

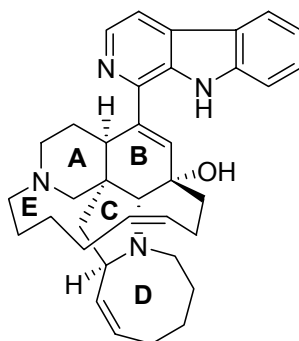
Introduction

I. INTRODUCTION.

C'est avec un intérêt croissant que depuis plusieurs années, la communauté scientifique s'intéresse aux substances naturelles d'origine marine. Un grand nombre de ces produits, tout à fait remarquables de par leurs structures et leurs activités biologiques, sont des alcaloïdes. Ceux-ci sont, pour la plupart des cas, extrait d'éponges.

Il n'est donc pas surprenant, qu'en 1986, T. Higa isole le Manzamine A **1**¹ (Schéma 1) à partir d'éponges du genre *Haliclona* vivant au large des côtes de Manzano à Okinawa, au Japon. Cependant la découverte de la Manzamine A, ouvrit la porte vers une nouvelle famille d'alcaloïdes indoliques dont de nouveaux membres sont régulièrement isolés et caractérisés.

Le grand intérêt porté à la Manzamine A **1** fut, sans nul doute, lié à sa structure, jusque là jamais rencontrée dans la nature. L'hydrochlorure correspondant étant cristallin, une étude de la diffraction des rayons X a été réalisée et la structure a pu être confirmée. Outre l'unité β -carboline, la Manzamine A possède 5 cycles fusionnés : un macrocycle à 13 chaîons et un cycle de taille moyenne à 8 chaîons contenant tous deux une oléfine de stéréochimie *cis*, un noyau isoquinoléique avec une jonction de cycle *cis* et enfin, un cycle de type pyrrolidine. La contiguïté de ces cycles impose à la molécule une conformation très particulière. En effet, le cycle à 8 possède une conformation bateau-chaise et le cycle à 13 est dans une conformation quadrangulaire parfaitement rigide et ordonné.



Manzamine A **1**

Schéma 1

Un kilo d'éponges sèches fournit seulement 100 mg de Manzamine A **1**. Elle a cependant montré une activité biologique très surprenante. En effet, elle possède une activité *in vitro* inhibitrice de la croissance des cellules leucémiques P388 chez la souris, avec un IC_{50} de 0,07 $\mu\text{g/ml}$.

C'est donc tout naturellement que de nombreuses équipes de scientifiques ont tenté de découvrir d'autres substances appartenant à la même famille. Il n'a fallu attendre qu'un an pour que T. Higa isole, à partir des mêmes éponges, trois autres composés similaires : les

¹ Sakai, R.; Higa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6404.

Manzamines B **2**, C **3** et D **4**² (Schéma 2). Ces derniers possèdent des activités biologiques identiques mais sont présents en beaucoup plus faibles quantités.

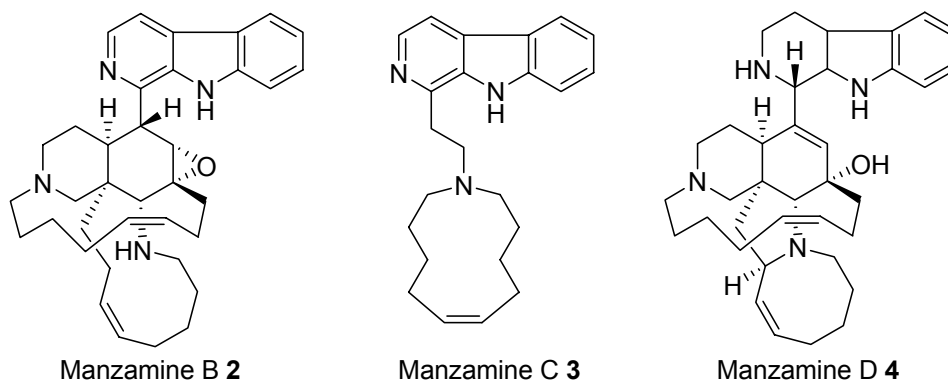


Schéma 2

Par la suite, le même groupe de chercheurs japonais isola et caractérisa les Manzamines E **5** et F **6** issues cette fois d'éponges du genre *Xestospongia*³ (Schéma 3). Ces dernières possèdent une unité β -carboline différemment substituée et une cétone en lieu et place de la double liaison située sur le cycle à 8 chaînons. Entre-temps, le groupe de H. Nakamura a isolé deux alcaloïdes semblables à partir d'éponges du genre *Pellina*⁴. Bien que leurs structures diffèrent peu des produits décrits précédemment, ils décidèrent de les nommer keramamine A et B. Toutefois, il s'est avéré par la suite qu'il ne s'agissait que de la Manzamine A **1** et F **6** respectivement.

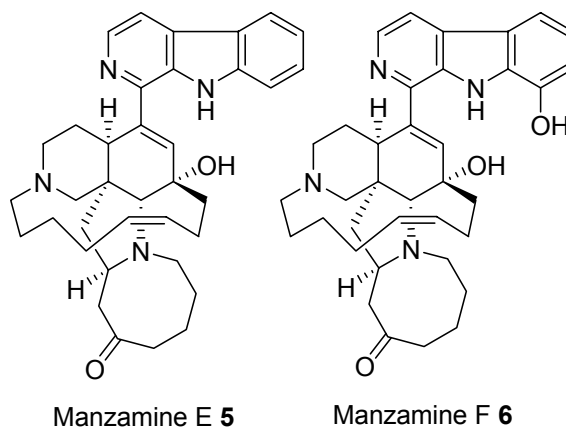


Schéma 3

En 1992, J. Kobayashi isola quatre nouveaux composés à partir d'éponges du type *Ircinia* : les Manzamines H **7** et J **8**, qui ne diffèrent qu'au niveau de la saturation de l'unité β -carboline, et l'Ircinal A **9** et B **10**⁵, qui semblent être les précurseurs biosynthétiques des Manzamines A **1** et J **8** (Schéma 4).

² Sakai, R.; Khomoto, T.; Higa, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5493.

³ Ichiba, T.; Sakai, R.; Khomoto, S.; Saucy, G.; Higa, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3083.

⁴ Nakamura, H.; Deng, S.; Kobayashi, J.; Ohizumi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 621.

⁵ Kondo, K.; Shigemori, H.; Ishibashi, M.; Sasaki, T.; Kobayashi, J. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2480.

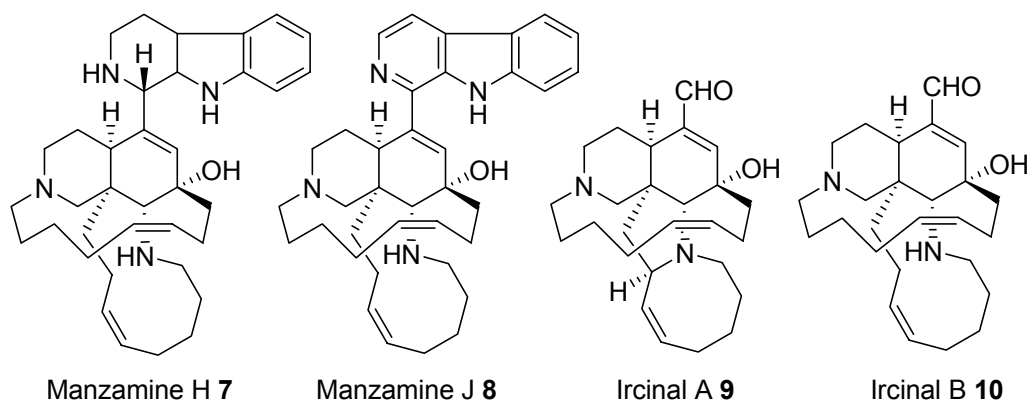


Schéma 4

Kobayashi a d'ailleurs montré qu'il était possible de convertir l'Ircinal A **9** en Manzamine A **1** via une réaction de Pictet-Spengler suivie d'une réaction d'oxydation par le DDQ⁶ (Schéma 5). L'Ircinal A **9** a également montré une activité cytotoxique, quoi qu'un peu plus faible que la Manzamine A **1**, contre les cellules leucémiques L1210 de la souris ($IC_{50} = 1,4 \mu\text{g/ml}$). De plus, les cellules épidermiques cancéreuses humaines y sont également sensibles ($IC_{50} = 3,5 \mu\text{g/ml}$).

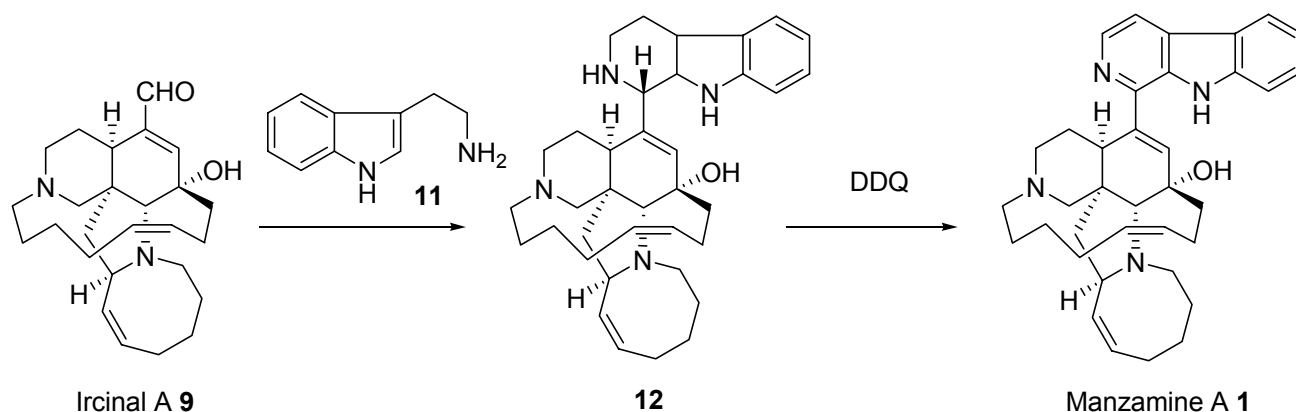


Schéma 5

Un grand nombre de molécules de cette nouvelle classe sont découvertes régulièrement. Toutes possèdent des activités cytotoxiques intéressantes et des structures remarquables. Depuis quelques années, de nouvelles molécules ont été isolées dans des éponges du genre *Petrosia contignata* et *Cribochalia*, vivant au large de la Papouasie-Nouvelle-Guinée enrichissant ainsi la famille de 3 nouveaux membres⁷ (Schéma 6).

⁶ Kondo, K.; Shigemori, H.; Ishibashi, M.; Sasaki, T.; Kobayashi, J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2480.

⁷ Crews, P.; Cheng, X.C.; Adamczeski, M.; Rodrigue, J.; Jaspars, M.; Scmitz, F.; Traeger, E.; Pordesimo, E. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *50*, 13567.

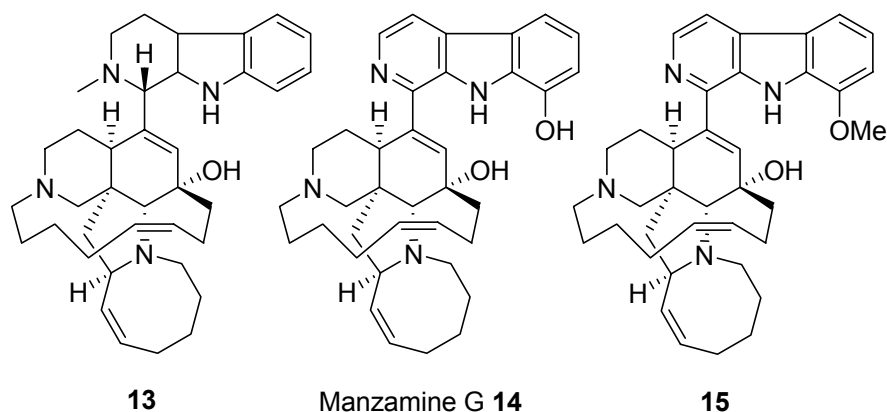


Schéma 6

En 1994, J. Kobayashi isole les premiers antipodes de la famille des Manzamines à partir d'éponges du genre *Amphimedon* collectées au large des îles Kerama à Okinawa⁸. Ce résultat est intéressant car il est en effet assez rare de rencontrer une molécule aussi complexe sous ses deux formes énantiomériques au sein d'un même organisme. Il s'agit des formes réduites de l'Ircinal A **9** et de l'Ircinal B **10** appelées respectivement Ircinol A **16** et B **17** (Schéma 7). Il est tout à fait remarquable de savoir que ces deux composés ont quasi la même activité biologique que leur énantiomère respectif.

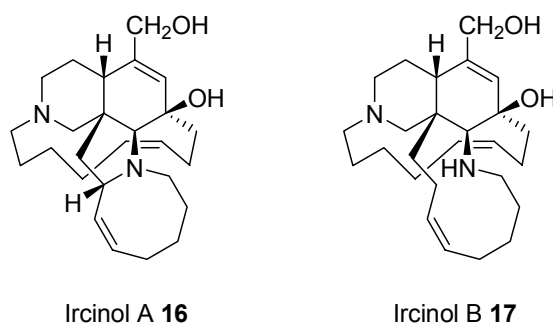


Schéma 7

La Manzamine A **1** est souvent majoritaire dans les éponges du type *Haliclona* mais il n'est pas rare de découvrir, en infime quantité, des composés de structure quasi similaire. C'est le cas par exemple pour la Manzamine X **18** ou Y **19** isolées en 1995 par J. Kobayashi⁹ (Schéma 8).

⁸ Tsuda, M.; Kawasaki, N.; Kobayashi, J. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7957.

⁹ Kobayashi, M.; Chen, Y.J.; Aoki, S.; Ishida, T.; Kitagawa, I. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3727.

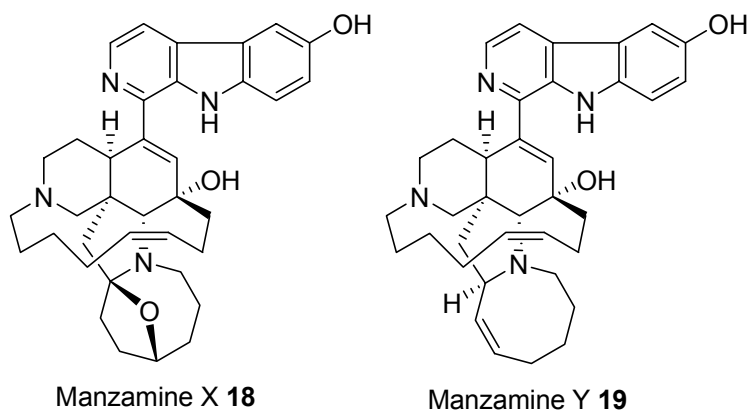


Schéma 8

Depuis la première publication concernant la découverte de la Manzamine A **1** en 1986, le nombre de composés de la même famille ne cesse d'augmenter pour culminer en terme de complexité par la Kauluamine **20**¹⁰ et la Manadomanzamine A **21**¹¹. Découverte dans des éponges du genre *Prianos* en Indonésie, la Kauluamine **20** est une molécule dimérique constituée de deux unités Manzamine B **2**. La Manadomanzamine A **21**, quant à elle, est issue d'éponges indonésiennes du genre *Acanthostronglyophora* et exhibe une activité intéressante contre les bactéries tuberculiniques (IC₅₀ 1,9 µg/ml) (Schéma 9).

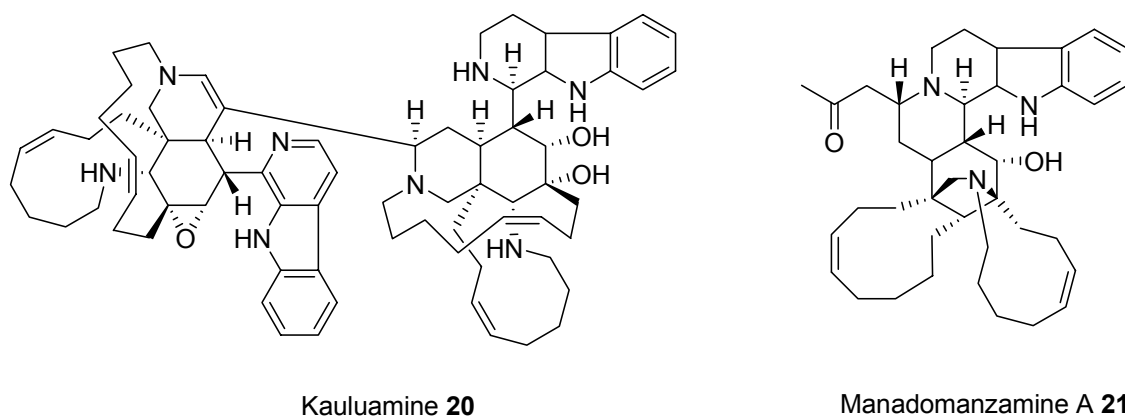


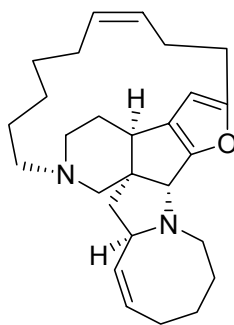
Schéma 9

Pour terminer, une nouvelle classe de Manzamines est née lors de la découverte de la Nakadomarine A **22** isolée à partir d'éponges du type *Amphimedon*¹². Il s'agit d'un composé hexacyclique qui aurait l'Ircinal A **9** pour origine biosynthétique (Schéma 10). En plus d'une activité anti-leucémique, elle possède également des activités antibactérienne et antifongique.

