HAL
open science

Synthèse formelle de la (±)-camptothécine et préparation d'analogues de la 22-hydroxyacuminatine.

François Grillet

▶ **To cite this version:**

François Grillet. Synthèse formelle de la (±)-camptothécine et préparation d'analogues de la 22-hydroxyacuminatine.. Autre. Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 2010. Français. NNT : . tel-00486331

HAL Id: tel-00486331

https://theses.hal.science/tel-00486331

Submitted on 9 Jun 2011

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.

THESE

présentée par

François GRILLET

pour obtenir le titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE GRENOBLE

Spécialité : Chimie Organique

SYNTHESE FORMELLE DE LA (±)-CAMPTOTHECINE ET PREPARATION D'ANALOGUES DE LA 22-HYDROXYACUMINATINE

Soutenue le 30 avril 2010 devant la commission d'examen composée de :

Pr. Claude LE DRIAN	Rapporteur
Dr. Laurence GRIMAUD	Rapporteur
Dr. Alice KANAZAWA	Examinateur
Dr. Andrew E. GREENE	Examinateur

Thèse préparée au sein du **D**épartement de **C**himie **M**oléculaire (DCM)

Equipe SERCO (**S**ynthèse **E**t **R**éactivité en **C**himie **O**rganique)

Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier chaleureusement le Pr.Claude Le Drian et le Dr. Laurence Grimaud pour avoir accepté de juger ce travail en participant à mon jury de thèse.

Je souhaite également remercier mon directeur de thèse, le Dr. Andrew E. Greene, pour m'avoir donné l'opportunité de travailler dans son laboratoire depuis mon Master 2. Je lui suis aussi reconnaissant pour les précieux conseils qu'il m'a donné tout au long de ma thèse ainsi que pour son optimisme permanent.

Je remercie aussi ma codirectrice de thèse, le Dr. Alice Kanazawa, pour m'avoir encadré lors de ces trois années. Merci pour la rigueur qu'elle m'a transmis ainsi que pour son perfectionnisme dans les corrections qu'elle a réalisé sur ce manuscrit.

Merci aux autres membres du projet "campto" : Pascale, Marie, qui a été une collègue de bureau très agréable tout au long de ces trois années et Cyrille, qui m'a fait bénéficier de son expérience et de ses conseils avisés.

Je n'oublie pas non plus les autres thèsards et postdocs membres de l'équipe SERCO : Julien S., Anushree et Fred ainsi que les "anciens" : Tatiana, Ben, Ella, Thomas, Emilie, Léonardo, Julie, Jérôme et Christophe.

Un grand merci également aux autres chercheurs du SERCO 3 : Philippe Delair, Jean-Pierre Deprés, Yves Gimbert et Jean-François Poisson pour leur sympathie et leur conseils.

Je remercie bien sûr les gens de la "pause café team" : Gaëlle, Julien G., Morgane, Charlie et Bibi, toujours prêt à mettre l'ambiance que ses manip' aient marché ou non! Je tiens particulièrement à dire un énorme merci au Dr. Sébastien "échelon 4" Carret pour ses nombreux conseils aussi bien en chimie qu'en informatique! Il a toujours été disponible pour répondre à mes questions avec le sourire et je lui en suis très reconnaissant. De plus, il n'a pas hésité un instant à partager sa paillasse avec moi en période de travaux ce qui nous a permis de vivre ensemble des choses d'une intensité rare.

Merci également à Eliane et à Solange pour leur bonne humeur et leur disponibilité permanente.

Je souhaite aussi remercier les services communs du laboratoire pour les analyses : le service RMN et en particulier Mesdames Béatrice Gennaro et Sylvette Beyne, Laure Jullien du service de masse et le service de cristallographie notamment Messieurs Christian Philouze et André Durif.

Merci enfin à mes amis et à mon père qui m'a toujours soutenu dans mes études. Et merci à Dorothée pour avoir accepté de m'accompagner à Grenoble et pour m'avoir supporté pendant ces trois années.

Pour terminer je souhaiterais dédier cette thèse à la mémoire de ma mère qui nous a quitté trop tôt.

Merci à tous.

SOMMAIRE

Abréviations **1**

Introduction **3**

I. Les camptothécines naturelles **11**

II. Synthèse d'analogues de la 22-hydroxyacuminatine **17**

II.1. La 22-hydroxyacuminatine 17

II.2. Approches synthétiques 18

II.2.1. Synthèse de Lee *18*

II.2.2. Synthèse de Cushman *19*

II.2.3. Synthèse de Yao *20*

II.3. Approche de la 22-hydroxyacuminatine développée par le laboratoire 21

II.4. Synthèse d'analogues de la 22-hydroxyacuminatine 23

II.4.1. Résultats et discussion *23*

II.4.2. Tests biologiques *30*

II.5. Conclusion 32

III. Experimental section **35**

IV. La camptothécine **59**

IV.1. Isolement, structure, caractéristiques 59

IV.2. Historique de la camptothécine 60

IV.2.1. La topoisomérase I et le mécanisme d'action de la camptothécine *61*

IV.2.2. Les analogues de la camptothécine *63*

IV.2.3. Relation structure-activité *70*

IV.3. Synthèses de la 20(*S*)-camptothécine 72

IV.3.1. Synthèse de Corey (1975) *73*

IV.3.2. Synthèse de Wani et Wall (1986) *75*

IV.3.3. La synthèse de Ciufolini (1997) *76*

IV.3.4. Synthèse de Curran (1998) *79*

IV.3.5. Synthèse de Bennasar (2001) *81*

IV.3.6. La synthèse de Comins (2001) *82*

IV.3.7. Synthèse de Boger (2002) *83*

IV.3.8. La synthèse de Peters (2006) *84*

IV.3.9. Synthèse de Chavan (2007) *85*

IV.3.10. La synthèse de Yao (2007) *87*

IV.3.11. Synthèses de la 20(S)-camptothécine développées au laboratoire (2006, 2008) *90*

IV.4. Nouvelle approche de la camptothécine basée sur une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire intramoléculaire 95

IV.4.1. Généralités sur les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire *95*
IV.4.2. Les isomünchnones *98*
IV.4.3. Préparation d'isomünchnones *99*
IV.4.4. Utilisation des isomünchnones dans la synthèse totale d'alcaloïdes *103*
IV.5. Résultats et discussion 109
IV.5.1. Préparation de l'alcool tertiaire *111*
IV.5.2. Synthèse du diazoimide clé et cycloaddition *113*
IV.5.3. Remplacement de l'ester par un amide *116*
IV.5.4. La cycloaddition [3+2] intramoléculaire en série amide *117*
IV.5.5. Elaboration du cycle pyridone et désulfonation *118*
IV.5.6. Tentatives de formation du cycle E de la camptothécine *123*
IV.5.7. Oxydation en position benzylique et condensation de Friedländer *125*
IV.6. Conclusion et perspectives 128
V. Experimental section 133
Références bibliographiques 157

Abréviations

Ac	acétyle
ADN	acide désoxyribonucléique
AIBN	2,2'-azobisisobutyronitrile
APTS	acide *para*-toluènesulfonique
aq.	aqueux
Ar	aryle
Bn	benzyle
Bu	butyle
Bz	benzoyle
cat.	catalytique
coll.	collaborateurs
conc.	concentré
CPT	camptothécine
Cy	cyclohexyle
Δ	chauffage
d	doublet
δ	déplacement chimique
dba	dibenzylidène acétone
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DCE	dichloroéthane
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone
DEPC	diéthyle phosphorocyanidate
DIBAL-H	hydrure de diisobutylaluminium
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DME	diméthoxyéthane
DMF	*N*,*N*-diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
dppp	1,3-bis(diphénylphosphino)propane
ED_{50}	dose efficace nécessaire pour produire un effet thérapeutique de 50% sur l'échantillon testé.
e.e.	excès énantiomérique
éq.	équivalent
Et	éthyle
FDA	Food and Drug Administration
g	gramme
h	heure
hυ	irradiation lumineuse
HMPA	hexaméthylphosphoramide
HRMS	spectroscopie de masse haute résolution
IC_{50}	concentration pour 50% d'inhibition
j.	jour
LDA	*N*,*N*-diisopropylamidure de lithium
LSD	acide lysergique diéthylamide
m	méta
M	molarité
m-CPBA	acide *méta*-chloroperbenzoïque
Me	méthyle

min	minutes
Ms	mésyle (méthanesulfonyle)
NaHMDS	hexaméthyldisilazidure de sodium
NBS	*N*-bromosuccinimide
n-Bu	*n*-butyle
o	ortho
p	para
p-ABSA	azoture de *p*-acétamidebenzènesulfonyle
pfb	perfluorobutyrate
PDC	dichromate de pyridinium
Ph	phényle
ppm	partie par million
Pr	propyle
quant.	quantitatif
rac.	racémique
Rdt	rendement
RMN	résonance magnétique nucléaire
r.t.	room temperature
s	singulet
t	triplet
t.a.	température ambiante
t-Bu	*tert*-butyle
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TBDMS	*tert*-butyldiméthylsilyle
TTMS	tris(triméthylsilyl)silane
Tf	triflate
THF	tétrahydrofurane
TLC	thin layer chromatography
TMS	triméthylsilyle
TPP	5,10,15,20-tétraphényl-21*H*,23*H*-porphine
Tol	*para*-tolyle
Ts	tosyle

INTRODUCTION

Le mot cancer, qui vient d'un mot latin signifiant « crabe », est une prolifération cellulaire anormale et anomique à l'intérieur d'un tissu sain de l'organisme. Ces cellules dérivent toutes d'un même clone, cellule initiatrice du cancer qui a acquis certaines caractéristiques lui permettant de se diviser indéfiniment. Au cours de l'évolution de la maladie, certaines cellules peuvent migrer de leur lieu de production et former des métastases. En 2005, selon les statistiques[1] de la World Health Organization, parmi les 58 millions de décès dans le Monde, 7,6 millions étaient dus au cancer. En France, le nombre total de décès par cancer était, en 2004, de 152 708, soit environ 241 décès pour 100 000 habitants. C'est la première cause de mortalité en France, juste devant les maladies cardio-vasculaires.

Même si le cancer peut être arrêté à différents stades, la difficulté pour éradiquer cette maladie réside dans le fait qu'il n'y a pas un cancer mais une diversité de cancers. Afin de combattre ce fléau, il est nécessaire de le détecter très tôt et de trouver de nouveaux agents thérapeutiques, de nouveaux protocoles et de nouvelles stratégies.

L'une des principales sources d'obtention de nouveaux agents thérapeutiques est certainement la Nature qui peut être exploitée efficacement pour combattre le cancer[2]. Certains agents anticancéreux[3] sont issus de plantes, ils peuvent également provenir de microorganismes marins ou d'animaux. Souvent ces produits ne peuvent être extraits qu'en quantités infimes, par conséquent la série complète de tests biologiques ne peut être réalisée faute de matière. Cependant, le développement de méthodes de synthèse efficaces permettent aux chimistes organiciens de synthétiser ces composés en quantités suffisantes pour pouvoir poursuivre les tests biologiques.

De plus, la mise au point et l'utilisation de stratégies flexibles permettent d'avoir accès à des analogues qui peuvent se révéler biologiquement plus actifs que les produits naturels eux-mêmes et parfois avoir des effets secondaires moins importants.

---

[1] Cossy, J. *Comptes Rendus Chimie* **2008**, *11*, 1303-1305.
[2] Cragg, G. M.; Grothaus, P. G.; Newman, D. J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3012-3043.
[3] (a) Gordaliza, M. *Clin. Transl. Oncol.* **2007**, *9*, 767-776. (b) Chin, Y. W.; Balunas, M. J.; Chai, H. B.; Kinghorn, A. D. *AAPS J.* **2006**, *8*, E239-E253. (c) Larsen, A. K.; Gilbert, C.; Chyzak, G.; Plisov, S. Y.; Naguibneva, I.; Lavergne, O.; Lesueur-Ginot, L.; Bigg, D. C. H. *Cancer Res* **2001**, *61*, 2961-2967. (d) Srivastava, V.; Negi, A. S.; Kumar, J. K.; Gupta, M. M.; Khanuja, S. P. S. *Biorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 5892-5908. (e) Savinov, S. N.; Austin, D. J. *Chem. Commun.* **1999**, 1813-1814. (f) Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 215-234.

Afin d'introduire notre travail, les principaux composés naturels issus de plantes ayant donné naissance ou étant sur le point d'aboutir à des médicaments anticancéreux vont être présentés.

Les premiers agents anticancéreux isolés de plantes ayant été utilisés en clinique sont la vinblastine[4] (Velban®) et la vincristine[5] (Oncovin®), de la famille des vinca-alcaloïdes. Ces composés agissent comme des poisons du fuseau mitotique en empêchant la polymérisation de la tubuline (une protéine essentielle à la division cellulaire) en microtubules[6].

Des modifications chimiques effectuées sur ces deux molécules ont donné naissance à deux composés semi-synthétiques, la vinorelbine (Navelbine®) et la vindésine (Eldisine®/Fildesin®, Figure 1), qui ont été approuvés en Europe en tant qu'agents anticancéreux. Ces composés sont principalement utilisés en association avec d'autres agents anticancéreux pour le traitement de plusieurs types de cancers tels que les leucémies, les lymphomes, le cancer des testicules, du sein, des poumons et le sarcome de Kaposi.

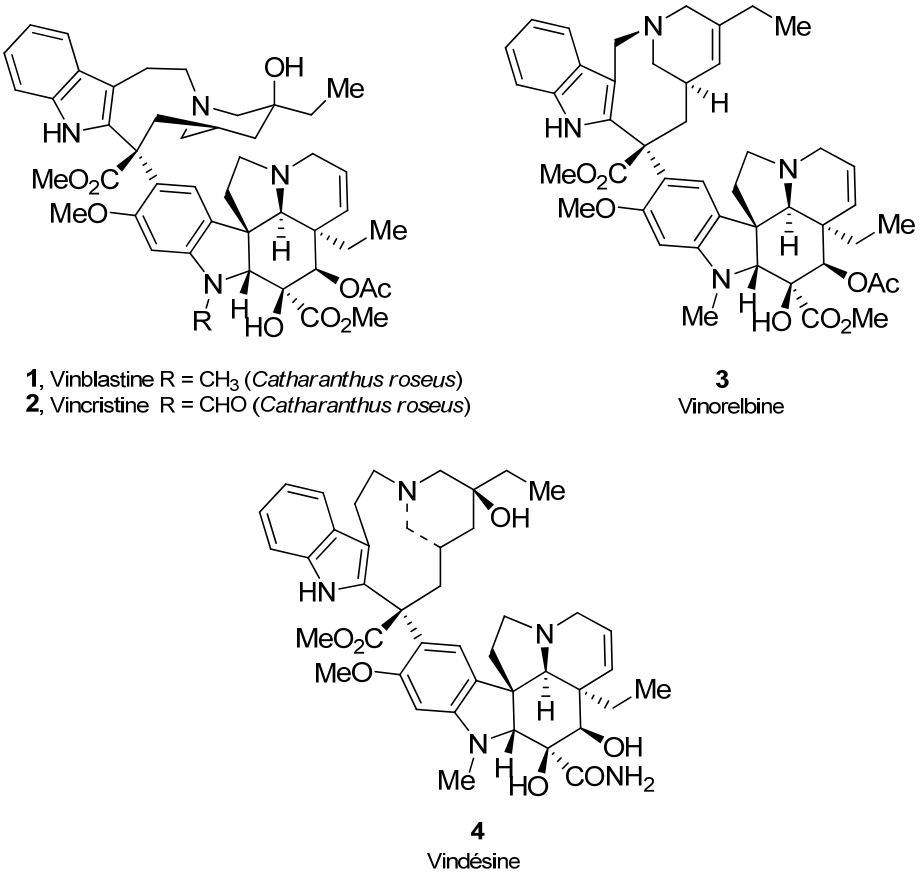
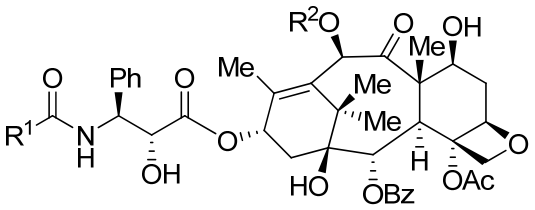


Figure 1

[4] Noble, R. L.; Beer, C. T.; Cutts, J. H. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1958**, *76*, 882-894.
[5] Johnson, I. S.; Wright, H. F.; Svoboda, G. H. *J. Lab. Clin. Med.* **1959**, *54*, 830-838.
[6] Owellen, R. J.; Hartke, C. A.; Dickerson, R. M.; Hains, F. O. *Cancer Res.* **1976**, *36*, 1499-1502.

Un autre anticancéreux bien connu, le paclitaxel[7] (Taxol®, Figure 2), composé appartenant à la famille des taxanes[8], est également actif sur la tubuline. L'intérêt de cette molécule tient d'une part à un mécanisme d'action[9] original, et d'autre part à une efficacité dans les cancers devenus chimiorésistants. En effet, une étape de la division cellulaire, ou mitose, consiste en la migration des chromosomes le long de filaments (microtubules composés de tubuline), qui disparaissent à la fin de la mitose. Le paclitaxel se fixe sur la tubuline et met fin à la division cellulaire en empêchant la désagrégration des microtubules ce qui conduit à la mort de la cellule. C'est actuellement le seul anticancéreux commercialisé ayant ce mécanisme d'action. A titre d'exemple, les ventes de paclitaxel réalisées pour l'année 2002 s'élèvent à 857 millions de dollars.

Le docetaxel (Taxotère®, Figure 2) est un analogue semi-synthétique du paclitaxel qui présente une meilleure[10] activité anticancéreuse que le produit naturel et possède de meilleures propriétés pharmacodynamiques (notamment une meilleure solubilité dans l'eau). Il est utilisé dans le traitement des cancers du sein, des poumons, de la prostate et de l'estomac. Le paclitaxel est également utilisé pour traiter les cancers du sein et des poumons mais aussi dans le cas du cancer des ovaires.



5, R^1=Ph, R^2=Ac : Paclitaxel (*Taxus brevifolia*)
6, R^1=O^{t}Bu, R^2=H : Docetaxel

Figure 2

Deux autres cibles biologiques importantes des agents anticancéreux sont les enzymes topoisomérases I et II qui interviennent dans la réplication de l'ADN. Parmi les inhibiteurs de la topoisomérase II, trois analogues semi-synthétiques de la podophyllotoxine[11] (Figure 3) (un produit naturel inhibiteur de la polymérisation de la tubuline) ont été développés par le groupe Sandoz : le teniposide (Vumon®), l'étoposide (Eposin®/Vepesid®) et une prodrogue de

[7] Wani, M. C.; Taylor, H. L.; Wall, M. E.; Coggon, P.; McPhail, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325-2327.
[8] Oberlies, N. H.; Kroll, D. J. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 129-135.
[9] Schiff, P. B.; Fant, J.; Horwitz, S. B. *Nature* **1979**, *277*, 665-667.
[10] (a) Bissery, M.-C.; Guenard, D.; Gueritte-Voegelein, F.; Lavelle, F. *Cancer Res.* **1991**, *51*, 4845-4852. (b) Ringel, I.; Horwitz, S. B. *J. Natl. Cancer Inst.* **1991**, *83*, 288-291.
[11] Podwyssotzki, V. *Arch. Exp. Pathol. Pharmakol.* **1880**, *13*, 29-52.

l'étoposide, le phosphate d'étoposide (Etopophos®). Ils sont actuellement utilisés en clinique pour le traitement des lymphomes et des cancers des poumons et des testicules.

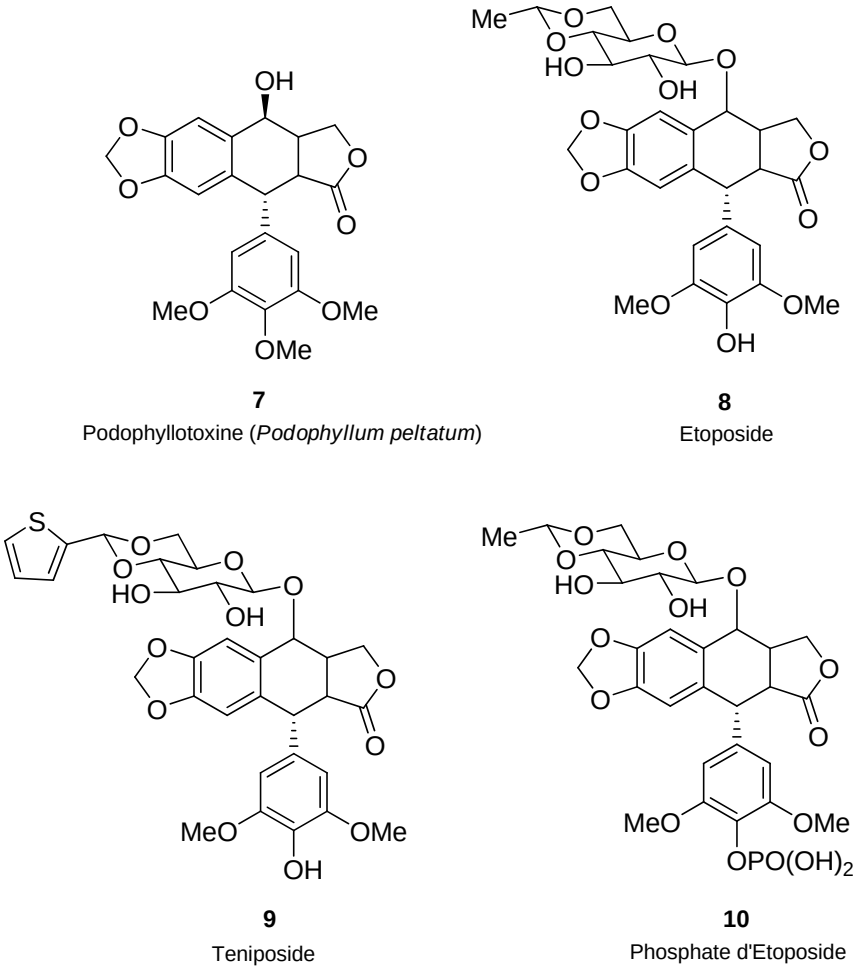


Figure 3

L'elliptinium (Celiptium®, Figure 4), un dérivé de l'ellipticine, est aussi un inhibiteur de la topoisomérase II. Ce composé est commercialisé en France pour le traitement du cancer du sein et s'utilise souvent en association avec l'étoposide.

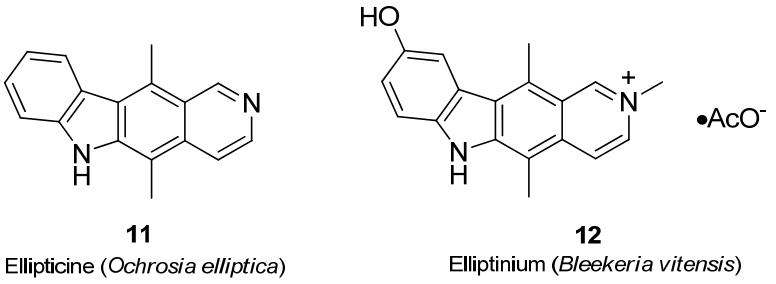
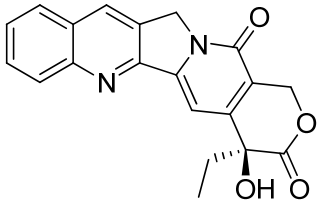
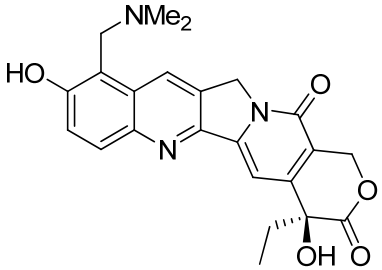


Figure 4

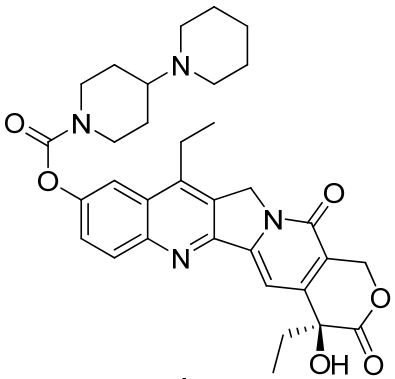
La topoisomérase I est la cible biologique des composés appartenant à la famille des camptothécines (Figure 5). La camptothécine[12] (**13**, CPT) étant trop toxique pour être utilisée en clinique, il a été nécessaire de synthétiser des analogues présentant moins d'effets indésirables. Deux d'entre eux ont reçu l'approbation de la FDA : le topotécane (**14**, Hycamptin®) et l'irinotécane (**15**, Camptosar®). Le topotécane est utilisé en clinique pour le traitement des cancers des ovaires et du poumon à petites cellules. L'irinotécane quant à lui est utilisé en clinique pour le traitement du cancer colorectal.



13
20(*S*)-camptothécine (*Camptotheca acuminata)*



14
Topotécane



15
Irinotécane

Figure 5

L'accès à de nouveaux analogues des produits naturels présentés précédemment reste toujours d'actualité. En effet, en 2008, six nouveaux analogues de la camptothécine dont huit issus de la famille des taxanes, un de la famille des vinca-alcaloïdes et un de la famille des podophyllotoxines, étaient à différents stades des tests cliniques[13].

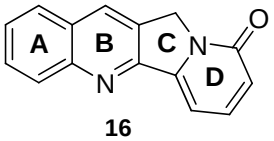
[12] Wall, M. E.; Wani, M. C.; Cook, C. E.; Palmer, K. H.; McPhail, A. T.; Sim, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3888-3890.
[13] Butler, M. S. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 475-516.

CHAPITRE I

Les camptothécines naturelles

I. Les camptothécines naturelles

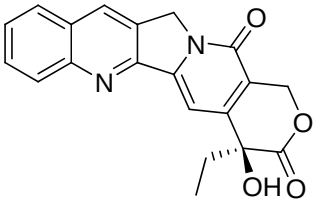
Les alcaloïdes de la famille des camptothécines sont caractérisés par une structure indolizino quinoléique conjuguée unique (**16**, Figure 6) qui leur confère une fluorescence bleue caractéristique. A ce jour, plus d'une vingtaine de camptothécines naturelles ont été isolées et présentent des propriétés biologiques intéressantes telles que antitumorales, antileucémiques, antivirales et antiparasites.



16

Figure 6

La principale représentante de cette famille, la camptothécine[12] (**13**, Figure 7), a été initialement isolée de la plante chinoise *Camptotheca acuminata*. Elle possède une puissante activité antinéoplasique contre le mélanome B16, le carcinome Ca-755, et les leucémies K1964, L1210 et P388. Elle s'est également avérée active à faible dose contre le carcinosarcome 256 de Walker et présente une cytotoxicité contre les lignées cellulaires KB, L1210 et L5178Y.



13

20(*S*)-camptothécine (*Camptotheca acuminata*)

Figure 7

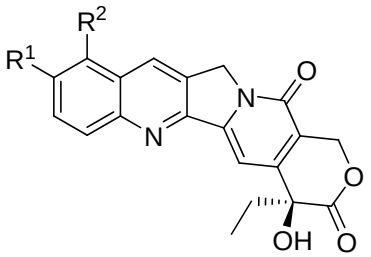
D'autres composés de cette famille ont été isolés de la même plante. Parmi ceux ayant les activités biologiques les plus intéressantes, on peut citer la 10-méthoxycamptothécine et la 10-hydroxycamptothécine[14] (Figure 8). Ces deux composés ont une bonne activité antileucémique contre la lignée L1210.

[14] Wani, M. C.; Wall, M. E. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1364-1367.

La 10-hydroxycamptothécine (**17**) est plus active que la camptothécine sur la lignée cellulaire P388 (leucémie). En Chine, elle est utilisée pour le traitement des cancers du foie et de l'estomac.

La 10-méthoxycamptothécine (**18**) est également un composé antiviral et elle s'est révélée huit fois plus active contre le virus herpès que la camptothécine elle-même.

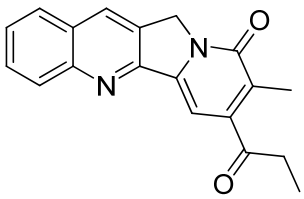
La 9-méthoxycamptothécine (**19**) quant à elle possède une activité cytotoxique significative contre le carcinome humain épidermoïde, contre les lignées cellulaires KB (ED_{50}= 1,8x10^{-4} µg/mL), P388 (ED_{50}= 9,9x10^{-5} µg/mL), A549 (ED_{50}= 3,6x10^{-5} µg/mL), HT69 (ED_{50}= 3,0x10^{-5} µg/mL) et HL60 (ED_{50}= 1,5x10^{-5} µg/mL). Ce composé a aussi une activité substantielle contre le mélanome B16 et contre les lignées cellulaires L1210 et P388.



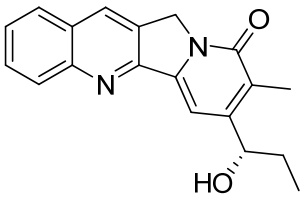
17, R^1= OH, R^2= H : 10-hydroxycamptothécine (*Camptotheca acuminata)*
18, R^1= OMe, R^2= H : 10-méthoxycamptothécine (*Camptotheca acuminata)*
19, R^1= H, R^2= OMe : 9-méthoxycamptothécine (*Camptotheca acuminata)*

Figure 8

La mappicine[15] (**20)** et la mappicine cétone (**21**, Figure 9) sont deux composés de la famille des camptothécines, isolés de *Nothapodytes foetida*, dépourvus du cycle lactone. La mappicine cétone n'a pas d'activité antitumorale ; en revanche, elle est un puissant antiviral, sélectif contre les virus HSV-1 et HSV-2 et le cytomégalovirus humain (HCMV)[16,17].



20
Mappicine cétone (*Nothapodytes foetida*)

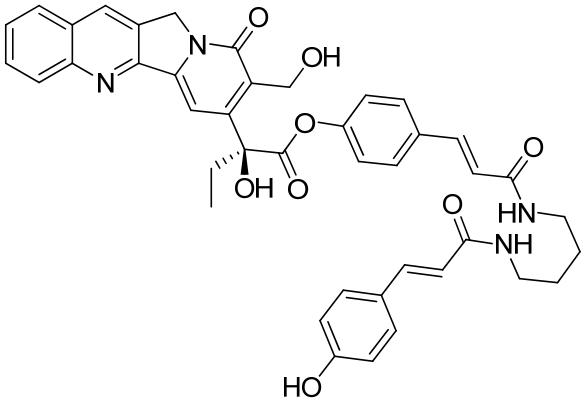


21
Mappicine (*Nothapodytes foetida*)

Figure 9

[15] Govindachari, T. R.; Ravindranath, K. R.; Viswanathan, N. *J. Chem. Soc., Perkins Trans. 1* **1974**, 1215-1218.
[16] Pendrak, I.; Barney, S.; Wittrock, R.; Lambert, D. M.; Kingsbury, W. D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2623-2625.
[17] Pendrak, I.; Wittrock, R.; Kingsbury, W. D. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2912-2915.

La foétidine[18] (**22**, Figure 10), dépourvue de cycle lactone, possède également des propriétés antivirales intéressantes avec un IC_{50}= 0,6 µg/mL contre les virus HIV et herpès. Ce composé s'est aussi avéré efficace contre la lignée cellulaire ovarienne A2780WT avec un IC_{50}= $3,4x10^{-7}$ $mol.dm^{-3}$ alors que la camptothécine, contre la même lignée cellulaire, présente un IC_{50}= $2,6x10^{-8}$ $mol.dm^{-3}$.

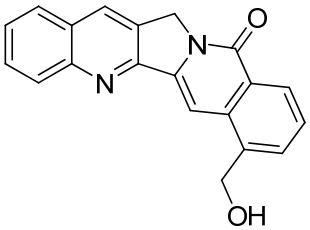


22

Foétidine (*Nothapodytes foetida*)

Figure 10

La 22-hydroxyacuminatine[19] (**23**, Figure 11), comportant un cycle aromatique à la place du motif lactone, présente aussi une activité intéressante contre les cellules P388 et KB (ED_{50}= 1,32 µg/mL et ED_{50}= 0,61 µg/mL respectivement).



23

22-hydroxyacuminatine (*Camptotheca acuminata)*

Figure 11

La première partie de ce travail de thèse, décrite dans le chapitre II, est consacrée à la préparation d'analogues de cette molécule, selon une méthodologie développée au laboratoire, ainsi qu'à leur évaluation biologique.

---

[18] Pirillo, A.; Verotta, L.; Gariboldi, P.; Torregiani, E.; Bombardelli, E. *J. Chem. Soc., Perkins Trans. 1* **1995**, 583-587.

[19] Lin, L.-Z.; Cordell, G. A. *Phytochemistry* **1989**, *28*, 1295-1297.

Dans un deuxième temps, nous avons étudié une nouvelle approche de la camptothécine basée sur une réaction de cycloaddition dipolaire intramoléculaire. Les résultats de cette étude seront présentés dans le chapitre III.

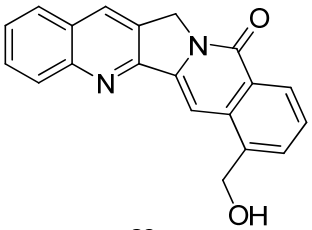
CHAPITRE II

Synthèse d'analogues de la 22-hydroxyacuminatine

II. Synthèse d'analogues de la 22-hydroxyacuminatine

II.1. La 22-hydroxyacuminatine

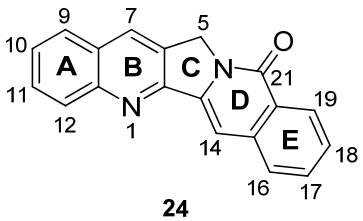
La 22-hydroxyacuminatine (**23**, Figure 12) a été isolée en 1988 par L.-Z. Lin et G.A. Cordell[19] à partir de la plante chinoise *Camptotheca acuminata* (Nyssaceae). Elle a été isolée avec un rendement extrêmement faible de 0,000006% (6 mg à partir de 100 kg de graines) et sa structure a été déterminée par des méthodes spectroscopiques.



23

Figure 12

L'unité benzo[6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-11(13*H*)-one (**24**, Figure 13) composant cet alcaloïde est aussi appelée rosettacine[20] et les analogues substitués sont classés dans la famille des aromathécines[21]. A ce jour, la 22-hydroxyacuminatine est le seul produit naturel ayant cette structure pentacyclique.



24

Figure 13

Concernant ses propriétés biologiques, la 22-hydroxyacuminatine présente une cytotoxicité *in vitro* significative contre les cellules P388 et KB avec des valeurs d'ED_{50} de 1,32 µg/mL et 0,61 µg/mL respectivement.

---

[20] Cheng, K.; Rahier, N. J.; Eisenhauer, B. M.; Gao, R.; Thomas, S. J.; Hecht, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *127*, 838-839.
[21] Pin, F.; Comesse, S.; Sanselme, M.; Daich, A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1975-1978.

En raison de la similitude structurale de la 22-hydroxyacuminatine (**23**) avec la camptothécine (**13**), dont la cytotoxicité est due à l'inhibition de la topoisomérase I, un même mécanisme d'action pouvait être envisagé. Cependant, une étude récente[22] a révélé que la 22-hydroxyacuminatine (**23**) inhibe faiblement la topoisomérase I.

II.2. Approches synthétiques

II.2.1. Synthèse de Lee

L'équipe de Lee[23] a été la première à réaliser la synthèse de la 22-hydroxyacuminatine en 2004 (Schéma 1). Les auteurs ont choisi d'élaborer le cycle C par une réaction de Heck intramoléculaire, une stratégie déjà employée par Comins et coll. lors de leur approche de la camptothécine[24]. L'acide cinnamique **25** a été fonctionnalisé en trois étapes pour fournir le composé **28**. Celui-ci a été transformé en azoture d'acyle correspondant qui, par un réarrangement de Curtius, a conduit[25] à la 5-éthoxyméthylisoquinoléin-1-one (**29**). Après *N*-alkylation par la 2-bromo-3-(bromométhyle)quinoléine[24a] (**30**), l'intermédiaire clé **31** a été engagé dans l'étape clé de couplage de Heck pour donner le composé pentacyclique **32** souhaité avec un excellent rendement de 96%. La déprotection finale a conduit au produit naturel avec un rendement de 76%. La 22-hydroxyacuminatine (**23**) a ainsi été obtenue en sept étapes avec un rendement global de 14,9%.

[22] Xiao, X.; Antony, S.; Pommier, Y.; Cushman, M. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1408-1412.
[23] Ma, Z.; Lee, D. Y. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6721-6723.
[24] (a) Comins, D. L.; Baevsky, M. F.; Hong, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10971-10972. (b) Comins, D. L.; Hong, H.; Saha, J. K.; Jianhua, G. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5120-5121. (c) Comins, D. L.; Nolan, J. M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4255-4257.
[25] F. Eloy, A. D. *Helv. Chim. Acta* **1969**, *52*, 1755-1762.

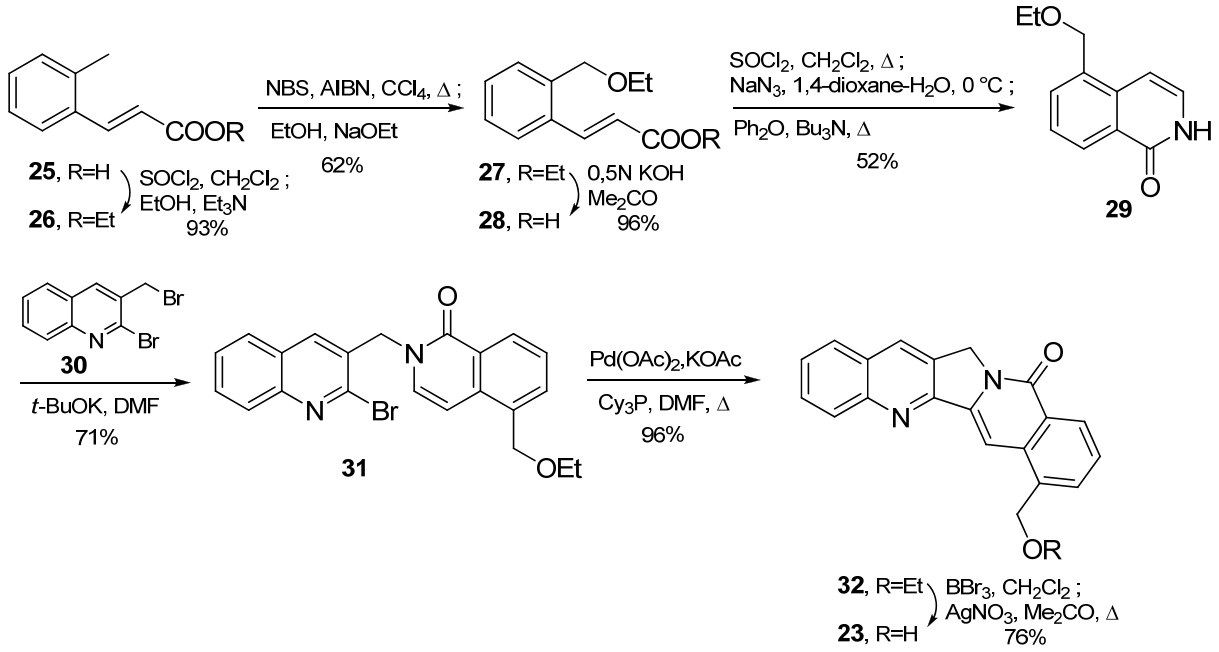


Schéma 1

II.2.2. Synthèse de Cushman

En 2006, l'équipe de Cushman[22] a synthétisé la 22-hydroxyacuminatine à partir d'un dérivé de l'acide benzoïque commercial **33** qu'ils ont transformé en bicycle **35** en deux étapes (Schéma 2). Celui-ci a été fonctionnalisé en effectuant la réaction de Rosenmund-von Braun[26] avec du cyanure de cuivre suivi d'une bromation radicalaire pour donner la bromolactone **37**. L'étape clé a ensuite pu être réalisée avec le sel d'hydrobromate de l'amine tricyclique **38** (préparée en quatre étapes[27] avec un rendement de 55%) pour conduire après déshydratation au pentacycle **39** avec un rendement très faible de 18% ce qui constitue le point faible de la synthèse. Une séquence réduction–hydrolyse–réduction termine la synthèse du produit naturel. Pour résumer, la synthèse a été réalisée en huit étapes avec un faible rendement de 7,4%.

En tenant compte des quatre étapes nécessaires à la préparation de l'amine tricyclique **38**, cette synthèse nécessite douze étapes. Bien que l'introduction des cycles A et B de la molécule finale ait lieu en fin de synthèse, elle reste difficilement applicable à la synthèse d'analogues de l'alcaloïde naturel. En effet, la préparation de dérivés de la molécule **38** est

[26] Ellis, G. P.; Romney-Alexander, T. M. *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 779-794.
[27] Zalkow, L. H.; Nabors, J. B.; French, K.; Bisarya, S. C. *J. Chem. Soc.* **1971**, 3551-3554.

décrite[27] avec des rendements beaucoup plus faibles que ceux conduisant au précurseur du produit naturel.

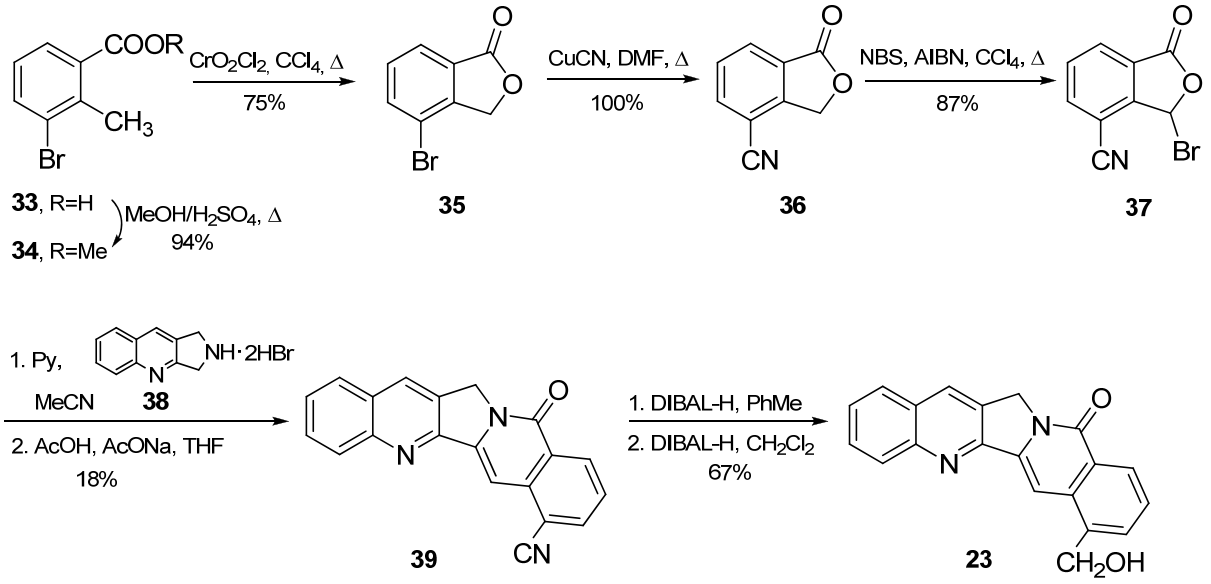


Schéma 2

II.2.3. Synthèse de Yao

Une approche utilisant la réaction de Povarov comme étape clé a été développée par Yao[28] en 2007 (Schéma 3). Le 2,6-dicyanotoluène (**40**), utilisé comme produit de départ, a été condensé sur l'oxalate de diéthyle en présence de *tert*-butylate de potassium pour conduire, après hydrolyse en milieu basique, à l'acide correspondant **41**. Celui-ci a été converti en l'intermédiaire clé **46** en quatre étapes comprenant une estérification, une *N*-propargylation, une hydrolyse en milieu basique et une amidation. La réaction de Povarov intramoléculaire en présence de bis(triphenyl)oxodiphosphonium trifluorométhanesulfonate[29] (préparé *in situ)* a ensuite pu être réalisée, conduisant au composé **39**, précédemment décrit dans la synthèse de Cushman[22].

Les auteurs ont donc réalisé une synthèse formelle de la 22-hydroxyacuminatine avec un rendement global, pour la préparation du précurseur **39**, de 31% en six étapes. Cette synthèse s'avère à la fois efficace et applicable[29c] à des substrats fonctionnalisés sur le noyau

[28] Zhou, H.-B.; Liu, G.-S.; Yao, Z.-J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6270-6272.
[29] (a) Ritter, K. *Synthesis* **1989**, 218-221. (b) Yokokawa, F.; Hamada, Y.; Shioiri, T. *Synlett* **1992**, *1992*, 153-155. (c) Zhou, H.-B.; Liu, G.-S.; Yao, Z.-J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2003-2006.

aromatique de l'aniline, ce qui la rend extrapolable à la synthèse d'analogues de la 22-hydroxyacuminatine substitués sur le cycle A.

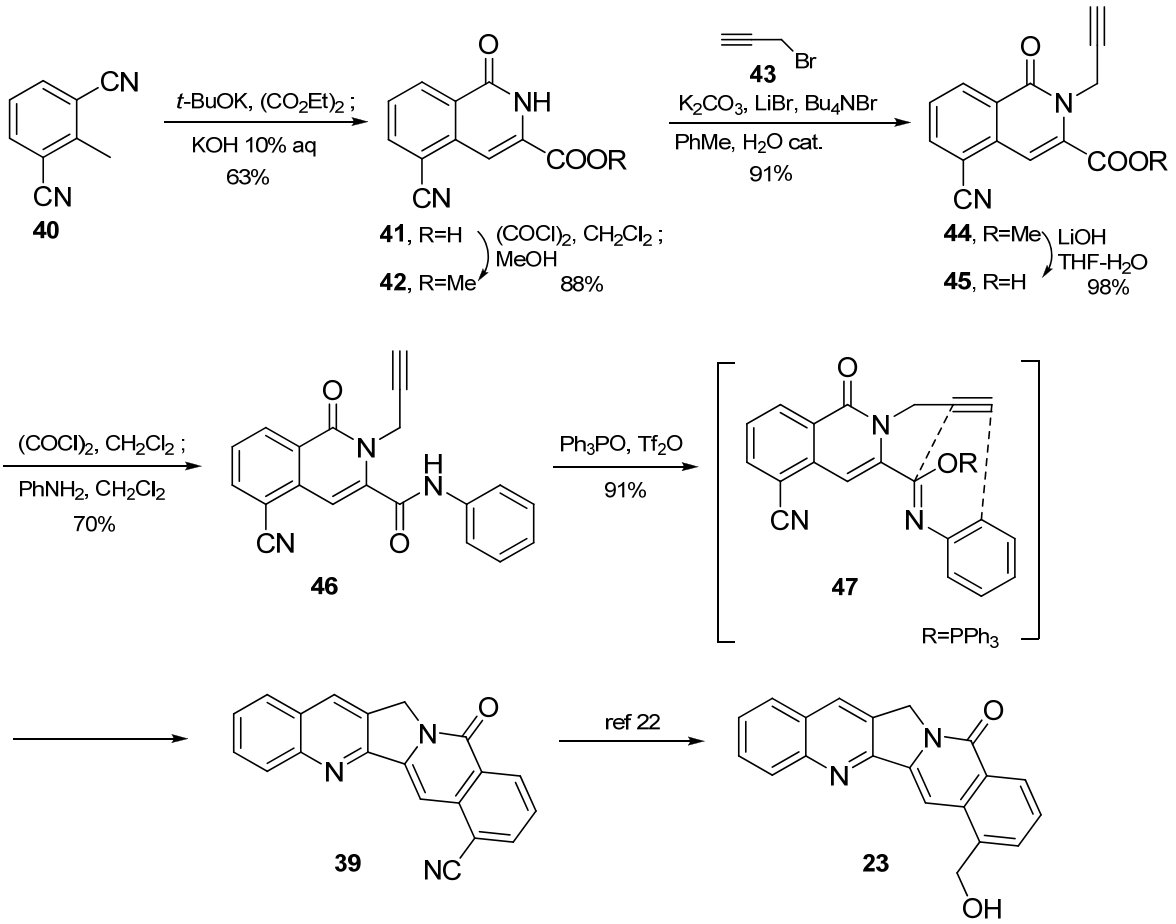


Schéma 3

II.3. Approche de la 22-hydroxyacuminatine développée par le laboratoire

Récemment, notre laboratoire s'est également intéressé à la synthèse totale de la 22-hydroxyacuminatine[30] (**23**). L'approche, décrite dans le Schéma 4, fait intervenir une réaction de cyclisation réalisée sur l'intermédiaire **51**, facilement obtenu à partir de l'hydroxypyridone[31] (**48**), après triflation et couplage de Heck.

[30] Babjak, M.; Kanazawa, A.; Anderson, R. J.; Greene, A. E. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 407-409.
[31](a) Sheehan, S. M.; Padwa, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 438-439. (b) Padwa, A.; Sheehan, S. M.; Straub, C. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8648-8659.

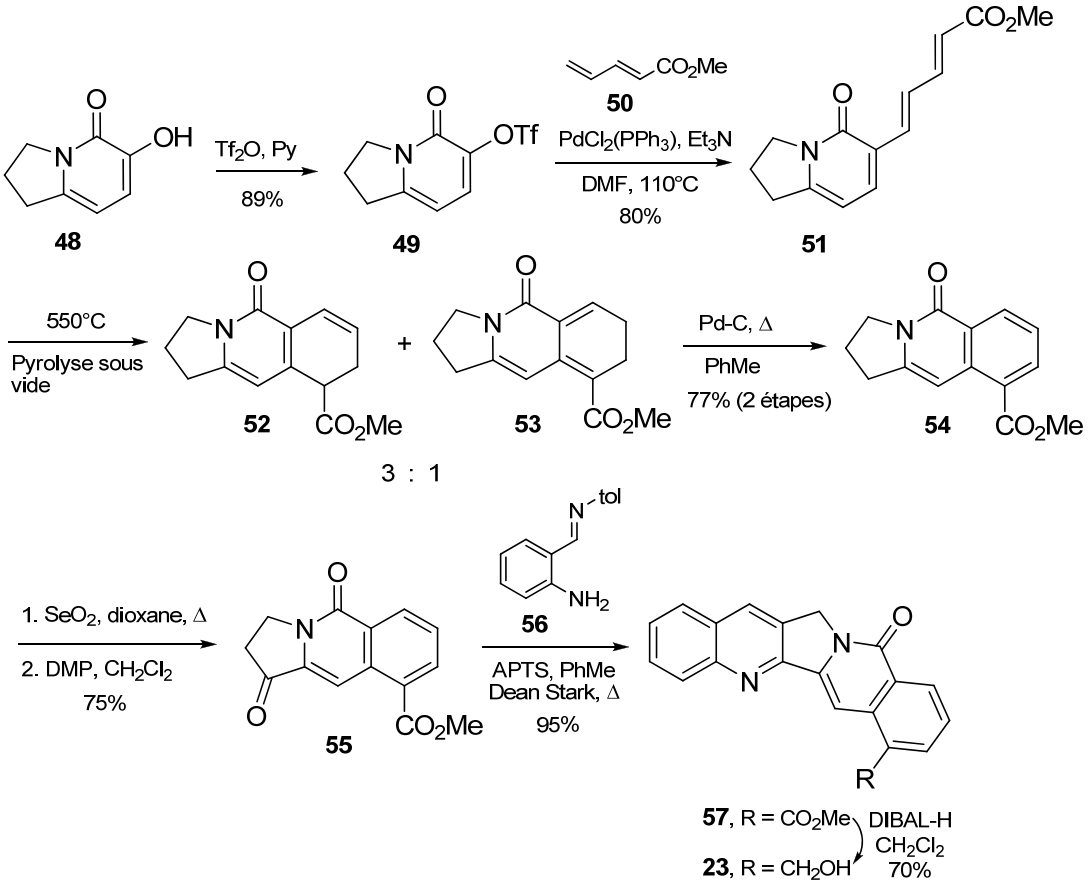


Schéma 4

Pour l'étape de cyclisation, plusieurs conditions ont été testées sans succès : les conditions thermiques classiques (de 130 °C à 400 °C), photochimiques (irradiation avec une lampe à mercure haute pression), radicalaires (120 °C, PhSSPh, AIBN) ou encore l'ajout de $BF_3{\cdot}Et_2O$. Finalement, en appliquant des conditions de pyrolyse sous vide à 550 °C (FVP : Flash Vaccuum Pyrolysis) la cyclisation a eu lieu, conduisant à un mélange de cyclohexadiènes **52** et **53**, ainsi qu'à des traces du produit aromatisé **54**.

Bien que la pyrolyse sous vide soit assez peu utilisée, les applications synthétiques sont nombreuses[32]. Elle consiste à sublimer le substrat sous pression réduite puis à le chauffer à une température très élevée pendant un temps très court, de façon à limiter les éventuelles réactions secondaires.

Le mélange obtenu après pyrolyse a ensuite été soumis aux conditions de déshydrogénation en présence de palladium sur charbon pour conduire au tricycle **54** souhaité avec un rendement de 77% sur deux étapes. Celui-ci a alors été transformé en cétone **55** par hydroxylation avec le dioxyde de sélénium, puis l'alcool formé a été oxydé par le périodinane

[32] (a) McNab, H. *Aldrichimica Acta* **2004**, *37*, 19-26. (b) McNab, H. *Contemp. Org. Synth.* **1996**, 373-396.

de Dess-Martin. La condensation de Friedländer entre la cétone **55** et l'iminoamine **56** dans les conditions classiques a conduit de façon efficace au pentacycle **57** avec un excellent rendement de 95%. Celui-ci a alors été réduit en présence d'un excès de DIBAL-H pour donner la molécule cible **23** avec un rendement de 70%.

Pour conclure, cette synthèse a été effectuée en douze étapes avec un rendement de 13,3% (quatre étapes sont nécessaires à la préparation du substrat de départ **48**, avec un rendement de 60,5%).

Le principal avantage de l'approche développée au laboratoire est sa souplesse vis-à-vis de la préparation des analogues du produit naturel car l'utilisation de la condensation de Friedländer, en fin de synthèse, permet d'envisager de façon aisée l'introduction des substituants sur la partie quinoléinique.

II.4. Synthèse d'analogues de la 22-hydroxyacuminatine

II.4.1. Résultats et discussion

Au cours de cette thèse, nous souhaitions tirer profit de la souplesse de l'approche décrite précédemment et ainsi envisager la préparation de différents dérivés de la 22-hydroxyacuminatine (**23**) pour ensuite évaluer leur propriétés biologiques.

Pour y parvenir il était nécessaire de réaliser la synthèse de la cétone **55** sur une échelle plus importante. A cette occasion, nous avons effectué quelques changements permettant d'améliorer certaines étapes.

