

Etude de la macrocyclisation

X. ETUDE DE LA MACROCYCLISATION.

Comme nous l'avons vu précédemment dans le chapitre consacré aux synthèses totales de la manzamine A, l'étape de macrocyclisation a toujours été la plus difficile à mettre en œuvre. Dans notre cas et de par la versatilité de notre méthode de polycyclisation anionique, plusieurs alternatives nous ont été offertes. Ces dernières ont été rassemblées dans le schéma 92.

X.1. PREMIÈRE APPROCHE: *N*-ALKYLATION

Nous envisageons la synthèse du précurseur **609** qui, après déprotection de la fonction amine, devrait pouvoir cycliser de manière intramoléculaire. Notons que cette alternative a déjà été employée par J. Winkler lors de sa synthèse totale de la manzamine A **1**. Il nous semblait donc qu'il s'agissait là d'une méthode de choix pour notre première approche.

Pour avoir accès au tétracycle **609**, précurseur de la macrocyclisation, nous devons d'abord synthétiser le phosphonate **437**. La gramine **610** doit, quant à elle, posséder un groupement protecteur suffisamment labile que pour pouvoir être déprotégé efficacement en temps utile (Schéma 188).

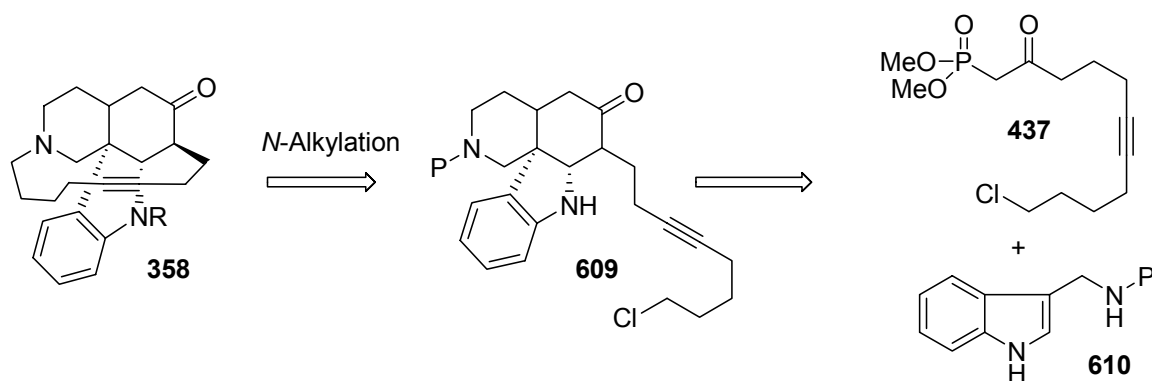
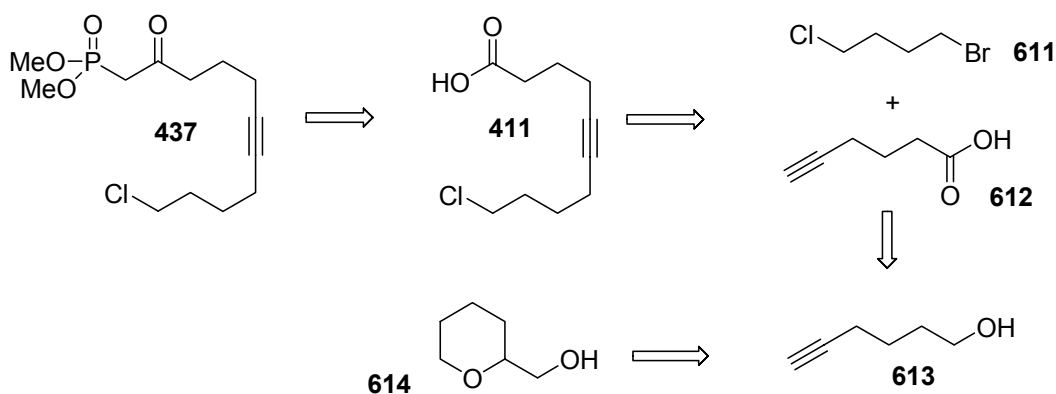


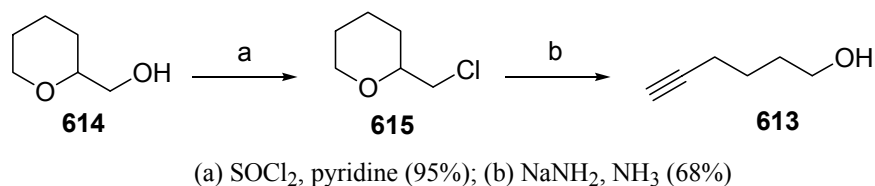
Schéma 188

X.1.1. Synthèse du phosphonate acétylénique **437**.

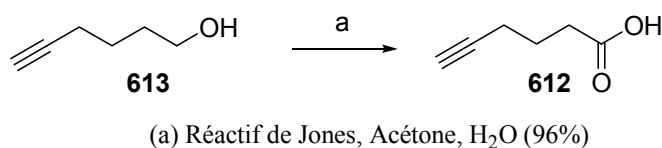
Nous avons basé la synthèse du phosphonate **437** sur la méthode décrite précédemment qui requiert l'utilisation des amides de Weinreb, elles-mêmes dérivant des acides correspondants. L'acide **411** nécessaire à notre synthèse proviendrait de l'alkylation régiosélective de l'alcyne **612** par l'alkane dihalogéné **611**. La régiosélectivité devrait être contrôlée s'il existe une différenciation suffisante entre les deux halogènes terminaux. Nous pensons que l'utilisation de 1,4-bromochlorobutane pourrait convenir dans ce cas. L'acide 6-hexynoïque **612** pourrait être obtenu par oxydation de l'alcool **613** commercial. Cependant, ce dernier étant relativement onéreux, nous pouvons l'obtenir en grande quantité à partir du tétrahydropyran-2-méthanol **614**, bon marché (Schéma 189).



Nous avons donc débuté cette approche par la synthèse de l'hexyn-6-ol⁹⁵ **613**. La chloration du tétrahydropyran-2-méthanol **614** par le chlorure de thionyle, fournit le chlorure **615** correspondant avec 95% de rendement. Le traitement de ce dernier par un excès d'amidure de sodium dans l'ammoniac liquide donne l'alcool **613** désiré par élimination du chlorure et ouverture du cycle pyranique. Ces deux réactions sont faciles à mettre en œuvre et ce, sur des quantités appréciables (Schéma 190).



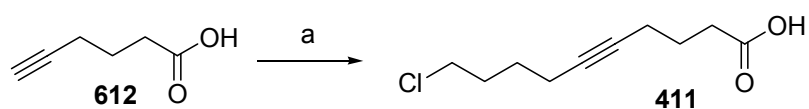
L'oxydation de Jones⁹⁶ de l'alcool primaire **613** en acide carboxylique **612** s'effectue avec un rendement quasi quantitatif. Aucune dégradation n'est observée malgré le milieu fort acide que requiert cette réaction (Schéma 191).



L'alkylation régiosélective de l'anion acétylénure dérivé de **612** par le 1,4 bromochlorobutane **611** nous donne le produit **411** désiré avec 79% de rendement. L'anion de l'acétylène a été formé en utilisant un excès d'amidure de sodium dans l'ammoniac liquide. Comme nous le pensions, seul le bromure réagit pour fournir le chlorure **411** (Schéma 192).

⁹⁵ Tufariello, J.J.; Trybulski, E.J. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 3379.

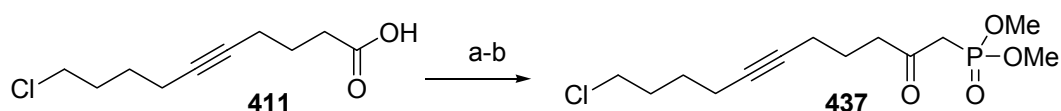
⁹⁶ Brown, H.C.; Garg, C.P.; Liu, K-T. *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 387.



(a) NaNH_2 (4 équ), NH_3 (b) $\text{Cl}(\text{CH}_2)_4\text{Br}$ **611** puis HCl (79%)

Schéma 192

Comme déjà décrit précédemment dans le chapitre consacré aux phosphonates, nous avons synthétisé l'amide de Weinreb à partir de l'acide **411**. Par la suite, cet amide de Weinreb a subi l'addition de l'anion du diméthyl méthyl phosphonate à -78°C . Le phosphonate **437** désiré est obtenu avec un excellent rendement (Schéma 193).



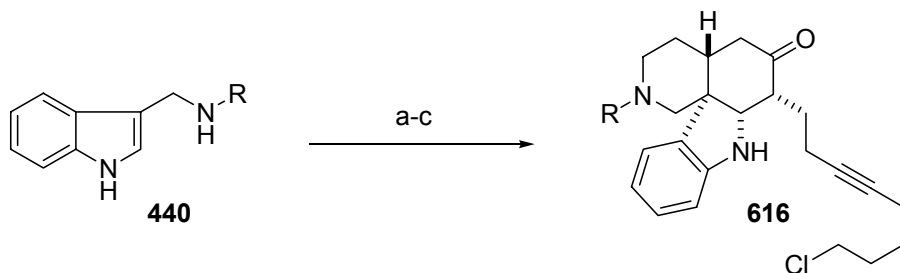
(a) CDI , DCM puis MeOMeNH.HCl , Et_3N (70%); (b) $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{Li}$, THF , -78°C (81%)

Schéma 193

Notre méthode est certes linéaire, mais le rendement global à partir du dihydropyrane-2-méthanol **614** est raisonnable au vu du nombre d'étapes. En effet, 6 étapes linéaires sont nécessaires pour un rendement global de 28%. Le phosphonate **437** est dès lors accessible en grande quantité.

X.1.2. Synthèse du tétracycle.

Les tétracycles **616** possédant un groupement allyle ou *para*-méthoxybenzyle sur l'amine dérivée de la gramine ont été synthétisés par condensation et réduction. Le *tert*-butanolate de potassium a été utilisé pour effectuer la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons et la polycyclisation anionique. Les adduits **616** sont obtenus avec de bons rendements (Schéma 194).



(a) Acroléine, DBUcat , THF , 0°C (b) phosphonate **437**, $t\text{BuOK}$ (1 équ), THF (c) $t\text{BuOK}$ (0,25 équ)

$\text{R} = \text{PMB}$ (71%)
 $\text{R} = \text{Allyl}$ (54%)

Schéma 194

Malheureusement, toutes nos tentatives de déprotection des groupes PMB et allyles, sur les deux tétracycles synthétisés, se sont soldées par un échec (Schéma 195).