¹⁰ Ohtani, I.; Ichiba, T.; Isobe, M.; Scheuer, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10743.

¹¹ Peng, J.; Hu, J.F.; Kazi, A. B.; Li, Z.; Avery, M.; Peraud, O.; Hill, R. T.; Franzblau, S. G.; Zhang, F.; Schinazi, R. F.; Wirtz, S. S.; Tharnish, P.; Kelly, M.; Wahyuono, S.; Hamann, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12587.

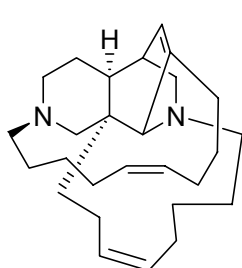
¹² Kobayashi, J.; Watanabe, D.; Kawasaki, N.; Tsuda, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9236.



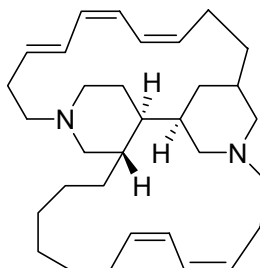
Nakadomarine **22**

Schéma 10

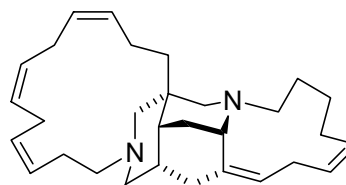
D'autres molécules qui peuvent paraître moins intéressantes ont également été découvertes dans les mêmes éponges. Nombre d'entre-elles corroborent les hypothèses biosynthétiques proposées dans le chapitre suivant. C'est le cas par exemple de la Kéramaphidine B **23**¹³, l'Haliclamine **24**¹⁴, la Mandangamine **25**¹⁵, la Papuamine **26**¹⁶,... (Schéma 11).



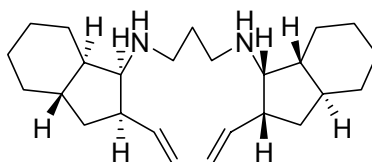
Kéramaphidine B **23**



Halicyclamine A **24**



Mandangamine **25**



Papuamine **26**

Schéma 11

¹³ Kabayashi, J.; Tsuda, M.; Kawasaki, N.; Matsumoto, K.; Adashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4383.

Kobayashi, J.; Tsuda, M.; Kawasaki, N. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4387.

¹⁴ Jaspar, M.; Pasupathy, V.; Crews, P. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3253.

¹⁵ Kong, F.; Andersen, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6007.

¹⁶ Baker, B. J.; Scheuer, P. J.; Shoolery, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 965.

II. HYPOTHÈSES BIOSYNTHÉTIQUES.

En 1992, J.E. Baldwin a émis une hypothèse biosynthétique visant à expliquer l'origine des manzamines¹⁷. Il proposa que le chemin biosynthétique vers les Manzamines A **1** à C **3** pourrait dériver de l'ammoniac, d'une unité C₃ telle que l'acroléine, et d'une unité C₁₀, provenant de l'oxydation des acides gras. Ces trois fragments pourraient être les précurseurs du macrocycle *bis*-3-alkyldihydropyridine **27**. Une réaction de Diels-Alder intramoléculaire, *via* un état de transition *endo*, fournirait alors un intermédiaire pentacyclique **29**. Ce dernier serait en équilibre rédox avec le composé isomérique pentacyclique **30**. L'ouverture hydrolytique de l'iminium cyclique donnerait alors l'Ircinal B **31** puis ensuite la Manzamine B **32**. D'autres modifications mineures fourniraient également les autres membres de la famille des Manzamines (Schéma 12).

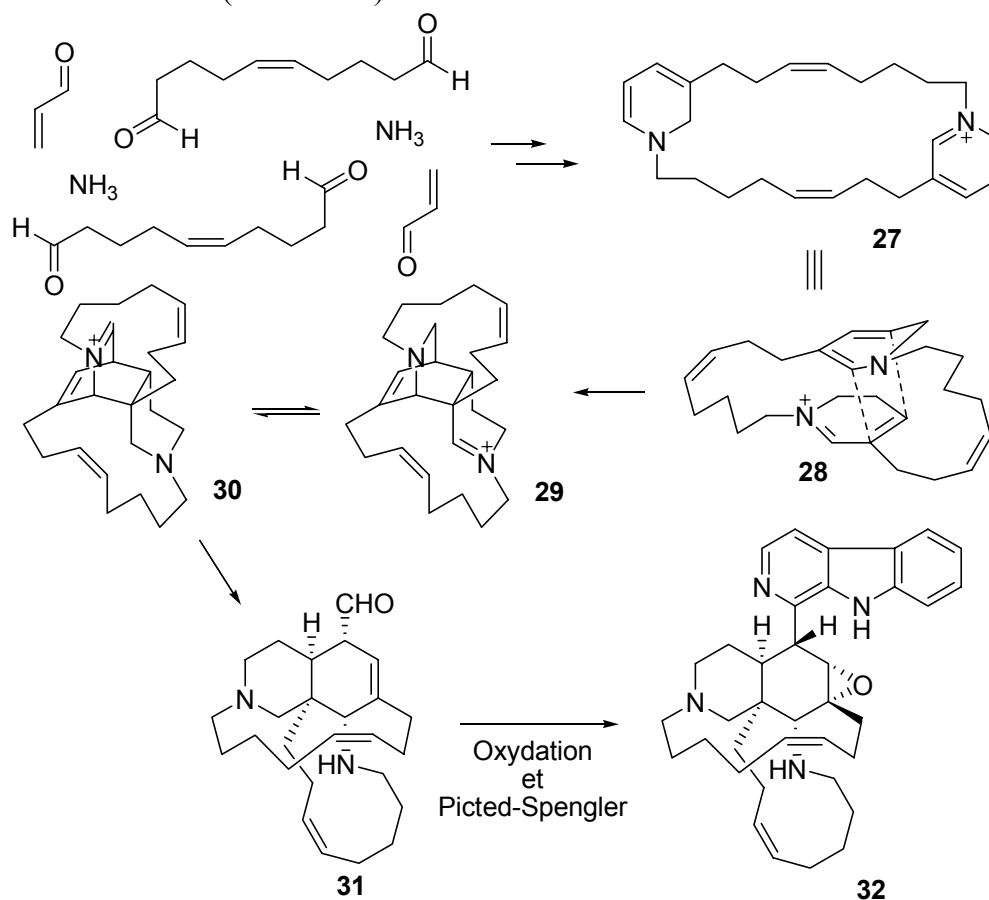


Schéma 12

J.E. Baldwin a tenté d'étayer cette hypothèse en étudiant l'étape clé de Diels-Alder intramoléculaire¹⁸. Pour ce faire, il a préparé le 5-méthyl-2,3-dihydropyridinium **34** à partir de la 2-méthyl-pyridine **33** et en a étudié la réactivité en milieu tamponné. Si dans les conditions réductrices utilisées, le réactif de départ est récupéré majoritairement, le produit de cycloaddition **36** désiré a aussi pu être isolé, corroborant ainsi la proposition décrite auparavant (Schéma 13).

¹⁷ Baldwin, J. E.; Whitehead, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2059.

¹⁸ Baldwin, J. E.; Bischoff, L.; Heupel, F.; Withehead, R.C. *Tetrahedron* **1997**, 53, 2271.

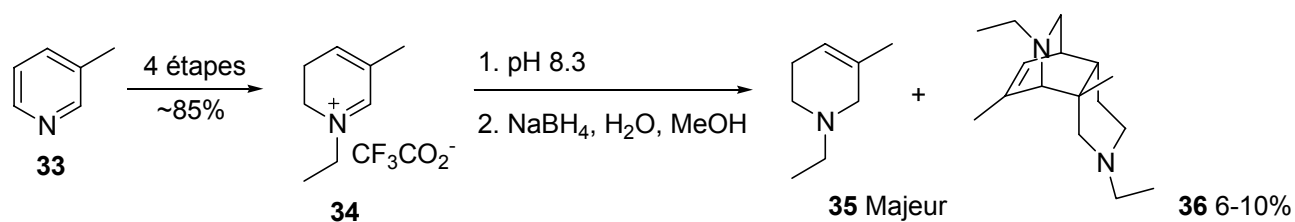


Schéma 13

Basée sur cette hypothèse, la biosynthèse d'autres molécules isolées d'éponges du même genre s'explique aisément (Schéma 14).

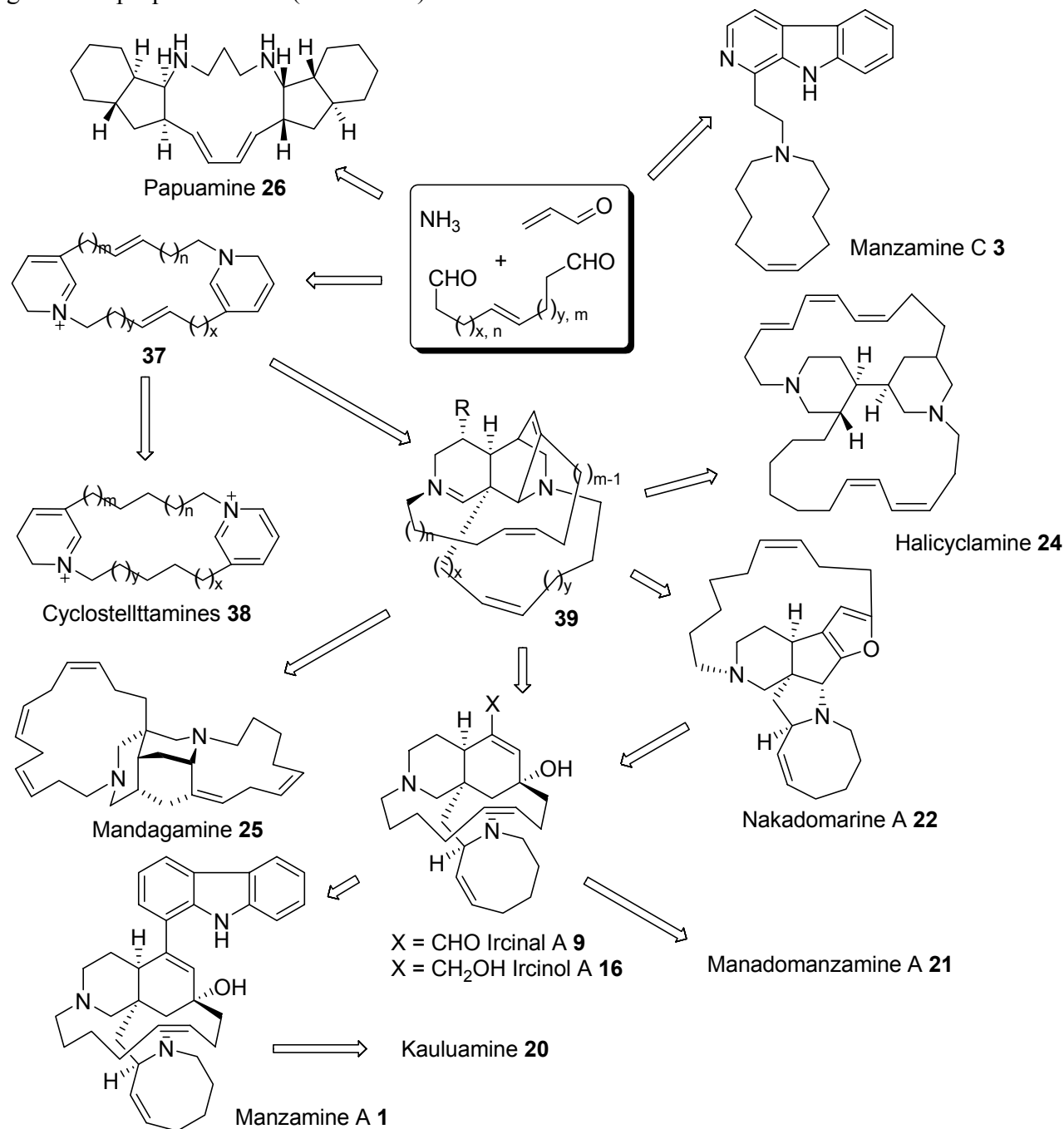


Schéma 14

Cependant, malgré cette preuve indirecte, le groupe de C. Marazano à Gif-sur-Yvette a quelque peu modifié cette hypothèse¹⁹. Les unités de base sont dans ce cas le malonaldéhyde **42**, une amine primaire **40** et un aldéhyde aliphatique **41**. L'unité malonaldéhyde comme source de trois carbones semble plus réaliste que l'acroléine car celui-ci proviendrait de l'oxydation des acides gras.

Ces trois unités peuvent se condenser pour former deux dérivés aminopentadiénal **43** et **44** sous la forme d'un mélange de deux isomères géométriques. Sous conditions légèrement acides, ces derniers cyclisent pour générer les 3-alkylpyridinium **45** correspondants (Schéma 15).

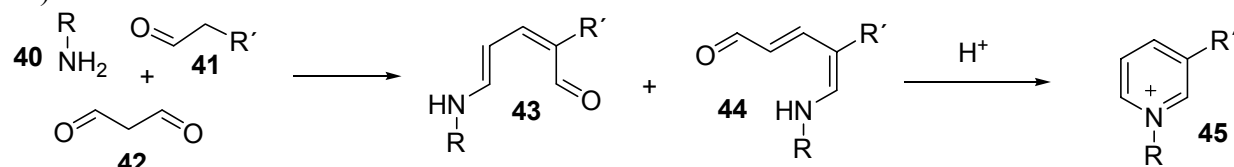


Schéma 15

Dès lors, les sels de pyridinium macrocycliques **49** et **52** pourraient être les précurseurs des polycycles **51** correspondants. Ces derniers conduiraient à la Manzamine A, à la Kéramaphidine B ou à l'Haliclamine A (Schéma 16).

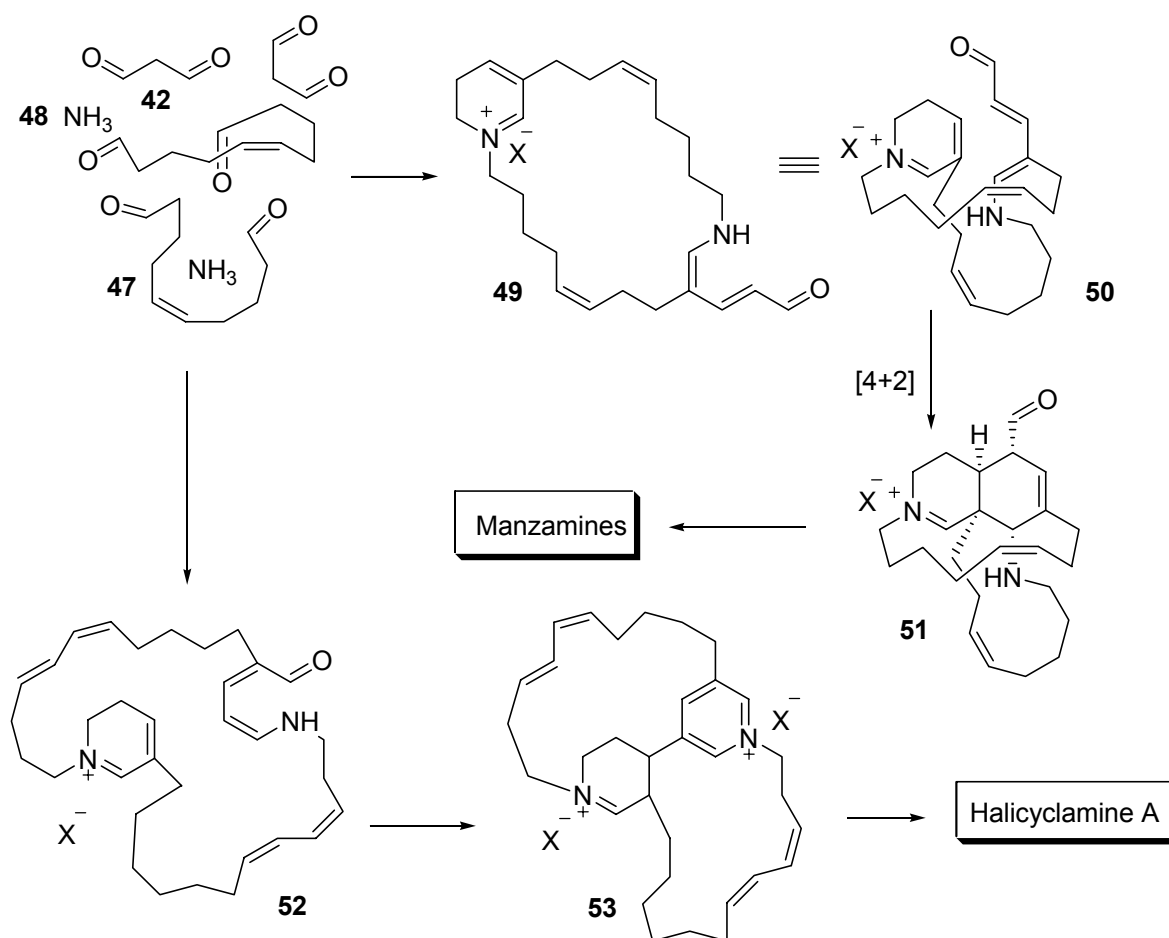
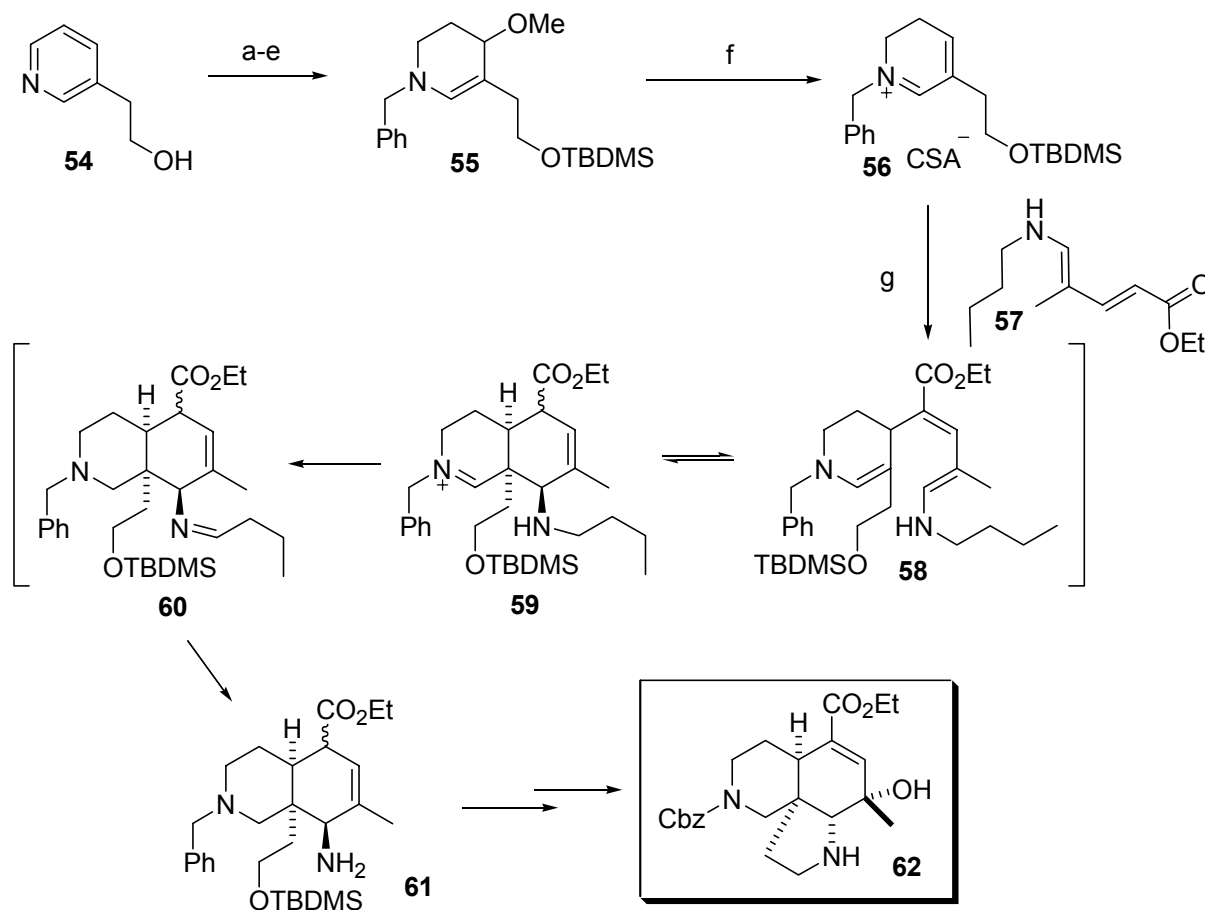