En ce qui concerne l'obtention du substrat de départ **48**, nous avons initialement suivi le protocole expérimental décrit par Padwa et coll.[31] (Schéma 5). Tout d'abord, l'acide 2-phénylsulfonyle acétique (**58**) a été transformé en imide **60**, puis celui-ci a été placé dans les conditions de transfert de diazo en présence d'azoture de *p*-acétamidobenzènesulfonyle (**61**) (*p*-ABSA) pour conduire au diazoimide **62**. Ensuite, une cycloaddition catalysée par l'acétate de rhodium en présence d'acrylate de méthyle a permis l'obtention de l'hydroxypyridone **64** avec un bon rendement de 86%. Après une étape de décarboéthoxylation en présence d'HBr à chaud, le composé souhaité **48** a été obtenu avec un rendement de 91%.

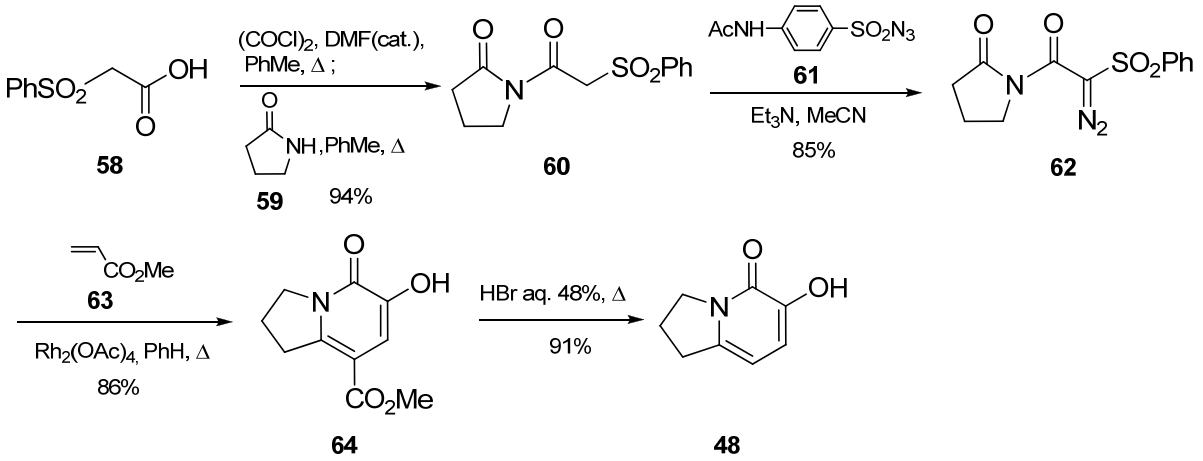


Schéma 5

Etant donné la forte toxicité du benzène, nous avons voulu éviter son emploi lors de l'étape de cycloaddition. Une chute de rendement a été observée lors de l'utilisation du toluène tandis que le 1,2-dichloroéthane a permis d'obtenir un rendement avoisinant celui décrit pour le benzène (81% au lieu de 86%), offrant ainsi un bon compromis toxicité/rendement.

Nous avons ensuite voulu vérifier si l'étape de cyclisation du diène **51** était réalisable pour des quantités supérieures à 1 mmol (quantité utilisée lors de la synthèse du produit naturel **23**) (Schéma 4). Cependant, nous avons remarqué que le rendement de la cyclisation baisse de façon considérable lorsque les quantités de diène engagées sont trop importantes.

Pour l'obtention de la cétone **55**, nous avons été confrontés aux problèmes de non-reproductibilité des résultats selon la qualité et la provenance commerciale du dioxyde de sélénium (Schéma 6). Il nous fallait donc rechercher d'autres conditions pour cette étape d'oxydation. Plusieurs méthodes (IBX[33], $CrCO_6$-*tert*-C_4H_9OOH[34], $Rh_2(cap)_4$-*tert*-C_4H_9OOH[35] et NaHMDS-O_2-$P(OC_2H_5)_3$[36]) avaient déjà été testées, sans succès, lors de la synthèse du produit naturel **23**. Une méthode qui nous a paru intéressante est l'oxydation aérobie en présence du *N*-hydroxyphtalimide (**65**) (NHPI) et du chlorure de cuivre[37]. En effet, cette méthode simple et efficace permet l'oxydation d'alkylbenzènes en composés carbonylés, les amides en imides ou les alcools en aldéhydes ou cétones. Appliqué à notre cas, de façon satisfaisante, nous avons obtenu très proprement la cétone **55** directement à partir du tricycle **54**, avec un rendement de 75%.

[33] Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Baran, P. S.; Zhong, Y. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245-2258.
[34] Pearson, A. J.; Chen, Y.-S.; Hsu, S.-Y.; Ray, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1235-1238.
[35] Catino, A. J.; Forslund, R. E.; Doyle, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13622-13623.
[36] Shen, W.; Coburn, C. A.; Bornmann, W. G.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 611-617.
[37] Ishii, Y.; Sakaguchi, S.; Iwahama, T. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 393-427.

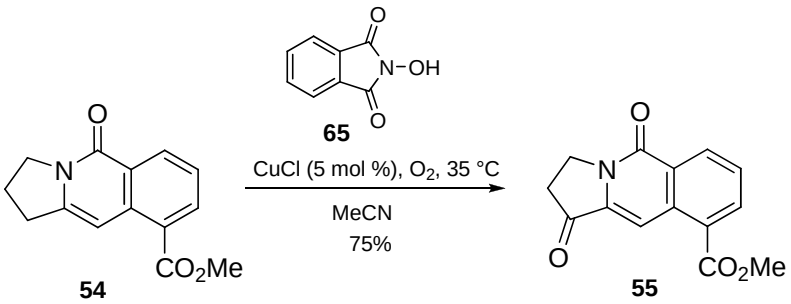


Schéma 6

Synthèse des *o*-aminoimines substituées :

Afin de réaliser l'étape de condensation de Friedländer et d'introduire le motif quinoléinique souhaité, nous avons préparé différents *o*-aminobenzaldéhydes masqués sous forme d'imines **69a-d**.

A partir de nitrobenzaldéhydes **66a-d** commercialement disponibles, nous avons tout d'abord obtenu les imines correspondantes **68a-d** par traitement avec la *p*-toluidine. Ces produits formés de façon quantitative ont alors été soumis à une étape de réduction en présence de sulfure de sodium, pour conduire aux aminoimines **69a-d** correspondantes (Schéma 7).

Le choix des substituants présents sur les nitrobenzaldéhydes de départ a été guidé par leur disponibilité commerciale. Ainsi, à partir du 3,4-(méthylènedioxy)-benzaldéhyde (**66a**), du 4-diméthylamino-2-nitrobenzaldéhyde (**66b**), du 5-chloro-2-nitrobenzaldéhyde (**66c**) et du 6-nitroveraldéhyde (**66d**), nous avons obtenu les dérivés imines correspondants **68a-d** avec de bons rendements.

La réduction de la fonction nitro a été réalisée[38] avec le sulfure de sodium pour conduire aux quatre aminoimines substituées **69a**, **69b, 69c, 69d** avec des rendements compris entre 61 et 69%.

[38] Porter, H. K. *Org. React.* **1973**, *20*, 455-481.

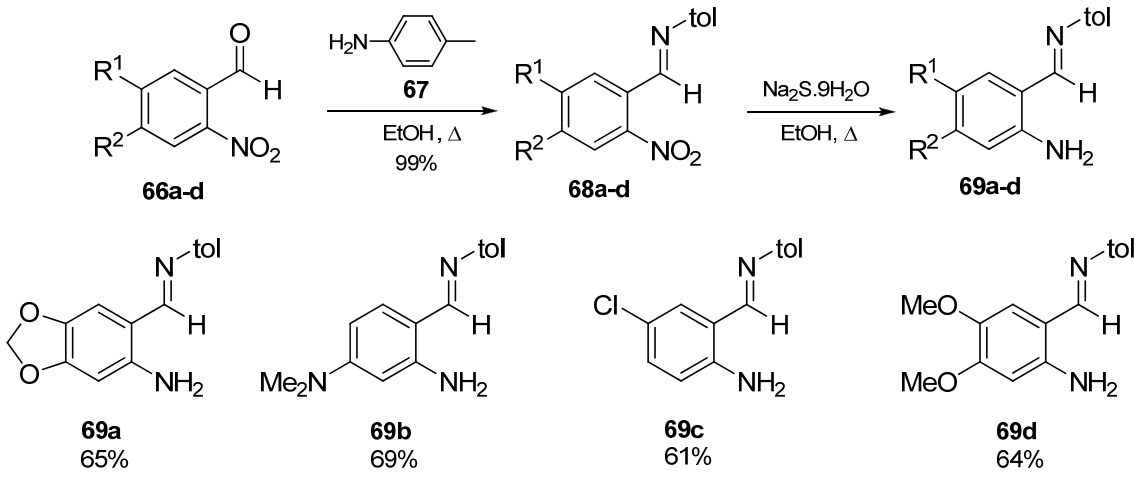


Schéma 7

Synthèse des *o*-aminocétones substituées :

Afin de synthétiser des analogues de la 22-hydroxyacuminatine substitués à la fois sur les cycles A et B, il a été nécessaire de préparer des *o*-aminocétones substituées. Celles-ci ont été préparées par ortho-acylation[39] d'anilines en utilisant des nitriles en présence d'acides de Lewis tels que $AlCl_3$, $GaCl_3$ ou $TiCl_4$ selon les cas.

Par application de cette méthodologie, sept composés **70a-g** ont pu être synthétisés avec des rendements compris entre 45 et 81% (voir Schéma 8).

[39] (a) Sugasawa, T.; Adachi, M.; Sasakura, K.; Kitagawa, A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 578-586. (b) Douglas, A. W.; Abramson, N. L.; Houpis, I. N.; Karady, S.; Molina, A.; Xavier, L. C.; Yasuda, N. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6807-6810. (c) Houpis, I. N.; Molina, A.; Douglas, A. W.; Xavier, L.; Lynch, J.; Volante, R. P.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6811-6814.

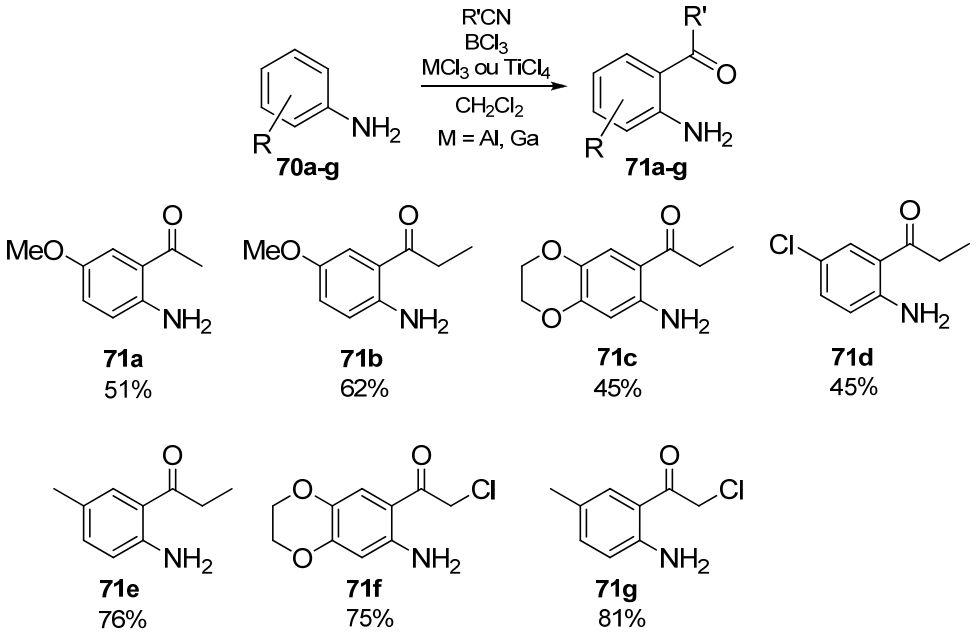


Schéma 8

Condensation de Friedländer et réduction :

La condensation de Friedländer entre la cétone tricyclique **55** et les *o*-aminocétones/*o*-aminoimines **69a-d/71a-g** synthétisées précédemment a été effectuée dans les conditions classiques, en présence de quantités catalytiques d'acide *p*-toluène sulfonique au reflux du toluène. Les composés pentacycliques **72a-k** ont ainsi été obtenus avec des rendements variant entre 4% et 93%. Initialement, nous avions envisagé la réduction par le DIBAL-H de tous les esters obtenus, cependant en raison des problèmes de solubilité, seuls les composés **72b**, **72d**, **72e** et **72f** ont pu être réduits (voir Schéma 9).

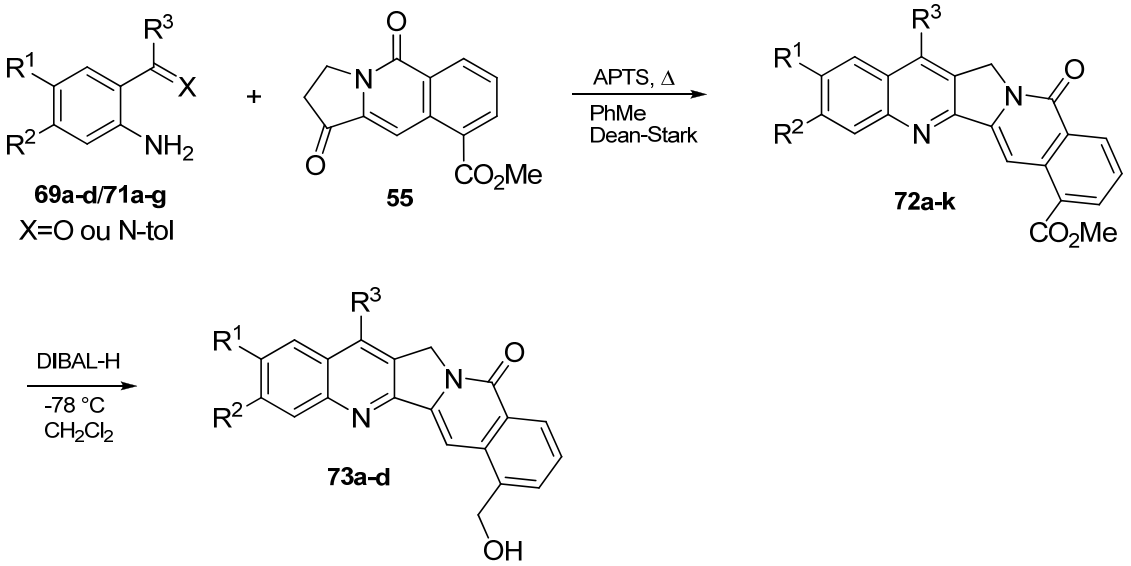


Schéma 9

Tous les composés obtenus sont représentés sur la Figure 14.

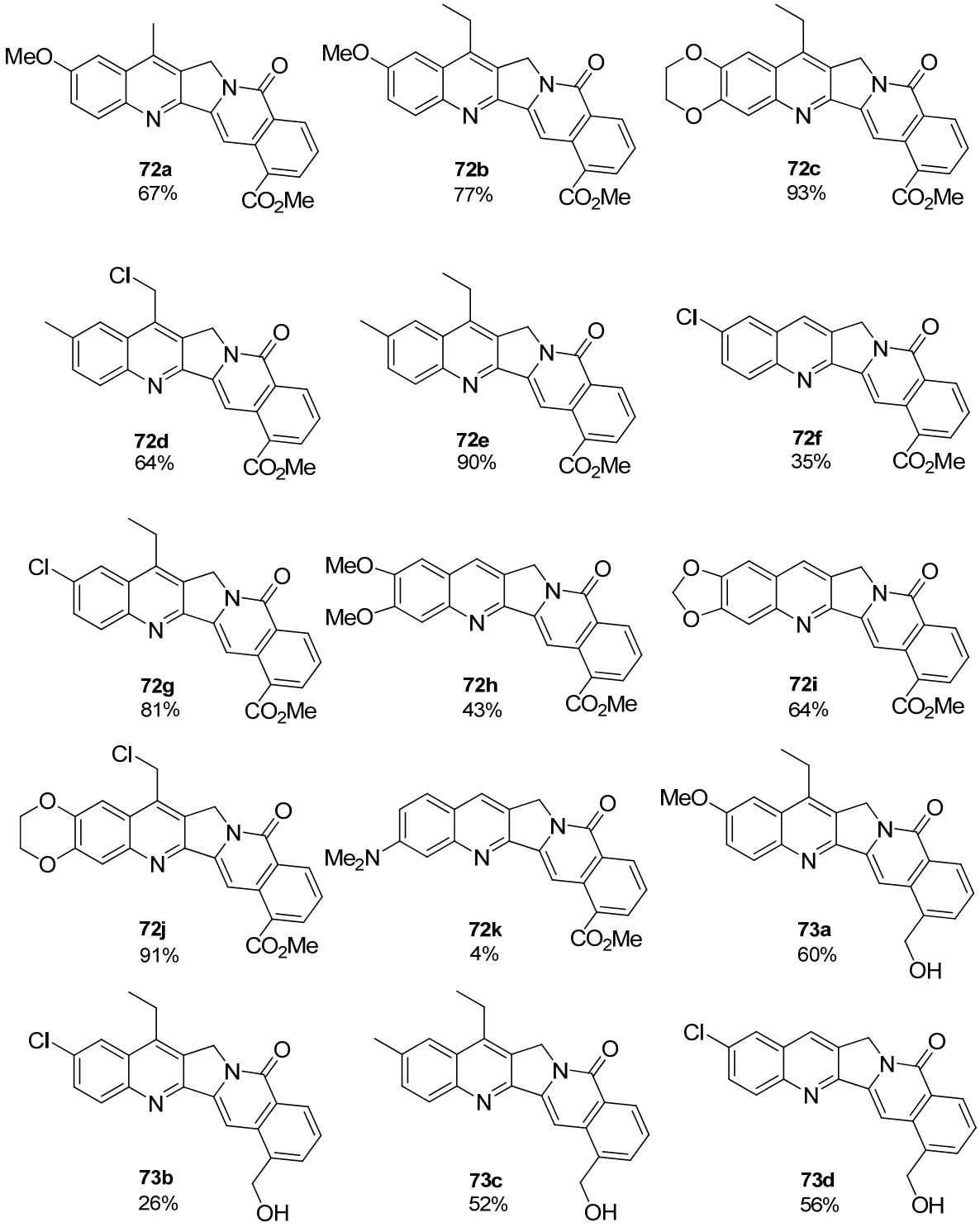

MeO
N
N
O
CO2Me
72a
67%
MeO
N
N
O
CO2Me
72b
77%
O
O
N
N
O
CO2Me
72c
93%
Cl
N
N
O
CO2Me
72d
64%
N
N
O
CO2Me
72e
90%
Cl
N
N
O
CO2Me
72f
35%
Cl
N
N
O
CO2Me
72g
81%
MeO
MeO
N
N
O
CO2Me
72h
43%
O
O
N
N
O
CO2Me
72i
64%
Cl
O
O
N
N
O
CO2Me
72j
91%
Me2N
N
N
O
CO2Me
72k
4%
MeO
N
N
O
OH
73a
60%
Cl
N
N
O
OH
73b
26%
N
N
O
OH
73c
52%
Cl
N
N
O
OH
73d
56%

Figure 14

II.4.2. Tests biologiques

Nous avons évalué la capacité d'inhibition vis-à-vis de la topoisomérase I de la plupart des composés obtenus précédemment, ainsi que leur cytotoxicité envers trois lignées cellulaires cancéreuses humaines. Certains analogues n'ont pas été évalué en raison de problèmes de solubilité dans le DMSO.

- *Tests sur la topoisomérase I :*

Bien que la 22-hydroxyacuminatine elle-même ne soit pas inhibitrice de la topoisomérase I[22], nous avons malgré tout souhaité tester l'activité des analogues synthétisés. En effet, ces derniers peuvent être considérés comme des dérivés non lactoniques de la camptothécine, et plusieurs analogues[40] de la camptothécine possédant également un cycle E non lactonique se sont révélés avoir une activité inhibitrice vis-à-vis de l'enzyme.

Les tests ont été réalisés en utilisant la méthode de déroulement de l'ADN surenroulé (voir partie expérimentale pour plus de détails).

Seuls les composés **72g**, **73b** et **57** ont montré une activité inhibitrice vis-à-vis de la topoisomérase I. Cependant cette activité demeure nettement inférieure à celle de la camptothécine (utilisée comme référence positive lors de ces tests).

- *Cytotoxicité :*

Les activités antiprolifératrices des analogues synthétisés vis-à-vis de trois lignées cellulaires cancéreuses humaines : Mia Paca (cancer du pancréas), DU145 (cancer de la prostate) et HT29 (cancer colorectal) ont été comparées avec celles de la 22-hydroxyacumatine (**23**) et du SN-38 (**79**) (métabolite actif de l'irinotécane).

Comme le montre le Tableau 1, aucun effet sur la prolifération cellulaire de la lignée cellulaire HT29 n'a pu être observé.

Seuls les composés **73a** et **73b** ont montré une faible activité sur la lignée cellulaire DU145. Néanmoins, la plupart des composés testés sont actifs sur la lignée cellulaire Mia PaCa avec des IC_{50} compris entre 0,81 et 1,99 M.

En série ester, l'introduction de substituants sur le noyau quinoléine ne semble pas être bénéfique du point de vue de l'activité. En série hydroxyméthyle, la présence de ces substituants n'a qu'une influence négligeable.

---

[40] Hautefaye, P.; Cimetière, B.; Pierré, A.; Léonce, S.; Hickman, J.; Laine, W.; Bailly, C.; Lavielle, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2731-2735.

Composé	DU145 IC_{50}[a] (μM)	Mia PaCa IC_{50}[a] (μM)	HT29 IC_{50}[a] (μM)
57	Na[b]	1,01	Na
73d	Na	1,70	Na
72a	Na	1,99	Na
72b	Na	Na	Na
72c	Na	1,40	Na
72e	Na	1,81	Na
72d	Na	1,35	Na
72g	Na	1,50	Na
23	Na	1,01	Na
73a	1,81	0,81	Na
73c	Na	1,14	Na
73b	1,69	0,81	Na
SN-38	0,004	0,006	0,012

[a] Concentration nécessaire pour que 50% de la croissance cellulaire soit inhibée après 96 h d'incubation.

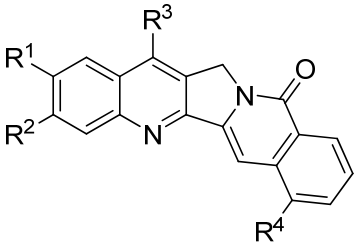
[b] Non actif à une concentration allant jusqu'à 2 μM.

Tableau 1

Il est à noter que tous les composés testés ont une faible solubilité dans le DMSO. En effet, les concentrations utilisées dans les deux études biologiques ont été limitées par la concentration finale en DMSO dans les mélanges tests (4% ou 5%). Dans certains cas l'activité n'a pas pu être quantifiée.

II.5. Conclusion

Dans la première partie de ce travail de thèse nous avons pu améliorer certaines étapes (notamment l'oxydation) de la synthèse de la 22-hydroxyacuminatine mise au point par le laboratoire. Ces modifications nous ont permis de synthétiser la cétone tricyclique **55** en quantité plus importante. La préparation d'*o*-aminocétones et *o*-aminoimines substituées, nécessaires à l'introduction de substituants sur les cycles A et B de la 22-hydroxyacuminatine, a pu être réalisée. Après condensation de Friedländer, les premiers analogues de cette molécule naturelle ont ainsi été obtenus (Figure 15).



$R^4 = CO_2Me$ ou CH_2OH

Figure 15

Par la suite, ces analogues ont fait l'objet de tests biologiques sur la topoisomérase I ainsi que sur trois lignées cellulaires cancéreuses humaines. Trois d'entre eux se sont révélés être faiblement actifs vis-à-vis de la topoisomérase I, bien que leur activité soit largement inférieure à celle de la camptothécine. La plupart des analogues sont actifs contre la lignée cellulaire Mia PaCa ($0,81 < IC_{50} < 1,99$ M) et seulement deux d'entre eux présentent une faible activité contre la lignée cellulaire DU145. Enfin aucun des composés testés n'est actif contre la lignée cellulaire HT29.

Experimental section

III. Experimental section

Reactions were performed using oven dried glassware under an atmosphere of dry argon. They were monitored by thin layer chromatography (TLC) using commercial aluminium-backed silica gel plates (Merck, Kiesegel 60 PF_{254}). TLC spots were viewed under UV light at 254 nm and by heating the plate after treatment with a staining agent ($KMnO_4$, phosphomolybdic acid).

Unless otherwise stated, all reagent-grade chemicals and solvents were purchased from commercial suppliers.

Solvents and reagents :

- THF was refluxed over sodium/benzophenone and then distilled.
- Dichloromethane, acetonitrile, methanol and DMF were refluxed over CaH_2 and then distilled. They were stored over 4 Å molecular sieves.
- Triethylamine and diisopropylamine were refluxed over CaH_2 and then distilled. They were stored over KOH.
- Oxalyl chloride was distilled just before being used.

Chromatography purifications:

Column chromatographies were performed with Merck Silica Gel 60 (40-60 µm).

Infrared spectra (IR):

Infrared spectra of oils were obtained on neat films between sodium chloride discs using a Nicolet Impact 400 Fourier transform infrared spectrometer. IR spectra of solids were obtained with a Nicolet 'Magna 550' spectrometer using an ATR (Attenuated Total Reflexion) module.

Melting points (mp) :

Melting points were obtained on a Büchi B-545 apparatus and are uncorrected.

NMR spectra :

NMR spectra were recorded on a Brüker Avance 300 or Brüker Avance III 400 spectrometer. Chemical shifts (δ) are given in ppm (parts per million) using tetramethylsilane

as external reference in $CDCl_3$. Coupling constants *J* are given in Hertz. Multiplicities are indicated as follows : s (singlet), br. s (broad singlet), d (doublet), t (triplet), dd (doublet of doublet), dt (doublet of triplet), m (multiplet) and ABq (AB system, quadruplet).

Mass spectra :

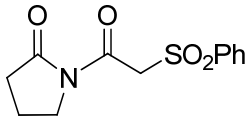
Low resolution mass spectra were recorded on a Brücker Esquire 3000+ or a ThermoFinnigan PolarisQ ion-trap spectrometer by the mass spectrometry service at the Département de Chimie Moléculaire de Grenoble.

High resolution mass spectra (HRMS) were recorded on a Thermoquest Orbitrap spectrometer at the LCOSB, UMR 7613, Université Pierre et Marie Curie, Paris.

Elemental analysis:

Elemental analysis were performed by the Service de Micro-Analyses, Département de Chimie Moléculaire, Grenoble.

1-(2-(Phenylsulfonyl)acetyl)pyrrolidin-2-one (60)



Oxalyl chloride (40 mL, 458.5 mmol) and DMF (60 µL) were added to a solution of 2-(phenylsulfonyl)acetic acid (30.12 g, 150 mmol) in toluene (130 mL). The resulting mixture was stirred at 20 °C for 2 h and then concentrated under reduced pressure. Toluene (80 mL) and 2-pyrrolidinone (24 mL, 316 mmol) were added and the mixture was heated at 70 °C for 8 h. After extraction with dichloromethane the organic layer was washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography (dichloromethane/ether, 80/20) to give compound **60** (37.8 g, 94%) as a white solid.

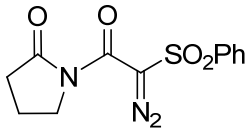
mp 99−100 °C.

IR (cm^{-1}) υ: 1737, 1695, 1332.

^{1}H NMR (300 MHz) δ 2.02 (m, 2H), 2.58 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 3.82 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 4.25 (s, 2H), 7.20−7.31 (m, 3H), 7.42−7.45 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz) δ 16.1, 32.6, 45.1, 60.1, 127.8, 128.6, 133.6, 138.8, 161.0, 175.0.

1-(2-(Phenylsulfonyl)diazoacetyl)-pyrrolidin-2-one (62)



Triethylamine (6.7 mL, 48 mmol) was added to a solution of imide **60** (5.3 g, 20 mmol) in acetonitrile (20 mL) at 0 °C. The resulting slurry was stirred at 0 °C for 20 min after which 4-acetamidobenzenesulfonyl azide (5.7 g, 24 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at 20 °C for 14 h and then concentrated under reduced pressure. Dichloromethane (160 mL) was added and the solids were filtered and rinsed with the same solvent. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the crude product was purified by silica gel column chromatography (dichloromethane/ethyl acetate, 80/20) to give diazo compound **62** (5 g, 85%) as a yellow solid.

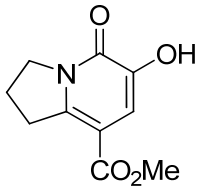
mp 124−125°C.

IR (cm^{-1}) υ: 2128, 1740, 1655.

^{1}H NMR (300 MHz) δ 2.03 (m, 2H), 2.54 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 3.73 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 7.51−7.62 (m, 3H), 8.04−8.07 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz) δ 17.7, 32.7, 46.2, 128.2, 129.0, 133.9, 141.5, 157.6, 174.2.

Methyl 6-hydroxy-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizine-8-carboxylate (64)



A mixture of diazo compound **62** (10.63 g, 36.28 mmol) and $Rh_2(OAc)_4$ (50 mg, 0.23 mmol) was dried under high vacuum for 1 h. Dry 1,2-dichloroethane (250 mL) and methyl acrylate (15.3 mL, 173 mmol) were added and the mixture was refluxed for 1.5 h. After being allowed to cool, the reaction mixture was filtered through Celite and the solids were rinsed with dichloromethane. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the resulting solid was recrystallized from ethyl acetate containing a few drops of methanol to provide compound **64** (6.2 g, 81%) as a white solid.

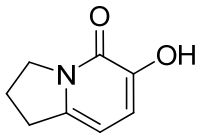
mp 194−195 °C.

IR (cm^{-1}) υ: 1713, 1640, 1609, 1216.

^{1}H NMR (300 MHz) δ 2.22−2.30 (m, 2H), 3.48 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz), 3.85 (s, 3H), 4.21 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 6.40 (br. s, 1H), 7.37 (s, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz) 21.4, 32.7, 49.1, 51.8, 105.7, 115.0, 143.7, 146.9, 165.3.

6-Hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-indolizin-5-one (48)



A mixture of pyridone **64** (2.78 g, 13.3 mmol) and bromhydric acid 48 % (30 mL, 265 mmol) was heated at 160 °C for 12 h. After concentration under reduced pressure, the crude product was diluted with chloroform/ethanol 9.7/0.3 and washed with water. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and evaporated under reduced pressure to provide compound **48** (1.89 g, 94%) as a white solid, which was used without further purification in the next step.

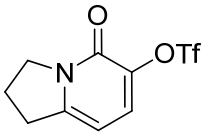
mp 168−169 °C.

IR (cm^{-1}) υ: 3400, 1643, 1584.

^{1}H NMR (300 MHz) δ 2.19−2.28 (m, 2H), 3.03 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 4.18 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 6.08 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 6.83 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz).

^{13}C NMR (75 MHz) δ 22.3, 30.6, 48.6, 101.1, 115.6, 139.1, 144.6, 157.3.

5-Oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-6-yl trifluoromethanesulfonate (49)



Pyridine (2.58 mL, 34.2 mmol) and triflic anhydride (3.75 mL, 22.2 mmol) were added to a solution of hydroxypyridone **48** (2.59 g, 17.1 mmol) in dichloromethane (45 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 4 h. After being concentrated under reduced pressure, the crude product was diluted with chloroform and washed with dilute HCl solution. The organic layer was washed with brine and dried over anhydrous Na_2SO_4. After evaporation of the solvent, the crude product was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate/pentane, 80/20) to give compound **49** (4.72 g, 88%) as a white solid.

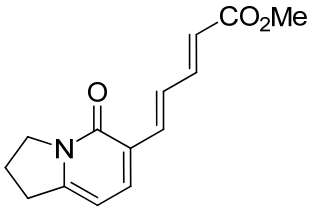
mp 101–102 °C.

IR (cm^{-1}) υ: 1665, 1597, 1551, 1415, 1200, 1127.

^{1}H NMR (300 MHz) δ 2.19−2.28 (m, 2H), 3.03 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 4.18 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 6.08 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.34 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz).

^{13}C NMR (75 MHz) δ 21.7, 31.7, 49.5, 98.5, 116.4, 120.7, 131.0, 137.7, 151.3, 155.7.

Methyl (2*E*,4*E*)-5-(5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-6-yl)penta-2,4-dienoate (51)



$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (210 mg, 0.27 mmol), triethylamine (2.26 mL, 14.4 mmol) and methyl pentadienoate (1.24 mL, 10.27 mmol) were added to a solution of triflate **49** (1.52 g, 5.36 mmol) in DMF (35 mL). The mixture was heated in a sealed tube at 110 °C for 24 h, filtered through Celite and concentrated under reduced pressure. The crude product was first purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate/pentane, 80/20) and then crystallized from ethyl acetate to provide compound **51** (1.17 g, 80%) as an orange solid.

mp 171−173 °C.

IR (cm^{-1}) υ: 2923,1716, 1636, 1615, 1571, 1540, 1463, 1377, 1225, 1128.

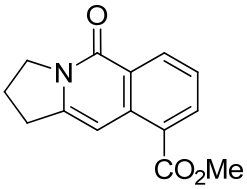
^{1}H NMR (300 MHz) δ 2.22 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 3.12 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 3.75 (s, 3H), 4.19 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 5.96 (d, 1H, *J* = 14.7 Hz), 6.17 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz), 6.87 (d, 1H, *J* = 14.7 Hz), 7.40 (dd, 1H, *J* = 14.7 Hz), 7.43 (d, 1H, *J* = 6.6 Hz), 7.51 (dd, 1H, *J* = 14.7 Hz).

^{13}C NMR (75 MHz) δ 21.1, 31.9, 48.9, 51.3, 101.4, 120.0, 123.4, 127.7, 136.4, 139.2, 146.1, 150.7, 160.4, 167.6.

MS (CI) *m/z* 247 $(M+H)^+$.

Anal. calcd for $C_{14}H_{15}NO_3$: C, 68.56; H, 6.17; N, 5.72; found: C, 68.54; H, 6.20; N, 5.72.

Methyl 5-oxo-1,2,3,5-tetrahydropyrrolo[1,2-*b*]isoquinoline-9-carboxylate (54)



A 100 mL flask containing diene **51** (283 mg, 1.16 mmol) was attached to a horizontal pyrolysis column (2 x 55 cm, filled with pyrolysis tubes (1.0 x 0.8 cm) and preheated to 550 °C (Barnstead Thermolyne 21100 oven)), which in turn was connected to a liquid nitrogen-cooled trap. The system was evacuated to 2 x 10^{-2} torr and the flask was heated, first to 150 °C and then slowly to 200 °C (Büchi Kugelrohr oven), to effect sublimation of the starting material onto the pyrolysis column. Following completion of the sublimation (*ca* 1 h), the apparatus was allowed to cool to room temperature, the vacuum was broken and the crude product was isolated with dichloromethane to give a dark brown, viscuous oil (244 mg, 0.98 mmol). This material was dissolved in dry toluene (10 mL), 10% Pd−C (89 mg, 0.082 mmol) was added and the resulting suspension was heated at 160 °C in sealed tube for 8 h. The cooled mixture was then filtered through Celite and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude mixture was crystallized from ethyl acetate to furnish the pure benzannulated product **54** (216 mg, 77%) as a pale yellow solid.

mp 151−152 °C.

IR (cm^{-1}) υ: 2954, 2924, 2854, 1718, 1711, 1652, 1625, 1590, 1558, 1465, 1444, 1429 , 1399, 1377, 1256, 1197, 1184, 1166, 1131.

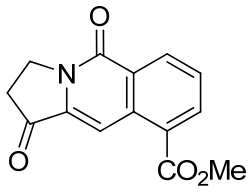
^{1}H NMR (300 MHz) δ 2.17 (q, 2H, *J* = 7.3 Hz), 2.39 (dt, 2H, *J* = 9 Hz and *J* = 4.9 Hz) 2.72 (t, 2H, *J* = 9 Hz), 3.08 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz) 3.82 (s, 3H), 4.5 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 6.75 (s, 1H), 7.36 (s, 1H, *J* = 4.9 Hz).

^{13}C NMR (75 MHz) δ 18.2, 21.0, 23.7, 31.1, 48.4, 51.6, 99.2, 121.3, 129.5, 139.1, 145.0, 146.3, 161.9, 166.8.

MS (CI) *m/z* 244 $(M+H)^+$.

HRMS calcd for $C_{14}H_{14}NO_3$: 244.0973; found: 244.0985 $(M+H)^+$.

Methyl 1,5-dioxo-1,2,3,5-tetrahydropyrrolo[1,2-*b*]isoquinoline-9-carboxylate (55)



N-Hydroxyphtalimide (101 mg, 0.62 mmol) and CuCl (1.24 mL, 0.031 mmol) were added to a solution of **54** (150 mg, 0.62 mmol) in acetonitrile (11 mL). The mixture was heated at 35 °C for 24 h under oxygen. After evaporation of the solvent under reduced pressure, the crude product was purified by silica gel column chromatography (dichloromethane/ethyl acetate, 50/50) to give compound **55** (119 mg, 75%) as a yellow solid.

mp 158–159 °C.

IR (cm^{-1}) υ: 2954, 2924, 2854, 1738, 1726, 1709, 1644, 1462, 1396, 1273, 1183, 1138.

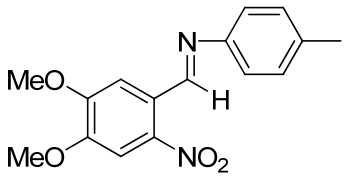
^{1}H NMR (300 MHz) δ 2.96 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 4.00 (s, 3H), 4.39 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz), 7.6 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz), 8.37 (s, 1H), 8.41 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz), 8.74 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz).

^{13}C NMR (75 MHz) δ 34, 41, 52, 102, 127, 128, 129, 132, 135, 136, 160, 166, 197.

MS (CI) *m/z* 258 $(M+H)^+$.

HRMS calcd for $C_{14}H_{14}NO_3$: 258.0766; found: 258.0772 $(M+H)^+$.

***(E)-N*-(4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzylidene)-4-méthylbenzenamine (68d)**



p-Toluidine (2.48 g, 21.1 mmol) was added to a solution of 6-nitroveraldehyde (5.75 g, 23.1 mmol) in ethanol (17 mL) and the mixture was refluxed for 2 h. The mixture was allowed to cool to 20 °C and the precipitate was filtered to provide product **68d** (6.88 g, 99%) as yellow needles.

mp 134–135 °C.

IR (cm^{-1}) υ: 1572, 1511, 1319.

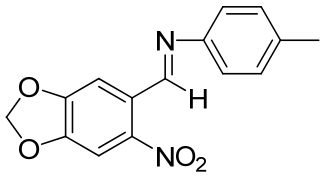
^{1}H NMR (300 MHz) δ 2.17 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 7.21 (s, 4H), 7.62 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 9.04 (s, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz) δ 21.4, 56.9, 107.7, 110.2, 121.6, 126.4, 130.2, 137.1, 142.9, 149.0, 150.9, 153.5, 155.5.

MS (CI) *m/z* 301 $(M+H)^+$.

The previous procedure was applied for the synthesis of compounds **68a-c** :

(*E*)-4-Methyl-*N*-((6-nitrobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)methylene)benzenamine (68a)



Brown solid (63%).

mp 122−123 °C.

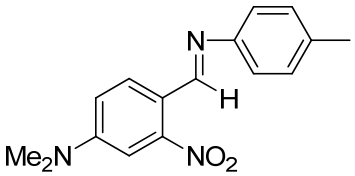
IR (cm^{-1}) υ: 1605, 1583, 1500, 1479, 1422.

^{1}H NMR (300 MHz) δ 2.38 (s, 3H), 6.17 (s, 2H), 7.20 (s, 4H), 7.53 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.93 (s, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz) δ 21.4, 69.3, 93.3, 103.7, 105.4, 108.1, 121.5, 128.9, 130.2, 137.2, 144.9, 148.8, 149.9, 152.4, 154.9.

MS (CI) *m/z* 285 $(M+H)^+$.

(*E*)-*N*,*N*-Dimethyl-3-nitro-4-((*p*-tolylimino)methyl)benzenamine (68b)



Red needles (85%).

mp 126–127 °C.

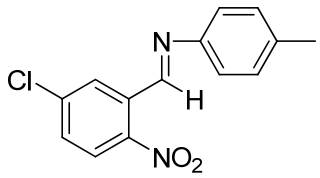
IR (cm^{-1}) υ: 1621, 1587, 1520, 1347.

^{1}H NMR (300 MHz) δ 2.36 (s, 3H), 3.09 (s, 6H), 6.92 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz), 7.13 (m, 4H), 8.18 (s, 1H, *J* = 7.2 Hz), 8.76 (s, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz) δ 21.4, 40.5, 106.4, 115.9, 118.1, 121.4, 130.1, 130.2, 136.2, 149.8, 151.6, 152.1, 155.1.

MS (CI) *m/z* 284 $(M+H)^+$.

(*E*)-*N*-(5-Chloro-2-nitrobenzylidene)-4-methylbenzenamine (68c)



Yellow needles (65%).

mp 98−99 °C.

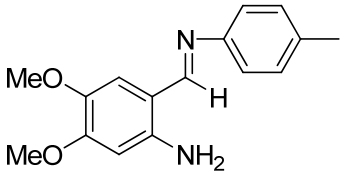
IR (cm^{-1}) υ: 1621, 1602, 1562,1502, 1335, 1301.

^{1}H NMR (300 MHz) δ 2.39 (s, 3H), 7.22 (s, 4H), 7.55 (d, 1H, *J* = 6.3 Hz), 8.05 (d, 1H, *J* = 6.3 Hz), 8.95 (s, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz) δ 21.5, 87.1, 121.7, 126.5, 129.9, 130.4, 131.2, 132.3, 133.3, 137.9, 140.7, 147.7, 148.3, 153.6, 166.1.

MS (CI) *m/z* 275 $(M+H)^+$.

(*E*)-4,5-Dimethoxy-2-((*p*-tolylimino)methyl)benzenamine (69d)



$Na_2S{\cdot}9H_2O$ (1.79 g, 7.46 mmol) was added to a solution of compound **68d** (1.0 g, 3.33 mmol) in hot ethanol (33 mL). The mixture was refluxed for 2 min, concentrated under reduced pressure, diluted with dichloromethane and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the crude solid was washed with ethanol to provide product **69d** (588 mg, 64%) as a yellow solid.

mp 123–124 °C.

IR (cm^{-1}) υ: 3337, 3250, 1624, 1560, 1256, 1209, 1134, 1004.

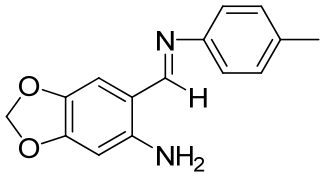
^{1}H NMR (300 MHz) δ 2.33 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.22 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.07 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz), 7.25 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz), 8.42 (s, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz) δ 21.3, 56.1, 57.1, 99.5, 110.4, 116.9, 121.1, 130.1, 135.2, 141.1, 145.4, 150.0, 153.3, 161.5.

MS (CI) *m/z* 298 $(M+H)^+$.

The previous procedure was applied for the synthesis of compounds **69a-c** :

(*E*)-6-((*p*-Tolylimino)methyl)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ylamine (69a)



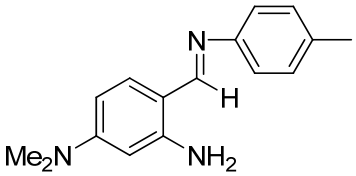
Brown solid (65%).

mp 124−125 °C.

^{1}H NMR (300 MHz) δ 2.35 (s, 3H), 5.89 (s, 2H), 6.24 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.06 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz), 7.17 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz), 8.37 (s, 1H).

MS (CI) *m/z* 255 $(M+H)^+$.

(*E*)-*N*,*N*-Dimethyl-4-((*p*-tolylimino)methyl)benzene-1,3-diamine (69b)



Yellow solid (69%).

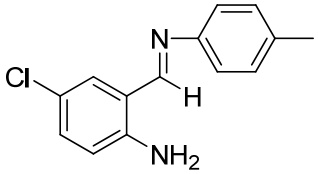
mp 114−116 °C.

IR (cm^{-1}) υ: 3429, 1594, 1526, 1436, 1372, 1308, 1191.

^{1}H NMR (300 MHz) δ 2.34 (s, 3H), 2.99 (s, 6H), 5.89 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 6.13 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 6.5 (br. s, 2H), 7.05 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz), 7.08 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz), 7.16 (s, 1H), 8.38 (s, 1H).

MS (CI) *m/z* 254 $(M+H)^+$.

(*E*)-4-Chloro-2-((*p*-tolylimino)methyl)benzenamine (69c)



Brown solid (61%).

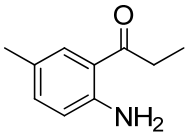
mp 97–100 °C.

IR (cm^{-1}) υ: 3420, 3243, 1608, 1580, 1542, 1499, 1479, 1366, 1307, 1186, 1151.

^{1}H NMR (300 MHz) δ 2.36 (s, 3H), 6.54 (br. s, 2H), 6.62 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.08−7.29 (m, 6H), 8.44 (s, 1H).

MS (CI) *m/z* 245 $(M+H)^+$.

1-(2-Amino-5-methylphenyl)propan-1-one (71e)



A 1M solution of BCl_3 in heptane (3.64 mL, 3.64 mmol) was added to a solution of *p*-toluidine (600 mg, 5.6 mmol) in dichloromethane (9 mL) at 0 °C. After being stirred at 20 °C for 24 h, the mixture was cooled to 0 °C and propionitrile (0.21 mL, 2.8 mmol) and a 0.5M solution of $GaCl_3$ in pentane (7.28 mL, 3.63 mmol) were added. The mixture was refluxed for 24 h after which it was cooled to 20 °C and poured onto water. After being stirred for 2 h, the mixture was extracted with dichloromethane. The organic phase was washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography (pentane/ether, 70/30) to give compound **71e** (345 mg, 76%) as a yellow solid.

mp 69−70 °C.

IR (cm^{-1}) υ: 3439, 3324, 1633, 1587, 1558, 1224, 1194, 1156.

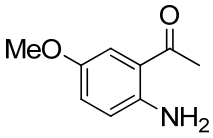
^{1}H NMR (300 MHz) δ 1.20 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz), 2.25 (s, 3H), 2.97 (q, 2H, *J* = 7.3 Hz), 6.57 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz), 7.06 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz), 7.53 (s, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz) δ 8.6, 20.3, 32.2, 117.3, 117.8, 124.5, 130.5, 135.1, 148.0, 203.1.

MS (CI) *m/z* 164 $(M+H)^+$.

The previous procedure was applied for the synthesis of compounds **71a-d**, **71f** and **71g** :

1-(2-Amino-5-méthoxyphenyl)ethanone (71a)



Yellow solid (51%).

mp 60−61 °C.

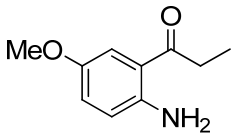
IR (cm^{-1}) υ: 3422, 3318, 2998, 2836,1634, 1621, 1583, 1544, 1486, 1357, 1220, 1034.

^{1}H NMR (300 MHz) δ 2.55 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 5.96 (br. s, 2H), 6.62 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz), 6.94 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz), 7.27 (s, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz) δ 28.3, 56.5, 115.2, 118.5, 118.9, 123.5, 145.4, 150.3, 200.5.

MS (CI) *m/z* 166 $(M+H)^+$.

1-(2-Amino-5-méthoxyphenyl)propan-1-one (71b)



White solid (62%).

mp 57−58 °C.

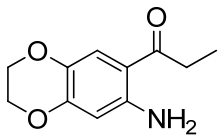
IR (cm^{-1}) υ: 3469, 3352, 1659.

^{1}H NMR (300 MHz) δ 1.22 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz), 1.60 (br. s, 2H), 2.96 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz), 3.77 (s, 3H), 6.63 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz), 6.96 (dd, 1H, *J* = 1.2 and 8.9 Hz), 7.25 (d, 1H, *J* = 1.2Hz).

^{13}C NMR (75 MHz) δ 8.6, 32.4, 56.0, 113.9, 117.9, 118.7, 122.7, 144.7, 150.2, 203.5.

MS (CI) *m/z* 180 $(M+H)^+$.

1-(7-Amino-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)propan-1-one (71c)



Yellow solid (45%).

mp 54−56 °C.

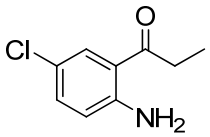
IR (cm^{-1}) υ: 3475, 3350, 3051, 1643, 1574, 1542, 1227, 1074.

^{1}H NMR (300 MHz) δ 1.18 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz), 2.87 (q, 2H, *J* = 7.3 Hz), 4.18 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz), 4.20 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz), 6.14 (s, 1H), 7.26 (s, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz) δ 32.0, 63.1, 65.7, 103.9, 112.6, 118.5, 134.8, 146.9, 149.9, 201.0.

MS (CI) *m/z* 208 $(M+H)^+$.

1-(2-Amino-5-chlorophenyl)propan-1-one (71d)



Yellow solid (45%).

mp 80−82 °C.

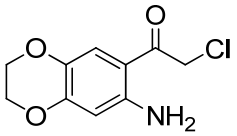
IR (cm^{-1}) υ: 3483, 3340, 3050, 2976, 2356, 1657, 1600, 1571, 1545 1475, 1427, 1258, 1202, 1154.

^{1}H NMR (300 MHz) δ 1.2 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz), 2.95 (q, 2H, *J* = 7.5 Hz), 6.26 (s, 2H), 6.60 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.20 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.69 (s, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz) δ 9.6, 35.4, 117.6, 119.5, 124.2, 129.6, 134, 147.8, 200.1.

MS (CI) *m/z* 184 $(M+H)^+$.

1-(7-Amino-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-2-chloro-ethanone (71f)



Yellow solid (75%).

mp 130−132 °C.

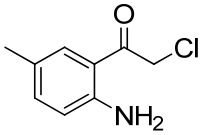
IR (cm^{-1}) υ: 3500, 3375, 2976, 2929,1648, 1522, 1497, 1303, 1218, 1156, 1059.

^{1}H NMR (300 MHz) δ 4.24 (m, 2H), 4.32 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 6.21 (s, 1H), 6.23 (br. s, 2H), 7.29 (s, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz) δ 46.0, 63.2, 65.7, 103.1, 109.0, 117.1, 118.7, 134.1, 147.2, 150.9, 190.2.

MS (CI) *m/z* 228 $(M+H)^+$.

1-(2-Amino-5-methylphenyl)-2-chloroethanone (71g)



Yellow solid (81%).

mp 60−61 °C.

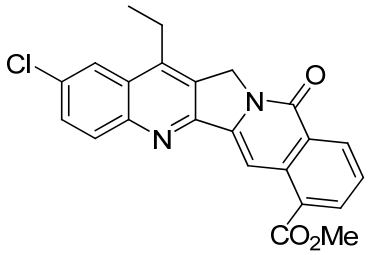
IR (cm^{-1}) υ: 3453, 3329, 1643, 1628, 1587, 1542, 1493, 1216, 1190, 1160.

^{1}H NMR (300 MHz) δ 2.25 (s, 3H), 4.67 (s, 2H), 6.61 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.14 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.39 (s, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz) δ 20.7, 47.0, 115.4, 118.0, 125.3, 130.4, 149.1, 192.6.

MS (CI) *m/z* 184 $(M+H)^+$.

Methyl 2-chloro-14-ethyl-11-oxo-11,13-dihydrobenzo[6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-7-carboxylate (72g)



A solution of the tricyclic ketone (70 mg, 0.27 mmol), aminoketone **71d** (85 mg, 0.46 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (6.5 mg, 0.04 mmol) in toluene (28 mL) was refluxed for 5 h (Dean Stark condenser). The volatiles were removed under reduced pressure and the residue was diluted with chloroform, which was washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was triturated with ether and the solid was purified by silica gel column chromatography (dichloromethane/acetone, 90/10) to give compound **72g** (89 mg, 81%) as a brown solid.

mp 296–298 °C.

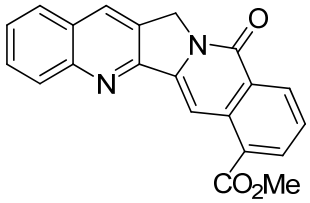
IR (cm^{-1}) υ: 3271, 3132, 3067, 2961, 1701, 1632, 1457, 1275.

^{1}H NMR (300 MHz) δ 1.42 (t, 3H, *J* = 7.7 Hz), 3.15 (q, 2H, *J* = 7.7 Hz), 4.06 (s, 3H), 5.33 (s, 2H), 7.59 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.70 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 8.17 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 8.40 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.77 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz).

HRMS calcd for $C_{23}H_{17}N_2O_3Cl$: 405.10005; found: 405.10010 $(M+H)^+$.

The previous procedure was applied for the synthesis of compounds **57**, **72a-f** and **72h-k** :

Methyl 11-oxo-11,13-dihydrobenzo[6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-7-carboxylate (57)



Pale yellow solid (67%).

mp 264−266 °C.

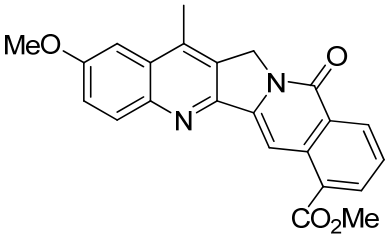
IR (cm^{-1}) υ: 1708, 1655, 1631, 1592, 1377.

^{1}H NMR (300 MHz) δ 4.07 (s, 3H), 5.36 (s, 2H), 7.55−7.63 (m, 2H), 7.80 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.88 (d, 1H, *J* = 8.3Hz), 8.24 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 8.31 (s, 1H), 8.38 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 8.74 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 8.81 (s, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 49.4, 52.4, 98.8, 125.9, 126.8, 127.1, 127.4, 127.9, 128.0, 128.7, 129.7, 129.8, 130.1, 130.5, 132.2, 135.5, 137.1, 141.4, 148.9, 160.5, 167.1.

HRMS calcd for $C_{21}H_{14}N_2O_3$: 343.10857; found: 343.10772 $(M+H)^+$.

Methyl 2-methoxy-14-methyl-11-oxo-11,13-dihydrobenzo[6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-7-carboxylate (72a)



White solid (67%).

mp 276−278.5 °C.

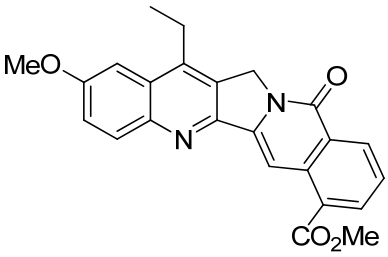
IR (cm^{-1}) υ: 2969, 1711, 1651, 1625, 1583, 1419, 1231, 1123, 1026.

^{1}H NMR (300 MHz) δ 2.73 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 5.31 (s, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.56 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz), 8.14 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz), 8.37 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz), 8.64 (s, 1H), 8.77 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz).

MS (CI) *m/z* 387 $(M+H)^+$.

HRMS calcd for $C_{23}H_{18}N_2O_4$: 387.13393; found: 387.13398 $(M+H)^+$.

Methyl 14-ethyl-2-methoxy-11-oxo-11,13-dihydrobenzo[6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-7-carboxylate (72b)



Clear brown solid (77%).

mp 236–237 °C.