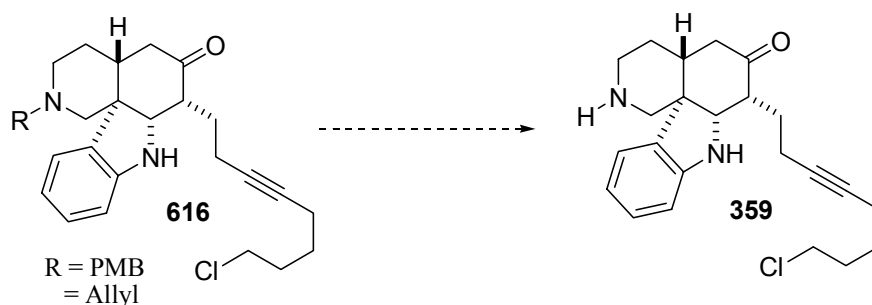
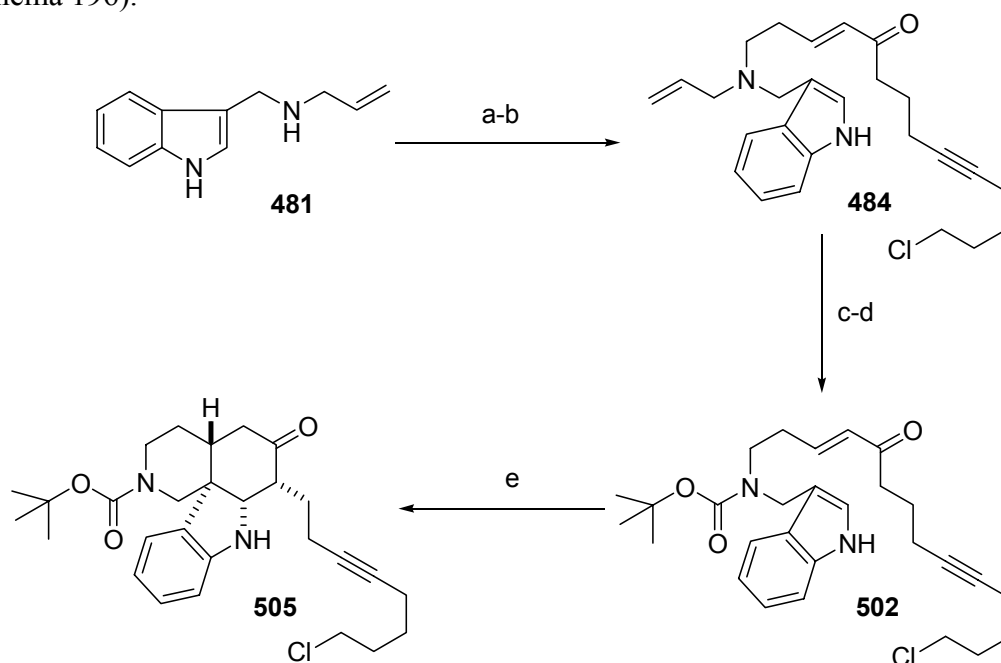


Schéma 195

Par la suite, nous nous sommes tourné vers la méthodologie utilisant l'hydroxyde de césium qui nous permet d'isoler l'énone **484** intermédiaire. Cette dernière, nous le savons, peut être déprotégée aisément et l'amine secondaire est transformée en carbamate. Par cette voie, nous isolons le tétracycle **505** possédant cette fois une fonction *N*-Boc avec de bons rendements (Schéma 196).



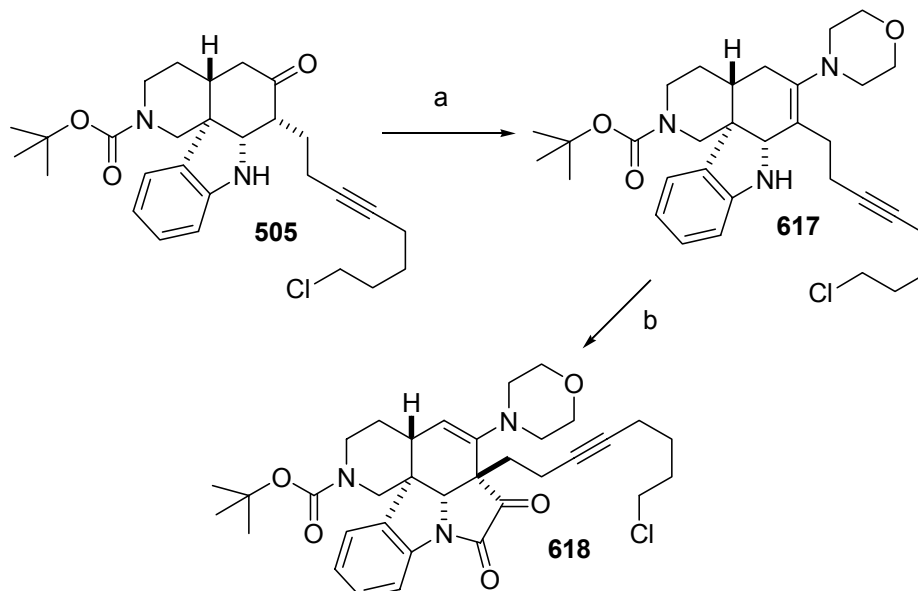
(a) Acroléine, DBUcat, THF, 0°C (b) phosphonate **437**, CsOH.H₂O (1 éq) (63,5%)
 (c) Pd(OAc)₂ (0,1 éq), PPh₃ (0,4 éq), Acide barbiturique (2,5 éq), DCM (d) Boc₂O, Et₃N, DCM (22%)
 (e) CsOH.H₂O, THF, H₂O (64%)

Schéma 196

X.1.3. Inversion de la stéréochimie.

Nous n'avons pas tenté directement la macrocyclisation sur le dérivé **505** car, la chaîne substituant la cétone se positionne en α . Cette stéréochimie rend difficile, voire impossible, la macrocyclisation. C'est pourquoi, nous avons décidé d'inverser la stéréochimie de cette chaîne acétylénique en synthétisant l'énamine tétrasubstituée **617** correspondante puis en la faisant réagir avec un équivalent de chlorure d'oxalyle pour fournir l'énamine trisubstituée **618** dans laquelle la chaîne carbonée devrait être dirigée vers la face β de la molécule.

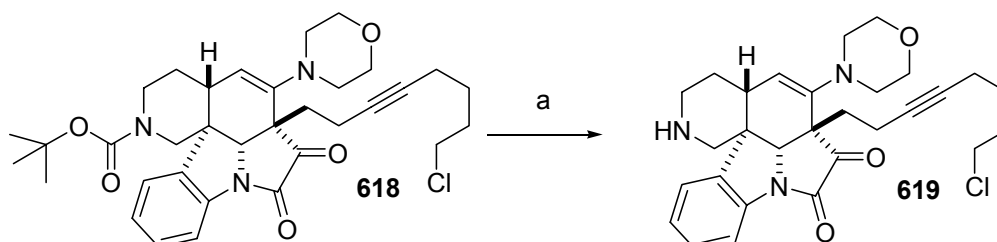
Nous avons donc fait réagir notre cétone avec 2 équivalents de TiCl_4 et 8 équivalents de morpholine, dans le benzène, et avons obtenu avec un bon rendement l'énamine tétrasubstituée **617**. Cette énamine a ensuite réagi avec un équivalent de chlorure d'oxalyle et a fourni la dione **618** correspondante avec une excellente diastéréosélectivité (Schéma 197).



(a) Morpholine (8 éq), TiCl_4 (2 éq), benzène (64%); (b) Chlorure d'oxalyle (1 éq), Et_3N (2 éq), THF (82%)

Schéma 197

Nous avons à présent un intermédiaire possédant une stéréochimie adéquate en vue de macrocycliser. Nous avons donc hydrolysé le groupement protecteur en milieu acide non-aqueux, de manière à obtenir l'amine secondaire **619**, sans hydrolyser l'énamine qui pourrait encore nous être utile dans le futur. L'utilisation d'acide trifluoroacétique dans le DCM conduit rapidement à l'intermédiaire **619** que nous désirions avec un excellent rendement (Schéma 198).



(a) TFA (5 éq), DCM (70%)

Schéma 198

X.1.4. Macrocyclisation.

Ayant obtenu **619**, nous sommes à présent prêts à tester la macrocyclisation. Il est à noter que ces réactions intramoléculaires sont entropiquement défavorables et que pour éviter une polymérisation de notre produit de départ, nous devons effectuer la réaction en milieu très

dilué. Comme il peut être constaté dans le schéma 199, nous avons initialement décidé de convertir le chlorure en iodure selon les conditions de Finkelstein. Dans l'acétone à reflux, en présence de 2 équivalents de NaI, aucune réaction n'est observée. La raison pourrait être le faible point d'ébullition de l'acétone. Nous avons donc effectué la réaction dans la DMF avec 5 équivalents de base de Hünig et 2 équivalents de NaI. Encore une fois, aucune réaction n'est observée, et ce même au reflux de la DMF. La déprotonation de **619** par le NaH conduit par contre rapidement à une dégradation complète du produit de départ. Jamais nous n'avons observé le produit de macrocyclisation dans notre brut réactionnel (Schéma 199).

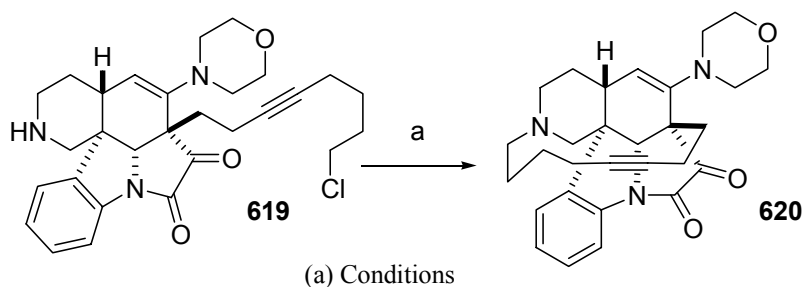


Schéma 199

Tableau 12

Entrée	Conditions	Rdt	Remarque
1	NaI (2 éq), Acétone, Reflux	0%	Pas de réaction
2	NaI (2 éq), DIEA (5 éq), DMF, Reflux	0%	Pas de réaction
3	NaH (1 éq), THF, 0°C puis reflux	0%	Dégradation

Au vu de ces résultats, nous avons modifié notre approche en nous tournant vers la C-alkylation.

X.2. SECONDE APPROCHE: C-ALKYLATION.

Cette approche a été principalement étudiée par Nicolas Heureux lors de son mémoire de licence. L'objectif consistait en la synthèse du tétracycle **621**, possédant la chaîne acétylénique sur l'atome d'azote et refermer le macrocycle par alkylation en α de la cétone. Cette méthode nous permettrait dès lors de ne pas devoir utiliser de groupes protecteurs pour l'amine isoquinoléique et donc, de diminuer le nombre d'étapes (Schéma 200).

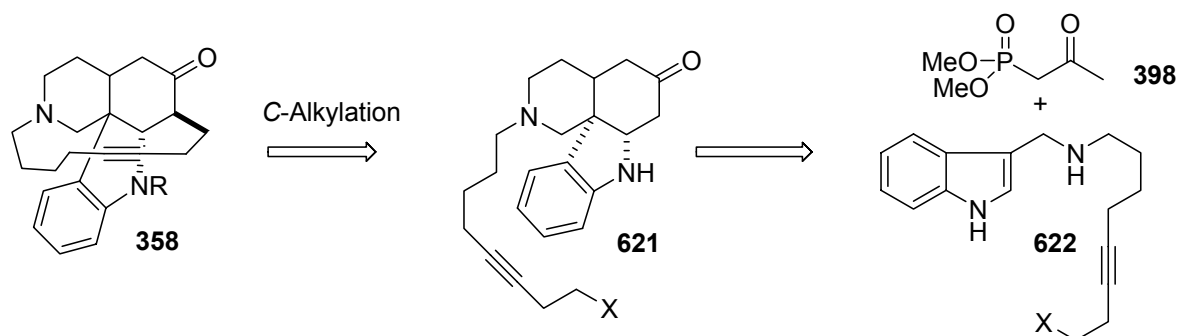


Schéma 200

X.2.1. Synthèse de la gramine **622**.

La gramine **622** est un intermédiaire crucial dans cette approche. D'un point de vue rétrosynthétique, elle pourrait provenir de l'amine primaire **623** portant en bout de chaîne une fonction alcool. Cette dernière pourrait ultérieurement être convertie en un bon groupe partant comme un tosylate, un triflate ou un halogénure. Cette amine pourrait être obtenue à partir du chlorure par une simple réaction de Gabriel. Le chlorure proviendrait alors d'une simple alkylation de l'anion de l'acétylène **624** par le dérivé du butane **611** comme G. Solberghe l'avait déjà montré durant son travail de doctorat (Schéma 201).

