

Travaux antérieurs

IV. TRAVAUX ANTÉRIEURS.

Cela fait à présent plus de dix ans que notre laboratoire s'intéresse également aux Manzamines. Le nombre grandissant des membres de cette nouvelle famille et leurs propriétés biologiques, aussi intéressantes que diverses, en font toujours des cibles de choix pour les chimistes organiciens. De plus, les structures moléculaires complexes sont un bon prétexte pour le développement de nouvelles méthodologies, à la fois plus convergentes et plus efficaces. En effet, bien que deux synthèses totales de la Manzamine A **1** soient publiées, ces approches restent particulièrement longues et sont fort linéaires. Les autres méthodologies déjà décrites à ce jour font également souvent appel à des intermédiaires difficiles d'accès de par le nombre d'étapes nécessaires pour les produire.

IV.1. ETUDES PRÉLIMINAIRES.

Dans un premier temps, l'approche envisagée se basait sur une réaction de cycloaddition de Diels-Alder intramoléculaire à demande électronique inverse. Cette méthodologie devrait permettre l'accès rapide au noyau central ABC de la Manzamine A **1**. Le diène serait formé à partir du β -aminoaldéhyde **231** par oléfination d'Emmons-Horner ou déshydratation de l'alcool correspondant (Schéma 53).

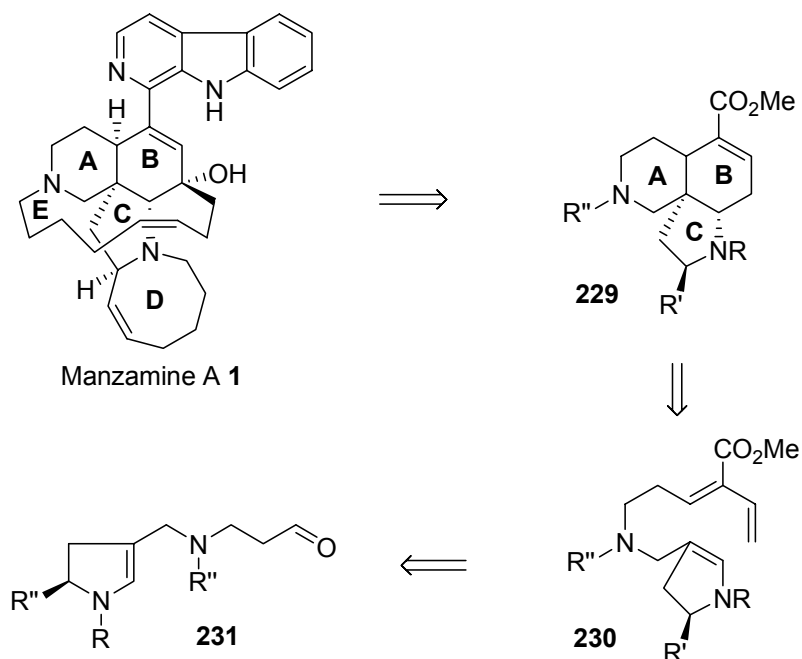


Schéma 53

Pour produire ces β -aminoaldéhydes, peu de méthodes étaient décrites dans la littérature. Si les β -aminocétones ou β -aminoester sont des espèces relativement stables, ce n'est pas le cas des β -aminoaldéhydes qui peuvent donner lieu à des réactions de rétro-Michael libérant ainsi l'amine secondaire et l'acroléine qui polymérise rapidement.

Bien que plusieurs voies aient été étudiées au sein de notre laboratoire, seule l'addition 1,4 d'amines secondaires sur l'acroléine semblait simple et efficace. Malgré tout, ces espèces se sont révélées instables en phase pure. En effet, le traitement aqueux ou l'évaporation du solvant conduit à la polymérisation du milieu. Toutefois, certains β -aminoaldéhydes ont pu être stockés plusieurs semaines à 0°C et ce, sans dégradation majeure. Il est cependant bien plus aisé de les utiliser immédiatement après leur formation. Il a aussi été montré que la présence d'une base telle que le DBU, en quantité catalytique, était nécessaire pour que l'addition se fasse. Le choix du solvant fut également important car seul le THF semble donner des résultats. Aucune réaction n'est observée dans les solvants protiques, comme le méthanol, tandis qu'une polymérisation se produit dans les solvants chlorés tels que le dichlorométhane ou le chloroforme.