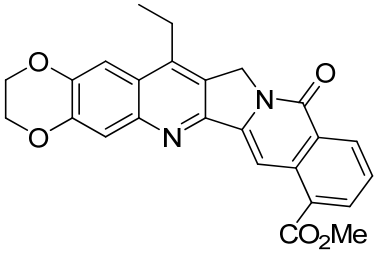
IR (cm^{-1}) υ: 2954, 2219, 1713, 1652, 1623, 1587, 1497, 1472, 1415, 1264, 1224.

^{1}H NMR (300 MHz) δ 1.4 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz), 3.11 (q, 2H, *J* = 7.5 Hz), 3.96 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 5.29 (s, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.54 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz), 8.11 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz), 8.35 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 8.59 (s, 1H), 8.73 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz).

MS (CI) *m/z* 401 $(M+H)^+$.

HRMS calcd for $C_{24}H_{20}N_2O_4$: 401.14958; found: 401.14958 $(M+H)^+$.

Methyl 15-ethyl-12-oxo-2,3,12,14-tetrahydrobenzo[6,7]indolizino[1,2*b*][1,4]dioxino[2,3*g*] quinoline-8-carboxylate (72c)



Yellow solid (54%).

mp 307−308 °C.

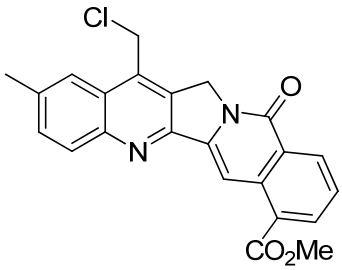
IR (cm^{-1}) υ: 2966, 1711, 1655, 1632, 1595, 1509, 1438, 1430, 1284, 1239, 1063.

^{1}H NMR (300 MHz) δ 1.36 (t, 3H, *J* = 7.7 Hz), 3.09 (q, 2H, *J* = 7.7 Hz), 4.06 (s, 3H), 4.43 (s, 4H), 5.29 (s, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.56 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz), 7.68 (s, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.77 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz).

MS (CI) *m/z* 429 $(M+H)^+$.

HRMS calcd for $C_{25}H_{20}N_2O_5$: 429.14450; found: 429.14351 $(M+H)^+$.

Methyl 14-(chloromethyl)-2-methyl-11-oxo-11,13-dihydrobenzo[6,7]indolizino[1,2*b*] quinoline-7-carboxylate (72d)



Yellow solid (64%).

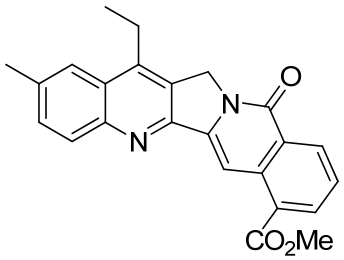
mp 297−299.5 °C

IR (cm^{-1}) υ: 3011, 2943, 1703, 1658, 1628, 1591, 1456, 1430, 1265, 1130.

^{1}H NMR (300 MHz) δ 2.64 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 5.05 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 8.40 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz), 8.72 (s, 1H), 8.78 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz).

HRMS calcd for $C_{23}H_{17}N_2O_3Cl$: 405.10005; found: 405.10017 $(M+H)^+$.

Methyl 14-ethyl-2-methyl-11-oxo-11,13-dihydrobenzo[6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-7-carboxylate (72e)



Clear brown solid (90%).

mp 260–262 °C.

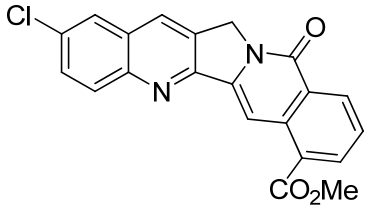
IR (cm^{-1}) υ: 1709, 1618, 1621, 1593, 1446, 1257, 1079.

^{1}H NMR (300 MHz) δ 1.42 (t, 3H, *J* = 7.7 Hz), 2.61 (s, 3H), 3.20 (q, 2H, *J* = 7.7 Hz), 4.07 (s, 3H), 5.33 (s, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 8.14 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 8.38 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz), 8.68 (s, 1H), 8.78 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz).

MS (CI) *m/z* 385 $(M+H)^+$.

HRMS calcd for $C_{24}H_{20}N_2O_3$: 385.15467; found: 385.15474 $(M+H)^+$.

Methyl 2-chloro-11-oxo-11,13-dihydrobenzo[6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-7-carboxylate (72f)



Yellow solid (35%).

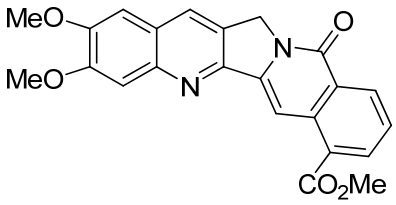
mp 277–279 °C.

IR (cm^{-1}) υ: 1709, 1625, 1585, 1257, 1130.

^{1}H NMR (300 MHz) δ 4.07 (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 7.58 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.69 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.83 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 8.20 (s, 1H), 8.39 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz), 8.69 (s, 1H), 8.73 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz).

HRMS calcd for $C_{21}H_{14}N_2O_3Cl$: 377.06875; found: 377.06892 $(M+H)^+$.

Methyl 2,3-dimethoxy-11-oxo-11,13-dihydrobenzo[6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-7-carboxylate (72h)



Red solid (43%).

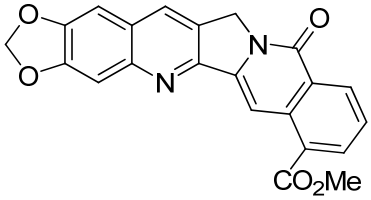
mp 295–297 °C.

IR (cm^{-1}) υ: 1711, 1630, 1591, 1260, 1139.

^{1}H NMR (300 MHz) δ 4.03 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 5.31 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.74 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz).

HRMS calcd for $C_{23}H_{18}N_2O_5Na$: 425.11079; found: 425.11154 $(M+Na)^+$.

Methyl 11-oxo-11,13-dihydrobenzo[6,7]indolizino[1,2-*b*][1,3]dioxolo[4,5-*g*] quinoline-7-carboxylate (72i)



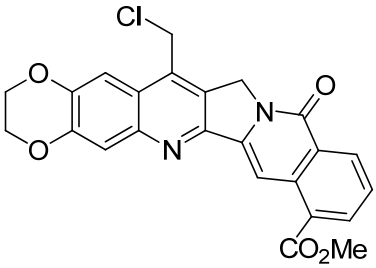
Brown solid (64%).

mp 267–268 °C.

IR (cm^{-1}) υ: 2980, 1708, 1662, 1627, 1589, 1512, 1435, 1429, 1288, 1070.

^{1}H NMR (300 MHz) δ 4.06 (s, 3H), 5.30 (s, 2H), 6.17 (s, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.56 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz), 8.12 (s, 1H), 8.38 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 8.63 (s, 1H), 8.76 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz).

Methyl 15-(chloromethyl)-12-oxo-2,3,12,14-tetrahydrobenzo[6,7]indolizino[1,2-*b*][1,4]dioxino[2,3-*g*]quinoline-8-carboxylate (72j)



Yellow solid (91%).

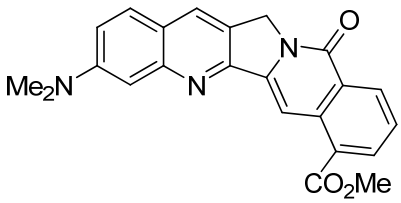
mp 324–326 °C.

IR (cm^{-1}) υ: 3014, 2969, 2924, 1714, 1654, 1632, 1508, 1239, 1063.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6, 70 °C) δ 4.01 (s, 3H), 4.48 (s, 4H), 5.34 (s, 2H), 5.42 (s, 2H), 7.68 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 8.38 (m, 2H), 8.65 (m, 1H).

MS (CI) *m/z* 449 $(M+H)^+$.

Methyl 3-(dimethylamino)-11-oxo-11,13-dihydrobenzo[6,7]indolizino[1,2-*b*] quinoline-7-carboxylate (72k)



Red solid (4%).

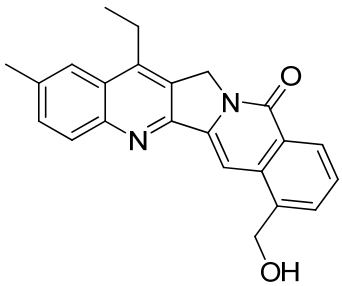
mp 264.5–266.5 °C.

IR (cm^{-1}) υ: 2915, 1711, 1643, 1504, 1310, 1249, 1099.

^{1}H NMR (300 MHz) δ 3.14 (s, 6H), 4.06 (s, 3H), 5.29 (s, 2H), 7.13 (m, 2H), 7.54 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz), 7.63 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz), 8.10 (s, 1H), 8.27 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz), 8.56 (s, 1H), 8.73 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz).

HRMS calcd for $C_{23}H_{20}N_3O_3$: 386.14992; found: 386.15012 $(M+H)^+$.

14-Ehyl-7-(hydroxymethyl)-2-methylbenzo[6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-11(13*H*)-one (73c)



A 1M solution of DIBAL-H in dichloromethane (521 μL, 0.52 mmol) was added to a solution of ester **72e** (25 mg, 0.06 mmol) in dichloromethane (6 mL) at −78 °C. After being stirred at −78 °C for 3 h, the mixture was treated with additional DIBAL-H (325 μL, 0.32 mmol). After being stirred at −78 °C for 2 hours more, methanol (2 mL) was added, followed by acetic acid (3 mL). After evaporation of the solvent, the residue was diluted with chloroform/ethanol 4/1, which was washed with HCl 2N. The organic layer was washed with

brine, dried over anhydrous Na_2SO_4, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate/dichloromethane/methanol, 48/48/4) to give compound **73c** (12 mg, 52%) as an orange solid.

mp 312–314 °C.

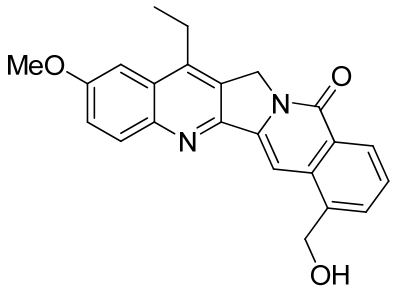
IR (cm^{-1}) υ: 3224, 1711, 1036, 949.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$/MeOD 4/1) δ 1.36 (t, 3H, *J* = 7.7 Hz), 2.47 (s, 3H), 3.15 (q, 2H, *J* = 7.7 Hz), 5.04 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 7.50 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz), 7.58 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 7.82 (m, 3H), 8.00 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 8.35 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz).

HRMS calcd for $C_{23}H_{21}N_2O_2$: 357.16049; found: 357.15975 $(M+H)^+$.

The previous procedure was applied for the synthesis of compounds **73a, 73b** and **73d** :

14-Ethyl-7-(hydroxymethyl)-2-methoxybenzo[6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-11(13*H*)-one (73a)



Yellow solid (86%).

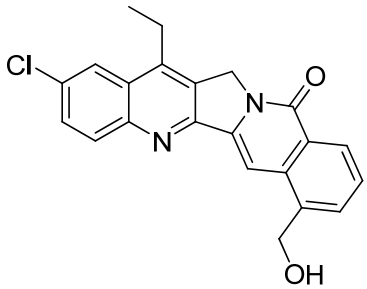
mp 280–282 °C.

IR (cm^{-1}) υ: 2921, 2372, 1654, 1625, 1508, 1454, 1341, 1232, 1079.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.35 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz), 3.23 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.94 (m,2H), 5.37 (s, 2H), 5.46 (m, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.80 (d, 1H, *J* = 6.2 Hz), 8.11 (d, 1H, *J* = 9.4 Hz), 8.30 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz).

HRMS calcd for $C_{23}H_{20}N_2O_3$: 373.15467; found: 373.15464 $(M+H)^+$.

2-Chloro-14-ethyl-7-(hydroxymethyl)benzo[6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-11(13*H*)-one (73b)



Yellow solid (18%).

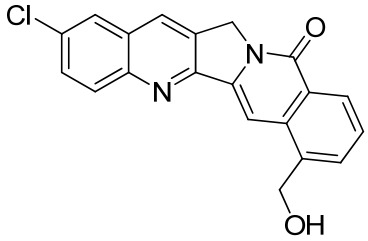
mp 301−302 °C.

IR (cm^{-1}) υ: 3358, 2932, 2870, 1654, 1614, 1450, 1344, 1275, 1093.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.33 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz), 3.21 (q, 2H, *J* = 7.5 Hz), 4.94 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 5.47 (t, 1H, *J* = 5.4 Hz), 7.57 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz), 7.69 (s, 1H), 7.84 (m, 2H), 8.19 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 8.29 (m, 2H).

HRMS calcd for $C_{22}H_{17}N_2O_2Cl$: 377.10574; found: 377.10513 $(M+H)^+$.

2-Chloro-7-(hydroxymethyl)benzo[6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-11(13*H*)-one (73d)



Yellow solid (56%).

mp 297.5–299 °C.

IR (cm^{-1}) υ: 3351, 2980, 2936, 2626, 2604, 2499, 2044, 1993, 1934, 1592, 1476, 1039.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$/MeOD 4/1) δ 5.13 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 7.58 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.76 (m, 1H), 7.87 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz), 7.92 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz), 8.34 (s, 1H), 8.41 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz).

HRMS calcd for $C_{20}H_{14}N_2O_2Cl$: 349.07383; found: 349.07390 $(M+H)^+$.

Experimental procedure for topoisomerase I inhibitory activity assays

Supercoiled pBR322 plasmid DNA (130 ng) was incubated with 4 U of human topoisomerase I (TopoGen) at 37 °C for 45 min in 20 µL of relaxation buffer (50 mM tris(hydroxymethyl)aminomethane (pH 7.8), 50 mM KCl, 10 mM $MgCl_2$, 1 mM dithiothreitol, 1 mM EDTA and 1 mM ATP) in the presence of the tested compounds and DMSO (5%). The reactions were terminated by addition of SDS to 0.25% and proteinase K to 250 µg/mL and incubation at 50 °C for a further 30 min. Three microliters of the electrophoresis dye mixture was added to the DNA samples, which were then separated by electrophoresis in a 1% agarose gel containing ethidium bromide (1 µg/mL). Gels were run at room temperature for 2 h at 120 V and scanned with a Typhoon 9410 imager.

CHAPITRE IV

Nouvelle approche de la (±)-camptothécine basée sur une réaction de cycloaddition intramoléculaire 1,3-dipolaire

IV. La camptothécine

IV.1. Isolement, structure, caractéristiques

La camptothécine (**13**) a été isolée[12] en 1966 par M.E. Wall des écorces et du bois de la plante chinoise *Camptotheca acuminata* (Nyssaceae). Cette découverte résultait d'un vaste programme de criblage de produits naturels et d'extraits à l'initiative du National Cancer Institute (Figure 16).

Sa structure a pu être déterminée par spectroscopie (UV, IR), spectrométrie de masse et analyse aux rayons X de son dérivé iodoacétate.

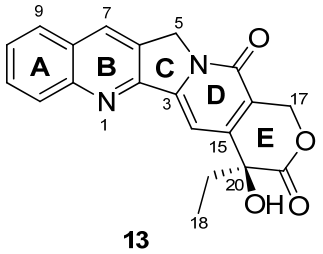


Figure 16

Il s'agit d'un composé pentacyclique quasiment plan et le haut degré de conjugaison entre les cycles (ABCD) confère à la molécule sa fluorescence bleue.

Les cycles A et B sont de nature quinoléinique, le cycle C est un noyau pyrrolidinique, le cycle D comporte la fonction lactame et le cycle E est constitué d'une α–hydroxylactone possédant le seul centre asymétrique (*S*) de la molécule en C-20.

Ce composé présente deux caractéristiques chimiques principales. Tout d'abord, il est faiblement basique et ne forme pas de sels stables avec les acides minéraux. Par conséquent, il ne peut pas être considéré comme étant un alcaloïde au sens strict du terme.

La présence de l'hydroxyle tertiaire en C-20 procure une électrophilie inhabituelle au carbonyle de la lactone, probablement grâce à une forte liaison hydrogène intramoléculaire. Cette caractéristique justifie le comportement vis-à-vis des alcalins aqueux, des amines nucléophiles et du borohydrure de sodium.

IV.2. Historique de la camptothécine

Vers la fin des années soixante, la camptothécine, testée sur des souris inoculées par des cellules de leucémie L1210 et P388, s'était révélée très efficace. Elle semblait également active pour l'inhibition de certaines tumeurs solides telles que la 5 WM de Walker.

Au début des années soixante-dix, suite à ces activités tumorales intéressantes, les premiers essais cliniques de phase I ont été réalisés sur cette molécule. La camptothécine étant très peu soluble sous forme lactonique, c'est sa forme carboxylate, soluble, qui a été testée (Figure 17). Cependant les tests se révélèrent décevants et furent arrêtés du fait d'une toxicité sévère, entrainant notamment l'apparition de cystites hémorragiques. Plus tard, il fut mis en évidence que l'activité de la camptothécine était fortement liée à la présence du motif lactonique intact[41]. La lactone de la camptothécine subit une réaction d'hydrolyse en milieu basique ou neutre pour conduire à la forme ouverte carboxylate qui est dix fois moins active que la forme lactonique. Ainsi, dans le plasma, l'équilibre est fortement déplacé vers la forme carboxylate ouverte.

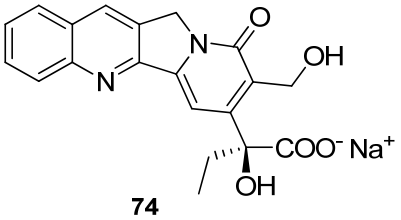


Figure 17

C'est la raison pour laquelle durant une dizaine d'années, l'intérêt porté par la communauté scientifique vis-à-vis de cette molécule est devenu marginal.

Fin 1985, la découverte[42] de la cible moléculaire de la camptothécine, la topoisomérase I, une enzyme essentielle pour la réplication et la transcription de l'ADN a provoqué un regain d'intérêt pour ce produit naturel. Ce mécanisme d'action pour un agent anticancéreux était jusqu'alors totalement inconnu et débouchera sur la synthèse de dérivés de la camptothécine possédant un meilleur profil pharmacologique.

[41] Wani, M. C.; Ronman, P. E.; Lindley, J. T.; Wall, M. E. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 554-560.
[42] Hsiang, Y. H.; Herzberg, R.; Hecht, S.; Liu, L. F. *J. Biol. Chem.* **1985**, *260*, 14873.

IV.2.1. La topoisomérase I et le mécanisme d'action de la camptothécine

La topoisomérase I[43] est une protéine nucléaire monomérique présente chez tous les organismes vivants, depuis les archaebactéries jusqu'aux eucaryotes supérieurs, en passant par les virus. Elle est essentielle à la viabilité de tous les organismes, en résolvant les problèmes topologiques dans pratiquement tous les aspects du métabolisme de l'ADN : réplication, recombinaison, transcription et réparation.

Du point de vue mécanistique, la réaction catalysée par la topoisomérase I est une simple transestérification : elle implique la formation d'une liaison covalente transitoire entre un résidu de tyrosine catalytique présent dans le site actif de l'enzyme et le phosphate 3' de la liaison phosphodiester du brin d'ADN concerné. Cet intermédiaire transitoire dans lequel l'ADN est coupé est appelé "complexe de clivage". Une fois les modifications topologiques effectuées (par passage de brins à travers la brèche ou par rotation de brins), la liaison phosphodiester originale peut se reformer *via* la réaction de transesterification inverse. Cette étape de religation est évidemment cruciale pour le maintien de l'intégrité de l'ADN. Pendant la réplication, ces opérations de coupure-religation ont lieu toutes les 10-20 paires de bases, ce qui représente, dans une cellule humaine, environ un milliard de coupures et de passages dans l'ADN par cycle de réplication (Schéma 10).

Etant donné le rôle crucial de la topoisomérase dans la plupart des mécanismes génétiques, il n'est pas surprenant de trouver parmi les antibiotiques et les antitumoraux utilisés en thérapie, de nombreux agents qui interfèrent avec ces enzymes. Le mode d'action de ces inhibiteurs de topoisomérase est assez particulier puisqu'ils agissent en stabilisant les intermédiaires réactionnels dans lesquels l'ADN est clivé et lié de façon covalente à l'enzyme. Ces molécules peuvent être de deux types : les suppresseurs de topoisomérases I et les poisons de topoisomérases I.

La camptothécine appartient à la seconde catégorie puisqu'elle n'inhibe[44] pas la formation du complexe avec l'ADN mais se fixe à celui-ci pour former un complexe ternaire enzyme−ADN−poison. Celui-ci va saboter l'action de l'enzyme qui agit alors comme une véritable paire de ciseaux sur le génome, coupant l'ADN irréversiblement en de multiples

[43] (a) Pommier, Y. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2894-2902. (b) Teicher, B. A. *Biochem. Pharmacol.* **2008**, *75*, 1262-1271. (c) Leppard, J. B.; Champoux, J. J. *Chromosoma* **2005**, *114*, 75-85.
[44] (a) Li, Q.-Y.; Zu, Y.-G.; Shi, R.-Z.; Yao, L.-P. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 2021-2039. (b) Capranico, G.; Ferri, F.; Fogli, M. V.; Russo, A.; Lotito, L.; Baranello, L. *Biochimie* **2007**, *89*, 482-489.

endroits, conduisant à la mort cellulaire. En effet, l'étape de religation ne peut alors plus se faire et la mort cellulaire a lieu par accumulation de complexes de clivage.

Récemment, l'équipe de Burgin a établit[45] une structure par rayons X du complexe ternaire topoisomérase I−CPT−ADN mettant en évidence que la camptothécine s'intercale entre les paires d'ADN au niveau du site de clivage, augmentant ainsi la distance entre les extrémités 3' et 5' et empêchant la religation d'avoir lieu.

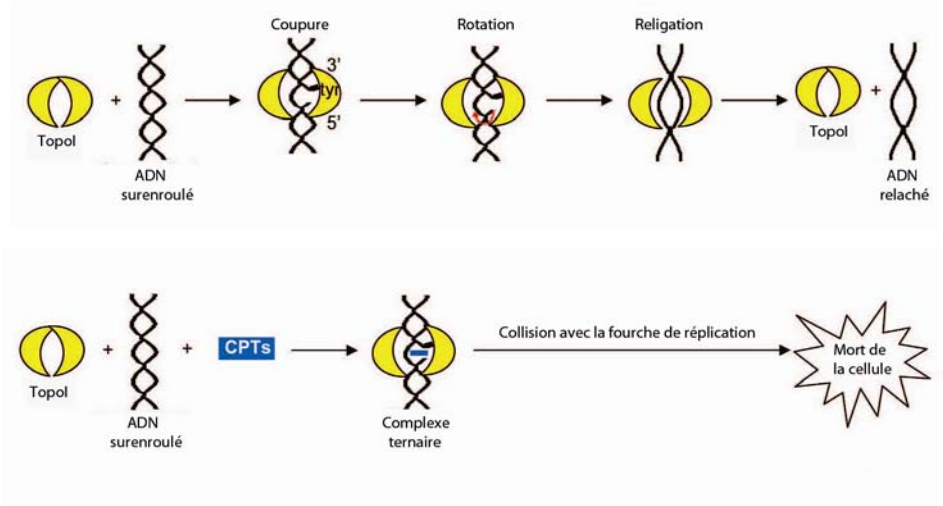


Schéma 10

D'autres poisons de la topoisomérase I[43b] n'étant pas des analogues de la CPT sont actuellement testés en clinique : l'édotécarine (**78**), deux membres de la famille des indenoisoquinolines (le NSC-725776 (**75**) et le NSC-724998 (**76**)) et un composé de la famille des dibenzonaphtyridinones (le ARC-111 (**77**), Figure 18).

[45] Staker, B. L.; Feese, M. D.; Cushman, M.; Pommier, Y.; Zembower, D.; Stewart, L.; Burgin, A. B. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2336-2345.

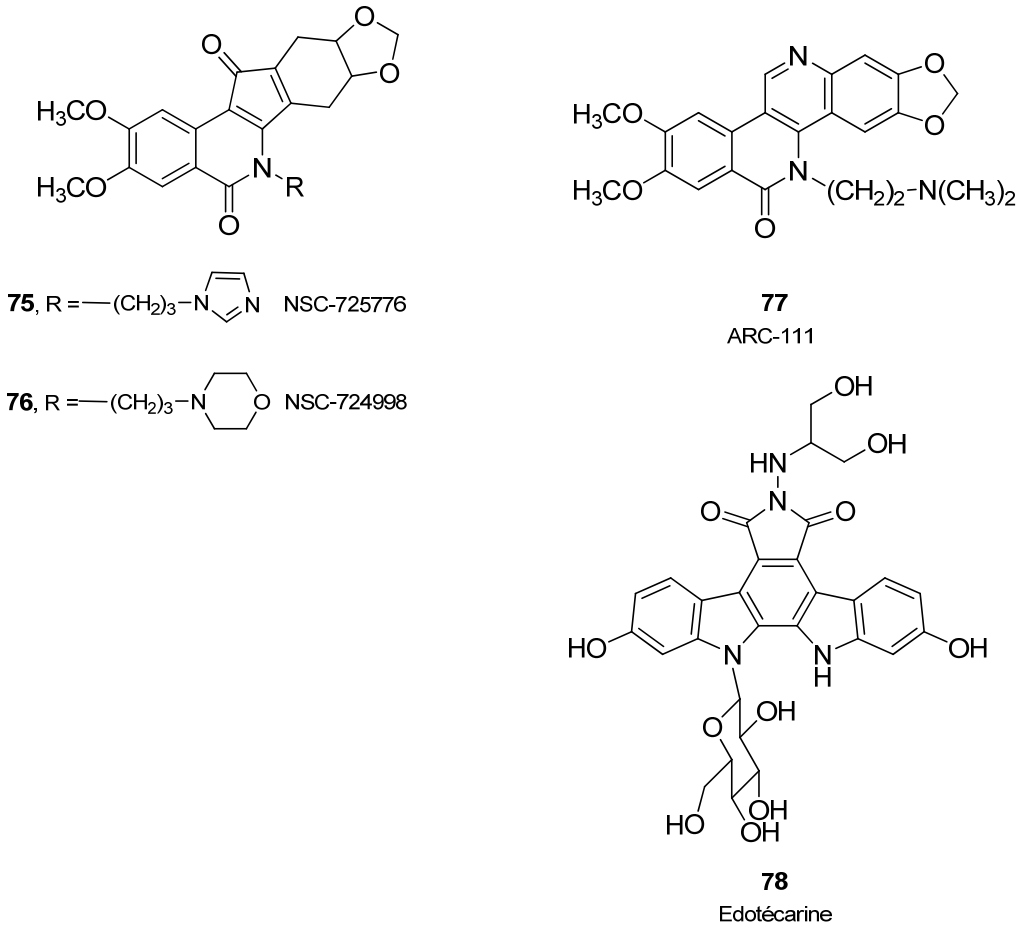


Figure 18

IV.2.2. Les analogues de la camptothécine

Contrairement à la plupart des drogues qui sont petit à petit métabolisées après avoir été administrées dans l'organisme, la camptothécine est soumise à un équilibre[46] chimique dynamique entre la forme lactone "active" et la forme carboxylate "inactive". De plus, cet équilibre en solution, déjà peu en faveur de la forme active à pH 7,6, est encore bien plus défavorable en présence d'albumine plasmatique d'origine humaine puisque la forme lactonique active de la camptothécine ne représente plus que 0,2% à l'équilibre (Schéma 11).

[46] Yang, D.; Strode, J. T.; Spielmann, H. P.; Wang, A. H.-J.; Burke, T. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2979-2980.

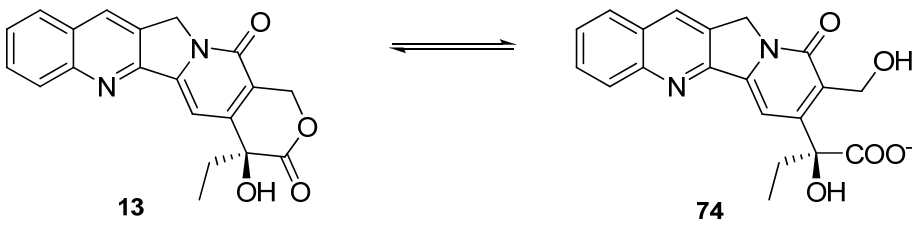


Schéma 11

A cela s'ajoute la toxicité et la faible hydrosolubilité de la camptothécine qui ont amené beaucoup de sociétés pharmaceutiques, ainsi que de nombreux laboratoires académiques, à s'intéresser à la synthèse de nouveaux analogues de cette molécule. En effet, suite à la découverte du mécanisme d'action moléculaire de la camptothécine, les pharmacologues ont cherché à optimiser la solubilité et la stabilité du cycle lactonique du produit naturel. Ainsi une génération d'analogues plus solubles a vu le jour. Deux d'entre eux ont reçu l'approbation de la FDA : le topotécane (**14**) et l'irinotécane (**15**, Figure 19).

Le topotécane (**14**), commercialisé par Glaxo-SmithKline sous le nom d'Hycamptin®, est utilisé en clinique pour le traitement du cancer des ovaires et de celui du poumon à petites cellules. La structure cristalline[47] du complexe ternaire topoisomérase I−ADN−topotécane découverte récemment montre que la drogue est à la fois présente sous sa forme fermée et ouverte. Ce résultat suggère que la forme ouverte du topotécane, et par extension celle d'autres analogues, pourrait être active biologiquement.

L'irinotécane (**15**), commercialisé par Pfizer sous le nom de Camptosar®, est utilisé en clinique pour le traitement du cancer colorectal. Ce composé est une prodrogue qui sera transformé *in vivo* en sa forme métabolique active : le SN-38 (**79**).

Récemment, le SN-2310 (**80**), une autre prodrogue ayant le même métabolite actif que l'irinotécane a été développée. Il s'agit d'une émulsion huile dans eau conjuguant le SN-38 au succinate de la vitamine E, augmentant ainsi la solubilité de la molécule et lui permettant d'être administré sans dilution. Ce composé fait actuellement l'objet de tests cliniques de phase I depuis 2006.

[47] Staker, B. L.; Hjerrild, K.; Feese, M. D.; Behnke, C. A.; Burgin, A. B.; Stewart, L. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2002**, *99*, 15387-15392.

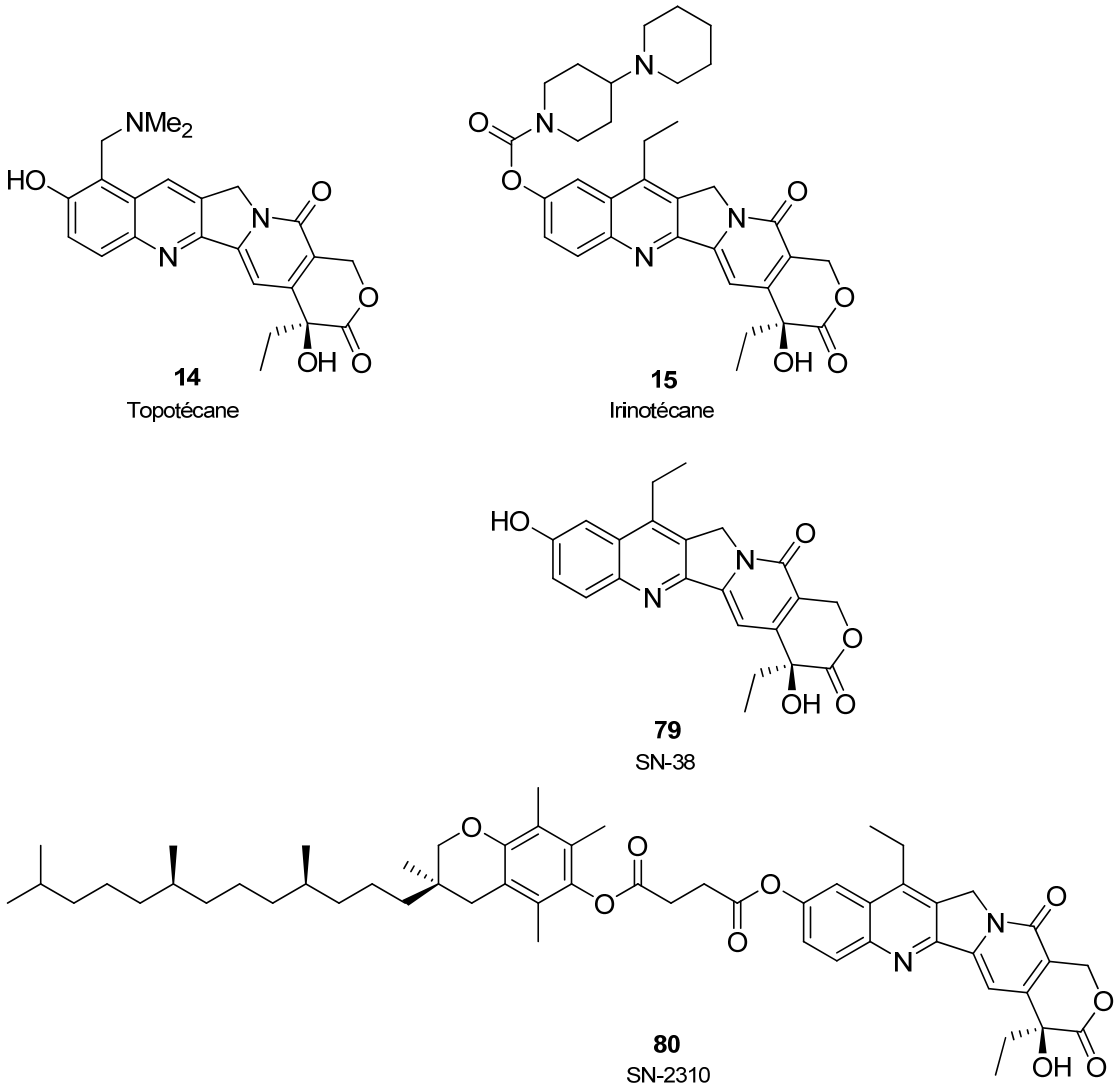
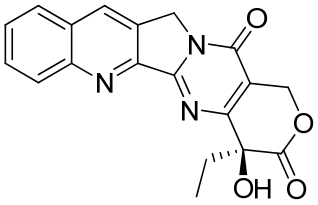


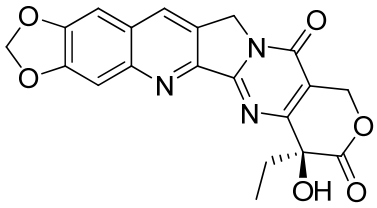
Figure 19

Plus récemment, deux autres dérivés hydrosolubles fonctionnalisés sur le cycle D se sont révélés prometteurs : la 14-azacamptothécine[20,48] (**81**) et son analogue la 10,11-méthylènedioxy-14-azacamptothécine[49] (**82**, Figure 20). En effet, les tests *in vitro* de ces deux composés ont montré qu'ils possédaient une cytotoxicité similaire à celle de la camptothécine s'accompagnant d'une meilleure solubilité.

[48] (a) Rahier, N. J.; Eisenhauer, B. M.; Gao, R.; Jones, S. H.; Hecht, S. M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 321-324. (b) Rahier, N. J.; Cheng, K.; Gao, R.; Eisenhauer, B. M.; Hecht, S. M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 835-837. (c) Ma, Z.; Hano, Y.; Nomura, T. *Heterocycles* **2005**, *65*, 2203-2219.
[49] Elban, M. A.; Sun, W.; Eisenhauer, B. M.; Gao, R.; Hecht, S. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3513-3516.



81
14-azacamptothécine



82
10,11-Méthylènedioxy-14-azacamptothécine

Figure 20

Etant donné les problèmes posés par la nature dynamique des camptothécines, il a été nécessaire de synthétiser des analogues n'étant pas affectés par cet équilibre afin de conserver l'activité biologique. Durant de nombreuses années, la recherche d'analogues modifiés sur le cycle lactonique a très souvent conduit à des molécules totalement inactives (20-désoxy-CPT, 20(*R*)-CPT, conversion en lactame…), et certains chercheurs allèrent même jusqu'à spéculer que l'intégrité du cycle E et l'équilibre dynamique qui lui est associé étaient indispensables à l'activité cytotoxique et à l'inhibition de la topoisomérase I.

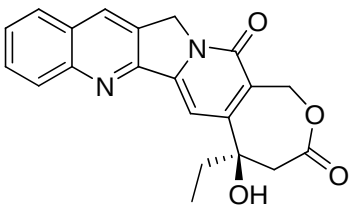
Cependant, en 1998, l'équipe des Dr. Lavergne et Bigg à l'Institut Henri Beaufour, a montré[50] qu'en insérant un groupement méthylène au niveau du cycle E, l'effet destabilisant induit par la liaison hydrogène entre le groupement hydroxyle et le carbonyle de la lactone diminue, renforçant ainsi la stabilité du cycle E. Cette découverte a donné naissance à une nouvelle famille de dérivés de la CPT : les homocamptothécines (hCPT) (**83**, Figure 21). Une étude *in vitro* de la cinétique d'hydrolyse des hCPT réalisée par l'équipe du Dr. Manfait a montré que la cinétique[51] d'ouverture de la β-hydroxylactone est plus lente (mais dans ce cas irréversible) comparée à celle de l'α-hydroxylactone présente dans le produit naturel.

Comme pour la camptothécine, seul l'un des deux énantiomères possibles est inhibiteur de la topoisomérase I. Ainsi, dans le cas des hCPT, seule la forme *R*-hCPT (BN-80765) inhibe la topoisomérase I.

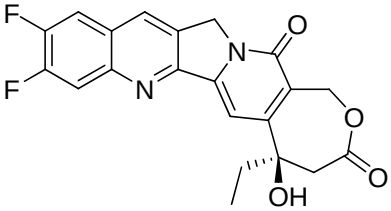
Des essais cliniques ont été réalisés, en 1999, sur le dérivé bifluoré de la hCPT, le diflomotécane[3c,52] (BN-80915, **84**), sélectionné sur la base de relations structure-activité. Ce

[50] Lavergne, O.; Lesueur-Ginot, L.; Pla Rodas, F.; Kasprzyk, P. G.; Pommier, J.; Demarquay, D.; Prevost, G.; Ulibarri, G.; Rolland, A.; Schiano-Liberatore, A.-M.; Harnett, J.; Pons, D.; Camara, J.; Bigg, D. C. H. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 5410-5419.
[51] Chauvier, D.; Chourpa, I.; Bigg, D. C. H.; Manfait, M. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **2000**, *922*, 314-316.
[52] (a) Philippart, P.; Harper, L.; Chaboteaux, C.; Decaestecker, C.; Bronckart, Y.; Gordover, L.; Lesueur-Ginot, L.; Malonne, H.; Lavergne, O.; Bigg, D. C. H.; Mendes da Costa, P.; Kiss, R. *Clin. Cancer Res.* **2000**, *6*, 1557-1562. (b) Demarquay, D. l.; Huchet, M.; Coulomb, H. n.; Lesueur-Ginot, L.; Lavergne, O.; Kasprzyk, P. G.; Bailly, C.; Camara, J.; Bigg, D. C. *Anticancer Drugs* **2001**, *12*, 9-19. (c) Peters, R.; Althaus, M.; Diolez, C.; Rolland, A.; Manginot, E.; Veyrat, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7583-7595.

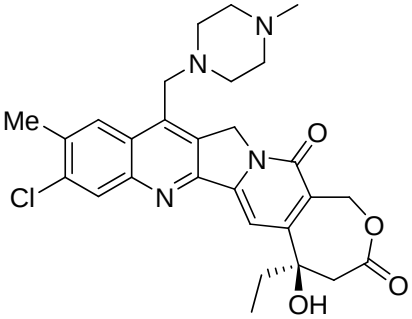
composé, ainsi que trois autres dérivés[53] de la hCPT, le BN-80927 (**85**), la 7-Cl-hCPT (**86**) et l'homosilatécane (**87**) sont actuellement testés en phase clinique.



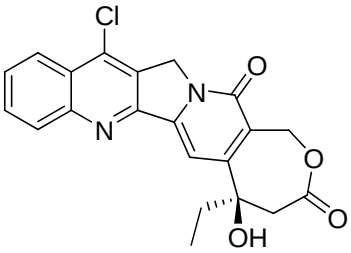
83
Homocamptothécine



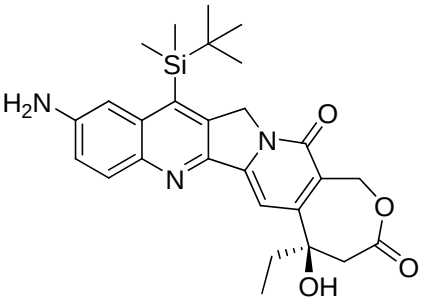
84
10,11-difluoro-homocamptothécine
(Diflomotécane)



85
Elomotécane (BN-80927)



86
7-Cl-hCPT



87
Homosilatécane

Figure 21

Forts de résultats obtenus avec les hCPT, d'autres auteurs suivirent cette approche en tentant à leur tour d'imaginer une combinaison structurale permettant de limiter, voire d'éliminer totalement l'ouverture du cycle E, tout en préservant l'effet inhibiteur de la molécule vis-à-vis de la topoisomérase I.

Récemment[40], de nouveaux analogues (S36272 (**88**), S39625 (**89**), S38809[54] (**90**)) possédant un cycle à cinq chainons non lactonique ont été synthétisés et se sont révélés être de

[53] Sriram, D.; Yogeeswari, P.; Thirumurugan, R.; Bal, T. R. *Nat. Prod. Res.* **2005**, *19*, 393-412.

puissants inhibiteurs de la topoisomérase I (Figure 22). Le composé S39625 (**89**) est actuellement à un stade avancé des tests précliniques.

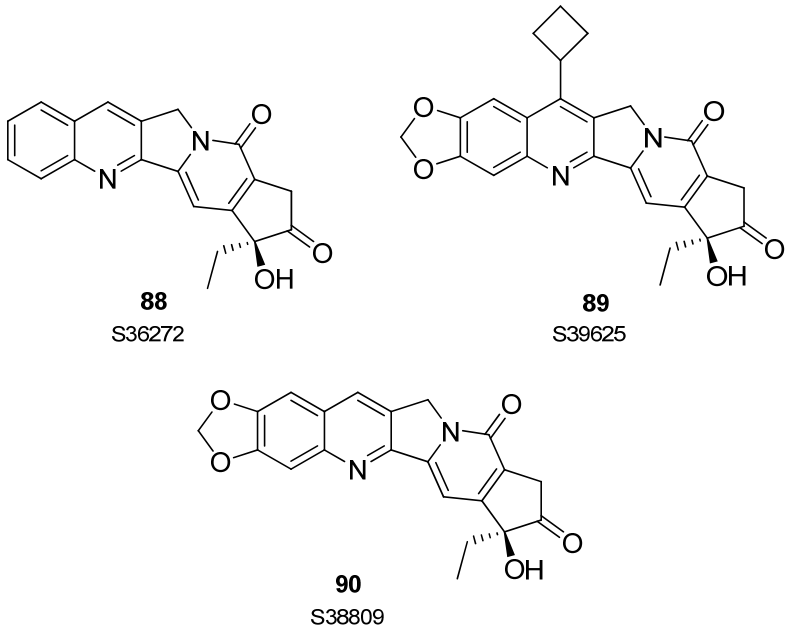


Figure 22

Une autre stratégie développée pour contourner le problème d'ouverture de la lactone dans le sang est de rendre les composés plus lipophiles. L'incorporation de substituants permettant d'accroître la lipophilie de la drogue va lui conférer une stabilité dans le sang plus élevée ainsi qu'une pénétration plus rapide dans les cellules.

Plusieurs dérivés de la CPT qui présentent des substituants lipophiles au niveau de la partie quinoléine (notamment sur les positions 7 et 9), tout en conservant l'intégrité du cycle E, font actuellement l'objet d'essais cliniques. Parmi eux, le rubitécane (**98**) ainsi que son métabolite actif IDEC-132 (**97**), l'exatécane (**92**), le lurtotécane (**95**), le silatécane DB-67 (**93**), le BNP-1350 (7-[(2-trimethylsilyl)éthyl]camptothécine (**91**))[55] (chef de file de la famille des karénitécines), le bélotécane (CKD-602, 7-[2-(*N*-isopropylamino)éthyl]camptothécine (**96**))[56]

---

[54] Lansiaux, A.; Leonce, S.; Kraus-Berthier, L.; Bal-Mahieu, C.; Mazinghien, R.; Didier, S.; David-Cordonnier, M.-H.; Hautefaye, P.; Lavielle, G.; Bailly, C.; Hickman, J. A.; Pierre, A. *Mol. Pharmacol.* **2007**, *72*, 311-319.

[55] (a) Annemarie H. Van Hattum, H. M. P., Hennie M.M. Schlüper, Frederick H. Hausheer, Epie Boven, *Int. J. Cancer* **2000**, *88*, 260-266. (b) Annemarie H. van Hattum, H. M. M. S., Frederick H. Hausheer, Herbert M. Pinedo, Epie Boven, *Int. J. Cancer* **2002**, *100*, 22-29. (c) Yin, M.-b.; Hapke, G.; Wu, J.; Azrak, R. G.; Frank, C.; Wrzosek, C.; Rustum, Y. M. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2002**, *295*, 435-444. (d) Thompson, P.; Berg, S.; Aleksic, A.; Kerr, J.; McGuffey, L.; Dauser, R.; Nuchtern, J.; Hausheer, F.; Blaney, S. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2004**, *53*, 527-532.

[56] (a) Zamboni, W. C.; Strychor, S.; Joseph, E.; Walsh, D. R.; Zamboni, B. A.; Parise, R. A.; Tonda, M. E.; Yu, N. Y.; Engbers, C.; Eiseman, J. L. *Clin. Cancer Res.* **2007**, *13*, 7217-7223. (b) Lee, D. H.; Kim, S.-W.; Bae, K.-S.; Hong, J.-S.; Suh, C.; Kang, Y.-K.; Lee, J.-S. *Clin. Cancer Res.* **2007**, *13*, 6182-6186. (c) Chung, M.-K.; Kim, C.-Y.; Kim, J.-C. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2007**, *59*, 383-395. (d) Zamboni, W. C.; Ramalingam, S.;

et le gimatécane (ST-1481, 7-butoxyiminomethylcamptothécine (**94**))[57]. Ces deux derniers composés se sont révélés actifs contre les tumeurs gliales (Figure 23).

Des analogues comportant des substituants lipophiles sur le cycle C ont aussi été synthétisés[58]. L'un de ces analogues, DRF-1042 (**99**) (dont les deux diastéréoisomères sont actifs), est actuellement en phase II des essais cliniques[59].

Friedland, D. M.; Edwards, R. P.; Stoller, R. G.; Strychor, S.; Maruca, L.; Zamboni, B. A.; Belani, C. P.; Ramanathan, R. K. *Clin. Cancer Res.* **2009**, *15*, 1466-1472.

[57] (a) Perego, P.; De Cesare, M.; De Isabella, P.; Carenini, N.; Beggiolin, G.; Pezzoni, G.; Palumbo, M.; Tartaglia, L.; Pratesi, G.; Pisano, C.; Carminati, P.; Scheffer, G. L.; Zunino, F. *Cancer Res.* **2001**, *61*, 6034-6037. (b) De Cesare, M.; Pratesi, G.; Perego, P.; Carenini, N.; Tinelli, S.; Merlini, L.; Penco, S.; Pisano, C.; Bucci, F.; Vesci, L.; Pace, S.; Capocasa, F.; Carminati, P.; Zunino, F. *Cancer Res.* **2001**, *61*, 7189-7195. (c) Zuco, V.; Supino, R.; De Cesare, M.; Carenini, N.; Perego, P.; Gatti, L.; Pratesi, G.; Pisano, C.; Martinelli, R.; Bucci, F.; Zanier, R.; Carminati, P.; Zunino, F. *Biochem. Pharmacol.* **2003**, *65*, 1281-1294. (d) Croce, A. C.; Bottiroli, G.; Supino, R.; Favini, E.; Zuco, V.; Zunino, F. *Biochem. Pharmacol.* **2004**, *67*, 1035-1045. (e) Di Francesco, A. M.; Riccardi, A. S.; Barone, G.; Rutella, S.; Meco, D.; Frapolli, R.; Zucchetti, M.; D'Incalci, M.; Pisano, C.; Carminati, P.; Riccardi, R. *Biochem. Pharmacol.* **2005**, *70*, 1125-1136. (f) Perego, P.; Ciusani, E.; Gatti, L.; Carenini, N.; Corna, E.; Zunino, F. *Biochem. Pharmacol.* **2006**, *71*, 791-798. (g) Sessa, C.; Cresta, S.; Cerny, T.; Baselga, J.; Rota Caremoli, E.; Malossi, A.; Hess, D.; Trigo, J.; Zucchetti, M.; D'Incalci, M.; Zaniboni, A.; Capri, G.; Gatti, B.; Carminati, P.; Zanna, C.; Marsoni, S.; Gianni, L. *Ann. Oncol.* **2007**, *18*, 561-568. (h) Gounder, M. K.; Nazar, A. S.; Saleem, A.; Pungaliya, P.; Kulkarni, D.; Versace, R.; Rubin, E. H. *Invest. New Drugs* **2008**, *26*, 205-213.

[58] Samori, C.; Guerrini, A.; Varchi, G.; Fontana, G.; Bombardelli, E.; Tinelli, S.; Beretta, G. L.; Basili, S.; Moro, S.; Zunino, F.; Battaglia, A. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1029-1039.

[59] (a) Upreti, V. V.; Mamidi, R. N. V. S.; Katneni, K.; Srinivas, N. R. *Biomed. Chromatogr.* **2003**, *17*, 385-390. (b) Chatterjee, A.; Digumarti, R.; Katneni, K.; Upreti, V. V.; Mamidi, R. N. V. S.; Mullangi, R.; Surath, A.; Srinivas, M. L.; Uppalapati, S.; Jiwatani, S.; Srinivas, N. R. *J. Clin. Pharmacol.* **2005**, *45*, 453-460.

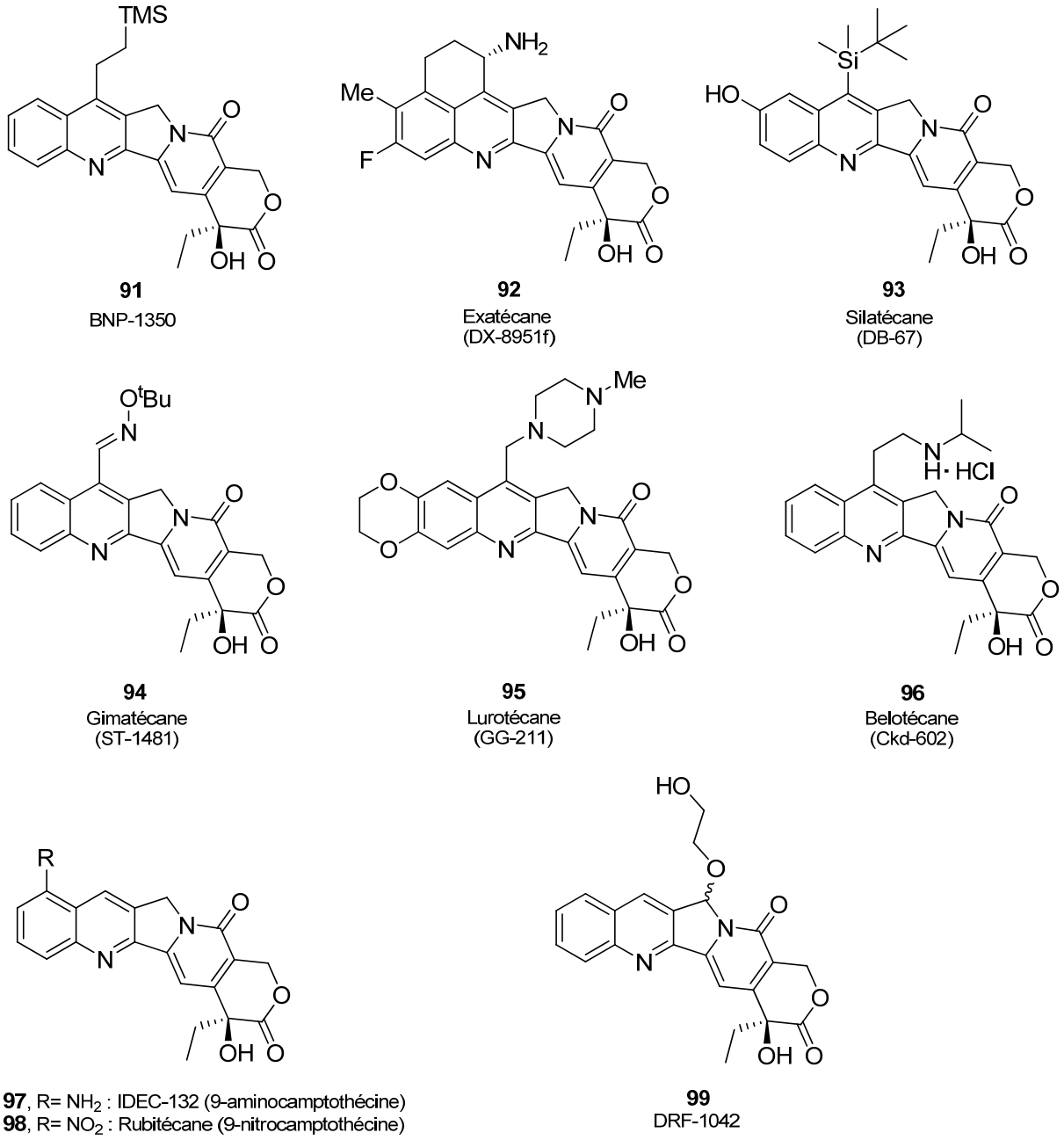


Figure 23

IV.2.3. Relation structure-activité

De façon générale, pour qu'un analogue de la camptothécine présente une activité intéressante, il est nécessaire[60] que la planéarité du système pentacyclique soit maintenue.

[60] Verma, R. P.; Hansch, C. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 213-235.

Les modifications du cycle quinoléine (notamment les substitutions des positions 9, 10 et 11 par des groupements amino ou hydroxy et la position 7 par des groupements alkyles) augmentent généralement l'activité aussi bien *in vitro* que *in vivo* des analogues. Cette amélioration[61] est due à l'augmentation de solubilité ainsi qu'à la stabilisation de la forme fermée par rapport à la forme ouverte de la camptothécine (par interaction avec la bicouche lipidique de la membrane cellulaire). En revanche, la présence de substituants sur la position 12 se traduit par une importante baisse d'activité.

Les modifications des cycles C et D se traduisent en général par une baisse d'activité. En effet, les substitutions en position 5 par des groupements acétoxy, alcoxy, amino et hydroxy ont induit une baisse d'activité. La substitution en position 14 engendre aussi une diminution de l'activité de la molécule.

Le carbone asymétrique doit garder[41] la configuration (*S*). En effet, la 20-*R*-CPT s'est révélée inactive vis-à-vis de l'inhibition de la topoisomérase I et également lors des tests *in vivo*.