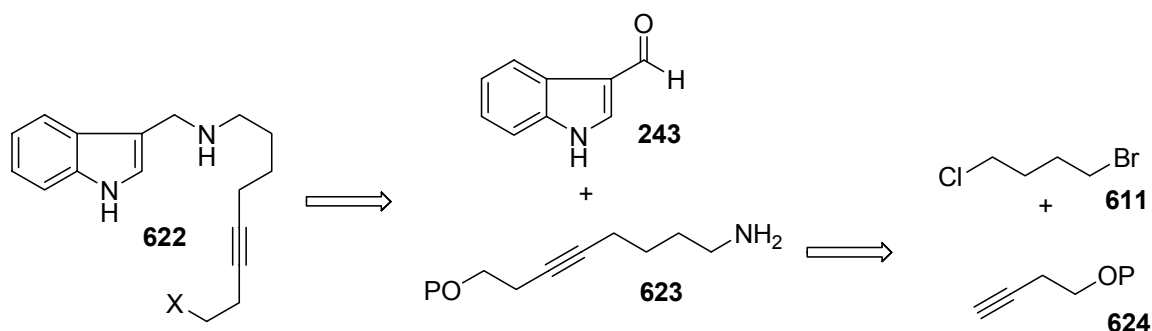


Schéma 201

Pour des raisons pratiques, nous avons choisi un groupement *tert*-butyl(diméthyl)silyle comme groupe protecteur de la fonction alcool. Ce dernier, résistant aux conditions basiques de notre polycyclisation anionique, nous semblait être un bon choix. Il fut introduit en début de synthèse sur l'alcool homopropargylique **625**. Cette protection s'effectue de manière quantitative dans le DCM, avec TBSCl, en présence d'imidazole (Schéma 202)

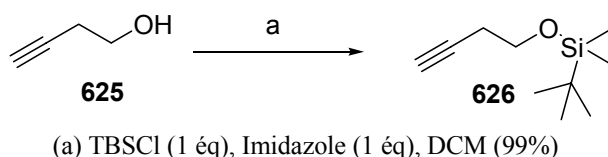
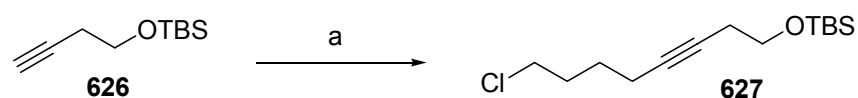


Schéma 202

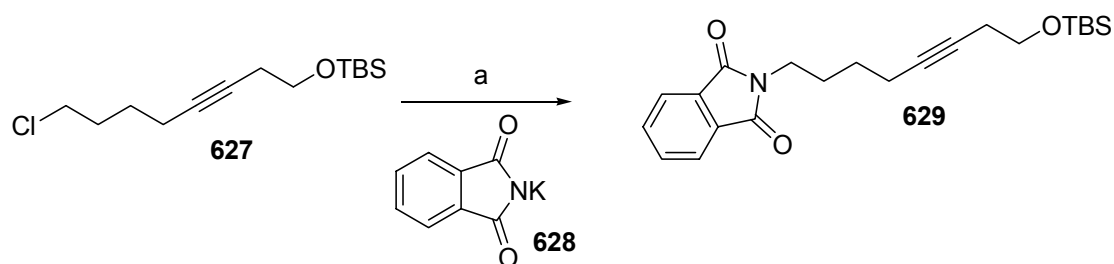
Nous fûmes par la suite heureux d'observer que le groupement *tert*-butyl(diméthyl)silyle supportait bien les conditions drastiques que nécessitait l'alkylation régiosélective de l'acétylénure **626** par le 1,4-bromo-chlorobutane **611**. En effet, l'utilisation d'un excès d'amidure de sodium dans l'ammoniac conduit rapidement et efficacement à l'acétylène **627**, possédant d'un côté l'alcool homo-propargylique protégé et de l'autre la chaîne alkyle terminée par l'atome de chlore (Schéma 203).



(a) NaNH₂ (1,5 éq), NH₃ puis Cl(CH₂)₄Br (1 éq) (87%)

Schéma 203

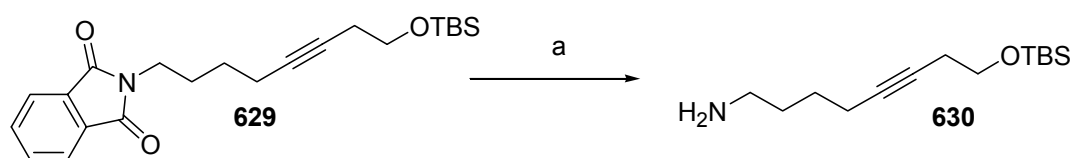
L'introduction de la fonction aminée fut effectuée par une réaction de Gabriel. La substitution du chlorure de **627** par le phthalimide de potassium **628** fut réalisée dans le DMSO, à reflux, en présence de NaI. Le composé **629** a été isolé avec 86% de rendement (Schéma 204).



(a) **628**, NaI (1 éq), DMSO, reflux (86%)

Schéma 204

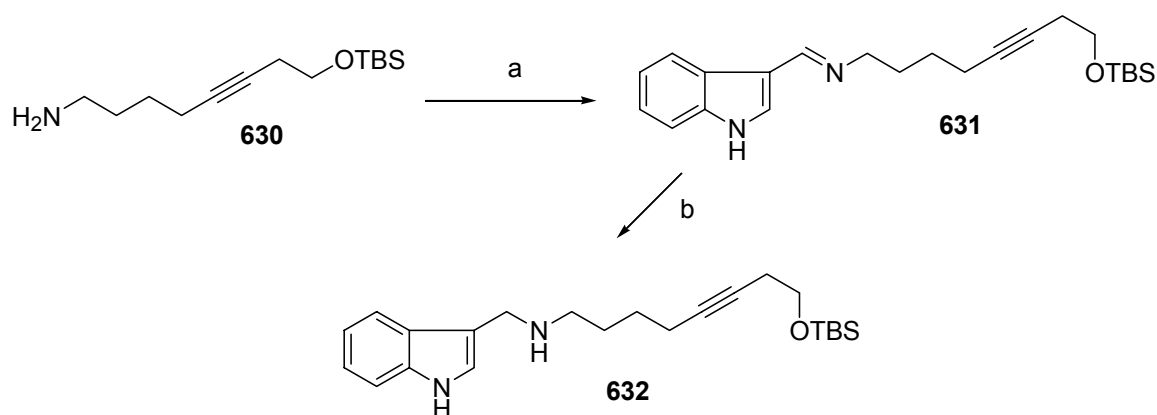
L'hydrazinolyse de **629** dans l'éthanol à reflux, fournit l'amine primaire **630** avec un rendement quantitatif et une bonne pureté (Schéma 205).



(a) N₂H₄.H₂O (3 éq), EtOH (99%)

Schéma 205

Afin de générer la gramine **632** requise, l'amine **630** a, dans un premier temps, été condensée avec l'indole carboxaldéhyde, dans le benzène, à reflux, de manière à former l'imine **631** avec 90% de rendement. Dans une seconde étape, cette imine fut réduite dans l'éthanol, par du NaBH₄, pour former la gramine **632** de manière quantitative (Schéma 206).

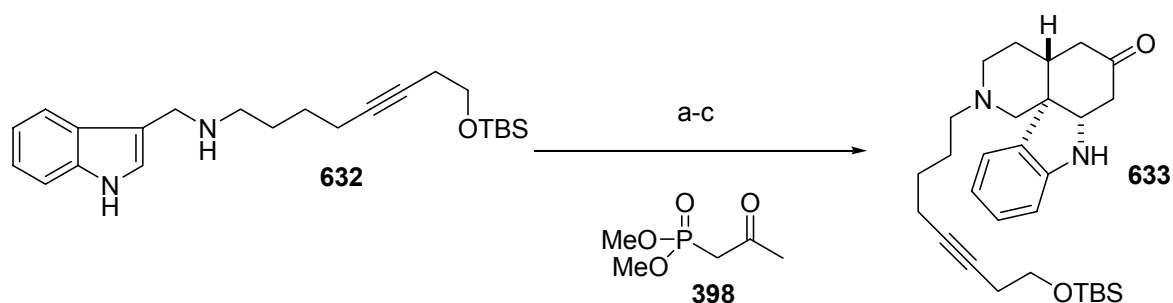


(a) Indole carboxaldéhyde, Benzène, reflux, Dean-Stark (90%); (b) NaBH₄ (1,5 éq), EtOH (99%)

Schéma 206

X.2.2. Synthèse du tétracycle.

Conformément à la procédure déjà mise au point, l'acroléine a été additionnée à la gramine **632** pour former le β -aminoaldéhyde correspondant. Ce dernier a été mis en présence de l'anion du phosphonate **398**, avant de rajouter 1 équivalent de *t*BuOK. Malheureusement, nous avons observé que le tétracycle **633** ne se formait pas. Soucieux de comprendre ce phénomène, nous avons dû rajouter un second équivalent de base pour obtenir le tétracycle désiré avec un rendement modeste de 38%. Pour une raison encore inconnue, deux équivalents de base sont nécessaires dans ce cas pour que la polycyclisation anionique ait lieu (Schéma 207).



(a) Acroléine, DBUcat, THF, 0°C (b) phosphonate **398**, *t*BuOK (1 éq), THF (c) *t*BuOK (2 éq), THF (38%)

Schéma 207

X.2.3. Etudes en vue de la macrocyclisation.

Afin de pouvoir macrocycliser de manière régiosélective, il est impératif de pouvoir former sélectivement un des deux énolates de la fonction cétone. Avant de tester l'adduit **633**, nous avons décidé d'initier quelques études modèles sur le substrat simplifié **466**.

Dans un premier temps, nous avons tenté de former les énolates **634** et **635** par addition de deux équivalents de LDA à -78°C. L'addition de TMSCl ne fournit que des produits de dégradation ainsi qu'une quantité non négligeable de produit de départ (Schéma 208).

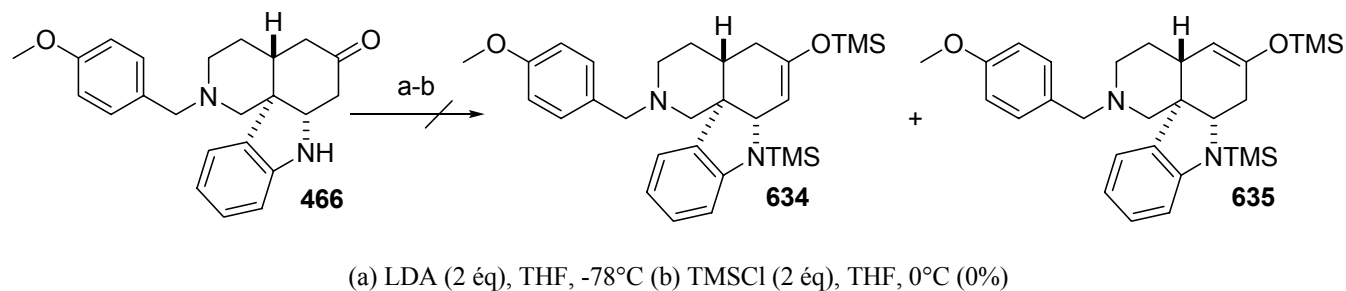


Schéma 208

Nous avons dès lors tenté de former les énamines **636** et **637** correspondantes *via* la méthode déjà utilisée précédemment. Malheureusement, l'addition de 2 équivalents de TiCl_4 et 8 équivalents de morpholine dans le benzène à reflux ne conduit à aucune réaction. Le substrat de départ est récupéré intégralement (Schéma 209).

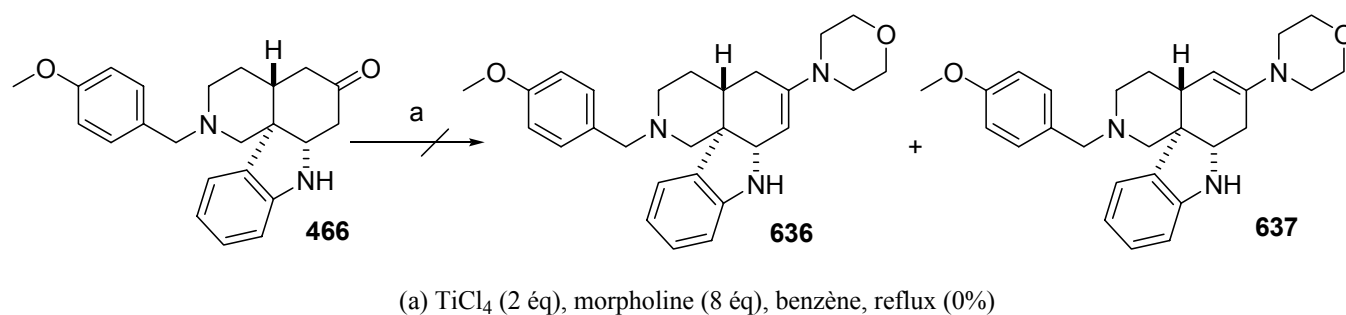


Schéma 209

Faute de ne pouvoir former l'énolate ou un analogue de celui-ci, nous n'avons pas pu tester la macrocyclisation. Il n'empêche que nous pouvons synthétiser le tétracycle **633** portant la chaîne acétylénique avec un bon rendement global. Ceci confirme malgré tout la versatilité de notre méthode. Il nous resterait par la suite à déprotéger la fonction alcool et à la transformer en un bon groupe partant (Schéma 210).