Ces β -aminoaldéhydes ont malgré tout pu être engagés dans diverses réactions. Une étude détaillée a été effectuée à partir de la diallylamine⁴¹ et est résumée dans le schéma 54.

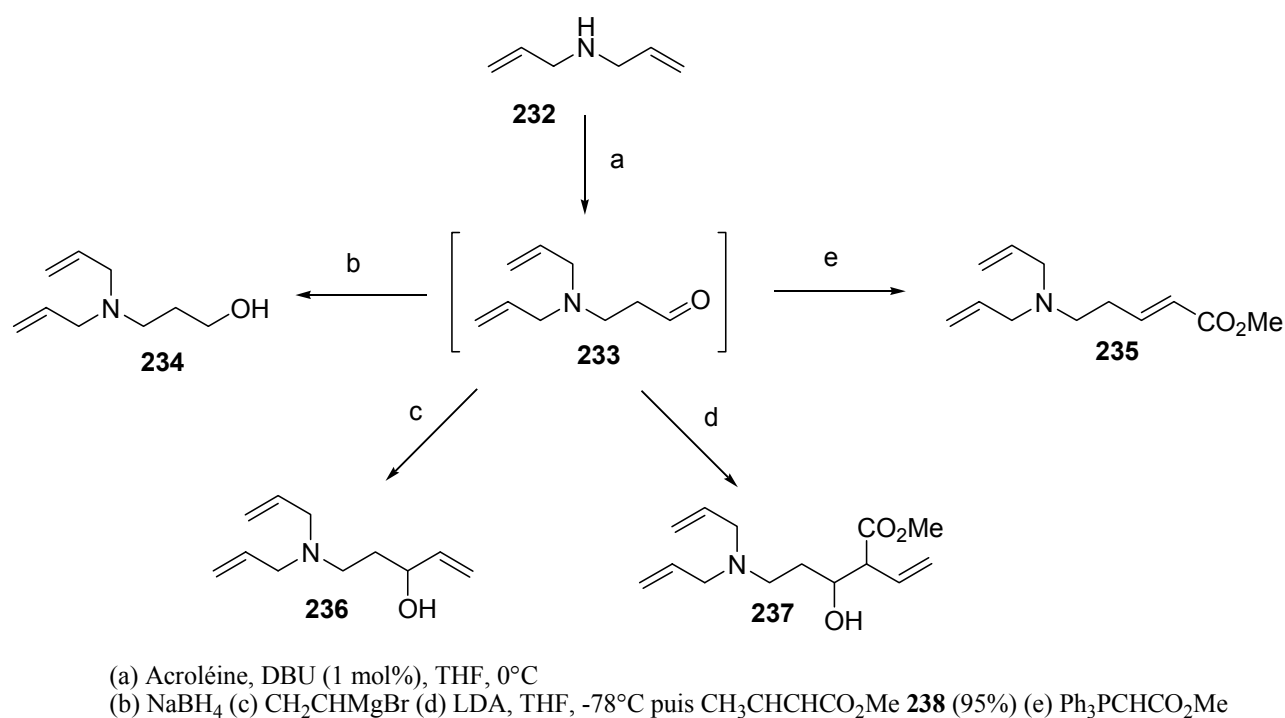
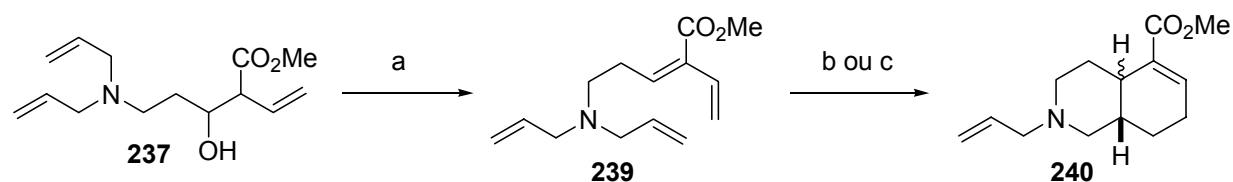


Schéma 54

L'alcool **237**, produit par addition de l'anion du crotonate de méthyle **238** sur **233**, a pu être mésoylé. Le mésoylate subit une élimination très rapide en présence de triéthylamine. Le triène **239** ainsi obtenu a pu être cyclisé sous condition thermique ou sous haute pression. La décaline **240**, possédant la jonction de cycle *trans* est formée majoritairement dans les deux cas. Le rapport des deux diastéréoisomères augmente sous conditions thermiques⁴² (Schéma 55).