Le carbonyle ainsi que le groupement hydroxyle en C-20 doivent être présents. Le remplacement de ce dernier par un groupement amino ou par un halogène a conduit à une baisse d'activité importante.

Le remplacement de l'α-hydroxylactone par une β-hydroxylactone (hCPT) a pour conséquence une augmentation de l'inhibition de la topoisomérase I, de la cytotoxicité et une meilleure stabilité de la lactone dans les conditions physiologiques.

Un résumé des relations structure-activité est présenté sur la Figure 24.

[61] (a) Dallavalle, S.; Rocchetta, D. G.; Musso, L.; Merlini, L.; Morini, G.; Penco, S.; Tinelli, S.; Beretta, G. L.; Zunino, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2781-2787. (b) Burke, T. G.; Mishra, A. K.; Wani, M. C.; Wall, M. E. *Biochemistry* **1993**, *32*, 5352-5364.

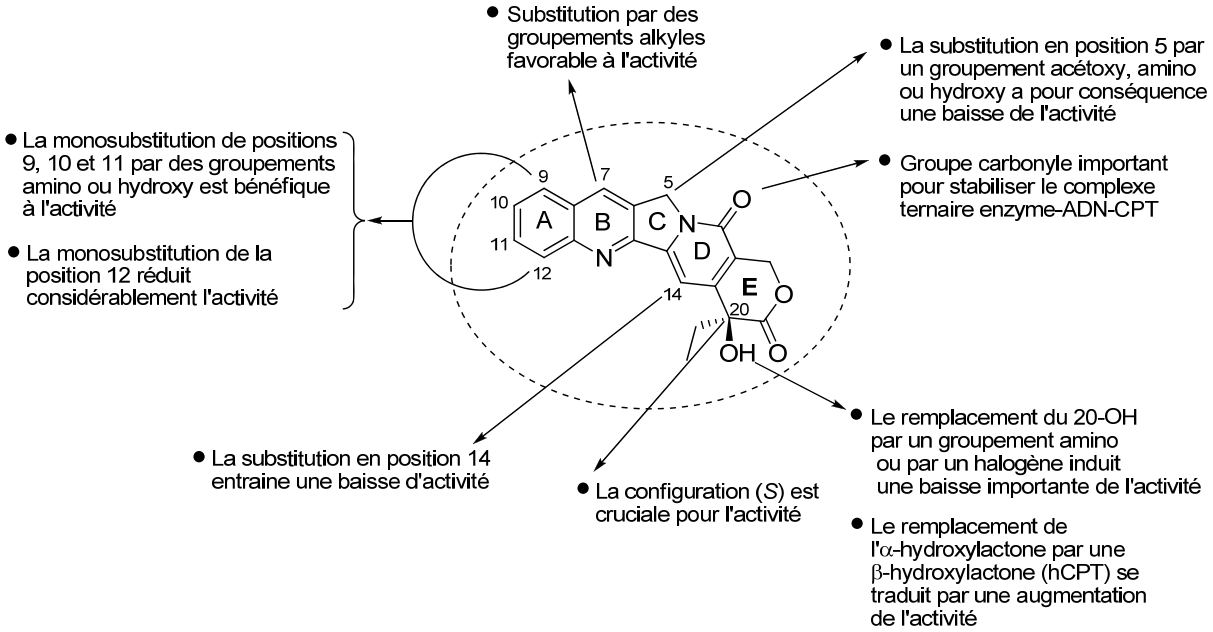


Figure 24

IV.3. Synthèses de la 20(*S*)-camptothécine

Compte tenu de l'intérêt thérapeutique de la famille des camptothécines, de nombreuses équipes se sont intéressées à la synthèse totale de la camptothécine naturelle depuis sa découverte.

A ce jour, 13 synthèses de la CPT sous sa forme racémique et 15 synthèses de la molécule naturelle sont décrites dans la littérature. Plusieurs revues regroupant les différentes approches synthétiques[62] développées ainsi que les aspects biologiques[63] ont également été publiées.

Dans ce manuscrit les principales stratégies qui ont permis l'obtention de la 20(*S*)-camptothécine seront brièvement commentées.

---

[62] (a) Thomas, C. J.; Rahier, N. J.; Hecht, S. M. *Biorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1585-1604. (b) Du, W. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8649-8687. (c) Hutchinson, C. R. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 1047-1065.

[63] (a) Cuendet, M.; Pezzuto, J. M.; dans *Modern Alkaloids: Structure, Isolation, Synthesis and Biology*, Fattorusso, E., Taglialatela-Scafati, O., Eds ; Wiley-VCH: Weinheim, **2008**, Chap. 2, 29-33. (b) Lorence, A.; Nessler, C. L. *Phytochemistry* **2004**, *65*, 2735-2749. (c) Pizzolato, J. F.; Saltz, L. B. *The Lancet* **2003**, *361*, 2235-2242. (d) Bailly, C.; Lansiaux, A. *Bull Cancer* **2003**, *90*, 239-245. (e) Torck, M.; Pinkas, M. *J. Pharm. Belg.* **1996**, 200-207. (f) Sawada, S.; Yokokura, T.; Miyasaka, T. *Curr. Pharm. Des.* **1995**, 113-132. (g) *Camptothecins: New Anticancer Agents*, Potmesil, M.; Pinedo, H., Eds.; CRC Press: Boca Raton, **1995**.

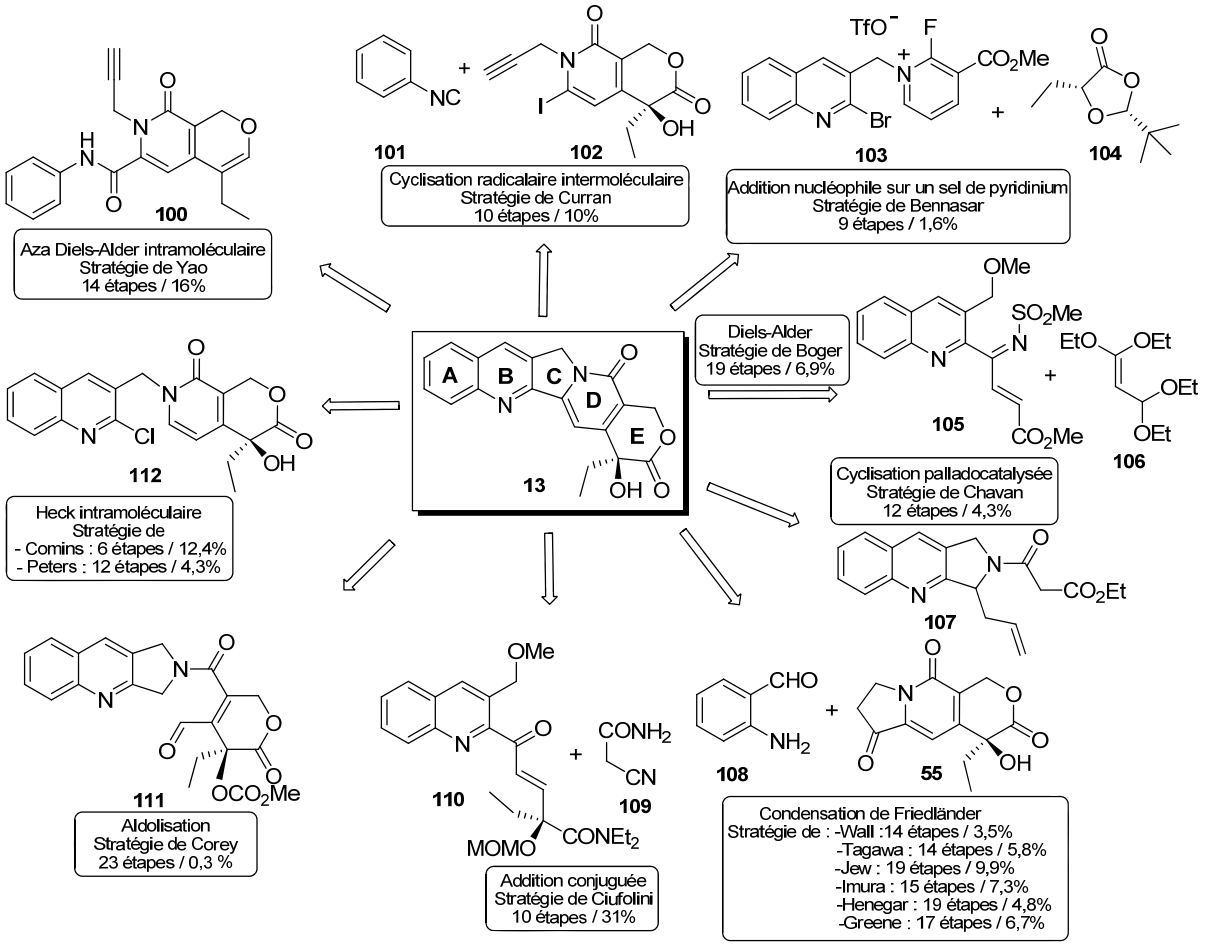


Schéma 12

IV.3.1. Synthèse de Corey (1975)

La première synthèse de la 20(*S*)-camptothécine a été réalisée par l'équipe de Corey[64] en 1975 (Schéma 13). L'étape clé de cette synthèse repose sur une réaction de condensation intramoléculaire à partir de l'aldéhyde **111**, provenant de la réaction du tricycle **38** avec le pseudo chlorure d'acide optiquement actif **118**. Celui-ci a été obtenu à partir de l'hydroxyacide **117** de configuration (*S*), résultant du dédoublement du mélange racémique à l'aide de la quinine.

[64] Corey, E. J.; Crouse, D. N.; Anderson, J. E. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2140-2141.

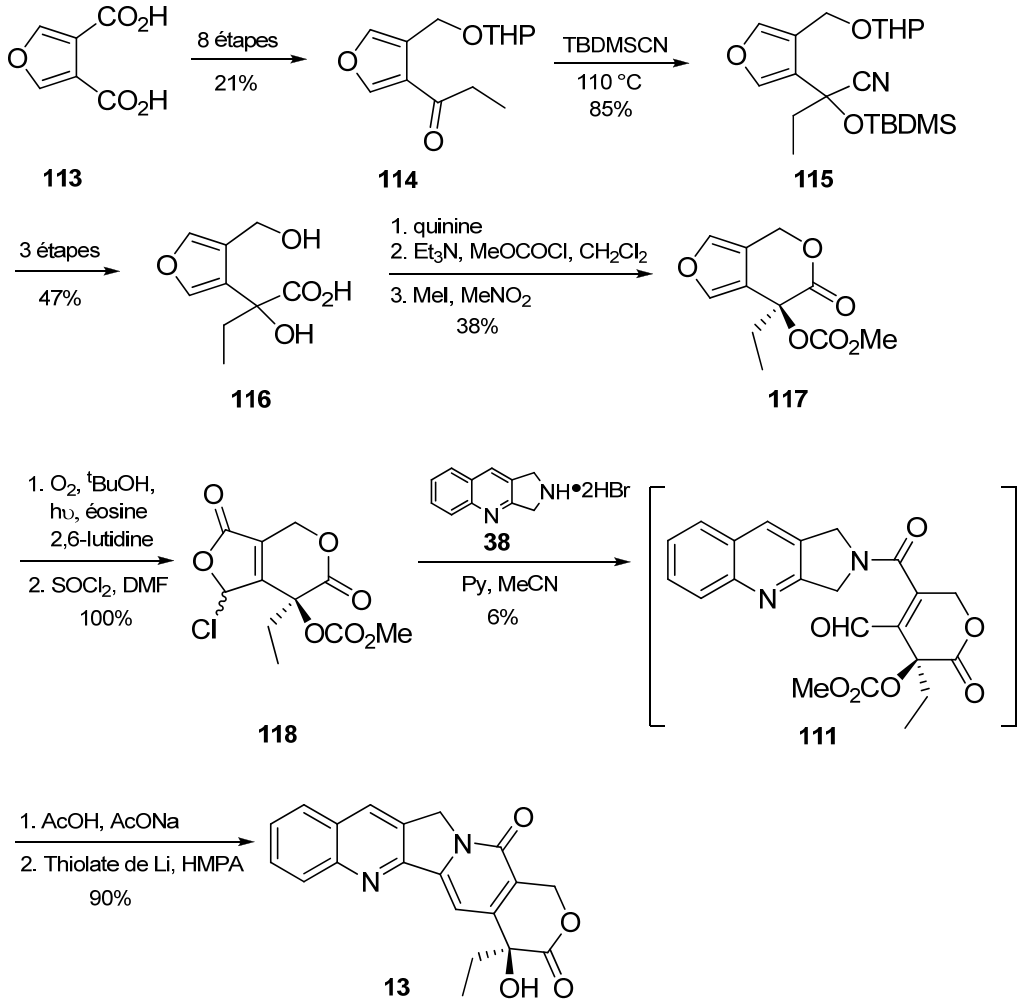


Schéma 13

Bien que le rendement global soit faible (23 étapes, 0,3%) et les procédures difficiles à mettre en œuvre, cette approche a néanmoins fourni pour la première fois la camptothécine énantiomériquement pure.

Des améliorations[65] concernant la préparation de certains intermédiaires de cette synthèse ont été apportées plus tard par d'autres équipes mais elles ne seront pas discutées ici.

[65] (a) Rama Rao, A. V.; Yadav, J. S.; Valluri, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3613-3616. (b) Curran, D. P.; Du, W.; Kanai, M.; Masumoto, S.; Yabu, K. *Heterocycles* **2003**, *59*, 369-385.

IV.3.2. Synthèse de Wani et Wall (1986)

La réaction clé de la synthèse[66] de Wall et coll. repose sur une condensation de Friedländer à partir de l'intermédiaire tricyclique **55** de configuration (*S*) (Schéma 14). Celui-ci a été obtenu à partir du racémate par dédoublement[67] à l'aide de la (*R*)-(+)-*α*-méthylbenzylamine (**115**).

Même si la synthèse du tricycle **55** est longue, la stratégie adoptée par Wall et coll. pour élaborer le motif quinoléine en fin de synthèse a permis par la suite d'obtenir un grand nombre d'analogues de la camptothécine pour les études de relation structure-activité.

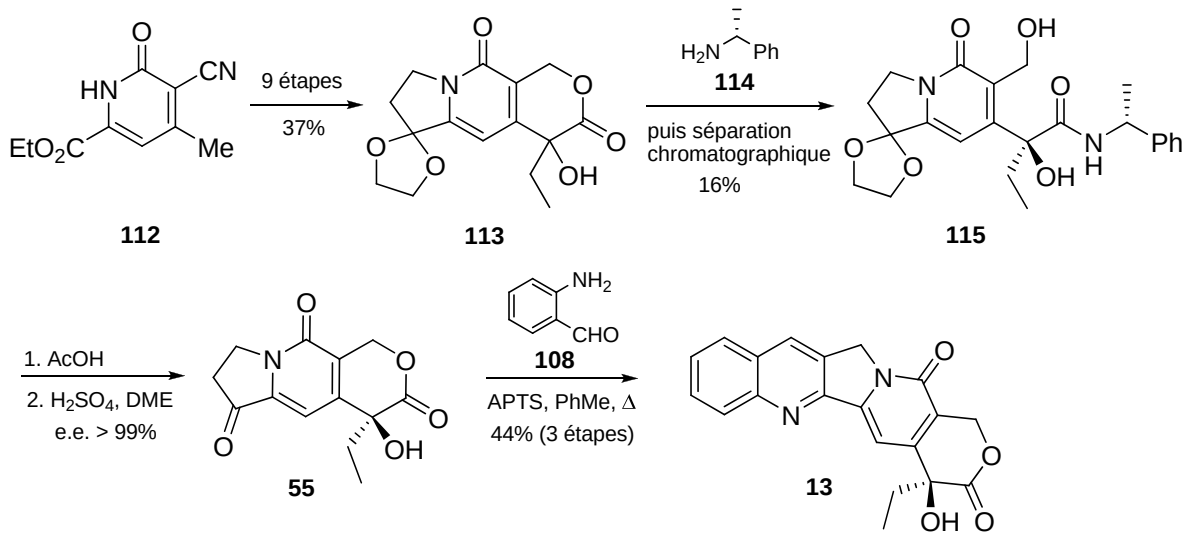


Schéma 14

Trois autres voies d'accès au tricycle **55** ont été développées par la suite (Schéma 15). L'une d'entre elles[68] utilise la dihydroxylation asymétrique de Sharpless et conduit au tricycle avec un excès énantiomérique de 82%. Les deux autres[69,70] font appels à des dédoublements enzymatiques et conduisent au tricycle optiquement actif avec des excès énantiomériques supérieurs ou égaux à 99%.

---

[66] Wall, M. E.; Wani, M. C.; Natschke, S. M.; Nicholas, A. W. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1553-1555.
[67] Wani, M. C.; Nicholas, A. W.; Wall, M. E. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 2317-2319.
[68] Jew, S.; Ok, K.; Kim, H.; Kim, M. G.; Kim, J. M.; Hah, J. M.; Cho, Y. *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, *6*, 1245-1248.
[69] (a) Imura, A.; Itoh, M.; Miyadera, A. *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, *9*, 2285-291. (b) Imura, A.; Ito, M.; Miyadera, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 1878-1880.
[70] Henegar, K. E.; Ashford, S. W.; Baughman, T. A.; Sih, J. C.; Gu, R.-L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6588-6597.

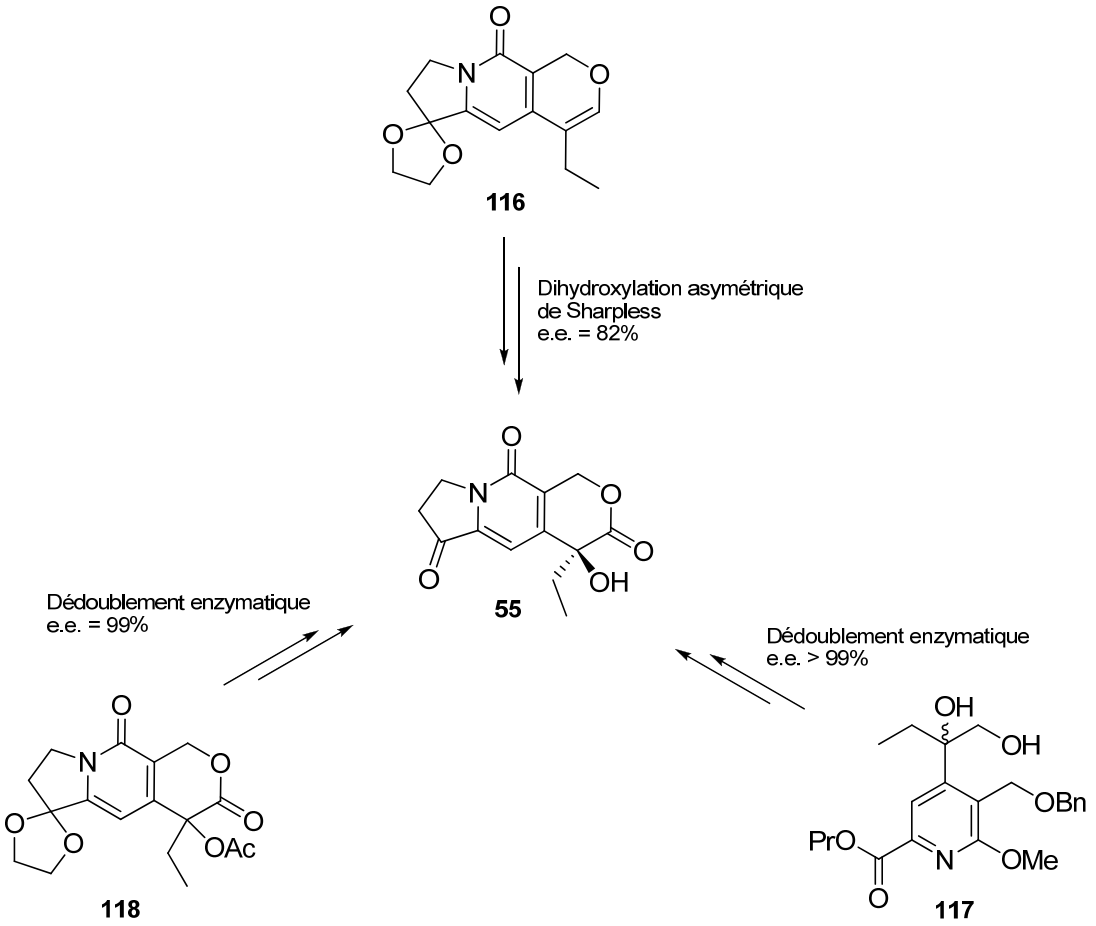


Schéma 15

IV.3.3. La synthèse de Ciufolini (1997)

L'approche développée par Ciufolini et coll.[71] repose sur une réaction de Michael entre le cyanoacétamide **109** et la cétone α,β-insaturée **110** (Schéma 16). Cette dernière a été préparée par réaction d'Horner-Emmons entre le phosphonate **128** et l'aldéhyde chiral **123**, obtenu par désymétrisation enzymatique du malonate **120** (e.e. > 98%).

L'intermédiaire **129** résultant de l'addition conjuguée a été oxydé par le dioxyde de sélénium suivi d'une hydrolyse acide qui a permis, en plus de l'hydrolyse du groupe protecteur, de former la lactone du composé **130**. La réduction de celle-ci s'est avérée être une

[71] (a) Ciufolini, M. A.; Roschangar, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1692-1694. (b) Ciufolini, M. A.; Roschangar, F. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11049-11060. (c) Carles, L.; Narkunan, K.; Penlou, S.; Rousset, L.; Bouchu, D.; Ciufolini, M. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4304-4308.

étape délicate mais a tout de même pu être réalisée dans les conditions de Luche[72] pour donner le diol **131**.

L'hydrolyse acide à chaud de ce diol a ensuite entrainé la fermeture concomitante des cycles C et E pour conduire au produit naturel. Les auteurs ont ainsi réalisé une synthèse efficace de la camptothécine avec un rendement de 31%, selon une séquence maximale de dix étapes linéaires.

[72] Luche, J.-L.; Rodriguez-Hahn, L.; Crabbé, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 601-602.

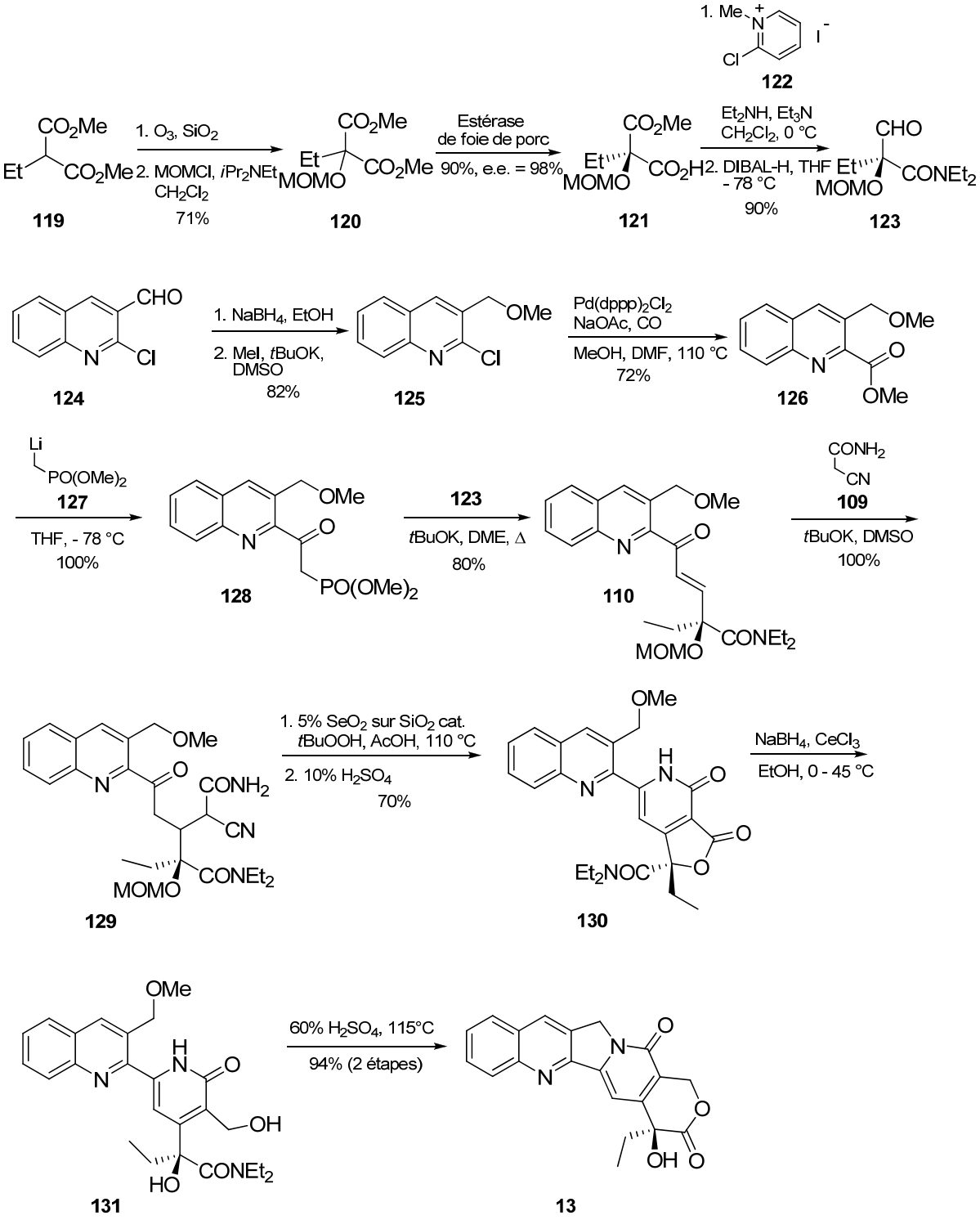

1. Me
I
Cl
122
CO2Me
Et
CO2Me
1. O3, SiO2
2. MOMCl, iPr2NEt
CH2Cl2
71%
119
MOMO
120
Estérase
de foie de porc
90%, e.e. = 98%
CO2H
121
Et2NH, Et3N
CH2Cl2, 0 °C
2. DIBAL-H, THF
- 78 °C
90%
CHO
CONEt2
123
124
1. NaBH4, EtOH
2. MeI, tBuOK,
DMSO
82%
OMe
125
Pd(dppp)2Cl2
NaOAc, CO
MeOH, DMF, 110 °C
72%
126
Li
PO(OMe)2
127
THF, - 78 °C
100%
128
123
tBuOK, DME, Δ
80%
110
CONH2
CN
109
tBuOK, DMSO
100%
129
1. 5% SeO2 sur SiO2 cat.
tBuOOH, AcOH, 110 °C
2. 10% H2SO4
70%
130
NaBH4, CeCl3
EtOH, 0 - 45 °C
131
60% H2SO4, 115°C
94% (2 étapes)
13

Schéma 16

En 2000, l'équipe de Jew[73] a proposé une synthèse alternative de l'aldéhyde **123** en utilisant une réaction de bromolactonisation asymétrique (Schéma 17). Après avoir transformé la dihydroxyacétone en acide **133**, les auteurs ont utilisé la (*S*)-proline comme auxiliaire chiral afin d'induire l'asymétrie lors de la bromolactonisation. Le brome a ensuite été réduit et l'aldéhyde désiré est obtenu après sept étapes. Cette voie de synthèse permet de convertir l'acide **133** en aldéhyde **123** en onze étapes avec un rendement de 25% et un excès énantiomérique supérieur à 99%. Elle reste néanmoins plus longue que la préparation de l'aldéhyde selon la voie développée par Ciufolini et coll. mais permet de s'affranchir de la désymétrisation enzymatique.

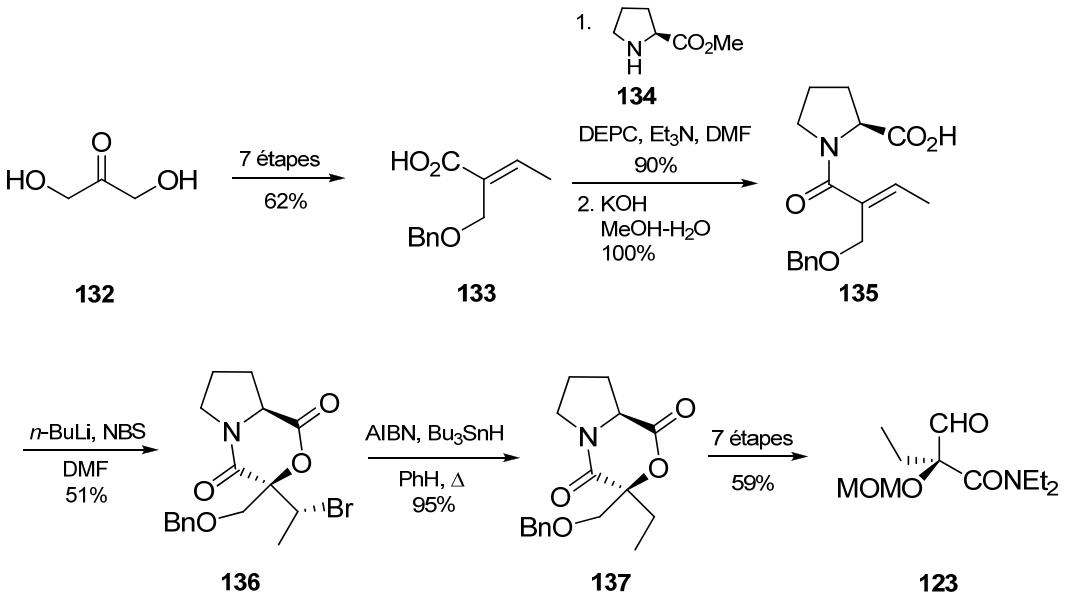


Schéma 17

IV.3.4. Synthèse de Curran (1998)

Dans la voie de synthèse développée par Curran et coll.[65b, 74], l'isonitrile précurseur du cycle A et le fragment contenant les cycles D et E réagissent selon une réaction d'annélation radicalaire [4+1] pour former les cycles B et C (Schéma 18).

L'introduction du centre stéréogène (*S*) de la camptothécine a été effectuée par une réaction de cyanosilylation asymétrique sur la cétopyridone **138**. La cyanohydrine

[73] Jew, S.; Roh, E.; Kim, H.; Kim, G. M.; Park, H. *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, *11*, 3985-3994.
[74] (a) Josien, H.; Ko, S.; Bom, D.; Curran, D. P. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 67-83. (b) Yabu, K.; Masumoto, S.; Kanai, M.; Curran, D. P.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2923-2926.

énantiomériquement enrichie **139** a ensuite été transformée en pyridone iodée clé **102** après quatre étapes avec un rendement global de 49%. Celle-ci a alors été engagée dans l'étape de cyclisation radicalaire en présence de phényle isonitrile et d'hexaméthyldiétain. Ces conditions permettent de générer *in situ* le radical triméthylétain afin d'abstraire l'iodure de la pyridone **102**. Le radical aryle résultant va s'additionner à l'isonitrile arylique pour conduire au radical imide **142** qui subit une cyclisation radicalaire *5-exo* conduisant au radical vinylique **143**. L'addition radicalaire du cycle phényle suivie de la perte de H• conduisent au produit naturel. L'intérêt de cette synthèse est qu'elle utilise des conditions douces qui la rende extrapolable à la synthèse de nombreux analogues de la camptothécine.

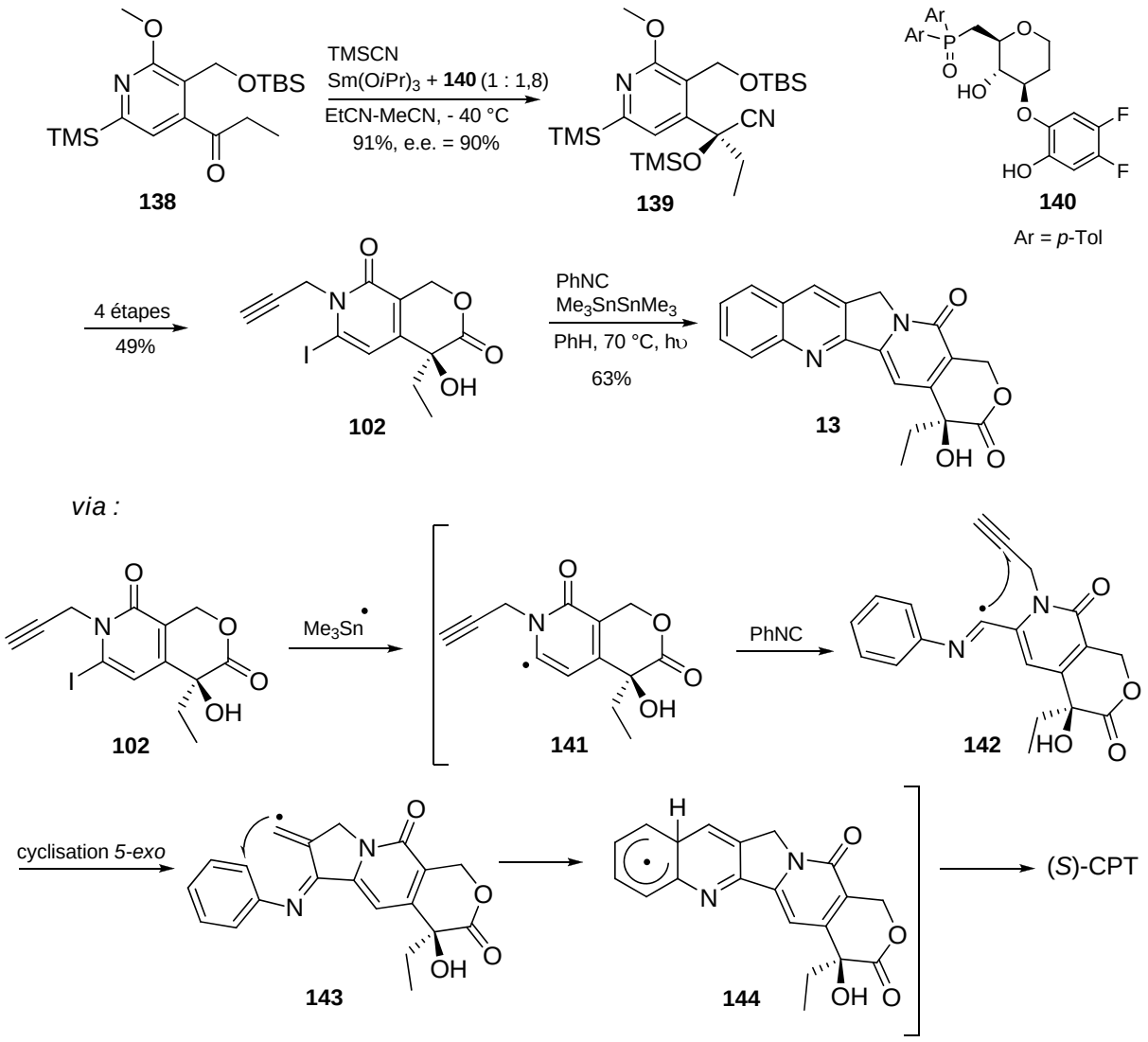


Schéma 18

IV.3.5. Synthèse de Bennasar (2001)

Bennasar et coll.[75] ont mis au point une synthèse faisant intervenir une addition nucléophile de l'énolate d'ester chiral **104** sur le sel de 2-fluoropyridinium **103** (Schéma 19). Cette réaction suivie d'une étape d'oxydation par le DDQ a conduit au composé **147** avec un rendement de 20%. La fermeture du cycle C a ensuite été réalisée dans les conditions radicalaires pour conduire à l'intermédiaire tétracyclique **148** à partir duquel le cycle E a pu être élaboré en deux étapes avec un rendement de 27%.

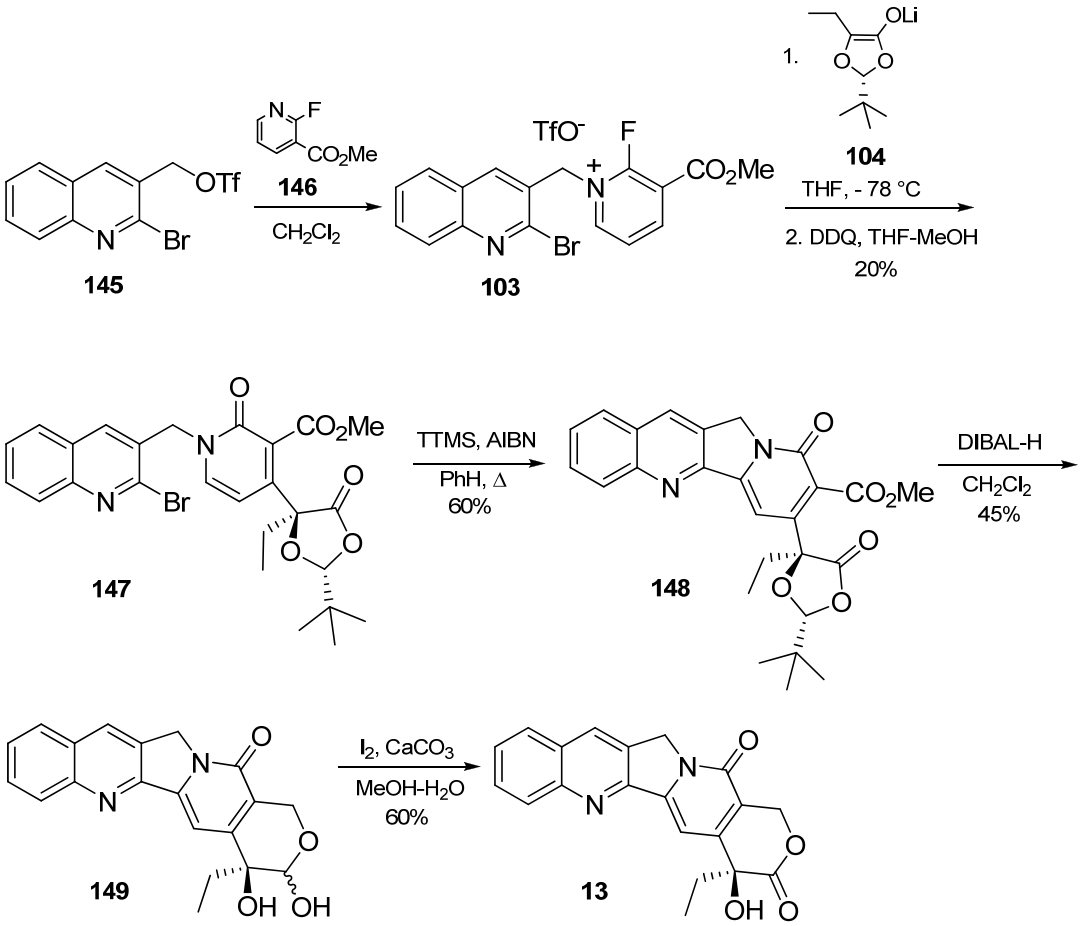


Schéma 19

[75] Bennasar, M.-L.; Zulaica, E.; Juan, C.; Alonso, Y.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7465-7474.

IV.3.6. La synthèse de Comins (2001)

Les améliorations[76,24a,24b] réalisées sur la synthèse publiée[24a] en 1992 par le groupe de Comins ont aboutit[24c] à une synthèse plus rapide, plus efficace et plus convergente, en six étapes, à partir de deux composés commerciaux (Schéma 20).

Ainsi, la synthèse du précurseur optiquement actif des cycles D et E effectuée précédemment[76d] en cinq étapes avec un rendement de 11,3% et en six étapes[76c] avec un rendement de 6,1% est dorénavant réalisée en trois étapes avec un rendement de 24%.
Ces trois étapes incluent un échange iode-lithium, suivi de l'addition du cétoester chiral[76c] **155** pour former *in situ* l'alcoolate **156**, qui est ensuite protonné par une solution d'acide chlorhydrique. Cette protonation est accompagnée de l'hydrolyse de l'acétal suivie d'une lactonisation pour fournir l'hydroxylactone **157** avec un excès énantiomérique de 93%. Au cours de cette étape, l'auxiliaire chiral employé pour introduire la chiralité, le (-)-TCC, est récupéré avec un rendement de 94%.

La réaction de *N*-alkylation du bicycle optiquement actif par la quinoléine **158** a conduit au précurseur du produit naturel **112**. L'ultime étape est la fermeture du cycle C qui est réalisée par une réaction de Heck intramoléculaire.

Cette synthèse de la camptothécine est la plus courte et rentable sur le plan commercial puisqu'une version modifiée[77] de cette approche a permis la préparation d'analogues de la camptothécine à l'échelle industrielle.

---

[76] (a) Comins, D. L.; Hong, H.; Jianhua, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5331-5334. (b) Comins, D. L.; Saha, J. K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7995-7998.
[77] Fang, F. G.; Bankston, D. D.; Huie, E. M.; Ross Johnson, M.; Kang, M.-C.; LeHoullier, C. S.; Lewis, G. C.; Lovelace, T. C.; Lowery, M. W.; McDougald, D. L.; Meerholz, C. A.; Partridge, J. J.; Sharp, M. J.; Xie, S. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10953-10970.

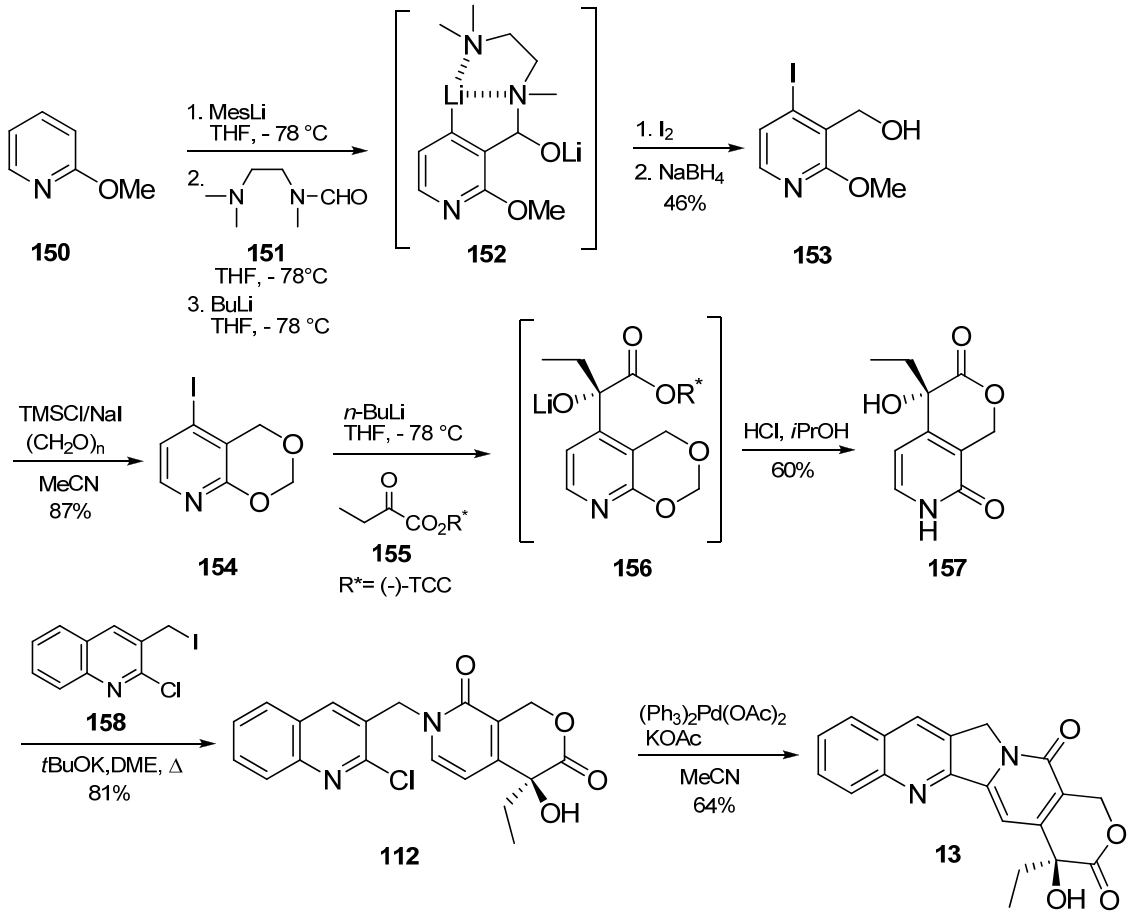


Schéma 20

IV.3.7. Synthèse de Boger (2002)

La synthèse développée par Boger et coll.[78] est basée sur une réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse entre le 1-aza-1,3-butadiène **105** et l'oléfine riche en électrons **106** (Schéma 21). L'asymétrie est introduite par une réaction de dihydroxylation asymétrique de Sharpless qui procède avec un rendement de 84% et un excès énantiomérique de 86%. Le point faible de la synthèse réside dans cet excès énantiomérique médiocre. Néanmoins, le produit naturel est obtenu avec un rendement de 6,6% en quinze étapes à partir du 2-aminobenzaldéhyde (**108**).

[78] Blagg, B. S. J.; Boger, D. L. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6343-6349.

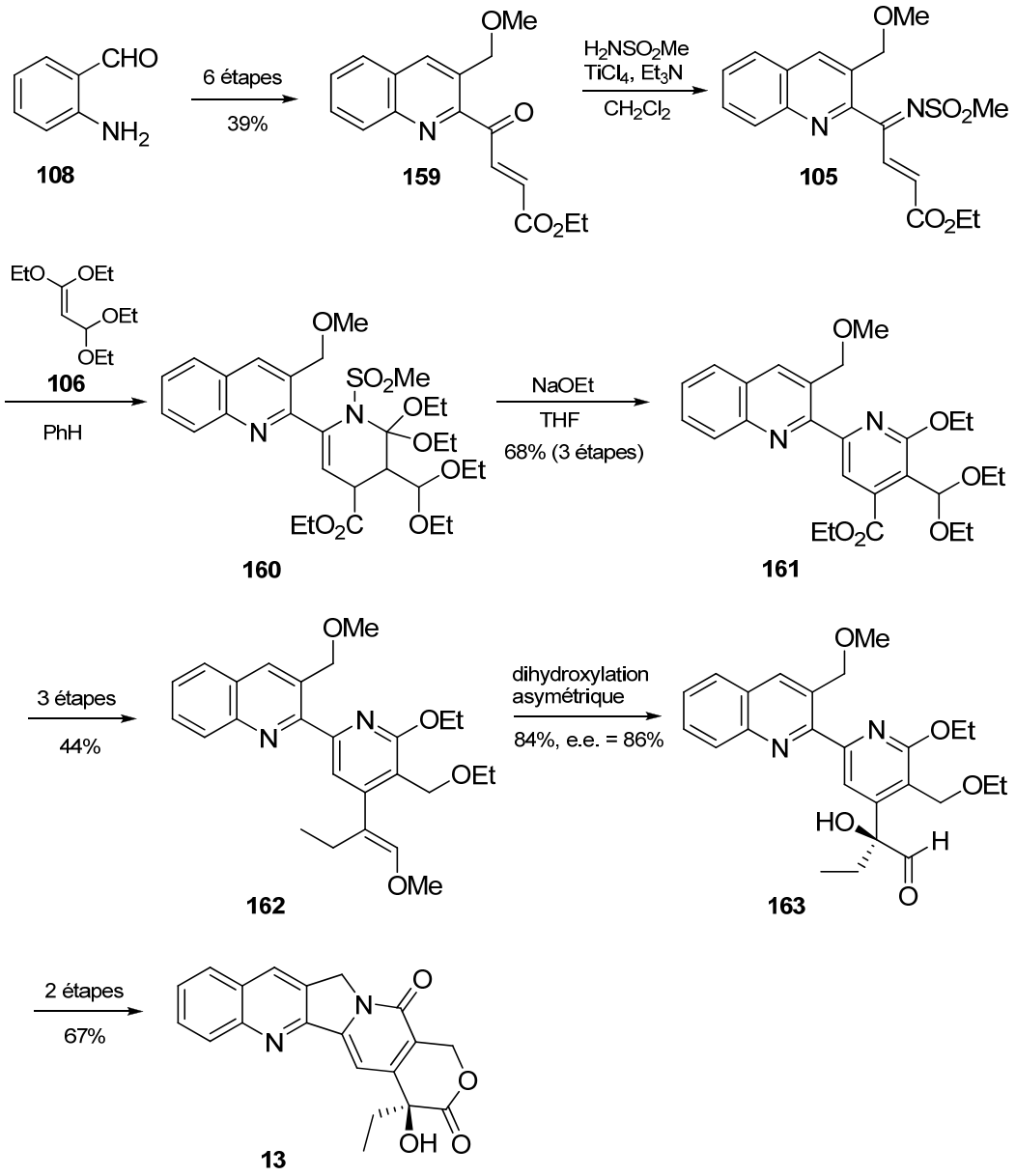


Schéma 21

IV.3.8. La synthèse de Peters (2006)

Une autre approche permettant la synthèse du bicycle **172** a été développée[79] par Peters et coll.. Elle est basée sur l'approche racémique qu'ils avaient mis au point au préalable et nécessite l'utilisation d'un auxiliaire chiral : le (-)-8-phénylmenthol **173** (Schéma 22). L'étape asymétrique est une addition de bromure d'isopropényle magnésium diastéréosélective (95 : 5) sur l'α–cétoester **165**. L'auxiliaire chiral est ensuite clivé par hydrolyse et recyclé

[79] Peters, R.; Althaus, M.; Nagy, A.-L. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 498-509.

après réaction. L'acide résultant de l'hydrolyse est transformé en chlorure d'acide puis converti[80] en amide.

La fin de la synthèse est analogue à celle de la voie racémique et conduit à la pyridone **172** avec une diastéréosélectivité de 95 : 5. Elle a été préparée en dix étapes avec un rendement de 9,4%, alors que la synthèse jusqu'à l'obtention du produit naturel[76a] nécessite douze étapes avec un rendement de 4,3%. Seulement deux purifications sur gel de silice ont été effectuées lors de cette synthèse qui fait appel à un auxiliaire chiral coûteux mais recyclable.

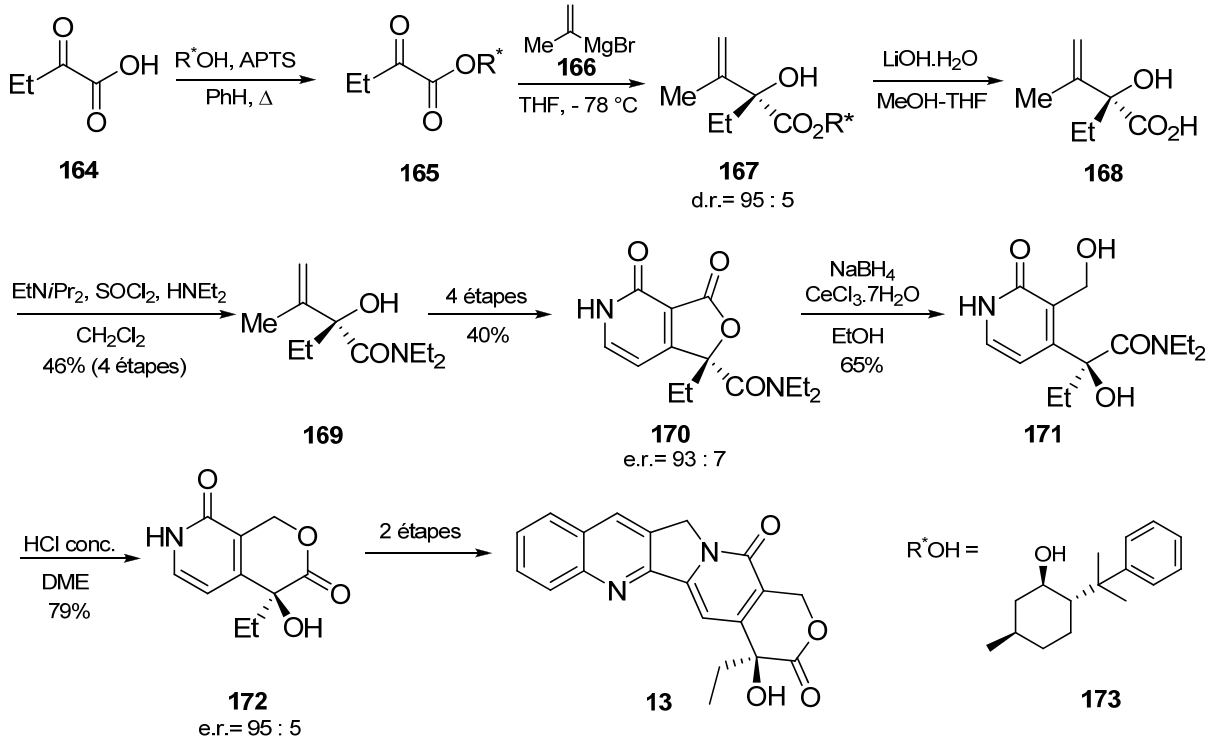


Schéma 22

IV.3.9. Synthèse de Chavan (2007)

Récemment, une synthèse faisant intervenir le tricycle **176** a été publiée par Chavan et coll.[81] (Schéma 23). Après déprotection de l'amine et acylation, le composé a été engagé dans une réaction de Wacker qui a fourni, de manière inattendue, le produit aromatisé. Les auteurs

[80] Tan, L.; Chen, C.-y.; Chen, W.; Frey, L.; King, A. O.; Tillyer, R. D.; Xu, F.; Zhao, D.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J.; O'Shea, P.; Dagneau, P.; Wang, X. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7403-7410.
[81] Chavan, S. P.; Pathak, A. B.; Kalkote, U. R. *Synlett* **2007**, *17*, 2635-2638.

expliquent que ce résultat provient de l'oxydation aérobie du composé dihydro (formé lors de la cyclisation oxydante catalysée par le palladium). Le rendement de cette étape est cependant faible. La transformation du composé tétracyclique en diester suivi de l'alkylation par l'iodure d'éthyle a conduit à un intermédiaire déjà décrit par Chavan et coll.[82] dans une autre de leur synthèse de la camptothécine.

La réduction de l'ester hétéroaromatique en aldéhyde puis en lactol a été effectuée avec un très bon rendement. La mésylation de ce lactol a directement conduit à l'éther d'énol qui va servir de précurseur pour la dihydroxylation asymétrique de Sharpless. La camptothécine est obtenue après oxydation du composé dihydroxylé en seize étapes avec un rendement global de 1,5%.