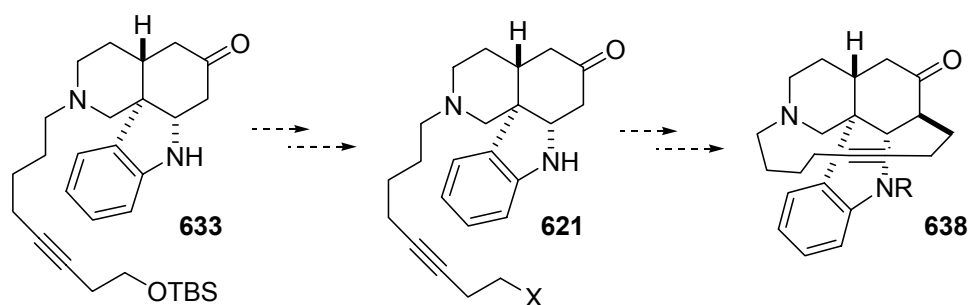


Schéma 210

X.3. TROISIÈME APPROCHE: MÉTATHÈSE D'OLÉFINES.

A l'instar de S. Martin au cours de sa synthèse totale de la manzamine A **1**, la métathèse cyclisante d'oléfines nous semblait être une méthode de choix pour la formation du pentacycle **639** contenant la macrocycle à treize chaînons⁹⁷. Le rapport *cis/trans* de la double liaison obtenue ne nous paraissait pas un être un problème majeur dans un premier temps. L'objectif initial était de voir si la macrocyclisation pouvait se faire.

Afin d'atteindre cet objectif, nous avons imaginé le schéma rétrosynthétique suivant: le précurseur de la métathèse serait le tétracycle **478**, possédant les deux oléfines terminales. Ce dernier proviendrait de la gramine **640** et du phosphonate **434**. La gramine **640**, suivant notre méthodologie, proviendrait de l'amine primaire **642** accessible à partir du 6-bromohexène **643** par une réaction de Gabriel. Le phosphonate **434**, quant à lui, serait issu de l'acide **409** provenant de l'hexèn-6-ol **641** (Schéma 211).

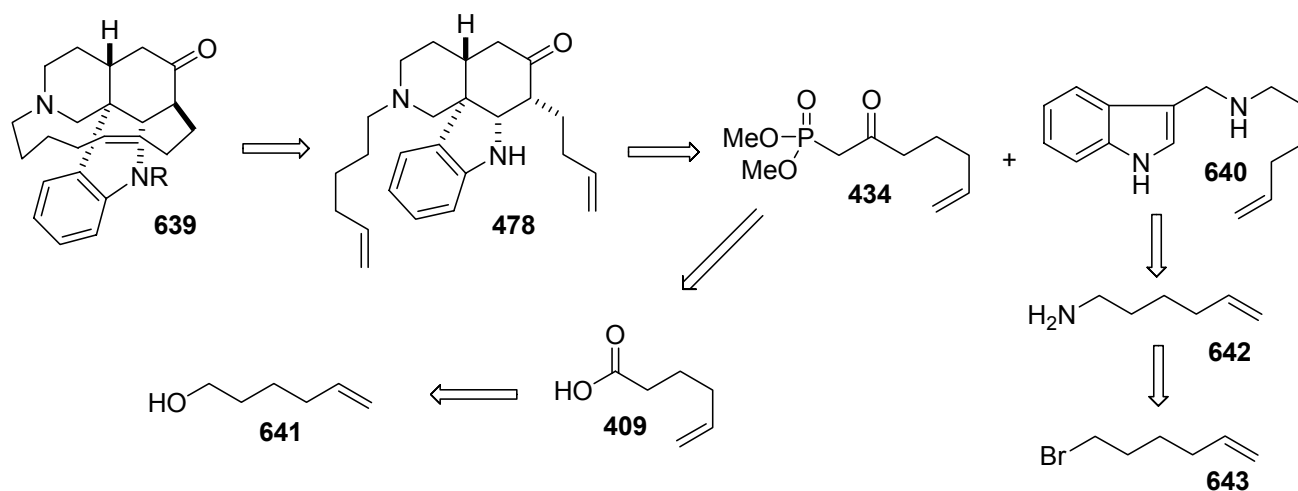


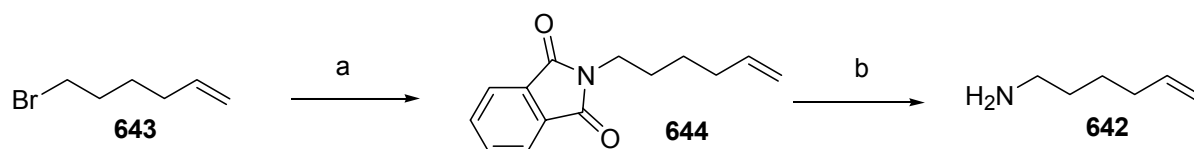
Schéma 211

X.3.1. Synthèse de la gramine.

La 6-hexènamine **642** a été synthétisée à partir du 6-bromohexène **643** par la réaction de Gabriel⁹⁸ suivant une procédure déjà décrite au sein de notre laboratoire par Coralie Quinet durant son mémoire de seconde licence. La phthalimide **644** a donc été synthétisée par substitution du bromure **643** commercial avec le phthalimide de potassium **628** dans la DMF à reflux. Dans ce cas, l'utilisation de NaI n'est pas requise en raison de la réactivité suffisante du bromure. L'hydrazinolyse consécutive dans l'éthanol, à reflux, fournit l'amine primaire **642** désirée avec 47% de rendement (Schéma 212).

⁹⁷ Hérisson, J.L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1970**, 141; Fürstner, A.; Langemann, K. *J. Org. chem.* **1996**, 61, 3942; Fürstner, A.; Langemann, K. *Synthesis* **1997**, 792.

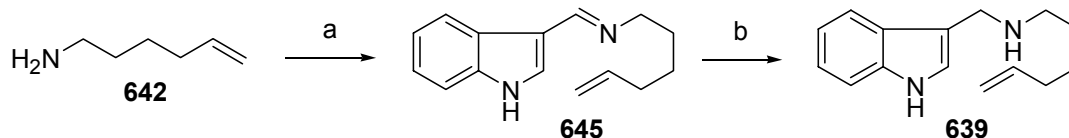
⁹⁸ Gibson, M.S.; Bradshaw, R.W. *Angew. Chem., Int. Ed., Engl.* **1968**, 12, 919; Landini, D.; Rolla, F. *Synthesis* **1976**, 389.



(a) **628**, DMF, reflux (99%); (b) $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, EtOH, reflux (47%)

Schéma 212

L'amine **642** est ensuite condensée avec l'indole carboxaldéhyde et l'imine **645** est obtenue avec un bon rendement. Cette imine est ensuite réduite par NaBH_4 dans l'éthanol. La gramine **639** est ainsi formée avec un excellent rendement global (Schéma 213).



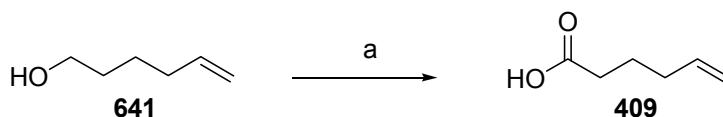
(a) indole carboxaldéhyde, benzène, reflux, Dean-Stark (99%); (b) NaBH_4 (1,5 équ), EtOH (92%)

Schéma 213

Cette gramine en notre possession, nous nous sommes alors attelé à la synthèse du phosphonate **434** requis.

X.3.2. Synthèse du phosphonate **434**.

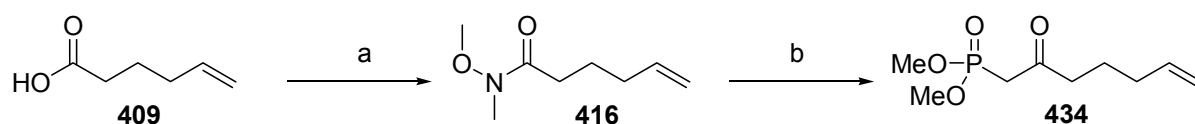
Le phosphonate **434** a été synthétisé, de manière efficace, à partir de l'hex-5-ol **641**. Ce dernier a, dans un premier temps, été oxydé en l'acide **409** correspondant par la méthode de Jones. Cette transformation s'effectue avec un rendement de 45% (Schéma 214).



(a) Réactif de Jones, Acétone, H_2O (45%)

Schéma 114

Notre méthode mise au point pour la synthèse des β -céto-phosphonates a, de nouveau, été utilisée dans ce cas. En effet, l'amide de Weinreb **416** est facilement obtenue par activation de la fonction acide de **409** par le CDI suivie addition de l'amine de Weinreb. L'amide **416** est isolé avec un rendement de 97%. L'addition de l'anion du diméthyl méthyl phosphonate nous permet d'obtenir le β -céto-phosphonate **434** avec 79% de rendement (Schéma 215).

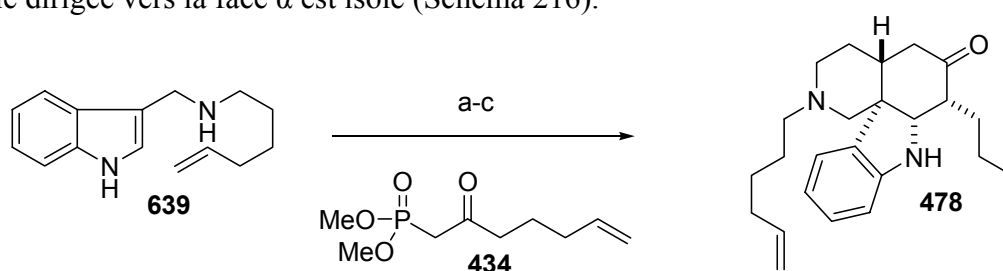


(a) CDI, DCM puis MeOMeNH.HCl, Et₃N (97%); (b) (MeO)₂P(O)CH₂Li, THF, -78°C (79%)

Schéma 215

X.3.3. Synthèse du tétracycle.

Le tétracycle **478** a été synthétisé avec un bon rendement *via* la méthode utilisant l'hydroxyde de césium comme base. La réaction de Horner-Wadsworth-Emmons et notre cascade anionique en un pot. Le tétracycle a ainsi été obtenu avec un excellent rendement de 62% et une diastéréosélectivité parfaite. En effet, seul le diastéréoisomère possédant la chaîne butényle dirigée vers la face α est isolé (Schéma 216).

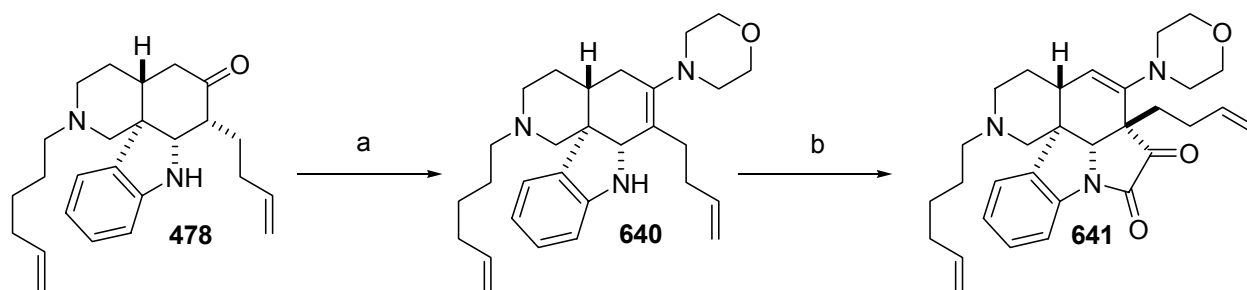


(a) Acroléine, DBUcat, THF, 0°C (b) phosphonate **434**, CsOH.H₂O, THF (c) CsOH.H₂O (1 éq), THF, H₂O (62%)

Schéma 216

X.3.4. Inversion de la stéréochimie.