⁴¹ Chesney, A.; Marko, I. E. *Synthetic Communications* **1990**, 20, 3167.

⁴² Chesney, A.; Marko, I. E. *Synlett* **1992**, 275.



(a) MsCl, Et₃N (63%)
 (b) 18 kbars, DCM (*trans* : *cis* = 7,5 : 1) (43%) (c) Toluène, reflux (*trans* : *cis* = 4 : 1) (41%)

Schéma 55

Ces résultats intéressants et prometteurs ont ainsi ouvert la voie vers la synthèse du tricycle ABC des Manzamines **241** par une stratégie similaire (Schéma 56).

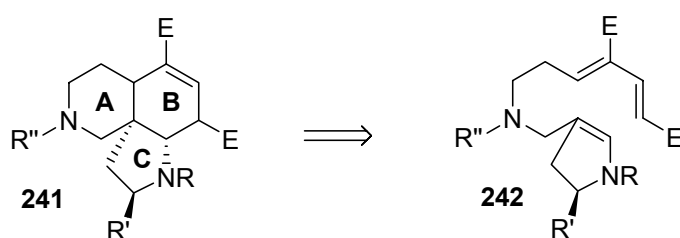
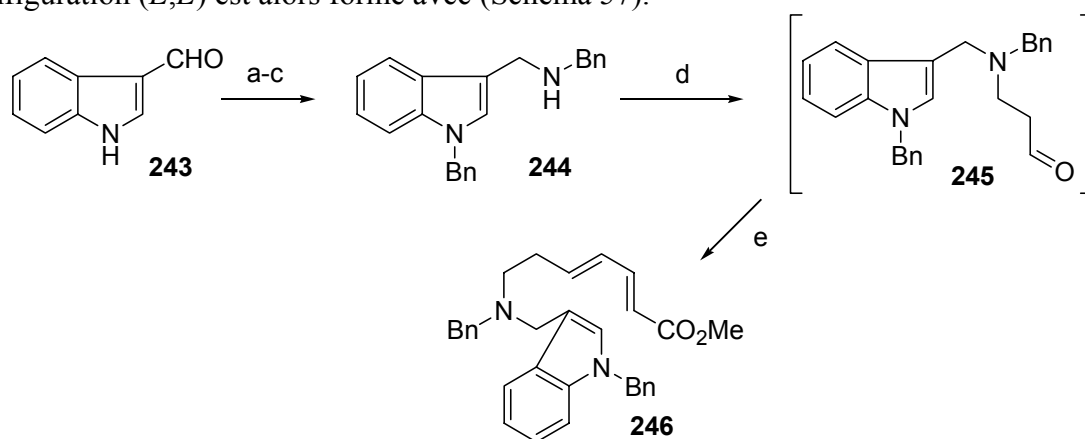


Schéma 56

Dans un premier temps, le triène **242** a été simplifié et un dérivé indolique a été choisi comme substitut⁴³. Pour ce faire, l'amine de l'indole carboxaldéhyde **243** a été protégée puis le dérivé gramine **244** a été aisément synthétisé par amination réductrice. En employant la méthodologie déjà décrite précédemment, le β-aminoaldéhyde **245** a été produit et directement engagé dans une réaction d'Emmons-Horner avec l'anion du diéthylphosphonocrotonate d'éthyle **247**. Le sorbate **246** possédant majoritairement la configuration (*E,E*) est alors formé avec (Schéma 57).



(a) NaH, BnBr, DMF (65%); (b) BnNH₂, Dean-Stark, Benzène; (c) NaBH₄, EtOH (99%); (d) acroléine, DBU_{cat}, THF; (e) (EtO)₂P(O)CH₂CHCHCO₂Et **247**, *t*BuOK, THF (50%).

Schéma 57

⁴³ Southern, M. *Synthetic Studies Towards the Manzamine Family of Marine Alkaloids*, Thèse de doctorat, **1994**, University of Sheffield.

Malheureusement, quelles que soient les conditions testées, aucune trace du produit de cycloaddition **248** n'a pu être observée. Il apparaît que le triène **246** est particulièrement stable sous haute pression, à hautes températures et en présence de divers acides de Lewis. Une étude complète, mettant en œuvre divers solvants et concentrations, a également été effectuée sans plus de succès (Schéma 58).

