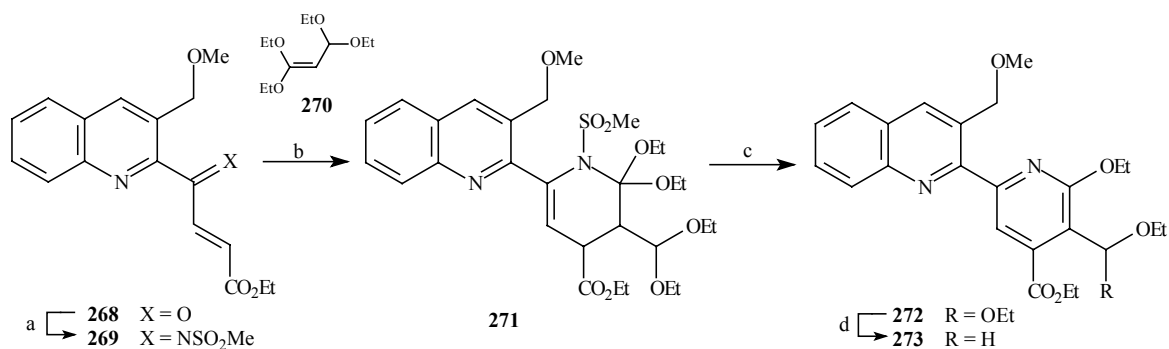
Schéma 40

V.2.8. Synthèse de Boger¹³⁶ (2002)

Dans l'approche développée par Boger, la construction du cycle D est élaborée à travers une réaction de Diels-Alder entre la *N*-sulfonyl-1-aza-1,3-butadiène **269**¹³⁷ et le diénoophile électroniquement riche **270**.¹³⁸

Le produit de cycloaddition [4+2] formé a été transformé en 2-éthoxypyridine **272** après une étape d'aromatisation. Cette dernière a été soumise à une étape de déalkoxylation puis d'addition de Grignard pour donner la cétone **274**. Afin d'introduire le centre stéréogène de la camptothécine, une oléfination a alors été effectuée pour générer l'éther vinylique **275**, sur lequel une dihydroxylation asymétrique de Sharpless¹²⁹ a été réalisée.

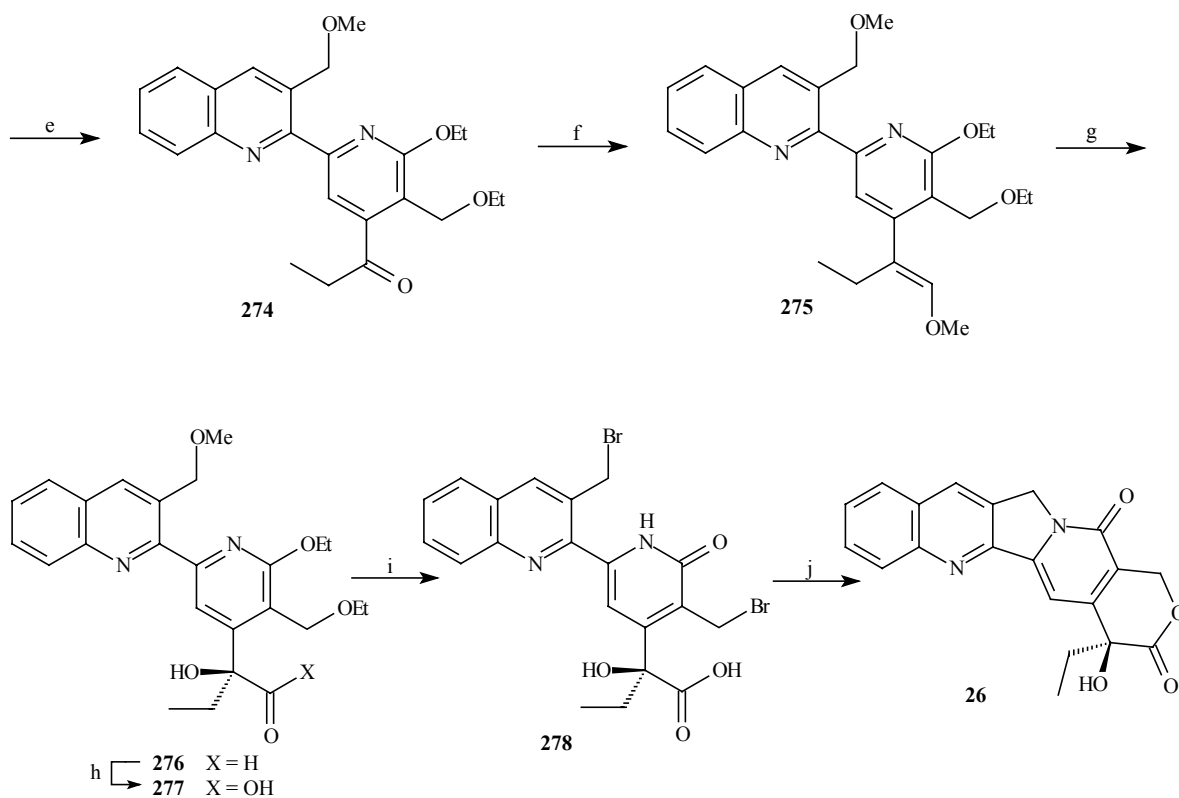
Le α -hydroxy aldéhyde **276** a été obtenu avec un excès énantiomérique de 86%. Le cycle E a ensuite été construit via une lactonisation en milieu basique de l'intermédiaire bromoacide **278** (Schéma 41).



¹³⁶ Blagg, B. S. J. ; Boger, D. L. ; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6343.

¹³⁷ Boger, D. L. ; Hong, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1218.

¹³⁸ Lounasmaa, M. ; Hanhinen, P. ; Jokela, R. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8623.



Conditions : a) MeSO_2NH_2 , TiCl_4 , Et_3N , DCM; b) **270**, PhH; c) NaOEt , THF, (60-70% à partir de **268**); d) ZnI_2 , Et_3SiH , DCM, (92%); e) EtMgBr , Et_3N , PhMe, (65%); f) KHMDS , $\text{MeOCH}_2\text{P}(\text{Ph})_3\text{Cl}$, THF, PhMe, (74%); g) $(\text{DHQ})_2\text{-PYR}(\text{OMe})_3$, K_2CO_3 , $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$, OsO_4 , H_2O , *t*-BuOH, Na_2SO_3 , DCM, (84%, 86% ee); h) NaClO_4 , NaH_2PO_4 , résorcinol, H_2O , DMSO, (93%); i) HBr , 2,2,2-trifluoroéthanol; j) K_2CO_3 , (72% à partir de **277**).

Schéma 41

CHAPITRE VI

Approche de la camptothécine basée sur la cycloaddition [3+2]

VI. APPROCHE DE LA CAMPTOTHECINE BASEE SUR LA CYCLOADDITION [3+2]

VI.1. Bref rappel sur les travaux récents du laboratoire dans ce domaine

Au laboratoire, nous nous intéressons depuis une dizaine d'années au développement de nouvelles voies d'accès aux camptothécines.¹³⁹ Nous avons récemment développé une nouvelle approche pour l'obtention de ce type de composés selon la rétrosynthèse ci-dessous (Schéma 42) :

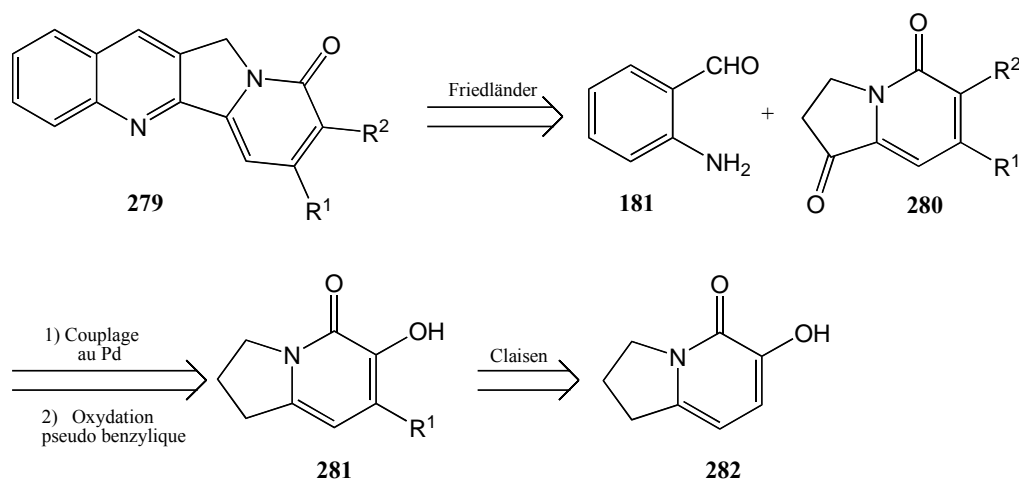


Schéma 42

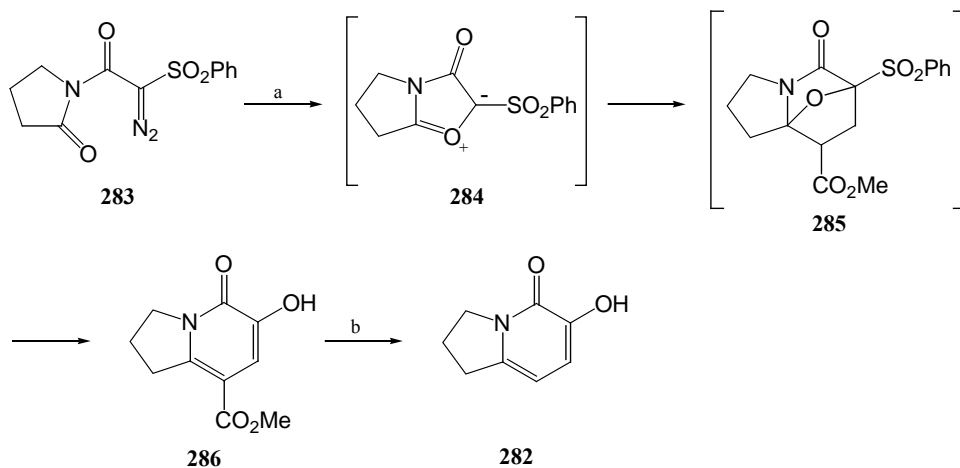
Le squelette tetracyclique des camptothécines **279** a été ainsi envisagé par une condensation de Friedländer entre l'aldéhyde aminé (**181**) et le composé **280**, correctement fonctionnalisé sur le cycle pyridone. Celui-ci a été envisagé par oxydation de

¹³⁹ a) Mekouar, K. ; Génisson, Y. ; Leue, S. ; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5212. b) Leue, S. ; Miao, W. ; Kanazawa, A. ; Génisson, Y. ; Garçon, S. ; Greene, A. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2001**, 2903. c) Raolji, G. B. ; Garçon, S. ; Greene, A. E. ; Kanazawa, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 5059. d) Anderson, R. J. ; Raolji, G. B. ; Kanazawa, A. ; Greene, A. E. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2989. e) Babjak, M. ; Kanazawa, A. ; Anderson, R. J. ; Greene, A. E. *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, 4, (3), 407.

la position pseudo benzylique de la molécule, comportant déjà des substituants R¹ et R². Ce type d'intermédiaire pourrait être accessible à partir de l'hydroxy pyridone **282**, par une séquence d'allylation suivie d'un réarrangement de Claisen. Une fois le substituant R¹ introduit, le deuxième substituant serait introduit par couplage palladié de l'intermédiaire triflate correspondant.

L'hydroxy pyridone nécessaire pour la réalisation de cette approche a déjà été décrite par Padwa et coll.,¹⁴⁰ selon une méthode originale faisant intervenir une cycloaddition [3+2] dipolaire. Ainsi, à partir du diazoimide fonctionnalisé **283**, il est possible de générer un intermédiaire mésoionique (isomünchone), en présence d'acétate de rhodium comme catalyseur. Cet intermédiaire peut alors subir une cycloaddition [3+2] en présence d'un alcène conduisant à un intermédiaire instable, qui subit une réaction d'ouverture de cycle avec élimination d'acide benzènesulfonique conduisant à l'hydroxy pyridone **286**.

L'élimination du groupement ester dans l'HBr à chaud, conduit ensuite à l'hydroxy pyridone **282** avec un très bon rendement (Schéma 43).



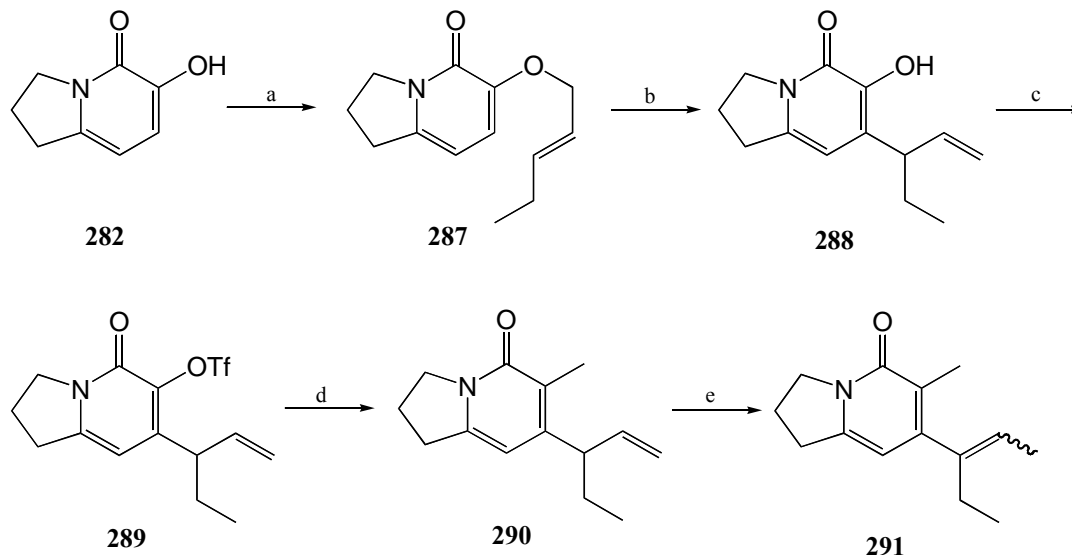
Conditions : a) Acrylate de méthyle, Rh (OAc)₂, PhH, Δ, (86%); b) HBr aq. 48%, 135°C, (91%).

Schéma 43

¹⁴⁰ Padwa, A. ; Sheehan, S. M. ; Straub, C. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8648.

L'approche décrite dans le schéma 42 a été appliquée dans un premier temps à la synthèse de la mappicine cétone,^{139c} un membre de la famille des camptothécines, dépourvue de cycle E. Ainsi, l'hydroxy pyridone **282** a été transformée en éther allylique **287** qui, après un réarrangement de Claisen¹⁴¹ thermique, a été transformé en hydroxy pyridone substituée en position β . Afin d'introduire le groupement méthyle en α , cette dernière a été transformée en triflate correspondant, avant d'effectuer le couplage avec le tétraméthyl étain dans les conditions classiques de Stille.¹⁴² Une isomérisation de la double liaison terminale a été ensuite réalisée en présence de chlorure de rhodium¹⁴³ dans l'éthanol, pour donner le composé **291**.

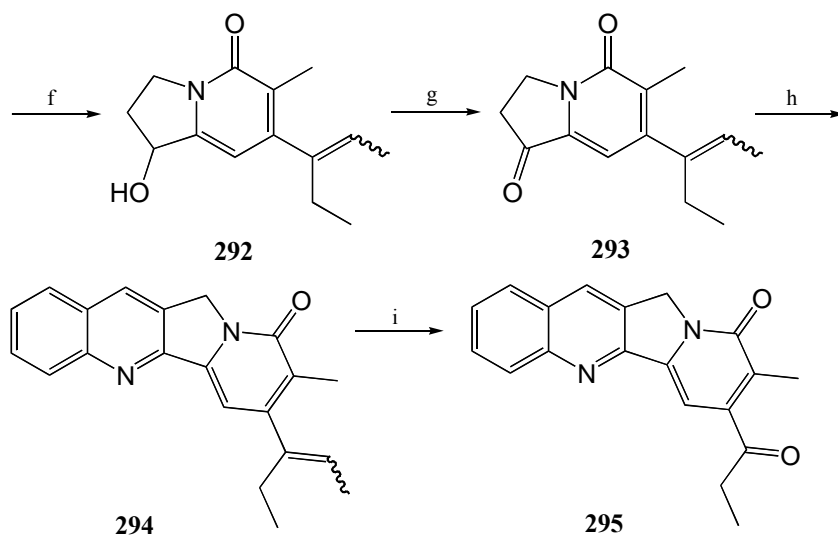
Afin d'obtenir la cétone **293**, nécessaire à l'étape de condensation de Friedländer, une séquence d'hydroxylation suivie d'une oxydation a été effectuée avec de bons rendements. La condensation avec l'*o*-amino benzaldéhyde a alors été réalisée pour conduire au composé tétracyclique **294**. La fonction cétone de la mappicine cétone a été enfin obtenue après ozonolyse de la double liaison dans les conditions classiques.



¹⁴¹ a) Rhoads, S. J. ; Raulins, N. R. *Org. React.* **1975**, 22, 1. b) Blechert, S. *Synthesis* **1989**, 2, 71.

¹⁴² Revue sur le couplage de Stille : Farina, V. ; Krishnamurthy, V. ; Scott, W. J. *Org. React.* **1997**, 50, 1.

¹⁴³ a) Andrieux, J. ; Barton, D. H. R. ; Patin, H. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1977**, 359. b) Grieco, P. A. ; Marinovic, N. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 2545.



Conditions : a) (*E*)-1-bromopent-2-ène, Cs₂CO₃, DMF, 70°C; b) PhCl, 150°C, (74% à partir de **282**); c) PhNTf₂, Et₃N, DCM, 0°C → t.a., (94%); d) Me₄Sn, PdCl₂(PPh₃)₂, LiCl, DMF, 110°C, (89%); e) RhCl₃, EtOH, 100°C, (91%); f) O₂, P(OEt)₃, NaHMDS, THF, -70°C, (76%); g) PDC, Tamis 4Å, DCM, (81%); h) **181**, *p*-TsOH, MePh, reflux, (73%); i) (i) O₃, DCM-MeOH, -78°C; (ii) Me₂S, -78°C → t.a., (60%).

Schéma 44

Très rapidement, le laboratoire a appliqué cette même stratégie à la synthèse de la camptothécine, sous sa forme racémique (Schéma 45).