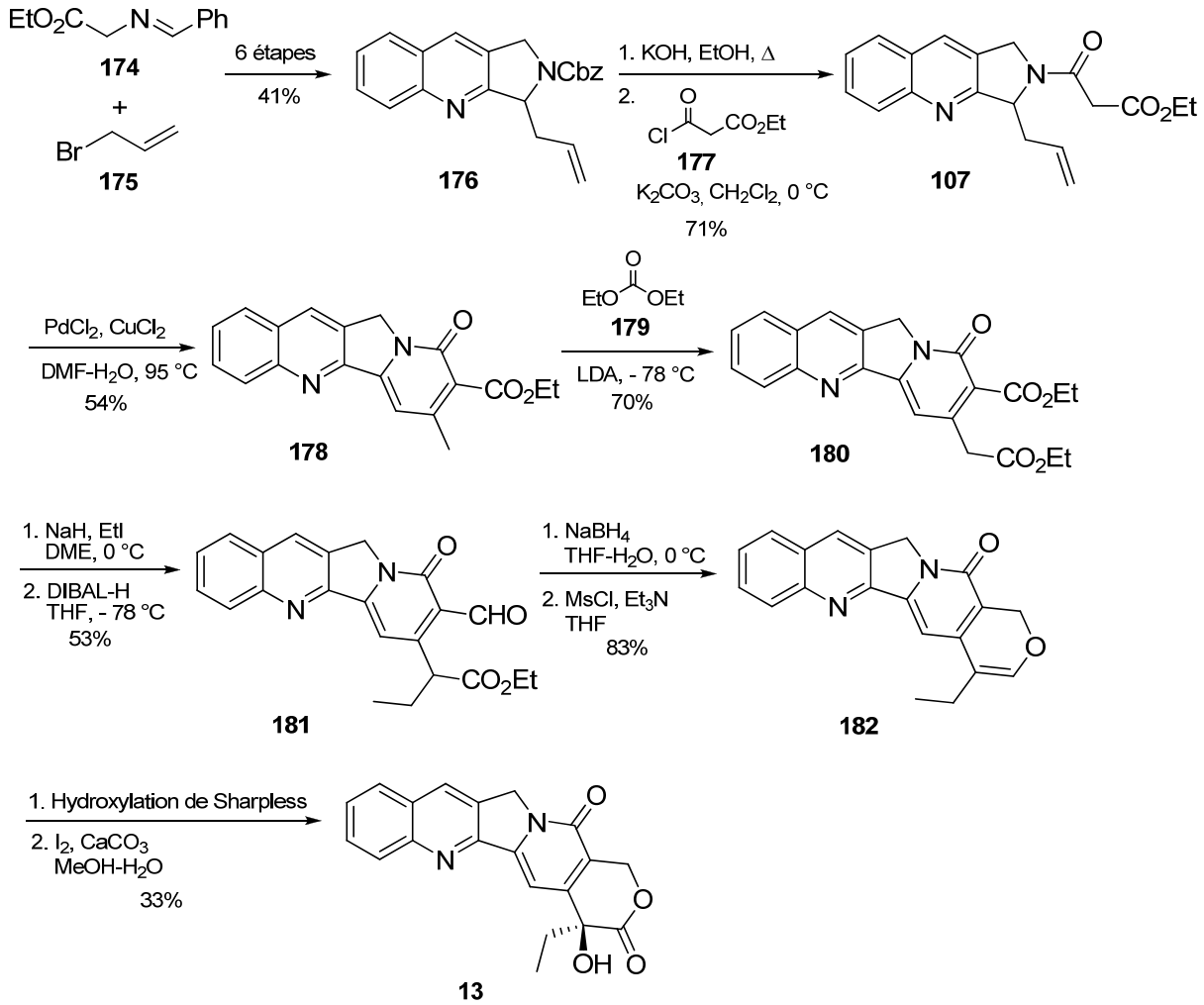


Schéma 23

[82] Chavan, S. P.; Venkatraman, M. S. *ARKIVOC* **2005**, *iii*, 165-169.

IV.3.10. La synthèse de Yao (2007)

En 2007, Yao et coll.[29c] ont également développé une synthèse de la camptothécine basée sur une réaction de Povarov. Cette méthodologie, qui avait déjà permis aux auteurs de synthétiser la 22-hydroxyacuminatine[28], a également été employée par Fortunak[83] pour synthétiser la 10-méthoxycamptothécine.

A partir de l'éther **184**, obtenu après fonctionnalisation de la 2-méthoxypyridine (**183**), une réaction de Heck co-catalysée par le catalyseur de Wilkinson va conduire[84] à un mélange d'isomères *endo* **185** et *exo* **186**. Une réaction de carbonylation réalisée sur l'isomère *endo* suivi d'une *O*-déméthylation sélective[74a] a permis l'obtention de la pyridone **187** (Schéma 24). Celle-ci est convertie en l'intermédiaire clé de la synthèse **100** par une séquence de trois étapes incluant une réaction de *N*-propargylation, une hydrolyse de l'ester méthylique et une amidation. L'étape clé, la réaction hétéro Diels-Alder, a ensuite pu procéder avec un excellent rendement de 96% par traitement de l'amide **100** avec le trifluorométhanesulfonate de bis(triphényl)oxodiphosphonium.

Les deux dernières étapes (une dihydroxylation asymétrique de Sharpless suivie d'une oxydation de l'acétal) menant à la camptothécine avaient déjà été décrites dans la littérature[82] et avaient été réalisées avec un rendement de 33%. L'optimisation de ces conditions a permis la synthèse du produit naturel avec un rendement de 83% et un excès énantiomérique de 95%. Les auteurs ont ainsi réalisé une synthèse de la camptothécine en huit étapes à partir de la pyridone **185** avec un rendement global de 47%. Cette approche est très efficace et courte. De plus elle pourrait permettre la préparation d'analogues de la camptothécine. Cependant elle souffre d'un inconvénient majeur qui est la synthèse de la pyridone **187** qui requiert l'utilisation de nombreux réactifs organométalliques sensibles à l'air, ce qui est problématique pour extrapoler cette méthodologie sur large échelle.

---

[83] (a) Fortunak, J. M. D.; Mastrocola, A. R.; Mellinger, M.; Sisti, N. J.; Wood, J. L.; Zhuang, Z.-P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5679-5682. (b) Fortunak, J. M. D.; Kitteringham, J.; Mastrocola, A. R.; Mellinger, M.; Sisti, N. J.; Wood, J. L.; Zhuang, Z.-P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5683-5686.
[84] Bankston, D.; Fang, F.; Huie, E.; Xie, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3461-3466.

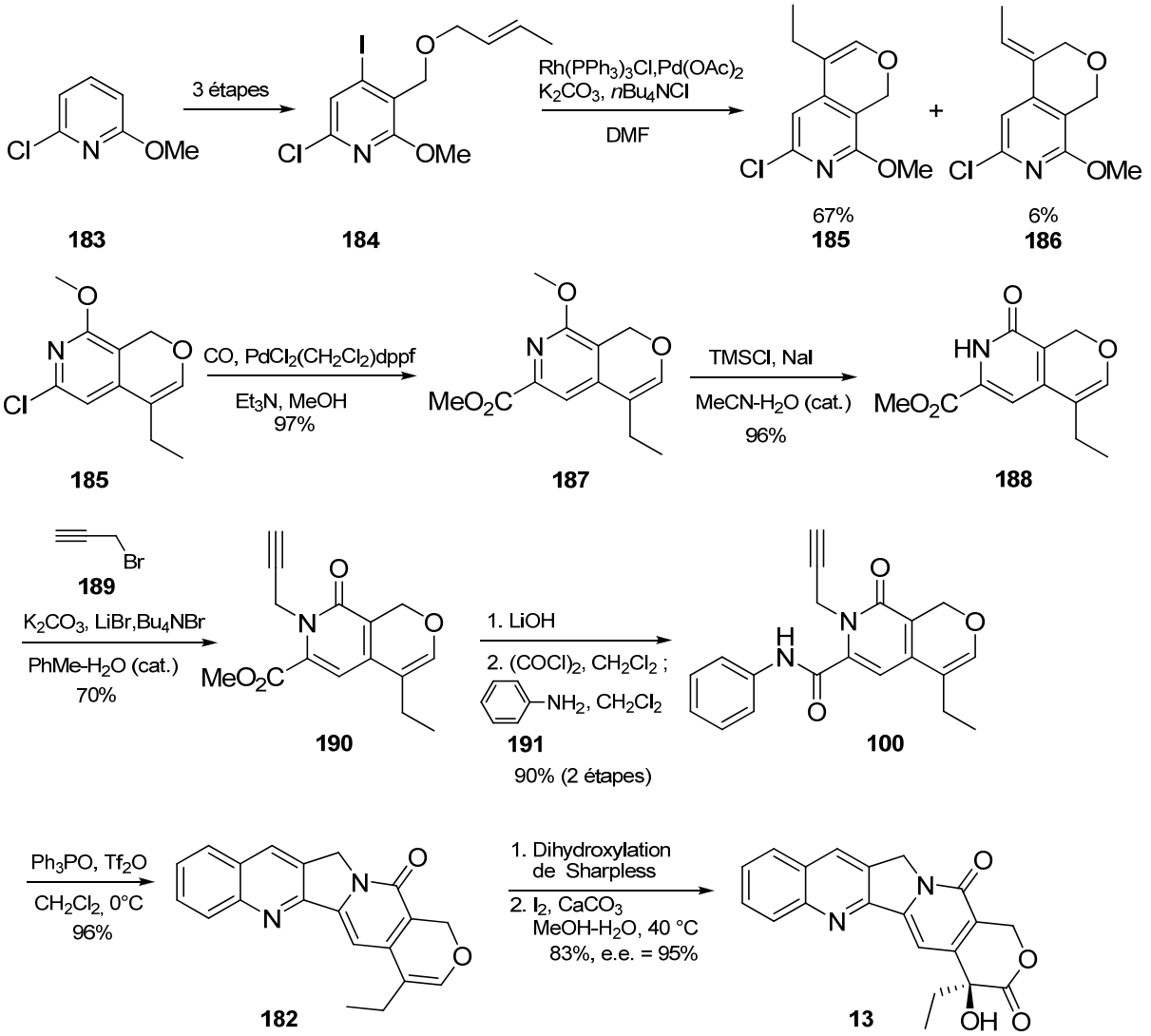


Schéma 24

Récemment, une deuxième synthèse, également basée sur une réaction de type hétéro Diels-Alder, a été développée par ces auteurs[85] dans le but de pallier les inconvénients précédemment énoncés. La synthèse des cycles A/B a lieu selon trois réactions en cascades impliquant une addition de Michael catalysée par la pyrrolidine, une condensation aldolique intramoléculaire et enfin une aromatisation oxydante (Schéma 25).

[85] Liu, G.-S.; Dong, Q.-L.; Yao, Y.-S.; Yao, Z.-J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5393-5396.

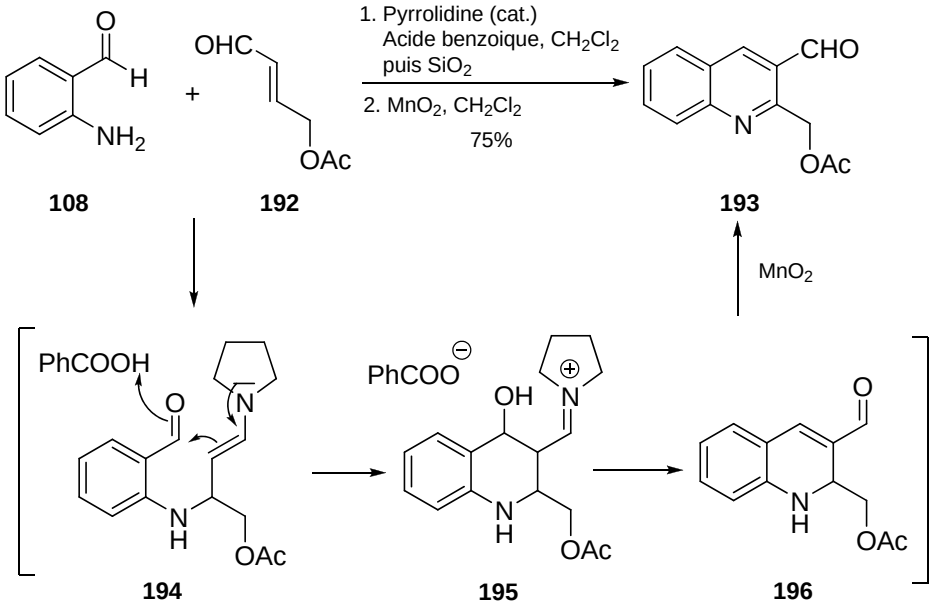


Schéma 25

Le précurseur de la réaction clé a été synthétisé en sept étapes à partir de la quinoléine **193**, avec un rendement de 40% (Schéma 26). Pour pouvoir appliquer la réaction d'oxa-Diels-Alder à demande électronique inverse, la présence d'un groupement électrodonneur en position β de l'amide α,β-insaturé est indispensable, afin que la différence d'énergie entre l'orbitale LUMO du diène et l'orbitale HOMO du diénophile soit suffisamment faible pour que la cyclisation puisse avoir lieu. Ainsi tous les essais effectués par les auteurs sur le substrat comportant une énone non-substituée ont conduit à la décomposition du produit de départ. En revanche, la réaction de Diels-Alder a pu avoir lieu sur le substrat **197** et a conduit à la formation de deux diastéréoisomères séparables **198** et **199** avec un bon rendement de 83%. L'oxydation du pentacycle avec DDQ suivie du clivage du groupement éthoxy ont conduit au précurseur **200** de la camptothécine, décrit dans la synthèse précédente, avec un rendement de 76%.

Les auteurs ont ainsi réalisé une synthèse de la camptothécine en quatorze étapes avec un rendement global de 16% à partir de produits de départ peu coûteux. L'intérêt de cette synthèse par rapport à la précédente est qu'elle emploie des conditions douces, requiert peu de purifications par chromatographie sur gel de silice et surtout évite l'utilisation de réactifs organométalliques sensibles à l'air.

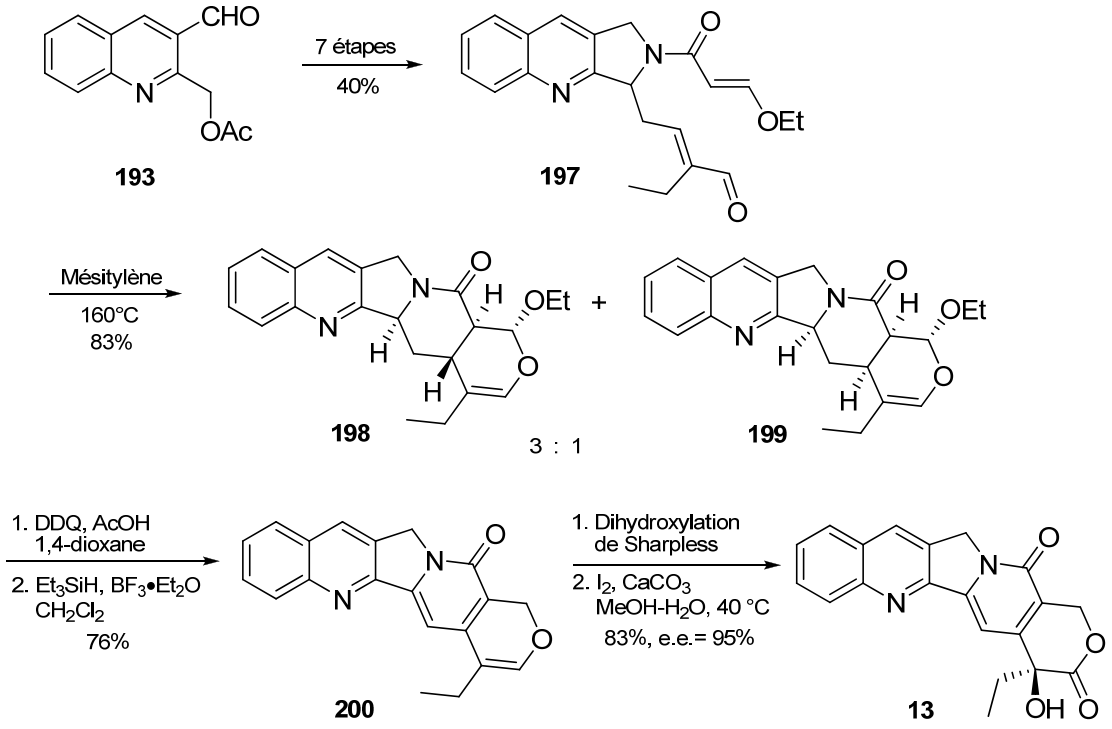


Schéma 26

IV.3.11. Synthèses de la 20(S)-camptothécine développées au laboratoire (2006, 2008)

Récemment le laboratoire a développé une synthèse[86] de la camptothécine naturelle résultant de la modification de l'approche racémique déja publiée[87] (Schéma 27).

Tout d'abord la position *β* de l'hydroxypyridone[31] (**48**) a été fonctionnalisée par une séquence d'allylation suivie d'un réarrangement de Claisen. L'hydroxypyridone **202** a ainsi pu être obtenue avec un très bon rendement de 81% après deux étapes. Ensuite, après avoir formé le triflate **203**, une coupure oxydante dans les conditions d'ozonolyse a fournit le cétoester **204** avec un excellent rendement de 96%. A ce stade, le centre stéréogène de la camptothécine a pu être introduit par une voie originale d'éthylation asymétrique[88]. Le produit d'addition **205** a été synthétisé de façon très efficace avec un excès énantiomérique s'élevant à 92%. Une simple recristallisation a conduit au composé énantiomériquement pur (e.e. = 99%) avec un rendement de 62%. C'est seulement après protection de l'alcool tertiaire sous forme d'éther

[86] Tang, C.-J.; Babjak, M.; Anderson, R. J.; Greene, A. E.; Kanazawa, A. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3757-3759.
[87] Anderson, R. J.; Raolji, G. B.; Kanazawa, A.; Greene, A. E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2989-2991.
[88] DiMauro, E. F.; Kozlowski, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12668-12669.

méthylique que l'élaboration du motif lactone a pu être effectuée. Pour y parvenir, le triflate a été transformé en hydroxyméthyle par une séquence de couplage de Heck suivie d'une coupure oxydante. La lactone désirée a été directement obtenue après réduction de l'aldéhyde intermédiaire avec $NaBH_4$.

Pour finir la synthèse, une hydroxylation en position pseudobenzylique suivie de l'oxydation en cétone a permis l'obtention du précurseur de l'étape de condensation de Friedländer afin d'accéder au pentacycle **210** qui, après simple traitement à l'acide bromhydrique à chaud, conduit à la camptothécine.

Cette synthèse comporte treize étapes avec un rendement global de 11,3% à partir de l'hydroxypyridone (**48**).

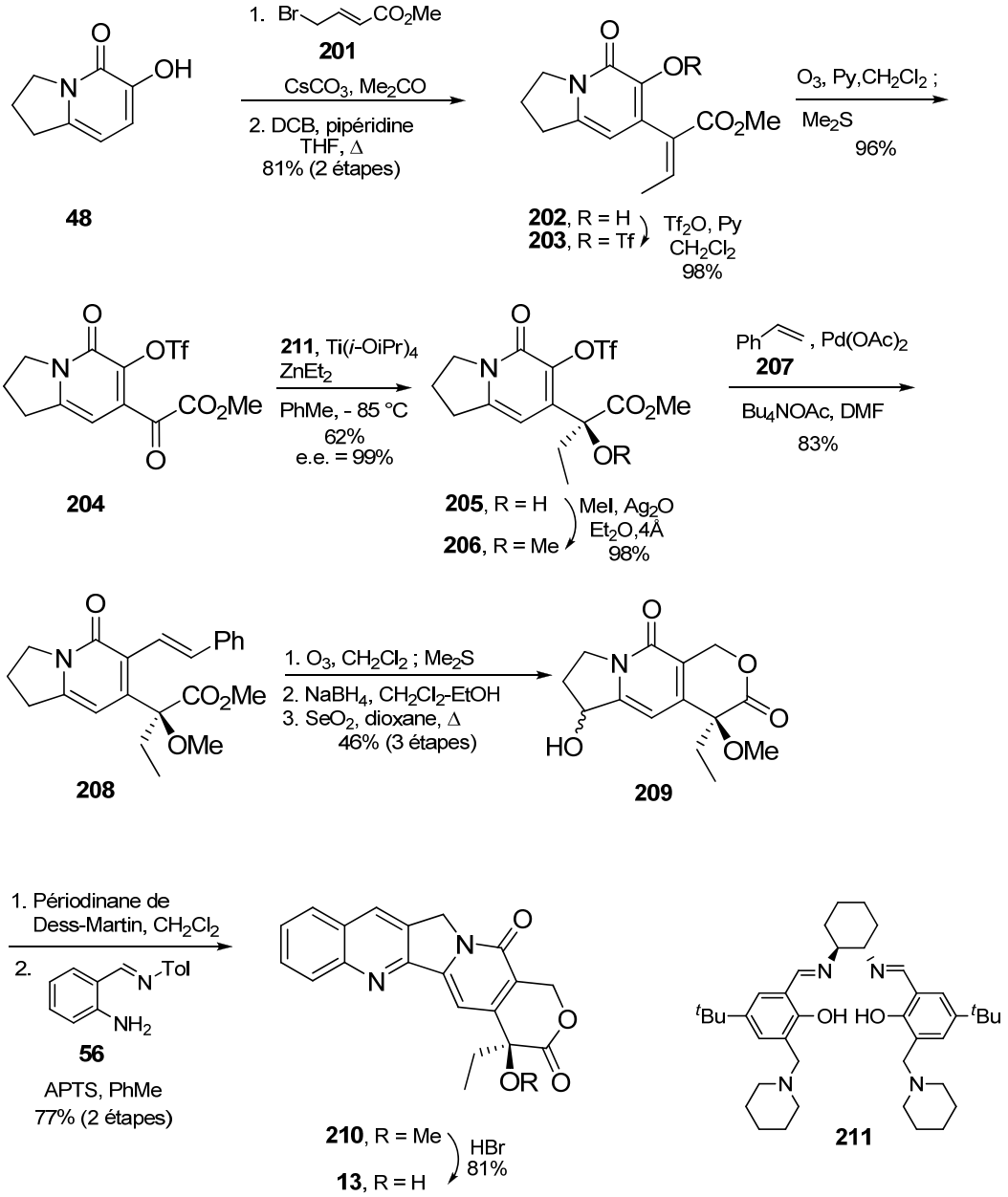


Schéma 27

La deuxième synthèse[89] de la (*S*)-camptothécine réalisée au laboratoire met en jeu une cycloaddition intermoléculaire sur l'isomünchnone dérivée du diazoimide **214**, facilement préparée[90] en trois étapes à partir du 2-aminobenzaldéhyde (**108**) (Schéma 28). L'étape de cycloaddition a été réalisée en présence d'éther de benzyle et de vinyle[91] pour conduire au composé tétracyclique **217** qui subit facilement une déshydratation en présence de DBU pour conduire au composé **218** avec un excellent rendement.

[89] Kanazawa, A.; Muniz, M. N.; Baumlova, B.; Ljungdahl, N.; Greene, A. E. *Synlett* **2008**, 2275-2278.
[90] (a) Danishefsky, S.; Bryson, T. A.; Puthenpurayil, J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 796-797. (b) Boger, D. L.; Hong, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1218-1222.
[91] Guy, R. K.; DiPietro, R. A. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 687 - 692.

Après débenzylation et triflation, un couplage de Suzuki avec l'acide phénylvinyle boronique (**221**) est réalisé pour conduire, après quelques aménagements fonctionnels, à l'aldéhyde **223**. Celui-ci a ensuite été transformé en éthylcétone et le centre asymétrique a alors pu être créé en appliquant la méthodologie de (*S*)-cyanosilylation asymétrique développée par Shibasaki[65b,92]. Selon cette procédure, un mélange 2 : 1 en faveur de l'énantiomère désiré est obtenu avec un rendement de 66%; l'énantiomère minoritaire a été recyclé par la suite. L'énantiomère majoritaire, quant à lui, a été converti en camptothécine par application de la réaction de Pinner. La synthèse est réalisée en douze étapes à partir du tricycle **212** avec un rendement supérieur à 15%.

[92] Yabu, K.; Masumoto, S.; Yamasaki, S.; Hamashima, Y.; Kanai, M.; Du, W.; Curran, D. P.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9908-9909.

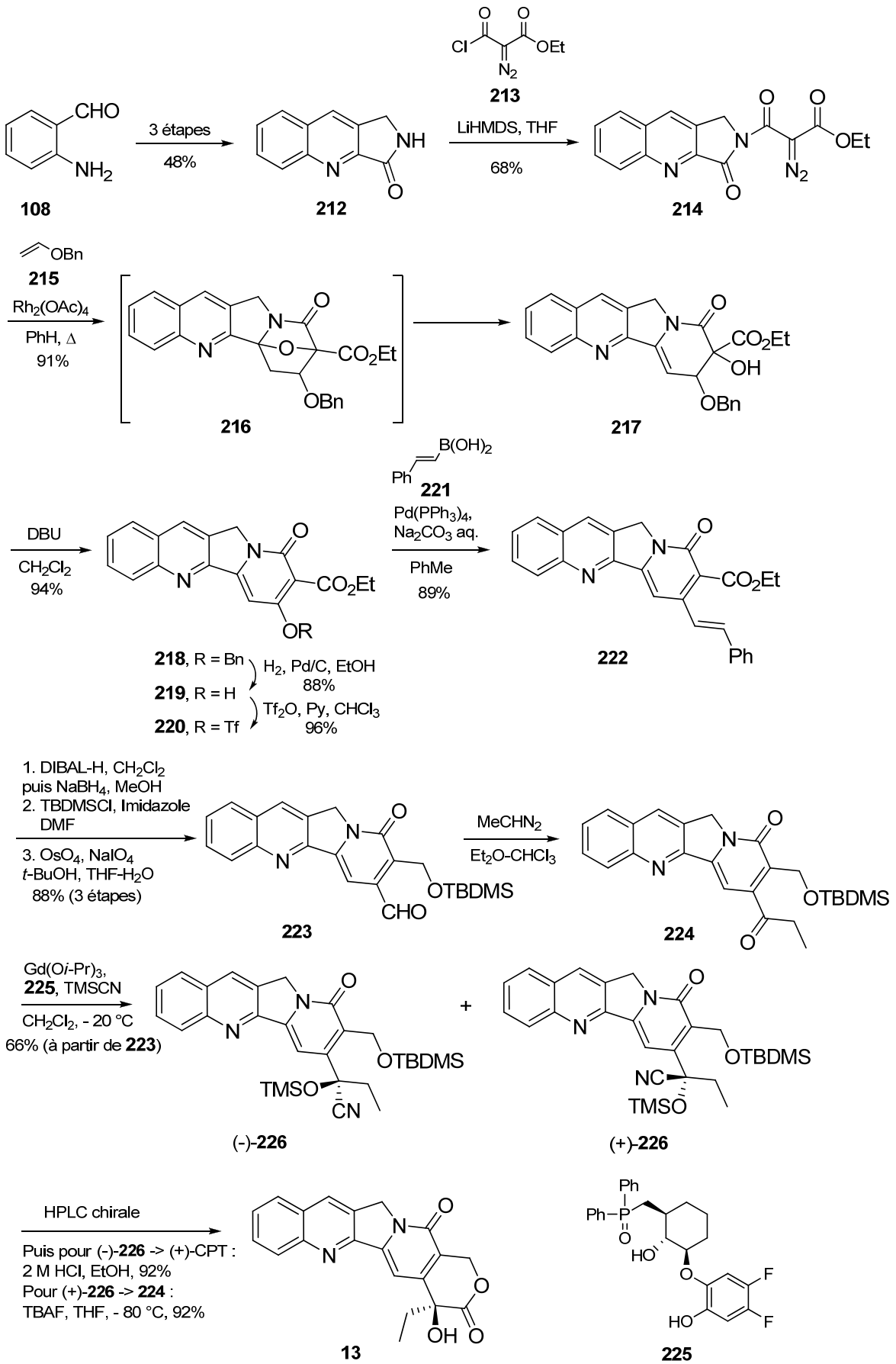

213
108
3 étapes
48%
212
LiHMDS, THF
68%
214
215
Rh2(OAc)4
PhH, Δ
91%
216
217
221
DBU
CH2Cl2
94%
Pd(PPh3)4,
Na2CO3 aq.
PhMe
89%
222
218, R = Bn
219, R = H
220, R = Tf
H2, Pd/C, EtOH
88%
Tf2O, Py, CHCl3
96%
1. DIBAL-H, CH2Cl2
puis NaBH4, MeOH
2. TBDMSCl, Imidazole
DMF
3. OsO4, NaIO4
t-BuOH, THF-H2O
88% (3 étapes)
223
MeCHN2
Et2O-CHCl3
224
Gd(Oi-Pr)3,
225, TMSCN
CH2Cl2, - 20 °C
66% (à partir de 223)
(-)-226
(+)-226
HPLC chirale
Puis pour (-)-226 -> (+)-CPT :
2 M HCl, EtOH, 92%
Pour (+)-226 -> 224 :
TBAF, THF, - 80 °C, 92%
13
225

Schéma 28

IV.4. Nouvelle approche de la camptothécine basée sur une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire intramoléculaire

La deuxième partie de cette thèse a été consacrée à l'étude d'une nouvelle approche convergente de la camptothécine. L'étape clé de cette approche fait intervenir une réaction de cycloaddition [3+2] intramoléculaire mettant en jeu une isomünchnone hautement fonctionnalisée. Avant la discussion des résultats de cette partie, quelques aspects concernant la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire ainsi que l'utilisation des isomünchnones dans ces réactions seront brièvement présentés.

IV.4.1. Généralités sur les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire (ou cycloaddition [3+2]) est une méthode de choix pour la synthèse d'hétérocycles à cinq chaînons.

Les molécules susceptibles d'effectuer une cycloaddition 1,3-dipolaire sont les dipôles 1,3 possédant quatre électrons π répartis sur trois atomes adjacents dont l'atome central est un hétéroatome. Il existe[93] deux catégories de dipôles : les dipôles de type anion allylique et ceux de type propargyle−allénylique (Schéma 29 et Schéma 30). Les partenaires réactionnels de ces systèmes dipolaires (dipolarophiles) sont généralement des alcènes et des alcynes. Quatre électrons π du dipôle et deux électrons π du dipolarophile sont impliqués dans ces réactions.

[93] Huisgen, R. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 403-419.

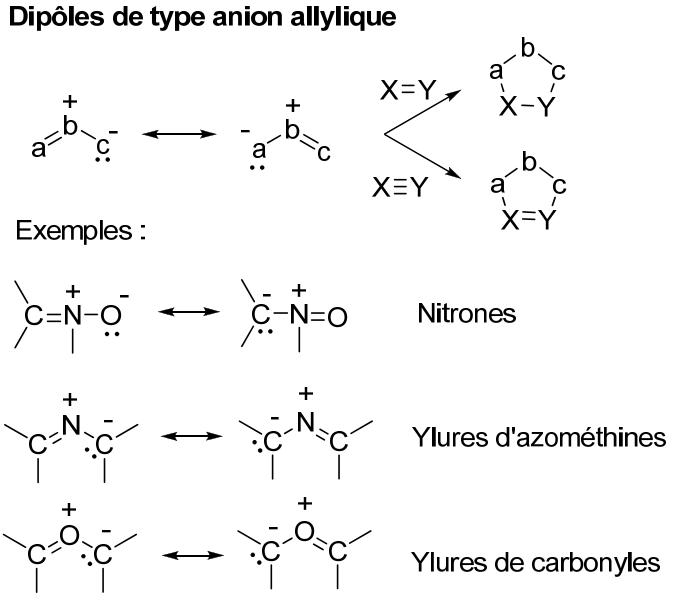


Schéma 29

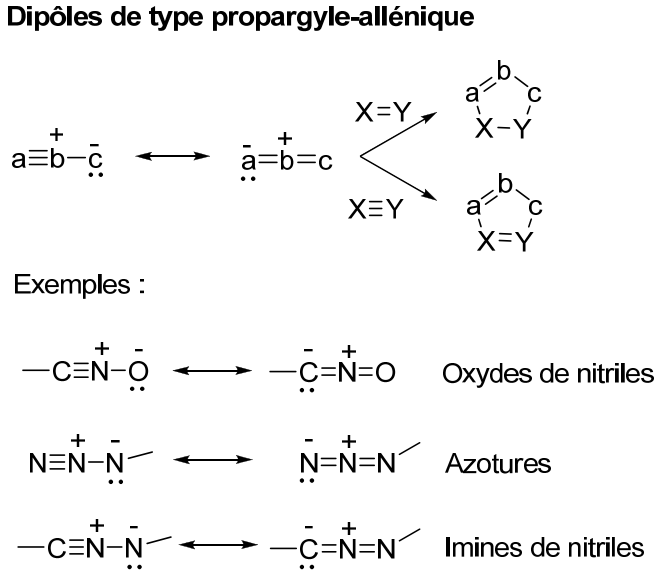


Schéma 30

Les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires sont thermiquement permises et, selon les règles de Woodward-Hoffman[94], elles procèdent selon un mécanisme concerté de type [4πS + 2πS][95]. Selon les cas[93], le contrôle de la réaction pourra être guidé soit par l'interaction $HOMO_{dipôle}$–$LUMO_{dipolarophile}$ soit par l'interaction $HOMO_{dipolarophile}$–$LUMO_{dipôle}$ (Figure 25).

[94] Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 395-397.
[95] Gothelf, K. V.; Jorgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863-910.

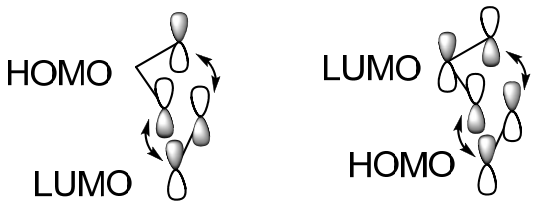


Figure 25

En 1971, Sustmann[96] a effectué une classification des réactions 1,3-dipolaires en trois types, sur la base des énergies relatives des orbitales moléculaires entre le dipôle et le dipolarophile. Dans le type I, l'interaction prépondérante est celle entre $HOMO_{dipôle}$ et $LUMO_{dipolarophile}$. Inversement pour le type III, l'interaction principale est celle entre $LUMO_{dipôle}$ et $HOMO_{dipolarophile}$. Pour le type II, les orbitales HOMO et LUMO des deux partenaires réactionnels ayant des niveaux d'énergie similaires, les deux interactions possibles HOMO−LUMO sont importantes. Cependant l'introduction de groupements électrodonneurs ou électroattracteurs sur le dipôle ou le dipolarophile modifiera de façon considérable l'énergie des orbitales moléculaires et par conséquent le type de réaction (Figure 26).

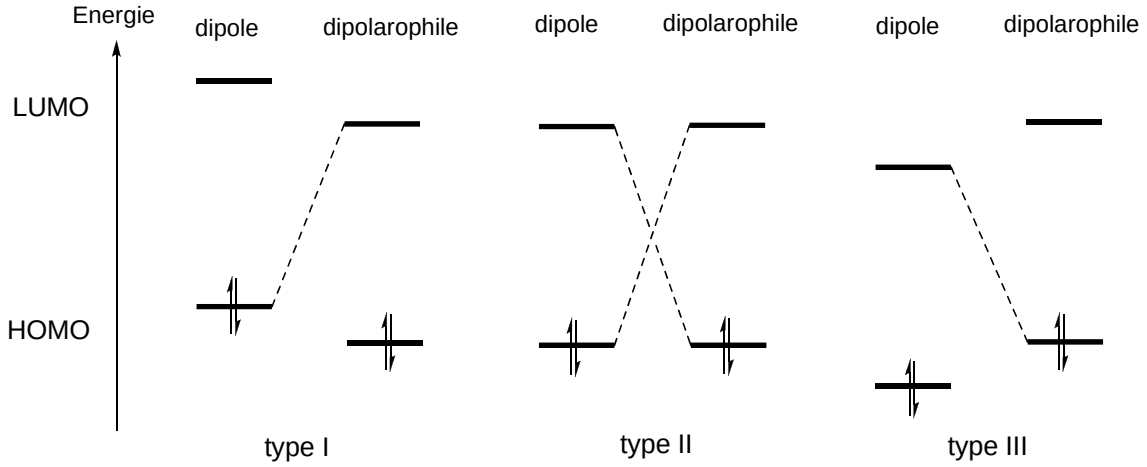


Figure 26

Type I : Ylures d'azométhines, imines d'azométhines.

Type II : Isomünchnones, nitrones, oxydes de nitriles.

Type III : Ozone, oxydes nitreux.

[96] (a) Sustmann, R. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 2717-2720. (b) Houk, K. N.; Sims, J.; Watts, C. R.; Luskus, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7301-7315.

Parmi les dipôles 1,3 impliqués dans les réactions de cycloaddition, nous allons nous intéresser plus particulièrement aux isomünchnones. Nous verrons également un aperçu de la versatilité de ces intermédiaires dans la synthèse d'alcaloïdes polycycliques.

IV.4.2. Les isomünchnones

Les isomünchnones[97] sont des composés hétérocycliques de type mésoionique (Figure 27). De façon générale, le terme mésoionique est limité aux composés à cinq chaînons qui ne peuvent pas être représentés de façon satisfaisante par une structure covalente classique. Ils sont plus convenablement décrits par des formes limites chargées. Les münchnones, les sydnones, les thiomünchnones et les thioisomünchnones appartiennent[98] aussi à cette famille. Tous ces composés peuvent participer à des réactions de cycloaddition avec différents dipolarophiles.

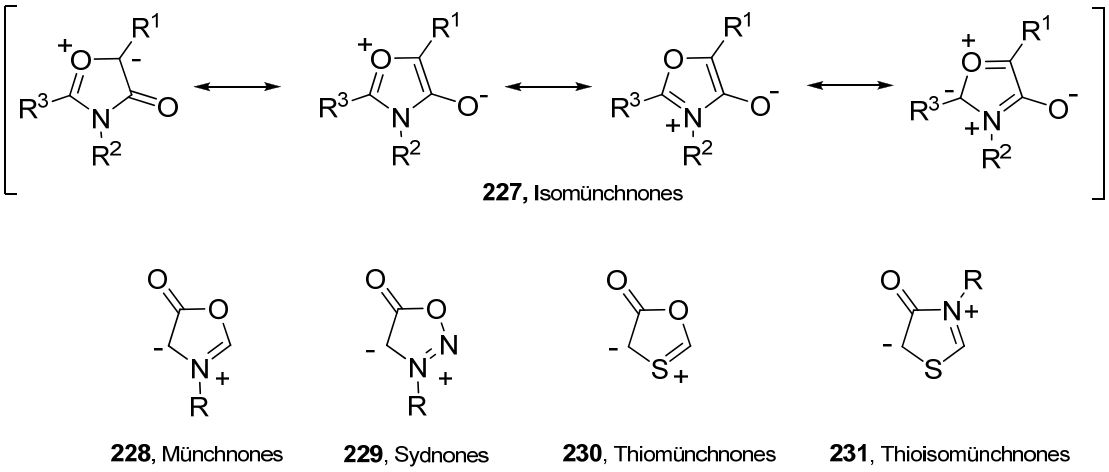


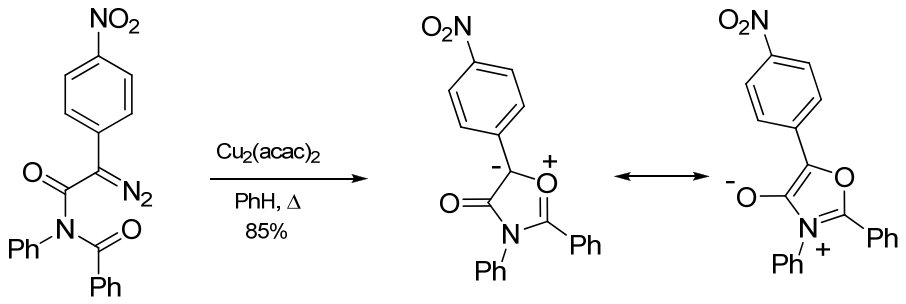
Figure 27

[97] (a) Padwa, A.; Bur, S. K. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5341-5378. (b) Padwa, A.; Osterhout, M. H.; Nadler, W. R. *Synthesis* **1994**, 123-141. (c) Padwa, A.; Krumpe, K. E. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5385-5453. (d) Padwa, A.; Hornbuckle, S. F. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 263-309. (e) Newton, C. G.; Ramsden, C. A. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2965-3011.

[98] Gribble, G. W. *in Synthetic applications of 1,3-dipolar cycloaddition chemistry toward heterocycles and natural products* **2002**, A. Padwa and W.H. Pearson, eds., Wiley-Interscience, New York, chapitre 10, 681-755.

IV.4.3. Préparation d'isomünchnones

La première synthèse d'une isomünchnone a été réalisée[99] par Ibata et Hamaguchi en 1974 (Schéma 31). Ces auteurs ont chauffé le diazoimide **232** en présence d'une quantité catalytique de $Cu_2(acac)_2$ et ont isolé l'isomünchnone **233** sous la forme d'un solide rouge très stable à l'air avec un bon rendement de 85%. La stabilité prononcée de ce produit a été attribuée à la nature aromatique de la structure dipolaire **233**.



232 **233**

Schéma 31

L'équipe de Freeman[100] a décrit, en 1982, une approche totalement différente pour former une isomünchnone analogue en traitant l'imide **234** par le triéthyle phosphite (Schéma 32). Le mécanisme proposé pour cette transformation fait intervenir une attaque nucléophile du triéthyle phosphite sur le carbonyle le plus électrophile suivie de la formation de l'intermédiaire **235**. Après perte de triéthyle phosphate, le composé mésoionique **236** a pu être obtenu. La formation de ce composé a été confirmée par réaction avec le *N*-phénylmaléimide.

[99] Hamaguchi, M.; Ibata, T. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 4475-4476.
[100] Haddadin, M. J.; Kattan, A. M.; Freeman, J. P. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 723-725.

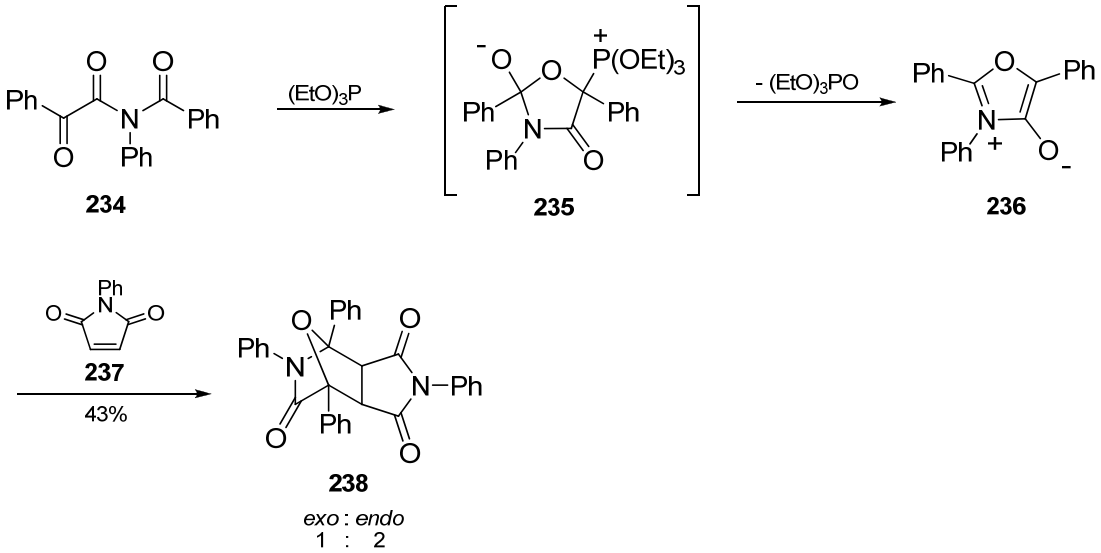


Schéma 32

Il est également possible de générer les isomünchnones par cyclisation de lactames *N*-chloroacétylés[101] (Schéma 33). Bien que cette méthode soit simple, elle n'est pas très efficace. Les rendements en cycloadduits, obtenus après réaction avec le *N*-phénylmaléimide, sont modestes.

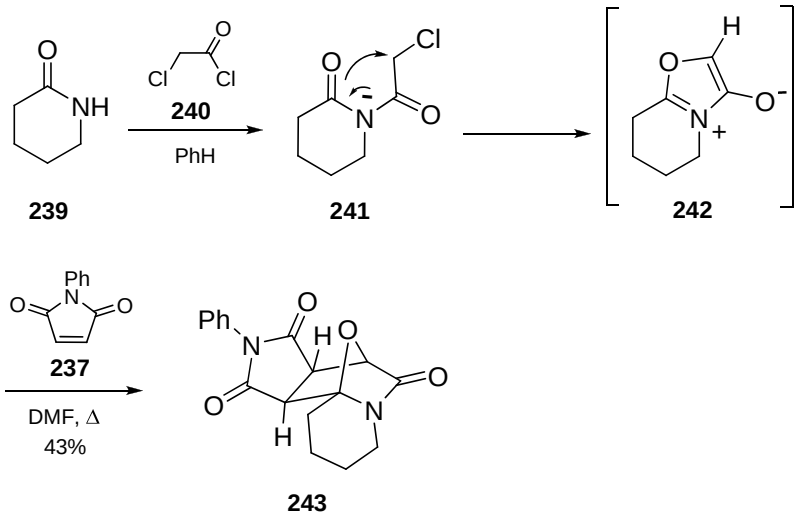


Schéma 33

La voie de préparation d'isomünchnones la plus efficace et la plus générale est celle consistant à convertir un diazoimide en carbénoïde de rhodium. L'équipe de Doyle, en 1985, a

[101] (a) Mathias, L. J.; Moore, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5817-5818. (b) Moore, D. R.; Mathias, L. J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1599-1601.

probablement été la première à avoir généré[102] une isomünchnone de cette façon. Cependant, toutes les tentatives pour piéger ces espèces avec l'acrylate de méthyle ont échoué. En effet, seul le produit d'hydrolyse de l'isomünchnone formée a pu être identifié (Schéma 34).

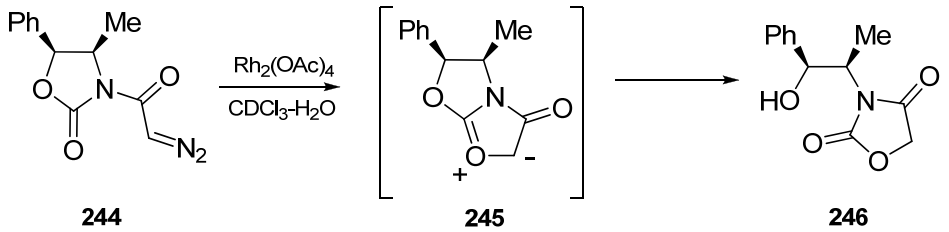


Schéma 34

Peu de temps après, les équipes de Maier[103] et de Padwa[104], de façon indépendante, ont pu mettre en évidence la formation d'isomünchnones dans les conditions précédentes en isolant les cycloadduits correspondant **249** et **250** (Schéma 35 et Schéma 36 respectivement).

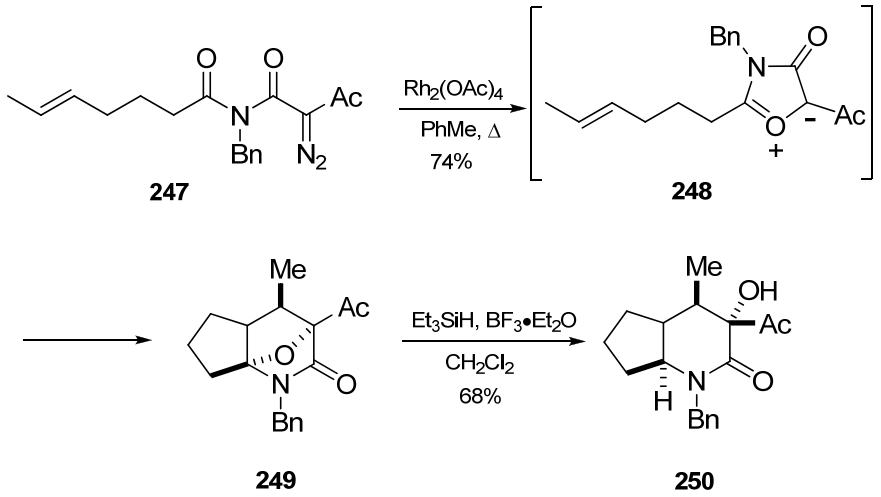


Schéma 35

[102] Doyle, M. P.; Dorow, R. L.; Terpstra, J. W.; Rodenhouse, R. A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1663-1666.
[103] Maier, M. E.; Evertz, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1677-1680.
[104] Padwa, A.; Hertzog, D. L.; Chinn, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4077-4080.

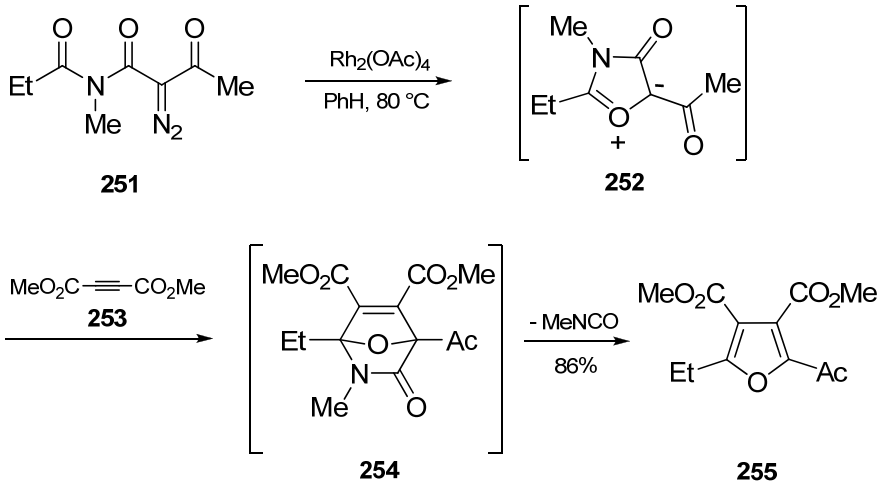


Schéma 36

On peut également accéder aux isomünchnones à partir d'imidosulfoxydes, *via* la réaction de Pummerer[105] (Schéma 37). Le traitement du sulfoxyde de départ par l'anhydride acétique conduit à l'intermédiaire thionium **257**. Celui-ci subit une cyclisation rapide pour conduire à l'oxonium **258**, qui est ensuite déprotonné pour former l'isomünchnone **259**. Cette dernière va alors réagir *in situ* avec le *N*-phénylmaléimide pour donner le cycloadduit **260**.

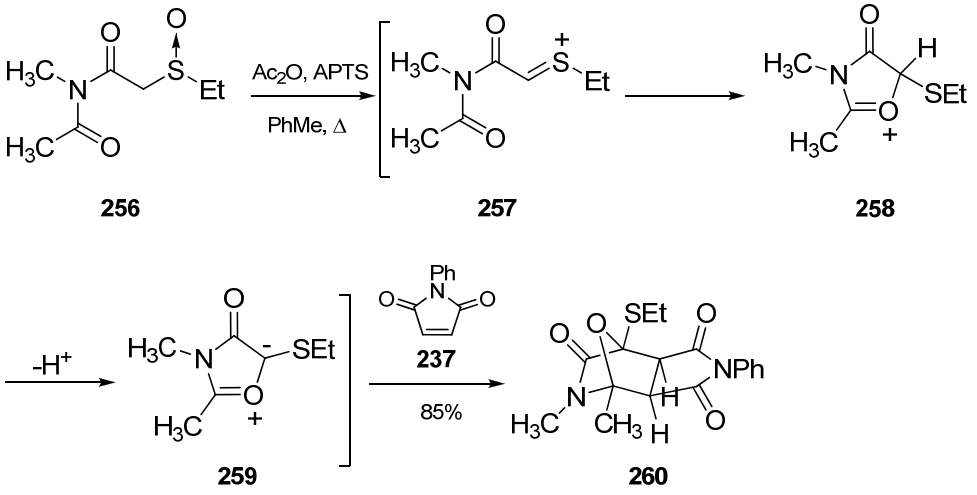


Schéma 37

La méthode utilisant les carbénoïdes de rhodium est de loin la plus efficace et la plus utilisée actuellement pour la préparation d'isomünchnones. L'équipe de Padwa[97b] a travaillé de façon très active sur les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires mettant en jeu des isomünchnones ainsi que d'autres composés mésoioniques. En effet, plusieurs aspects de ce

[105] Padwa, A.; Heidelbaugh, T. M.; Kuethe, J. T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2038-2049.

type de réactions ont été exploités, notamment la réactivité vis-à-vis de différents dipolarophiles qu'ils soient électroniquement neutres, riches ou pauvres. L'aspect intermoléculaire ainsi que l'aspect intramoléculaire de cette réaction ont également été développés par cette même équipe.

Afin d'illustrer le potentiel synthétique des isomünchnones, quelques exemples de synthèse d'alcaloïdes biologiquement actifs seront cités.

IV.4.4. Utilisation des isomünchnones dans la synthèse totale d'alcaloïdes

Une méthodologie très intéressante a été développée par Padwa et coll. pour accéder à des α-hydroxypyridones fonctionnalisées *via* la formation d'isomünchnones[31b] à partir de la phénylsulfonyle diazoimide **62** (Schéma 38). Au laboratoire nous avons d'ailleurs utilisé une hydroxypyridone préparée selon cette méthodologie pour synthétiser la 22-hydroxyacuminatine (voir Schéma 5) ainsi que la camptothécine (Schéma 27).

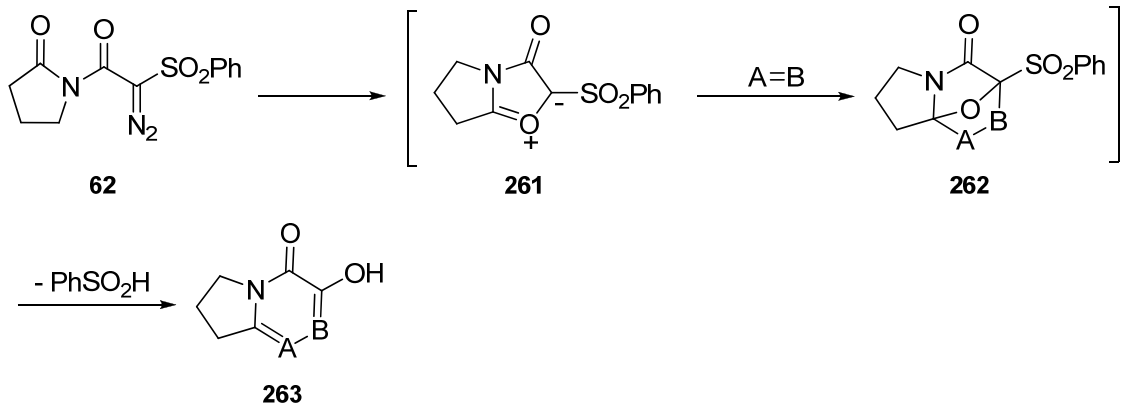


Schéma 38

Cette méthodologie a été appliquée[31b,106] à la synthèse de l'acide (-)-A58365A (**271**) isolé de la bactérie *Streptomyces chromofuscus*, qui a des propriétés intéressantes pour le traitement de l'hypertension (Schéma 39).

[106] Straub, C. S.; Padwa, A. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 83-86.