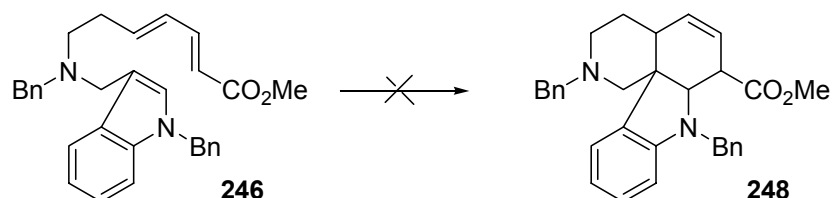
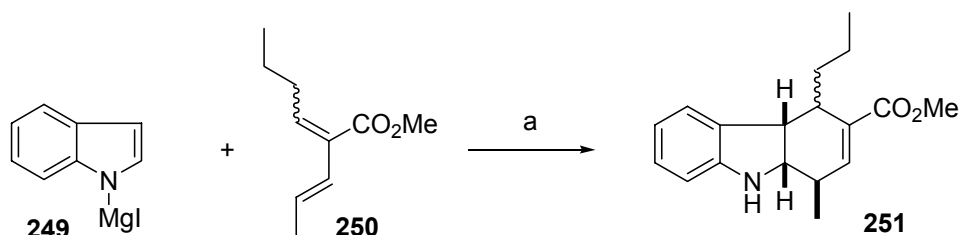


Schéma 58

IV.2. POLYCYCLISATION ANIONIQUE : PREMIÈRE GÉNÉRATION.

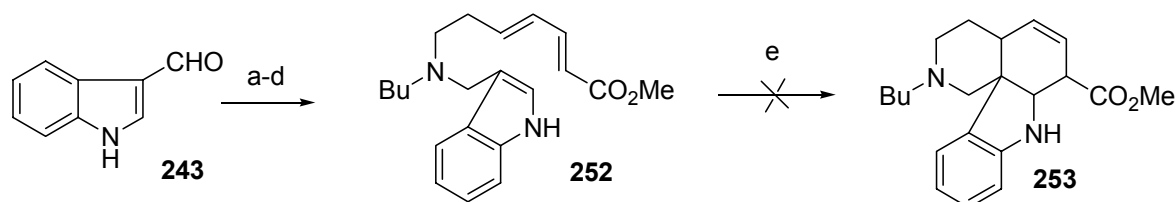
Une solution a été apportée par les travaux de J. E. Bäckvall⁴⁴ qui a montré que l'utilisation d'indoles dans des cycloadditions à demande électronique inverse avec des diènes pauvres en électrons était possible lorsque l'indole était utilisé sous sa forme déprotonnée **249**. En effet, le sel de magnésium de l'indole, mis en présence du diène **250** (proche de notre système), donne le produit de cycloaddition **251** désiré avec un rendement de 70% (Schéma 59).



(a) Toluène : Ether (1:1) (70%)

Schéma 59

C'est donc tout naturellement que l'approche intramoléculaire a été testée. Comme précédemment, l'indole non protégé a été synthétisé avec un bon rendement. Dans les conditions décrites par J. E. Bäckvall, aucune réaction n'est observée (Schéma 60).



(a) *n*-BuNH₂, Dean-Stark, Benzène; (b) NaBH₄, EtOH (99%); (c) acroléine, DBU_{cat}, THF; (d) (EtO)₂P(O)CH₂CHCHCO₂Et **247**, *t*BuOK, THF (50%); (e) Toluène : Ether (1:1), MeMgI (0%)

Schéma 60

⁴⁴ Bäckvall, J. E.; Plobeck, A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2589.

Malgré tout, d'autres bases moins nucléophiles que le réactif de Grignard ont été testées. Il s'est alors avéré que le produit de cyclisation pouvait être obtenu avec des diastéréosélectivités et des rendements variables, en fonction de la base utilisée⁴⁵. La reconjugaison de la double liaison est également observée (Schéma 61).