Schéma 16

¹⁹ Jakubowicz, K.; Abdeljeli, K.; Marti, M. T.; Marazano, C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7381.

Une étude biomimétique a également été réalisée par le groupe de C. Marazano afin de valider cette hypothèse²⁰. Plusieurs voies ont été explorées, mais la plus intéressante met en œuvre une cycloaddition entre une tétrahydropyridine **56**, synthétisée en 5 étapes, et un diène **57**. Cette réaction, sans nul doute asynchrone et probablement réversible, permet d'obtenir l'iminium **59**. Une réaction d'oxydoréduction intramoléculaire semble se produire au niveau de **59** et l'imine **60**, qui n'est pas isolée, est hydrolysée. Deux diastéréoisomères **61** sont ainsi obtenus. Une séquence multi-étapes est alors nécessaire pour former l'intermédiaire tricyclique **62** (Schéma 17).



(a) TBDMSCl, DMF, imidazole, 20°C, 15h (97%); (b) BnBr, toluène, 65°C, 40h (90%); (c) NaBH₄, MeOH (80%); (d) *m*-CPBA, DCM, (99%); (e) TFAA, DCM puis MeONa, MeOH (69%); (f) CSAH, DCM; (g) diène **57**, 4°C, 15h (28%)

Schéma 17

²⁰ Herdemann, M.; Al-Lourabit, A.; Martin, M-T.; Marazano, C. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1890. Michelliza, S.; Al-Mourabit, A.; Gateau-Olesker, A.; Marazano, C. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6474. Lopez Giral, A.; Mahuteau-Betzer, F.; Gateau-Olesker, A.; Marazano, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1859.

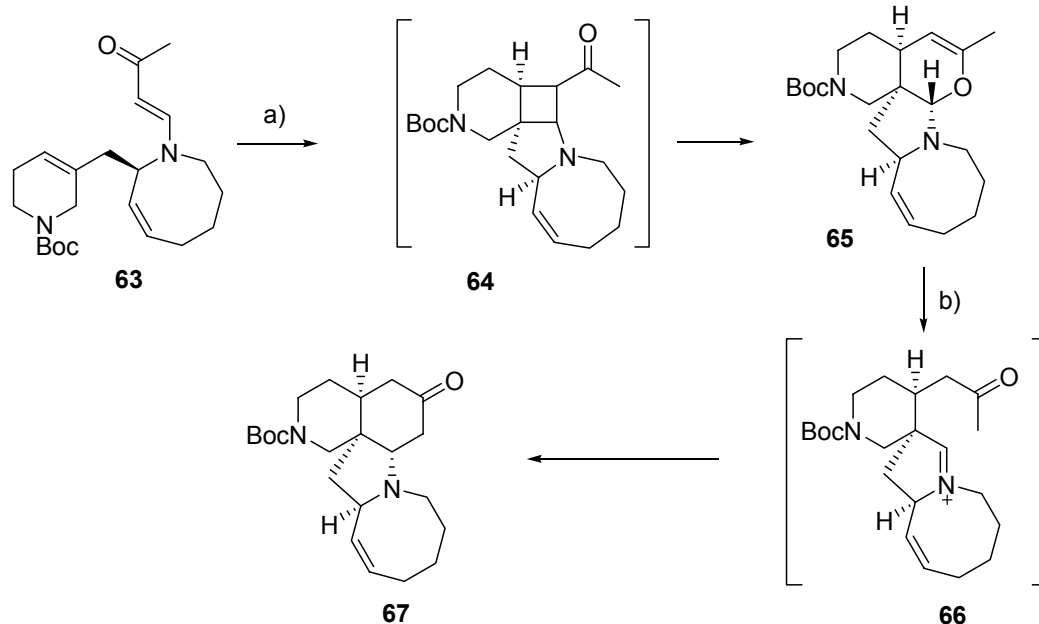
III. ETUDES SYNTHÉTIQUES.

En raison de l'activité biologique intéressante et de la structure inhabituelle que possède la Manzamine A **1**, de nombreux laboratoires à travers le monde se sont intéressés à sa synthèse totale ou, à la synthèse d'analogues. A ce jour, deux groupes ont décrit la synthèse totale de l'Ircinal A **9**, et donc de la Manzamine A **1**. C en 1998, que le groupe de J. Winkler²¹ publia la première synthèse totale de ce composé. Il n'a fallu attendre qu'un an pour que S. Martin²² publie la seconde.

III.1. LES SYNTHÈSES TOTALES

III.1.1. SYNTHÈSE DE J. WINKLER

La méthodologie mise au point par J. Winkler en vue de la synthèse totale de la Manzamine A **1** est basée sur l'application d'une réaction de photocycloaddition d'un vinylogue d'amide **63** suivie par une fragmentation de type rétro-Mannich, pour terminer par réaction de Mannich intramoléculaire²³. Cette séquence est mise en œuvre sur un cycle à 8 chaînons substitué. Le seul centre asymétrique que possède la molécule de départ permet le contrôle total des trois nouveaux centres stéréogéniques créés (Schéma 18).



(a) hv; (b) AcOH-Pyridine, CH₃CN (58% sur les trois étapes)

Schéma 18

Il a été montré que le degré de fonctionnalisation du produit de départ avait une influence non négligeable sur la stéréosélectivité de la réaction²⁴. Dans le but de déterminer les facteurs responsables des stéréosélectivités observées, les niveaux fondamentaux conformationnels des produits de départ avant la photocycloaddition ont été calculés. Il s'est avéré que ces résultats corroborent parfaitement ceux obtenus lors des expériences. En effet, dans le cas du composé

²¹ Winkler, J. D.; Axten, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6425.

²² Martin, S. F.; Humphrey, J. M.; Ali, A.; Hillier, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 866.

²³ Winkler, J. D.; Siegel, M. G.; Stelmach, J. E. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6509.

²⁴ Winkler, J. D.; Axten, J. M.; Hakim Hammach, A.; Kwak, Y-S.; Lengweiler, U.; Lucero, M. J.; Houk, K. N. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7045.

68, les calculs montrent une différence d'énergie de 1,6 kcal/mol entre les conformères les plus bas en énergie conduisant aux produits **69** et **70**, favorisant la formation de **69** comme observé expérimentalement. Avec le cycle à 8 chaînons possédant une conformation chaise-bateau, le groupe tétrahydropiperidinométhyle est orienté orthogonalement par rapport au vinylogue d'amide qui est plan. Dans ce système, l'amide vinylogue est placé dans le même plan que l'azote et le carbone tertiaire du cycle à 8. La photocycloaddition [2+2] se fait donc par la face supérieure du vinylogue pour donner le photo-adduit possédant la mauvaise stéréochimie relative pour la synthèse des Manzamines (Schéma 19).

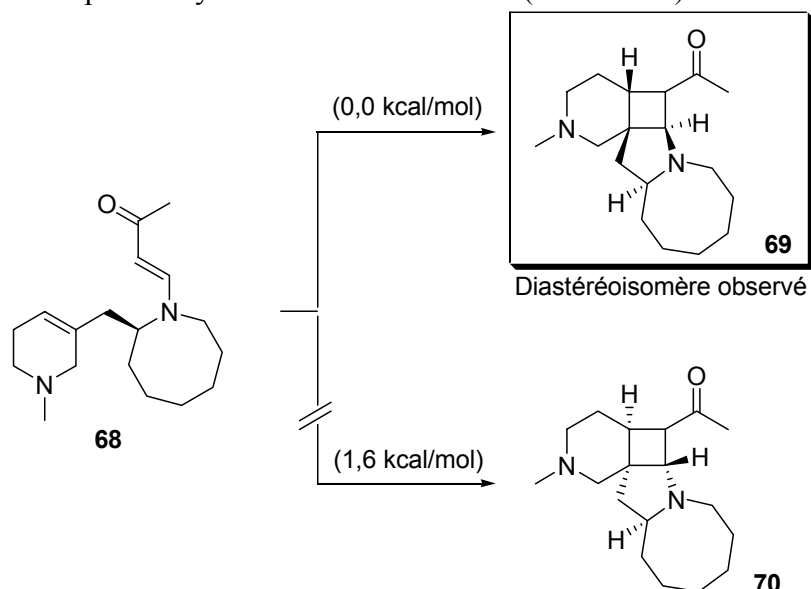


Schéma 19

Par contre, dans le cas du produit **63**, la différence d'énergie est de 3,2 kcal/mol entre les deux conformations conduisant aux produits **64** et **71**, favorisant dans ce cas la formation de **64** qui possède la stéréochimie relative désirée en vue de la préparation des Manzamines (Schéma 20).

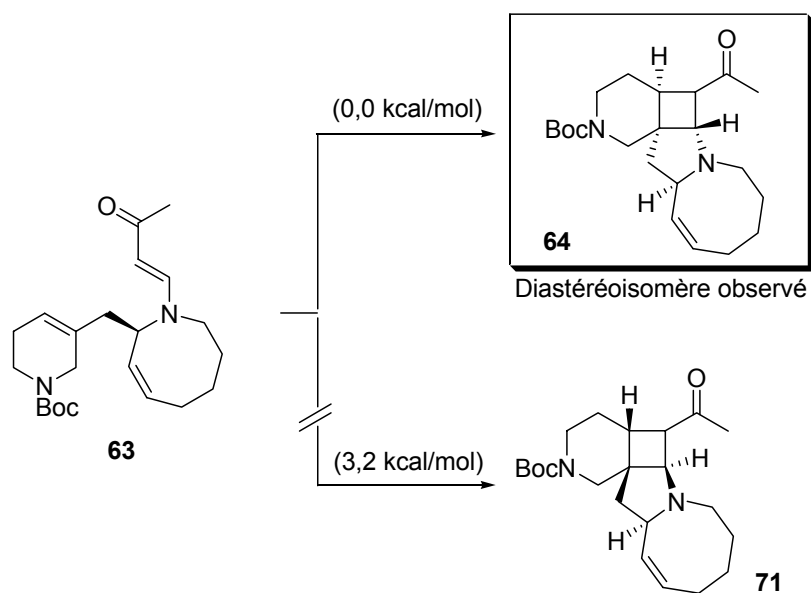
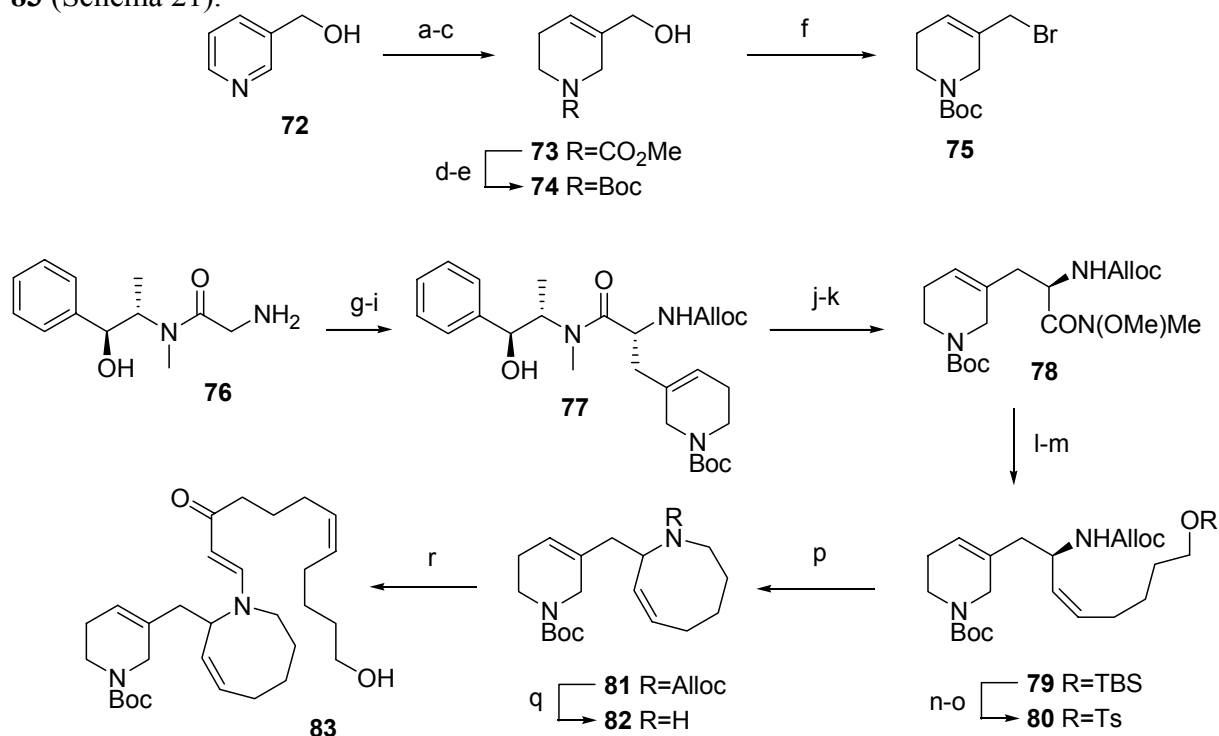


Schéma 20

La stéréochimie absolue du composé **81** a été créée lors de l'alkylation de la pseudoéphédrine de Myers **76** avec la dihydropipéridine **75**. Cette dernière est préparée à partir de la pyridine-3-méthanol **72** *via* *N*-alkylation, réduction et transformation de l'alcool allylique **74** résultant en son bromure **75**. Le précurseur **83** est formé par hydrolyse de **77** suivie de la formation de l'amide de Weinreb **78**. Celui-ci est réduit en son aldéhyde qui subit une oléfination de Wittig. La conversion de l'éther silylé **79** en tosylate correspondant fournit le produit **80** capable de cycliser en présence de NaH pour donner la cycle à 8 chaînons **81** avec 82% de rendement. La déprotection de l'allyle carbamate conduit à l'amine secondaire **82** désirée. L'addition [1,4] de cette amine secondaire sur la butynone **84** fournit ainsi le précurseur de photocycloaddition **83** (Schéma 21).