Afin d'introduire le centre quaternaire de la camptothécine lors du réarrangement de Claisen, un éther allylique bien plus fonctionnalisé a été préparé cette fois-ci à partir du 4-chloro-2-méthoxybut-2-énoate de méthyle. Le réarrangement effectué en présence de hexaméthylidisilazane a permis d'obtenir le composé souhaité **297**, avec un bon rendement de 60% à partir de **282**. Le motif lactone a alors pu être construit par séquence de couplage de Heck avec le styrène, coupure oxydative et lactonisation.

L'hydroxylation en position pseudo benzylique a été ensuite effectuée par le dioxyde de sélénium,¹⁴⁴ et l'alcool formé **302** est oxydé en cétone par le DMP. Après la condensation

¹⁴⁴ Shen, W. ; Coburn, C. A. ; Bornmann, W. G. ; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 611.

de Friedländer¹⁴⁵ suivie d'une déméthylation dans l'HBr à chaud, la camptothécine a été obtenue avec un bon rendement de 66% à partir de **302**.

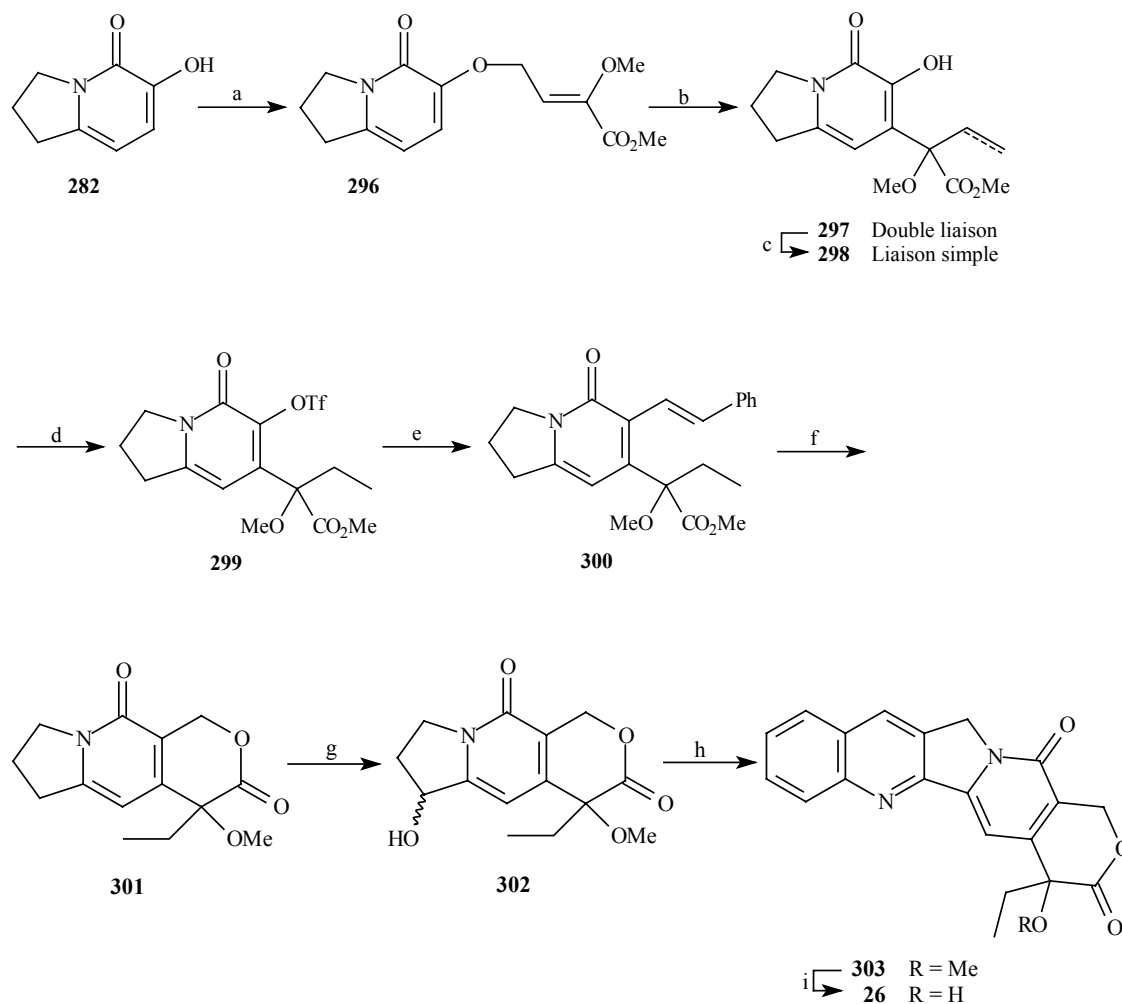


Schéma 45

¹⁴⁵ Revue sur le condensation de Friedländer : Cheng, C. -C. ; Yan, S. *J. Org. React.* **1982**, 28, 37.

VI.2. Une approche alternative pour accéder à la camptothécine

Au cours de l'étude de l'approche précédente, nous avons également commencé à étudier une voie alternative pour l'obtention du même composé.

Nous voulions vérifier si l'étape-clé de réarrangement de Claisen serait possible à partir du composé tétracyclique **305**. Ceci nous permettrait d'éviter de passer par des intermédiaires **302** et par la cétone correspondante, qui se sont révélés instables.

Il nous semblait également intéressant de tester la cycloaddition [3+2] sur le diazoimide **306**, réaction encore non décrite dans la littérature (Schéma 46).

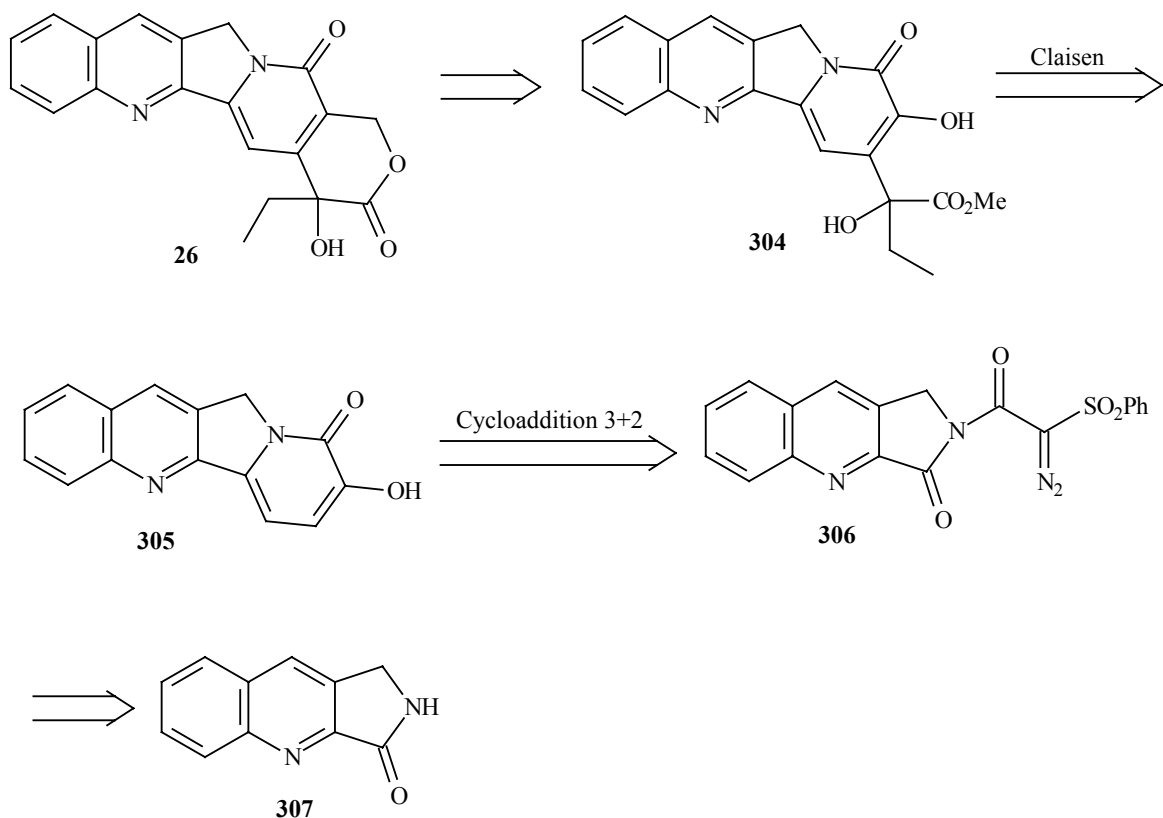
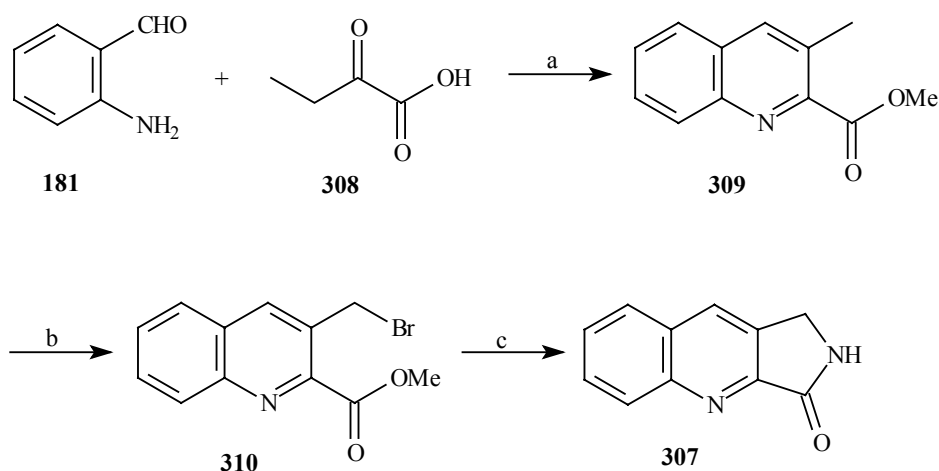


Schéma 46

VI.2.1. Etude pour l'obtention du composé 305

Afin de mettre en oeuvre cette approche, nous avons, dans un premier temps, préparé le composé tricyclique **307** de départ. Pour cela, nous avons utilisé la méthode précédemment décrite dans la littérature^{137, 146} à partir de l'*o*-amino benzaldéhyde (**181**) (facilement obtenu par oxydation de l'alcool correspondant à l'aide de MnO₂) et l'acide 2-oxobutanoïque (**308**) selon le Schéma 47.



Conditions : a) (i) NaOMe, MeOH, Δ ; (ii) H₂SO₄, MeOH, (79%); b) 1,3-dibromo-5,5-diméthyl-dantoïne (DBH), peroxyde de benzoyle, CCl₄, Δ , (68%); c) NH₃, NH₄OH, MeOH, Δ , (77%).

Schéma 47

A partir du lactame **307**, nous avons étudié la préparation du diazoimide fonctionnalisé **306**. De façon similaire à la préparation du diazoimide **283** décrite par Padwa et coll.,¹⁴⁰ nous avons, dans un premier temps, testé l'acylation du lactame **307** avec le chlorure de l'acide benzènesulfonacétique afin d'obtenir le composé **311**, qui après diazotation pourrait conduire au composé souhaité **306**.

¹⁴⁶ Danishefsky, S. ; Bryson, T. A. ; Puthenpurayil, J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 796.

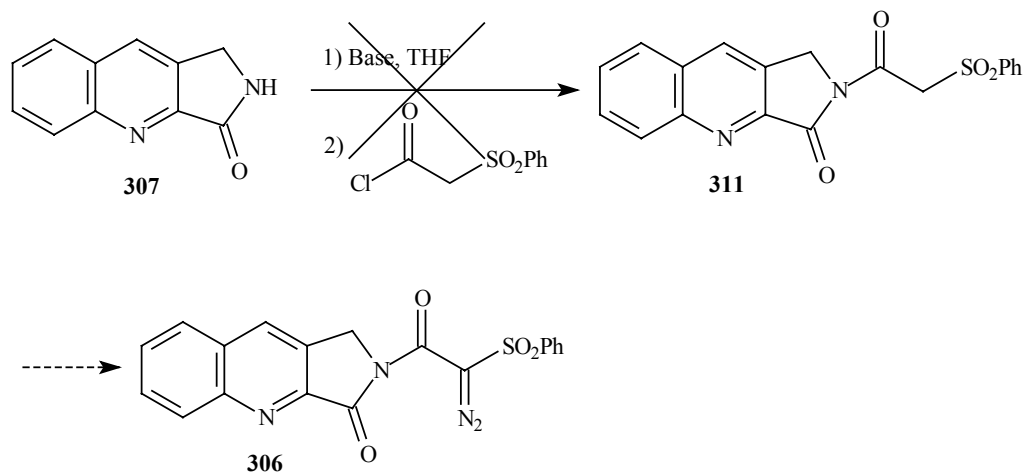
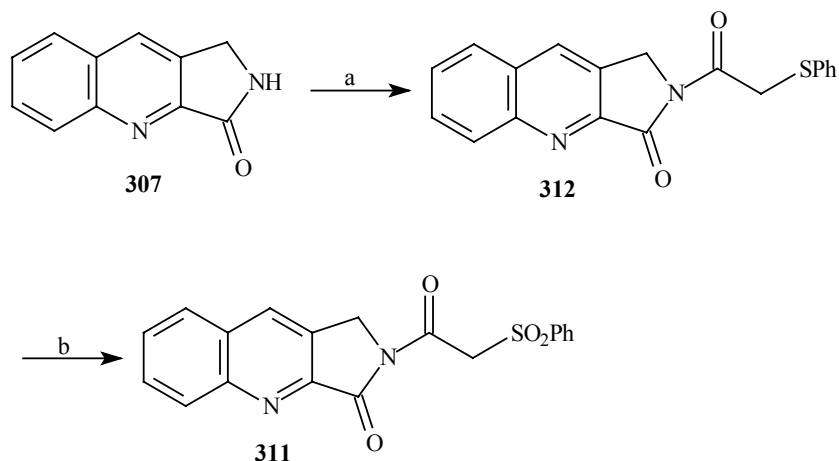


Schéma 48

Malgré un certain nombre de tentatives, nous n'avons jamais observé la formation du produit d'acylation **311**. Seuls les produits de décomposition étaient présents dans le mélange brut. Nous avons alors tenté d'obtenir ce produit, via la formation de sulfure correspondant, qui après oxydation en sulfone conduirait à **311**.

L'acylation de **307** a été alors réalisée avec le chlorure de l'acide thiophénylacétique, après avoir généré l'amidure correspondant à l'aide de LiHMDS. Nous avons effectivement pu obtenir le produit souhaité **312**, mais avec un faible rendement de 46%. L'oxydation en sulfone correspondante a ensuite été possible par traitement de **312** avec le periodate de sodium, en présence d'une quantité catalytique de chlorure de ruthénium¹⁴⁷(Schéma 49).

¹⁴⁷ Su, W. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4955.



Conditions : a) (i) LHMDS, THF; (ii) Acide thiophénylacétique, (46%); b) NaIO₄, RuCl₃, CCl₄, MeCN, (81%).

Schéma 49

Malheureusement, l'étape suivante de diazotation n'a conduit au produit souhaité qu'avec un faible rendement. Devant la difficulté rencontrée dans l'obtention de **306**, précurseur de **305**, nous avons envisagé une autre voie pour accéder à ce dernier composé, en utilisant comme intermédiaire le diazoester **313**. Une réaction de cycloaddition [3+2] avec un éther d'énol pourrait donner l'ester **314**, à partir duquel on pourrait envisager une réaction tandem de décarboxylation-élimination, conduisant à l'hydroxy pyridone souhaitée **305** (Schéma 50).

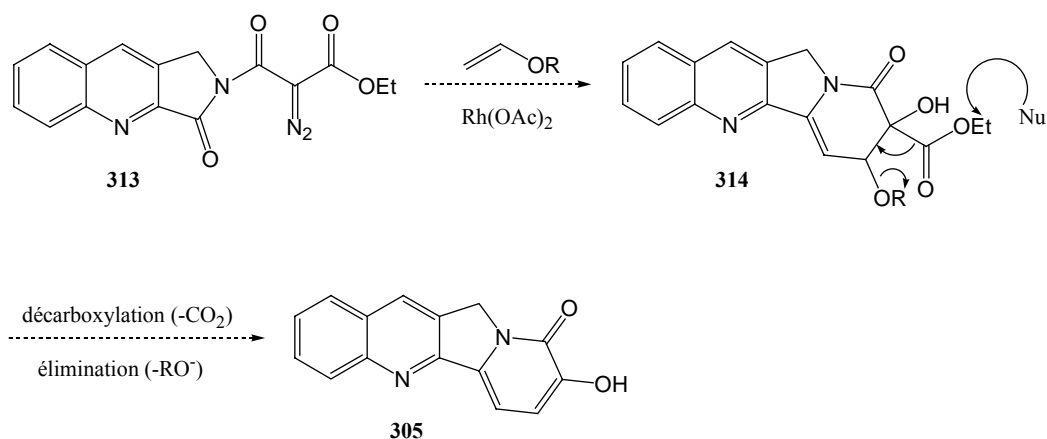
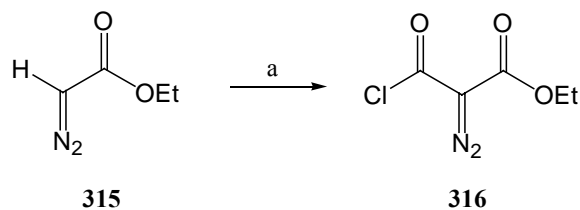


Schéma 50

Pour appliquer cette idée nous avons préparé le diazoester **313** nécessaire en utilisant le chlorocarbonyl diazoester (**316**), facilement préparé par traitement du diazoacétate d'éthyle (**315**) avec le triphosgène¹⁴⁸ (Schéma 51).