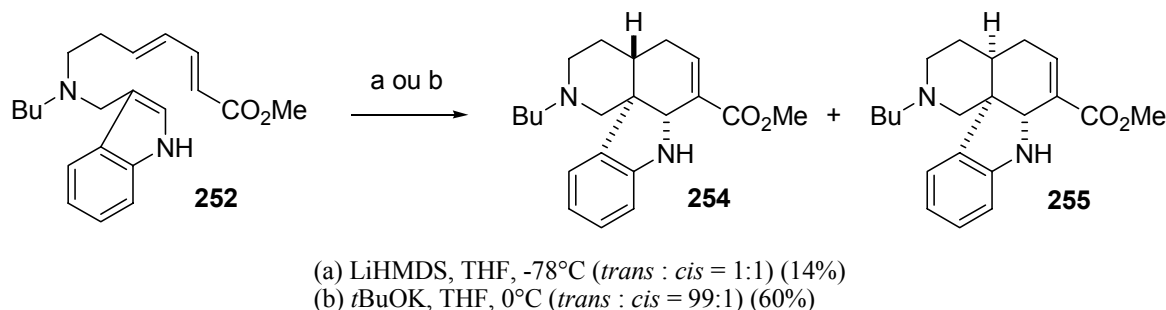
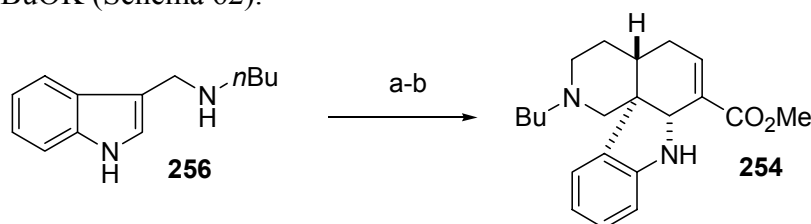


Schéma 61

Le procédé en une étape à partir de la gramine **256** fournit également le tétracycle **254**, de jonction de cycle *trans*, avec un rendement de 26% et ce, en présence d'une quantité catalytique de *t*BuOK (Schéma 62).



(a) Acroléine, DBUcat, 0°C, THF; (b) (EtO)₂P(O)CH₂CHCHCO₂Et, *t*BuOK (1,1 éq), THF (26%)

Schéma 62

A présent, nous ne pouvons plus parler de Diels-Alder à demande électronique inverse. En effet, il apparaît clairement que cette réaction se déroule en plusieurs étapes *via* un processus de cyclisation intramoléculaire en cascade initié par un amidure. Nous parlerons dès lors de polycyclisation anionique. Le mécanisme que nous avons postulé débute par la déprotonation de l'amine indolique **252**, suivie de l'addition intramoléculaire [1,6] sur la fonction sorbate afin d'obtenir l'énolate **258** correspondant. Ce dernier, au cours d'une réaction de type imino-aldol, refermerait pour former le tétracycle **259**. La conjugaison de la double liaison s'en suivrait alors simplement *via* une étape de déprotonation-protonation (Schéma 63).

⁴⁵ Marko, I. E.; Southern, J. M.; Adams, H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4657.