Comme nous pouvons le constater, le tétracycle **478** possède une stéréochimie inadéquate pour pouvoir macrocycliser. Par analogie avec notre première approche de cyclisation intramoléculaire, nous avons dû inverser la stéréochimie de la chaîne possédant l'oléfine terminale. Pour ce faire, l'énamine tétrasubstituée **640** a été synthétisée avec un rendement de 54%. Enfin, l'addition de chlorure d'oxalyle fournit la dione **641**, possédant la chaîne correctement positionnée pour pouvoir effectuer la macrocyclisation (schéma 217).



(a) TiCl₄ (2 éq), morpholine (8 éq), Benzène (54%); (b) Chlorure d'oxalyle (1 éq), Et₃N, THF (48%)

Schéma 217

X.3.5. Métathèse cyclisante (RCM)

L'accès rapide et efficace au composé **641** nous a permis d'étudier la métathèse cyclisante. Bien évidemment, cette réaction doit se faire en milieu extrêmement dilué afin d'éviter les réactions secondaires de polymérisation intermoléculaire.

Les catalyseurs de Grubbs de première et seconde générations **112** et **643** ont été ajoutés en quantité catalytique à notre dérivé pentacyclique **641**. Dans les deux cas, après 24 heures à reflux dans le DCM avec une concentration de 0,001 mole/litre, nous observons une dégradation complète de notre substrat de départ. Un mélange de produits très polaires, non identifiables, accompagné par une grande proportion de sels de ruthénium est obtenu (Schéma 218).

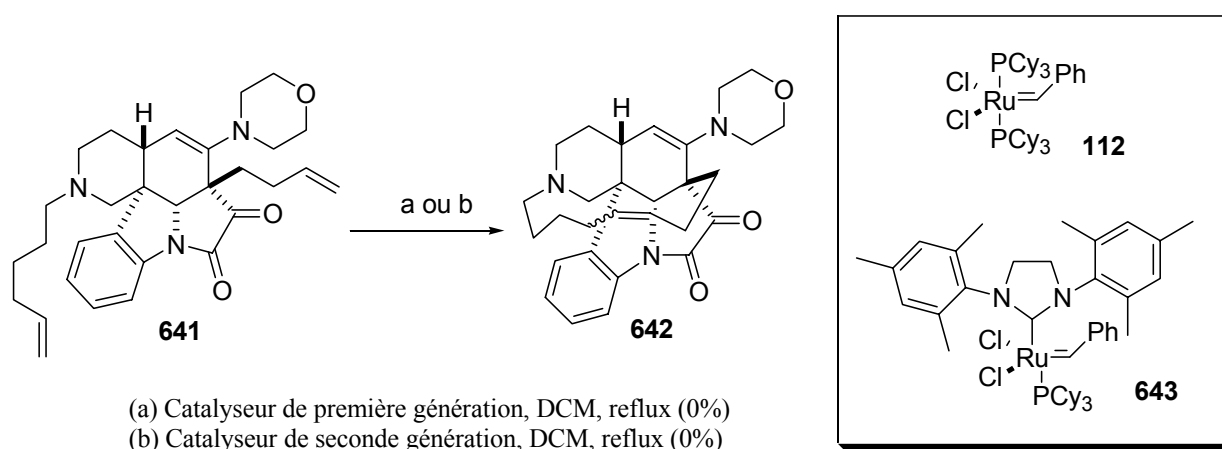


Schéma 218

Nous pensons que la double liaison de l'énamine, riche en électrons, était responsable de cette dégradation. Nous avons dès lors hydrolysé l'énamine en sa cétone **644** correspondante par traitement avec une solution aqueuse d' H_2SO_4 (1M) dans le THF. Cette étape se fait avec 52% de rendement (Schéma 219).

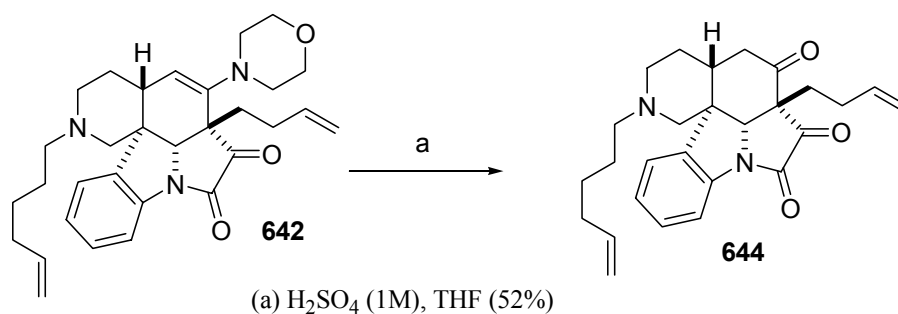


Schéma 219

Nous avons alors testé la macrocyclisation par métathèse cyclisante, à partir de la trione pentacyclique **644**, en présence des deux catalyseurs de Grubbs. A nouveau, quel que soit le catalyseur utilisé, seule la dégradation du produit de départ est observée (Schéma 220).

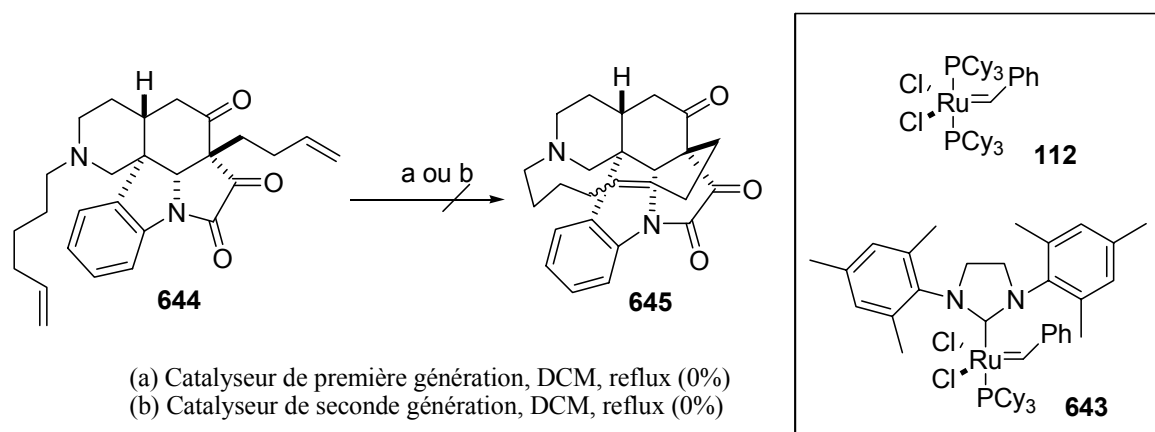


Schéma 220

Nous pensons que les sels de ruthénium peuvent être responsables de cette dégradation. De plus, il est décrit que les amines tertiaires ont le pouvoir de se coordonner fortement au ruthénium, ce qui a pour résultat de rendre la purification difficile.

A ce stade de notre recherche, nous n'avons pas poussé plus loin nos investigations sur la métathèse cyclisante d'oléfines. Beaucoup de choses restent malgré tout à tester. En effet, dans un premier temps, il pourrait être intéressant de travailler sur l'amide en lieu et place de l'amine tertiaire du noyau isoquinoléique. Cette modification aurait pour effet d'éviter la complexation très probable avec le catalyseur. D'autre part, l'utilisation de catalyseurs non commerciaux mais connus pour être plus réactifs, pourrait se révéler être efficaces.

X.4. QUATRIÈME APPROCHE: MÉTATHÈSE DE TRIPLES LIAISONS.

La métathèse de triple liaisons est un concept qui a été étudié depuis de nombreuses années⁹⁹ pour aboutir, il y a peu, par l'avènement de nouveaux catalyseurs tolérants vis-à-vis de nombreux groupes fonctionnels¹⁰⁰. En effet, A. Fürstner a décrit récemment la synthèse et l'utilisation de deux catalyseurs de métathèse de triples liaisons¹⁰¹. Cette approche connective permet, grâce à une réduction subséquente mais sélective de la triple liaison, de pallier la faible stéréosélectivité de la double liaison générée lors des métathèses d'oléfines. Il est à noter que le catalyseur **647** décrit par A. Fürstner n'est pas un métallo-carbyne et n'est donc pas l'espèce active dans le milieu réactionnel. Il a été démontré que ce dernier réagissait avec le dichlorométhane pour former *in-situ* le métallo-carbyne **648** (Schéma 221).

⁹⁹ Mol, J.C. *J. Mol. Catal.* **1982**, *15*, 35.

¹⁰⁰ Bencheikh, A.; Petit, M.; Mortreux, A.; Petit, F. *J. Mol. Cat.* **1982**, *15*, 93; Petit, M.; Mortreux, A.; Petit, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1385; Schrock, R.R. *Polyhedron* **1995**, *14*, 3177.

¹⁰¹ Fürstner, A.; Seidel, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1734; Fürstner, A.; Seidel, G. *J. Organometall. Chem.* **2000**, *606*, 75.

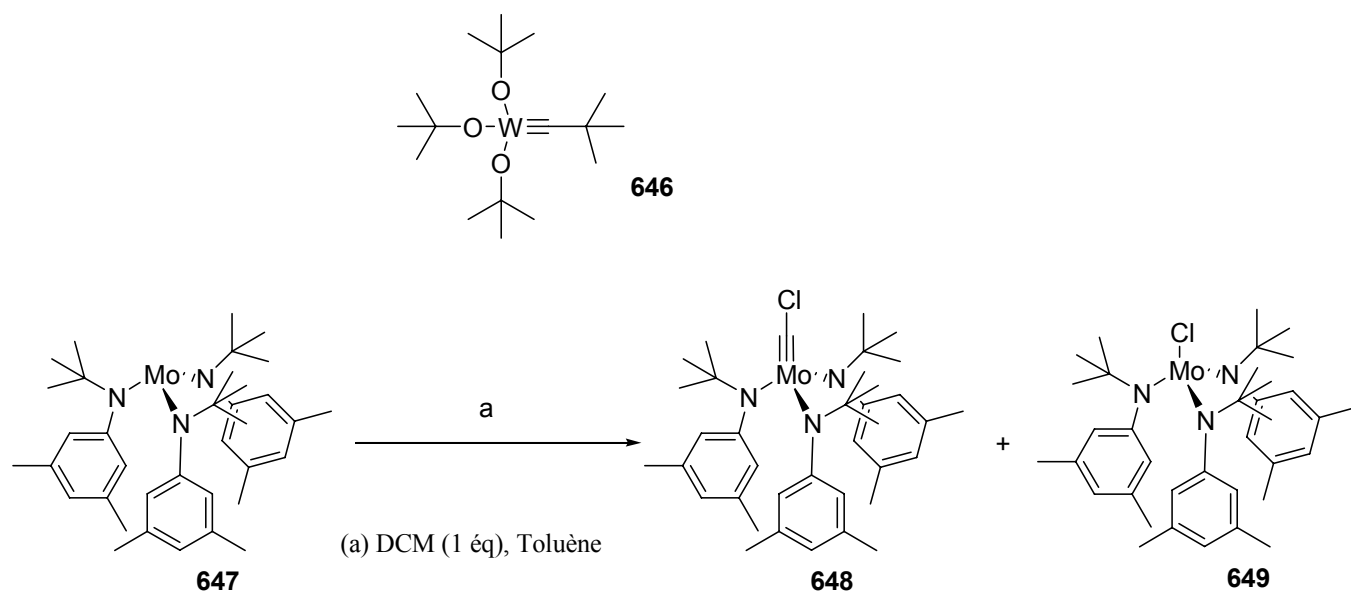


Schéma 221

Cette approche nous semblait digne d'intérêt car nous serions en mesure, après macrocyclisation, de contrôler la réduction de la triple liaison en l'oléfine *cis*. La préparation de cet alcène est un des points faibles de la synthèse de S. Martin qui produit, en fin de synthèse, un mélange inséparables des deux oléfines isomères.

Afin de tester cette approche, il est nécessaire de synthétiser le tétracycle **476**, comportant deux chaînes possédant des triple liaisons méthylées. Le noyau **476** sera issu de la polycyclisation anionique et proviendrait de la gramine **651** et du phosphonate **435**. De manière intéressante, tous deux dérivent du même alcool **613** dont la synthèse a déjà été décrite précédemment. Ceci démontre encore une fois la convergence de cette méthode et augmente encore l'attrait que nous avons pour cette méthode (Schéma 222).