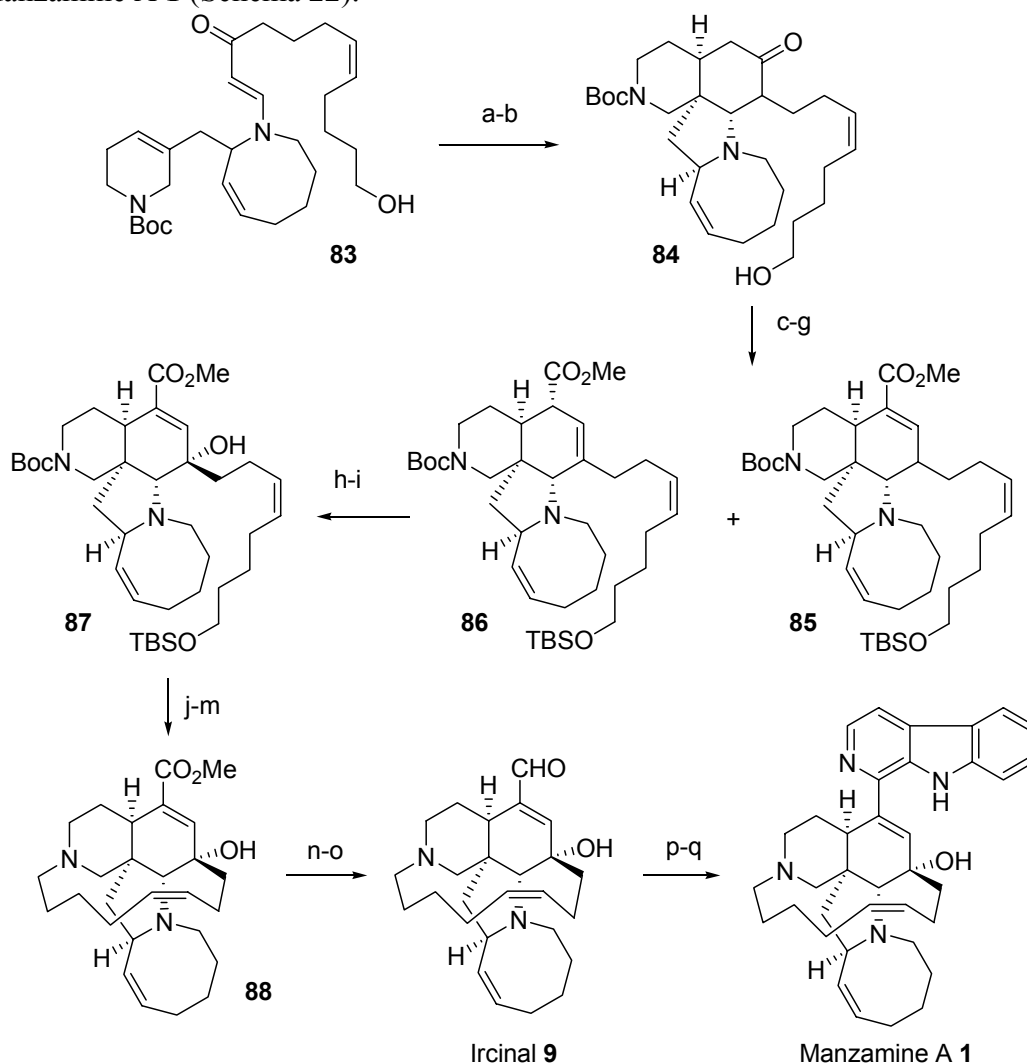


(a) BnBr; (b) NaBH₄; (c) MeOCOC₂H₅ (50-60% sur les trois étapes); (d) KOH, MeOH/H₂O; (e) Boc₂O (89%); (f) PPh₃, Br₂, imidazole (93%); (g) LDA, LiCl; (h) **75**; AllocCl (87%); (j) NaOH 1M (92%); (k) EtOCOC₂H₅, NMM, HN(OMe)Me.HCl (71%); (l) LiAlH₄ (83%); (m) KHMDS, Ph₃P(CH₂)₅OTBSBr (75%); (n) PPTS, MeOH (98%); (o) TsCl (88%); (p) NaH (82%); (q) Pd(PPh₃)₄, dimedone (90%); (r) HCCC(O)(CH₂)₃CCHCH(CH₂)₄OH **84**, DCM (99%)

Schéma 21

La méthodologie mise au point précédemment est ensuite appliquée au dérivé **83** pour obtenir le tétracycle possédant la bonne stéréochimie avec un rendement global de 60%. Il s'ensuit la protection de l'alcool primaire sous forme d'un éther silylé puis, par une série d'étapes linéaires, la fonction cétone est dérivatisée pour obtenir le mélange thermodynamique des composés **85** et **86** avec un rapport 1 pour 2. L'époxydation de la double liaison de **86** suivie de son ouverture en milieu basique fournit l'alcool **87** désiré avec 69% de rendement. Après déprotection de la fonction alcool, formation du tosylate correspondant puis déprotection de l'azote, la macrocyclisation est effectuée en présence de base de Hünig. Cette dernière étape s'effectue avec un rendement médiocre de 12%. Il s'agit donc de l'étape critique de cette synthèse. La transformation de l'ester **88** en aldéhyde se fait en deux étapes par réduction totale puis oxydation par le périodinate de Dess-Martin pour

obtenir l'Ircinal A **9**. La méthodologie déjà décrite par J. Kobayashi permet ensuite de générer la Manzamine A **1** (Schéma 22).



(a) hv; (b) AcOH-pyridine; (c) TBSCl (87%); (d) LiHMDS, MeOCOCN (87%); (e) NaBH₄ (93%); (f) MsCl, Et₃N (95%); (g) DBU, Benzène (90%); (h) *m*-CPBA; (i) NaOMe (69%); (j) TBAF (94%); (k) TsCl, Et₃N (96%); (l) TFA (99%); (m) ^tPr₂NEt; (n) Dibal-H (83%); (o) Dess-Martin (90%); (p) tryptamine; (q) DDQ (58%)

Schéma 22

III.1.2. SYNTHÈSE DE S. MARTIN

L'étape clé de la synthèse de S. Martin en vue de l'obtention de la Manzamine A **1** est basée sur une réaction de Diels-Alder intramoléculaire pour former le tricycle ABC **90**²⁵. La formation du cycle de taille moyenne à 8 chaînons et du macrocycle à 13 chaînons se fait par métathèse cyclisante d'oléfines. L'énantiosélectivité est induite comme précédemment à partir d'un seul centre chiral. D'un point de vue rétrosynthétique, l'intermédiaire clé **90** pourrait être obtenu, *via* une réaction de Diels-Alder intramoléculaire, à partir du triène **92**. Ce dernier proviendrait du diène **93** et du diénophile chiral **94**²⁶ (Schéma 23).

²⁵ Martin, S. F.; Liao, Y.; Wong, Y.; Rein, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 691.

²⁶ Martin, S. F.; Rein, T.; Liao, Y. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6481.

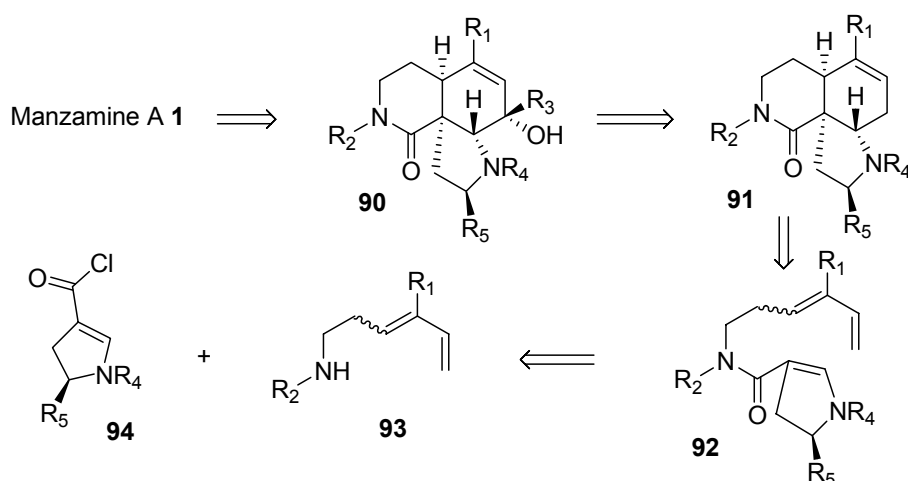
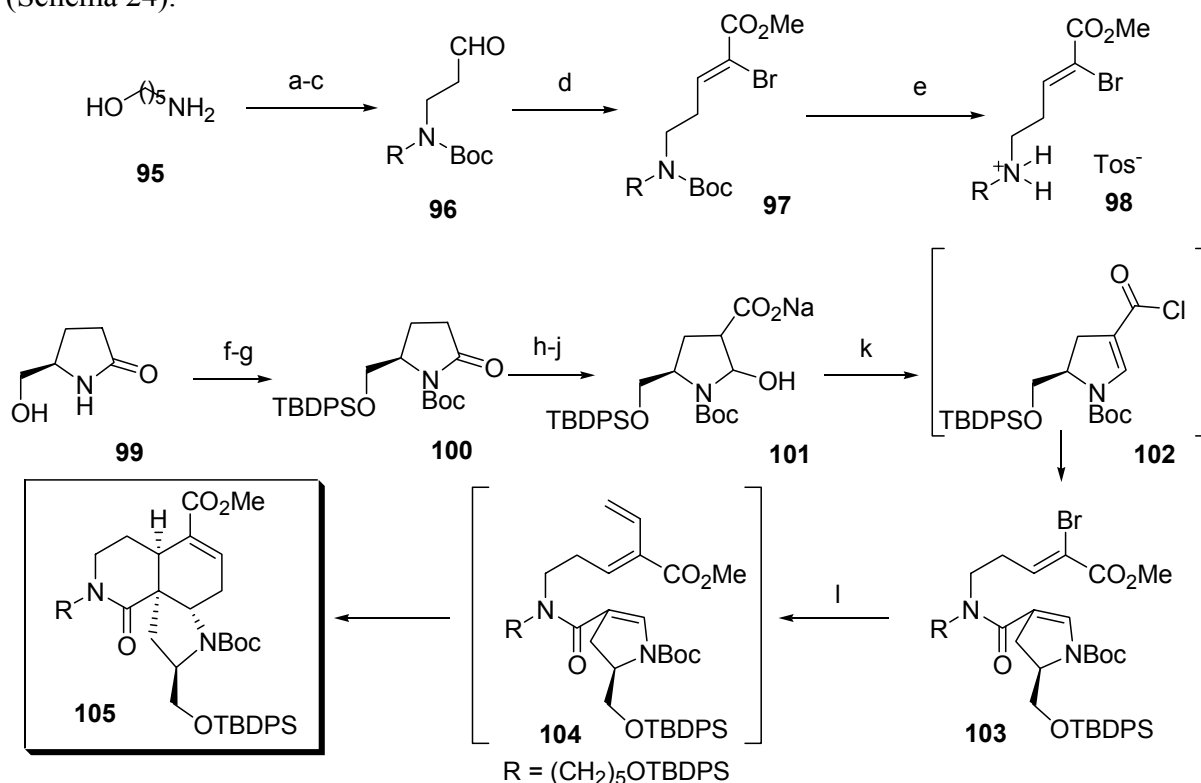


Schéma 23

Dans un premier temps le précurseur **103** du diène **104**, possédant sur l'azote une chaîne alkyle fonctionnalisée en vue de la formation du cycle à 13 chaînons, a été préparé à partir de l'amino-alcool **95**. En trois étapes, le β -amino-aldéhyde **96** est formé avec 69%. L'oléfination de Wittig donne **97** avec 90% de rendement pour l'oléfine *Z* et 7% pour l'oléfine *E*. L'élimination du groupe protecteur de l'azote conduit ensuite au sel de tosylate **98** stable et cristallin. Le précurseur diénophile chiral **104**, quant à lui, a été préparé avec 95% de rendement par une procédure en « un pot » à partir de l'imide **101**. Ce dernier est synthétisé en deux étapes à partir de la (5*S*)-5-(hydroxyméthyl)-2-pyrrolidinone **99** commerciale (Schéma 24).

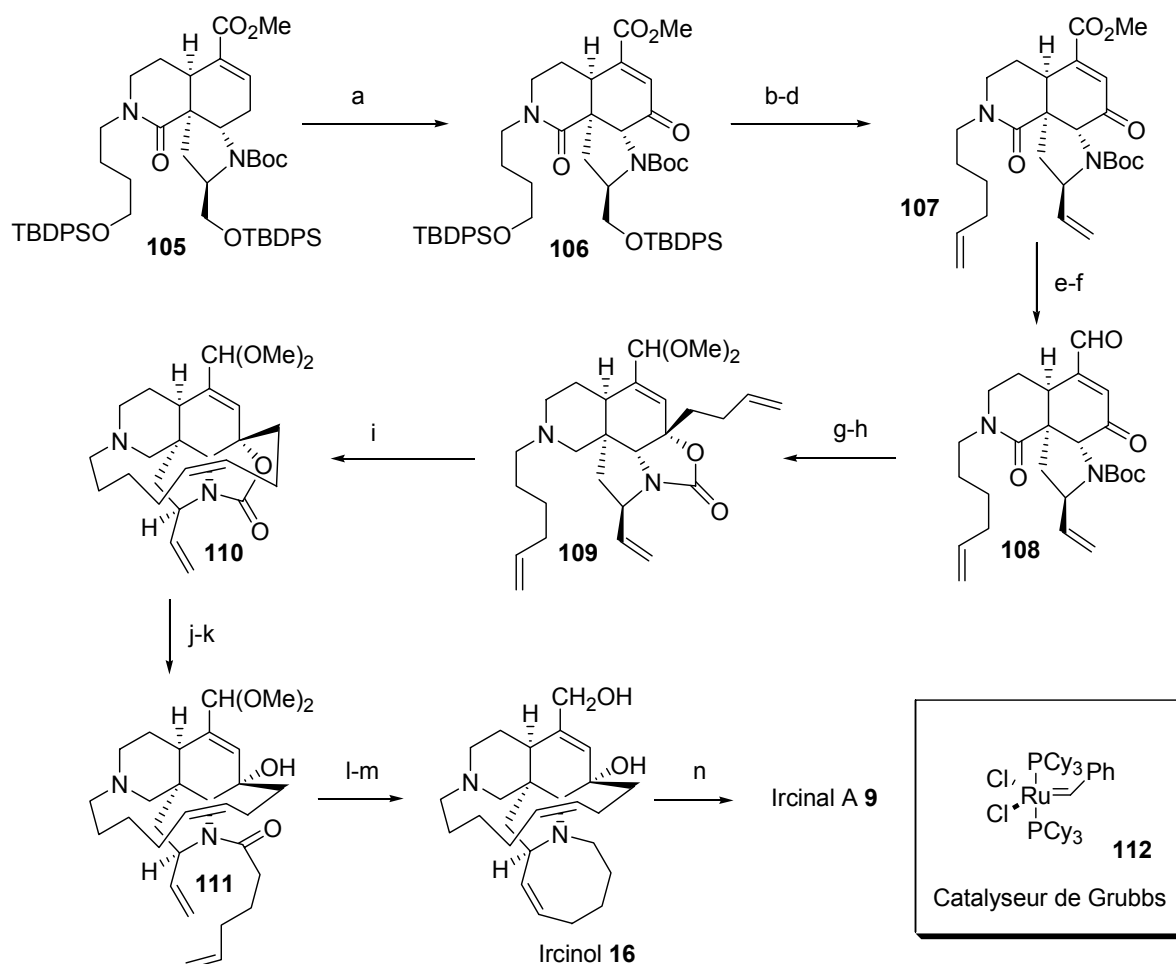


(a) Boc₂O; (b) TBDPSCl; (c) Acroléine, H⁺ (69% sur les trois étapes); (d) Ph₃PCBrCO₂Me, DCM (91%); (e) TMSOTf, 2,6-lutidine puis *p*-TsOH (85%); (f) TBDPSCl (95%); (g) Boc₂O (94%); (h) LiHMDS, CO₂, -78°C; (i) NaBH₄, 0°C; (j) Na₂CO₃ (95% sur les trois étapes); (k) (COCl)₂ puis **98**; (l) CH₂CHSnBu₃, Pd(PPh₃)₄ (68%)

Schéma 24

Pour terminer, le chlorure d'acide **102** est mis en présence de l'amine secondaire **98**. Un couplage de Stille sur le bromure vinylique **103** conduit ainsi au précurseur de Diels-Alder qui n'est pas stable et cyclise spontanément avec 68% de rendement global.

La seconde partie de la synthèse consiste en la formation du macrocycle et du cycle de taille moyenne. Pour ce faire la méthodologie utilisée dans les deux cas est la métathèse cyclisante d'oléfines. Dans un premier temps, le tricycle **105** subit une oxydation allylique pour obtenir la cétone conjuguée **106** correspondante. Les éthers silylés en bout de chaîne sont ensuite déprotégés puis les alcools sont oxydés en aldéhydes. Ceux-ci subissent une oléfination de Wittig. Les fonctions carbonyles sont réduites par le Dibal-H et puis sélectivement ré-oxydées avec le réactif de Dess-Martin pour obtenir l'aldéhyde **108**. Ce dernier est protégé sous sa forme acétale. L'addition de butényllithium fournit l'alcool tertiaire qui est directement bloqué sous la forme du carbamate cyclique **109**. La métathèse cyclisante avec le catalyseur de Grubbs fournit le macrocycle **110** sous la forme d'un mélange d'isomères géométriques ($Z/E = 8/1$) duquel l'isomère *Z* a été isolé avec 67% (Schéma 25).