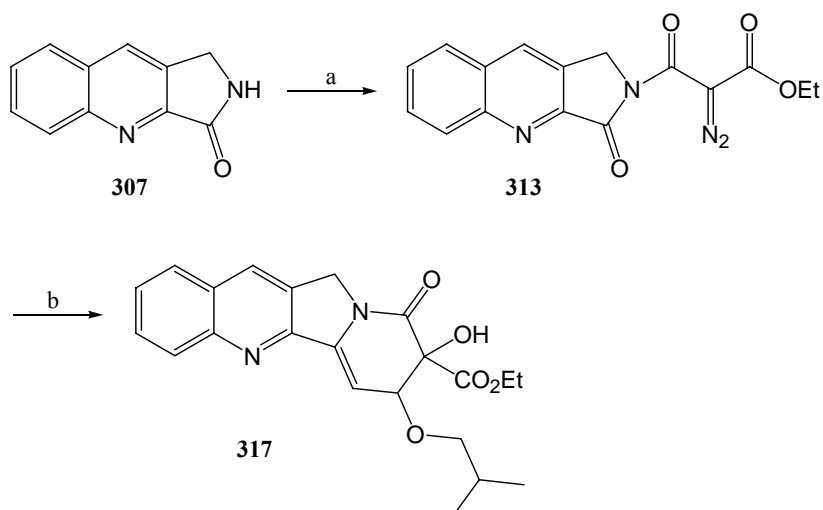


Conditions : a) Triphosgène, PhH, pyridine (cat.), (40%).

Schéma 51

L'étape d'acylation du lactame **307** a été effectuée dans les mêmes conditions que celles utilisées pour l'obtention de **312**. Nous avons pu ainsi préparer le composé souhaité **313**, avec un rendement de 68%. Celui-ci a été ensuite soumis aux conditions de cycloaddition [3+2] avec l'isobutylvinyl éther commercial, en présence d'une quantité catalytique d'acétate de rhodium au reflux du benzène. Le cycloadduit **317** a pu être isolé avec un rendement non optimisé de 51% (Schéma 52).

¹⁴⁸ Marino, J. P. ; Osterhout, M. H. ; Price, A. T. ; Sheehan, S. M. ; Padwa, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 849.



Conditions : a) (i) LHMDS, THF; (ii) **316**, (68%); b) Isobutyl vinyl éther, Rh(OAc)₂, PhH, (51%).

Schéma 52

A partir de ce composé, nous avons pu tester quelques conditions classiques de décarboalkoxylation, afin de pouvoir obtenir l'hydroxy pyridone souhaitée **305**. Parmi les conditions testées¹⁴⁹, seule l'utilisation de LiI anhydre dans le DMF à 150°C nous a permis d'obtenir **305** avec un rendement de 60%.

La grande difficulté rencontrée était l'isolement du produit formé par extraction, en raison de sa faible solubilité dans les solvants organiques usuels. Pour contourner ce problème, nous avons pu isoler le produit par précipitation en ajoutant de l'eau dans le mélange réactionnel. Même si ces conditions étaient mises au point à petite échelle, nous n'avons pas pu reproduire ce résultat à une échelle plus importante.

D'autres conditions de décarboalkoxylation, telles que l'utilisation de MgI₂ dans le toluène au reflux¹⁵⁰ ou des conditions basiques en présence de carbonate de césium dans un

¹⁴⁹ a) Belletire, J. L. ; Walley, D. R. ; Fremont, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5729. b) Eilerman, R. G. ; Willis, B. J. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1981**, 1, 30. c) Takei, S. ; Kawano, Y. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4389.

¹⁵⁰ Hell, Z. ; Toke, L. *Synth. Commun.* **1996**, 26, 11, 2127.

mélange eau-méthanol¹⁵¹, n'étaient pas satisfaisantes pour l'obtention de **305**. Dans le premier cas, nous avons observé la formation du composé **318** avec un rendement de 70% et 0% du produit **305**. Tandis que dans le deuxième cas, le produit **305** a été obtenu avec un rendement de 34% et le produit **318** avec 30% de rendement (Schéma 53).

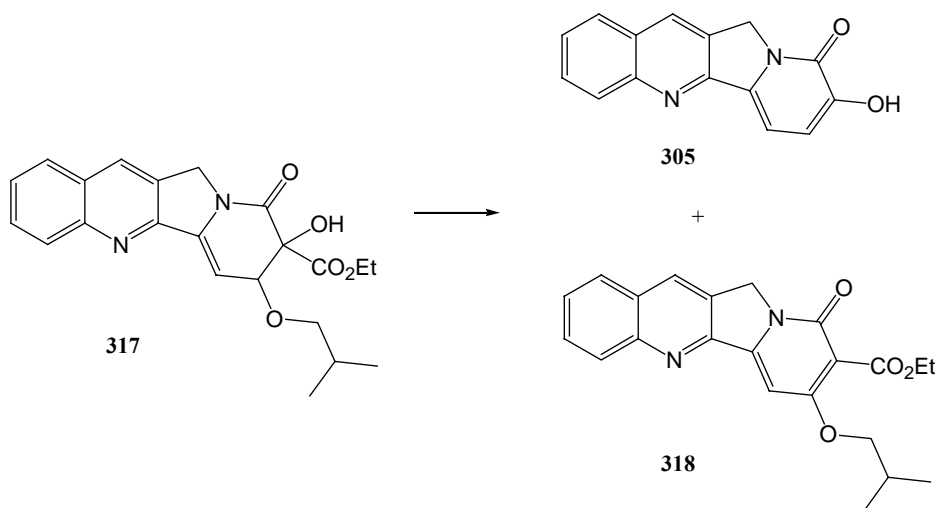


Schéma 53

VI.2.2. Modification de notre approche

La difficulté rencontrée dans la préparation de notre composé **305** rendait difficile la mise en oeuvre de notre étude prévue au départ. Cependant, au cours de ces essais de décarboalkoxylation, nous avons observé la formation aisée du produit de déshydratation **318**. Or ce composé nous semblait aussi intéressant que **305** comme précurseur de la camptothécine. La construction du cycle E lactonique nous semblait tout à fait possible à partir de l'intermédiaire 3-hydroxy pyridone **319**, qui pouvait être accessible à partir de **318** (schéma 54).

¹⁵¹ Kaestle, K. L. ; Anwer, M. K. ; Audhya, T. K. ; Goldstein, G. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 327.

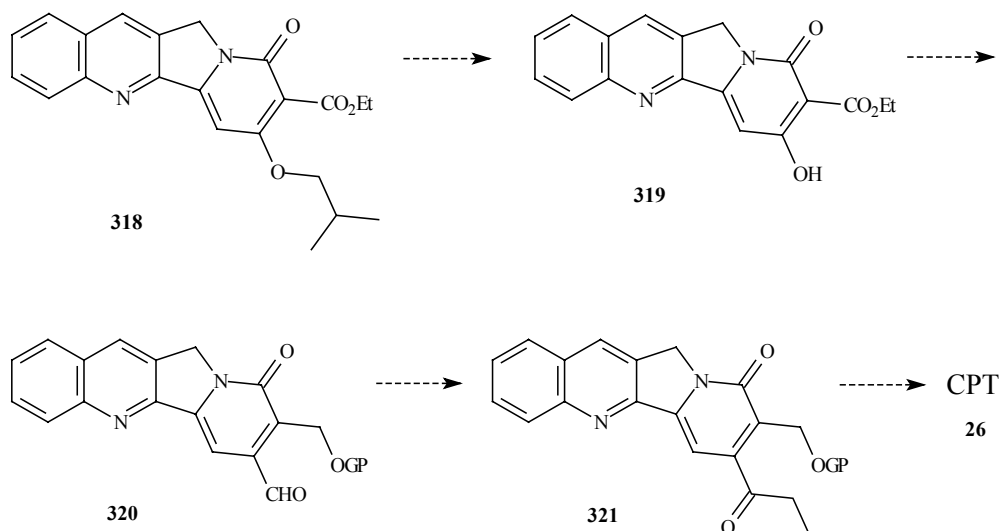


Schéma 54

VI.2.3. Essais préliminaires pour l'obtention du composé 319

Les essais préliminaires pour déprotéger **318** dans les conditions classiques en utilisant BBr₃ dans le DCM¹⁴⁰ à basse température, nous avaient révélé une certaine difficulté pour l'obtention de **319** de façon efficace. Nous avons surtout observé la déalkylation sur le groupement ester (Schéma 55).

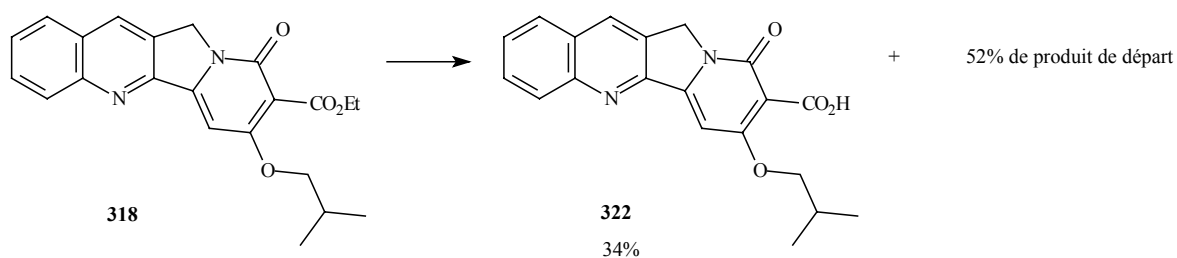
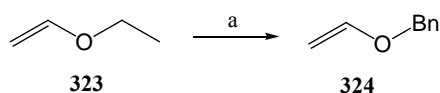


Schéma 55

Afin d'éviter des problèmes au cours de cette étape, nous avons préféré modifier légèrement notre stratégie dès le début de la synthèse, afin d'introduire à la place du groupement isobutyle, un groupement benzyle plus simple à éliminer.

VI.2.4. Préparation du benzyl vinyl éther et étape de cycloaddition [3+2]

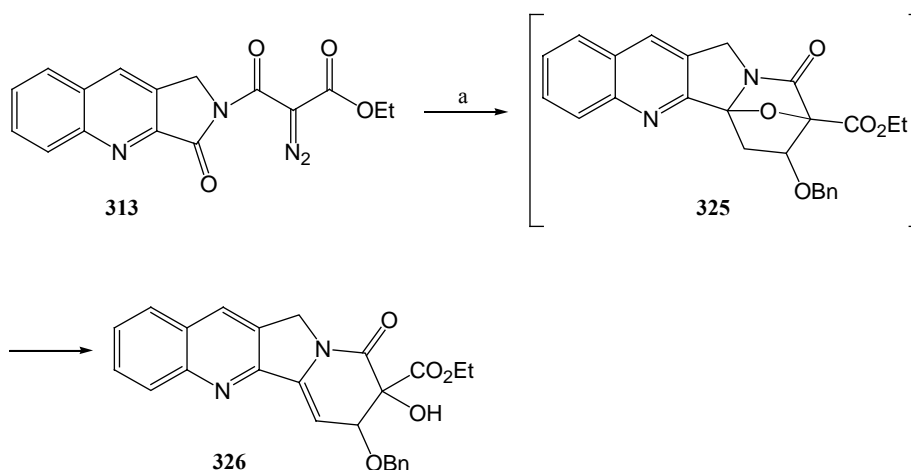
Dans un premier temps, nous avons préparé le benzyl vinyl éther (**324**). Pour cela nous avons utilisé la méthode décrite par Guy et DiPrieto¹⁵² par transéthérification de l'éthyl vinyl éther (**323**) (Schéma 56).



Conditions : a) Hg(OAc)₂, BnOH, (49%).

Schéma 56

Nous avons ensuite testé la réaction de cycloaddition [3+2] à partir du diazo imide **313** dans les mêmes conditions que précédemment, mais avec un suivi de la réaction par RMN¹H. Nous avons alors pu vérifier la disparition totale de l'intermédiaire **325** avant d'isoler le produit souhaité **326**, qui a été ainsi obtenu avec un excellent rendement de 91% après purification (Schéma 57).



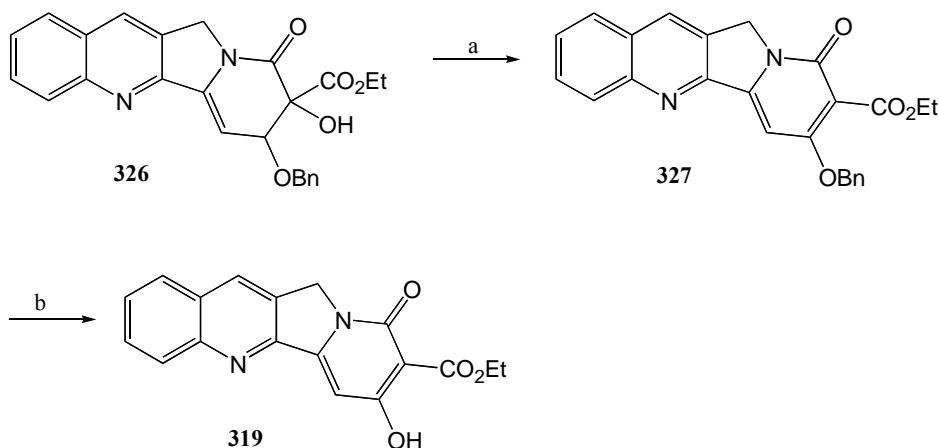
Conditions : a) Rh(OAc)₂, **324**, PhH, Δ, (91%).

Schéma 57

¹⁵² Guy, R. K. ; DiPietro, R. A. *Synth. Commun.* **1992**, 22, 687.

VI.2.5. Obtention de la 3-hydroxy pyridone 319

Pour la déshydratation de **326**, nous avons pu constater qu'en présence de DBU, la formation du composé **327** est très aisée et peut être obtenue avec un excellent rendement de 90%. Comme attendu, l'étape de déprotection n'a pas posé de problème conduisant au dérivé 3-hydroxy pyridone **319**¹⁵³ avec un très bon rendement de 87% (Schéma 58).



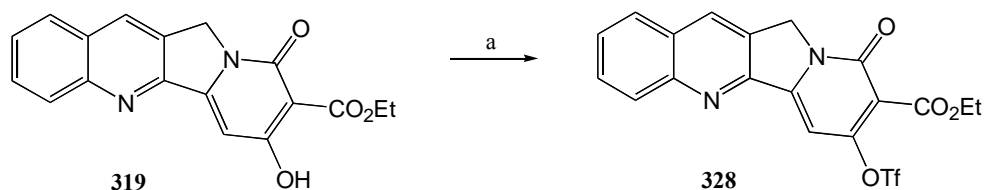
Conditions : a) DBU, DCM, (90%); b) H₂, Pd(C), MeOH, (87%).

Schéma 58

VI.2.6. Etapes de triflation et de couplage au palladium

La triflation de **319** a été effectuée dans les conditions classiques, en présence d'anhydride triflique et de pyridine pour donner le triflate d'énol correspondant **328** avec un rendement quasi quantitatif (Schéma 59).

¹⁵³ Liao, T. K. ; Wyberg, W. H. ; Cheng, C. C. *J. Heterocycl. Chem.* **1971**, 8, 373.



Conditions : a) Tf₂O, pyridine, CHCl₃, (98%).

Schéma 59

Pour la suite de la synthèse, il était nécessaire d'introduire un groupement pouvant être ultérieurement transformable en aldéhyde. Dans ce contexte, une chaîne vinylique nous semblait un bon choix, en raison des différentes méthodes existantes pour l'introduction de ce type de motif, notamment par catalyse au palladium.

Nous avons tout d'abord appliqué les conditions de Stille classiques¹⁵⁴ avec le tributyl vinyl stananne, mais seule l'hydroxy pyridone **319** a été isolée. Le même résultat décevant a été obtenu en utilisant un sel de cuivre et le fluorure de césium.¹⁵⁵

L'introduction d'une chaîne acrylate via un couplage de Heck conduirait à un ester¹⁴⁰ pouvant être également un précurseur d'un aldéhyde.¹⁵⁶ Malheureusement, seul le produit de départ a été récupéré dans ce cas.

Au cours de la synthèse de la camptothécine précédemment réalisée au laboratoire (schéma 45), l'étape de couplage sur le triflate **299** fut la partie la plus difficile de la synthèse. Le problème a été enfin résolu via un couplage de Heck avec le styrène, en utilisant les conditions décrites par Jeffery,¹⁵⁷ à l'aide d'un sel d'ammonium quaternaire. Nous avons donc tenté d'effectuer ce couplage dans ces mêmes conditions à partir de **328**, mais hélas, sans succès (un mélange complexe de produits étant observé).

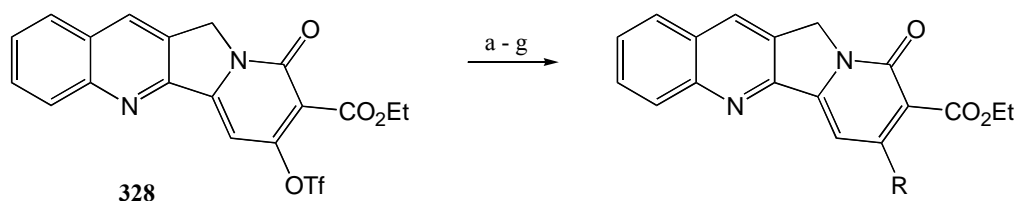
¹⁵⁴ a) Han, X. ; Stolz, M. ; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7600. b) Echavarren, A. M. ; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5478. c) Farina, V. ; Kapadia, S. ; Krishnan, B. ; Wang, C. ; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5905.

¹⁵⁵ Mee, S. P. H. ; Lee, V. ; Baldwin, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1132.

¹⁵⁶ Vollhardt, K. P. C. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4786.

¹⁵⁷ Jeffery, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10113.

Récemment, l'équipe de Molander¹⁵⁸ a démontré l'efficacité de l'utilisation de fluoroborates de potassium dans les couplages de Suzuki. Nous avons aussi testé ces conditions mais en vain, et nous avons encore une fois récupéré l'alcool **319**. En revanche, en utilisant les conditions classiques de couplage de Suzuki¹⁵⁹ avec l'acide phényl vinyl boronique, nous avons enfin pu obtenir, avec un excellent rendement de 89%, le composé de couplage **329** souhaité (Schéma 60).