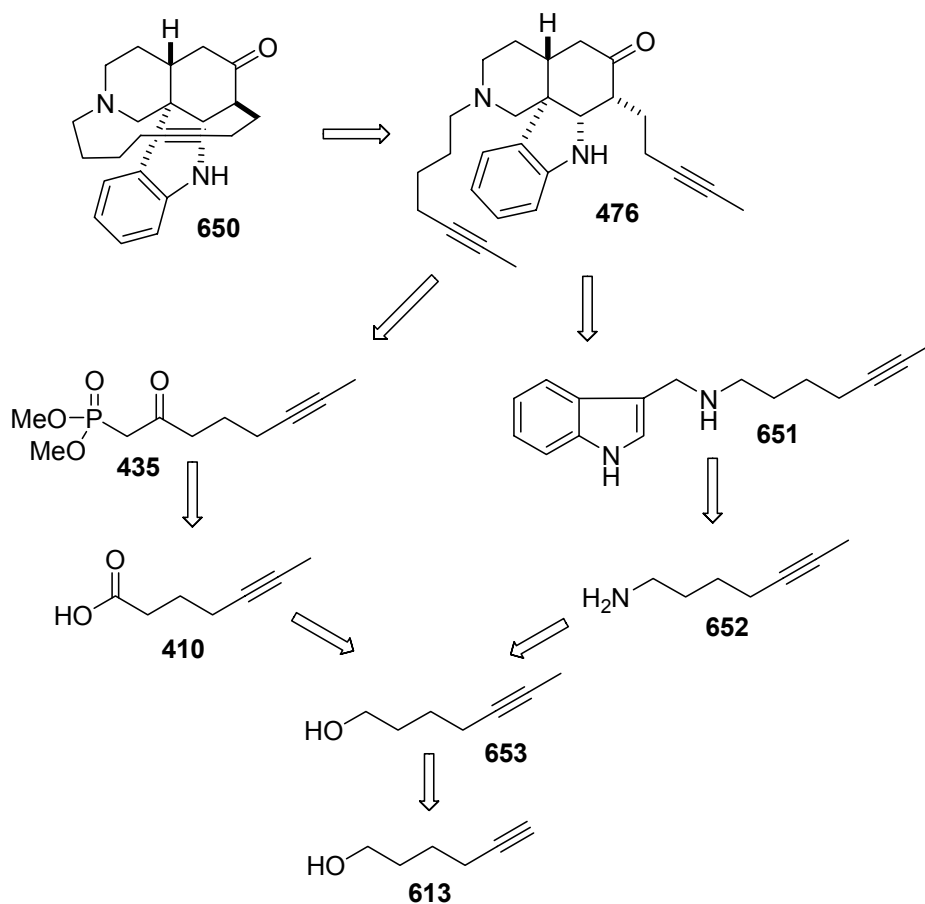
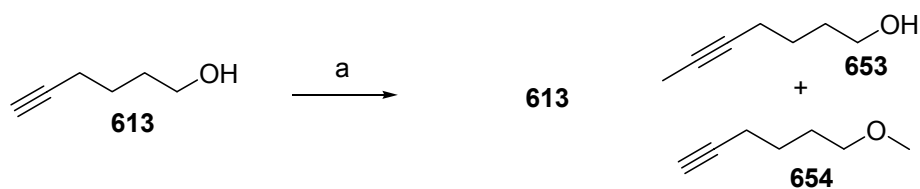


Schéma 222

X.4.1. Synthèse du phosphonate **435**.

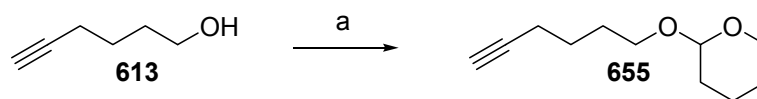
La synthèse du phosphonate **435** débute par la méthylation de l'acétylène-alcool **613**. Afin d'éviter la protection de la fonction alcool, nous avons tenté de former le dianion de **613** par addition de deux équivalents de *n*-BuLi, en présence d'un excès de TMEDA, dans le THF. L'addition d'un équivalent d'iodure de méthyle conduit à un mélange inséparable de produit de départ et de produits de C- et O-alkylation (Schéma 223).



(a) *n*-BuLi (1 éq), THF, TMEDA (8 éq), -78°C puis MeI

Schéma 223

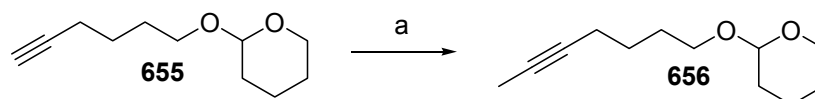
Nous avons donc été obligé de protéger la fonction alcool sous la forme du tétrahydropyrane correspondant **655**. Cette réaction se fait aisément et avec un bon rendement, en phase pure, en présence d'une quantité catalytique d'APTS (Schéma 224).



(a) DHP (1,1 éq), APTS cat (91%)

Schéma 224

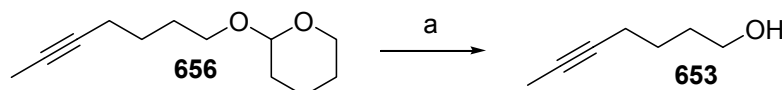
La déprotonation a ensuite été effectuée dans l'ammoniac liquide, par l'amidure de sodium. Après addition d'iodure de méthyle, nous isolons le composé **656** avec un très bon rendement de 96% (Schéma 225).



(a) NaNH₂ (1,5 éq), NH₃ puis MeI (96%)

Schéma 225

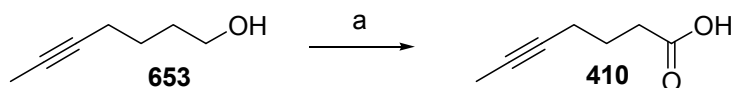
Nous avons ensuite déprotégé l'alcool par hydrolyse du THP, suivant des conditions douces décrites au sein de notre laboratoire¹⁰². Celles-ci nécessitent l'utilisation d'une quantité catalytique de CAN, dans un milieu tamponné. Cette réaction se fait avec un rendement quasi quantitatif (Schéma 226).



(a) CAN (3mol%), MeCN, tampon borate (pH=8) (88%)

Schéma 226

L'oxydation de l'alcool **653** avec le réactif de Jones fournit l'acide carboxylique correspondant avec un rendement de 71% (Schéma 227).



(a) Réactif de Jones, Acétone, H₂O (71%)

Schéma 227

Nous avons de nouveau utilisé notre méthode pour former le phosphonate **435** désiré. L'amide de Weinreb **417** est synthétisée avec 86% de rendement par addition de CDI à **410**

¹⁰² Markó, I. E.; Ates, A.; Augustyns, B.; Gautier, A.; Quesnel, Y.; Turet, L.; Wiaux M. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 5613.

suivie par l'amine de Weinreb. L'anion du diméthyl méthyl phosphonate est ensuite additionné sur l'amide **417** pour fournir le phosphonate **435** désiré avec un bon rendement (Schéma 228).

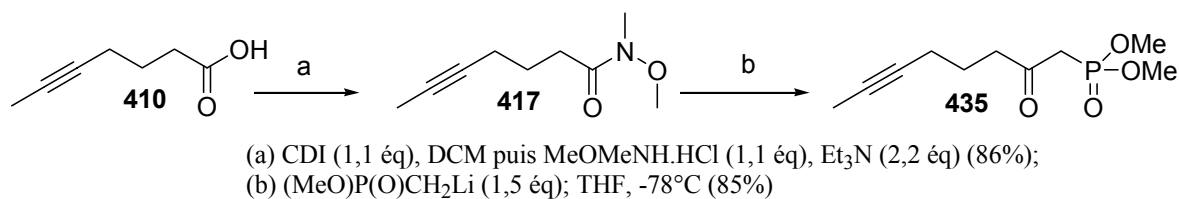


Schéma 228

X.4.2. Synthèse de la gramine

La synthèse de la gramine **651** nécessite, selon notre stratégie, l'amine primaire **652**. Cette dernière peut être obtenue à partir de l'alcool **653** dont la synthèse a été décrite précédemment. Si nous désirons effectuer une réaction de Gabriel¹⁰³, il nous est indispensable d'activer la fonction alcool par exemple, en formant le tosylate **657** correspondant. L'addition à **653** de chlorure de tosyloxy dans la pyridine fournit le tosylate **657** désiré avec un excellent rendement (Schéma 229).

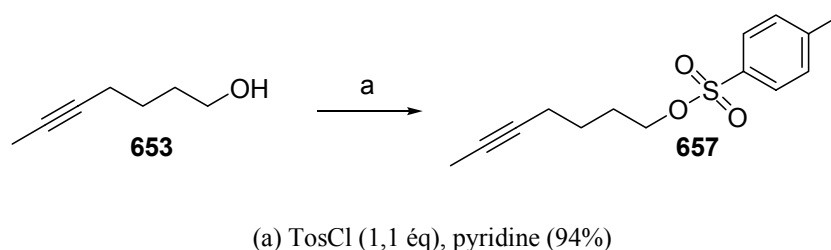


Schéma 229

Le chauffage de **657** en présence de phthalimide de potassium **628**, dans le DMSO, produit le phthalimide **658** portant une chaîne acétylénique avec 82% de rendement (Schéma 230).

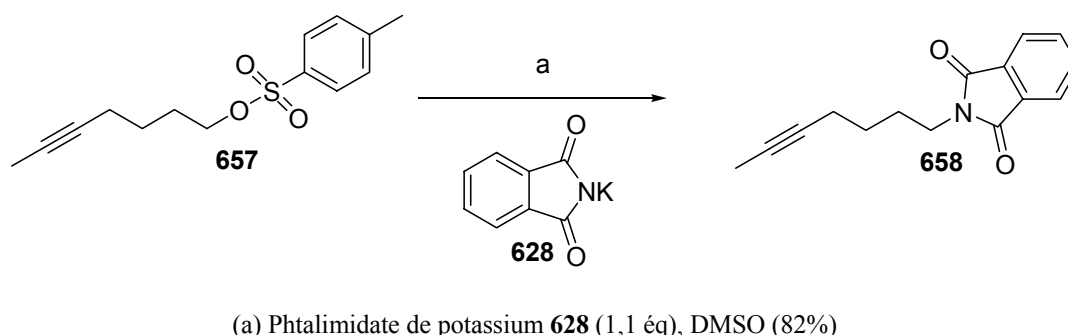


Schéma 230

¹⁰³ Gibson, M.S.; Bradshaw, R.W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1968**, *12*, 919; Landini, D.; Rolla, F. *Synthesis* **1976**, 389.

L'hydrazinolyse dans l'éthanol à reflux nous permet d'isoler l'amine primaire **652** désirée avec un rendement de 54%. Le rendement moyen de cette réaction provient principalement de la faible tension de vapeur de l'amine obtenue (Schéma 231).

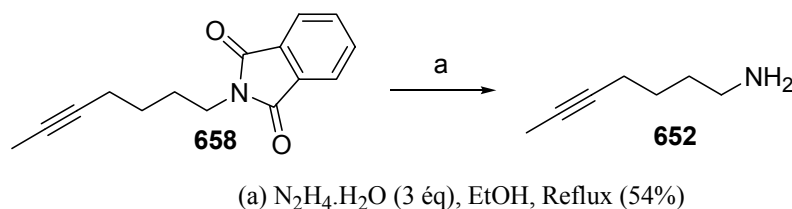
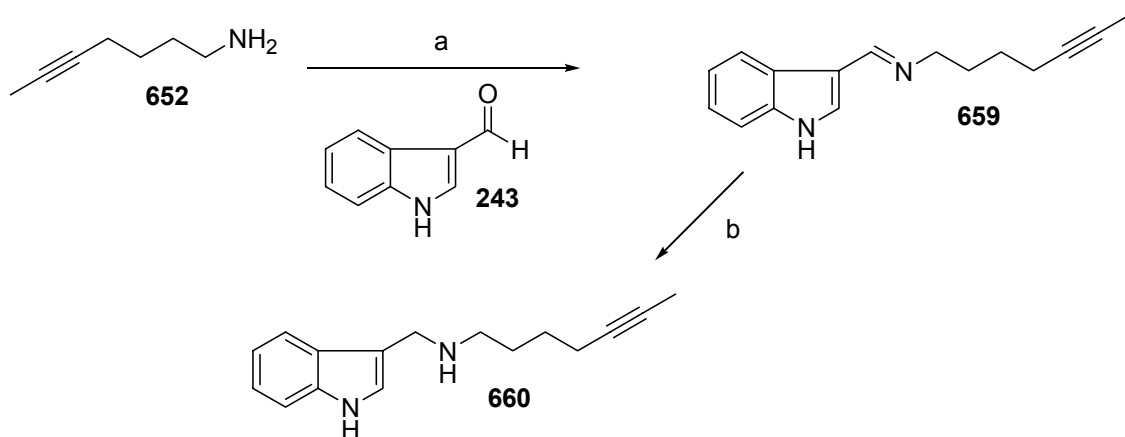


Schéma 231

Ayant obtenu **652**, il nous a été dès lors possible de synthétiser la gramine **660** correspondante *via* l'imine **659**. Cette dernière est produite par condensation de l'amine **652** avec l'indole carboxaldéhyde **243**, avec un excellent rendement. La réduction, effectuée par le $NaBH_4$ dans l'éthanol fournit la gramine **660** avec 95% de rendement (Schéma 232).