Après déprotection du carbamate cyclique et *N*-acylation, c'est au tour du cycle à 8 chaînons d'être formé par métathèse cyclisante. Malheureusement, cette cyclisation ne se fait qu'avec un rendement médiocre de 26%. Pour terminer, l'acétale est hydrolysé puis l'amide est réduite pour obtenir l'Ircinol A **16**. L'oxydation avec le periodinane de Dess-Martin fournit alors l'Ircinal A **9** avec 56% de rendement (Schéma 25).

Il est à remarquer que des tentatives ont été effectuées afin de former les deux cycles par métathèse en une seule étape à partir du composé **113**. Malheureusement, le macrocycle **114** est isolé majoritairement²⁷. L'Ircinal A **9** est observé avec moins de 5% (Schéma 26).

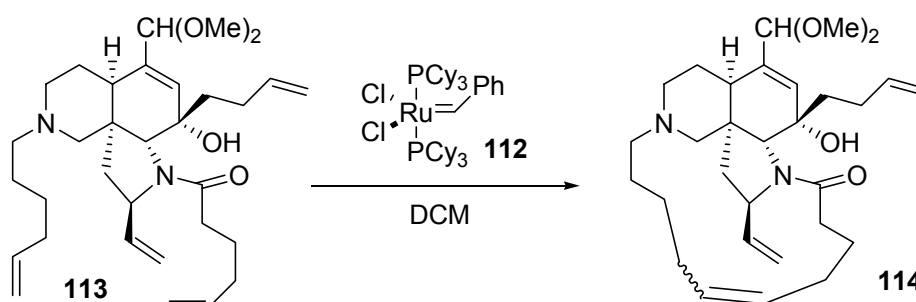


Schéma 26

Il a également été montré que la formation du macrocycle E doit se faire avant le cycle à 8 chaînons. En effet, lors de tentatives pour cycliser le composé **115**, seul le macrocycle **116** est isolé (Schéma 27).

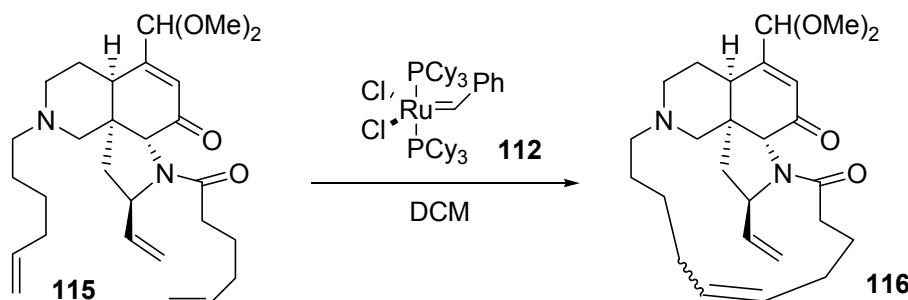


Schéma 27

²⁷ Humphrey, J. M.; Liao, Y.; Ali, A.; Rein, T.; Wong, Y-L.; Chen, H-J.; Courtney, A. K.; Martin, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8584.

III.2. APPROCHES SYNTHETIQUES.

Outre les groupes de J. Winkler, S. Martin, C. Marazano et J. E. Baldwin, d'autres laboratoires à travers le monde s'intéressent à la synthèse des Manzamines. Plusieurs autres stratégies intéressantes ont d'ailleurs été développées²⁸. A part la photocycloaddition et la cycloaddition de Diels-Alder intramoléculaire dont des exemples ont déjà été présentés, les autres approches utilisent des réactions :

- de Diels-Alder intermoléculaire,
- de cyclisation ionique,
- de cyclisation radicalaire.

III.2.1. APPROCHE PAR DIELS-ALDER.

Les cycloadditions [4+2] sous leurs versions intermoléculaires ou intramoléculaires ont été utilisées par sept groupes à travers le monde pour synthétiser divers intermédiaires importants dans la synthèse de la Mazamine A **1**.

III.2.1.1. DIELS-ALDER INTERMOLÉCULAIRE.

N. Simpkins²⁹ et ses collaborateurs, dans un premier temps, ont étudié une approche vers le bicyclic AB **119** de la Manzamine A **1** qui pouvait se faire par une réaction de Diels-Alder inter ou intramoléculaire. Dans cette seconde optique, le tricyclic ACE **121** pourrait être obtenu (Schéma 28).

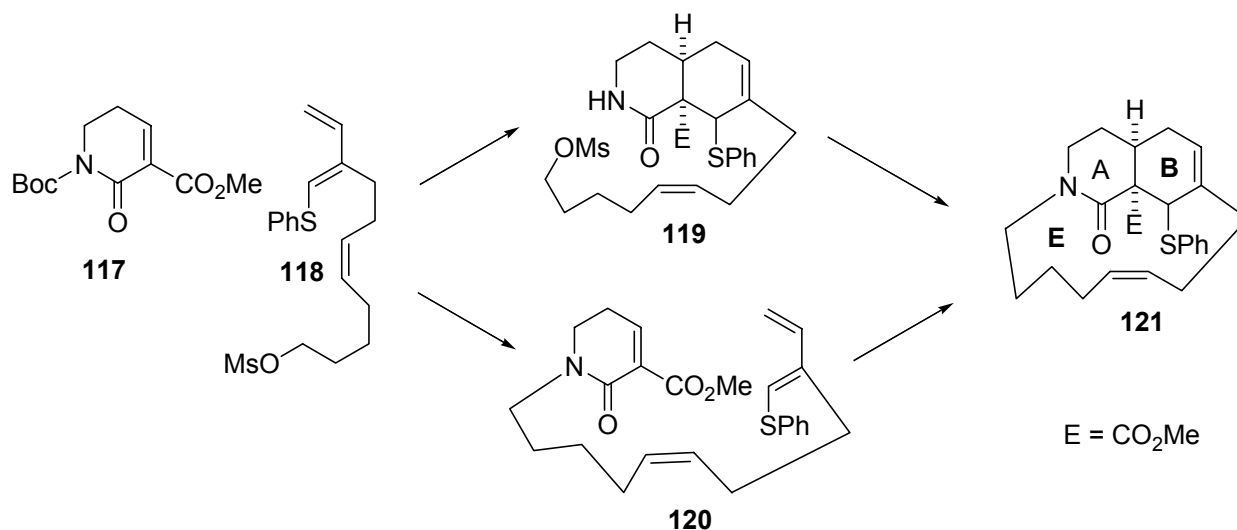


Schéma 28

²⁸ Magnier, E.; Langlois, Y. *Tetrahedron* **1998**, 54, 6201.

²⁹ Imbroisi, D.; Simpkins, N. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4309.

Le diénophile **117** a été obtenu en 4 étapes à partir de la pipéridone **122** (Schéma 29). Une étude détaillée des cycloadditions de ce substrat avec divers diènes riches en électrons a été réalisée. Il en est ressorti que les meilleurs résultats sont obtenus avec des acides de Lewis doux comme le bromure de zinc. Sous condition thermique, les rendements sont très médiocres sauf dans le cas du diène de Danishefsky qui donne un rendement quantitatif à reflux du benzène.

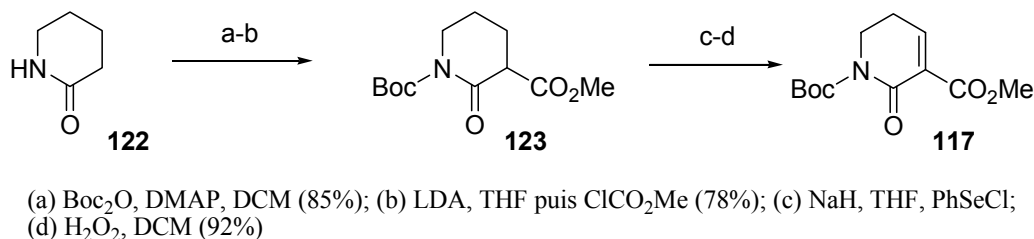
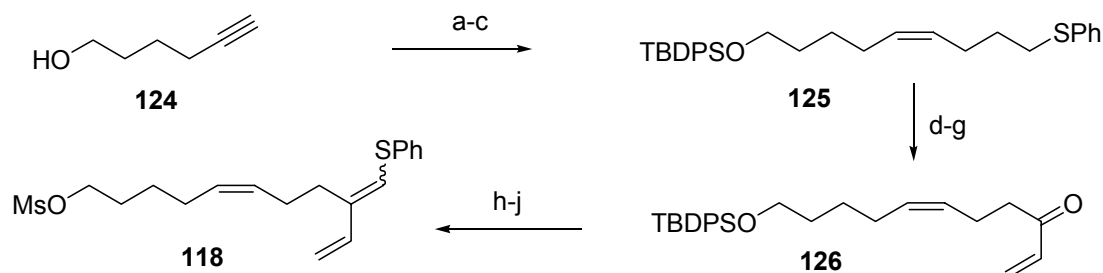


Schéma 29

Le diène **128** nécessaire à l'élaboration du futur macrocyle a été préparé en 10 étapes à partir de l'hexyne-1-ol³⁰ **124** avec un rendement global de 16% (Schéma 30).

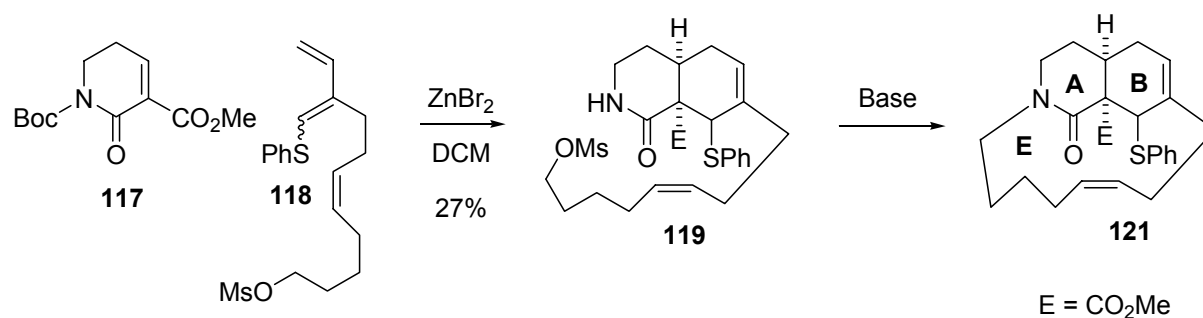


(a) TBDPSCl, imidazole, DMF; (b) *n*-BuLi, THF, DMPU, $\text{PhS}(\text{CH}_2)_3\text{Br}$; (c) $\text{Ni}(\text{OAc})_2$, NaBH_4 , H_2 , EDA, EtOH; (d) NCS, CCl_4 ; (e) CuO, CuCl_2 , H_2O , MeCOMe; (f) CH_2CHMgBr , THF; (g) PDC, DCM; (h) $\text{PhSCH}_2\text{SiMe}_3$, *n*-BuLi, THF; (i) TBAF, THF; (j) MsCl, DMAP, Pyridine, DCM (16%: rendement global)

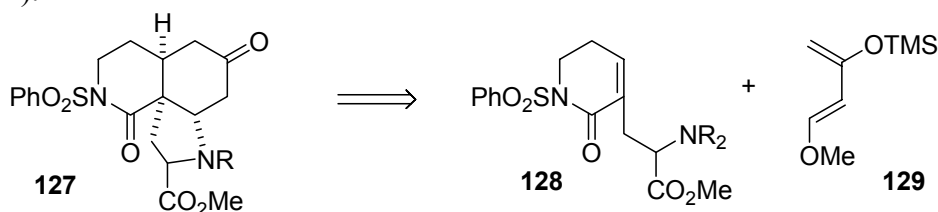
Schéma 30

Le diène et le diénophile ont donc été mis en présence de ZnBr_2 pour conduire au bicyclic désiré **119** avec un rendement décevant de 27% (Schéma 31). Des résultats encore plus frustrants furent obtenus lors des essais de macrocyclisation. En effet, de nombreux produits secondaires sont observés comme la *O*-alkylation de la lactame de départ.

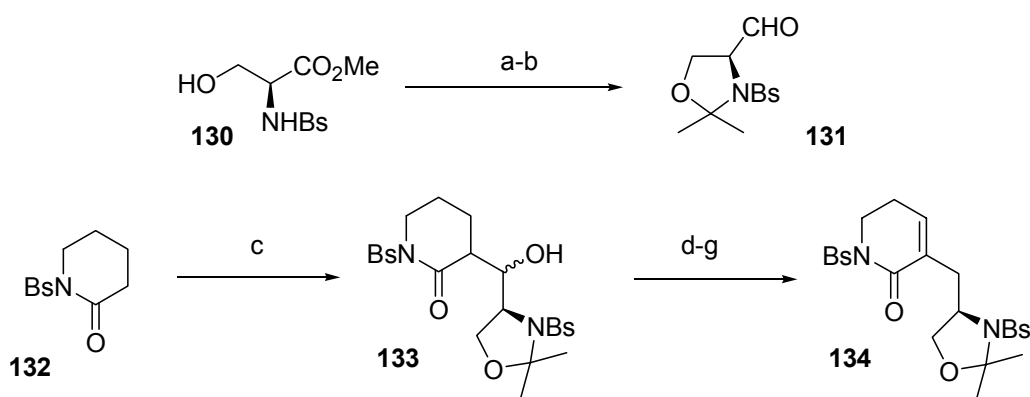
³⁰ Imbroisi, D.; Simpkins, N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1991**, 1815.



Le groupe de M. Nakagawa utilise également une dihydropyrone comme diène dans sa stratégie de synthèse des Manzamines. Dans ce cas, cette dihydropyrone **128** est substituée par un groupement qui lui permettra de construire le cycle à 5 et le cycle à 8 chaînons³¹ (Schéma 32).



Durant des études préliminaires sur la cycloaddition entre le diène de Danishefsky **129** et divers dihydropyridones, il s'est avéré que la présence d'un groupe électro-donneur sur l'atome d'azote de la lactame était nécessaire pour obtenir de bons rendements. Le diéophile énantiomériquement pur a été obtenu à partir de la *L*-Sérine protégée **130** et de la benzènesulfonylpipéridone **132**. Une séquence de réduction et d'oxydation fournit le diène **134** à partir de l'aldéhyde **131** (Schéma 33).

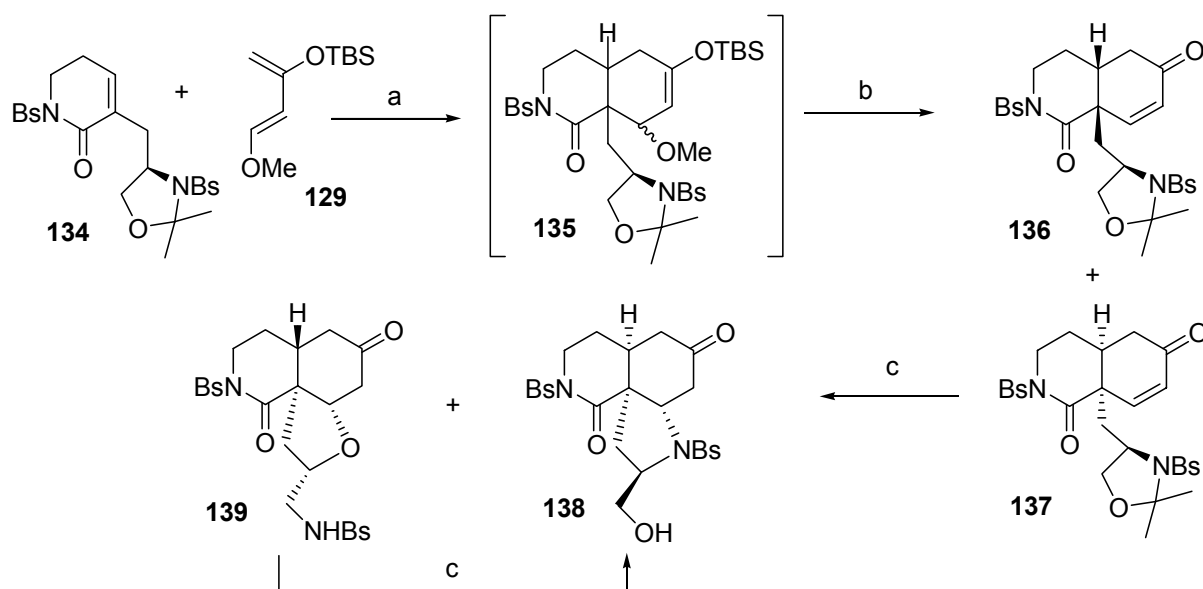


(a) $\text{CH}_3\text{C}(\text{OCH}_3)_2\text{CH}_3$, APTS (97%); Dibal-H (93%); (c) LiHMDS, **131** (70%); (d) LiHMDS, $\text{PhOC}(\text{S})\text{Cl}$; (e) $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, AIBN (80%); (f) PhSO_2SPh , LiHMDS; (g) *m*-CPBA (77%)

Schéma 33

³¹ Uchida, H.; Nishida, A.; Nakagawa, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 113