Conditions	Résultats
a) $\text{C}\equiv\text{C}-\text{SnBu}_3$, Pd(PPh ₃) ₄ , LiCl, THF, reflux, 17h	R = OH (319)
b) $\text{C}\equiv\text{C}-\text{SnBu}_3$, Pd(PPh ₃) ₄ , CuI, CsF, DMF, 45°C, 1h	R = OH (319)
c) $\text{C}\equiv\text{C}-\text{CO}_2\text{Me}$, Et ₃ N, Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ , MeCN, 100°C, 6h	Produit de départ
d) Ph- $\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$, Pd(OAc) ₂ , TBBA, MeCN, tamis 4A, 80°C, 20h	Mélange complexe
e) $\text{C}\equiv\text{C}-\text{BF}_3\text{K}$, PdCl ₂ (dppf), Cs(CO ₃), THF-H ₂ O, reflux, 3h	R = OH (319)
f) Ph- $\text{C}\equiv\text{C}-\text{B}(\text{OH})_2$, Pd(PPh ₃) ₄ , K ₃ PO ₄ , dioxane, 85°C, 24h	R = $\text{C}\equiv\text{C}-\text{Ph}$ 50% (329)
g) Ph- $\text{C}\equiv\text{C}-\text{B}(\text{OH})_2$, Pd(PPh ₃) ₄ , Na ₂ CO ₃ 1M, PhMe, 70°C, 1h	R = $\text{C}\equiv\text{C}-\text{Ph}$ 89% (329)

Schéma 60

VI.2.7. Etape de réduction et de protection

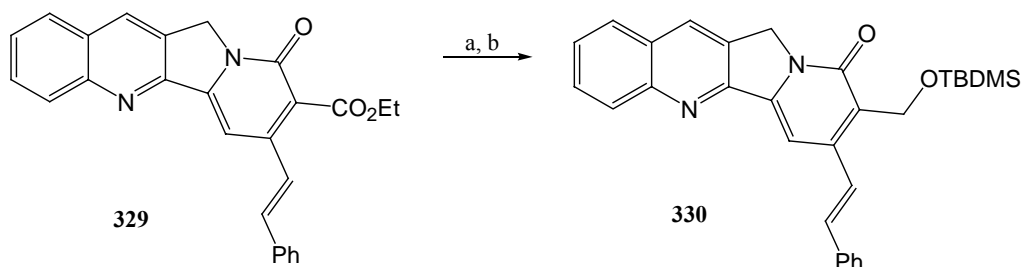
Une fois le produit de couplage **329** obtenu, nous avons réalisé une séquence de réduction et silylation de l'alcool intermédiaire pour obtenir le composé **330**. L'étape de réduction a

¹⁵⁸ a) Molander, G. A. ; Bernardi, C. R. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8424. b) Molander, G. A. ; Rivero, M. R. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1, 107.

¹⁵⁹ Oh-e, T. ; Miyaura, N. ; Suzuki, A. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2201.

été effectuée en deux temps : nous avons commencé par la réduction de l'ester par le DIBAL-H, puis une fois le produit de départ consommé nous avons complété la réduction jusqu'à l'alcool par traitement du mélange réactionnel avec le borohydrure de sodium. Nous avons remarqué que de cette façon, la réduction était beaucoup plus propre et efficace, plutôt que d'utiliser un grand excès de DIBAL-H et de laisser remonter la température du mélange réactionnel.

L'alcool brut a été directement engagé dans l'étape de silylation pour donner, avec un excellent rendement, le composé protégé **330** (Schéma 61).



Conditions : a) (i) DIBAL-H, DCM; (ii) NaBH₄, MeOH; b) TBDMSCl, imidazole, DMF, (80%, 2 étapes).

Schéma 61

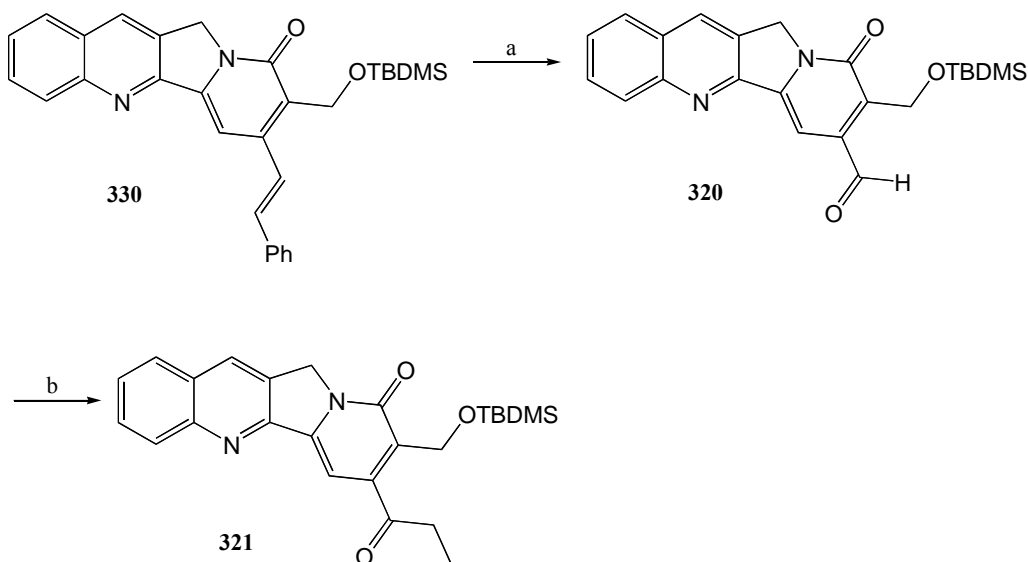
VI.2.8. Obtention de la cétone **321**

La transformation de la chaîne vinylique en aldéhyde n'a posé aucune difficulté. La coupure oxydante par l'action de tétraoxyde d'osmium – NaIO₄¹⁶⁰ dans les conditions classiques, a conduit de façon très propre à l'aldéhyde **320**.

La cétone **321** pourrait être envisagée à partir de cet aldéhyde par voie organométallique. L'alcool intermédiaire pourrait conduire à **321** après oxydation. Mais pour réduire le nombre d'étapes, nous avons préféré effectuer cette transformation par réaction avec le

¹⁶⁰ Thomas, O. P. ; Dumas, C. ; Zaparucha, A. ; Husson, H. –P. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1128.

diazoéthane.^{161, 162} À notre grande satisfaction, nous avons pu obtenir de façon très propre la cétone souhaitée, et celle-ci a été utilisée sans purification pour l'étape suivante (Schéma 62).



Conditions : a) OsO₄, NaIO₄, THF, H₂O; b) MeCHN₂, CHCl₃.

Schéma 62

VI.2.9. Etape de cyanosilylation et obtention de la camptothécine

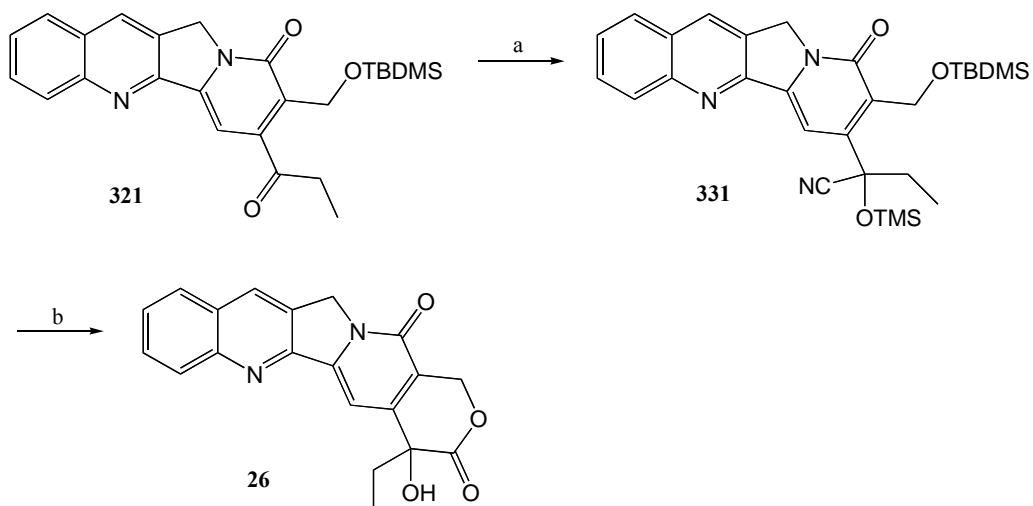
Pour réaliser les dernières transformations de notre synthèse, nous nous sommes inspirés des résultats décrits par l'équipe de H. -P. Husson¹⁶⁰ dans l'obtention d'un analogue de la camptothécine.

Ainsi, la cétone **321** a été soumise aux conditions classiques de cyanosilylation pour donner de façon efficace le composé souhaité **331**, avec un rendement de 85% à partir du

¹⁶¹ Kametani, T. ; Takeda, H. ; Nemoto, H. ; Fukumoto, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1975**, 1825.

¹⁶² Marshall, J. A. ; Partridge, J. J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 4090.

composé **330**. Celui-ci a été transformé en camptothécine, avec un excellent rendement de 94%, par une réaction de Pinner intramoléculaire (Schéma 63).



Conditions : a) TMSCN, KCN, 18-crown-6, DCM, (85%, 3 étapes); b) HCl/EtOH, Δ , (94%).

Schéma 63

Les données chromatographiques et spectroscopiques de la camptothécine synthétisée sont identiques à celles obtenues à partir d'un échantillon authentique du produit naturel.

VI.3. Conclusion

En conclusion, dans cette deuxième partie du travail de thèse nous avons effectué la synthèse totale de la camptothécine sous sa forme racémique.

Même si l'approche initialement prévue a été abandonnée en raison des difficultés rencontrées dans la préparation de l'hydroxy pyridone **305**, nous avons pu tirer profit de la formation d'un produit secondaire et montrer son utilité comme précurseur synthétique de la camptothécine.

Dans la plupart des étapes, les rendements sont élevés. Les manipulations et les purifications sont très faciles. De plus, cette voie est extrapolable à la synthèse du produit naturel, car l'étape de cyanosilylation peut être effectuée en version asymétrique.¹⁶³

¹⁶³ a) Ryu, D. H. ; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5384. b) Liu, X. ; Qin, B. ; Zhou, X. ; He, B. ; Feng, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12224. c) Fuerst, D. E. ; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8964.

CHAPITRE VII

PARTIE EXPERIMENTALE

VII. PARTIE EXPERIMENTALE

Procédures Générales

Les réactions ont été réalisées d'une manière générale, en utilisant des solvants distillés sous atmosphère d'argon.

Solvants et réactifs

- L'éther, le THF et le toluène ont été distillés sur sodium/benzophénone, puis directement utilisés à partir de l'appareil MBRAUN-SPS (Solvent purification system) version V1Rev2en.
- Le dichlorométhane et le DMF ont été distillés sur hydrure de calcium et conservés sur tamis moléculaire 4Å.
- Le dioxane a été distillé sur chlorure de calcium et conservé sur tamis moléculaire 4Å.
- La triéthylamine et la pyridine ont été distillées sur hydrure de calcium et conservées sur KOH.
- L'anhydride triflique a été distillé sur P₂O₅ avant son utilisation.
- Les autres produits commerciaux ont été, en général, directement utilisés sans purification préalable.

Chromatographie

Les chromatographies analytiques sur couche mince ont été effectuées sur des plaques de silice sur feuille d'aluminium Merck (gel de silice 60F₂₅₄-0,2 mm). Les plaques ont été révélées aux ultraviolets et au moyen d'une solution à 10% d'acide phosphomolybdique dans l'éthanol ou d'une solution de *p*-anisaldéhyde.

Les chromatographies sur colonne ont été réalisées sur gel de silice Merck Geduran SI 60 (0,063-0,2 mm) et sur gel de silice Merck Geduran SI 60 (0,04-0,063 mm). Certaines chromatographies ont été effectuées sur gel de silice désactivée (silice prétraitée avec 2,5% en volume de triéthylamine).

Infrarouge

Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Nicolet modèle 400. Les composés ont été analysés à l'état pur ou en solution concentrée dans le dichlorométhane, entre deux pastilles de KBr.

Résonance magnétique nucléaire

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été enregistrés à température ambiante sur des appareils Bruker AC 200 (fréquence 200 MHz) et Bruker AV 300 (fréquence 300 MHz). Les déplacements chimiques sont donnés en δ (ppm), avec comme références les pics résiduels des solvants (CDCl_3) : $\delta = 7.26$ ppm en RMN ^1H et $\delta = 77.0$ ppm en RMN ^{13}C et $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$: $\delta = 2.50$ ppm en RMN ^1H et $\delta = 39.52$ ppm en RMN ^{13}C .

Les abréviations utilisées sont les suivantes :

δ = déplacement chimique	q = quadruplet
J = constante de couplage en Hz.	pent = pentuplet
s = singulet	hept = heptuplet
d = doublet	dd = doublet de doublet
t = triplet	m = multiplet

Points de fusion

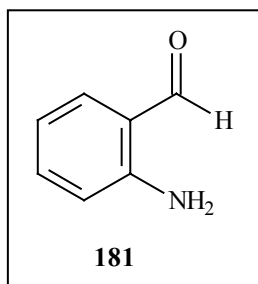
Les points de fusion ont été déterminés en tubes capillaires sur un appareil Büchi B-545.

Spectres de masse

Les spectres de masse par ionisation chimique (CI et DCI, mélange d'ammoniaque et d'isobutane) et impact électronique (IE, tension d'ionisation 70 eV), ont été enregistrés sur un appareil Polaris Q Thermo Finnigan au LEDSS.

Analyses élémentaires et masses exactes

Les masses exactes ont été effectuées au service central d'analyses du CNRS à Vernaison, et les analyses élémentaires ont été effectuées par le service de micro-analyse du LEDSS.

2-Aminobenzaldéhyde (181)¹⁶⁴

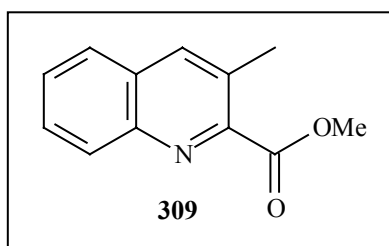
A une solution de 28,03 g (322,4 mmoles) de MnO₂ dans 100 mL de dichlorométhane sec à 0°C, on additionne lentement une solution de 9,91 g (80,5 mmoles) d'alcool 2-aminobenzyle dans 300 mL de dichlorométhane sec. On laisse réagir pendant 20 heures à température ambiante. Après filtration sur célite, séchage et évaporation du solvant sous pression réduite, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : pentane/éther 30%) pour donner 9,2 g d'aldéhyde **181** sous forme d'un solide orange (95%).

PM pour C₇H₇NO: 121,13

RMN ¹H (300 MHz) : δ = 6.11 (s, 2H), 6.62-6.79 (m, 2H), 7.25-7.46 (m, 1H), 7.49-7.50 (m, 1H), 9.87 (s, 1H).

RMN ¹³C (75,4 MHz) : δ = 116.0 (CH), 116.3 (CH), 118.8 (C), 135.2 (CH), 135.7 (CH), 150.0 (C), 194.1 (CH).

¹⁶⁴ Anderson, W. K. ; Dalvie, D. K. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, 30, 1533.

3-Méthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle (309)¹⁴⁶

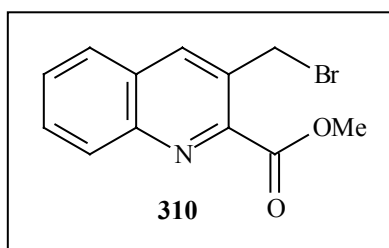
On prépare une solution de méthylate de sodium à partir de 1,18 g (43,9 mmoles) de sodium et 160 mL de méthanol absolu. On additionne ensuite un mélange de 3,49 g (28,9 mmoles) de 2-aminobenzaldéhyde **181** et 3,27 g (32 mmoles, 1,1 éq.) d'acide 2-cétobutyrique dans 50 mL de méthanol, et on laisse réagir pendant 20 heures au reflux. On refroidit à 0°C et on additionne 4 mL d'acide sulfurique concentré. Le mélange est porté au reflux pendant 14 heures. La solution résultante est concentrée sous pression réduite, extraite à l'éther et lavée trois fois avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, et deux fois avec une solution saturée de NaCl. Après séchage et évaporation des solvants sous pression réduite, le mélange brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : pentane/éther 30%) pour donner 4,56 g du produit **309** sous forme d'une huile orange (79 %).

PM pour C₁₂H₁₁NO₂: 201,22

RMN ¹H (300 MHz) : δ = 2.60 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.49 (pseudo t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.59-7.68 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H).

RMN ¹³C (75,4 MHz) : δ = 19.8 (CH₃), 52.8 (CH₃), 126.7 (CH), 128.2 (CH), 128.9 (C), 129.3 (CH), 129.8 (CH), 130.3 (C), 138.0 (CH), 145.7 (C), 149.2 (C), 166.8 (CO).

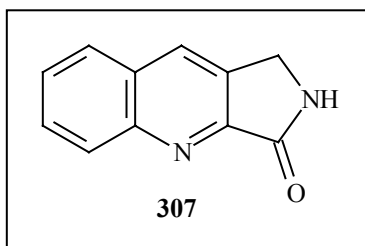
IR (film) : 1727, 1438, 1298, 1139, 1073 cm⁻¹.

3-Bromométhyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle (310)¹³⁷

A une solution de 4,56 g (22,7 mmol) de quinoléine **309** dans 330 mL de tétrachlorure de carbone, on additionne 3,23 g (11,3 mmol ; 0,5 éq.) de 1,3-dibromo-5,5-diméthyl dantoine (DBH) et 270 mg (1,1 mmol ; 0,05 éq.) de peroxyde de benzoyle et le mélange est porté au reflux. La réaction est suivie par RMN ¹H. Après 24 heures, on filtre le mélange sur célite et on évapore le solvant sous pression réduite. Le résidu est trituré avec de l'éther pour donner 4,35 g de bromoquinoléine **310** sous forme d'un solide orange (68%).

PM pour C₁₂H₁₀BrNO₂: 280,12

RMN ¹H (300 MHz) : δ = 4.10 (s, 3H), 5.05 (s, 2H), 7.60-7.90 (m, 3H), 8.20-8.35 (m, 2H).

1,2 – Dihydro-pyrrolo [3,4-*b*] quinolin-3-one (307)¹⁴⁶

On porte au reflux une solution contenant 1,07 g (3,8 mmoles) de bromure **310**, 30 mL de méthanol et 0,15 mL d'hydroxyde d'ammonium (28-30%). On fait barboter de l'ammoniaque gazeux et après quelques minutes, on constate la formation d'un précipité blanc. On continue cette opération pendant 1 heure et demie et on laisse refroidir. Après filtration, on obtient 570 mg de quinolinone **307** sous forme d'un solide blanc (77%).

PM pour C₁₁H₈N₂O: 184,19

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) : δ = 4.55 (s, 2H), 7.71 (pseudo t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.85 (pseudo t, J = 7.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.20 (s large, 1H).

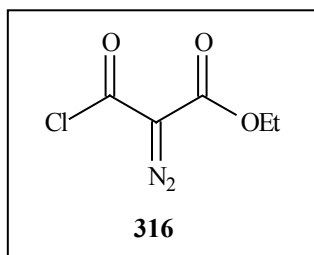
RMN ¹³C (75,4 MHz, DMSO) : δ = 42.4 (CH₂), 127.7 (CH), 128.2 (C), 128.3 (CH), 129.8 (CH), 129.9 (CH), 131.5 (CH), 132.9 (C), 148.1 (C), 151.7 (C), 167.5 (CO).