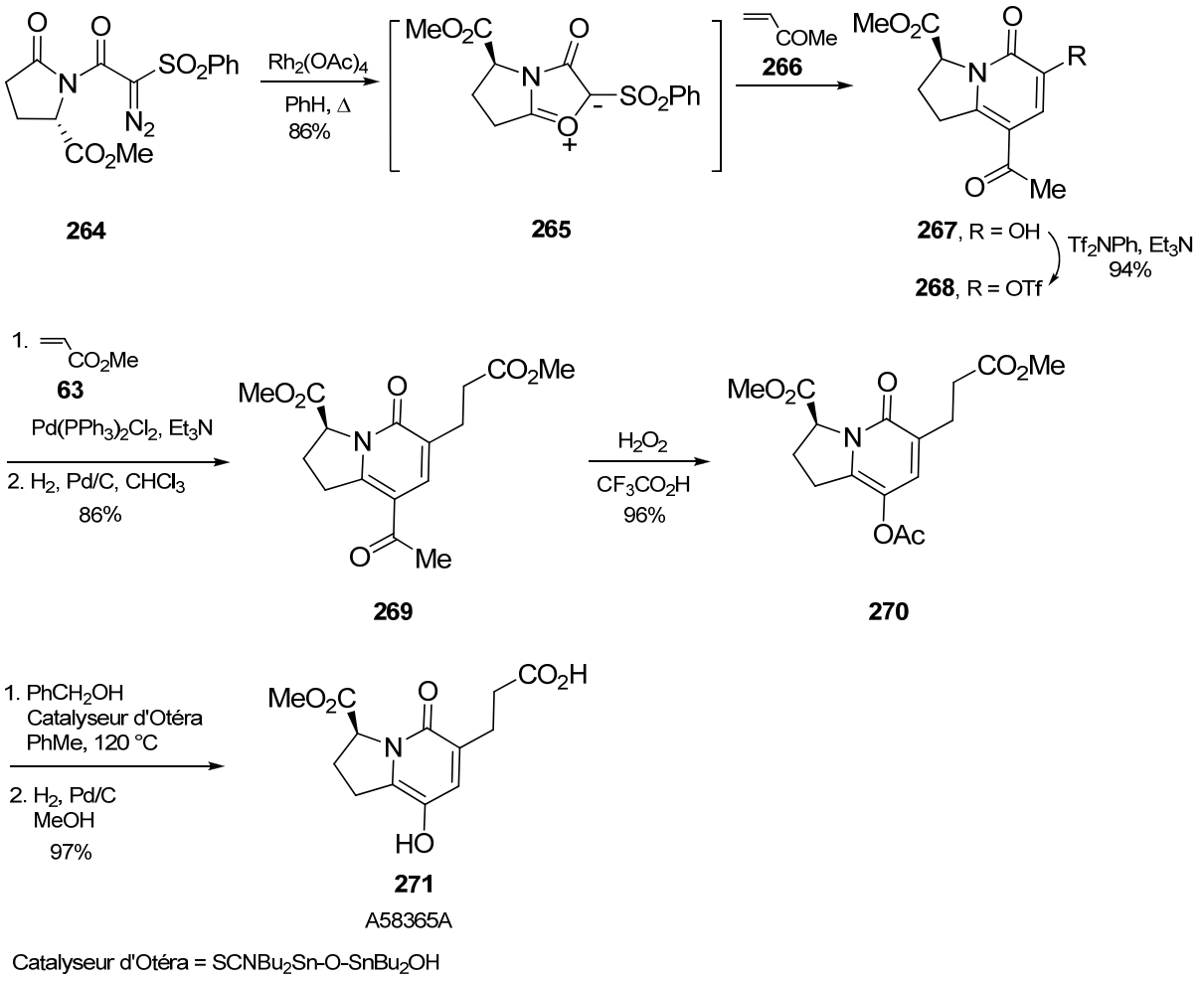


Schéma 39

L'hydroxypyridone **274**, issue de la cycloaddition entre l'intermédiaire mésoionique **272** et le phénylsulfonyle prop-2-ène (**273**) a, quant à elle, été utilisée[31a] dans la synthèse de l'ipalbidine (**278**), un alcaloïde bicyclique ayant des propriétés analgésiques (Schéma 40).

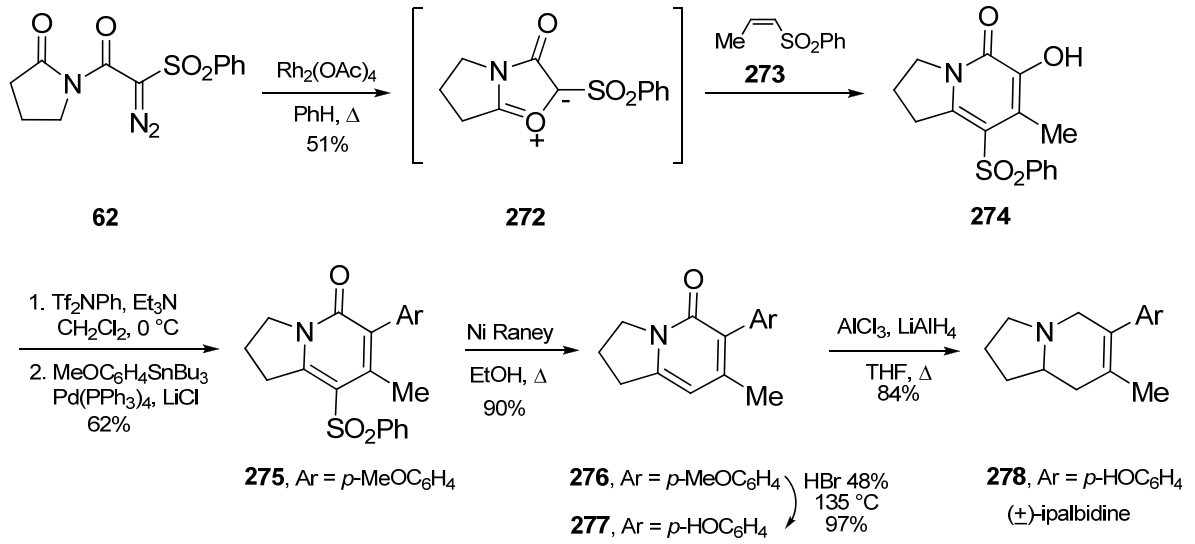


Schéma 40

Une approche utilisant une réaction de cycloaddition dipolaire intramoléculaire mettant en jeu une isomünchnone a été employée[107] dans la synthèse formelle de la vallesamidine (Schéma 41). Le cycloadduit **281** a été obtenu avec un très bon rendement de 85% sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Après ouverture de l'oxacycle suivi de quelques aménagements fonctionnels, l'intermédiaire **283** a été obtenu avec un bon rendement global. La transformation de ce composé en vallesamidine a déjà été décrite par l'équipe de Heathcock[108].

[107] Padwa, A.; Harring, S. R.; Semones, M. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 44-54.
[108] Heathcock, C. H.; Norman, M. H.; Dickman, D. A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 798-811.

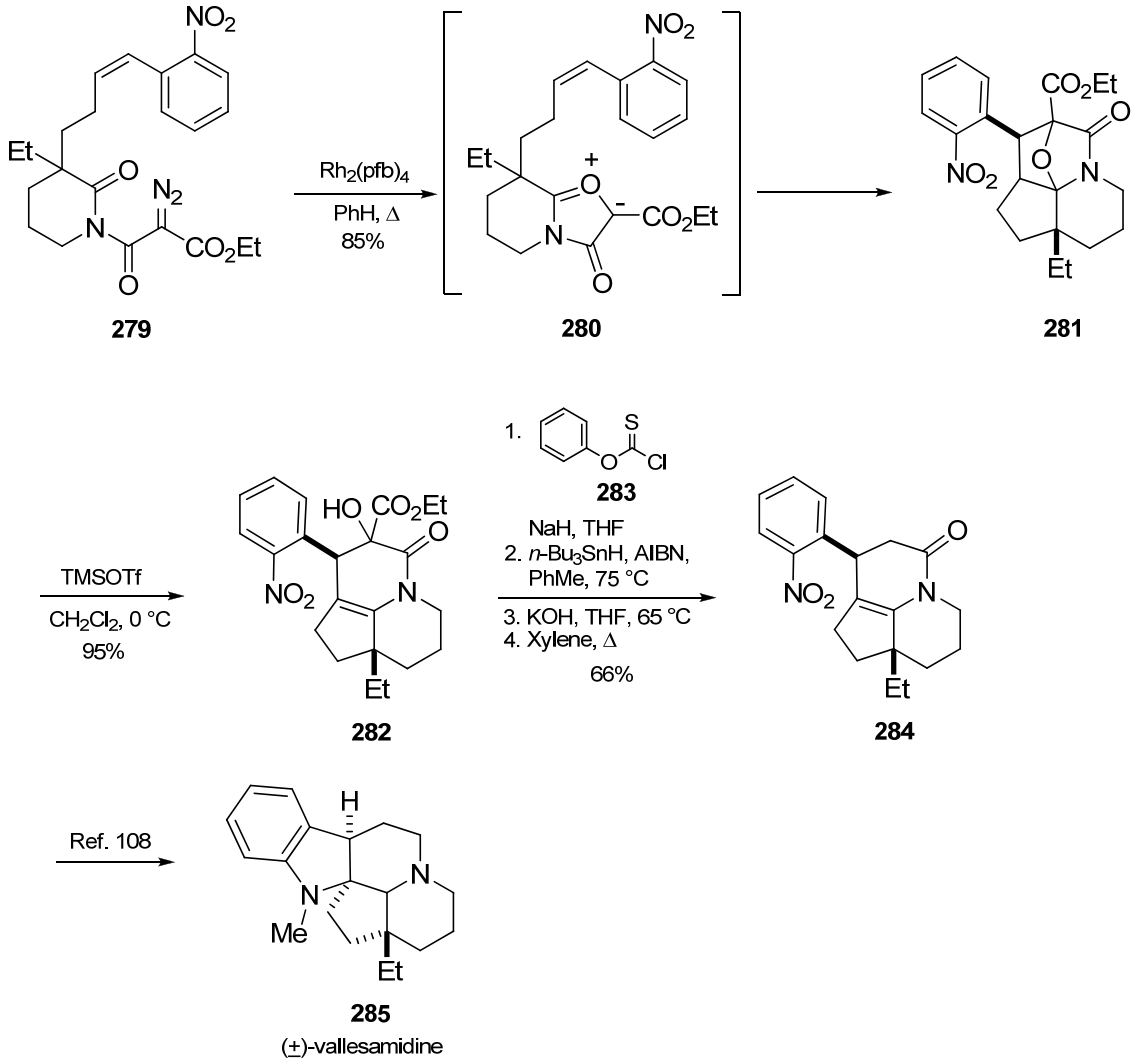


Schéma 41

L'application d'une méthodologie mettant en jeu une réaction tandem comprenant une cycloaddition intramoléculaire et une cyclisation cationique de type π a permis la synthèse formelle[109] de la lycopodine, un alcaloïde ayant une activité parasympathicotonique. La réaction de l'α-diazoimide **286** a conduit à un mélange de cycloadduits **287** et **288**. Le traitement de ce mélange par le trifluorure de bore a permis de générer un iminium intermédiaire qui a subit une cyclisation de Pictet Spengler intramoléculaire pour donner le composé **290**.

Après quelques modifications structurales, l'intermédiaire **291**, déjà utilisé[110] dans la synthèse du produit naturel **292** par Stork et coll., a été obtenu (Schéma 42).

[109] Padwa, A.; Brodney, M. A.; Marino, J. P.; Sheehan, S. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 78-87.
[110] (a) Stork, G.; Kretchmer, R. A.; Schlessinger, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1647-1648. (b) Stork, G. *Pure Appl. Chem.* **1968**, *17*, 383-401.

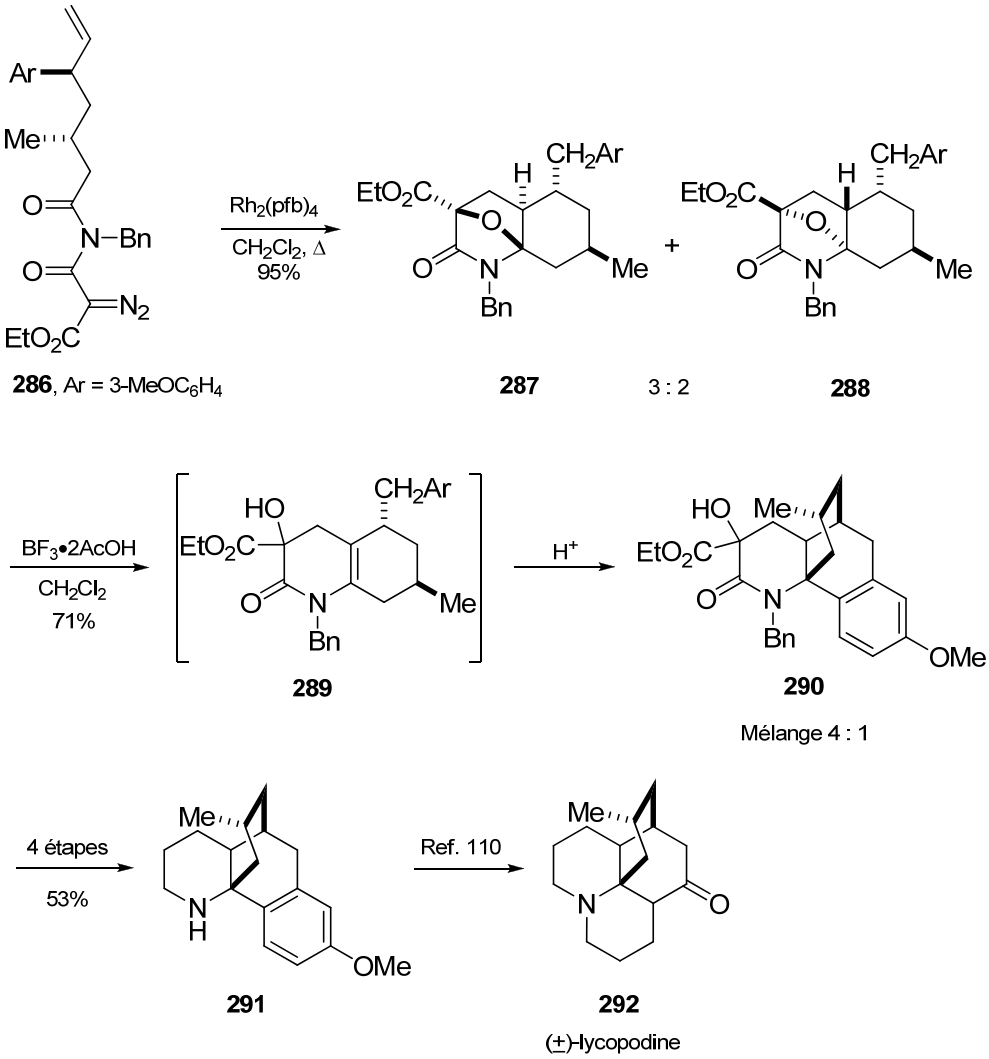


Schéma 42

L'isomünchnone **294**, générée[111] par la réaction de Pummerer, a réagit avec l'acrylate de méthyle pour conduire au cycloadduit **295** (Schéma 43). Ce dernier a alors servit d'intermédiaire commun aux synthèses formelles de la lupinine[112] (**298**) et de l'anagyrine[113] (**305**), alcaloïdes quinolizidiques aux propriétés antifongiques et antimicrobiennes.

L'onychnine (**306**), la dielsiquinone (**307**), la pumiliotoxine C (**308**) et la costaclavine (**309**) ont également été synthétisées selon la même méthodologie.

[111] Padwa, A.; Heidelbaugh, T. M.; Kuethe, J. T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2368-2378.
[112] Boekelheide, V.; Lodge, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 3681-3684.
[113] Goldberg, S. I.; Lipkin, A. H. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1823-1825.

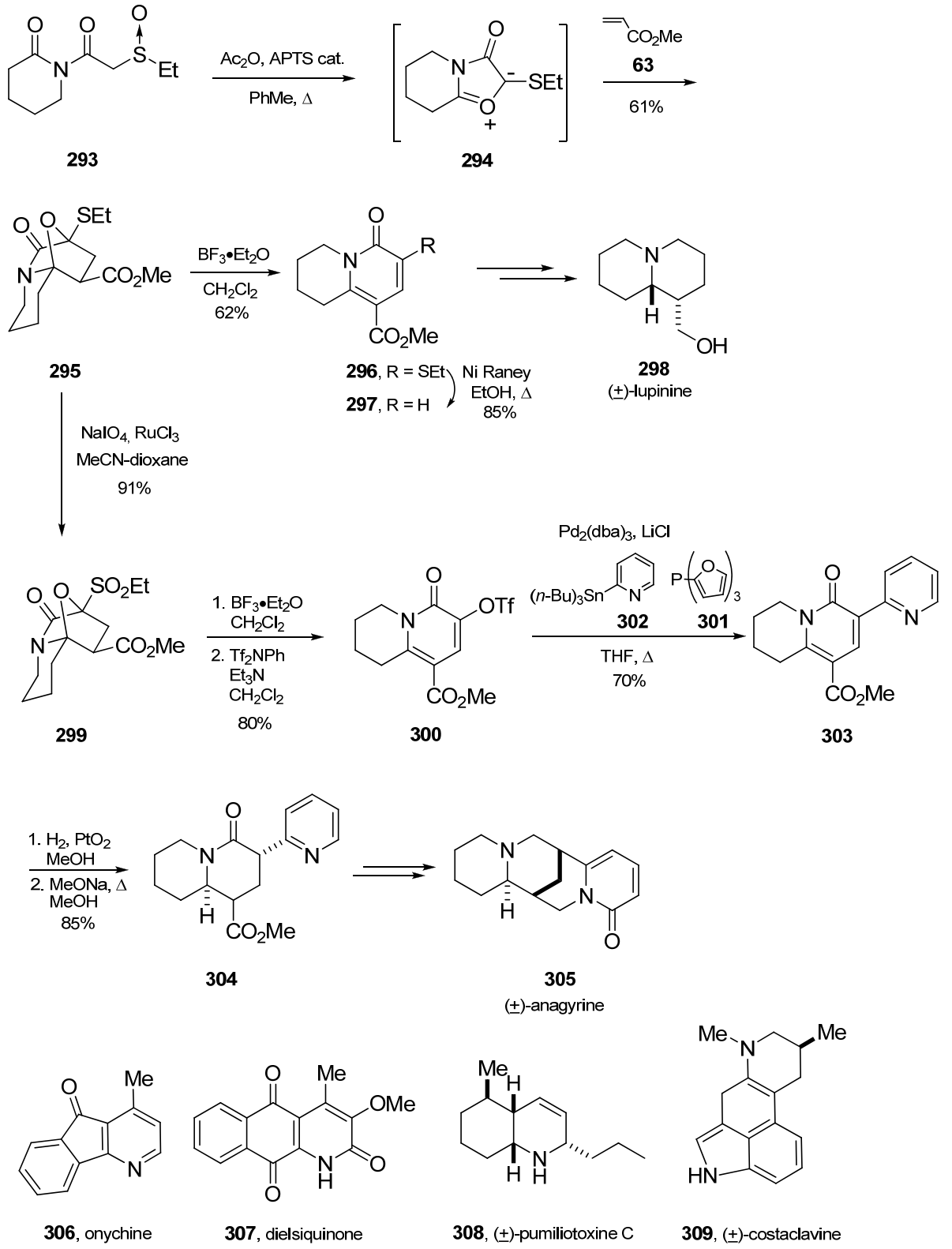

Ac2O, APTS cat.
PhMe, Δ
CO2Me
63
61%
293
294
BF3•Et2O
CH2Cl2
62%
295
296, R = SEt
297, R = H
Ni Raney
EtOH, Δ
85%
298
(±)-lupinine
NaIO4, RuCl3
MeCN-dioxane
91%
1. BF3•Et2O
CH2Cl2
2. Tf2NPh
Et3N
CH2Cl2
80%
299
300
Pd2(dba)3, LiCl
(n-Bu)3Sn
302
301
THF, Δ
70%
303
1. H2, PtO2
MeOH
2. MeONa, Δ
MeOH
85%
304
305
(±)-anagyrine
306, onychine
307, dielsiquinone
308, (±)-pumiliotoxine C
309, (±)-costaclavine

Schéma 43

IV.5. Résultats et discussion

Rétrosynthèse

Le schéma de rétrosynthèse ci-dessous décrit la stratégie initialement prévue pour accéder à la camptothécine. Par analogie avec la synthèse précédente du laboratoire décrite au chapitre III, nous envisageons la construction du squelette pentacyclique *via* une condensation de Friedländer mettant en jeu le tricycle **310**. Celui-ci pourrait être généré par oxydation de la position pseudobenzylique du composé **311** dont la synthèse a été envisagée à partir du produit **312** (pour la transformation de la γ-lactone en δ-lactone, voir à la page 123). Ce dernier proviendrait d'une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire réalisée sur le diazoimide **314**, accessible par estérification de l'alcool allylique **315** (Schéma 44).

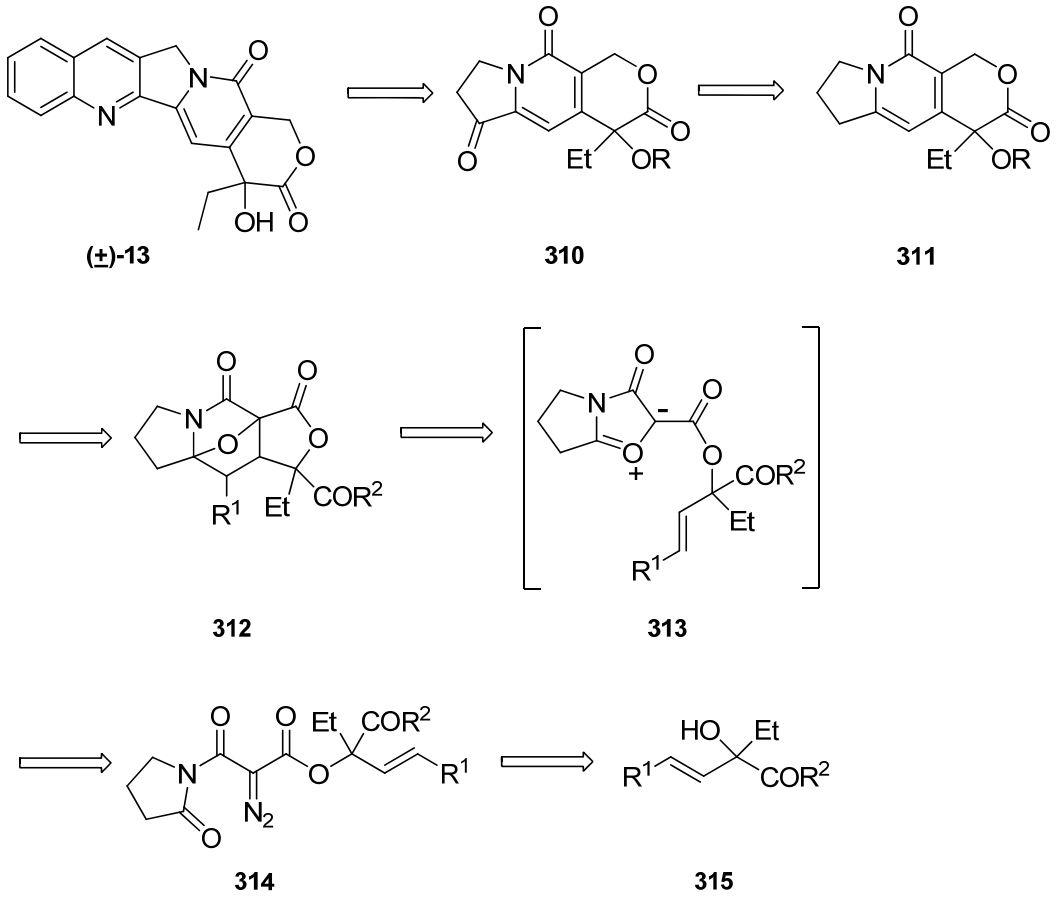


Schéma 44

Etudes préliminaires

Des études préliminaires ont été nécessaires afin de vérifier si l'étape de cycloaddition était possible. Pour cela, nous avons testé la réaction de cycloaddition sur le diazoimide **316** mais aucune trace du produit souhaité **317** n'a été observée (Schéma 45).

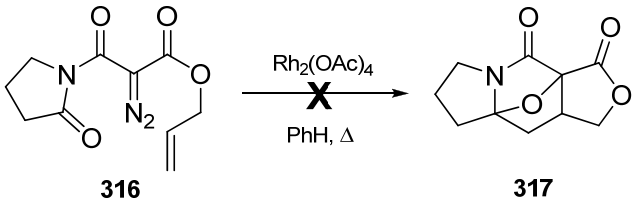


Schéma 45

Compte tenu que l'acrylate de méthyle réagit bien dans les réactions avec les isomünchnones, nous avons voulu tester la réaction de cycloaddition intramoléculaire sur un substrat possédant un groupement méthoxycarbonyle sur la double liaison. Effectivement, en réalisant la cycloaddition sur l'ester *α,β*-insaturé **318**, le produit de cycloaddition **319** a pu être isolé (Schéma 46).

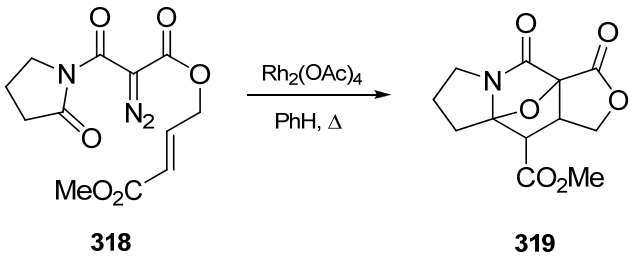


Schéma 46

La présence d'un groupement électroattracteur sur la double liaison semble alors favoriser la cyclisation. Pour la synthèse que nous souhaitions développer nous avions besoin d'un groupement facilement éliminable en fin de synthèse et compatible avec les autres fonctions déjà présentes sur la molécule. Le substituant benzènesulfonyle nous a semblé être le plus adapté pour remplir ce rôle[31b].

Il nous a donc fallu dans un premier temps mettre au point une voie d'accès rapide à l'alcool allylique de départ comportant ce substituant électroattracteur.

IV.5.1. Préparation de l'alcool tertiaire

L'alcool allylique souhaité **322** a été initialement envisagé à partir du cétoester **321** par une réaction d'éthylation suivie de l'oxydation du sulfure en sulfone (Schéma 47).

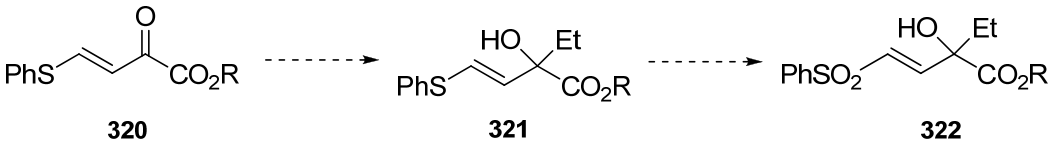


Schéma 47

Hojo et coll.[114] ont décrit la synthèse du cétoester **325** par acylation du phénylthioéthène avec le 2-chloro-2-oxoacétate d'éthyle (Schéma 48). De façon alternative, le même produit pourrait se former par traitement du chlorure **327** avec l'éthanol. Malheureusement, nous n'avons pas pu atteindre les rendements décrits pour ces transformations.

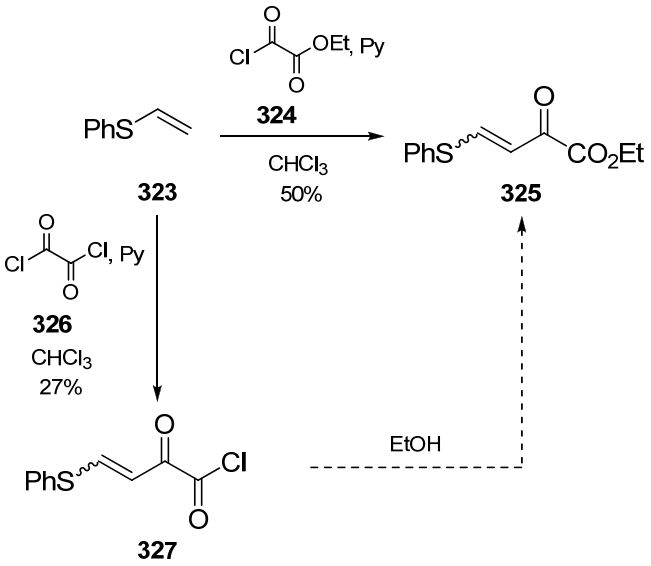


Schéma 48

Toutefois, parmi les différents alcènes utilisés par Hojo et coll., nous avons remarqué que dans le cas de composés disubstitués, tel que le 1,1-diphénylthioéthène, les rendements d'acylation sont très élevés, supérieurs à 90%. Il nous a donc semblé intéressant de tester ces conditions d'acylation sur un substrat de départ disubstitué comportant un groupement

[114] Hojo, M.; Masuda, R.; Sano, H.; Saegusa, M. *Synthesis* **1986**, *2*, 137-139.

facilement éliminable par la suite. Notre choix s'est porté sur le triméthylsilylphénylthioéthène (**328**) facilement accessible par silylation du phénylthioéthène selon les conditions décrites par Magnus et coll.[115] (Schéma 49).

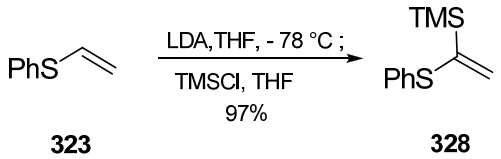


Schéma 49

Les tentatives d'acylation de ce dérivé silylé avec le 2-chloro-2-oxoacétate d'éthyle n'ont pas fonctionné mais l'acylation avec le chlorure d'oxalyle suivie du traitement par le méthanol a permis l'obtention du cétoester **330** avec un bon rendement de 70% (Schéma 50).

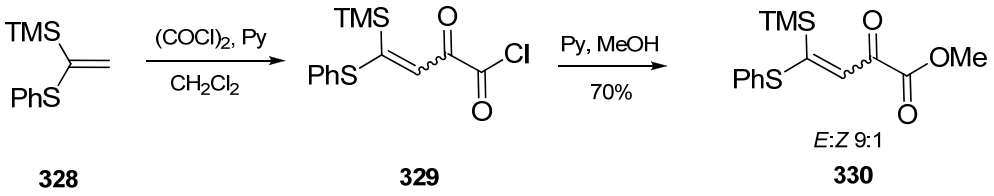


Schéma 50

Afin d'obtenir l'alcool allylique souhaité, une éthylation en présence de bromure d'éthyle magnésium suivie d'une désylilation à l'aide du fluorure de tétrabutylammonium ont été effectuées pour conduire à l'alcool **331**. Après traitement par l'acide *m*-chloro perbenzoïque, la sulfone **332** a été obtenue avec un rendement non optimisé de 63% sous la forme d'un seul diastéréoisomère (Schéma 51).

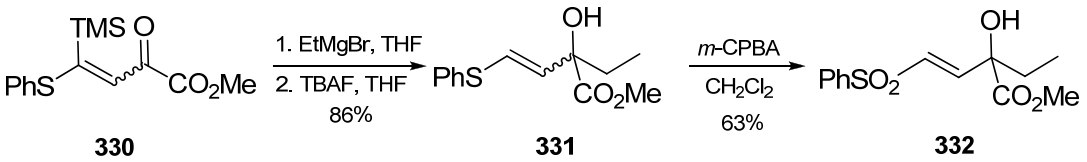


Schéma 51

[115] (a) Magnus, P.; Harirchian, B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 522-523. (b) Cooke, F.; Moerck, R.; Schwindeman, J.; Magnus, P. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1046-1053. (c) Ager, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 587-590.

IV.5.2. Synthèse du diazoimide clé et cycloaddition

Après avoir mis au point une voie d'accès à l'alcool allylique **332**, il nous fallait élaborer l'intermédiaire clé pour la cycloaddition intramoléculaire. L'alcool **332** a été dans un premier temps transformé en dérivé d'acide malonique **334** par traitement avec l'acide de Meldrum à chaud. L'acide carboxylique résultant, obtenu avec un rendement non optimisé de 50%, a alors été transformé en chlorure correspondant avant d'être traité avec la 2-pyrrolidinone (**59**). L'imide **335** a été isolé avec un rendement de 61% et il a ensuite été placé dans les conditions de transfert de diazo en présence d'azoture de *p*-acétamidobenzènesulfonyle pour donner le composé diazoimide **336** (Schéma 52).

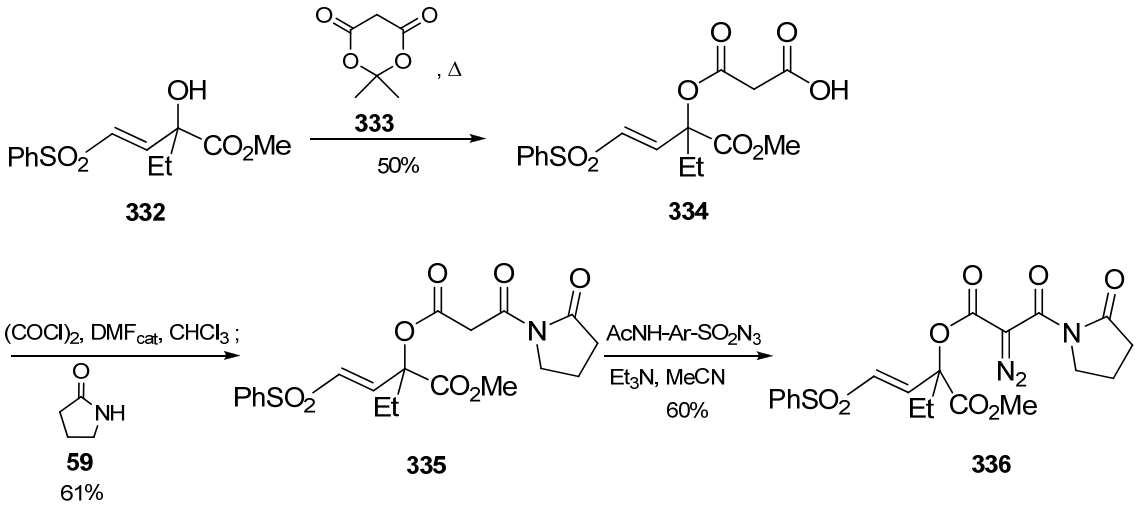


Schéma 52

L'étape clé de notre approche, la réaction de **336** en présence d'acétate de rhodium dans le benzène au reflux, a ensuite été testée. A notre grande satisfaction nous avons obtenu le produit de cycloaddition **338**, sous la forme d'un seul diastéréoisomère (caractérisé par analyse aux rayons X), de façon très propre avec un rendement quasi quantitatif (Schéma 53). Comme la purification de ce cycloadduit sur silice a engendré une perte significative de produit par décomposition, nous avons utilisé le matériel brut pour la suite de notre synthèse.

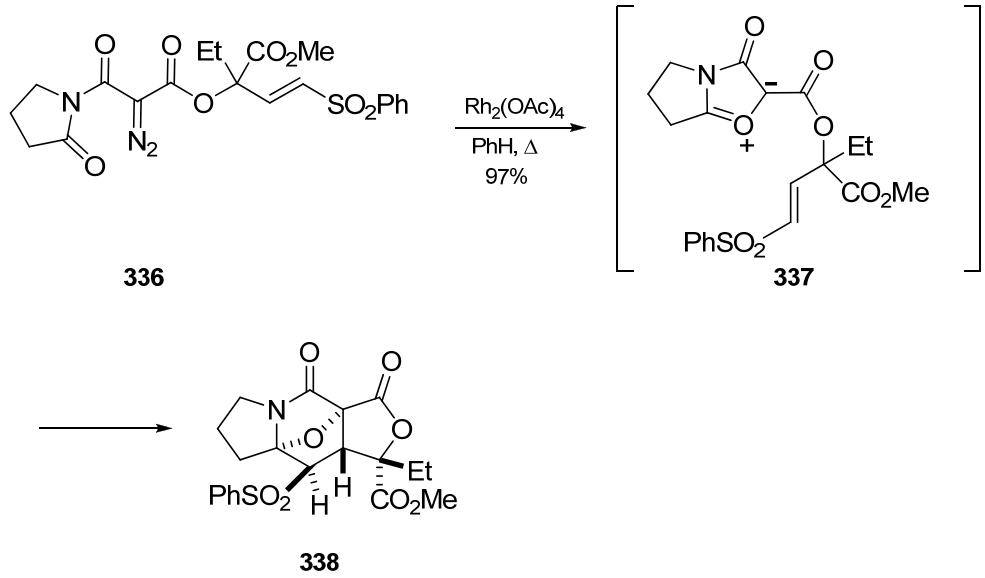


Schéma 53

Il a été montré[116] que l'ouverture de l'oxacycle pouvait être réalisée en milieu acide. Appliqué à notre substrat, le chauffage du cycloadduit sur silice à 150 °C pendant 1h a effectivement permis de réaliser l'ouverture de l'oxacycle et d'aromatiser le cycloadduit. Malheureusement, le rendement associé à cette transformation est faible (26%) et n'a pas pu être amélioré (Schéma 54).

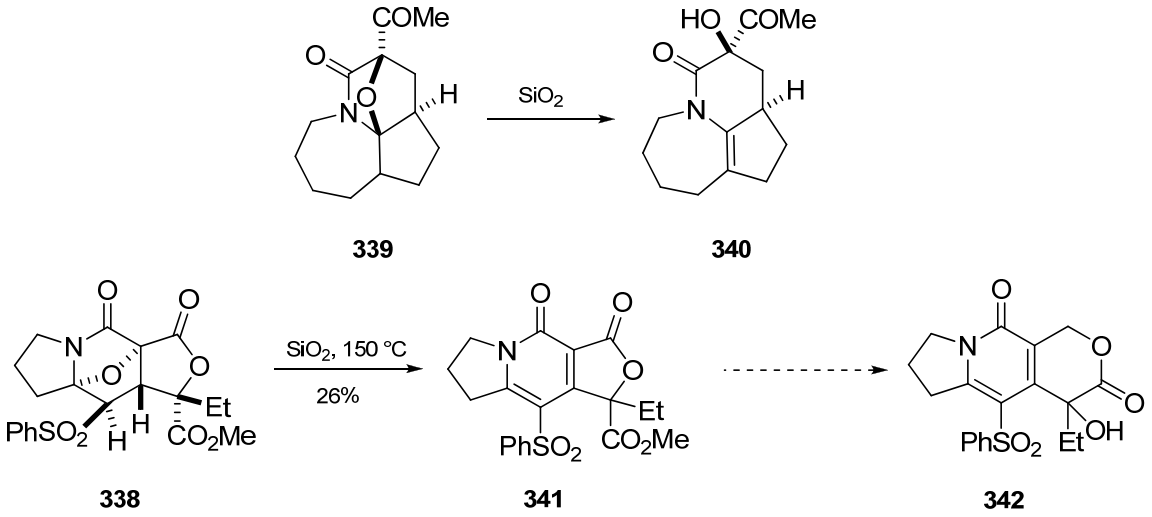
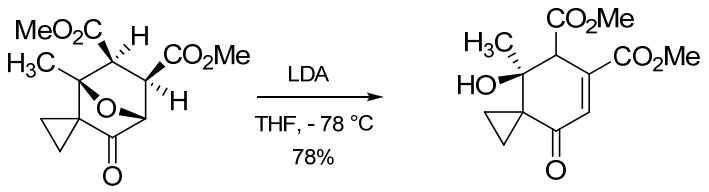


Schéma 54

[116] Padwa, A.; Hertzog, D. L.; Nadler, W. R.; Osterhout, M. H.; Price, A. T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1418-1427.

Padwa et son groupe ont montré[117] qu'il était possible de générer un carbanion sur le carbone adjacent au pont oxygéné pour permettre l'ouverture du cycle (Schéma 55). Appliqué à notre substrat, l'utilisation de deux bases différentes (DBU, LDA) n'a pas permis de réaliser cette ouverture. Seule l'épimérisation de la sulfone a été observée.



343 **344**

Schéma 55

La faible quantité de composé **341** obtenu nous a toutefois permis d'étudier la suite de notre approche, c'est-à-dire la transformation de la γ-lactone **341** en δ-lactone **342** (Schéma 56).

Le traitement du composé **341** par un excès important de DIBAL-H n'a conduit qu'à un mélange complexe de produits. En diminuant la quantité de réducteur nous avons pu observer la formation du lactol **345**, mais les tentatives de réduction de ce dernier par $NaBH_4$, qui pourrait conduire au composé souhaité, n'ont pas été satisfaisantes.

[117] Padwa, A.; Sandanayaka, V. P.; Curtis, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2667-2668.

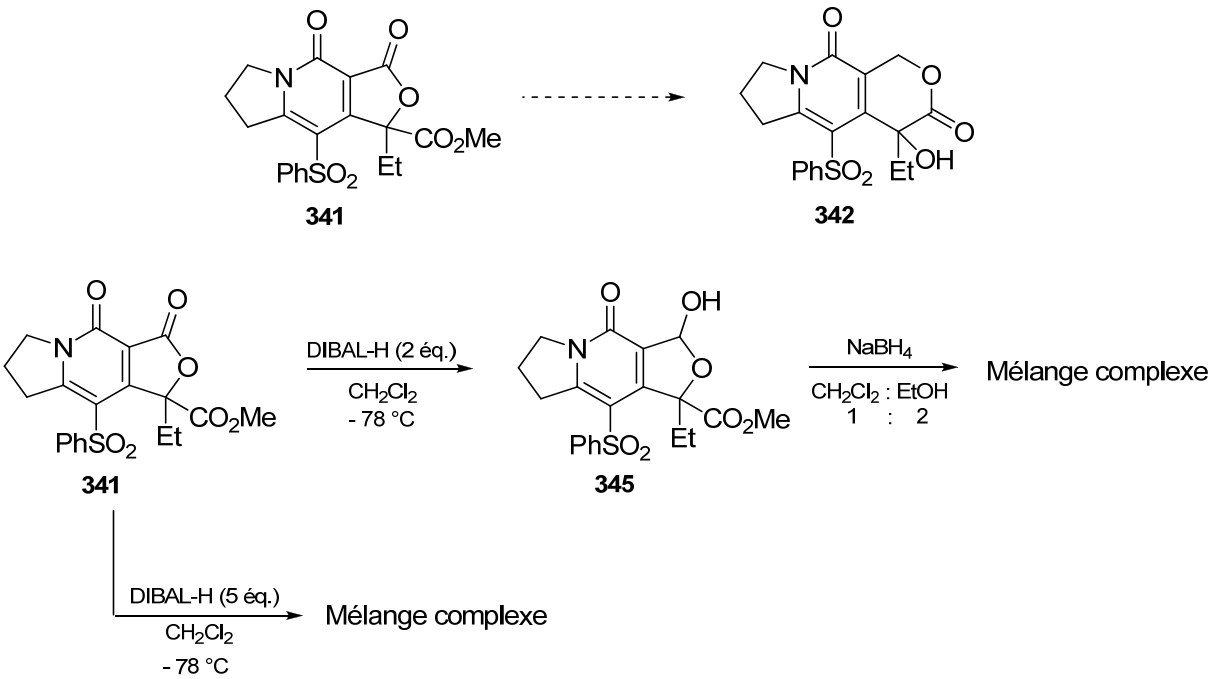


Schéma 56

Face à ces difficultés, nous avons décidé de modifier le substrat de départ en remplaçant l'ester méthylique par un amide afin de bénéficier d'une meilleure orthogonalité entre les groupements potentiellement réductibles lors l'étape de formation du cycle E.

IV.5.3. Remplacement de l'ester par un amide

Le groupement méthoxycarbonyle a été remplacé par un groupement carbamoyle diméthylé en adaptant l'approche utilisée précédemment. Selon cette séquence, l'alcool tertiaire **348** a été obtenu avec un rendement global de 44% (Schéma 57).

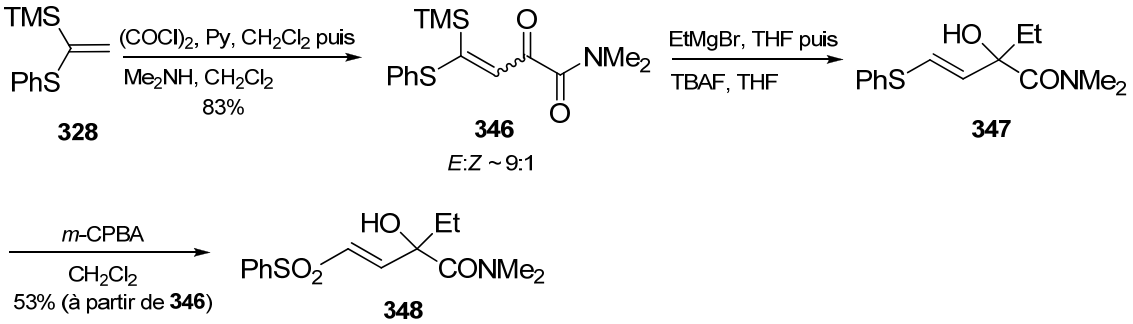


Schéma 57

Pour la synthèse du diazoimide correspondant, nous n'avons pas suivi le même schéma réactionnel que celui utilisé en série ester. Nous avons préféré avoir recours à une voie plus convergente, par acylation de l'alcool allylique avec le chlorure d'acide comportant déjà le motif pyrrolidinone. Ainsi, à partir de la triméthylsilylpyrrolidinone (**349**), nous avons généré[118] l'acide carboxylique **350** qui a pu être converti en chlorure d'acide *via* le carboxylate de lithium correspondant. La réaction avec l'alcool **348** a conduit à l'imide **351** qui a ensuite été transformé en diazoimide **352** (Schéma 58).

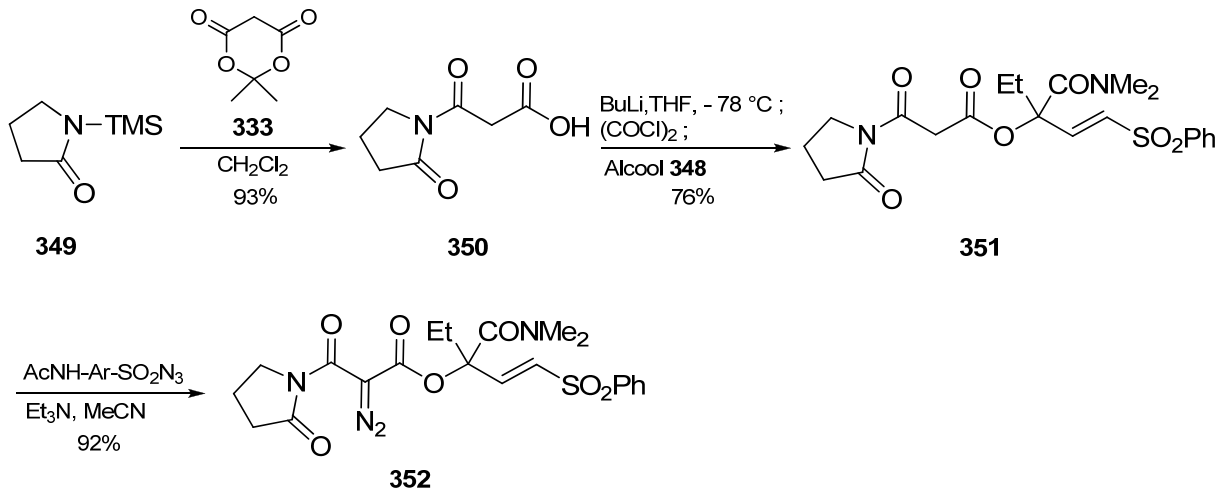


Schéma 58

IV.5.4. La cycloaddition [3+2] intramoléculaire en série amide

Ayant préparé l'intermédiaire clé **352**, nous avons pu effectuer la réaction de cyclisation intramoléculaire en présence d'acétate de rhodium (Schéma 59). Deux diastéréoisomères **353** et **354** résultants de l'attaque *endo* ont été obtenus dans un rapport 4 : 1 avec un rendement de 80%. Le cycloadduit majoritaire **353** a pu être isolé par recristallisation dans l'acétate d'éthyle avec un rendement de 61%. Grâce à l'analyse par diffraction de rayons X, sa structure a pu être déterminée sans ambiguïté.

[118] Rigo, B.; Fasseur, D.; Cauliez, P.; Couturier, D. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3073-3076.

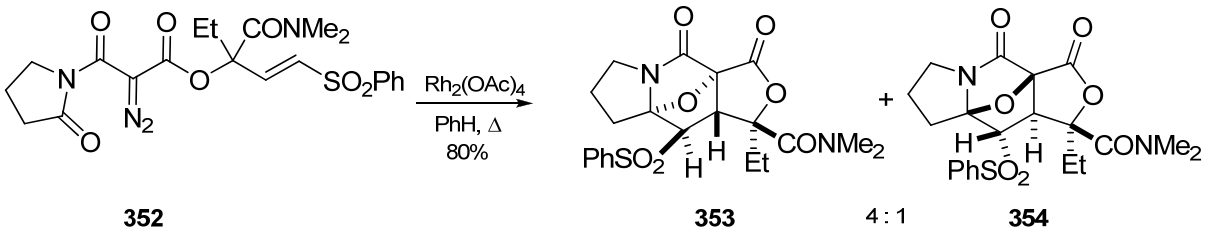


Schéma 59

IV.5.5. Elaboration du cycle pyridone et désulfonation

Dans un premier temps la séquence envisagée pour l'élaboration du cycle pyridone à partir du cycloadduit **353** consistait à effectuer une ouverture du pont oxa suivie d'une déshydratation (Schéma 60).

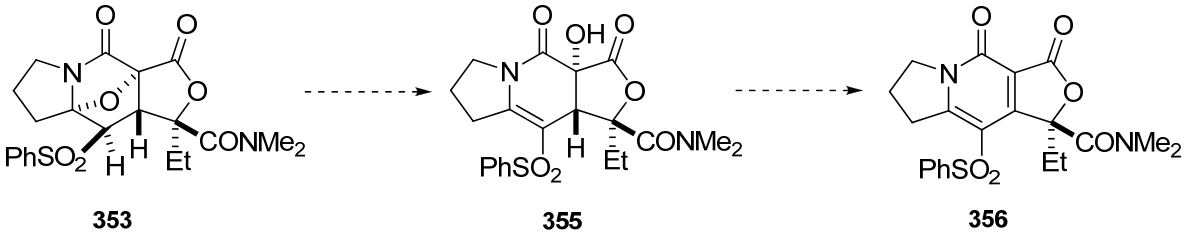


Schéma 60

De nombreuses conditions pour ce type d'ouverture de cycle sont décrites dans la littérature. Nous avons vu précédemment lors de la synthèse de la lycopodine (Schéma 42) que l'utilisation de $BF_3{\cdot}2AcOH$ a permis de réaliser cette ouverture de façon efficace pour donner l'intermédiaire **291**.

Dans une approche[119] ayant pour cible l'acide lysergique, $BF_3{\cdot}Et_2O$ a permis l'obtention de l'intermédiaire α-hydroxypyridone **359** (Schéma 61).

[119] Marino, J. P.; Osterhout, M. H.; Padwa, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2704-2713.

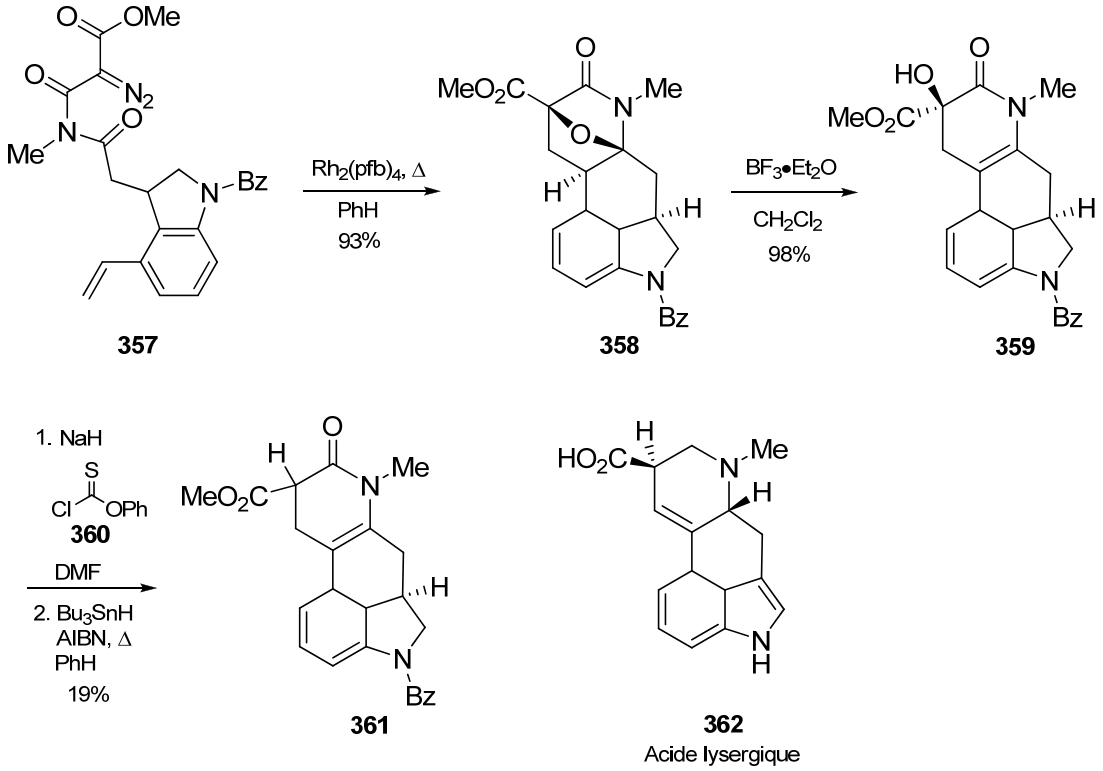


Schéma 61

Hormis les acides de Lewis, il est possible de réaliser[120] ce type d'ouverture grâce à des acides de Brönsted, notamment l'APTS, dont un exemple d'application est représenté sur le Schéma 62.

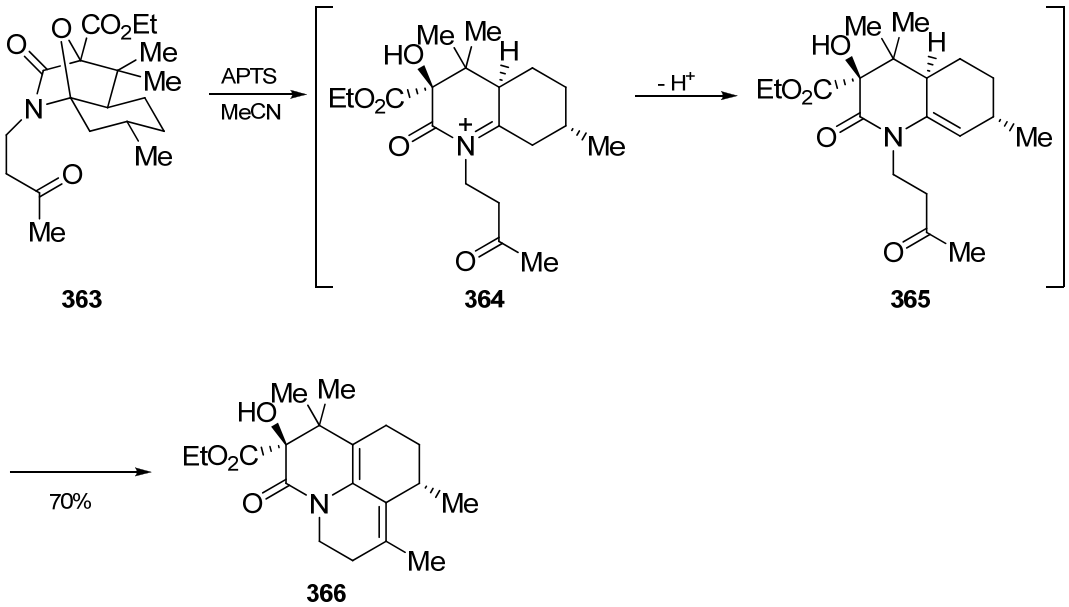
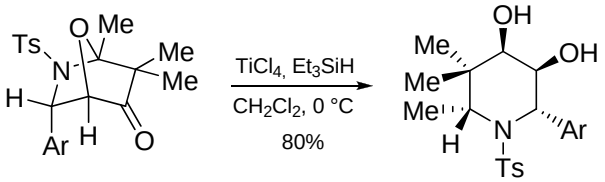


Schéma 62

[120] Brodney, M. A.; Padwa, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 556-565.