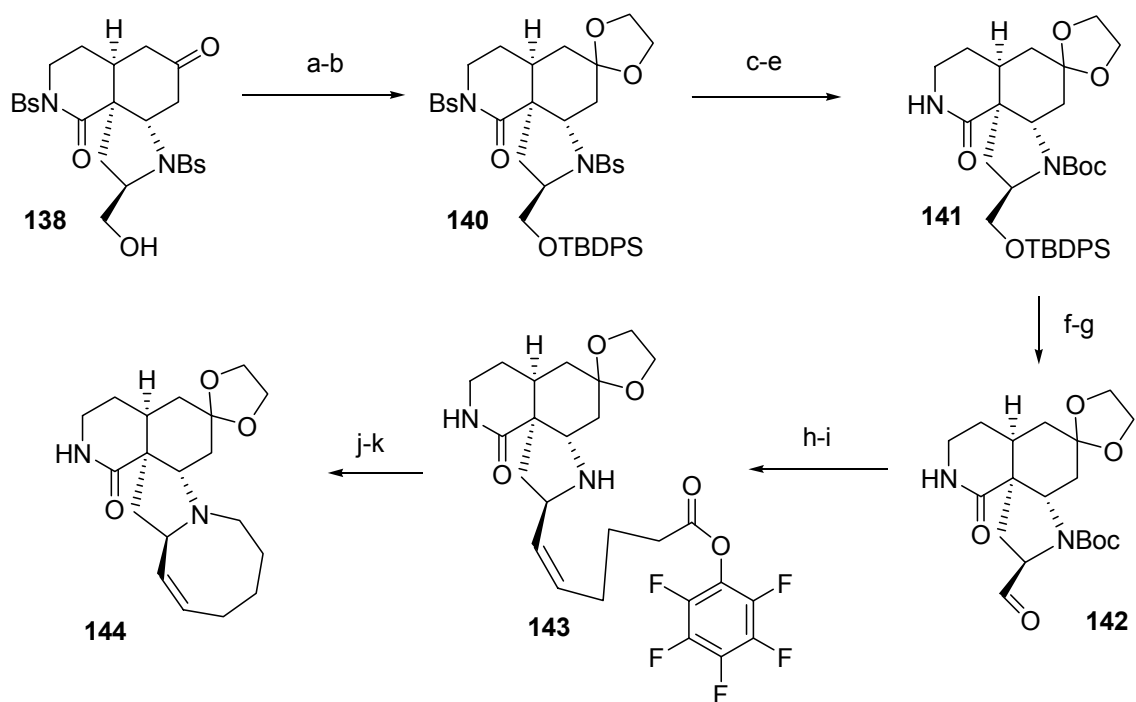
La réaction entre le diène de Danishefsky **129** et le diénophile **134** conduit aux bicycles **135** avec une excellente régiosélectivité. Malheureusement, le centre chiral déjà présent dans la molécule de départ n'induit pas de contrôle sur les nouveaux centres stéréogéniques formés. Les bicycles **136** et **137** sont alors séparés puis le diastéréoisomère utile à la synthèse des Manzamines **137** est chauffé à reflux du THF en milieu acide. Les deux produits **138** et **139** résultant d'une addition de Michael intramoléculaire sont obtenus avec une préférence pour le produit de *N*-addition **138**. Le produit de *O*-addition **139** est isomérisé en son *N*-adduit **138** en milieu acide (Schéma 34).



(a) *p*-Cymène, 180°C; (b) PPTS ou TFA, DCM (85%: **137** 45%, **136** 40%); (c) HCl (1N), THF (91%: **138** 78%, **139** 21%)

Schéma 34

Il restait ensuite à construire le cycle à 8 chaînons. Les groupes protecteurs des deux atomes d'azote ont été enlevés puis l'alcool fut protégé sous forme d'éther silylé et l'azote du cycle à 5 bloqué sous forme de *N*-Boc. La fonction cétone a également été masquée sous sa forme acétale. La déprotection de l'éther silylé a été suivie par l'oxydation avec le périodine de Dess-Martin pour obtenir l'aldéhyde **142**. Une réaction de Wittig fournit l'oléfine *cis* correspondante avec un bon rendement. L'acide est ensuite transformé en son ester pentafluorophényle **143**. Après hydrolyse du groupement *N*-Boc, BOP-Cl est utilisé comme agent de couplage pour former le cycle à 8 chaînons **144** avec 32% de rendement (Schéma 35).



(a) TBDPSCI, imidazole, DMF; (b) Ethylène glycol, APTS, Benzène (83%); (c) Anthracène, Na, DME (94%); (d) Naphtalène, Na, DME; (e) Boc₂O (92%); (f) TBAF, THF; (g) periodinane de Dess-Martin (96%); (h) KHMDS, Ph₃P⁺CH₂(CH₂)₂COOH.Br⁻ (78%); (i) C₆F₅OH, DCC; (j) TFA, DCM; (k) BOP-Cl, Et₃N, DCM (32%).

Schéma 35

Le groupe de Y. Langlois³² a optimisé une réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse appelée la cycloaddition de Bradsher. Cette méthode permet un accès rapide aux octahydroquinolines **145** correctement fonctionnalisées pour former les cycles à 5, 8 et 13 chaînons présents dans les manzamines (Schéma 36).

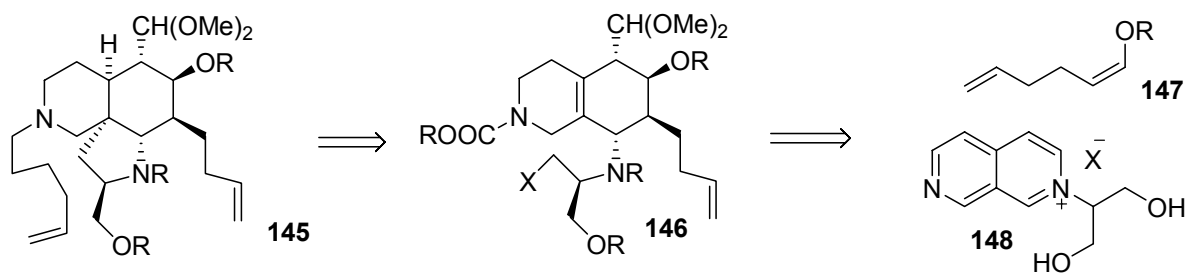
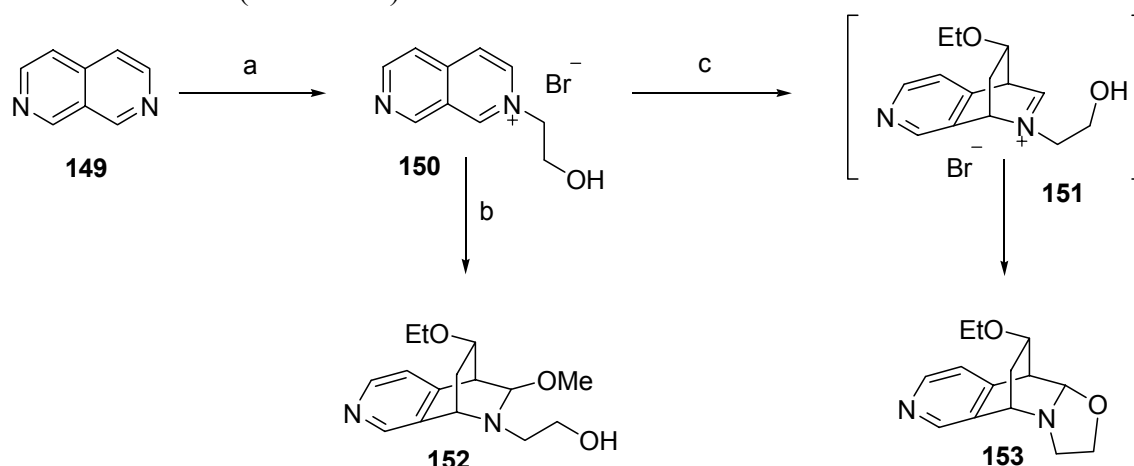


Schéma 36

Des études préliminaires ont montré la faisabilité de la synthèse du noyau tricyclique modèle des Manzamines. En effet, la 2,7-naphtylpyridine **149** a été *N*-alkylée avec le bromoéthanol. Le Naphtylpyridinium **150** résultant a été utilisé dans diverses conditions de cycloaddition de Bradsher. Dans le méthanol, l'iminium **151** est capturé par le solvant, conduisant ainsi au

³² Magnier, E.; Langlois, Y.; Mérienne, C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9475. Sageot, O.; Monteux, D.; Langlois, Y.; Riche, C.; Chiaroni, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7019. ³² Magnier, E.; Langlois, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 837.

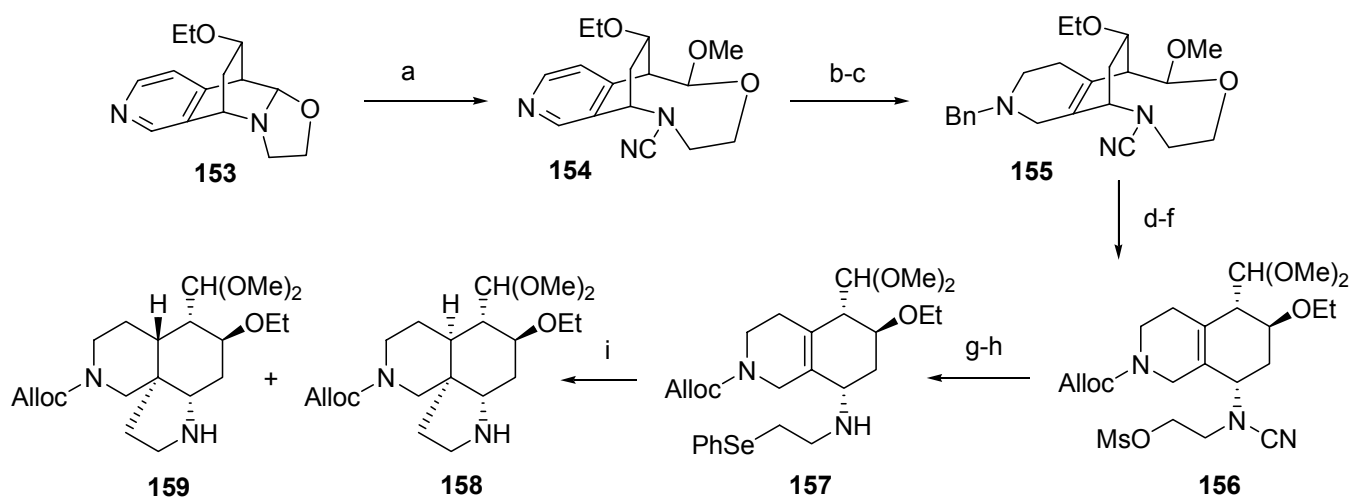
produit **152**. Il a cependant été remarqué qu'en milieu aqueux, le produit **153** était obtenu sans réaction secondaire (Schéma 37).



(a) $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, EtOH (80%); (b) CH_2CHOEt , CaCO_3 , MeOH (60%); (c) CH_2CHOEt , CaCO_3 , H_2O (90%)

Schéma 37

L'adduit **153** fut ensuite traité par du bromure de cyanogène, fournissant **154**. La *N*-alkylation, suivie de la réduction partielle du pyridinium intermédiaire, conduit rapidement au composé **155**. Le groupe benzyl fut ensuite échangé avec un carbamate puis l'acétale cyclique fut méthanolysé. Ce clivage conduit à l'alcool primaire qui fut transformé en son mésylate **156**. La substitution de ce groupe partant par l'anion phénylsélényle conduit au sélénioéther **157**. Sous conditions radicalaires, le cycle à 5 chaînons se forme avec 80% de rendement. Malheureusement un mélange 50:50 des deux diastéréoisomères **158** et **159** est observé (Schéma 38).



(a) BrCN , NaHCO_3 , MeOH (50%); (b) BnBr , MeCN; (c) NaBH_4 , MeOH (50%); (d) AllocCl, DCM; (e) APTS, MeOH; (f) MsCl , Et_3N , LiBr, DCM (80%); (g) PhSeNa , THF; (h) APTS, MeOH (80%); (i) Ph_3SnH , AIBN, Toluène (80%)

Schéma 38

III.2.1.2. DIELS-ALDER INTRAMOLÉCULAIRE.

En dehors du groupe de S. Martin, d'autres laboratoires à travers le monde ont envisagés la synthèse du noyau central ABC **160** de la Manzamine A **1** en utilisant comme étape-clé une réaction de Diels-Alder intramoléculaire.

C'est la cas du groupe de J. Leonard³³ qui emploie le sulpholène **163** comme précurseur diénique masqué et un dérivé de la proline **162** comme diénophile et précurseur asymétrique du cycle C (Schéma 39).

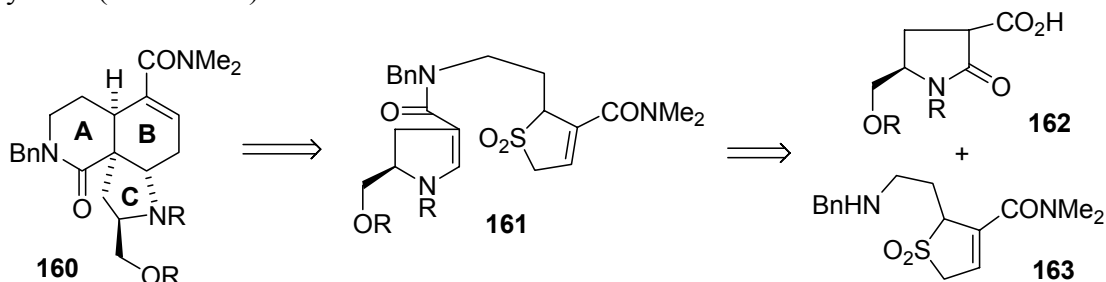
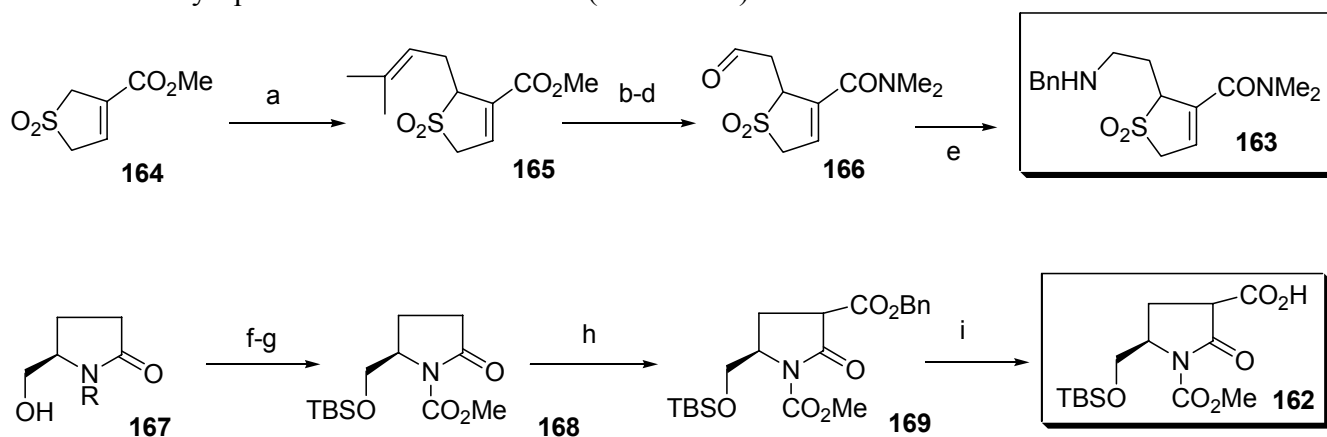


Schéma 39

Le sulpholène **163** a été synthétisé à partir de l'ester **164**, qui a été déprotonné et alkylé de façon régiosélective. L'ester **165** a ensuite été transformé en amide et l'oléfine a été clivée oxydativement par ozonolyse pour donner l'aldéhyde **166**. L'amination réductrice avec la benzylamine conduit ainsi au sulpholène **163** désiré.

Le précurseur du cycle C a été formé à partir du pyroglutaminol **167**, qui a été silylé et *N*-acétylé. La déprotonation de la lactame et la *C*-acylation de l'énolate avec le benzylcyanoformate conduit à l'ester-lactame **169** avec un bon rendement. L'hydrogénolyse de l'ester benzylique donne alors l'acide **162** (Schéma 40).

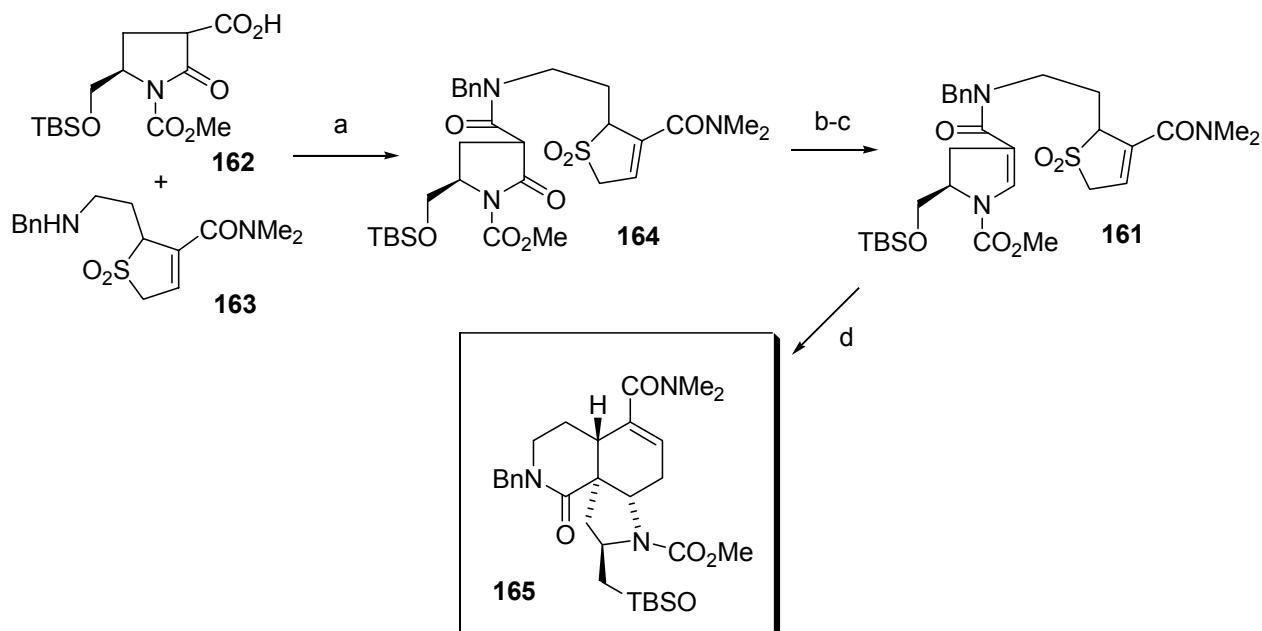


(a) *n*-BuLi, THF, BrCH₂CHCMe₂ (84%); (b) LiOH, H₂O, THF; (c) DCC, Me₂NH.HCl, Et₃N; (d) O₃, DCM, Me₂S (75%); (e) BnH₂.HCl, NaBH₃CN, MeOH (72%); (f) TBSCl, DMAP, Et₃N, DCM (89%); (g) NaH, THF, EtOCOCN (53%); (h) LiHMDS, THF, BnOCOCN (65%); (i) H₂, Pd-C, Et₂O.

