

Résumé

Summary

Abréviations et symboles

Table des matières

I. Introduction.	2
II. Hypothèses biosynthétiques.	8
III. Etudes synthétiques.	12
1. Les synthèses totales.	12
1.1. Synthèse de J. Winkler.	12
1.2. Synthèse de S. Martin.	15
2. Approches synthétiques.	19
2.1. Approche par Diels-Alder.	19
2.1.1. DIELS-ALDER INTERMOLECULAIRE.	19
2.1.2. DIELS-ALDER INTRAMOLECULAIRE.	25
2.2. Approche par cyclisation radicalaire.	28
2.3. Approche par cyclisation ionique.	29
IV. Travaux antérieurs.	34
IV.1. Etudes préliminaires.	34
IV.2. Polycyclisation anionique : première génération.	37
IV.3. Polycyclisation anionique : seconde génération.	40
V. La polycyclisation anionique: Une vue d'ensemble.	44
V.1. Introduction.	44
V.2. Définitions et classifications.	44
V.3. Revue de la littérature.	45
VI. Approche & Stratégies.	56
VII. Nouvelle approche vers les bêta-céto-phosphonates.	61
VII.1. Revue de la littérature.	61
VII.1.1. Introduction.	61
VII.1.2. Synthèse.	63
VII.1.3. Résultats et discussion.	65

VIII. Etude de la polycyclisation anionique.	71
VIII.1. Synthèse des gramines.	72
VIII.1.1. Première approche.	72
VIII.1.2. Seconde approche.	73
VIII.2. Synthèse des tétracycles.	74
VIII.2.1. Application des travaux préliminaires.	74
VIII.2.2. Modification de la base.	76
VIII.2.3. Mécanisme et états de transition.	81
VIII.3. Synthèse des tétracycles <i>N</i> -Boc.	84
VIII.3.1. Déprotection de la fonction <i>N</i> -allyle.	85
VIII.3.2. Synthèse des tétracycles <i>N</i> -Boc.	86
VIII.4. Conclusion	87
IX. Modifications structurales.	90
IX.1. Formation de l'énolate.	91
IX.2. Formation des énamines.	93
IX.2.1. Introduction.	93
IX.2.2. Application à nos substrats.	94
IX.3. Oxydation des énamines.	97
IX.4. Acylation diastéréosélective des énamines.	102
IX.5. Réactivité des dione-énamines.	104
IX.5.1. Alkylation.	104
IX.5.2. Bromation.	106
IX.5.3. Hydrolyse.	106
IX.5.4. Hydrolyse sélective.	107
IX.6. Nouvelle Approche.	108
IX.6.1. Synthèse des γ -alkoxy-phosphonates.	109
IX.6.2. Synthèse des tétracycles "alkoxy-substitués".	111
IX.7. Déprotection de l'alcool.	112
IX.7.1. Hydrogénolyse.	112
IX.7.2. Hydrolyse.	114
IX.8. Une nouvelle application des énamines.	114
IX.8.1. Alkylation.	116
IX.8.2. Hydrogénolyse.	116
IX.8.3. Oxydation.	119
IX.9. Conclusions.	122
X. Etude de la macrocyclisation.	124
X.1. Première approche: <i>N</i> -alkylation.	124
X.1.1. Synthèse du phosphonate acétylénique 437 .	124
X.1.2. Synthèse du tétracycle.	126
X.1.3. Inversion de la stéréochimie.	127
X.1.4. Macrocyclisation.	128
X.2. Seconde approche: <i>C</i> -Alkylation.	129
X.2.1. Synthèse de la gramine 622 .	130
X.2.2. Synthèse du tétracycle.	132

X.2.3. Etudes en vue de la macrocyclisation.	132
X.3. Troisième approche: Métathèse d'oléfines.	134
X.3.1. Synthèse de la gramine.	134
X.3.2. Synthèse du phosphonate 434 .	135
X.3.3. Synthèse du tétracycle.	136
X.3.4. Inversion de la stéréochimie.	136
X.3.5. Métathèse cyclisante (RCM)	137
X.4. Quatrième approche: Métathèse de triples liaisons.	138
X.4.1. Synthèse du phosphonate 435 .	140
X.4.2. Synthèse de la gramine.	142
X.4.3. Synthèse du tétracycle.	143
X.4.4. Inversion de la stéréochimie.	144
X.4.5. Métathèse cyclisante de triples liaisons.	144
X.5. Cinquième approche: "Préformation" du macrocycle.	146
X.5.1. <i>N</i> -alkylation.	147
X.5.2. Métathèse d'oléfines.	148
X.6. Conclusion.	149
 XI. Conclusions générales.	 151
 XII. Perspectives.	 155
XII.1. Approche énantiosélective.	155
XII.1.1. Polycyclisation anionique diastéréosélective : Utilisation d'une copule chirale.	155
XII.1.2. Polycyclisation anionique asymétrique : Utilisation d'un auxiliaire chiral.	156
XII. 2. Epimérisation de la jonction de cycle.	158
 XIII. Partie expérimentale.	 161
XIII.1. Considérations techniques et pratiques.	161
XIII.2. Modes opératoires et analyses.	163
XIII.2.1. Synthèse des précurseurs.	163
XIII.2.2. Synthèse des amides de Weinreb.	184
XIII.2.3. Synthèse des β -céto-phosphonates.	192
XIII.2.4. Synthèse des gramines.	206
XIII.2.5. Synthèse des énonés.	225
XIII.2.6. Synthèse des tétracycles.	235
XIII.2.7. Modifications structurales et macrocyclisation.	262
 XIV. Bibliographie	 306