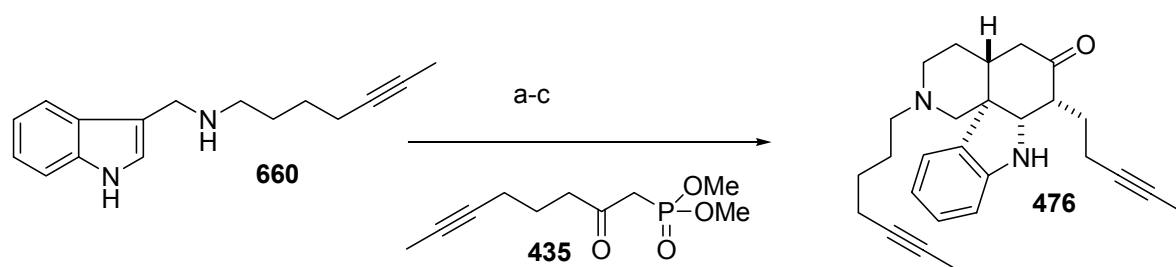


(a) Indole carboxaldéhyde **243**, Benzène, Reflux, Dean-Stark, 99% (b) $NaBH_4$, EtOH (95%)

Schéma 232

X.4.3. Synthèse du tétracycle.

La synthèse des deux précurseurs ayant été accomplie, il nous restait à les unir pour obtenir le tétracycle **476** correspondant. La gramine **660** et le phosphonate **435** ont donc été condensés selon le protocole de polycyclisation anionique décrit tout au long de ce travail, en présence d'hydroxyde de césium. Le tétracycle **476** a été isolé avec un rendement de 42% comparé à 38% lorsque le *t*BuOK est utilisé comme base. A nouveau, la diastéréosélectivité est parfaite en faveur de la chaîne positionnée en α (Schéma 233).



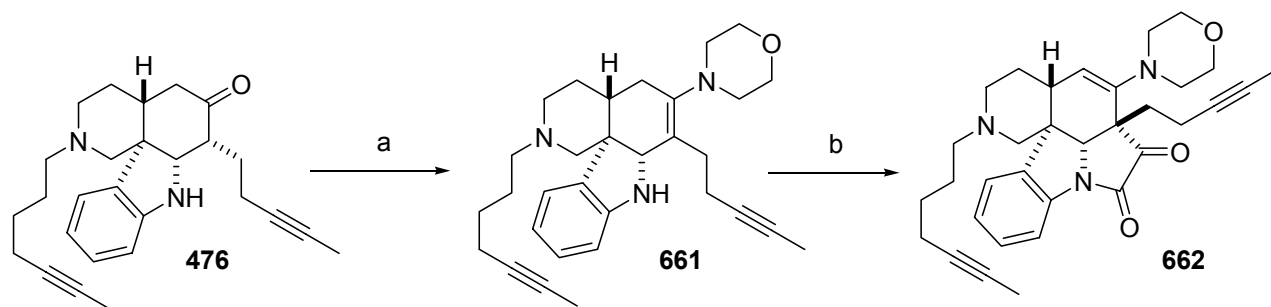
(a) Acroléine, DBUcat, THF, 0°C (b) phosphonate **435**, CsOH.H₂O (1 éq), THF (c) CsOH.H₂O (1 éq), THF, H₂O (42%)

Schéma 233

X.4.4. Inversion de la stéréochimie.

A nouveau, la chaîne en α de la cétone a dû être inversée par la même méthode déjà utilisée par deux fois au cours de notre travail.

L'énamine tétrasubstituée **661** est formée avec 56% de rendement par traitement de **476** avec de la morpholine en présence de TiCl₄, dans le benzène. L'addition de chlorure d'oxalyle et de triéthylamine dans le THF, nous permet d'isoler le pentacycle **662** désiré avec 47% de rendement (Schéma 234).



(a) morpholine (8 éq), TiCl₄ (2 éq), benzène (56%); (b) Chlorure d'oxalyle (1 éq), Et₃N (2 éq), THF (47%)

Schéma 234

X.4.5. Métathèse cyclisante de triples liaisons.

Les catalyseurs de métathèse des alcynes sont des espèces organométalliques extrêmement sensibles à l'humidité et à l'air. Ils doivent être stockés et manipulés en boîte à argon. Toutes ces réactions nécessitent bien entendu l'utilisation des techniques de Schlenk. Par ailleurs, ces composés ne sont pas commerciaux pour l'instant et ils doivent être préparés au laboratoire. Ces synthèses multi-étapes sont souvent difficiles à mettre en œuvre et certains intermédiaires sont très sensibles. Par chance, le Professeur Alois Fürstner (Max Planck Institut, Mülheim in der Rhur) a eu l'amabilité de nous envoyer un échantillon du métallocarbyne **646** dérivé du tungstène.

Grâce à cela, plusieurs essais de métathèse cyclisante ont pu être effectués. Dans un premier temps, nous avons testé la réaction selon les conditions de la littérature qui décrivent l'utilisation de 10 moles% de catalyseur. Malheureusement, à reflux dans le chlorobenzène, aucune réaction n'est observée et le produit est récupéré à raison de 90% (Schéma 235).

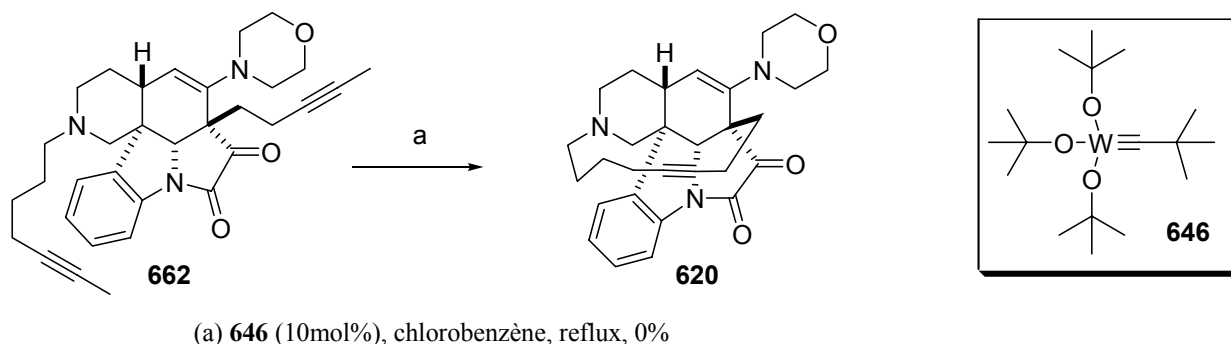


Schéma 235

Par la suite, nous avons tenté la même réaction en utilisant un équivalent de catalyseur. Nous avons observé une disparition complète de notre produit de départ et avons vu apparaître un nouveau produit, qui a été isolé avec 10% de rendement, mais qui n'est pas le composé désiré. Il s'agit du pentacycle **663** dont les deux bras acétyléniques méthylés ont été échangés avec les acétylènes substitués par le groupement *tert*-butyle du catalyseur (Schéma 236).

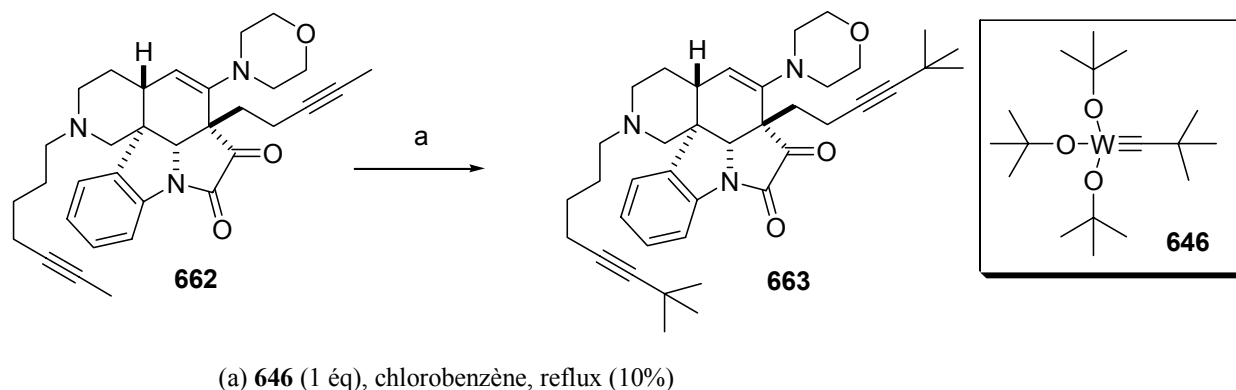


Schéma 236

Cette dernière observation nous donne une information capitale. En effet, elle implique que notre catalyseur n'est pas désactivé par notre substrat, malgré la présence d'un certain nombre d'atomes d'azote susceptibles d'interagir avec le tungstène. Il apparaît aussi clairement que la refermeture ne se fait pas pour des raisons conformationnelles et stéréochimiques défavorables. Il semble raisonnable d'imaginer que l'épimérisation au niveau de la jonction de cycle pourrait fournir un substrat **664** qui devrait rapidement subir la macrocyclisation (Schéma 237).

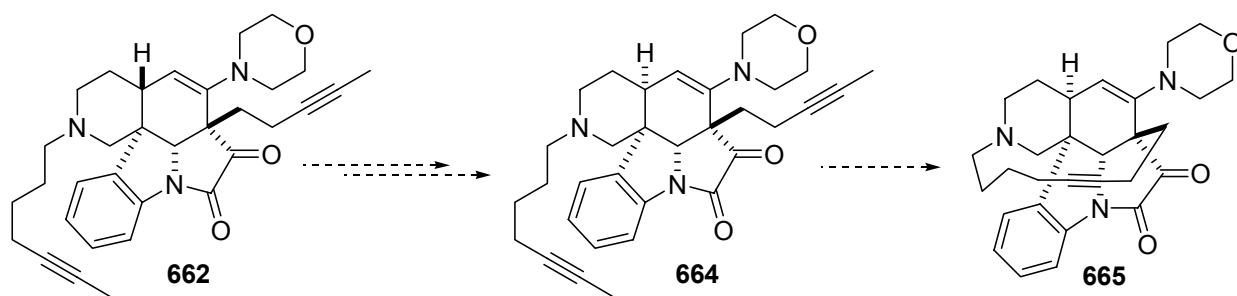


Schéma 237

Faute de temps et de produit, nous n'avons pas pu continuer dans cette voie. Toutefois, l'utilisation du catalyseur au molybdène, présenté au début de ce chapitre, pourrait être également une alternative de choix. Ce dernier est connu pour être plus actif. Bien entendu, il est encore moins stable et doit être fraîchement préparé avant utilisation.

X.5. CINQUIÈME APPROCHE: "PRÉFORMATION" DU MACROCYCLE.