Schéma 40

³³ Leonard, J.; Fearnley, S.; Finlay, R.; Knight, J.; Wong, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1994**, 2359. Leonard, J.; Fearnley, S.; Hickey, D. *Synlett*. **1992**, 272.

La condensation entre l'aminosulfolène et cet acide conduit au produit **164**. La réduction sélective du carbonyle de la pyrrolidinone avec le Superhydrure®, suivie de la mésylation de l'alcool résultant et l'élimination de ce dernier, donne accès au précurseur de Diels-Alder **161** désiré. Après extrusion thermique de SO₂, la réaction de Diels-Alder fournit le produit de cycloaddition **165** avec 82% de rendement sous forme d'un seul isomère. Malheureusement, seul l'isomère possédant la jonction de cycle *trans* est obtenu (Schéma 41).



(a) CDI, DCM (61%); (b) LiBHET₃, THF; (c) MsCl, Et₃N (82%); (d) Toluène, reflux (82%)

Schéma 41

U. K. Pandit³⁴ a étudié la réaction de Diels-Alder intramoléculaire sur des triènes du type **167**. Cette étude lui a ainsi permis de préparer des intermédiaires-clés pour la formation de la Manzamine A (Schéma 42).

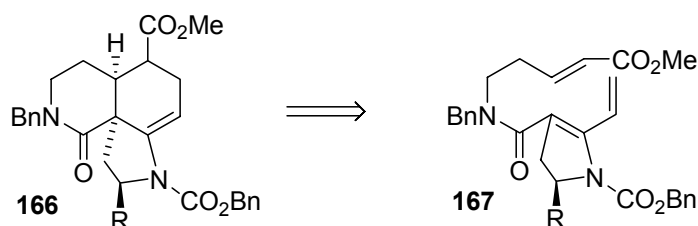


Schéma 42

La chiralité a été introduite par l'utilisation de l'iodoaminoalcool **169**, préparé à partir de la *L*-sérine protégée **168**. La séquence qui conduit à la formation du dihydropyrrole substitué **176** est présentée dans le schéma suivant. Il est à noter que le couplage entre l'amine secondaire **177** et le thioester **173** se fait dans un premier temps par addition [1,6] de l'amine

³⁴ Brands, K.; Pandit, U. K. *Heterocycles* **1990**, *30*, 257. Brands, K.; Pandit, U. K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1423. Brands, K.; Pandit, U. K. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2005. Borer, B.; Deerenberg, S.; Bierräugel, H.; Pandit, U. K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *66*, 2131.

sur la fonction carbonyle électrophile. Le triflate d'argent, thiophile, aide la cyclisation intramoléculaire. L'ammonium cyclique **175** fragmente spontanément (Schéma 43).

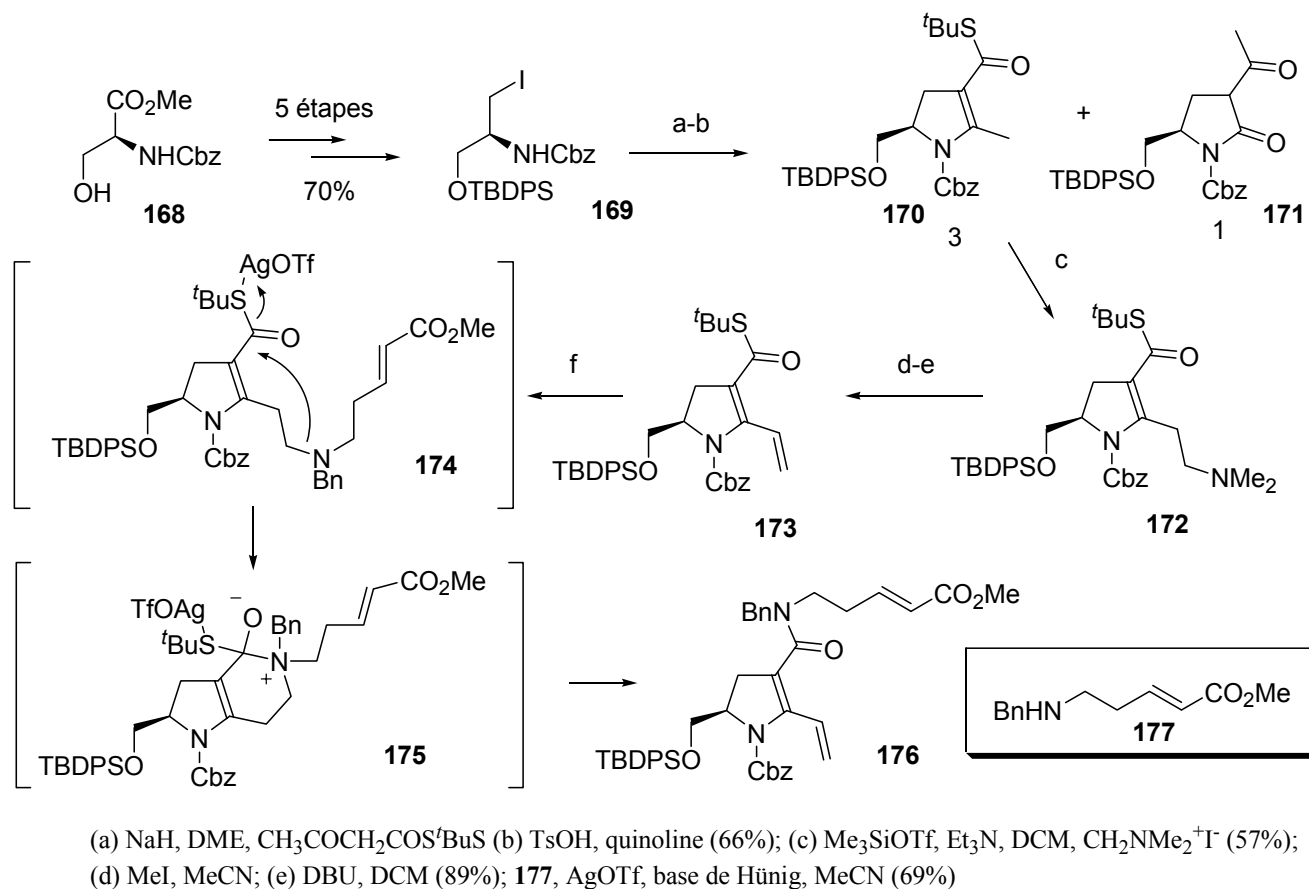


Schéma 43

La réaction de Diels-Alder intramoléculaire de **178** s'effectue au reflux du xylène conduit aux deux diastéréoisomères **179** et **180** dans un rapport 3,5 pour 1. La jonction de cycle *cis* provient de la stéréochimie *Z* de l'oléfine endocyclique (Schéma 44).

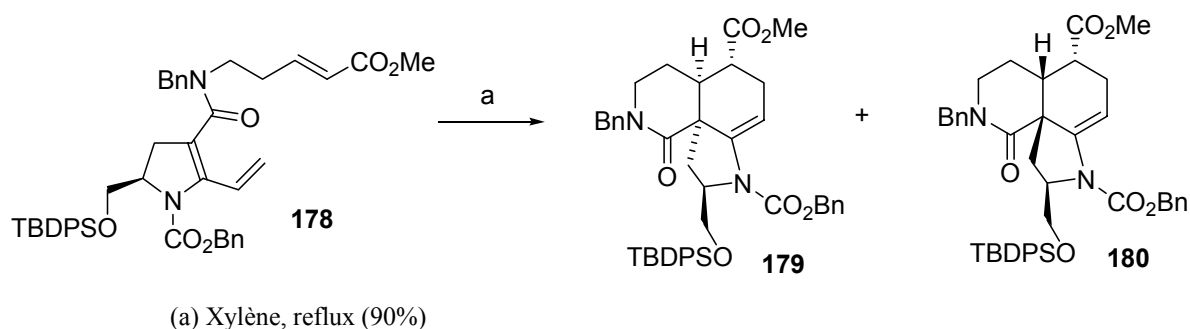
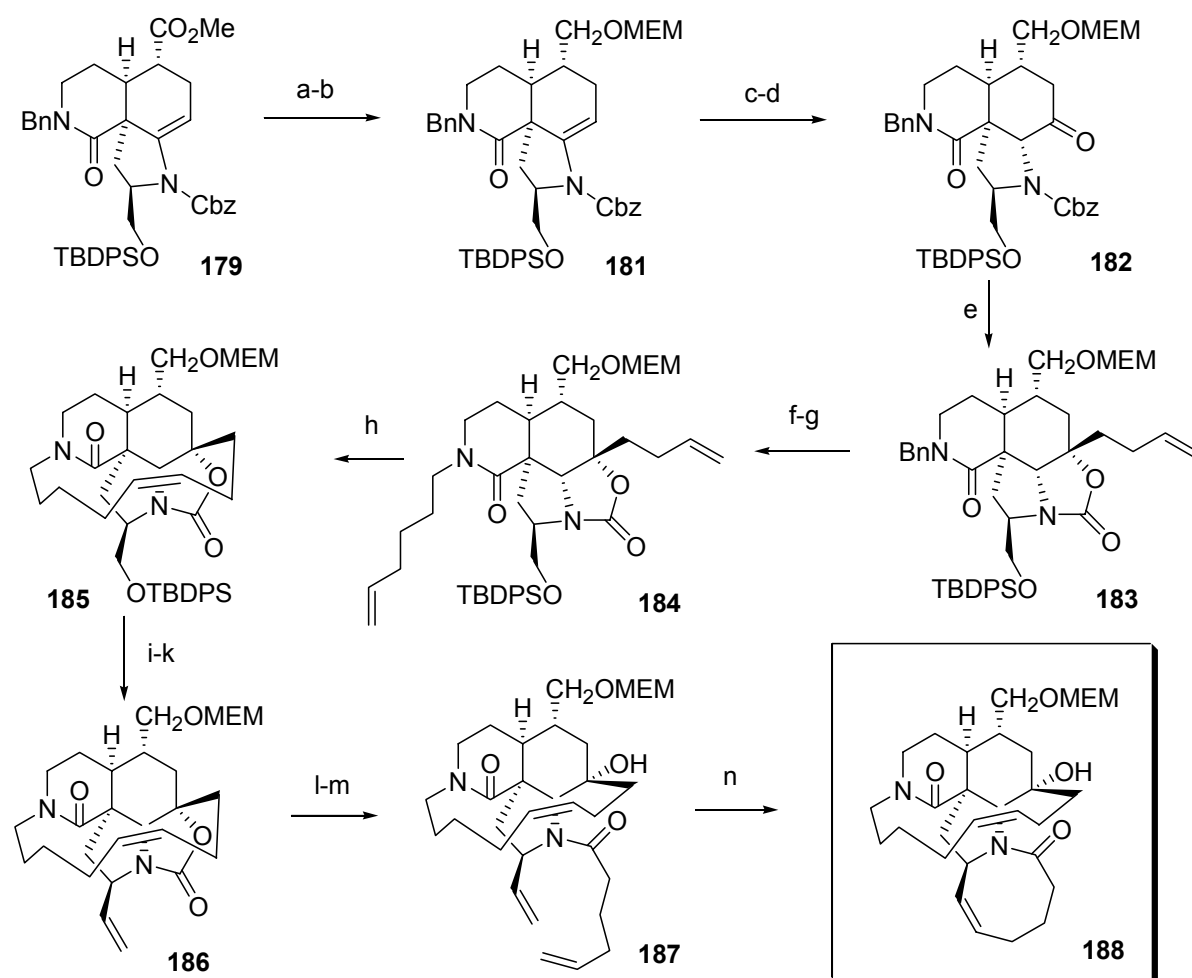


Schéma 44

Le diastéréoisomère **179** désirée, a ensuite été aménagée de manière à accéder à des dérivés très proches de la Manzamine A **1** (Schéma 45).



(a) LiBH_4 ; (b) MEMCl (70%); (c) OsO_4 , pyridine; (d) H_3O^+ (66%); (e) $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{MgBr}$ (60%); (f) Li , NH_3 , $(\text{Bn})_2\text{O}$; (g) $\text{I}(\text{CH}_2)_4\text{CHCH}_2$, KOH , DMSO (77%); (h) Catalyseur de Grubbs (30%); (i) TBAF ; (j) Periodinane de Dess-Martin; (k) Ph_3PCH_2 , THF ; (l) KOH , MeOH ; (m) $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{H}$, EDC ; (n) Catalyseur de Grubbs **112**.

Schéma 45

III.2.2. APPROCHE PAR CYCLISATION RADICALEIRE.

Le groupe de D. Hart³⁵ a développé une nouvelle approche basée sur une cyclisation radicalaire de l'amidure **191**, conduisant au dérivé hexahydroisoquinoléique **189** (Schéma 46).

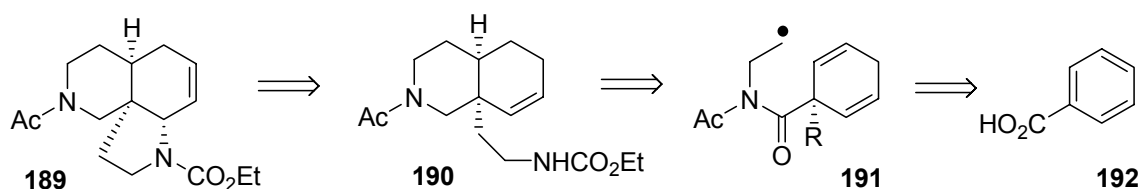
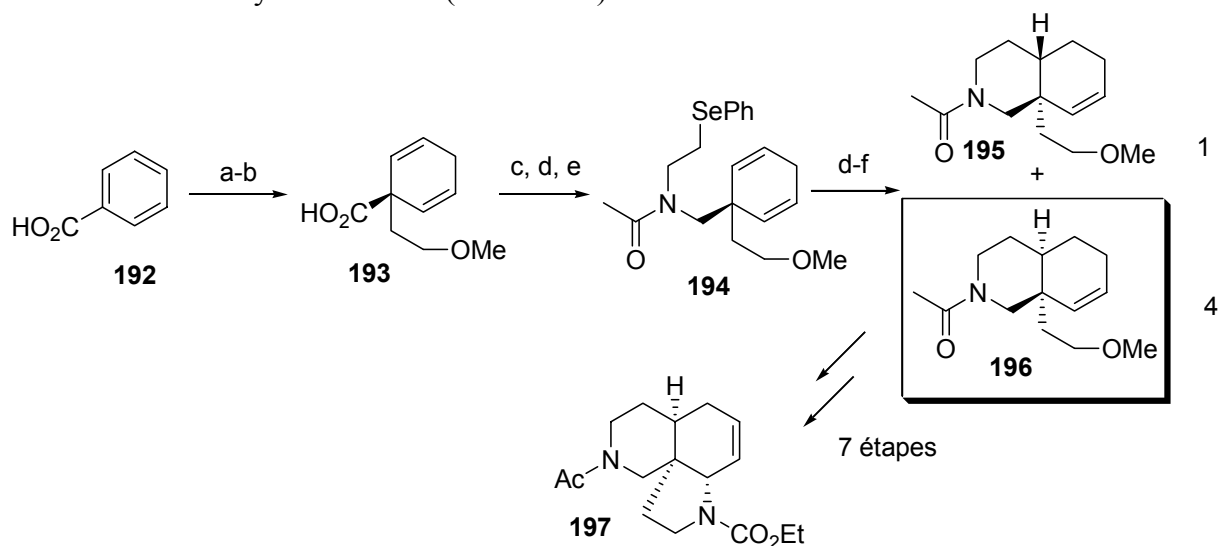


Schéma 46

La réduction de Birch de l'acide benzoïque **192**, suivie de l'alkylation de l'anion résultant par le 2-bromo-1-méthoxyéthane, conduit au produit **193**. La condensation entre **193** la 2-(phénylsélénio)éthylamine, suivie par une réduction de l'amide par LiAlH_4 et d'une *N*-

³⁵ Hart, D. J.; McKinney, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2611.

acyclation donne accès au précurseur **194**. Ce dernier cyclise lors de l'addition lente d'hydruure de *n*-tributylétain en présence d'une quantité catalytique d'AIBN. Le rapport des isomères *cis* **196** : *trans* **195** est de 4 : 1. Une série de transformations linéaires permet ensuite la formation du tricycle ABC **197** (Schéma 47).