IR (film) : 3199, 3075, 2887, 1683, 1571, 1459, 1344, 1235, 1204, 932, 741 cm⁻¹.

SM (DCI, NH₃/isobutane) : m/z (%) 185 (M + H⁺, 100).

Analyse élémentaire pour C₁₁H₈N₂O: calculée: C = 71.73%, H = 4.38%, N = 15.21%; trouvée: C = 71.57%, H = 4.47%, N = 15.20%.

Point de fusion : 310-312°C (décomposition) litt.¹⁴⁶ 295-302°C (décomposition)

Chlorocarbonyl-diazo-acétate d'éthyle (316)¹⁴⁸

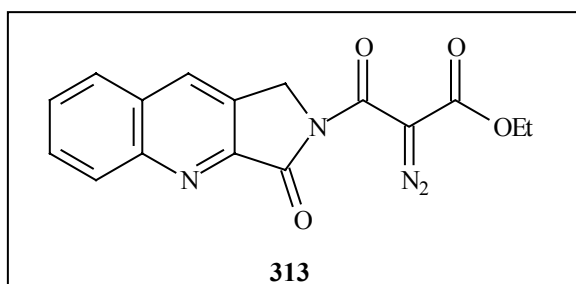
A une solution de 10 g (33,7 mmoles) de triphosgène dans 45 mL de benzène à 0°C, on additionne 0,31 mL (3,6 mmoles ; 0,1 éq) de pyridine, suivi de 9,58 g (83,3 mmoles ; 2,5 éq.) de diazoacétate d'éthyle. La température réactionnelle ne doit pas dépasser 10°C. A la fin de l'addition, on laisse réagir pendant 5 heures et le mélange obtenu est filtré sur célite. On évapore le solvant, et le liquide rouge obtenu est distillé sous pression réduite (60°C, 1,5 mmHg), conduisant à 5,9 g d'un liquide jaune (40%).

PM pour C₅H₅ClN₂O₃ : 176,55

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H).

IR (film) : 2154, 1770, 1703, 1307, 1235, 1016, 889 cm⁻¹.

2-Diazo-3-oxo-3-(3-oxo-1,3-dihydro-pyrrolo[3,4-*b*]quinol-2-yl)-propionate d'éthyle
(313)



A une solution de 1,60 g (8,7 mmoles) de la quinolinone **307** dans 150 mL de THF, on ajoute à 0°C, 11 mL (11 mmoles) d'une solution de LHMDS à 1M dans le THF. La solution rouge foncée résultante est agitée pendant 1 heure à 0°C, puis 1 heure à température ambiante. On refroidit à 0°C et on additionne 4,0 g (22,7 mmoles ; 2,6 éq.) du chlorure **316** dans 10 mL de THF. La solution orange résultante est agitée pendant 1 heure à 0°C, puis 1 heure à température ambiante. Le mélange résultant est versé dans une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, puis extrait au dichlorométhane. Après séchage et évaporation des solvants sous pression réduite, on obtient 4,26 g d'un solide jaune, qui est purifié par lavage avec du méthanol pour conduire à 1,67 g du produit **313** sous forme d'un solide beige. Le résidu de lavage a été purifié par chromatographie sur colonne (éluant : DCM / éther 5%) pour donner 254 mg supplémentaires du produit **313** et un rendement global de 68%.

PM pour C₁₆H₁₂N₄O₄: 324,29

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 4.31 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 7.69 (pseudo t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.82 (pseudo t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H).

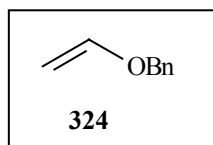
RMN ¹³C (75,4 MHz, CD₂Cl₂) : δ = 14.6 (CH₃), 46.8 (CH₂), 62.5 (CH₂), 71.0 (C), 128.6 (CH), 129.6 (CH), 130.0 (C), 130.9 (C), 131.2 (CH), 131.4 (CH), 132.2 (CH), 149.4 (C), 150.1 (C), 161.0 (CO), 161.5 (CO), 165.0 (CO).

IR (film) : 2142, 1736, 1717, 1655, 1316, 1125, 1023 cm⁻¹.

SM (DCI, NH₃/isobutane) : m/z (%) 325 (M + H⁺, 100), 299 (48), 297 (75).

SMHR pour (C₁₆H₁₂N₄O₄ + H)⁺ : calculée : 325.0937, trouvée : 325.0952

Point de fusion : 215-216°C (décomposition)

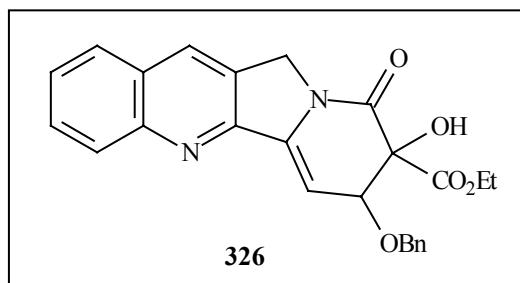
Vinyloxyméthyl-benzène (324)¹⁵²

Une solution contenant 2,5 mL (24,2 mmoles) d'alcool benzylique, 39 mL (407,8 mmoles) d'éthyl vinyl éther et 200 mg (0,6 mmoles) d'acétate de mercure, est agitée à température ambiante pendant 40 heures. Après évaporation de l'éthyl vinyl éther, le liquide obtenu est purifié par chromatographie sur colonne (éluant : pentane/éther 5%) pour donner 1,6 g de l'éther d'énol **324** sous la forme d'une huile incolore (49%).

PM pour C₉H₁₀O : 134,18

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 4.11 (dd, J = 3.1 et 10.3 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 3.1 et 21.6 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 6.54-6.64 (m, 1H), 7.32-7.40 (m, 5H).

7-Benzyloxy-8-hydroxy-9-oxo-7,8,9,11-tetrahydro-indolizino[1,2b]quinoléine-8-carboxylate d'éthyle (326)



On solubilise à chaud 960 mg (2,96 mmoles) du composé **313** dans 100 mL de benzène. On laisse revenir à température ambiante et on additionne 1,57 g (11,7 mmoles ; ~ 4 éq.) d'éther d'énol **324** et 30 mg (0,07 mmoles) d'acétate de rhodium. On chauffe la solution à 85°C et on suit la réaction par RMN ¹H. La réaction terminée, le solvant est éliminé sous pression réduite et le résidu solide obtenu est lavé avec un mélange de pentane/éther pour conduire à 1,16 g de solide blanc (91%).

PM pour C₂₅H₂₂N₂O₅: 430,46

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 1.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 4.17-4.29 (m, 3H), 4.81-4.94 (m, 3H), 5.01 (s, 2H), 6.30 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.25-7.40 (m, 5H), 7.58 (pseudo t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (pseudo t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.12-8.14 (m, 2H).

RMN ¹³C (75,4 MHz, CDCl₃) : δ = 14.1 (CH₃), 48.4 (CH₂), 62.8 (CH₂), 73.1 (CH₂), 80.5 (CH), 81.1 (C), 101.7 (CH), 127.5 (CH), 127.9 (CH), 128.0 (CH), 128.2 (C), 128.5 (CH), 128.6 (C), 129.7 (CH), 130.3 (CH), 130.8 (CH), 137.1 (C), 137.9 (C), 149.0 (C), 152.4 (C), 166.6 (CO), 168.6 (CO).

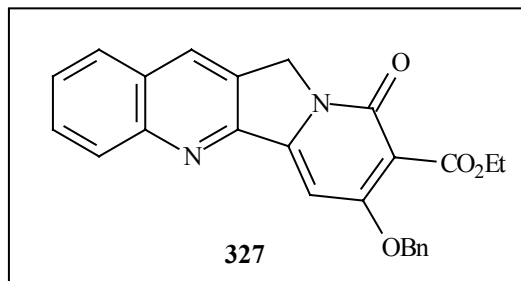
IR (film) : 3428, 2974, 2956, 1744, 1659, 1407, 1212, 1155, 1091, 746 cm⁻¹.

SM (DCI, NH₃/isobutane) : m/z (%) 431 (M + H⁺, 100), 323 (23).

Analyse élémentaire pour C₂₅H₂₂N₂O₅ : calculée: C = 69.76%, H = 5.16%, N = 6.51% ; trouvée: C = 69.48%, H = 5.04%, N = 6.41%.

Point de fusion : 169-170°C

7-Benzyloxy-9-oxo-9,11-dihydro-indolizino[1,2b]quinoléine-8-carboxylate d'éthyle (327)



A une solution de 74 mg (0,17 mmoles) du cycloadduit **326** dans 4 mL de dichlorométhane, on additionne lentement 0,1 mL (0,67 mmoles) de DBU, et on laisse réagir pendant 4 heures au reflux. On évapore le solvant, et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : DCM / éther 30%) pour donner 4 mg de produit de départ et 63 mg du produit **327** (90%).

PM pour C₂₅H₂₀N₂O₄: 412,44

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 1,35 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 4,42 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5,22 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,30-7,50 (m, 5H), 7,66 (pseudo t, J = 7.6 Hz, 1H), 7,82 (pseudo t, J = 8.3 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H).

RMN ¹³C (75,4 MHz, CDCl₃) : δ = 14.4 (CH₃), 50.1 (CH₂), 61.6 (CH₂), 71.3 (CH₂), 89.7 (CH), 109.8 (C), 127.2 (CH), 128.2 (CH), 128.3 (CH), 128.5 (CH), 128.8 (CH), 129.4 (C), 129.8 (CH) 130.8 (CH), 131.3 (CH), 135.5 (C), 148.0 (C), 148.9 (C), 152.2 (C), 159.2 (C), 165.0 (CO), 166.3 (CO).

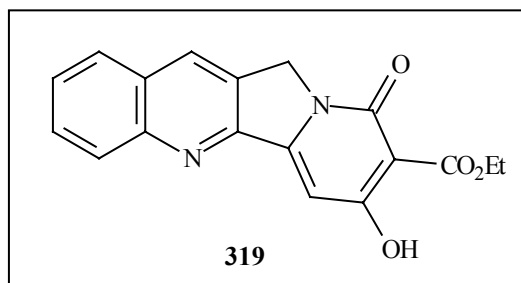
IR (film) : 2977, 2936, 1718, 1651, 1602, 1527, 1415, 1373, 1179, 1085, 740 cm⁻¹.

SM (DCI, NH₃/isobutane) : m/z (%) 413 (M + H⁺, 100).

Analyse élémentaire pour C₂₅H₂₀N₂O₄ : calculée: C = 72.81%, H = 4.89%, N = 6.80% ; trouvée: C = 72.70%, H = 4.84%, N = 6.59%.

Point de fusion : 201-203°C

7-Hydroxy-9-oxo-9,11-dihydro-indolizino[1,2-*b*]quinoléine-8-carboxylate d'éthyle (319)



On solubilise à chaud 424 mg (1,03 mmoles) du tétracycle **327** dans 250 mL de méthanol. Une fois à température ambiante, la solution résultante est purgée plusieurs fois à l'argon, puis on ajoute 470 mg de Pd(C) 10%. On purge encore trois fois à l'argon avant de placer la solution sous atmosphère d'hydrogène. On laisse agiter pendant 2 heures à température ambiante. Après filtration sur célite, les solides sont rincés avec 300 mL de chloroforme et on évapore les solvants sous pression réduite. On obtient 290 mg de **319** sous forme d'un solide blanc (87%).

PM pour C₁₈H₁₄N₂O₄: 322,32

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 1.49 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 4.50 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.23 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.67 (pseudo t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.83 (pseudo t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H).

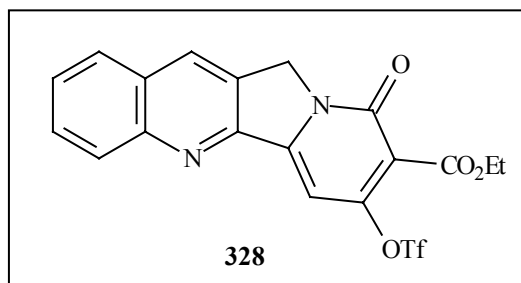
RMN ¹³C (75,4 MHz) : δ = 14.4 (CH₃), 50.2 (CH₂), 62.1 (CH₂), 94.3 (CH), 99.1 (C), 128.3 (CH), 128.5 (CH), 128.7 (C), 129.7 (C), 130.2 (CH), 130.7 (CH), 131.2 (CH), 149.2 (C), 150.3 (C), 152.1 (C), 159.2 (C), 172.4 (CO), 176.4 (CO).

IR (film) : 3447, 2981, 2939, 1660, 1616, 1543, 1434, 1330, 1216, 820 cm⁻¹.

SM (DCI, NH₃/isobutane) : m/z (%) 323 (M + H⁺, 100).

Analyse élémentaire pour C₁₈H₁₄N₂O₄ : calculée : C = 67.08%, H = 4.38%, N = 8.70% ; trouvée : C = 67.23%, H = 4.37%, N = 8.71%.

9-Oxo-7-trifluorométhanesulfonyloxy-9,11-dihydro-indolizino[1,2-*b*]quinoléine -8-carboxylate d'éthyle (328)



A une solution de 690 mg (2,14 mmoles) de l'hydroxy pyridone **319** dans 220 mL de chloroforme à 0°C, on additionne 12 mL (148,5 mmoles) de pyridine anhydre et 12 mL (71,3 mmoles) d'anhydride triflique (fraîchement distillé sous P₂O₅). On laisse agiter pendant 30 minutes à 0°C, puis 30 minutes à température ambiante. Le mélange réactionnel est dilué dans du chloroforme et ensuite versé dans de l'eau. La phase organique est séparée, lavée trois fois avec de l'acide chlorhydrique dilué, puis avec une solution saturée de NaCl. Après séchage et évaporation des solvants sous pression réduite, on obtient 950 mg du triflate **328** sous forme d'un solide jaune (98%).

PM pour C₁₉H₁₃F₃N₂O₆S: 454,37

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 4.46 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 7,28 (s, 1H), 7.70 (pseudo t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.85 (pseudo t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H).

RMN ¹³C (75,4 MHz, CDCl₃) : δ = 14.1 (CH₃), 50.9 (CH₂), 62.7 (CH₂), 94.7 (CH), 116.2 (C), 116.5 (C), 128.3 (CH), 128.6 (C), 128.9 (CH), 129.0 (C), 130.1 (CH), 131.2 (CH), 131.5 (CH) 149.1 (C), 149.2 (C), 150.9 (C), 157.1 (C), 158.1 (CO), 161.8 (CO).

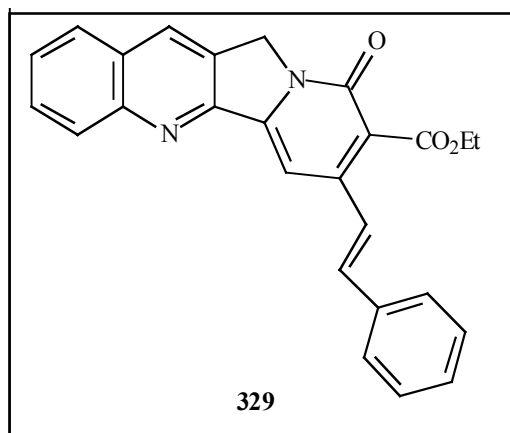
IR (film) : 3061, 2968, 1730, 1654, 1616, 1558, 1419, 1211, 1129, 1038, 804 cm⁻¹.

SM (DCI, NH₃/isobutane) : m/z (%) 455 (M + H⁺, 100).

Analyse élémentaire pour C₁₉H₁₃F₃N₂O₆S : calculée : C = 50.23%, H = 2.89%, N = 6.17% ; trouvée : C = 50.11%, H = 2.99%, N = 6.10%.

Point de fusion : 205-207°C (CHCl₃), décomposition

9-Oxo-7((E)-styryl)-9,11-dihydro-indolizino[1,2-b]quinoléine-8-carboxylate d'éthyle (329)



A une solution de 295 mg (0,65 mmoles) du triflate **328** dans 30 mL de toluène, on ajoute 135 mg (0,91 mmoles ; 1,4 éq.) d'acide trans-2-phénylvinylboronique, 79 mg (0,068 mmoles ; 0,1 éq.) de tetrakis(triphénylphosphine)palladium et 2 mL d'une solution de carbonate de sodium 1M. Le mélange réactionnel est agité pendant 1 heure et demie à 70°C. On filtre sur célite, on rince les solides au chloroforme et le filtrat est lavé deux fois avec une solution saturée de NaCl. Après séchage et évaporation des solvants sous pression réduite, on obtient un solide jaune qui est lavé avec un mélange éthanol-éther, pour conduire à 235 mg du produit de couplage **329** sous forme d'un solide beige (89%).

PM pour C₂₆H₂₀N₂O₃: 408,45

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 1.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 4.52 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 7.20-7.70 (m, 9H), 7.84 (pseudo t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H).

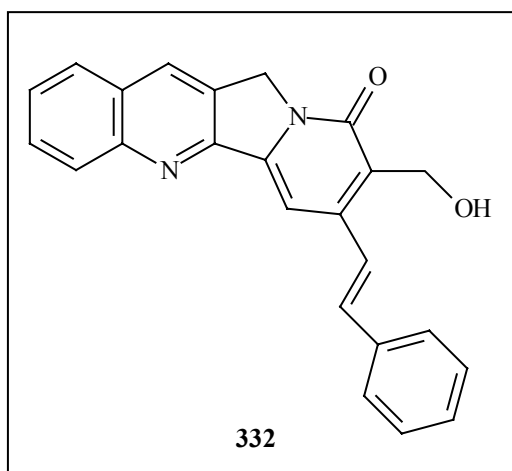
RMN ¹³C (75,4 MHz, CDCl₃) : δ = 14.5 (CH₃), 50.1 (CH₂), 61.9 (CH₂), 97.2 (CH), 122.7 (C), 123.2 (CH), 127.6 (CH), 128.1 (CH), 128.3 (CH), 128.3 (C), 129.0 (CH), 129.2 (C), 129.5 (CH), 129.7 (CH), 130.7 (CH), 131.2 (CH), 136.0 (C), 136.9 (CH), 145.9 (C), 147.3 (C), 149.0 (C), 152.6 (C), 158.9 (CO), 166.5 (CO).