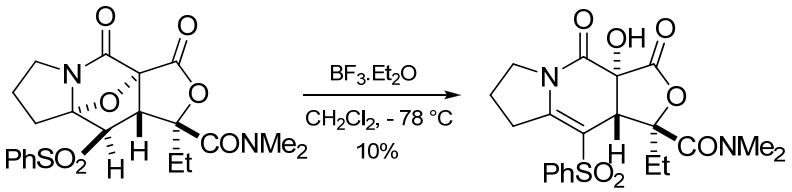
Plus récemment, Muthusamy et coll. ont également montré[121] que les pipéridinones de type **367** pouvaient être réduites en pipéridinols par traitement avec différents acides de Lewis (par exemple le $TiCl_4$) (Schéma 63).



367, Ar = 3-BrC_6H_4 **368**

Schéma 63

Malheureusement ces conditions, appliquées à notre substrat, n'ont pas été satisfaisantes. Dans la plupart des cas nous avons observé une dégradation du produit de départ. Seule l'utilisation de $BF_3{\cdot}Et_2O$ a conduit au produit désiré mais le rendement associé à cette transformation est très faible (Schéma 64).



353 **355**

Schéma 64

L'ouverture du pont oxabicyclique n'ayant pas pu être réalisée en milieu acide, nous avons donc cherché d'autres réactifs susceptibles d'ouvrir le cycle oxygéné.

Il a été mis en évidence[122] que l'iodure de samarium (II) pouvait permettre de réaliser l'ouverture d'un oxacycle présent dans des substrats analogues à celui de notre synthèse. Plusieurs exemples de ce type de transformation sont décrits dans la littérature[123] et l'un d'entre eux est représenté sur le Schéma 65.

[121] Muthusamy, S.; Krishnamurthi, J.; Suresh, E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5101-5104.
[122] Molander, G. A.; Harris, C. R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 307-338.
[123] Padwa, A.; Curtis, E. A.; Sandanayaka, V. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1317-1325.

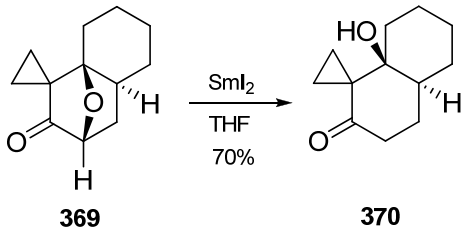


Schéma 65

L'emploi de SmI_2 a effectivement permis de réaliser l'ouverture du pont de notre cycloadduit avec un bon rendement de 76% pour conduire au composé **371** (Schéma 66).

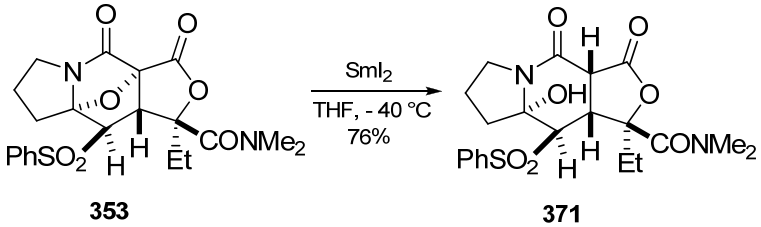


Schéma 66

Il est connu que l'utilisation de HMPA comme additif[124] à l'iodure de samarium (II) permet de réaliser une élimination réductrice sur des substrats de type *β*-hydroxysulfone. Le groupe de Fukumoto[125] a décrit la transformation de **372** en **373** avec un excellent rendement de 82% (Schéma 67).

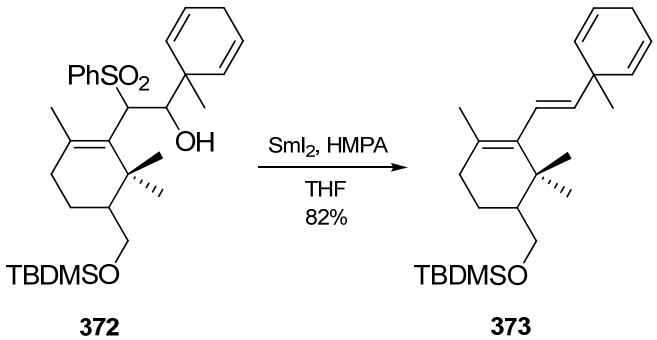


Schéma 67

[124] Ihara, M.; Suzuki, S.; Taniguchi, T.; Tokunaga, Y.; Fukumoto, K. *Synlett* **1994**, *1994*, 859-860.
[125] Ihara, M.; Suzuki, S.; Taniguchi, T.; Tokunaga, Y.; Fukumoto, K. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9873-9890.

Nous avons alors pensé qu'il serait possible d'obtenir directement le composé **374** à partir de l'oxacycle **353** par action du SmI_2 en présence de HMPA, mais malheureusement sans succès (Schéma 68).

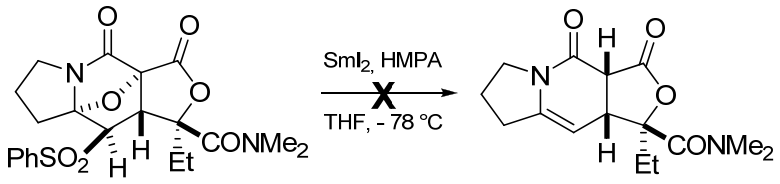


Schéma 68

En revanche, le traitement de l'α-hydroxylactame **371** par l'amalgame de sodium[126] a permis l'obtention de **374**, mais avec un faible rendement de 35% (Schéma 69).

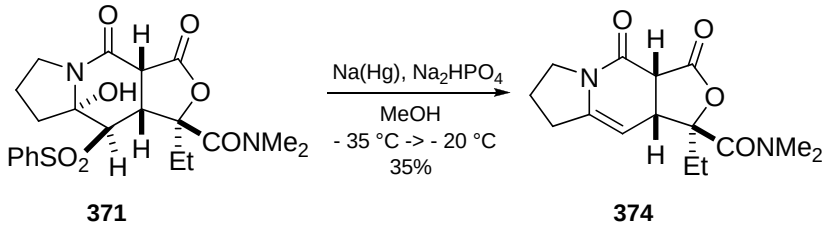


Schéma 69

Pour tenter d'améliorer le rendement de cette étape nous avons alors envisagé de transformer le groupement hydroxyle en meilleur groupement partant. Les essais de mésylation ont alors été réalisés sur le composé **371** mais seul le produit d'élimination dans le cycle à 5 chainons a été obtenu (Schéma 70). Nous avons également essayé d'acétyler le substrat **371** et, dans ce cas, c'est le produit d'élimination **376** qui a été obtenu.

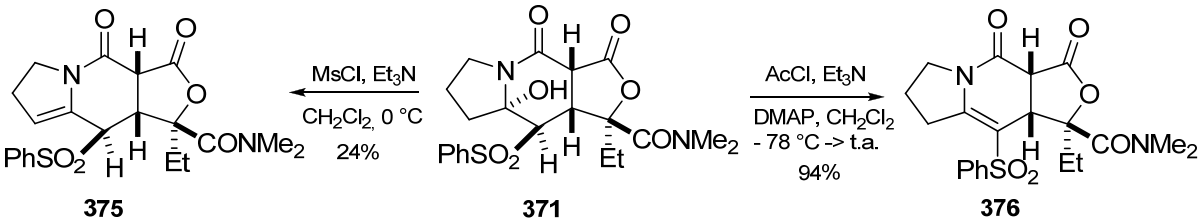
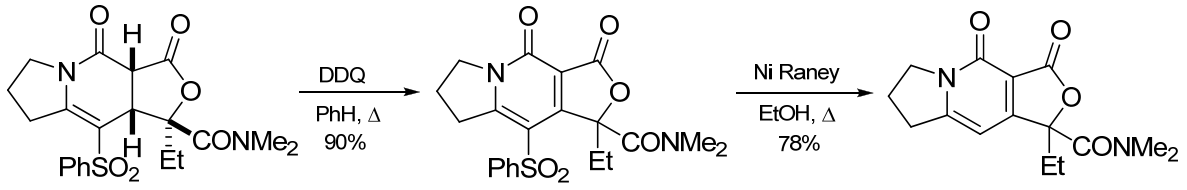


Schéma 70

[126] (a) Julia, M.; Paris, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4833-4836. (b) Trost, B. M.; Arndt, H. C.; Strege, P. E.; Verhoeven, T. R. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 3477-3478. (c) Kocienski, P. J., Lythgoe, B., Ruston, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1978**, *8*, 829-834.

Compte tenu de la facilité d'obtention du composé **376**, nous avons alors décidé de poursuivre la synthèse avec cet intermédiaire. L'action du DDQ a permis l'obtention de la pyridone **356** avec un excellent rendement de 90%. L'étape suivante de désulfonation s'est également déroulée sans difficulté, grâce à l'utilisation du nickel de Raney (Schéma 71).



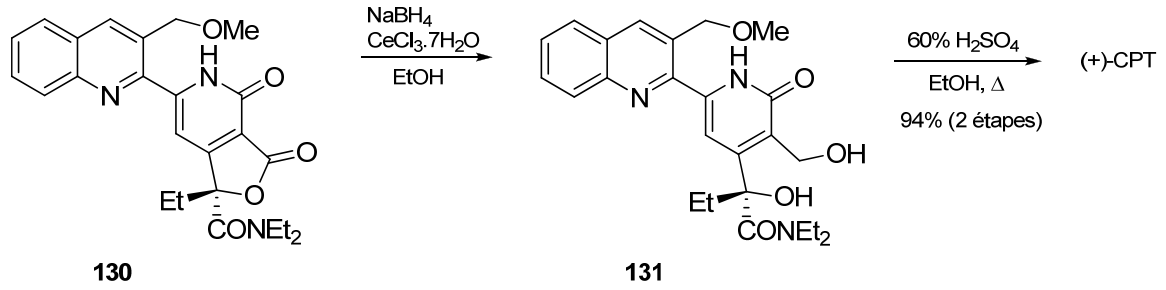
376 **356** **377**

Schéma 71

IV.5.6. Tentatives de formation du cycle E de la camptothécine

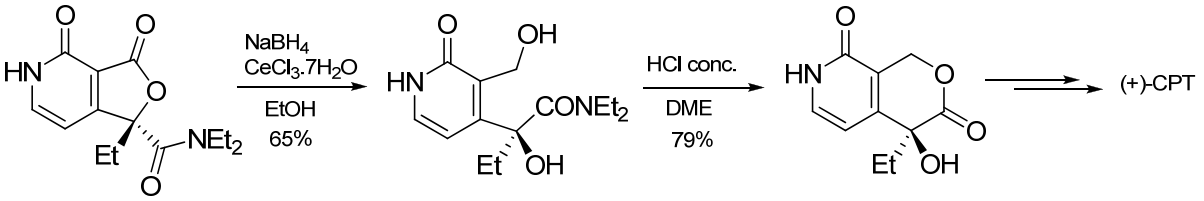
Une fois le tricycle **377** obtenu, il a été envisagé de former le cycle E du produit naturel en réduisant la lactone tricyclique. Pour se faire nous nous sommes tournés vers les conditions de Luche[72] qui avaient déjà permis aux groupes de Ciufolini[71b] et de Peters[79] d'effectuer la réduction de substrats semblables au nôtre (Schéma 72).

Réduction effectuée par le groupe de Ciufolini :



130 **131**

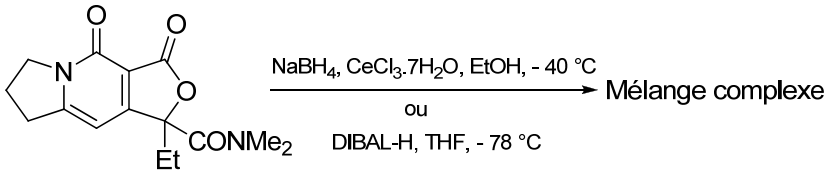
Réduction effectuée par le groupe de Peters :



170 **171** **172**

Schéma 72

Cette opération, a priori triviale, s'est révélée problématique une fois appliquée à notre substrat. En effet, ni les conditions de Luche, ni l'utilisation de DIBAL-H ne nous ont permis de réduire la lactone. Seul un mélange complexe de produits a été obtenu (Schéma 73).



377

Schéma 73

Suite aux problèmes liés à la réduction du cycle E, nous avons décidé d'effectuer la réduction de la lactone après avoir formé le pentacycle.

IV.5.7. Oxydation en position benzylique et condensation de Friedländer

Afin d'oxyder la position pseudo benzylique du tricycle **377** en cétone nous avons testé les conditions habituellement utilisées au laboratoire pour cette transformation, c'est-à-dire l'utilisation du dioxyde de sélénium suivi du réactif de Dess-Martin. Cependant les rendements obtenus lors de cette séquence ont été très médiocres (Schéma 74).

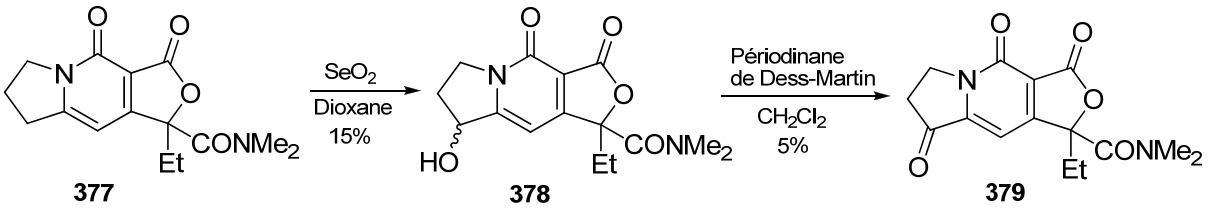


Schéma 74

L'équipe de Danishefsky[36] a réalisé l'oxydation de la position pseudo benzylique d'un substrat analogue au nôtre. La cétone désirée a pu être obtenue par oxydation aérobie en présence de triéthylphosphite suivie d'une oxydation à base de chrome (Schéma 75). Elle est également accessible par formation du benzylidène puis coupure oxydante.

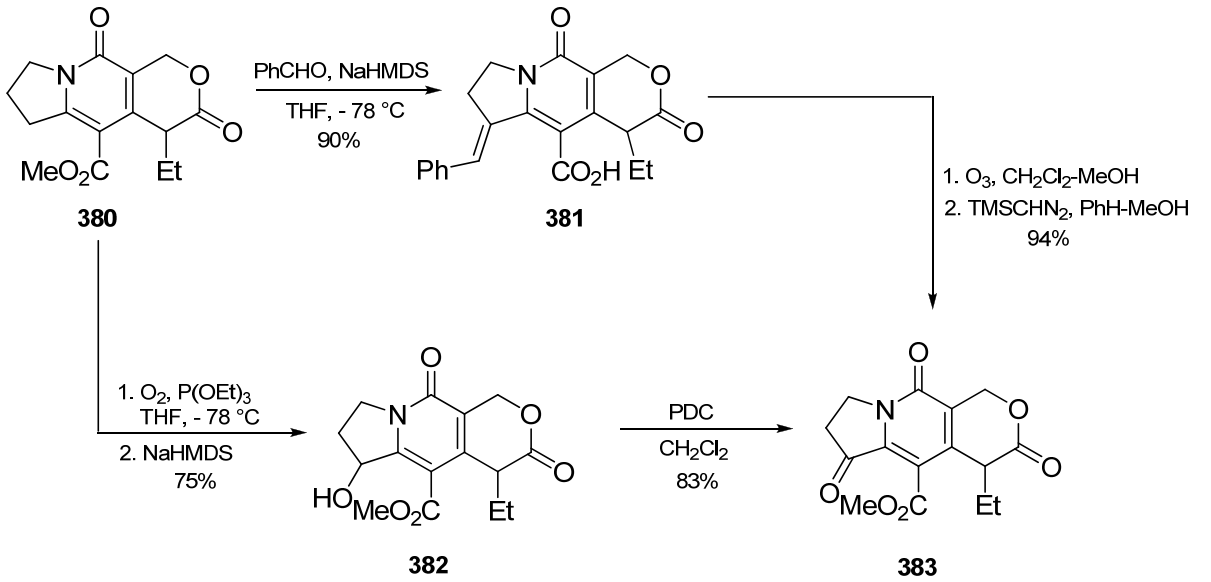


Schéma 75

Lorsque nous avons cherché à former le benzylidène à partir de notre substrat le produit désiré n'a pu être obtenu qu'avec un rendement très faible de 13% (Schéma 76).

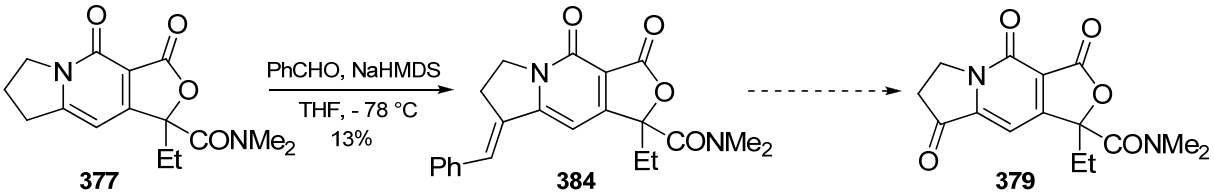


Schéma 76

Nous avons également tenté d'hydroxyler le substrat **356** comportant la sulfone, *via* la formation[127] de l'énolate correspondant, mais seul le produit de départ a été récupéré (Schéma 77).

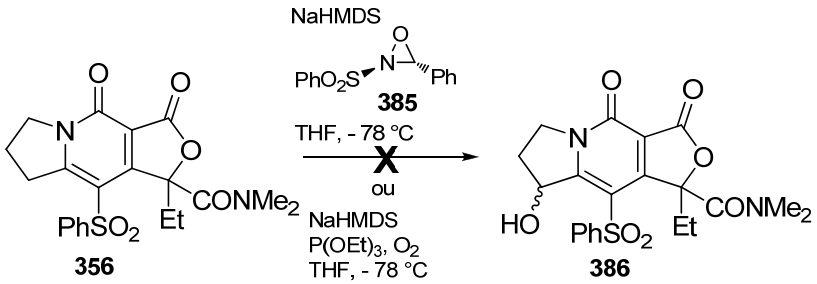


Schéma 77

Rigo et coll.[128], dans leur synthèse de la désoxycamptothécine, ont oxydé la position pseudo benzylique d'un substrat analogue au nôtre en formant l'énamine **388** grâce au réactif de Bredereck[129] suivie de l'oxydation de celle-ci par $NaIO_4$ (Schéma 78).

[127] Davis, F. A.; Chen, B. C. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 919-934.
[128] Brunin, T.; Legentil, L.; Hénichart, J.-P.; Rigo, B. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3959-3968.
[129] Wasserman, H. H.; Ives, J. L. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3573-3580.

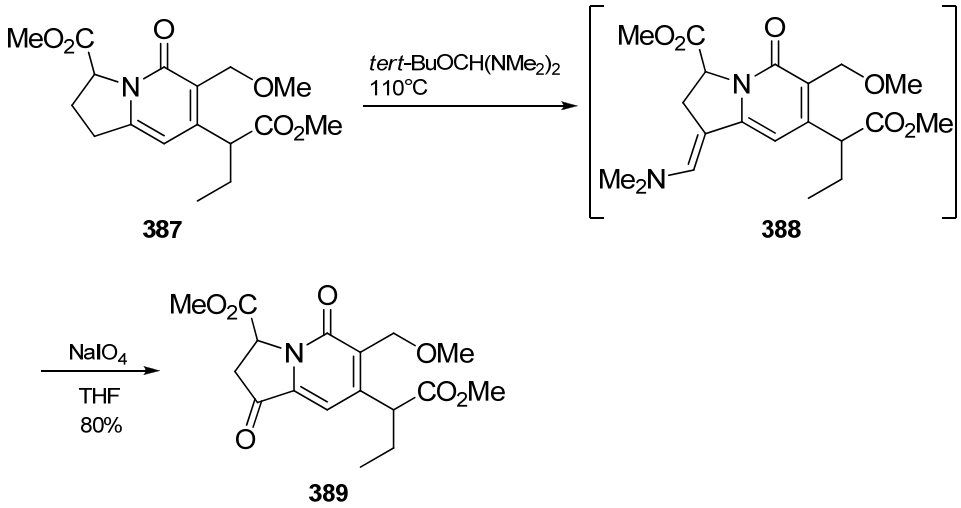


Schéma 78

En appliquant cette méthodologie à notre substrat, nous avons effectivement réussi à synthétiser l'énamine **390** suite à l'utilisation du réactif de Bredereck mais l'oxydation en présence de $NaIO_4$ n'a conduit qu'à des produits de dégradation. C'est le recours à une méthode d'oxydation moins courante, la photooxygénation, qui nous a permis d'accéder à la cétone **379** (Schéma 79).

La cétone non purifiée a alors été engagée dans une condensation de Friedländer avec l'*o*-aminobenzaldéhyde protégé sous forme d'imine pour conduire au pentacycle **391** avec un rendement de 46% sur les deux étapes.

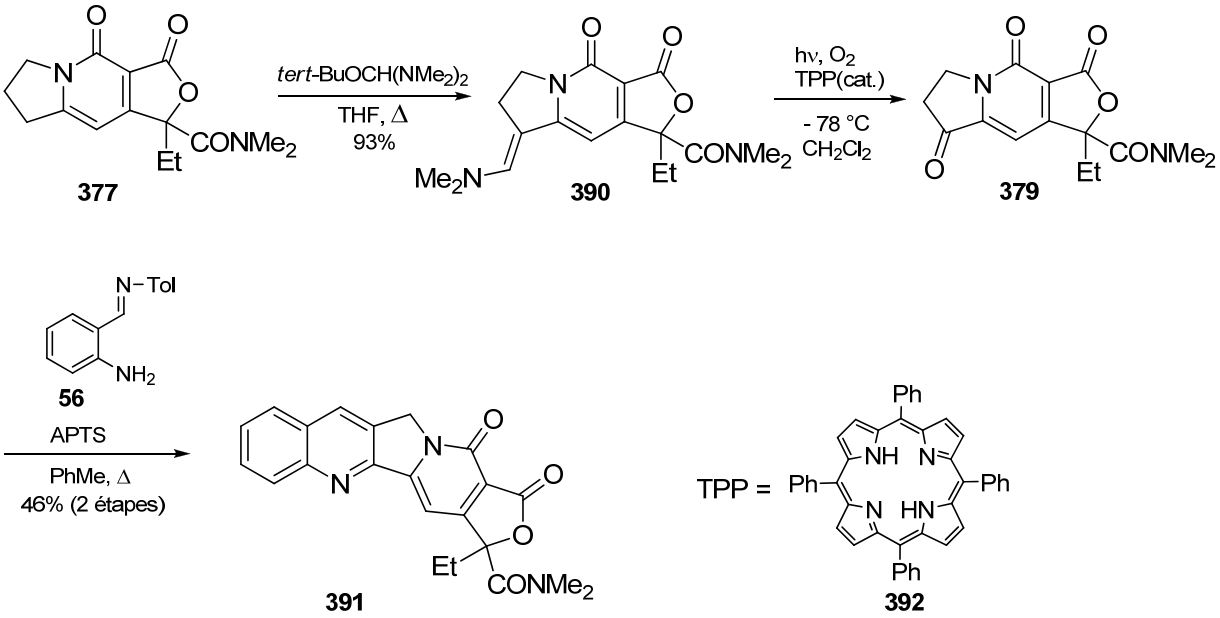


Schéma 79

La réduction du pentacycle comportant un groupement carbamoyle diéthylé à la place du groupement carbamoyle diméthylé a déjà été décrite dans la littérature[130] par Yu et coll.. Dans cette synthèse, la camptothécine a été obtenue avec un rendement non optimisé[131] de 28% (Schéma 80).

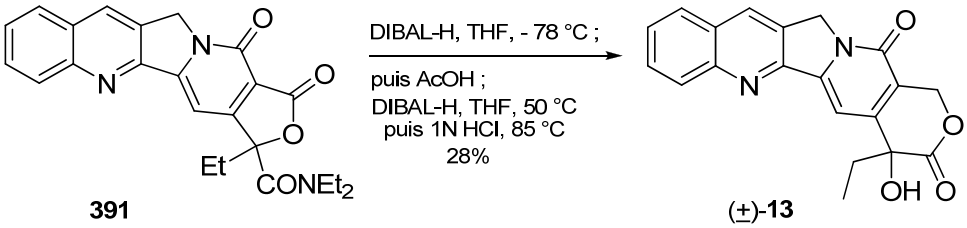


Schéma 80

Nous avons donc pu réaliser une "synthèse formelle" de la camptothécine sous forme racémique. Le pentacycle **391** a été obtenu en dix étapes, à partir de l'alcool tertiaire **348**, avec un rendement global de 9,3%.

IV.6. Conclusion et perspectives

Dans cette deuxième partie du travail de thèse, nous avons réalisé une "synthèse formelle" de la camptothécine sous sa forme racémique.

Globalement, cette synthèse, qui est à la fois convergente et originale, procède avec de bons rendements. L'approche développée conserve la flexibilité qui avait été introduite *via* une condensation de Friedländer lors de la première synthèse[86] mise au point par le laboratoire. De plus, contrairement à la deuxième synthèse[89] du laboratoire, la cycloaddition [3+2] a lieu par voie intramoléculaire ce qui est intéressant en termes d'économie d'atomes et évite l'utilisation d'un large excès de dipolarophile.

Pour la rendre plus convergente, nous envisageons d'appliquer la même stratégie à partir du tricycle[90a,132] **393** et du chlorure **394** (Schéma 81). Le diazoimide **395** résultant, devrait subir une réaction de cycloaddition pour conduire directement au pentacycle **397**, qui

[130] Yu, J.; DePue, J.; Kronenthal, D. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7247-7250.
[131] Suite à une communication avec les auteurs de la synthèse, ces derniers nous ont affirmé que cette étape n'a pas été optimisée.
[132] Boger, D. L.; Hong, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1218-1222.

après quelques aménagements fonctionnels, permettrait l'accès à l'intermédiaire **391**, précurseur de la camptothécine.

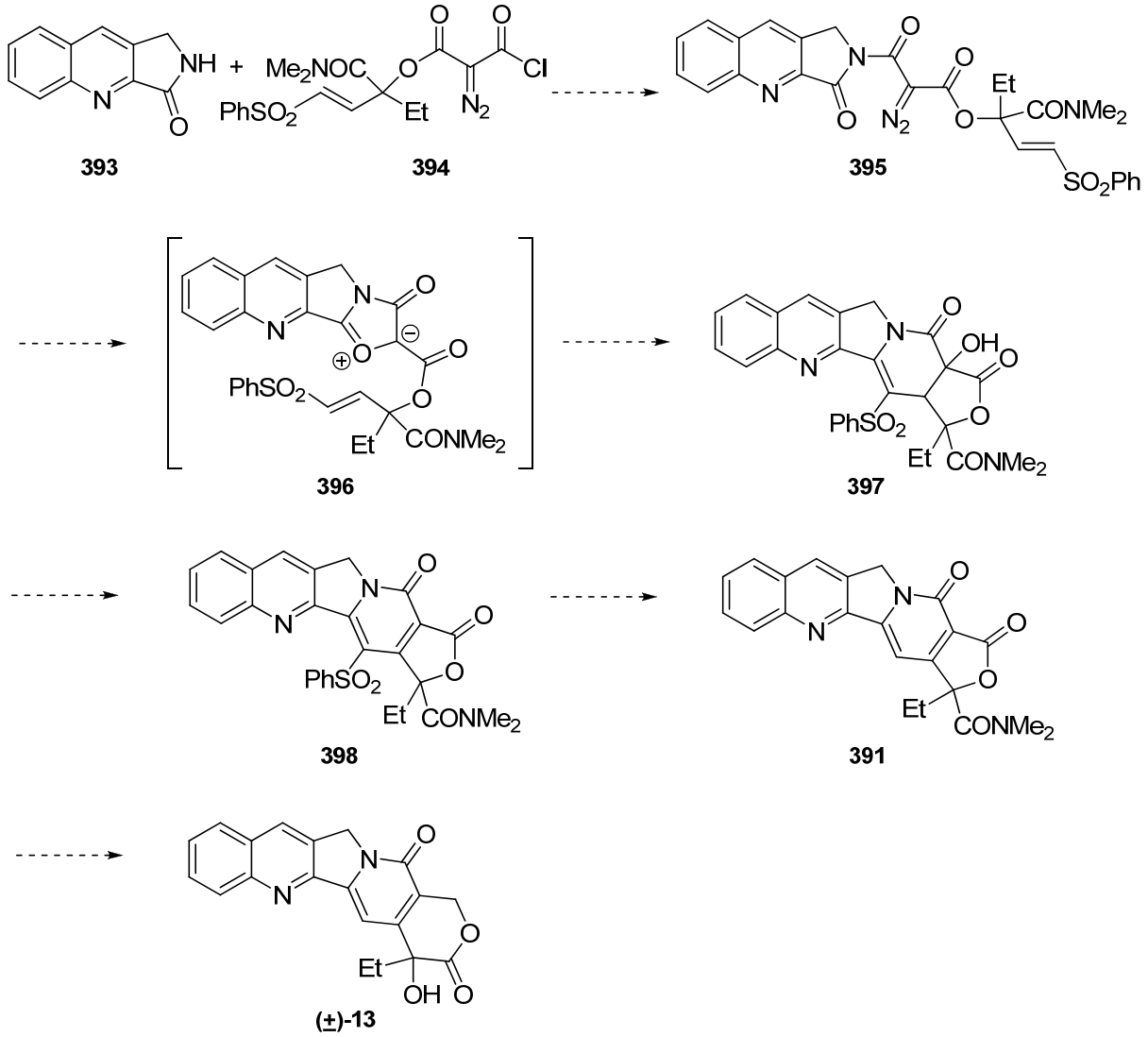


Schéma 81

Une version asymétrique mettant en jeu une étape d'éthylation asymétrique est en cours de développement au laboratoire. Pour y parvenir nous envisageons d'utiliser la méthode d'éthylation asymétrique développée par Kozlowski et coll.[88] qui met en jeu le ligand chiral **212** (Schéma 27) . Nous avons déjà tiré profit de cette méthode dans l'une des synthèses de la camptothécine développée par le laboratoire[86] (voir la transformation du composé **205** en **206** au paragraphe III.3.11). Il s'agirait cette fois de montrer qu'il est possible de réaliser l'éthylation de *β*-cétoamides dans ces conditions.

Experimental section

V. Experimental section

Reactions were performed using oven dried glassware under an atmosphere of dry argon. They were monitored by thin layer chromatography (TLC) using commercial aluminium-backed silica gel plates (Merck, Kiesegel 60 PF_{254}). TLC spots were viewed under UV light at 254 nm and by heating the plate after treatment with an staining agent ($KMnO_4$, phosphomolybdic acid).

Unless otherwise stated, all reagent-grade chemicals and solvents were purchased from commercial suppliers

Solvents and reagents :

- THF was refluxed over sodium/benzophenone and then distilled.
- Dichloromethane, acetonitrile, methanol and DMF were refluxed over CaH_2 and then distilled. They were stored over 4 Å molecular sieves.
- Triethylamine and diisopropylamine were refluxed over CaH_2 and then distilled. They were stored over KOH.
- Oxalyl chloride was distilled just before being used.

Chromatography purifications:

Column chromatographies were performed with Merck Silica Gel 60 (40-60 µm).

Infrared spectra (IR):

Infrared spectra of oils were obtained on neat films between sodium chloride discs using a Nicolet Impact 400 Fourier transform infrared spectrometer. IR spectra of solids were obtained with a Nicolet 'Magna 550' spectrometer using an ATR (Attenuated Total Reflexion) module.

Melting points (mp) :

Melting points were obtained on a Büchi B-545 apparatus and are uncorrected.

NMR spectra :

NMR spectra were recorded on a Brüker Avance 300 or Brüker Avance III 400 spectrometer. Chemical shifts (δ) are given in ppm (parts per million) using tetramethylsilane as external reference in $CDCl_3$. Coupling constants *J* are given in Hertz. Multiplicities are

indicated as follows : s (singlet), br. s (broad singlet), d (doublet), t (triplet), dd (doublet of doublet), dt (doublet of triplet), m (multiplet) and ABq (AB system, quadruplet).

Mass spectra :

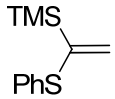
Low resolution mass spectra were recorded on a Brücker Esquire 3000+ or a ThermoFinnigan PolarisQ ion-trap spectrometer by the mass spectrometry service at the Département de Chimie Moléculaire de Grenoble.

High resolution mass spectra (HRMS) were recorded on a Thermoquest Orbitrap spectrometer at the LCOSB, UMR 7613, Université Pierre et Marie Curie, Paris.

Elemental analysis:

Elemental analysis were performed by the Service de Micro-Analyses, Département de Chimie Moléculaire, Grenoble.

Trimethyl(1-(phenylethio)vinyl)silane (328)



Diisopropylamine (2.95 mL, 21.0 mmol) was treated with a 2.5 M solution of *n*-butyllithium in hexane (18.5 mL, 46.3 mmol) at −78 °C. After the resulting slurry was stirred at −78 °C for 45 min, phenyl vinyl sulfide (2.5 mL, 19.1 mmol) in dry THF (7 mL) was added and the mixture kept at −78°C for 25 min. Trimethylchlorosilane (2.93 mL, 19.1 mmol) was added and the mixture kept at −78 °C for 1 h and then quenched with saturated ammonium chloride solution. The reaction mixture was extracted with diethyl ether, dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. Distillation (bp = 95 °C, P = 10 torr) of the residue gave vinylsilane **328** (2.83 g, 71%) as a yellow oil.

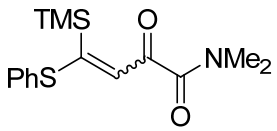
IR (cm^{-1}) υ: 3058, 2959, 2920, 2898, 2846, 1567, 1480, 1397, 1250, 842, 746, 694, 629.

^{1}H NMR (300 MHz) δ 0.00 (s, 9H), 5.06 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 7.05−7.30 (5H, m).

^{13}C NMR (75 MHz) δ 0.00, 121.8, 129.5, 130.6, 133.7, 135.9, 149.4.

MS (CI) *m/z* 209 $(M+H)^+$.

***N,N*-Dimethyl-2-oxo-4-(phenylthio)-4-(trimethylsilyl)but-3-enamide (346)**



Pyridine (0.21 mL, 2.6 mmol) was added to a solution of oxalyl chloride (0.34 mL, 3.96 mmol) in dichloromethane (13 mL) at 0 °C. The resulting yellow solution was stirred for 1 h, after which 1-(trimethylsilyl-1-phenylthio)ethylene[115b] (542 mg, 2.60 mmol) was added dropwise. The mixture was stirred at 20 °C for 3 days, whereupon a 2.5 M solution of dimethylamine in THF (5.2 mL, 13 mmol) was added dropwise at –60 °C. The mixture was stirred overnight and then quenched with water and extracted with diethyl ether. The combined organic phases were washed with 1 N HCl, dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting crude product was purified by silica gel column chromatography (pentane/ether, 65/35) to give ketoamide **346** (665 mg, 83%, 9:1 *E*/*Z* mixture) as an orange solid.

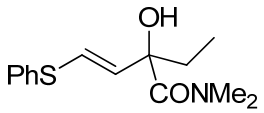
Data for major isomer :

IR (cm^{-1}) υ: 3058, 2946, 1644, 1506, 1445, 1401, 1315, 1250, 1202, 1072, 842, 751.

^{1}H NMR (300 MHz) δ 0.37 (s, 9H), 2.88 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 6.31 (s, 1H), 7.44 (s, 5H).

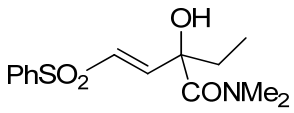
^{13}C NMR (75 MHz) δ 0.9, 34.4, 37.0, 123.7, 129.7, 129.9, 130.0, 134.8, 167.4, 173.8, 184.5.
MS (ESI) *m/z* 308 $(M+H)^+$.
Anal. calcd for $C_{15}H_{21}NO_2SSi$: C, 58.59; H, 6.88; N, 4.56; found: C, 59.00; H, 7.13; N, 4.68.

(±)-(*E*)-2-Ethyl-2-hydroxy-*N*,*N*-dimethyl-4-(phenylthio)but-3-enamide (347)



A 1.0 M solution of ethylmagnesium bromide in THF (25 mL, 25 mmol) was added to a solution of ketoamide **346** (4.80 g, 15.6 mmol) in THF (175 mL) at –65 °C. The mixture was stirred below –30 °C for 2.5 h, after which it was quenched with a saturated aqueous solution of ammonium chloride. The crude product was isolated with diethyl ether and then treated with a solution of TBAF·$3H_2O$ (4.62 g, 14.6 mmol) in THF (25 mL). The reaction mixture was stirred under argon for 1.5 h, whereupon the solvent was removed by rotary evaporation under reduced pressure. The resulting residue was partially purified by silica gel column chromatography (ether) to provide alcohol **347** (3.83 g) as a yellow oil. An analytical sample of this compound was obtained from comparable material by a second silica gel column chromatography (pentane/ether, 80/20).
IR (cm^{-1}) υ: 3363, 2966, 2934, 2878, 2241, 1631, 1583, 1479, 1440, 1380, 1365, 1257, 1136, 1112, 1025, 910.
^{1}H NMR (300 MHz) δ 0.88 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz), 1.80–2.00 (m, 2H), 3.05 (s, 6H), 5.14 (s, 1H), 5.95 (d, 1H, *J* = 15.1 Hz), 6.60 (d, 1H, *J* = 15.1 Hz), 7.20–7.40 (5H, m).
^{13}C NMR (100 MHz) δ 7.7, 30.7, 37.8, 37.9, 76.3, 126.6, 127.1, 129.1, 130.1, 131.7, 134.2, 173.2.
MS (ESI) *m/z* 266 $(M+H)^+$.
HRMS calcd for $C_{14}H_{19}NO_2NaS$: 288.10287; found: 288.10304 $(M+Na)^+$.

(±)-(*E*)-2-Ethyl-2-hydroxy-*N*,*N*-dimethyl-4-(phenylsulfonyl)but-3-enamide (348)



m-CPBA (9.0 g, 70%, 36.3 mmol) was added to a solution of the above alcohol **347** in dichloromethane (185 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 2 h and then aqueous NaOH was added. The crude product was isolated with dichloromethane (220 mL) in the

usual manner and recrystallized from ethyl acetate to provide hydroxysulfone **348** (2.44 g, 53% from **346**) as a white solid.

mp 110–112 °C.

IR (cm^{-1}) υ: 3427, 3058, 2950, 2872, 1631, 1440, 1393, 1310, 1245, 1211, 1141, 1085, 1020.

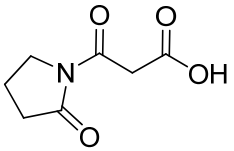
^{1}H NMR (300 MHz) δ 0.88 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz), 1.80–2.10 (m, 2H), 3.08 (s, 6H), 5.14 (s, 1H), 6.74 (d, 1H, *J* = 14.7 Hz), 7.16 (d, 1H, *J* = 14.7 Hz), 7.50–7.65 (m, 3H), 7.80–7.90 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz) δ 7.6, 30.8, 38.1, 76.2, 127.6, 129.3, 132.2, 133.5, 139.8, 144.8, 171.1.

MS (ESI) *m/z* 298 $(M+H)^+$.

Anal. calcd for $C_{15}H_{20}NO_2SSi$: C, 56.55; H, 6.44; N, 4.72; found: C, 56.93; H, 6.58; N, 4.72.

3-Oxo-3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoic acid (350)



1-(Trimethylsilyl)-2-pyrrolidinone (20.7 mL, 129 mmol) was added to a solution of Meldrum's acid (18.3 g, 129 mmol) in dichloromethane (180 mL) at 20 °C under argon. The mixture was stirred for 4 days at 20 °C and then quenched with water. The organic phase was washed exhaustively with water. The combined aqueous phases were then concentrated under reduced pressure. The residue was diluted with dichloromethane, which was dried over anhydrous Na_2SO_4. After evaporation of the solvent, the crude product was filtered through silica gel (methanol) to give **350** (21 g, 93%) as a yellow oil.

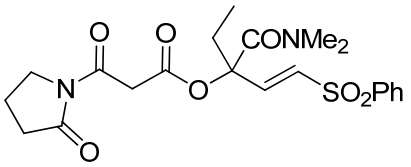
IR (cm^{-1}) υ: 3444, 2989, 2915, 2590, 2035, 1735, 1683, 1458, 1406, 1362, 1250, 1224, 1185, 1024.

^{1}H NMR (300 MHz) δ 2.07 (m, 2H), 2.62 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz), 3.85 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz), 3.95 (s, 2H)

^{13}C NMR (75 MHz) δ 17.0, 33.1, 42.9, 45.3, 166.5, 171.3, 175.9.

MS (ESI) *m/z* 194 $(M+Na)^+$.

(±)-(*E*)-3-(Dimethylcarbamoyl)-1-(phenylsulfonyl)pent-1-en-3-yl 3-oxo-3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoate (351)



A 2.5 M solution of *n*-butyllithium in hexanes (17.8 mL, 44.4 mmol) was added to a solution of 3-oxo-3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoic acid[118] (**350**) (7.61 g, 44.5 mmol) in dry THF (300 mL) at –78 °C and the resulting solution was stirred for 15 min. Oxalyl chloride (3.90 mL, 44.5 mmol) was added and the resulting yellow solution was stirred at –78 °C for 15 min and then at 0 °C for 24 h. After being stirred for 1 h at 20 °C, the reaction mixture was treated with a solution of hydroxysulfone **348** (2.20 g, 7.40 mmol) in dry THF (50 mL) and stirred for 24 h. Water was then added and the product was extracted with dichloromethane. The combined organic phases were washed with water, dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by sílica gel column chromatography (dichloromethane/ethyl acetate, 70/30) to give ester **351** (2.46 g, 74%) as a white solid.

mp 44–46 °C.

IR (cm^{-1}) υ: 3062, 2974, 2941, 1738, 1692, 1640, 1496, 1446, 1393, 1367, 1306, 1141, 1084, 976.

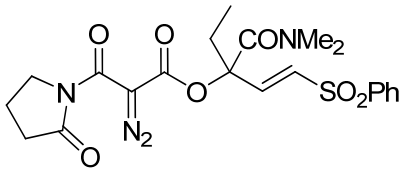
^{1}H NMR (300 MHz) δ 0.78 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz), 2.00–2.10 (m, 3H), 2.30–2.60 (m, 3H), 2.91 (s, 6H), 3.81 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz), 3.99 (AB_q, 2H, J_{AB} = 16.8 Hz, δ_A-δ_B = 21.3 Hz), 6.61 (d, 1H, *J* = 15.4 Hz), 7.11 (d, 1H, *J* = 15.4 Hz), 7.50–7.60 (m, 3H), 7.80–7.90 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz) δ 7.0, 16.9, 28.7, 33.1, 37.0, 37.3, 43.4, 45.3, 85.0, 127.7, 129.4, 131.2, 133.6, 139.9, 142.7, 164.4, 165.2, 166.6, 175.6.

MS (ESI) *m/z* 451 $(M+H)^+$.

Anal. calcd for $C_{21}H_{26}N_2O_7S$: C, 55.99; H, 5.82; N, 6.22; found: C, 55.70; H, 5.81; N, 6.23.

(±)-(*E*)-3-(Dimethylcarbamoyl)-1-(phenylsulfonyl)pent-1-en-3-yl 2-diazo-3-oxo-3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoate (352)



To a solution of ester **351** (3.67 g, 8.15 mmol) in acetonitrile (5 mL) were added triethylamine (2.30 mL, 16.5 mmol) and 4-acetamidobenzenesulfonyl azide (1.90 g, 7.91 mmol). The reaction mixture was stirred overnight at 20 °C and then concentrated under reduced pressure. Dichloromethane (20 mL) was added and the mixture was filtered and the solids rinsed with the same solvent. The filtrate was concentrated to afford the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (pentane/ethyl acetate, 20/80) to give diazo compound **352** (3.48 g, 92%) as a white solid.

mp 58–60 °C.

IR (cm^{-1}) υ: 3052, 2973, 2943, 2138, 1733, 1700, 1643, 1501, 1448, 1325, 1250, 1141, 1093, 980.

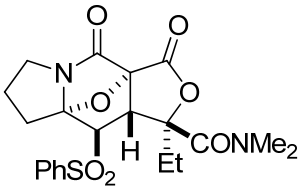
^{1}H NMR (400 MHz) δ 0.75 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz), 2.00–2.20 (m, 3H), 2.40–2.60 (m, 3H), 2.91 (s, 6H), 3.79 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 6.68 (d, 1H, *J* = 15.3 Hz), 7.06 (d, 1H, *J* = 15.3 Hz), 7.50–7.70 (m, 3H), 7.80–7.90 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz) δ 7.0, 17.6, 28.7, 32.7, 36.8, 37.4, 46.3, 70.0, 85.3, 127.6, 129.4, 131.7, 133.7, 139.9, 142.3, 158.6, 159.6, 166.5, 174.0.

MS (ESI) *m/z* 477 $(M+H)^+$.

Anal. calcd for $C_{21}H_{24}N_4O_7S$: C, 52.94; H, 5.08; N, 11.76; found: C, 55.70; H, 5.81; N, 6.23.

(1*SR*,3a*SR*,8a*RS*,9*SR*,9a*RS*)-1-Ethyl-3a,8a-epoxy-*N*,*N*-dimethyl-3,4-dioxo-9-(phenylsulfonyl)decahydrofuro[3,4-*f*]indolizine-1-carboxamide (353)



A mixture of diazo compound **352** (5.25 g, 11.0 mmol) and $Rh_2(OAc)_4$ (100 mg, 0.226 mmol) was dried under high vacuum for 1 h. Dry benzene (170 mL) was then added and the mixture was refluxed for 1.5 h. After being cooled, the reaction mixture was filtered through Celite, which was rinsed with dichloromethane. The filtrate was concentrated under reduced

pressure and the resulting solid was crystallized from ethyl acetate to provide piperidone **353** as a white solid (3.01 g, 61%). The mother liquor, containing a mixture of the two diastereomers, was purified by silica gel column chromatography (pentane/ethyl acetate, 40/60) to provide a 1:2 mixture of **353** and its diastereomer **354** (934 mg, 19%).

Data for compound 353:

mp 206–208 °C.

IR (cm^{-1}) υ: 3062, 2974, 2950, 2894, 1798, 1736, 1635, 1447, 1379, 1307, 1252, 1148, 1121, 1081.

^{1}H NMR (300 MHz) δ 0.85 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz), 1.80–2.00 (m, 2H), 2.10–2.40 (m, 3H), 2.90–3.10 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 3.30–3.40 (m, 1H), 3.80–3.90 (m, 1H), 3.93 (d, 1H, *J* = 4.3 Hz), 4.14 (d, 1H, *J* = 4.3 Hz), 7.50–7.70 (m, 3H), 8.00–8.20 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz) δ 8.2, 26.1, 28.4, 29.6, 38.2, 38.3, 44.6, 54.1, 69.1, 85.5, 90.1, 107.7, 129.0, 129.4, 134.5, 138.2, 162.6, 168.2, 168.3.

MS (ESI) *m/z* 449 $(M + H)^+$.

Anal. calcd for $C_{21}H_{24}N_2O_7S$: C, 56.24; H, 5.40; N, 6.25; found: C, 56.01; H, 5.41; N, 6.18.

Data for compound 354:

IR (cm^{-1}) υ: 3054, 2978, 2933, 2890, 1810, 1740, 1623, 1445, 1393, 1306, 1246, 1150, 1120, 1081.

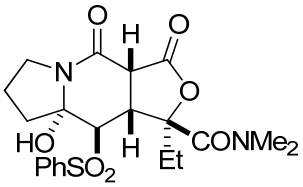
^{1}H NMR (300 MHz) δ 0.81 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz), 1.39 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.32 (d, 1H, *J* = 3.8 Hz), 3.40 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 5.04 (d, 1H, *J* = 3.8 Hz), 7.63–7.97 (m, 3H), 7.98–8.01 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz) δ 8.6, 26.3, 28.5, 34.2, 38.9, 39.9, 44.8, 56.1, 67.9, 87.3, 91.2, 108.2, 129.0, 129.7, 134.9, 139.3, 167.1, 168.6.

MS (ESI) *m/z* 449 $(M+H)^+$.

HRMS calcd for $C_{21}H_{24}N_2O_7S$: 449.13770; found: 449.13841 $(M+H)^+$.

(1*SR*,3a*SR*,8a*RS*,9*SR*,9a*SR*)-1-Ethyl-8a-hydroxy-*N*,*N*-dimethyl-3,4-dioxo-9-(phenylsulfonyl)decahydrofuro[3,4-*f*]indolizine-1-carboxamide (371)



Piperidone **353** (655 mg, 1.46 mmol) was treated with a 0.1 M solution of SmI_2 in THF (100 mL, 10 mmol) at −78 °C. The reaction mixture was stirred below −40 °C for 1.5 h, after which a saturated aqueous solution of $Na_2S_2O_3$ was added. The mixture was extracted with dichloromethane, which was washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting crude solid was recrystallized from ethyl acetate to provide alcohol **371** (552 mg, 81%) as a white solid.

mp 148–150 °C.

IR (cm^{-1}) υ: 3203, 2985, 2953, 2895, 1789, 1625, 1450, 1300, 1248, 1147, 1082, 999, 967.

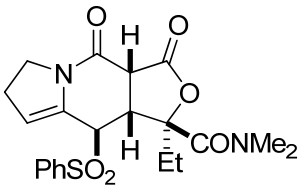
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 0.69 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz), 1.80–2.20 (m, 5H), 2.80–3.20 (m, 8H), 3.40–3.50 (m, 1H), 3.56 (d, 1H, *J* = 9.9 Hz), 4.25 (s, 1H), 4.44 (d, 1H, *J* = 9.5 Hz), 6.83 (s, 1H), 7.60–7.80 (m, 3H), 7.90–8.00 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$/MeOD, 4/1) δ 7.3, 20.4, 25.7, 37.8, 38.0, 38.4, 41.6, 44.9, 47.1, 64.9, 88.7, 90.5, 128.9, 129.4, 134.4, 137.2, 162.8, 169.2, 171.8.

MS (ESI) *m/z* 451 $(M+H)^+$.

Anal. calcd for $C_{21}H_{26}N_2O_7NaS$: 473.13529; found: 473.13459 $(M+Na)^+$.

(±)-(1*RS*,3a*RS*,9*RS*,9a*RS*)-1-Ethyl-*N*,*N*-dimethyl-3,4-dioxo-9-(phenylsulfonyl)-1,3,3a,4,6,7,9,9a-octahydrofuro[3,4-*f*]indolizine-1-carboxamide (375)



Triethylamine (39 μL, 0.28 mmol) was added to a solution of **371** (12.6 mg, 0.028 mmol) and methanesulfonyl chloride (11 μL, 0.14 mmol) in dichloromethane (2 mL) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to 20 °C and stirred overnight, whereupon it was treated with water. The mixture was filtered through Celite, which was rinsed with dichloromethane. The organic layer was washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced

pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography (dichloromethane/ethyl acetate, 50/50) to give compound **375** (2.8 mg, 24%) as a yellow solid.

IR (cm^{-1}) υ: 2924, 2850, 2364, 2330, 1796, 1649, 1627, 1423, 1306, 1159, 1111, 1076, 1015.

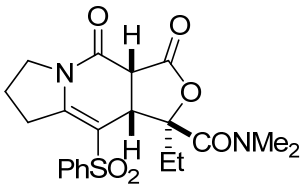
^{1}H NMR (300 MHz) δ 0.89 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz), 1.34 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.69 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 4.86 (m, 1H), 5.05 (s, 1H), 7.57–7.73 (m, 3H), 7.89–7.92 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz) δ 8.3, 27.2, 28.0, 38.2, 38.3, 41.2, 42.8, 45.4, 58.5, 89.5, 115.9, 129.4, 134.6, 156.6, 167.5, 170.0.

MS (ESI) *m/z* 433 $(M+H)^+$.

HRMS calcd for $C_{21}H_{24}N_2O_6NaS$: 455.12473; found: 455.12403 $(M+Na)^+$.

(1*SR*, 3a*SR*, 9a*RS*)-1-Ethyl-*N*,*N*-dimethyl-3,4-dioxo-9-(phenylsulfonyl)-1,3,3a,4,6,7,8,9a-octahydrofuro[3,4-*f*]indolizine-1-carboxamide (376)



DMAP (37 mg, 0.30 mmol) and triethylamine (0.40 mL, 2.9 mmol) were added to a solution of alcohol **371** (35 mg, 0.078 mmol) in dichloromethane (4 mL) under argon. The resulting solution was cooled to −78 °C and acetyl chloride (0.022 mL, 0.31 mmol) was added. The reaction mixture was allowed to warm to 20 °C and stirred for 40 h, whereupon it was treated with aqueous NH_4Cl. The mixture was extracted with dichloromethane, which was washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography (dichloromethane/ethyl acetate, 50/50) to give sulfone **376** (32 mg, 94%) as a white solid.

mp 258–260 °C.

IR (cm^{-1}) υ: 3051, 2923, 2270, 1790, 1684, 1629, 1381, 1309, 1205, 1146, 1122, 1080.

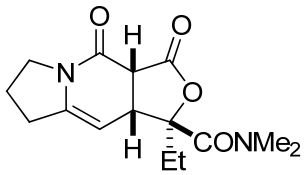
^{1}H NMR (300 MHz) δ 0.94 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz), 1.10–1.25 (m, 1H), 1.95–2.10 (m, 2H), 2.30–2.50 (m, 1H), 2.70–2.80 (m, 1H), 3.00–3.20 (m, 7H), 3.60–3.70 (m, 1H), 3.73 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz), 3.80–3.90 (m, 1H), 4.47 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz), 7.50–7.70 (m, 3H), 8.10–8.20 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz) δ 8.1, 21.1, 27.4, 31.2, 38.7, 38.8, 42.1, 45.4, 47.4, 91.2, 108.4, 128.4, 129.2, 133.5, 141.2, 153.8, 159.5, 166.3, 168.0.