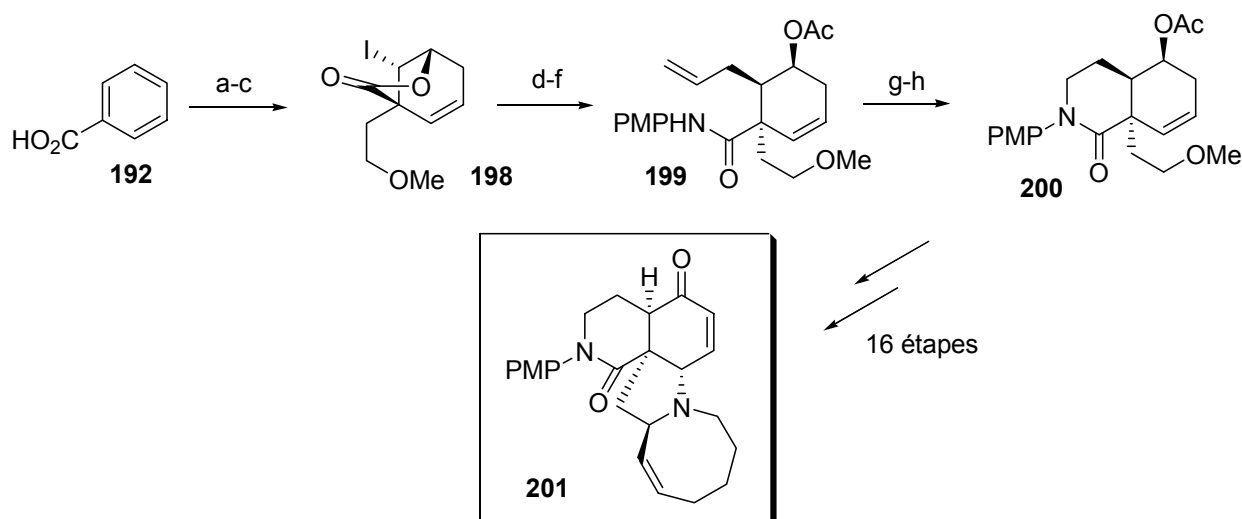
(a) Li, NH_3 ; (b) $\text{Br(CH}_2)_2\text{OMe}$ (95%); (c) $(\text{PhO})_2\text{PON}_3$, $\text{PhSe(CH}_2)_2\text{NH}_2$, Base de Hünig (87%); (d) LiAlH_4 , THF; (e) $\text{AcCl, Et}_3\text{N}$ (41%); (f) $\text{Bu}_3\text{SnH, AIBN, Benzène}$ (67%).

Schéma 47

III.2.3. APPROCHE PAR CYCLISATION IONIQUE.

Le même groupe de D. Hart³⁶ a également développé une approche ionique à partir de l'acide benzoïque **192**. Comme précédemment, l'acide benzoïque **192** subit une réduction de Birch puis est alkylé pour obtenir le dérivé **193**. L'iodolactonisation de **193** fournit la lactone **198** avec un excellent rendement. L'alkylation de Keck sous conditions radicalaires, suivie de l'ouverture de la lactone intermédiaire par la 4-méthoxyaniline et l'acyclation de l'alcool secondaire, conduit au composé **199**. La fermeture du cycle à 6 chaînons se fait alors par clivage oxydatif puis amination réductrice intramoléculaire (Schéma 48).

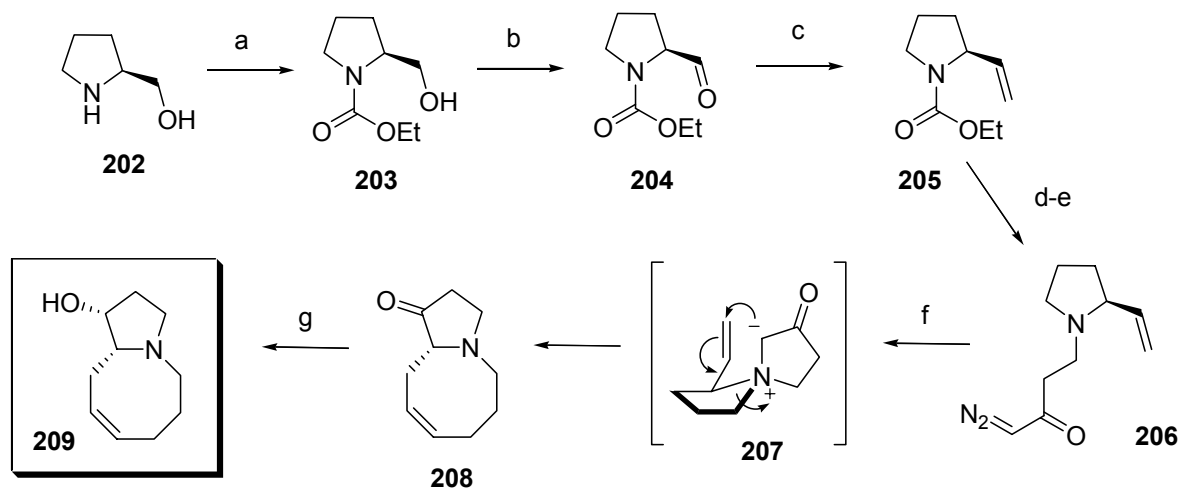
³⁶ Campbell, J. A.; Hart, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6247.



(a) Li, NH₃, BrCH₂CO₂Me; (b) (PhO)₂PON₃, Et₃N, C₅H₉N; (c) I₂, THF, H₂O (70%); (d) CH₂CHCH₂SnBu₃, AIBN, Benzène; (e) p-MeOHC₆H₄NHMgBr; (f) Ac₂O, DMAP, Pyridine (62%); (g) OsO₄, NaIO₄; (h) NaBH₃CN, TFA (65%)

Schéma 48

Dans une approche visant la synthèse énantiosélective du bicyclic CD, le groupe de S. Clark³⁷ a développé une stratégie basée sur un réarrangement sigmatropique. Cette synthèse débute avec le (*S*)-prolinol **202** qui est transformé en vinyl pyrrolidine **205** en trois étapes. Le clivage de la fonction uréthane par l'hydrazine est suivi de la *N*-alkylation par la bromodiazocétone. L'addition d'acétylacétate de cuivre à **206**, fournit le composé **208** qui résulte du réarrangement de l'ylure d'ammonium intermédiaire **207**. La réduction subséquente de la fonction carbonyle par le L-selectride® fournit enfin l'alcool **209** optiquement pur (Schéma 49).

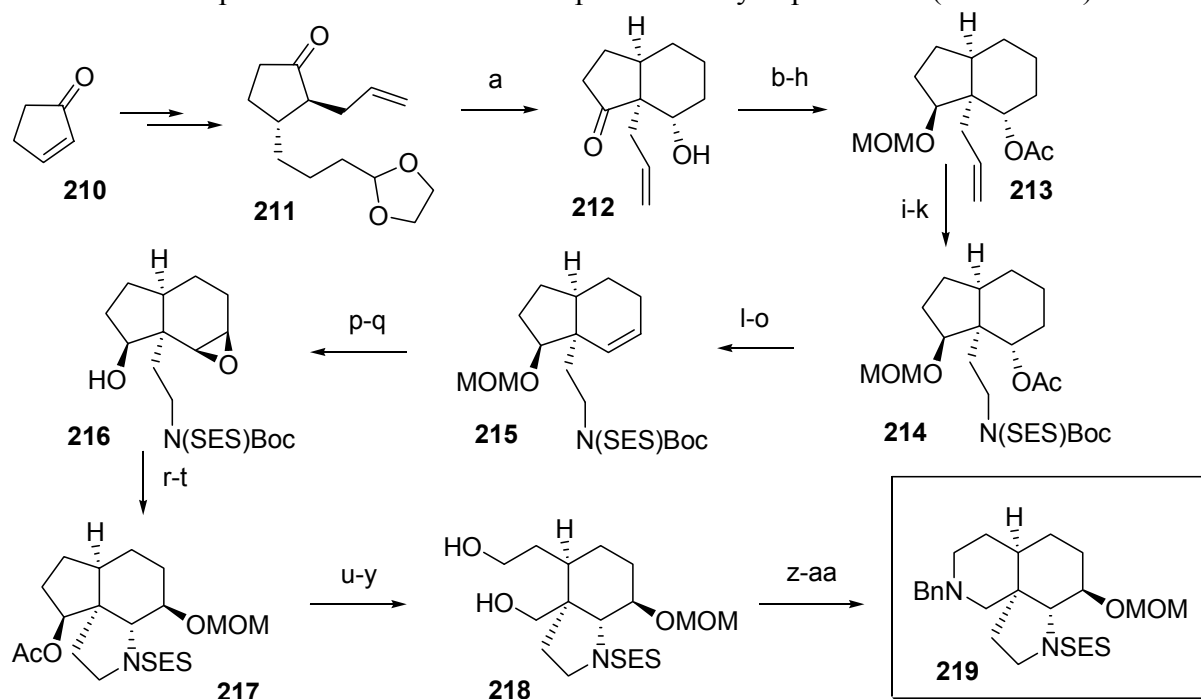


(a) EtOCOC₂H₅, NaOH (88%); (b) SO₃-Pyridine, Et₃N, DMSO (81%); (c) Ph₃PCH₂, DMSO (78%); (d) NH₂NH₂, KOH, HO(CH₂)₂OH; (Br(CH₂)₂COCHNH₂, Et₃N, EtOAc (55%); Cu(acac)₂, Benzène (56%); L-selectride, THF (75%).

Schéma 49

³⁷ Clark, J. S.; Hodgson, P.B. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2519.

Le groupe de S. Yamamura³⁸ a développé une synthèse particulièrement longue et linéaire du noyau tricycle ABC. Malgré tout, l'approche utilisée est très originale. Pour débiter, la cyclopenténone **210** a été dialkylée séquentiellement, par addition de Michaël et alkylation de l'énolate intermédiaire conduisant à la cétone **211**. Une condensation aldol donne accès au bicyclo-cétol **212**. L'acétylation, la réduction de la fonction carbonyle et la protection de l'alcool résultant est suivie d'une séquence en 3 étapes pour donner le produit **213**. Le bras allylique est clivé de manière oxydative et l'aldéhyde ainsi généré est réduit en alcool primaire. Une réaction de Mitsunobu permet l'introduction de l'azote **214**. La saponification de l'acétate est suivie de la méthylation de l'alcool. Le méthylate résultant est éliminé en milieu basique. L'époxydation, dirigée par l'alcool secondaire, fournit l'époxyde **216**. La fermeture spontanée du cycle à 5 chaînons est précédée de l'acétylation de l'alcool secondaire et de l'hydrolyse de la fonction *N*-Boc. La protection de l'alcool résultant de l'ouverture de l'époxyde donne le produit **217**. La saponification de l'acétate suivie de la méthylation et l'élimination de ce dernier, conduit à l'oléfine correspondante. Le clivage oxydatif fournit un dialdéhyde qui est directement réduit par NaBH₄ en **218**. Dans la séquence finale, le diméthylate, formé à partir de **218** est traité avec la benzylamine et conduit au tricycle ABC désiré **219**. Les étapes sont au nombre de 29 à partir de la cyclopenténone (Schéma 50).

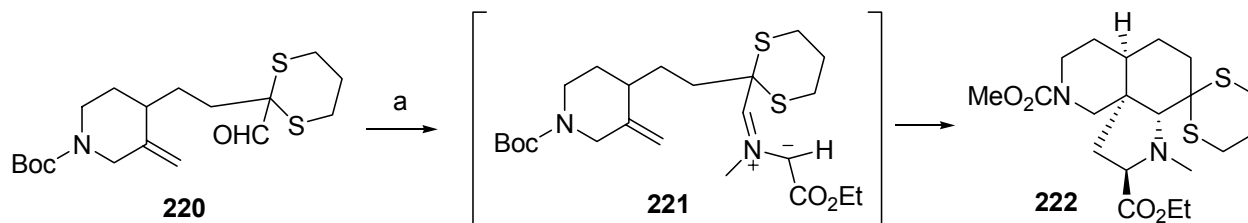


(a) MeCOMe, HCl (2N) (78%); (b) Ac₂O, Et₃N, DMAP, DCM; (c) NaBH₄; (d) MOMCl, Base de Hünig, DCM; (e) LiOH, H₂O; MeOH; (f) Oxydation de Swern; (g) NaBH₄; (h) Ac₂O, Et₃N, DMAP, DCM; (i) OsO₄, NMO, NaIO₄, THF; (j) NaBH₄; (k) SESNHBoc, Ph₃P, DEAD, THF; (l) LiOH, H₂O; MeOH (94%); (m) Boc₂O, Et₃N, DCM (96%); (n) MsCl, Et₃N, DCM; (o) DBU, Toluène (85%); (p) TsOH, MeOH; (q) VO(acac)₂, TBHP, Toluène (62%); (r) Ac₂O, Et₃N, DMAP, DCM; (s) MgCl₂, MeCN; (t) MOMCl, Base de Hünig, DCM (69%); (u) LiOH, H₂O; MeOH; (v) MsCl, Et₃N, DCM; (w) DBU, Toluène (57%); (x) O₃, DCM puis Me₂S; (y) NaBH₄ (67%); (z) MsCl, Et₃N, DCM; (aa) BnNH₂, KF, DMF (87%).

Schéma 50

³⁸ Li, S.; Ohba, S.; Kosemura, S.; Yamamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7365. Li, S.; Ohba, S.; Kosemura, S.; Yamamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2601. Li, S.; Ohba, S.; Kosemura, S.; Yamamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2597. Li, S.; Ohba, S.; Kosemura, S.; Yamamura, S. *Tetrahedron* **1998**, 54, 6661.

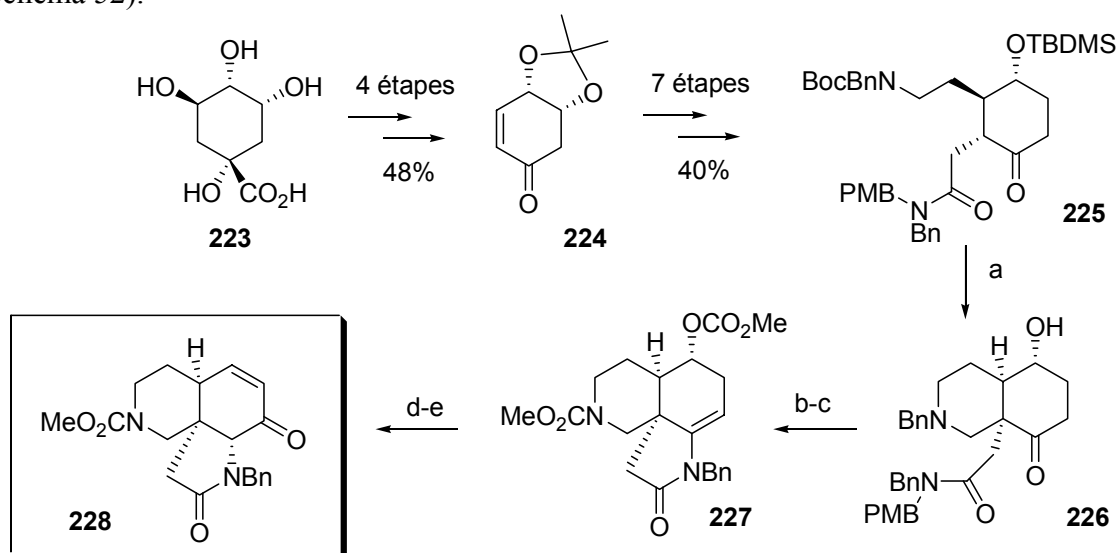
Récemment et à l'instar de S. Clark, I. Coldham³⁹ a décrit l'utilisation d'un ylure d'azométhine pour la construction du tricycle ABC. L'étape clé, dans ce cas, est une cycloaddition [3+2] intramoléculaire de l'ylure **221**, produit au départ du dithiane **220**. Seul **222**, l'isomère possédant la jonction de cycle *cis* est isolé (Schéma 51).



(a) MeNHCH₂CO₂Et.HCl, Base de Hünig, Toluène (45%)

Schéma 51

Enfin, L. Overman⁴⁰ a publié une synthèse énantiosélective du tricycle ABC. Cette stratégie fait appel au pool chiral. En l'occurrence, l'acide quinique **223** a été utilisé comme produit de départ et est transformé en l'énone **224** correspondante en 4 étapes, comme décrit auparavant par B. Trost et Danishefsky. Le précurseur **225**, nécessaire pour la construction du noyau décaline, est formée en 7 étapes avec un excellent rendement global. Intervient alors l'étape clé de la stratégie qui implique une cyclisation de Mannich intramoléculaire. Le troisième cycle est assemblé par formation de l'énamine **227**, par déshydro-condensation intramoléculaire. L'énone **228** est produite par oxydation puis traitement en milieu acide (Schéma 52).



(a) HCHO, H₂O, HCO₂H, K₂CO₃, MeOH (75%); (b) ClCO₂Me, Benzène; (c) CAN, H₂O, MeOH, CSA, CHCl₃ (82%); (d) MMP, MeOH; (e) CSA, CHCl₃ (59%).

Schéma 52

³⁹ Coldham, I.; Coles, S.; Crapnel, K.; Fernandez, J.; Haxel, T. *Chem. Comm.* **1999**, 1757.

⁴⁰ Kamenecka, T.M.; Overman, L. E. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4279.