IR (film) : 3030, 1723, 1645, 1603, 1512, 1405, 1124, 1102, 960, 757, 695 cm⁻¹.

SM (DCI, NH₃/isobutane) : m/z (%) 409 (M + H⁺, 100), 263 (28).

Analyse élémentaire pour C₂₆H₂₀N₂O₃: calculée : C = 76.46%, H = 4.94%, N = 6.86% ; trouvée : C = 76.37%, H = 4.99%, N = 6.67%.

Point de fusion : 261-263°C (AcOEt-DCM), décomposition

8-Hydroxyméthyl-7-styryl-11H-indolizino[1,2-b]quinolin-9-one (332)

A une solution de 228 mg (0,56 mmoles) de l'ester **329** dans 20 mL de dichlorométhane à -80°C , on ajoute lentement 1,7 mL d'une solution 1M de DIBAL-H dans le dichlorométhane, et on laisse réagir pendant 30 minutes tout en laissant remonter la température à -40°C . On refroidit à -70°C et on additionne 100 mg (2,6 mmoles) de borohydrure de sodium suivi de 15 mL de méthanol. On laisse remonter à 0°C pendant 30 minutes. On dilue avec du chloroforme, on additionne une solution saturée de chlorure d'ammonium, puis une solution d'acide chlorhydrique diluée. On sépare la phase organique et on lave avec une solution saturée de NaCl. Après séchage et évaporation des solvants sous pression réduite, on obtient 175 mg d'alcool **332** sous forme d'un solide jaune qui a été utilisé directement dans l'étape suivante.

PM pour $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$: 366,41

RMN ^1H (300 MHz, DMSO) : $\delta = 4.74$ (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 4.99 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 7.30-7.50 (m, 3H), 7.60-7.90 (m, 7H), 8.10-8.20 (m, 2H), 8.67 (s, 1H).

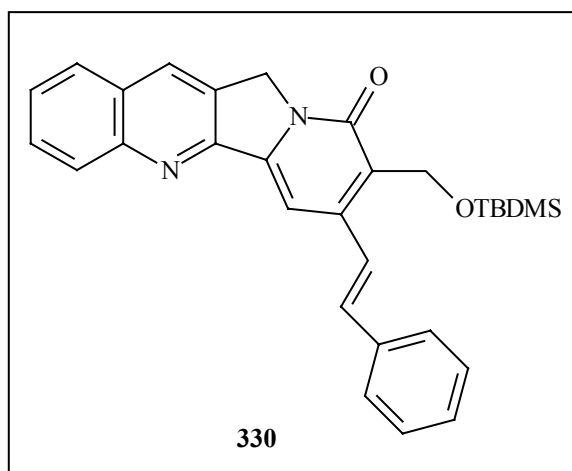
IR (film) : 3310, 1652, 1580, 1566, 1396, 1012, 750 cm^{-1} .

SM (DCI, $\text{NH}_3/\text{isobutane}$) : m/z (%) 367 ($\text{M} + \text{H}^+$, 100), 349 (16).

SMHR pour $(\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H})^+$: calculée : 367.1447, trouvée : 367.1455

Point de fusion : $261\text{-}263^{\circ}\text{C}$ (CHCl_3 -Pentane), décomposition

8-(*t*-Butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-7-((*E*)-styryl)-11*H*-indolizino[1,2-*b*] quinolin-9-one (330)



A une solution de 175 mg d'alcool **332** brut dans 12 mL de DMF à température ambiante, on ajoute 130 mg (1,91 mmoles) d'imidazole et 140 mg (0,9 mmoles) de TBDMSCl et on laisse réagir pendant 30 heures. Le mélange réactionnel est extrait dans le chloroforme et lavé avec une solution d'acide chlorhydrique dilué, et ensuite avec une solution saturée de NaCl. Après séchage et évaporation des solvants sous pression réduite, le résidu brut contenant un peu de DMF est dilué dans un mélange éther-pentane. On laisse recristalliser à -25°C et on obtient 215 mg du composé **330** pur (80% après deux étapes).

PM pour $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$: 480,68

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.16$ (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 5.02 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 7.27-7.47 (m, 5H), 7.59-7.73 (m, 4H), 7.82 (pseudo t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.35 (s, 1H).

RMN ^{13}C (75,4 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.0$ (CH_3), 18.5 (C), 26.1 (CH_3), 50.0 (CH_2), 56.7 (CH_2), 98.4 (CH), 124.8 (CH), 127.4 (CH), 127.6 (C), 127.7 (CH), 128.2 (C), 128.2 (CH), 128.5 (CH), 128.6 (CH), 128.9 (CH), 129.0 (CH), 129.2 (C), 129.7 (CH), 130.4 (CH), 131.0 (CH), 135.0 (CH), 136.8 (C), 143.9 (C), 147.8 (C), 148.9 (C), 153.4 (C), 161.2 (CO).

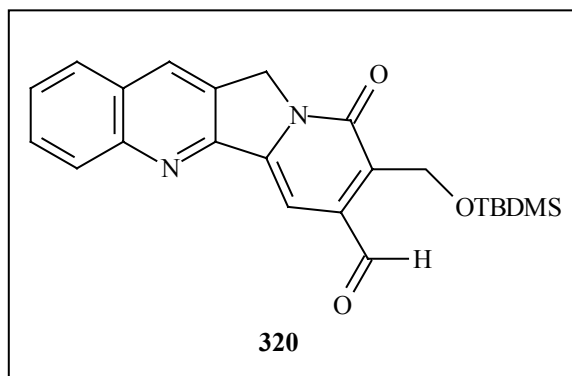
IR (film): 2950, 2925, 2854, 1655, 1592, 1430, 1257, 1054, 834, 781cm^{-1} .

SM (DCI, NH_3 /isobutane): m/z (%) 481 ($\text{M} + \text{H}^+$, 100), 423 (28), 349 (39).

Analyse élémentaire pour $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$: calculée : C = 74.87%, H = 6.71%, N = 5.83% ; trouvée : C = 74.87%, H = 6.76%, N = 5.89%.

Point de fusion : 247-248 $^{\circ}\text{C}$ (décomposition)

**8-(*t*-Butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-9-oxo-9,11-dihydro-indolizino[1,2-*b*] quinoléine
-7-carbaldéhyde (320)**



A une solution de 120 mg (0,25 mmoles) du composé **330** dans 11 mL d'un mélange THF – H₂O (2/1) on rajoute 213 mg (1,0 mmol; 4 éq.) de periodate de sodium et 0,3 mL (0,024 mmoles ; ~0,1 éq.) d'une solution de tetroxyde d'osmium 2,5% dans le *t*-butanol. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 17 heures. On dilue dans le chloroforme et on lave 2 fois avec une solution de thiosulfate de sodium, et puis avec une solution saturée de NaCl. Après séchage sur sulfate de sodium et évaporation des solvants sous pression réduite, on obtient 101 mg du composé **320** sous forme d'un solide qui a été utilisé directement dans l'étape suivante.

PM pour C₂₃H₂₆N₂O₃Si: 406,55

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.14 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 5.15 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 7.63-7.66 (m, 2H), 7.80 (pseudo t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H).

RMN ¹³C (75,4 MHz, CDCl₃): δ = -5.4 (CH₃), 18.2 (C), 25.8 (CH₃), 50.4 (CH₂), 57.0 (CH₂), 97.4 (CH), 127.8 (CH), 128.0 (CH), 128.5 (C), 129.9 (CH), 130.5 (CH), 130.8 (CH), 134.7 (C), 143.5 (C), 145.1 (C), 149.0 (C), 152.7 (C), 154.4 (C), 160.7 (C), 169.0 (C), 191.9 (CH).

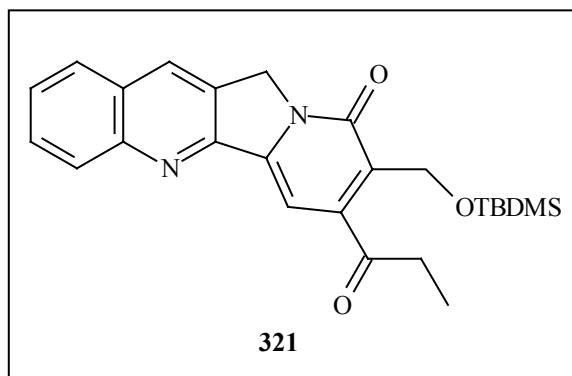
IR (film): 2950, 2928, 2852, 1697, 1650, 1600, 1253, 1040, 834, 767 cm⁻¹.

SM (DCI, NH₃/isobutane): *m/z* (%) 407 (M + H⁺, 100), 349 (19), 292 (60).

Analyse élémentaire pour C₂₃H₂₆N₂O₃Si : calculée : C = 67.95%, H = 6.45%, N = 6.90% ; trouvée : C = 68.12%, H = 6.43%, N = 6.89%.

Point de fusion : 262-265°C (décomposition)

8-(*t*-Butyl-diméthyl-silyloxy-méthyl)-7-propionyl-11*H*-indolizino[1,2-*b*] quinolin-9-one (321)



A une solution de 101 mg (0,25 mmoles) d'aldéhyde **320** dans 10 mL de chloroforme à 0°C, on ajoute 5 mL d'une solution de diazoéthane (0.6 M dans éther). On laisse réagir pendant 20 minutes à 0°C, puis on rajoute de nouveau 4 mL de la solution de diazoéthane et on laisse réagir encore 20 minutes à 0°C. Après évaporation de l'éther, on obtient 98 mg de la cétone **321** sous forme d'un solide blanc.

PM pour C₂₅H₃₀N₂O₃Si: 434,61

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 0.12 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.91 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.91 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.65 (pseudo t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.81 (pseudo t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H).

RMN ¹³C (75,4 MHz, CDCl₃) : δ = -5.4 (CH₃), 7.8 (CH₃), 18.7 (C), 26.1 (CH₃), 36.4 (CH₂), 50.2 (CH₂), 58.7 (CH₂), 98.7 (CH), 127.9 (CH), 128.0 (C), 128.1 (C), 128.2 (CH), 128.8 (C), 129.7 (CH), 130.6 (CH), 131.0 (CH), 144.7 (C), 148.9 (C), 150.4 (C), 152.7 (C), 160.1 (C), 205.7 (C).

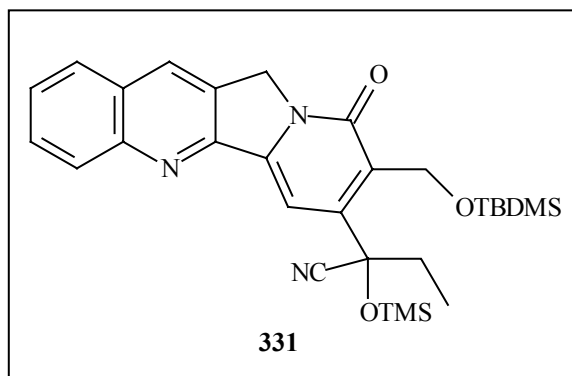
IR (film) : 3061, 2927, 2855, 1708, 1649, 1596, 1443, 1249, 1061, 833 cm⁻¹.

SM (DCI, NH₃/isobutane) : m/z (%) 435 (M + H⁺, 66), 377 (34), 320 (41), 303 (100).

Analyse élémentaire pour C₂₅H₃₀N₂O₃Si : calculée : C = 69.10%, H = 6.96%, N = 6.45% ; trouvée : C = 69.19%, H = 7.07%, N = 6.55%.

Point de fusion : 200-201 °C

2-[8-(*t*-Butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-9-oxo-9,11-dihydro-indolizino[1,2-*b*]quinolin-7-yl]-2-triméthylsilanyloxy-butyronitrile (331**)**



Une solution contenant 45 mg (0,10 mmoles) de la cétone **321** brute, 13 mg (0,048 mmoles; 0,48 éq.) de 18-crown-6, 5 mg (0,075 mmoles ; 0,75 éq.) de KCN et 0,15 mL (1,12 mmoles ; 11,2 éq.) de TMSCN dans 7,5 mL de dichlorométhane sec est laissée à réagir pendant 1 heure au reflux. Le mélange résultant est dilué avec du dichlorométhane et lavé deux fois avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, et 1 fois avec une solution saturée de NaCl. Après séchage et évaporation du solvant, le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : CHCl₃ / éther 5%) pour conduire à 47 mg du composé **331** (85% à partir de **330**).

PM pour C₂₉H₃₉N₃O₃Si₂: 533,81

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 0.19 (s, 3H), 0.20 (s, 3H), 0.28 (s, 9H), 0.93 (s, 9H), 1.09 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 2.37 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 5.05 (AB, *J* = 10.8 Hz, 1H), 5.21 (AB, *J* = 10.8 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 7.58-7.66 (m, 2H), 7.80 (pseudo t, *J* = 7.7 Hz), 7.89 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H).

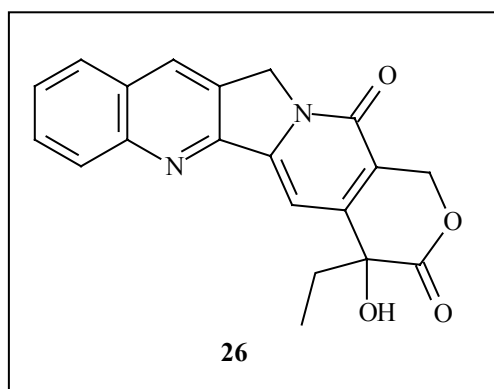
RMN ¹³C (75,4 MHz, CDCl₃) : δ = -5.4 (CH₃), -5.3 (CH₃), 1.0 (CH₃), 8.5 (CH₃), 18.5 (C), 26.0 (CH₃), 37.2 (CH₂), 50.2 (CH₂), 56.6 (CH₂), 76.0 (C), 94.4 (CH), 120.0 (C), 127.5 (CH), 127.7 (CH), 127.9 (C), 129.0 (C), 129.8 (CH), 130.0 (C), 130.3 (CH), 130.7 (CH), 144.4 (C), 148.9 (C), 151.2 (C), 152.7 (C), 161.2 (C).

IR (film) : 2951, 2926, 2853, 1651, 1598, 1251, 1080, 833 cm⁻¹.

SM (DCI, NH₃/isobutane) : *m/z* (%) 534 (M + H⁺, 74), 476 (83), 419 (100).

SMHR pour (C₂₉H₃₉N₃O₃Si₂ + H)⁺ : calculée : 534.2608, trouvée : 534.2616

Point de fusion : 209-210 °C

Camptothécine (26)

A une suspension de 15 mg (0,028 mmoles) du composé **331** dans 0,5 mL d'éthanol sec, on additionne à température ambiante, 0,9 mL d'une solution d'HCl 2M dans l'éther, on laisse réagir pendant 40 minutes à 90°C. On laisse refroidir et on ajoute une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium jusqu'à pH 6-7. Après extraction au dichlorométhane, séchage et évaporation des solvants, le résidu brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CHCl₃ / MeOH 5%). Le solide jaune obtenu est lavé avec un minimum de MeOH pour conduire à 9,2 mg de la (±)-camptothécine **26** pure (94%).

PM pour C₂₀H₁₆N₂O₄ : 348,35

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 1.04 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.82-1.97 (m, 2H), 3.75 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.30 (AB, *J* = 16 Hz, 1H), 5.74 (AB, *J* = 16 Hz, 1H), 7.60-7.70 (m, 2H), 7.80 (pseudo t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H).

Point de fusion : 264-265°C (décomposition)

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1) Harborne, J. B., and Herbert B. *Phytochemical Dictionary: A Handbook of Bioactive Compounds from Plants*. Bristol: Taylor & Francis. **1995**.
- 2) Hesse, M. *Alkaloids – Nature's Curse or Blessing ?*, VHCA, Zürich. **2002**.
- 3) Kutchan, T. M. *Plant Cell*. **1995**, 7, 1059.
- 4) Wink, M. *Biochemistry of Plant Secondary Metabolism*. Sheffield, UK, and Boca Raton, FL: Sheffield Academic Press and CRC Press. **1999**.
- 5) Mann, J. ; Davidson, R. S. ; Hobbs, J. B.; Banthorpe, D. V. ; Harborne, J. B. *Natural Products*. Longman. **1994**, Ch. 7, 389.
- 6) Dewick, P. M.; *Medicinal Natural Products*. Wiley. **2001**, Ch. 6, 291.
- 7) Bhat, S. V.; Nagasampagi, B. A.; Sivakumar, M. *Chemistry of Natural Products*. Narosa, New Delhi, India. **2005**, Ch. 4, 237.
- 8) Hartmann, T. ; Witte, L. *Alkaloids : Chemical and biological perspectives*, Ed. S. W. Pelletier **1995**, vol.9, Ch. 4, 155.
- 9) Rizk, A.-F. M. *Naturally Occuring Pyrrolizidine Alkaloids*, Ed. CRC Press : Boston, **1991**, Ch. 1, 1.
- 10) Roeder, E. *Current Organic Chemistry* **1999**, 3, 557.
- 11) Dwoskin, L. P. ; Crooks, P. A. *Biochem. Pharmacol.* **2002**, 63, 89.
- 12) Raj, H. ; Bakshi, G. S. ; Tiwari, R. R. ; Anand, A. ; Paintal, A. S. *Respir. Physiol. Neurobiol.* **2005**, 145, 79.
- 13) Pugsley, M. K. ; Saint, D. A. ; Hayes, E. ; Berlin, K. D. ; Walker, M. J. A. *Eur. J. Pharmacol.* **1995**, 294, 319.
- 14) Dipont, M. *Ginekol Pol.* **1971**, 42, 657.
- 15) Garg, K. W. ; Sharma, S. ; Bala, S. *Jpn. J. Pharmacol.*, **1973**, 2, 195.
- 16) De Clercq, E. *Med. Res. Rev.* **2000**, 20, 323.
- 17) Kupeli, E. ; Kosar, M. ; Yesilada, E. ; Husnu, K. ; Baser, C. *Life Sci.* **2002**, 72, 6, 645.
- 18) Rabbani, G. H. ; Butler, T. ; Knight, J. J. *Infectious Dis.* **1987**; 155, 5, 979.
- 19) Wani, M. C. ; Ronman, P. E. ; Lindley, J. T. L. ; Wall, M. E. *J. Med. Chem.* **1980**, 23, 554.
- 20) Hsiang, Y. H. ; Herzberg, R. ; Hecht, S. ; Liu, L. F. *J. Biol. Chem.* **1985**, 260, 14873.
- 21) Ardizzoni, A. *Lung Cancer.* **1995**, 12, 177.