MS (ESI) *m/z* 433 $(M+H)^+$.

HRMS calcd for $C_{21}H_{24}N_2O_6NaS$: 455.12473; found: 455.12426 $(M+Na)^+$.

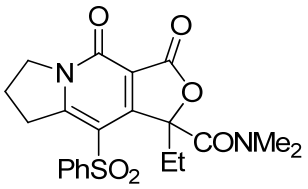
(1*RS*,3a*RS*,9a*RS*)-1-Ethyl-*N*,*N*-dimethyl-3,4-dioxo-1,3,3a,4,6,7,8,9a-octahydrofuro [3,4-*f*]indolizine-1-carboxamide (374)



Na_2HPO_4 (17 mg, 0.142 mmol) was added to a solution of **371** (16 mg, 0.036 mmol) in MeOH (2.5 mL). The reaction mixture was cooled to −20 °C and freshly prepared 9% Na−Hg (50 mg) was added in one portion. After the mixture was stirred at −20 °C for 70 min, chloroform was added and the mixture was filtered through Celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the crude product was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate) to give compound **374** (3.4 mg, 35%) as a colorless oil.

^{1}H NMR (300 MHz) δ 0.97 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz), 1.90–2.05 (m, 4H), 2.64 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.57 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 3.71 (m, 2H), 4.29 (m, 1H), 4.84 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz).

(±)-1-Ethyl-*N*,*N*-dimethyl-3,4-dioxo-9-(phenylsulfonyl)-1,3,4,6,7,8-hexahydrofuro [3,4-*f*]indolizine-1-carboxamide (356)



A mixture of sulfone **376** (183 mg, 0.423 mmol) and DDQ (144 mg, 0.634 mmol) in dry benzene (19 mL) was heated at reflux for 5 h and then concentrated under reduced pressure. The residue was diluted with dichloromethane, which was washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting crude product was purified by silica gel column chromatography (EtOAc) to give sulfone **356** (165 mg, 91%) as a white solid.

mp 124–126 °C.

IR (cm^{-1}) υ: 3060, 2967, 2933, 1770, 1682, 1646, 1568, 1499, 1446, 1389, 1304, 1146, 1082.

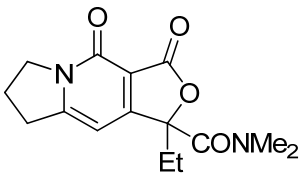
^{1}H NMR (300 MHz) δ 0.78 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz), 2.10–2.30 (m, 2H), 2.50–2.70 (m, 1H), 2.70–2.90 (m, 1H), 3.00–3.20 (m, 7H), 3.40–3.60 (m, 1H), 4.00–4.10 (m, 1H), 4.20–4.35 (m, 1H), 7.50–7.70 (m, 3H), 8.10–8.20 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz) δ 8.0, 20.6, 28.5, 34.0, 37.9, 49.6, 91.7, 112.2, 114.2, 127.8, 129.1, 133.7, 141.2, 155.0, 162.3, 165.5, 165.8, 166.0. .

MS (ESI) *m/z* 431 $(M+H)^+$.

HRMS calcd for $C_{21}H_{22}N_2O_6NaS$: 453.10908; found: 453.10845 $(M+Na)^+$.

(±)-1-Ethyl-*N*,*N*-dimethyl-3,4-dioxo-1,3,4,6,7,8-hexahydrofuro[3,4-*f*]indolizine-1-carboxamide (377)



To a solution of sulfone **356** (223 mg, 0.518 mmol) in ethanol (15 mL) was added an excess of Raney Nickel. The mixture was then heated at reflux for 6 h, after which it was cooled to 20 °C and filtered through Celite. The filtrate was diluted with water and extracted with dichloromethane. The combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting crude product was purified by silica gel column chromatography (CH_2Cl_2/methanol, 95/5) to give pyridone **377** (114 mg, 76%) as a white solid.

mp 155–157 °C.

IR (cm^{-1}) υ: 3050, 2972, 2924, 2851, 1775**,** 1670, 1650, 1584, 1553, 1432, 1393, 1194, 1077, 1051.

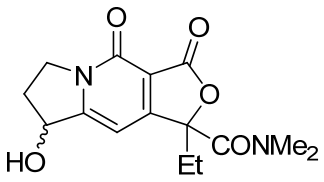
^{1}H NMR (300 MHz) δ 0.86 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz), 1.95–2.10 (m, 1H), 2.20–2.40 (m, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.15–3.30 (m, 5H), 4.10–4.25 (m, 2H), 6.63 (s, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz) δ 7.4, 21.3, 31.1, 32.7, 38.1, 38.4, 48.7, 88.1, 98.2, 110.1, 156.3, 158.8, 166.2, 167.4, 167.8.

MS (ESI) *m/z* 291 $(M+H)^+$.

Anal. calcd for $C_{15}H_{18}N_2O_4$: C, 62.06; H, 6.25; N, 9.65; found: C, 61.93; H, 6.40; N, 9,54.

(±)-1-Ethyl-8-hydroxy-*N*,*N*-dimethyl-3,4-dioxo-1,3,4,6,7,8-hexahydrofuro [3,4-*f*]indolizine-1-carboxamide (378)



Selenium dioxyde (7.92 mg, 0.071 mmol) was added to a solution of compound **377** (13.8 mg, 0.047 mmol) in dioxane (1.5 mL) and the reaction mixture was refluxed overnight. After being cooled, the mixture was filtered through Celite and the solids were rinsed with dichloromethane. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the crude product was purified by silica gel column chromatography (dichloromethane/methanol, 96.5/3.5) to give alcohol **378** (2.9 mg, 35% brsm), along with starting material (6 mg).

IR (cm^{-1}) υ: 3320, 2989, 2936, 2877, 1769, 1629, 1556, 1392, 1326, 1239, 1127, 1078, 1043, 984, 956.

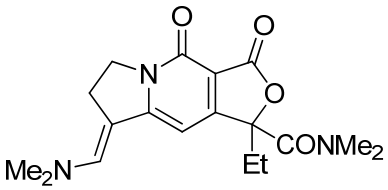
^{1}H NMR (300 MHz) δ 0.85 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz), 2.05 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 4.03 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 6.82 (s, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz) δ 7.6, 31.3, 32.1, 38.5, 38.8, 46.5, 73.8, 88.5, 98.6, 111.7, 156.4, 159.8, 166.4, 167.5, 168.4.

MS (ESI) *m/z* 307 $(M+H)^+$.

HRMS calcd for $C_{15}H_{18}N_2O_5Na$: 329.11109; found: 329.11079 $(M+Na)^+$.

(±)-(*E*)-8-[(Dimethylamino)methylene]-1-ethyl-*N*,*N*-dimethyl-3,4-dioxo-1,3,4,6,7,8-hexahydro furo[3,4-*f*]indolizine-1-carboxamide (390)



Bredereck's reagent (0.185 mL, 0.896 mmol) was added to a solution of pyridone **377** (129 mg, 0.444 mmol) in THF (13 mL). The reaction mixture was refluxed for 1 h and then concentrated under reduced pressure. The crude solid was triturated with diethyl ether to give enamine **390** (142 mg, 93%) as an orange solid.

mp 250–252 °C.

IR (cm^{-1}) υ: 3050, 2972, 2929, 2903, 1753, 1631, 1536, 1388, 1124, 1033.

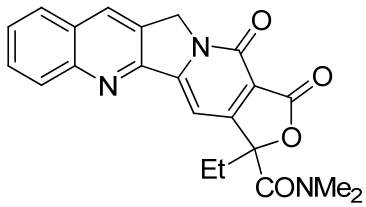
^{1}H NMR (300 MHz) δ 0.81 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz), 1.90–2.00 (m, 1H), 2.20–2.40 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 3.07 (s, 6H), 3.10–3.20 (m, 5H), 4.00–4.20 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 6.94 (s, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz) δ 7.4, 25.0, 31.9, 38.3, 42.3, 46.5, 87.5, 88.3, 99.0, 102.4, 143.1, 157.1, 160.7, 165.6, 167.2, 168.1.

MS (ESI) *m/z* 346 $(M+H)^+$.

HRMS calcd for $C_{18}H_{23}N_3O_4Na$: 368.15808; found: 368.15878 $(M+Na)^+$.

(±)-3-Ethyl-*N*,*N*-dimethyl-11,13-dihydro-1,13-dioxo-1*H*,3*H*-furo[3',4':6,7]indolizino [1,2-*b*]-quinoline-3-carboxamide (391)



A solution of enamine **390** (15.6 mg, 0.045 mmol) and 5,10,15,20-tetraphenylporphine (1.5 mg, 0.002 mmol) in dry dichloromethane (3 mL) at –78 °C under oxygen was irradiated with a 500-W lamp for 1.5 h. Evaporation of the solvent under reduced pressure gave crude ketone **379**, which was used in the next step without purification: **^{1}H NMR** (300 MHz) δ 0.85 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz), 2.15 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 3.02 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz), 3.29 (s, 3H), 4.38 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz), 7.31 (s, 1H).

A solution of the crude ketone **379**, (*E*)-*N*-(2-aminobenzylidene)-4-methylaniline (**56**) (21 mg, 0.10 mmol), and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (2.1 mg, 0.01 mmol) in toluene (8 mL) was refluxed for 24 h (Dean-Stark condenser). The volatiles were removed under reduced pressure and the residue was diluted with chloroform, which was washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate) to provide quinoline **391** (8.1 mg, 46%, two steps) as a red solid.

mp 236.5–239 °C.

IR (cm^{-1}) υ: 3054, 2933, 1770, 1680, 1636, 1601, 1549, 1502, 1445, 1393, 1371, 1254, 1224, 1165, 1150, 1046.

^{1}H NMR (300 MHz) δ 0.92 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz), 2.15–2.35 (m, 1H), 2.40–2.60 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 5.25–5.45 (m, 2H), 7.68 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.80–7.90 (m, 2H), 7.96 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 8.24 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 8.43 (s, 1H)

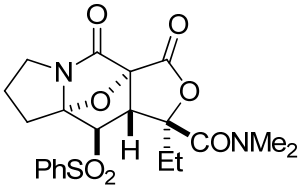
^{13}C NMR (75 MHz) δ 7.4, 31.0, 38.2, 38.4, 50.3, 88.7, 97.5, 112.3, 128.1, 128.5, 128.6, 129.6, 130.1, 130.8, 131.2, 149.1, 151.5, 152.4, 155.8, 166.2, 167.1, 168.4.

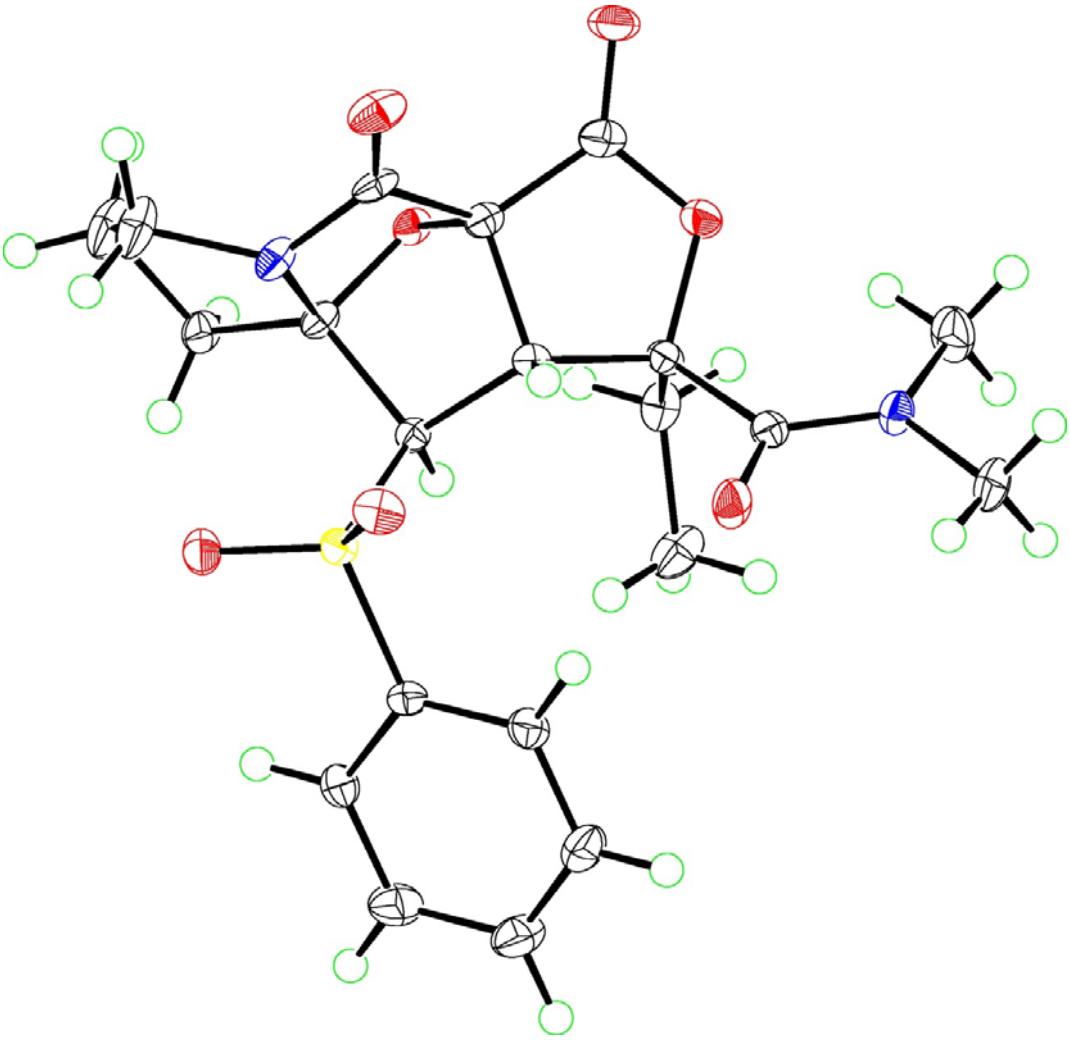
MS (ESI) *m/z* 390 $(M+H)^+$.

HRMS calcd for $C_{22}H_{19}N_3O_4Na$: 412.12678; found: 412.12740 $(M+Na)^+$.

X-Ray crystallographic data

Crystallographical data for compound 353





Symmetry cell setting : monoclinic.

Symmetry space group name : P 21/c.

a (Å) = 8.561(1), b (Å) = 18.068(5), c (Å) = 14.069(5), β (°) = 103.25(3), V ($Å^3$) = 2118.4(8), d ($mg.m^{-3}$) = 1.41. μ (mm^{-1}) = 0.19.

Diffraction measurement device type : Bruker Enraf Nonius kappa CCD.

λ (Å) = 0.71073. T (K) = 150. Θ max (°) = 30. R = 5.0%. Rw = 8.4%. G. O. F. = 7.99.

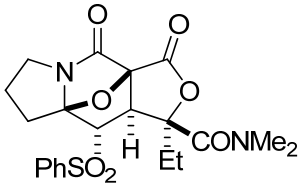
Unique reflection : 6347.

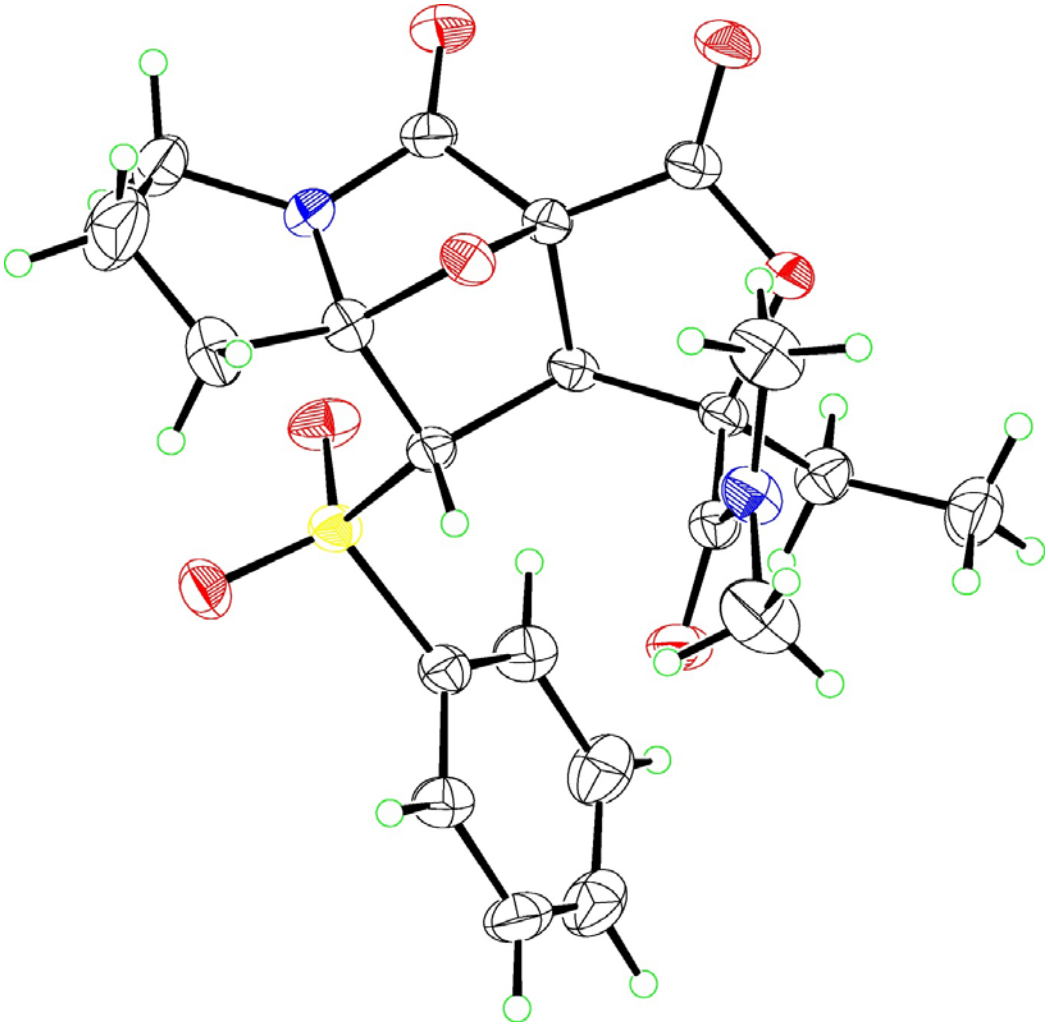
Number of observed reflections : 3292.

Number of parameters : 280.

Reflection number per parameters : 11.7.

Crystallographical data for compound 354





Symmetry cell setting : triclinic.

Symmetry space group name : P -1.

a (Å) = 9.854(4), b (Å) = 14.825(7), c (Å) = 15.199(8), β (°) = 75.49(4), V (Å^3) = 2134(2)

d (mg.m^{-3}) = 1.40. μ (mm^{-1}) = 1.753.

Diffraction measurement device type : CAD-4.

λ (Å) = 1.54178. T (K) = 293. Θ max (°) = 74.90. R = 7.5%. Rw = 10.1%. G. O. F. = 1.991.

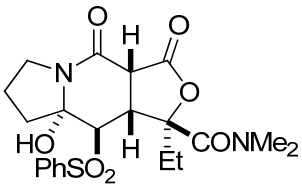
Unique reflection : 8785.

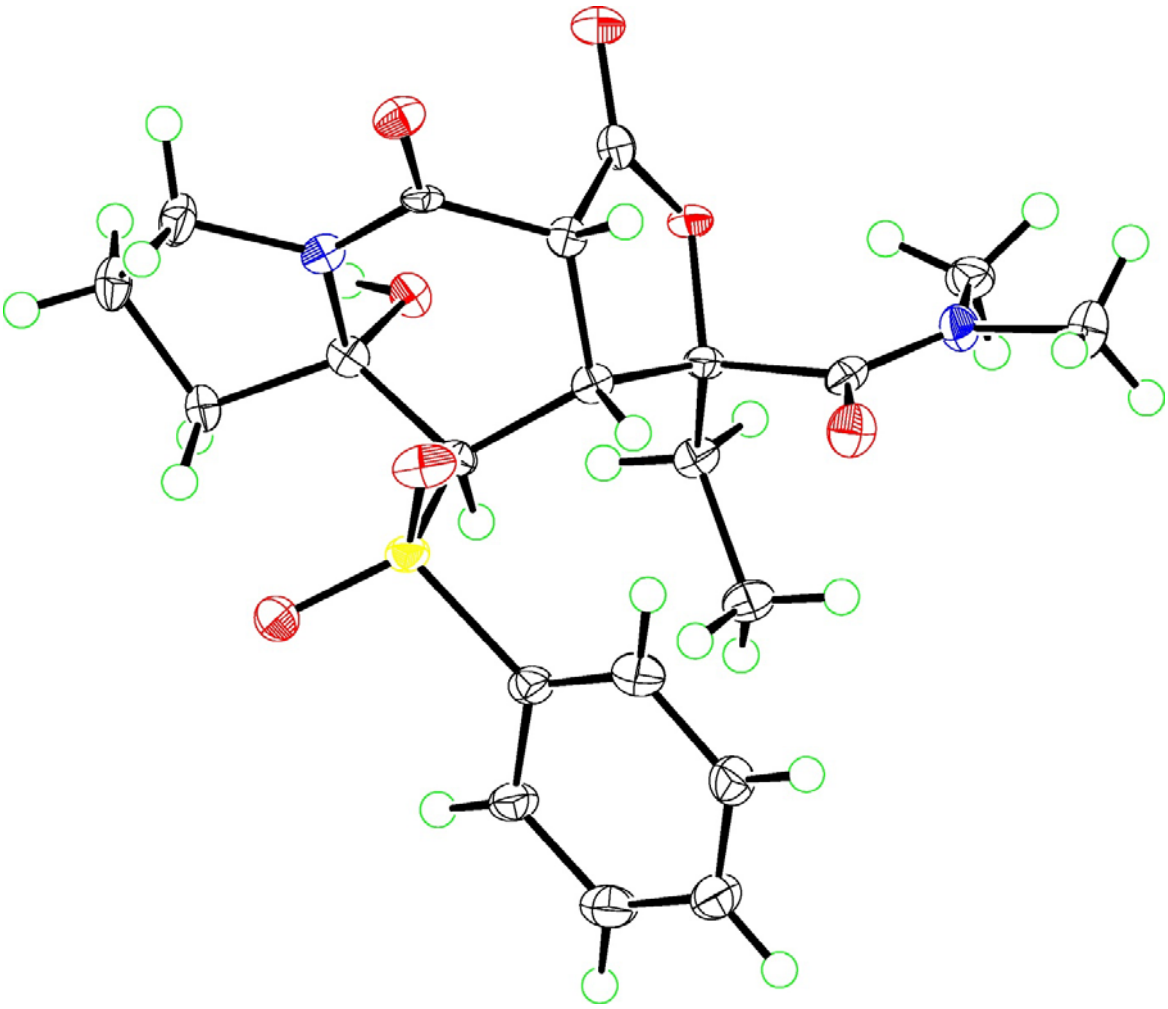
Number of observed reflections : 5576.

Number of parameters : 559.

Reflection number per parameters : 9.9.

Crystallographical data for compound 371





Symmetry cell setting : monoclinic.

Symmetry space group name : C 2/c.

a (Å) = 28.42(2), b (Å) = 6.308(6), c (Å) = 23.00(4), β (°) = 98.60(2), V (Å^3) = 4077(3)

d (mg.m^{-3}) = 1.468. μ (mm^{-1}) = 0.207.

Diffraction measurement device type : Bruker Enraf Nonius kappa CCD.

λ (Å) = 0.71073. T (K) = 150.0. Θ max (°) = 27.02. R = 5.5%. Rw = 9.5 %. G. O. F. = 0.966.

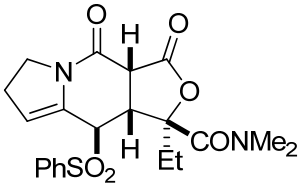
Unique reflection : 4803.

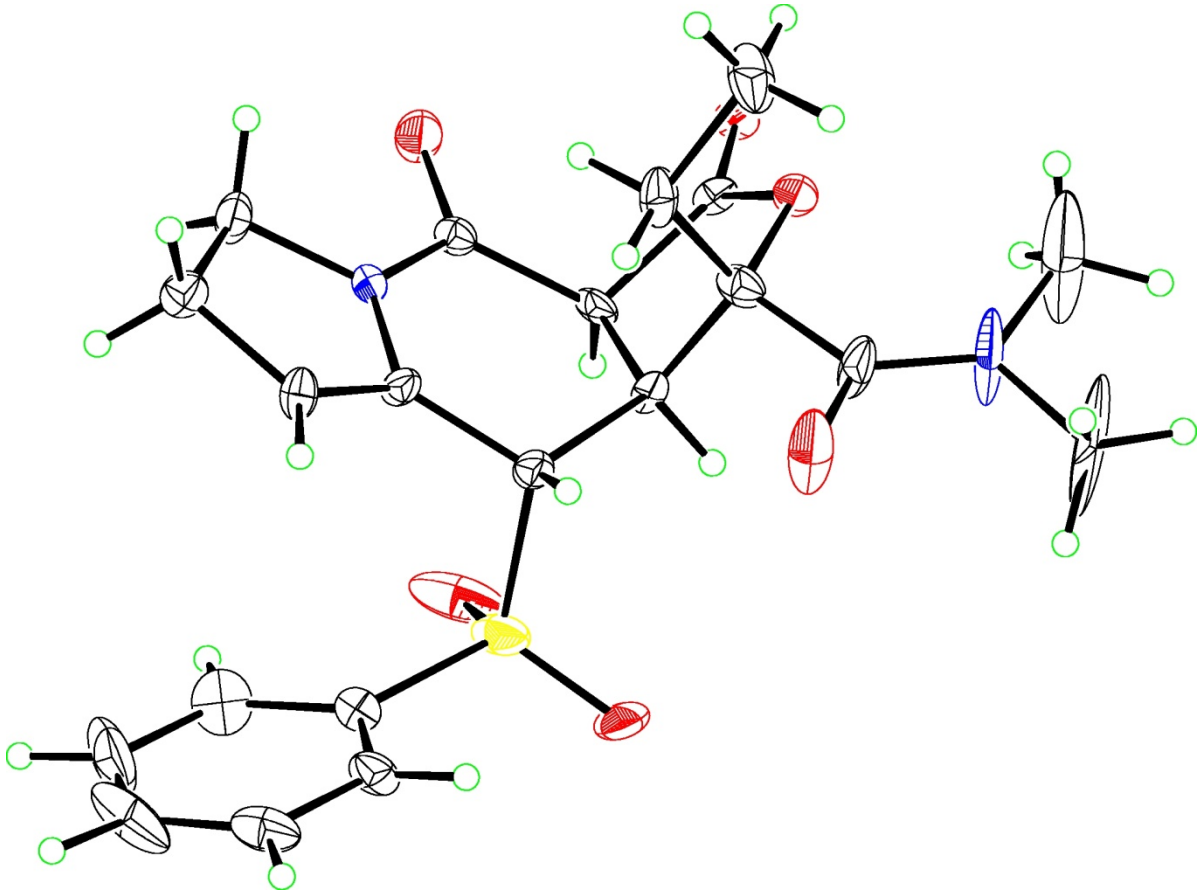
Number of observed reflections : 2919.

Number of parameters : 280.

Reflection number per parameters : 10.4.

Crystallographical data for compound 375





Symmetry cell setting : quadratic.

Symmetry space group name : I41/a.

a = b (Å) = 24.80(1), c (Å) = 20.5(2), α = β = γ, V (Å^3) = 12611(12)

d (mg.m^{-3}) = 1.37. μ (mm^{-1}) = 1.94.

Diffraction measurement device type : Bruker Enraf Nonius kappa CCD.

λ (Å) = 0.71073. T (K) = 150.0. Θ max (°) = 25. R = 13.5%. Rw = 18.2 %. G. O. F. = 6.33.

Unique reflection : 13614.

Number of observed reflections : 1966.

Number of parameters : 279.

Reflection number per parameters : 7.0.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

1 Cossy, J. *Comptes Rendus Chimie* **2008**, *11*, 1303-1305.

2 Cragg, G. M.; Grothaus, P. G.; Newman, D. J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3012-3043.

3 (a) Gordaliza, M. *Clin. Transl. Oncol.* **2007**, *9*, 767-776. (b) Chin, Y. W.; Balunas, M. J.; Chai, H. B.; Kinghorn, A. D. *AAPS J.* **2006**, *8*, E239-E253. (c) Cragg, G. M.; Newman, D. J. *J. Ethnopharmacol.* **2005**, *100*, 72-79. (d) Srivastava, V.; Negi, A. S.; Kumar, J. K.; Gupta, M. M.; Khanuja, S. P. S. *Biorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 5892-5908. (e) *Anticancer agents from natural products*, Cragg, Gordon M., Kingston, D. G. I., Newman, David J., Eds.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, **2005**. (f) Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 215-234. .

4 Noble, R. L.; Beer, C. T.; Cutts, J. H. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1958**, *76*, 882-894.

5 Johnson, I. S.; Wright, H. F.; Svoboda, G. H. *J. Lab. Clin. Med.* **1959**, *54*, 830-838.

6 Owellen, R. J.; Hartke, C. A.; Dickerson, R. M.; Hains, F. O. *Cancer Res.* **1976**, *36*, 1499-1502.

7 Wani, M. C.; Taylor, H. L.; Wall, M. E.; Coggon, P.; McPhail, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325-2327.

8 Oberlies, N. H.; Kroll, D. J. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 129-135.

9 Schiff, P. B.; Fant, J.; Horwitz, S. B. *Nature* **1979**, *277*, 665-667.

10 (a) Bissery, M.-C.; Guenard, D.; Gueritte-Voegelein, F.; Lavelle, F. *Cancer Res.* **1991**, *51*, 4845-4852. (b) Ringel, I.; Horwitz, S. B. *J. Natl. Cancer Inst.* **1991**, *83*, 288-291.

11 Podwyssotzki, V. *Arch. Exp. Pathol. Pharmakol.* **1880**, *13*, 29-52.

12 Wall, M. E.; Wani, M. C.; Cook, C. E.; Palmer, K. H.; McPhail, A. T.; Sim, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3888-3890.

13 Butler, M. S. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 475-516.

14 Wani, M. C.; Wall, M. E. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1364-1367.

15 Govindachari, T. R.; Ravindranath, K. R.; Viswanathan, N. *J. Chem. Soc., Perkins Trans. 1* **1974**, 1215-1218.

16 Pendrak, I.; Barney, S.; Wittrock, R.; Lambert, D. M.; Kingsbury, W. D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2623-2625.

17 Pendrak, I.; Wittrock, R.; Kingsbury, W. D. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2912-2915.

18 Pirillo, A.; Verotta, L.; Gariboldi, P.; Torregiani, E.; Bombardelli, E. *J. Chem. Soc., Perkins Trans. 1* **1995**, 583-587.

19 Lin, L.-Z.; Cordell, G. A. *Phytochemistry* **1989**, *28*, 1295-1297.

20 Cheng, K.; Rahier, N. J.; Eisenhauer, B. M.; Gao, R.; Thomas, S. J.; Hecht, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *127*, 838-839.

21 Pin, F.; Comesse, S.; Sanselme, M.; Daich, A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1975-1978.

22 Xiao, X.; Antony, S.; Pommier, Y.; Cushman, M. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1408-1412.

23 Ma, Z.; Lee, D. Y. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6721-6723.

24 (a) Comins, D. L.; Baevsky, M. F.; Hong, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10971-10972. (b) Comins, D. L.; Hong, H.; Saha, J. K.; Jianhua, G. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5120-5121. (c) Comins, D. L.; Nolan, J. M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4255-4257.

25 F. Eloy, A. D. *Helv. Chim. Acta* **1969**, *52*, 1755-1762.

26 Ellis, G. P.; Romney-Alexander, T. M. *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 779-794.

27 Zalkow, L. H.; Nabors, J. B.; French, K.; Bisarya, S. C. *J. Chem. Soc.* **1971**, 3551-3554.

28 Zhou, H.-B.; Liu, G.-S.; Yao, Z.-J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6270-6272.

29 (a) Ritter, K. *Synthesis* **1989**, 218-221. (b) Yokokawa, F.; Hamada, Y.; Shioiri, T. *Synlett* **1992**, *1992*, 153-155. (c) Zhou, H.-B.; Liu, G.-S.; Yao, Z.-J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2003-2006.

30 Babjak, M.; Kanazawa, A.; Anderson, R. J.; Greene, A. E. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 407-409.

31(a) Sheehan, S. M.; Padwa, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 438-439. (b) Padwa, A.; Sheehan, S. M.; Straub, C. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8648-8659.

32 (a) McNab, H. *Aldrichimica Acta* **2004**, *37*, 19-26. (b) McNab, H. *Contemp. Org. Synth.* **1996**, 373-396.

33 Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Baran, P. S.; Zhong, Y. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245-2258.

34 Pearson, A. J.; Chen, Y.-S.; Hsu, S.-Y.; Ray, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1235-1238.

35 Catino, A. J.; Forslund, R. E.; Doyle, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13622-13623.

36 Shen, W.; Coburn, C. A.; Bornmann, W. G.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 611-617.

37 Ishii, Y.; Sakaguchi, S.; Iwahama, T. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 393-427.

38 Porter, H. K. *Org. React.* **1973**, *20*, 455-481.

39 (a) Sugasawa, T.; Adachi, M.; Sasakura, K.; Kitagawa, A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 578-586. (b) Douglas, A. W.; Abramson, N. L.; Houpis, I. N.; Karady, S.; Molina, A.; Xavier, L. C.; Yasuda, N. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6807-6810. (c) Houpis, I. N.; Molina, A.; Douglas, A. W.; Xavier, L.; Lynch, J.; Volante, R. P.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6811-6814.

40 Hautefaye, P.; Cimetière, B.; Pierré, A.; Léonce, S.; Hickman, J.; Laine, W.; Bailly, C.; Lavielle, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2731-2735.

41 Wani, M. C.; Ronman, P. E.; Lindley, J. T.; Wall, M. E. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 554-560.

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

43 (a) Pommier, Y. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2894-2902. (b) Teicher, B. A. *Biochem. Pharmacol.* **2008**, *75*, 1262-1271. (c) Leppard, J. B.; Champoux, J. J. *Chromosoma* **2005**, *114*, 75-85.

44 (a) Li, Q.-Y.; Zu, Y.-G.; Shi, R.-Z.; Yao, L.-P. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 2021-2039. (b) Capranico, G.; Ferri, F.; Fogli, M. V.; Russo, A.; Lotito, L.; Baranello, L. *Biochimie* **2007**, *89*, 482-489.

45 Staker, B. L.; Feese, M. D.; Cushman, M.; Pommier, Y.; Zembower, D.; Stewart, L.; Burgin, A. B. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2336-2345.

46 Yang, D.; Strode, J. T.; Spielmann, H. P.; Wang, A. H.-J.; Burke, T. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2979-2980.

47 Staker, B. L.; Hjerrild, K.; Feese, M. D.; Behnke, C. A.; Burgin, A. B.; Stewart, L. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2002**, *99*, 15387-15392.

48 (a) Rahier, N. J.; Eisenhauer, B. M.; Gao, R.; Jones, S. H.; Hecht, S. M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 321-324. (b) Rahier, N. J.; Cheng, K.; Gao, R.; Eisenhauer, B. M.; Hecht, S. M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 835-837. (c) Ma, Z.; Hano, Y.; Nomura, T. *Heterocycles* **2005**, *65*, 2203-2219.

49 Elban, M. A.; Sun, W.; Eisenhauer, B. M.; Gao, R.; Hecht, S. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3513-3516.

50 Lavergne, O.; Lesueur-Ginot, L.; Pla Rodas, F.; Kasprzyk, P. G.; Pommier, J.; Demarquay, D.; Prevost, G.; Ulibarri, G.; Rolland, A.; Schiano-Liberatore, A.-M.; Harnett, J.; Pons, D.; Camara, J.; Bigg, D. C. H. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 5410-5419.

51 Chauvier, D.; Chourpa, I.; Bigg, D. C. H.; Manfait, M. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **2000**, *922*, 314-316.

52 (a) Philippart, P.; Harper, L.; Chaboteaux, C.; Decaestecker, C.; Bronckart, Y.; Gordover, L.; Lesueur-Ginot, L.; Malonne, H.; Lavergne, O.; Bigg, D. C. H.; Mendes da Costa, P.; Kiss, R. *Clin. Cancer Res.* **2000**, *6*, 1557-1562. (b) Demarquay, D. l.; Huchet, M.; Coulomb, H. n.; Lesueur-Ginot, L.; Lavergne, O.; Kasprzyk, P. G.; Bailly, C.; Camara, J.; Bigg, D. C. *Anticancer Drugs* **2001**, *12*, 9-19. (c) Peters, R.; Althaus, M.; Diolez, C.; Rolland, A.; Manginot, E.; Veyrat, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7583-7595.

53 Sriram, D.; Yogeeswari, P.; Thirumurugan, R.; Bal, T. R. *Nat. Prod. Res.* **2005**, *19*, 393-412.

54 Lansiaux, A.; Leonce, S.; Kraus-Berthier, L.; Bal-Mahieu, C.; Mazinghien, R.; Didier, S.; David-Cordonnier, M.-H.; Hautefaye, P.; Lavielle, G.; Bailly, C.; Hickman, J. A.; Pierre, A. *Mol. Pharmacol.* **2007**, *72*, 311-319.

55 (a) Annemarie H. Van Hattum, H. M. P., Hennie M.M. Schlüper, Frederick H. Hausheer, Epie Boven, *Int. J. Cancer* **2000**, *88*, 260-266. (b) Annemarie H. van Hattum, H. M. M. S., Frederick H. Hausheer, Herbert M. Pinedo, Epie Boven, *Int. J. Cancer* **2002**, *100*, 22-29. (c) Yin, M.-b.; Hapke, G.; Wu, J.; Azrak, R. G.; Frank, C.; Wrzosek, C.; Rustum, Y. M. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2002**, *295*, 435-444. (d) Thompson, P.; Berg, S.; Aleksic, A.; Kerr, J.; McGuffey, L.; Dauser, R.; Nuchtern, J.; Hausheer, F.; Blaney, S. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2004**, *53*, 527-532.

56 (a) Zamboni, W. C.; Strychor, S.; Joseph, E.; Walsh, D. R.; Zamboni, B. A.; Parise, R. A.; Tonda, M. E.; Yu, N. Y.; Engbers, C.; Eiseman, J. L. *Clin. Cancer Res.* **2007**, *13*, 7217-7223. (b) Lee, D. H.; Kim, S.-W.; Bae, K.-S.; Hong, J.-S.; Suh, C.; Kang, Y.-K.; Lee, J.-S. *Clin. Cancer Res.* **2007**, *13*, 6182-6186. (c) Chung, M.-K.; Kim, C.-Y.; Kim, J.-C. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2007**, *59*, 383-395. (d) Zamboni, W. C.; Ramalingam, S.; Friedland, D. M.; Edwards, R. P.; Stoller, R. G.; Strychor, S.; Maruca, L.; Zamboni, B. A.; Belani, C. P.; Ramanathan, R. K. *Clin. Cancer Res.* **2009**, *15*, 1466-1472.

57 (a) Perego, P.; De Cesare, M.; De Isabella, P.; Carenini, N.; Beggiolin, G.; Pezzoni, G.; Palumbo, M.; Tartaglia, L.; Pratesi, G.; Pisano, C.; Carminati, P.; Scheffer, G. L.; Zunino, F. *Cancer Res.* **2001**, *61*, 6034-6037. (b) De Cesare, M.; Pratesi, G.; Perego, P.; Carenini, N.; Tinelli, S.; Merlini, L.; Penco, S.; Pisano, C.; Bucci, F.; Vesci, L.; Pace, S.; Capocasa, F.; Carminati, P.; Zunino, F. *Cancer Res.* **2001**, *61*, 7189-7195. (c) Zuco, V.; Supino, R.; De Cesare, M.; Carenini, N.; Perego, P.; Gatti, L.; Pratesi, G.; Pisano, C.; Martinelli, R.; Bucci, F.; Zanier, R.; Carminati, P.; Zunino, F. *Biochem. Pharmacol.* **2003**, *65*, 1281-1294. (d) Croce, A. C.; Bottiroli, G.; Supino, R.; Favini, E.; Zuco, V.; Zunino, F. *Biochem. Pharmacol.* **2004**, *67*, 1035-1045. (e) Di Francesco, A. M.; Riccardi, A. S.; Barone, G.; Rutella, S.; Meco, D.; Frapolli, R.; Zucchetti, M.; D'Incalci, M.; Pisano, C.; Carminati, P.; Riccardi, R. *Biochem. Pharmacol.* **2005**, *70*, 1125-1136. (f) Perego, P.; Ciusani, E.; Gatti, L.; Carenini, N.; Corna, E.; Zunino, F. *Biochem. Pharmacol.* **2006**, *71*, 791-798. (g) Sessa, C.; Cresta, S.; Cerny, T.; Baselga, J.; Rota Caremoli, E.; Malossi, A.; Hess, D.; Trigo, J.; Zucchetti, M.; D'Incalci, M.; Zaniboni, A.; Capri, G.; Gatti, B.; Carminati, P.; Zanna, C.; Marsoni, S.; Gianni, L. *Ann. Oncol.* **2007**, *18*, 561-568. (h) Gounder, M. K.; Nazar, A. S.; Saleem, A.; Pungaliya, P.; Kulkarni, D.; Versace, R.; Rubin, E. H. *Invest. New Drugs* **2008**, *26*, 205-213.

58 Samori, C.; Guerrini, A.; Varchi, G.; Fontana, G.; Bombardelli, E.; Tinelli, S.; Beretta, G.

L.; Basili, S.; Moro, S.; Zunino, F.; Battaglia, A. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1029-1039.

59 (a) Upreti, V. V.; Mamidi, R. N. V. S.; Katneni, K.; Srinivas, N. R. *Biomed. Chromatogr.* **2003**, *17*, 385-390. (b) Chatterjee, A.; Digumarti, R.; Katneni, K.; Upreti, V. V.; Mamidi, R. N. V. S.; Mullangi, R.; Surath, A.; Srinivas, M. L.; Uppalapati, S.; Jiwatani, S.; Srinivas, N. R. *J. Clin. Pharmacol.* **2005**, *45*, 453-460.

60 Verma, R. P.; Hansch, C. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 213-235.

61 (a) Dallavalle, S.; Rocchetta, D. G.; Musso, L.; Merlini, L.; Morini, G.; Penco, S.; Tinelli, S.; Beretta, G. L.; Zunino, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2781-2787. (b) Burke, T. G.; Mishra, A. K.; Wani, M. C.; Wall, M. E. *Biochemistry* **1993**, *32*, 5352-5364.

62 (a) Thomas, C. J.; Rahier, N. J.; Hecht, S. M. *Biorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1585-1604. (b) Du, W. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8649-8687. (c) Hutchinson, C. R. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 1047-1065.

63 (a) Cuendet, M.; Pezzuto, J. M.; dans *Modern Alkaloids: Structure, Isolation, Synthesis and Biology*, Fattorusso, E., Taglialatela-Scafati, O., Eds ; Wiley-VCH: Weinheim, **2008**, Chap. 2, 29-33. (b) Lorence, A.; Nessler, C. L. *Phytochemistry* **2004**, *65*, 2735-2749. (c) Pizzolato, J. F.; Saltz, L. B. *The Lancet* **2003**, *361*, 2235-2242. (d) Bailly, C.; Lansiaux, A. *Bull Cancer* **2003**, *90*, 239-245. (e) Torck, M.; Pinkas, M. *J. Pharm. Belg.* **1996**, 200-207. (f) Sawada, S.; Yokokura, T.; Miyasaka, T. *Curr. Pharm. Des.* **1995**, 113-132. (g) *Camptothecins: New Anticancer Agents*, Potmesil, M.; Pinedo, H., Eds.; CRC Press: Boca Raton, **1995**.

64 Corey, E. J.; Crouse, D. N.; Anderson, J. E. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2140-2141.

65 (a) Rama Rao, A. V.; Yadav, J. S.; Valluri, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3613-3616. (b) Curran, D. P.; Du, W.; Kanai, M.; Masumoto, S.; Yabu, K. *Heterocycles* **2003**, *59*, 369-385.

66 Wall, M. E.; Wani, M. C.; Natschke, S. M.; Nicholas, A. W. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1553-1555.

67 Wani, M. C.; Nicholas, A. W.; Wall, M. E. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 2317-2319.

68 Jew, S.; Ok, K.; Kim, H.; Kim, M. G.; Kim, J. M.; Hah, J. M.; Cho, Y. *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, *6*, 1245-1248.

69 (a) Imura, A.; Itoh, M.; Miyadera, A. *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, *9*, 2285-291. (b) Imura, A.; Ito, M.; Miyadera, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 1878-1880.

70 Henegar, K. E.; Ashford, S. W.; Baughman, T. A.; Sih, J. C.; Gu, R.-L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6588-6597.

71 (a) Ciufolini, M. A.; Roschangar, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1692-1694. (b) Ciufolini, M. A.; Roschangar, F. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11049-11060. (c) Carles, L.; Narkunan, K.; Penlou, S.; Rousset, L.; Bouchu, D.; Ciufolini, M. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*,

4304-4308.

72 Luche, J.-L.; Rodriguez-Hahn, L.; Crabbé, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 601-602.

73 Jew, S.; Roh, E.; Kim, H.; Kim, G. M.; Park, H. *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, *11*, 3985-3994.

74 (a) Josien, H.; Ko, S.; Bom, D.; Curran, D. P. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 67-83. (b) Yabu, K.; Masumoto, S.; Kanai, M.; Curran, D. P.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2923-2926.

75 Bennasar, M.-L.; Zulaica, E.; Juan, C.; Alonso, Y.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7465-7474.

76 (a) Comins, D. L.; Hong, H.; Jianhua, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5331-5334. (b) Comins, D. L.; Saha, J. K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7995-7998.

77 Fang, F. G.; Bankston, D. D.; Huie, E. M.; Ross Johnson, M.; Kang, M.-C.; LeHoullier, C. S.; Lewis, G. C.; Lovelace, T. C.; Lowery, M. W.; McDougald, D. L.; Meerholz, C. A.; Partridge, J. J.; Sharp, M. J.; Xie, S. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10953-10970.

78 Blagg, B. S. J.; Boger, D. L. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6343-6349.

79 Peters, R.; Althaus, M.; Nagy, A.-L. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 498-509.

80 Tan, L.; Chen, C.-y.; Chen, W.; Frey, L.; King, A. O.; Tillyer, R. D.; Xu, F.; Zhao, D.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J.; O'Shea, P.; Dagneau, P.; Wang, X. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7403-7410.

81 Chavan, S. P.; Pathak, A. B.; Kalkote, U. R. *Synlett* **2007**, *17*, 2635-2638.

82 Chavan, S. P.; Venkatraman, M. S. *ARKIVOC* **2005**, *iii*, 165-169.

83 (a) Fortunak, J. M. D.; Mastrocola, A. R.; Mellinger, M.; Sisti, N. J.; Wood, J. L.; Zhuang, Z.-P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5679-5682. (b) Fortunak, J. M. D.; Kitteringham, J.; Mastrocola, A. R.; Mellinger, M.; Sisti, N. J.; Wood, J. L.; Zhuang, Z.-P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5683-5686.

84 Bankston, D.; Fang, F.; Huie, E.; Xie, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3461-3466.

85 Liu, G.-S.; Dong, Q.-L.; Yao, Y.-S.; Yao, Z.-J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5393-5396.

86 Anderson, R. J.; Raolji, G. B.; Kanazawa, A.; Greene, A. E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2989-2991.

87 Tang, C.-J.; Babjak, M.; Anderson, R. J.; Greene, A. E.; Kanazawa, A. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3757-3759.

88 DiMauro, E. F.; Kozlowski, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12668-12669.

89 Kanazawa, A.; Muniz, M. N.; Baumlova, B.; Ljungdahl, N.; Greene, A. E. *Synlett* **2008**, 2275-2278.

90 (a) Danishefsky, S.; Bryson, T. A.; Puthenpurayil, J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 796-797. (b) Boger, D. L.; Hong, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1218-1222.

91 Guy, R. K.; DiPietro, R. A. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 687 - 692.

92 Yabu, K.; Masumoto, S.; Yamasaki, S.; Hamashima, Y.; Kanai, M.; Du, W.; Curran, D. P.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9908-9909.

93 Huisgen, R. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 403-419.

94 Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 395-397.

95 Gothelf, K. V.; Jorgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863-910.

96 (a) Sustmann, R. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 2717-2720. (b) Houk, K. N.; Sims, J.; Watts, C. R.; Luskus, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7301-7315.

97 (a) Padwa, A.; Bur, S. K. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5341-5378. (b) Padwa, A.; Osterhout, M. H.; Nadler, W. R. *Synthesis* **1994**, 123-141. (c) Padwa, A.; Krumpe, K. E. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5385-5453. (d) Padwa, A.; Hornbuckle, S. F. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 263-309. (e) Newton, C. G.; Ramsden, C. A. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2965-3011.

98 Gribble, G. W. *in Synthetic applications of 1,3-dipolar cycloaddition chemistry toward heterocycles and natural products* **2002**, A. Padwa and W.H. Pearson, eds., Wiley-Interscience, New York, chapitre 10, 681-755.

99 Hamaguchi, M.; Ibata, T. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 4475-4476.

100 Haddadin, M. J.; Kattan, A. M.; Freeman, J. P. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 723-725.

101 (a) Mathias, L. J.; Moore, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5817-5818. (b) Moore, D. R.; Mathias, L. J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1599-1601.

102 Doyle, M. P.; Dorow, R. L.; Terpstra, J. W.; Rodenhouse, R. A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1663-1666.

103 Maier, M. E.; Evertz, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1677-1680.

104 Padwa, A.; Hertzog, D. L.; Chinn, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4077-4080.

105 Padwa, A.; Heidelbaugh, T. M.; Kuethe, J. T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2038-2049.

106 Straub, C. S.; Padwa, A. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 83-86.

107 Padwa, A.; Harring, S. R.; Semones, M. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 44-54.

108 Heathcock, C. H.; Norman, M. H.; Dickman, D. A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 798-811.

109 Padwa, A.; Brodney, M. A.; Marino, J. P.; Sheehan, S. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 78-87.

110 (a) Stork, G.; Kretchmer, R. A.; Schlessinger, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1647-1648. (b) Stork, G. *Pure Appl. Chem.* **1968**, *17*, 383-401.

111 Padwa, A.; Heidelbaugh, T. M.; Kuethe, J. T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2368-2378.

112 Boekelheide, V.; Lodge, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 3681-3684.

113 Goldberg, S. I.; Lipkin, A. H. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1823-1825.

114 Hojo, M.; Masuda, R.; Sano, H.; Saegusa, M. *Synthesis* **1986**, *1986*, 137-139.

115 (a) Magnus, P.; Harirchian, B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 522-523. (b) Cooke, F.; Moerck, R.; Schwindeman, J.; Magnus, P. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1046-1053. (c) Ager, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 587-590.

116 Padwa, A.; Hertzog, D. L.; Nadler, W. R.; Osterhout, M. H.; Price, A. T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1418-1427.

117 Padwa, A.; Sandanayaka, V. P.; Curtis, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2667-2668.

118 Rigo, B.; Fasseur, D.; Cauliez, P.; Couturier, D. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3073-3076.

119 Marino, J. P.; Osterhout, M. H.; Padwa, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2704-2713.

120 Brodney, M. A.; Padwa, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 556-565.

121 Muthusamy, S.; Krishnamurthi, J.; Suresh, E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5101-5104.

122 Molander, G. A.; Harris, C. R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 307-338.

123 Padwa, A.; Curtis, E. A.; Sandanayaka, V. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1317-1325.

124 Ihara, M.; Suzuki, S.; Taniguchi, T.; Tokunaga, Y.; Fukumoto, K. *Synlett* **1994**, *1994*, 859-860.

125 Ihara, M.; Suzuki, S.; Taniguchi, T.; Tokunaga, Y.; Fukumoto, K. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9873-9890.

126 (a) Julia, M.; Paris, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4833-4836. (b) Trost, B. M.; Arndt, H. C.; Strege, P. E.; Verhoeven, T. R. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 3477-3478. (c) Kocienski, P. J., Lythgoe, B., Ruston, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1978**, *8*, 829-834.

127 Davis, F. A.; Chen, B. C. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 919-934.

128 Brunin, T.; Legentil, L.; Hénichart, J.-P.; Rigo, B. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3959-3968.

129 Wasserman, H. H.; Ives, J. L. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3573-3580.

130 Yu, J.; DePue, J.; Kronenthal, D. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7247-7250.

132 Boger, D. L.; Hong, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1218-1222.

Synthèse formelle de la (±)-camptothécine et préparation d'analogues de la 22-hydroxyacuminatine.

La première partie de ce travail a été consacrée à la synthèse d'analogues de la 22-hydroxyacuminatine, un alcaloïde isolé de la plante *Camptotheca acuminata.* L'approche développée est basée sur une réaction d'électrocyclisation ainsi que sur une condensation de Friedländer avec des *o*-aminocétones et *o*-aminobenzaldéhydes substitués. Les analogues synthétisés selon cette voie ont ensuite fait l'objet de tests biologiques.

Dans la deuxième partie, nous avons développé une nouvelle voie d'accès à la camptothécine, sous sa forme racémique. Cet alcaloïde pentacyclique, également isolé de la plante *Camptotheca acuminata*, s'est avéré être un puissant anticancéreux agissant comme inhibiteur de la topoisomérase I. Les étapes-clé de notre approche font intervenir une cycloaddition [3+2] intramoléculaire, une oxydation benzylique et une condensation de Friedländer.

Mots clés : alcaloïdes, camptothécine, 22-hydroxyacuminatine, synthèse multi-étapes, anticancéreux, topoisomérase I, condensation de Friedländer, cycloadditions 1,3-dipolaires intramoléculaires, isomünchnones, pyrolyse sous vide.

Formal total synthesis of (±)-camptothecin and preparation of 22-hydroxyacuminatine analogs.

The first part of this thesis describes the synthesis of analogs of 22-hydroxyacuminatine, an alkaloid from *Camptotheca acuminata*. The synthetic approach involves an electrocyclization reaction and Friedländer condensations with substituted *o*-aminoketones and *o*-aminobenzaldehydes. Some of the synthesized analogs were selected for biological evaluation.

In the second part, a new synthetic pathway to racemic camptothecin is described. This pentacyclic alkaloid, also isolated from *Camptotheca acuminata*, is a potent antitumor agent due to inhibition of topoisomerase I. In this approach, a [3+2] intramolecular cycloaddition, a benzylic oxidation, and a Friedländer condensation are the key-steps.

Key words : alkaloids, camptothecin, 22-hydroxyacuminatine, multi-steps syntheses, anticancer agents, topoisomerase I, Friedländer condensation, intramolecular 1,3-dipolar cycloadditions, isomünchnones, flash-vacuum pyrolysis.