La cinquième et dernière approche que nous avons investiguée est basée sur les résultats que G. Solberghe a obtenu durant sa thèse de doctorat. Son but était la synthèse du macrocycle indolique **266**, possédant une unité sorbate qui, au cours de la polycyclisation anionique, pourrait donner le pentacycle **666**. Ce dernier posséderait donc déjà le macrocycle à 13 chaînons. De plus, la stéréochimie *cis* de la jonction de cycle du noyau isoquinoléique pourrait être contrôlée en raison de la tension de cycle imposée par le macrocycle. Malheureusement, après formation de ce cycle à 15 chaînons, il s'est avéré qu'en milieu basique, aucune réaction n'avait lieu. L'explication proposée pour cet échec reposait sur une succession de plusieurs équilibres thermodynamiquement défavorables et sur une dernière étape ne conduisant pas à un intermédiaire stable. En effet, lors de la polycyclisation de **266**, il ne reste plus d'atome d'hydrogène en α de la fonction ester. La formation d'un diénolate stable (force motrice de cette réaction) ne peut donc avoir lieu (Schéma 238).

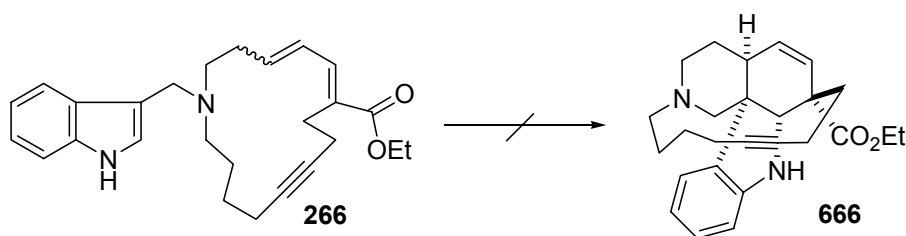


Schéma 238

Notre nouvelle méthode utilisant les énones au lieu des sorbates pourrait apporter une solution à ce problème. C'est pourquoi nous avons tenté de synthétiser le composé macrocyclique **668**, analogue à celui synthétisé par G. Solberghe. Pour ce faire, deux des

quatre approches de macrocyclisation présentées dans ce chapitre sont susceptibles de nous fournir des intermédiaires-clés pour sa synthèse. La métathèse d'oléfines et la macrocyclisation des précurseurs **670** et **669** respectivement seront donc testés (Schéma 239).

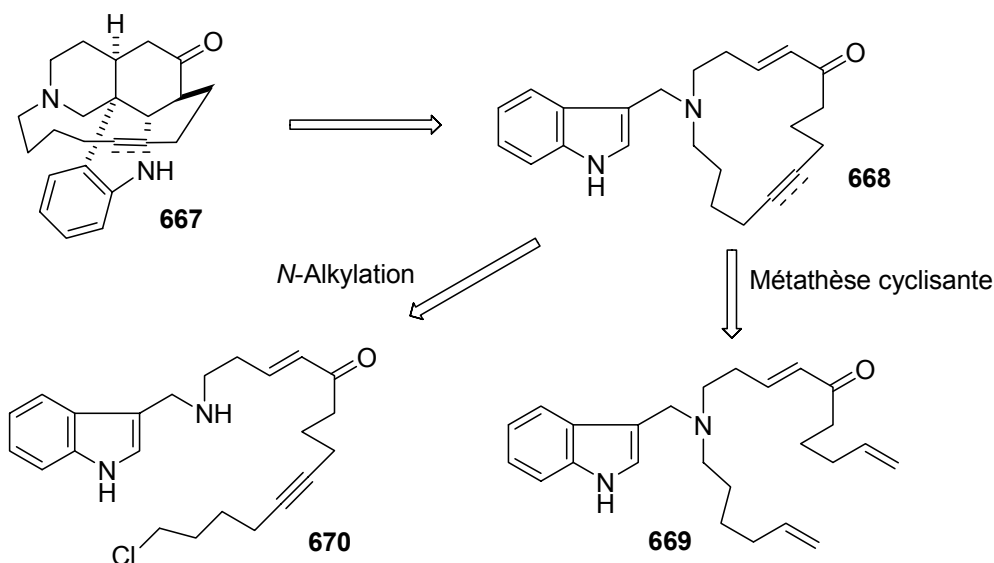
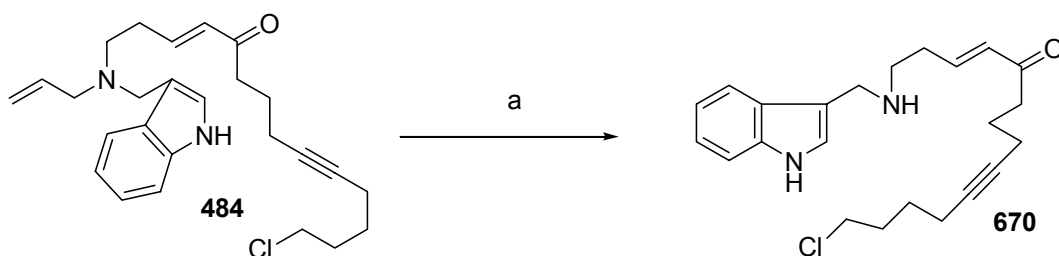


Schéma 239

X.5.1. *N*-alkylation.

Le composé **670** est un intermédiaire déjà décrit au cours de notre première approche. Ce dernier provient de la déprotection de l'allyl amine **484** correspondante par le Pd(0) en présence d'acide barbiturique. De par sa forte polarité, nous le transformions directement en son dérivé *N*-Boc pour pouvoir l'isoler. A ce stade, nous avons utilisé le brut de la réaction de déprotection pour tenter la réaction de macrocyclisation. Une grande partie de l'acide barbiturique résiduel a été éliminée par précipitation. Le brut contient encore des sels de palladium mais le produit majoritaire est, malgré, tout l'énone **670** (Schéma 240).



(a) Pd(OAc)₂ (0,1 éq), PPh₃ (0,4 éq), Acide barbiturique (2,5 éq), DCM (>50%)

Schéma 240

Nous avons alors testé la macrocyclisation en utilisant deux bases: la triéthylamine et la base de Hünig, en présence de NaI, afin de substituer le chlorure. Bien évidemment ces réactions requièrent à nouveau des milieux très dilués (0,001M). Malheureusement, ces cyclisations nécessitent classiquement des températures élevées qui dégradent notre substrat de départ.

Ceci a été montré par un essai à blanc au cours duquel le produit de départ **670** fut mis en solution dans le DCM et chauffé à reflux. Nous avons très rapidement observé une dégradation complète de notre substrat (Schéma 241, Tableau 13).

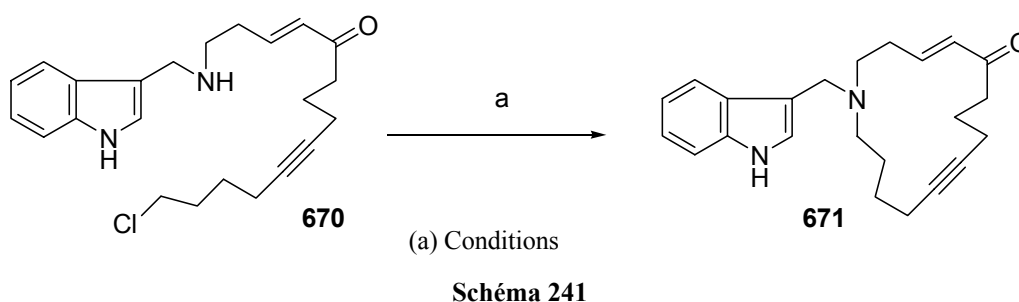


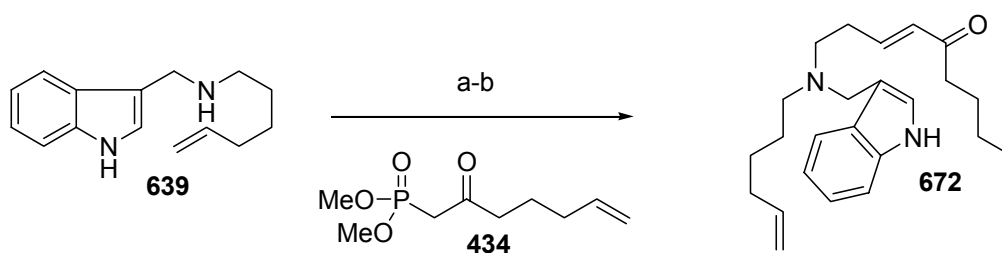
Tableau 13

Entrée	Conditions	Rdt (%)	Remarques
1	Et ₃ N, DMF, NaI (2 éq), reflux	0%	Dégradation
2	<i>i</i> Pr ₂ NEt, DMSO, NaI (2 éq), reflux	0%	Dégradation
3	DCM, reflux	0%	Dégradation

En raison de la faible stabilité thermique de cet intermédiaire, nous n'avons pas persévéré dans cette voie.

X.5.2. Métathèse d'oléfines.

Le composé **672** possédant les deux oléfines terminales est un intermédiaire isolable, précurseur de la polycyclisation anionique du tétracycle **478** décrit précédemment. En effet, l'utilisation d'hydroxyde de césium pour effectuer la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons nous a permis d'isoler **672** avec de bons rendements. Cette énone pourrait également être un intermédiaire-clé pour obtenir le macrocycle à 15 chaînons **673** par métathèse cyclisante. La polycyclisation anionique de **673** nous offrirait donc une méthode potentiellement très efficace en vue de la formation du pentacycle **667** (Schéma 242).



Afin d'éviter à nouveau une dégradation thermique de notre énone, nous avons effectué la réaction de métathèse à température ambiante. Seul le catalyseur de première génération fut testé. Malheureusement, aucun produit de cyclisation n'est observé. Nous obtenons un

mélange impurifiable de produits, plus polaires que le substrat de départ. Que la réaction soit effectuée à température ambiante ou à reflux du DCM, seuls des produits de dégradation sont obtenus (Schéma 243, Tableau 14).

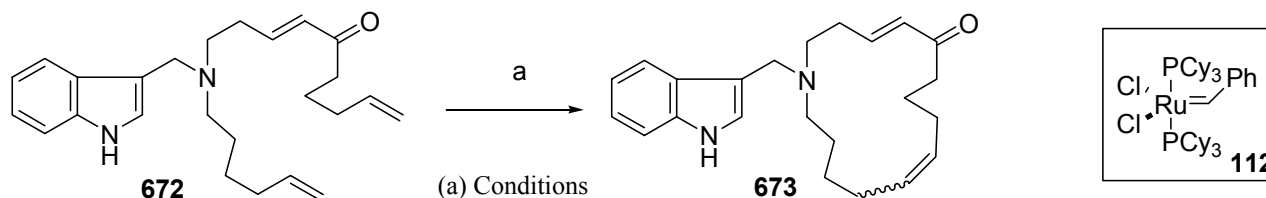


Schéma 243

Tableau 14

Entrée	Conditions	Rdt (%)	Remarques
1	Catalyseur 112 (10mol%), DCM, Reflux	0%	Dégradation
2	Catalyseur 112 (10mol%), DCM, t.a.	0%	Dégradation

Cette dernière tentative de macrocyclisation se termine donc sur cet échec. Nous pensons que le substrat de départ pourrait interagir fortement avec le catalyseur. De plus, il est connu que le proton indolique, relativement acide, peut désactiver rapidement les catalyseurs de métathèse. Enfin, la double liaison riche en électrons de l'indole pourrait également intervenir négativement dans cette réaction.

A ce stade, nous n'avons pas poussé plus loin nos investigations.

X.6. CONCLUSION.

Cinq approches différentes, en vue de l'obtention du dérivé macrocyclique **358**, ont été testées. De nombreux précurseurs ont été synthétisés de manière courte et efficace. Malheureusement, tous ces essais sont restés infructueux. Plusieurs raisons ont déjà été invoquées: le manque de stabilité thermique de certains substrats, l'incompatibilité de certains catalyseurs avec nos composés azotés et surtout la stéréochimie *trans* de notre jonction de cycle qui hypothèque fortement nos chances de pouvoir refermer le macrocycle. L'épimérisation de cette jonction de cycle fournirait une série de substrats plus aptes à effectuer les transformations désirées comme d'autres études sur la manzamine A **1** l'ont déjà montré.

Nous pensons que la majorité des approches investiguées dans ce chapitre ont plus que de fortes chances d'aboutir aux produits désirés si les précurseurs possèdent la jonction *cis* présente dans les manzamines. L'épimérisation de nos adduits *trans* devient donc une préoccupation vitale.