- 22) Muggia, F. M. ; Dimery, I. ; Arbuck, S. G. *Ann N Y Acad. Sci.* **1996**, 803, 213.
- 23) Jiang, S. ; Zeng, Q. ; Gettayacamin, M. ; Tungtaeng, A. ; Wannaying S. ; Lim, A. ; Hansukjariya, P. ; Okunji, C. O. ; Zhu, S. ; Fang, D. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2005**, 49, 3, 1169.
- 24) Katoh, M. ; Matsune, R. ; Nagase, H. ; Honda, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6221.
- 25) Guilbaud, N. ; Kraus-Berthier, L. ; Meyer-Losic, F. ; Malivet, V. ; Chacun, C. ; Jan, M. ; Tillequin, F. ; Michel, S. ; Koch, M. ; Pfeiffer, B. ; Atassi, G. ; Hickman, J. ; Pierre, A. *Clinical Cancer Research.* **2001**, 7, 2573.
- 26) Guilbaud, N. ; Leonce, S. ; Tillequin, F. ; Koch, M. ; Hickman, J. ; John, A. ; Pierre, A. *Anti-Cancer Drugs.* **2002**, 13, 5, 445.
- 27) Esteves-Souza, A., Silva, T. M. S.; Alves, C. C. F.; Carvalho, M. G.; Braz-Filho, R.; Echevarria, A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2002**, 13, 6, 838.
- 28) Ye, M. ; Qu, G. ; Guo, H. ; Guo, D. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2004**, 91, 87.
- 29) Devlin, J. P. ; Edwards, O. E.; Gorham, P. R. ; Hunter, N. R. ; Pike, R. K. *Can. J. Chem.* **1977**, 55, 1367.
- 30) Carmichael, W. W. ; Biggs, D. F. ;Gorham, P.R. *Science* **1977**, 187, 542.
- 31) Spivak, C.E. ; Witkop, B. ; Albuquerque, E. X. *Mol. Pharmacol.* **1980**, 18, 384.
- 32) Mahmood, N. A. ; Carmichael, W. W. *Toxicon* **1986**, 24, 425.
- 33) Mahmood, N. A. ; Carmichael, W. W. *Toxicon* **1987**, 25, 1221.
- 34) (a) Carmichael, W.W. *J. Appl. Bact.* **1992**, 72, 445-459. (b) Carmichael, W. W. *Sci. American.* **1994**, 270, 78.
- 35) Molloy, L. ; Wonnacott, S. ; Gallagher, T. ; Brough, P. A. ; Livett, B. G. *Eur. J. Pharmacol.* **1995**, 289, 447.
- 36) Falconer, I. R. *Algal toxins and human health. The Handbook of Environmental Chemistry – Quality and treatment of drinking water II.* Springer-Verlag. Berlin. **1998**, 53.
- 37) Fawell, J. K. ; Mitchell, R. E. ; Hill, R. E. ; Everett, D. J. *Hum. Exp. Toxicol.* **1999**, 18, 168.
- 38) (a) Sutherland, A. ; Gallagher, T. ; Sharples, C. G. V. ; Wonnacott, S. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2475. (b) Gohlke, H. ; Schwarz, S. ; Gündisch, D. ; Tilotta, M. C. ; Weber, A.; Wedge, T. ; Seitz, G. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 2031. (c) Sharples, C. V. G. ; Karig, G. ; Simpson, G. L. ; Spencer, J. A. ; Wright, E. ; Millar, N. S. ; Wonnacott, S. ; Gallagher, T. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 3235. (d) Gohlke, H. ; Gündisch, D. ; Schwarz,

- S. ; Seitz, G. ; Tilotta, M. C. ; Wegge, T. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1064. (e) Wright, E. ; Gallagher, T. ; Sharples, C. V. G. ; Wonnacott, S. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2867.
- 39) Aggarwal, V. K. ; Humphries, P. S. ; Fenwick, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1985.
- 40) Petersen, J. S. ; Fels, G. ; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4539.
- 41) Sardina, F. J. ; Howard, M. H. ; Morningstar, M. ; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5025.
- 42) (a) Campaigne, E. ; Matthews, D. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1975**, *12*, 391. (b) Hardy, P. M. *Synthesis* **1978**, 290.
- 43) (a) Rao, C. S. ; Dave, M. P. ; Mody, P. N. ; Pandya, A. D. *Ind. J. Chem. Sect. B* **1976**, *14B*, 999. (b) Tamaru, Y. ; Harada, T. ; Yoshida, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2392.
- 44) Weinstock, L. M. ; Currie, R. B. ; Lovell, A. V. *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 943.
- 45) Anderson, A. G. ; Stang, P. J. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3034.
- 46) Ito, Y. ; Hirao, T. ; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1011.
- 47) Sardina, F. J. ; Howard, M. H. ; Koskinen, A. M. P. ; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4654.
- 48) Howard, M. H. ; Sardina, F. J. ; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2829.
- 49) Somfai, P. ; Åhman, J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3791.
- 50) Melching, K. H. ; Hiemstra, H. ; Klaver, W. J. ; Speckamp, W. N. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4799.
- 51) Seyferth, D. ; Wursthorn, K. R. ; Mammarella, R. E. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3104
- 52) Sisko, J. ; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3210.
- 53) Tsuji, J. ; Shimizu, I. ; Yamamoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 2975.
- 54) Koskinen, A. M. P. ; Rapoport, H. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1301.
- 55) Skrinjar, M. ; Nilsson, C. ; Wistrand, L.-G. *Tetrahedron : Asymmetry.* **1992**, *3*, 1263.
- 56) (a) Skrinjar, M. ; Wistrand, L.-G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1775. (b) Wistrand, L.-G. ; Skrinjar, M. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 573.
- 57) Shono, T. ; Matsumara, Y. ; Tsubata, K. ; Uchida, K. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2590.
- 58) Bailey, W. F. ; Patricia, J. J. ; DelGobbo, V. C. ; Jarret, R. M. ; Okarma, P. J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1999.
- 59) Horikawa, H. ; Iwasaki, T. ; Matsumoto, K. ; Miyoshi, M. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*,

- 335.
- 60) Wiseman, J. R. ; Lee, S. Y. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2485.
- 61) Cain, C. M. ; Cousins, R. P. C. ; Coubarides, G. ; Simpkins, N. S. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 523.
- 62) Wegge, T. ; Schwarz, S. ; Seitz, G. *Tetrahedron : Asymmetry* **2000**, *11*, 1405.
- 63) Zhang, C. ; Lomenzo, S. A. ; Ballay II, C. J. ; Trudell, M. L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7888.
- 64) a) Podlech, J. *J. Prakt. Chem.* **1998**, *340*, 679. (b) Yang, S. ; Hungerhoff, B. ; Metz, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2097.
- 65) (a) Comins, D. L. ; Deghani, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6299. (b) Luker, T. ; Hiemstra, H. ; Speckamp, W. N. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3592.
- 66) Mori, M. ; Tomita, T. ; Kita, Y. ; Kitamura, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4397.
- 67) Brenneman, J. B. ; Martin, S. F. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1469.
- 68) Brenneman, J. B. ; Machauer, R. ; Martin, S. F. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7301.
- 69) Giovannini, A. ; Savoia, D. ; Umani-Ronchi, A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 228.
- 70) Scholl, M. ; Ding, S. ; Lee, C. W. ; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953.
- 71) Pickering, L. ; Malhi, B. S. ; Coe, P. L. ; Walker, R. T. *Nucleos. Nucleot.* **1994**, *13*, 1493.
- 72) Hyatt, J. A. ; Reynolds, P. W. *Org. React.* **1994**, *45*, 159.
- 73) Woodward, R. B. ; Hoffmann, R. *The Conservation of Orbital Symmetry*, Verlag Chemie, Weinheim, **1970**, 68.
- 74) Greene, A. E. ; Deprés, J. -P. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 4003.
- 75) a) Burke, L. A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3149. b) Wang, X. ; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1754. c) Valentí, E. ; Pericàs, M. A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3582.
- 76) Greene, A. E. ; Charbonnier, F. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5525.
- 77) de Azevedo M. B. M. ; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4940.
- 78) Delair, P. ; Kanazawa, A. ; de Azevedo, M. B. M. ; Greene, A. E. *Tetrahedron : Asymmetry* **1996**, *7*, 2707.
- 79) Tamura, Y. ; Minamikawa, J. ; Ikeda, M. *Synthesis* **1977**, 1.
- 80) Kanazawa, A. ; Gillet, S. ; Delair, P. ; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4660.
- 81) Delair, P. ; Brot, E. ; Kanazawa, A. ; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1383.
- 82) Ceccon, J. ; Poisson, J. -F. ; Greene, A. E. *Synlett* **2005**, *9*, 1413.
- 83) Pourashraf, M. ; Delair, P. ; Rasmussen, M. O. ; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*,

- 6966.
- 84) Rasmussen, M. O. ; Delair, P. ; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5438.
- 85) Roche, C. ; Delair, P. ; Greene, A. E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1741.
- 86) Roche, C. ; Kadleciková, K. ; Veyron, A. ; Delair, P. ; Philouze, C. ; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8352.
- 87) Nebois, P. ; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5210.
- 88) Pericàs, M. A. ; Serratos, F. ; Valentí, E. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2311.
- 89) a) Kann, N. ; Bernardes, V. ; Greene, A. E. *Org. Synth.* **1997**, *74*, 13. b) Ho, T.-L. ; Liu, S.-H. *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 969.
- 90) Johnston, B. D. ; Slessor, K. N. ; Oehlschlager, A. C. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 114.
- 91) Seyferth, D. ; Wursthorn, K. R. ; Mammarella, R. E. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3104.
- 92) Fleming, I. ; Paterson, I. *Synthesis* **1979**, 446.
- 93) a) Brümmer, O. ; Rücker, A., Blechert, S. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 441. b) Connon, S. J. ; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900. c) Vernall, A. J. ; Adell, A. D. *Aldrichimica Acta* **2003**, *36*, 93.
- 94) a) Esch, P. M. ; Hiemstra, H. ; Klaver, W. J. ; Speckamp, W. N. *Heterocycles* **1987**, *26*, 75. b) Maryanoff, B. E. ; Zhang, H. -C. ; Cohen, J. H. ; Turchi, I. J. ; Maryanoff, C. A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1431.
- 95) Hartwig, W. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2609.
- 96) Barton, D. H. R. ; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1975**, 1574.
- 97) a) Hart, D. J. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 367. b) Sharma, R. ; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 202.
- 98) a) Fujimoto, Y. ; Tatsuno, T. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *37*, 3325. b) Moreno-Vargas, A. J. ; Schütz, C. ; Scopelliti, R. ; Vogel, P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5633.
- 99) a) Caglioti, L. *Tetrahedron* **1966**, *22*, 487. b) Hutchins, R. O. ; Milewiski, C. A. ; Maryanoff, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *93*, 3662. c) Miller, V. P. ; Yang, D. ; Weigel, T. M. ; Han, O. ; Liu, H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4175.
- 100) a) Lange, G. L. ; Gottardo, C. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 1473. b) Garcia-Moreno, M. I. ; Rodriguez-Lucena, D. ; Mellet, C. O. ; Fernandez, J. M. C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3578.
- 101) Tsuji, J. *Synthesis* **1984**, 369.
- 102) Wall, M. E. ; Wani, M. C. ; Cook, C. E. ; Palmer, K. H. ; McPhail, A. T. ; Sim, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3888.

- 103) Wani, M. C. ; Ronman, P. E. ; Lindley, J. T. L. ; Wall, M. E. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 554.
- 104) Hsiang, Y. H. ; Herzberg, R. ; Hecht, S. ; Liu, L. F. *J. Biol. Chem.* **1985**, *260*, 14873.
- 105) *DNA topoisomerases in cancer*, Eds. : Potmesil, M. ; Kohn, K. W. Oxford University, New York, **1991**.
- 106) a) Staker, B. L. ; Hjierrild, K. ; Feese, M. D. ; Behnke, C. A. ; Burgin, A. B. ; Stewart, L. *Proc. Natl Acad. Sci.* **2002**, *99*, 15387. b) Fan, Y. ; Weinstein, J. N. ; Kohn, K. W. ; Shi, L. M. ; Pommier, Y. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2216. c) Redinbo, M. R. ; Stewart, L. ; Kuhn, P. ; Champoux, J. J. ; Hol, W. G. *Science* **1998**, *279*, 1504.
- 107) Liu, L. F. ; Desai, S. D. ; Li, T. K. ; Mao, Y. ; Sun, M. ; Sim, S. P. ; Liehr, J. G. ; Giovanella, B. C. ; Verschraegen, C. F. *Ann. NY Acad. Sci.* **2000**, *922*, 1.
- 108) Giovanella, B. C. ; Stehlin, J. S. ; Wall, M. E. ; Wani, M. C. ; Nicholas, A. W. ; Liu, L. F. ; Silber, R. ; Potmesil, M. *Science* **1989**, *246*, 1046.
- 109) a) Herzog, T. J. *Oncologist* **2002**, *7 (Suppl.5)*, 3. b) Ormrod, D. ; Spencer, C. *M. Drugs* **1999**, *58*, 533.
- 110) Saltz, L. B. *Colorectal Cancer* **2002**, 513, Ed. Humana Press Inc.
- 111) Burke, T. G. *Ann N. Y. Acad. Sci.* **1996**, *803*, 29.
- 112) a) Philippart, P. ; Harper, L. ; Chaboteaux, C. ; Decaestecker, C. ; Bronckart, K. ; Gordover, L. ; Lesueur-Ginot, L. ; Malonne, H. ; Lavergne, O. ; Bigg, D. C. ; da Costa, P. M. ; Kiss, R. *Clin. Cancer Res.* **2000**, *6*, 1557. b) Bailly, C. ; Lansiaux, A. ; Dassonneville, L. ; Demarquay, D. ; Coulomb, H. ; Huchet, M. ; Lavergne, O. ; Bigg, D. C. *Biochemistry* **1999**, *38*, 15556. c) Lavergne, O. ; Harnett, J. ; Rolland, A. ; Lanco, C. ; Lesueur-Ginot, L. ; Demarquay, D. ; Huchet, M. ; Coulomb, H. ; Bigg, D. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2599. d) Lesueur-Ginot, L. ; Demarquay, D. ; Kiss, R. ; Kasprzyk, P. G. ; Dassonneville, L. ; Bailly, C. ; Camara, J. ; Lavergne, O. ; Bigg, D. C. *Cancer Res.* **1999**, *59*, 2939.
- 113) a) Dallavalle, S. ; Desoldato, T. ; Ferrari, A. F. ; Merlini, L. ; Penco, S. ; Carenini, N. ; Perego, P. ; De Cesare, M. ; Pratesi, G. ; Zunino, F. ; *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3963. b) Bom, D. ; Curran, D. P. ; Kruszewski, S. ; Zimmer, S. G. ; Strode, J. T. ; Kohlhagen, G. ; Du, W. ; Chavan, A. J. ; Fraley, K. A. ; Bingchang, A. L. ; Latus, L. J. ; Pommier, Y. ; Burke, T. G. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3970.
- 114) Ulukan, H. ; Swaan, P. W. *Drugs* **2002**, *14*, 62.
- 115) Hautefaye, P. ; Cimetière, B. ; Pierré, A. ; Léonce, S. ; Hickman, J. ; Bailly, C. ;

- Lavielle, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2731.
- 116) a) Wall, M. E. ; Wani, M. C. ; Nicholas, A. W. ; Manikumar, G. ; Tele, C. ; Moore, L. ; Truesdale, A. ; Leitner, P. ; Besterman, J. M. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2689. b) Jaxel, C. ; Kohn, K. W. ; Wani, M. C. ; Wall, M. E. ; Pommier, Y. *Cancer Res.* **1989**, *49*, 1465. c) Hsiang, Y. ; Liu, L. F. ; Wall, M. E. ; Wani, M. C. ; Nicholas, A. W. ; Manikumar, G. ; Kirschenbaum, S. ; Silber, R. ; Potmesil, M. *Cancer Res.* **1989**, *49*, 4385.
- 117) Sawada, S. ; Yokokura, T. ; Miyasaka, T. *Current Pharmaceutical Design.* **1995**, *1*, 113.
- 118) Stork, G. ; Schultz, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4074.
- 119) Cheng, C. C. ; Yan, S. J. *Org. React.* **1982**, *28*, 37.
- 120) a) Volkmann, R. ; Danishefsky, S. ; Eggler, J. ; Solomon, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5576. b) Winterfeld, E. ; Korth, T. ; Pike, D. ; Boch, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 289. c) Tang, C. S. F. ; Morrow, J. ; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 159.
- 121) Corey, E. J. ; Crouse, D. N. ; Anderson, J. E. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2140.
- 122) Du, W. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8649.
- 123) a) Wani, M. C. ; Kepler, J. A. ; Thompson, J. B. ; Wall, M. E. ; Levine, S. G. *Chem. Commun.* **1970**, 404. b) Zalkow, L. H. ; Nabors, J. B. ; French, K. ; Bisarya, S. C. *J. Chem. Soc.* **1971**, 3551. c) Tanaka, T. ; Mashimo, K. ; Wagatsuma, M. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 2803.
- 124) Wani, M. C. ; Nicholas, A. W. ; Wall, M. E. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 2317.
- 125) Wall, M. E. ; Wani, M. C. ; Natschke, S. M. ; Nicholas, A. W. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1553.
- 126) Ciufolini, M. A. ; Roschangar, F. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11049.
- 127) Imura, A. ; Itoh, M. ; Miyadera, A. *Tetrahedron : Asymmetry* **1998**, *9*, 2285.
- 128) Josien H. ; Ko, S. ; Bom, D. ; Curran, D. P. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 67.
- 129) a) Kolb, H. C. ; Van Nieuwenhze, M. S. ; Sharpless, K. B. ; *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483. b) Morikawa, K. ; Park, J. ; Anderson, P. G. ; Hashiyama, T. ; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8463 ; c) Crispino, G. A. ; Jeon, K. -S. ; Kolb, H. C. ; Wang, Z. -M. ; Xu, D. ; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3785.
- 130) Curran, D. P. ; Liu, H. ; Ko, S. -B. ; Josien, H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8917.
- 131) Comins, D. L. ; Nolan, J. M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4255.

- 132) Comins, D. L. ; Baevsky, M. F. ; Hong, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10971.
- 133) Comins, D. L. ; Hong, H. ; Jianhua, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5331.
- 134) Bennasar, M. –L. ; Zulaica, E. ; Juan, C. ; Alonso, Y. ; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7465.
- 135) Krohn, K. ; Hamann, I. *Liebigs Ann.* **1988**, 949.
- 136) Blagg, B. S. J. ; Boger, D. L. ; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6343.
- 137) Boger, D. L. ; Hong, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1218.
- 138) Lounasmaa, M. ; Hanhinen, P. ; Jokela, R. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8623.
- 139) a) Mekouar, K. ; Génisson, Y. ; Leue, S. ; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5212. b) Leue, S. ; Miao, W. ; Kanazawa, A. ; Génisson, Y. ; Garçon, S. ; Greene, A. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2001**, 2903. c) Raolji, G. B. ; Garçon, S. ; Greene, A. E. ; Kanazawa, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5059. d) Anderson, RR. J. ; Raolji, G. B. ; Kanazawa, A. ; Greene, A. E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2989. e) Babjak, M. ; Kanazawa, A. ; Anderson, R. J. ; Greene, A. E. *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *4*, (3), 407.
- 140) Padwa, A. ; Sheehan, S. M. ; Straub, C. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8648.
- 141) a) Rhoads, S. J. ; Raulins, N. R. *Org. React.* **1975**, *22*, 1. b) Blechert, S. *Synthesis* **1989**, *2*, 71.
- 142) Revue sur le couplage de Stille : Farina, V. ; Krishnamurthy, V. ; Scott, W. J. *Org. React.* **1997**, *50*, 1.
- 143) a) Andrieux, J. ; Barton, D. H. R. ; Patin, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1977**, 359. b) Grieco, P. A. ; Marinovic, N. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 2545.
- 144) Shen, W. ; Coburn, C. A. ; Bornmann, W. G. ; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 611.
- 145) Revue sur la condensation de Friedländer : Cheng, C. –C. ; Yan, S. *J. Org. React.* **1982**, *28*, 37.
- 146) Danishefsky, S. ; Bryson, T. A. ; Puthenpurayil, J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 796.
- 147) Su, W. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4955.
- 148) Marino, J. P. ; Osterhout, M. H. ; Price, A. T. ; Sheehan, S. M. ; Padwa, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 849.
- 149) a) Belletire, J. L. ; Walley, D. R. ; Fremont, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 50, 5729. b) Eilerman, R. G. ; Willis, B. J. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1981**, *1*, 30. c) Takei, S. ; Kawano, Y. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4389.
- 150) Hell, Z. ; Toke, L. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 2127.

- 151) Kaestle, K. L. ; Anwer, M. K. ; Audhya, T. K. ; Goldstein, G. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 327.
- 152) Guy, R. K. ; DiPietro, R. A. *Synth. Commun.* **1992**, 22, 5, 687.
- 153) Liao, T. K. ; Wyberg, W. H. ; Cheng, C. C. *J. Heterocycl. Chem.* **1971**, 8, 373.
- 154) a) Han, X. ; Stolz, M. ; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7600. b) Echavarren, A. M. ; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5478. c) Farina, V. ; Kapadia, S. ; Krishnan, B. ; Wang, C. ; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5905.
- 155) Mee, S. P. H. ; Lee, V. ; Baldwin, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1132.
- 156) Vollhardt, K. P. C. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4786.
- 157) Jeffery, T. *Tetrahedron* **1996**, 52, 10113.
- 158) a) Molander, G. A. ; Bernardi, C. R. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8424. b) Molander, G. A. ; Rivero, M. R. *Org. Lett.* **2002**, 4, 107.
- 159) Oh-e, T. ; Miyaura, N. ; Suzuki, A. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2201.
- 160) Thomas, O. P. ; Dumas, C. ; Zaparucha, A. ; Husson, H. –P. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1128.
- 161) Kametani, T. ; Takeda, H. ; Nemoto, H. ; Fukumoto, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1975**, 1825.
- 162) Marshall, J. A. ; Partridge, J. J. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 4090.
- 163) a) Ryu, D. H. ; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5384. b) Liu, X. ; Qin, B. ; Zhou, X. ; He, B. ; Feng, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12224. c) Fuerst, D. E. ; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8964.
- 164) Anderson, W. K. ; Dalvie, D. K. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, 30, 1533.

ANNEXE

Formal Synthesis of (+)-Anatoxin-a by Asymmetric [2+2] Cycloaddition

Mauro Neves Muniz, Alice Kanazawa,* Andrew E. Greene

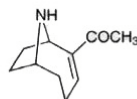
Université Joseph Fourier, Chimie Recherche, LEDSS, BP 53X, 38041 Grenoble Cedex, France

Fax +33(4)76514494; E-mail: Alice.Kanazawa@ujf-grenoble.fr

Received 10 March 2005

Abstract: A formal asymmetric synthesis of (+)-anatoxin-a, a neurotoxic alkaloid from *Anabaena flos aquae*, has been achieved through a highly diastereoselective [2+2] cycloaddition of dichloroketene with a chiral enol ether.

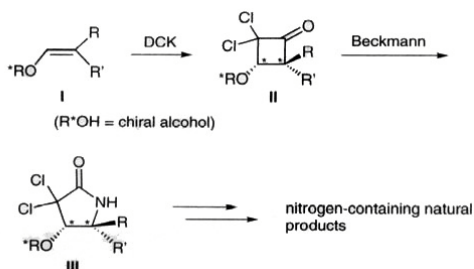
Key words: *N*-acyliminium ion, asymmetric synthesis, cycloaddition, chiral enol ether, dichloroketene



(+)-anatoxin-a (1)

Figure 1

The [2+2] cycloaddition of dichloroketene (DCK)¹ with chiral enol ethers provides access to diastereomerically enriched α,α -dichlorocyclobutanones,² which in turn can be easily converted into γ -lactams by Beckmann ring expansion. These lactams have proven to be valuable intermediates for the synthesis of a variety of nitrogen-containing natural products, such as amino acids, pyrrolidines, pyrrolizidines, and indolizidines (Scheme 1).³



Scheme 1

To further demonstrate the usefulness of this chemistry for alkaloid synthesis, we undertook the preparation of (+)-anatoxin-a (1).⁴ This skeletally unique alkaloid is one of the most potent agonists of the nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) known. Since its isolation from strains of a freshwater blue-green alga, *Anabaena flos aquae* (Lyngb.) de Bréb, it has inspired many synthetic chemists.⁵ However, most of the synthetic approaches to date start from chiral-pool material. In this paper, we describe the application of our asymmetric [2+2] cycloaddition methodology for a formal synthesis of this neurotoxin.

On the basis of previous work in this laboratory,³ the *S*-enantiomer of 1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethanol (**2a**)⁶ was chosen as the starting material for the synthesis

(Scheme 2). This chiral alcohol was transformed with potassium hydride and trichloroethylene into the dichloroenol ether **2b** in 76% yield.⁷ Treatment of **2b** with *n*-butyllithium, followed by 4-pentenyl triflate, provided enol ether **3a**, which was directly submitted to controlled hydrogenation in the presence of Pd-BaSO₄ and 1-hexene in pyridine^{7,8} to give enol ether **3b**.

The [2+2] cycloaddition of this chiral enol ether with in situ generated dichloroketene proceeded smoothly and with the usual high level of facial discrimination (95:5, ¹H NMR) to afford dichlorocyclobutanone **4**. Without purification, this cycloadduct was submitted to Beckmann ring expansion using Tamura's conditions,⁹ followed by dechlorination of the resultant α,α -dichlorolactam with Zn-Cu,¹⁰ to give lactam **5** in 48% overall yield from dichloroenol ether **2b** (5 steps, 86%/step).

An *N*-acyliminium-allylic silane cyclization was planned for the construction of the bicyclic system.¹¹ To this end, lactam **5** was *N*-protected by reaction with methyl cyanofornate (91%) and the resulting imide was partially reduced with lithium triethylborohydride to afford the corresponding hemiaminal derivative in 92% yield. The formation of the allylic silane **6** was best effected through cross metathesis,¹² the second-generation Grubbs' catalyst¹³ in refluxing CH₂Cl₂ affording the desired material in 74% yield. Cyclization was then readily accomplished by the action of formic acid in CH₂Cl₂ at 0 °C to give bicycle **7a**¹⁴ in 77% yield (2:1 mixture of epimers).

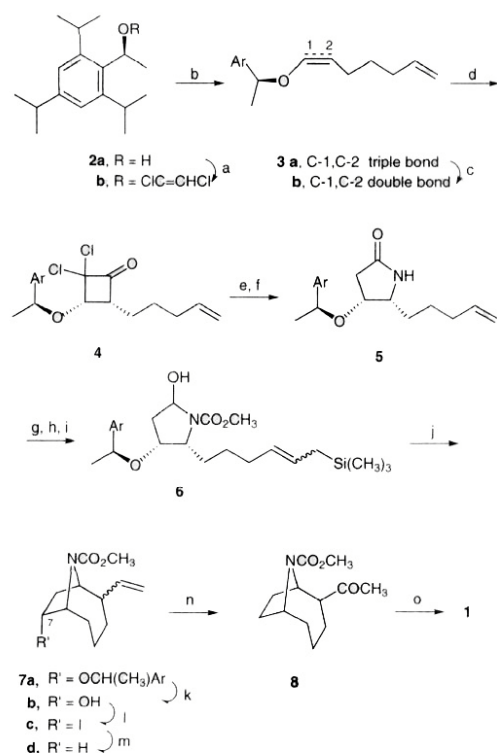
The C-7 substituent in **7a** was now excised via alcohol **7b**¹⁵ (CF₃CO₂H, 78%) and iodide **7c**¹⁶ [I₂, imidazole, (C₆H₅)₃P, 76%] through reduction of the latter with tributyltin hydride. The resulting crude product **7d**¹⁷ was submitted to Wacker oxidation¹⁸ to provide in 55% yield (2 steps) the known methyl ketone **8** {[α]_D²⁵ -13.5 (c 1.1, CH₃OH)},¹⁹ whose spectral data were in excellent accord with the values reported in the literature.²⁰ As the conversion of **8** into (+)-anatoxin-a (**1**) had already been efficiently carried out by Skrinjar et al.,²⁰ this completed a formal total synthesis of the natural product.

SYNLETT 2005, No. 8, pp 1328–1330

Advanced online publication: 21.04.2005

DOI: 10.1055/s-2005-868482; Art ID: G08205ST

© Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York



Scheme 2 Reagents and conditions: a) KH, THF; trichloroethylene (76%); b) *n*-C₄H₉Li, THF; 4-pentenyl triflate; c) H₂, Pd-BaSO₄, 1-hexene, C₆H₅N; d) Zn-Cu, Cl₂CCOCl, (C₆H₅)₂O; e) NH₂OSO₂C₆H₄(CH₃)₂, CH₂Cl₂; Al₂O₃, CH₃OH; f) Zn-Cu, NH₄Cl, CH₃OH (48% from **2b**); g) *n*-C₄H₉Li, THF; NCCO₂CH₃ (91%); h) LiB(C₂H₅)₃H, THF (92%); i) CH₂=CHCH₂Si(CH₃)₃, 2nd-generation Grubbs' catalyst, CH₂Cl₂ (74%); j) HCO₂H, CH₂Cl₂ (77%); k) CF₃CO₂H, CH₂Cl₂ (78%); l) (C₆H₅)₃P, I₂, imidazole, C₆H₅CH₃ (76%); m) (C₆H₉)₃SnH, AIBN, C₆H₆, CH₃OH; n) PdCl₂, DMF, H₂O (55%, 2 steps); o) ref.³⁰; Ar = 2,4,6-trisopropylphenyl.

In summary, a highly diastereoselective [2+2] cycloaddition of dichloroketene with a chiral enol ether has been used to access an unusual alkaloid, (+)-anatoxin-a (**1**). The synthesis serves to expand the range of nitrogen-containing natural products that can be effectively reached through application of this chemistry.

Acknowledgment

We thank Professor P. Dumy for his interest in our work. Financial support from the Université Joseph Fourier and the CNRS (UMR 5616, FR 2607) is gratefully acknowledged.

References

- Hyatt, J. A.; Reynolds, P. W. *Org. React.* **1994**, *45*, 159.
- Greene, A. E.; Charbonnier, F. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5525.

- (3) (a) Nebois, P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5210. (b) Kanazawa, A.; Gillet, S.; Delair, P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4660. (c) Delair, P.; Brot, E.; Kanazawa, A.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1383. (d) Pourashraf, M.; Delair, P.; Rasmussen, M.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6966. (e) Rasmussen, M.; Delair, P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5438. (f) Roche, C.; Delair, P.; Greene, A. E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1741.
- (4) (a) Devlin, J. P.; Edwards, O. E.; Gorham, P. R.; Hunter, N. R.; Pike, R. K.; Stavric, B. *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 1367. (b) Carmichael, W. W.; Biggs, D. F.; Gorham, P. R. *Science* **1975**, *187*, 542.
- (5) (a) Mansell, H. L. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 6025. (b) Oh, C.-Y.; Kim, K.-S.; Ham, W.-H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2133. (c) Trost, B. M.; Oslob, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3057. (d) Aggarwal, V. K.; Humphries, P. S.; Fenwick, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1985. (e) Parsons, P. J.; Camp, N. P.; Edwards, N.; Sumoreeah, L. R. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 309. (f) Wegee, T.; Schwarz, S.; Seitz, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1405. (g) Mori, M.; Tomita, T.; Kita, Y.; Kitamura, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4397. (h) Brennehan, J. B.; Martin, S. F. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1469. (i) Brennehan, J. B.; Machauer, R.; Martin, S. F. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7301.
- (6) Delair, P.; Kanazawa, A.; B. M. de Azevedo, M.; Greene, A. E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2707.
- (7) Kann, N.; Bernardes, V.; Greene, A. E. *Org. Synth.* **1997**, *74*, 13.
- (8) Ho, T.-L.; Liu, S.-H. *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 969.
- (9) Tamura, Y.; Minamikawa, J.; Ikeda, M. *Synthesis* **1977**, *1*.
- (10) Johnston, B. D.; Slessor, K. N.; Oehlschlager, A. C. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 114.
- (11) (a) Eseh, P. M.; Hiemstra, H.; Klaver, W. J.; Speckamp, W. N. *Heterocycles* **1987**, *26*, 75. (b) For a recent review of N-acyliminium ion chemistry, see: Maryanoff, B. E.; Zhang, H.-C.; Cohen, J. H.; Turchi, I. J.; Maryanoff, C. A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1431.
- (12) (a) Brümmer, O.; Rücker, A.; Blechert, S. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 441. (b) Cannon, S. J.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900. (c) Vernall, A. J.; Adell, A. D. *Aldrichimica Acta* **2003**, *36*, 93.
- (13) Scoll, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953.
- (14) To a solution of **6** (600 mg, 1.10 mmol) in 18.0 mL of CH₂Cl₂ at 0 °C was added dropwise 3.2 mL of formic acid. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1.75 h and then quenched with a sat. solution of aq NaHCO₃ and extracted with CH₂Cl₂. The organic phase was washed successively with H₂O and brine and dried over anhyd Na₂SO₄. The crude product was purified by SiO₂ chromatography (10–20% diethyl ether in pentane) to afford 386 mg (77%) of **7**, as a 2:1 mixture of isomers. Analytical data for the major isomer of **7a**: colorless oil; [α]_D²⁵ = -84.3 (c 1.0, CHCl₃). IR: 3070, 1704, 1608, 1449, 1400, 1098, 1081 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, two rotamers): δ = 1.17–1.29 (m, 18 H), 1.44–1.53 (m, 2 H), 1.52 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.68–1.81 (m, 4 H), 1.98–2.03 (m, 1 H), 2.32 (m, 1 H), 2.67–2.89 (m, 2 H), 3.12–3.17 (m, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 3.86 (m, 2 H), 4.09–4.32 (m, 2 H), 4.86–5.09 (m, 3 H), 5.86–6.17 (m, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 7.03 (s, 1 H). ¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃, two rotamers): δ = 23.2, 23.4, 24.0, 24.5, 24.9, 25.0, 25.3, 27.6, 28.2, 28.4, 29.2, 31.7, 32.0, 34.1, 40.0, 40.9, 52.1, 52.4, 52.7, 52.9, 58.3, 58.7, 58.8, 66.0, 71.5, 74.1, 74.8, 112.6, 112.7, 120.6, 123.4, 133.1, 143.8, 144.2, 145.8, 145.9, 147.5, 149.0, 155.3, 155.6. MS (CI): *m/z* (%) = 456 (100) [MH⁺]. Anal. Calcd for C₂₉H₄₅NO₃: C, 76.44; H, 9.95; N, 3.07. Found: C, 76.46; H, 10.11; N, 2.81.

- (15) Compound **7b** (2:1 mixture of isomers): IR: 3432, 3073, 1683, 1463, 1403, 1347, 1122, 1087 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.40–2.00 (m, 7 H), 2.24–2.28 (m, 1 H), 2.47–2.78 (m, 2 H), 3.60–3.70 (4 s, 3 H), 4.00–4.50 (m, 3 H), 4.70–5.10 (m, 2 H), 5.60–6.15 (m, 1 H). MS (CI): m/z (%) = 226 (100) [MH^+].
- (16) Compound **7c** (2:1 mixture of isomers): IR: 3073, 1698, 1637, 1449, 1397, 1117 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.22–1.50 (m, 2 H), 1.60–1.80 (m, 4 H), 2.05–2.18 (m, 1 H), 2.38–2.53 (m, 1 H), 2.72–2.88 (m, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 4.14–4.54 (m, 2 H), 4.60–4.78 (m, 1 H), 4.88–5.10 (m, 2 H), 5.54–6.13 (m, 1 H). HRMS (CI): m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ [$\text{M} + 1$]: 336.0461; found: 336.0471.
- (17) Compound **7d** (2:1 mixture of isomers): IR: 3074, 1699, 1638, 1450, 1397, 1340, 1113 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.24–1.86 (m, 8 H), 1.94–2.06 (m, 1 H), 2.14–2.27 (m, 2 H), 3.66 (br s, 3 H), 4.10–4.50 (m, 2 H), 4.85–5.10 (m, 2 H), 5.70–6.20 (m, 1 H).
- (18) Tsuji, J. *Synthesis* **1984**, 369.
- (19) A single isomer was obtained. The ee of **8** was estimated to be 93% based on the rotation $\{[\alpha]_D^{25} -13.7$ (*c* 1.0, CH_3OH)\} and ee (94%) of the comparison material. This purity is consistent with the observed diastereoselection (95:5) in the cycloaddition and a subsequent small enrichment.
- (20) Skrinjar, M.; Nilsson, C.; Wistrand, L.-G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 1263.