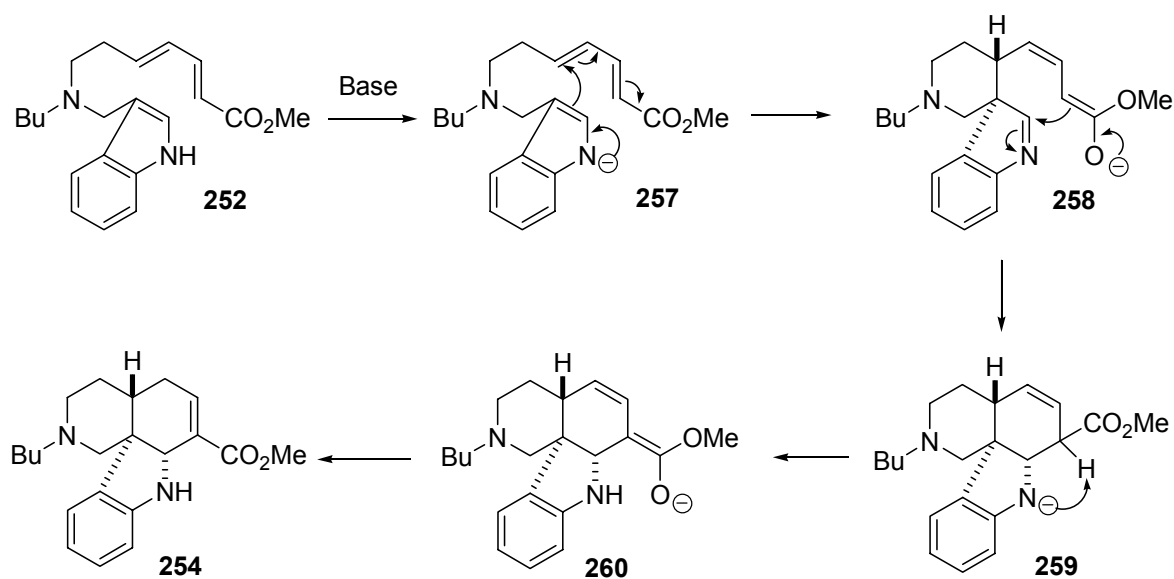


Schéma 63

Encouragé par ces résultats prometteurs obtenus au sein du laboratoire, G. Solberghe⁴⁶ envisagea d'en tirer avantage pour synthétiser un intermédiaire plus élaboré en vue de la formation de la Manzamine A **1**. La stratégie proposée impliquait la formation du cycle à 13 chaînons **261** directement par polycyclisation anionique, à partir du macrocycle à 15 chaînons **262**. Celui-ci posséderait la fonction sorbate requise pour la cyclisation anionique ainsi qu'une triple liaison judicieusement placée qui pouvait être réduite pour obtenir l'oléfine *cis*. De plus, la tension de cycle aurait pu imposer une stéréochimie *cis* au niveau de la jonction de cycle du noyau isoquinoléique (Schéma 64).

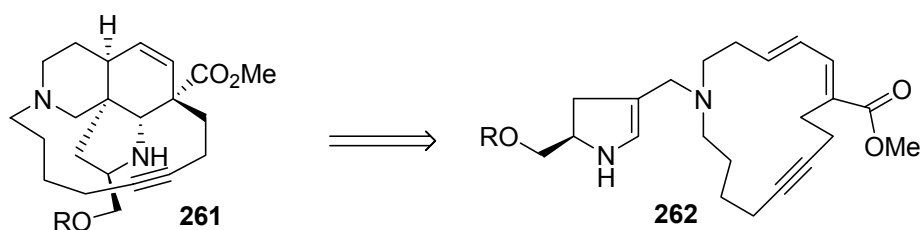


Schéma 64

Dans un premier temps, pour des raisons de facilités d'accès, G. Solberghe⁴⁷ a synthétisé le dérivé macrocyclique **266** achiral possédant le noyau indolique. Malheureusement, quelles que soient les conditions utilisées, jamais le produit de cyclisation ne fut observé. Le sorbate **266** est récupéré intact après chaque tentative (Schéma 65).

⁴⁶ Solberghe, G. *Polycyclisation Anionique: Nouvelle Approche Vers la Synthèse Totale des Manzamines* Thèse de doctorat, **2000**, Université catholique de Louvain.

⁴⁷ Solberghe, G.; Marko, I. E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5061.



RX = D₂SO₄ ou C₅H₁₁OTf
 (a) LDA, HMPA, THF, -78°C puis CH₃I, 0°C (94%); (b) LDA, HMPA, THF, -78°C puis RX, 0°C (0%)

Schéma 66

En raison de ces résultats pour le moins surprenants et décevants, nous avons échafaudé, durant notre mémoire de licence, les bases d'une nouvelle stratégie permettant la formation du tricycle ABC **269** des Manzamines mais possédant cette fois une fonction cétone, plus facile à

fonctionnaliser⁴⁸. Notre idée était de partir non plus du dérivé sorbate mais bien de l'énone **270** diversement substituées (Schéma 67).

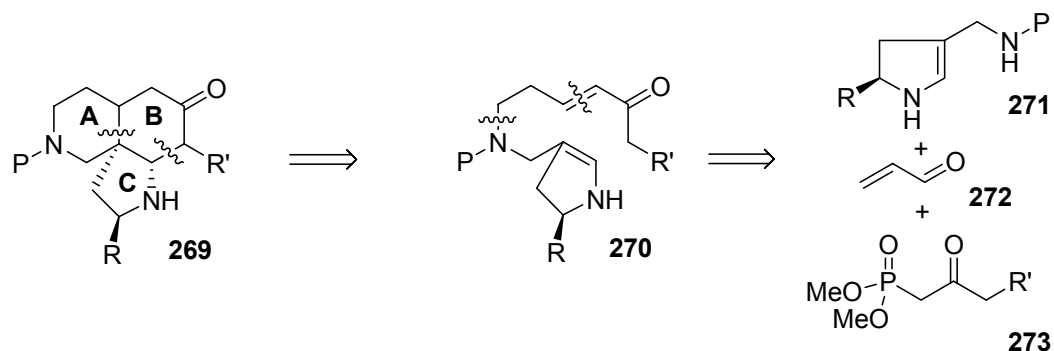
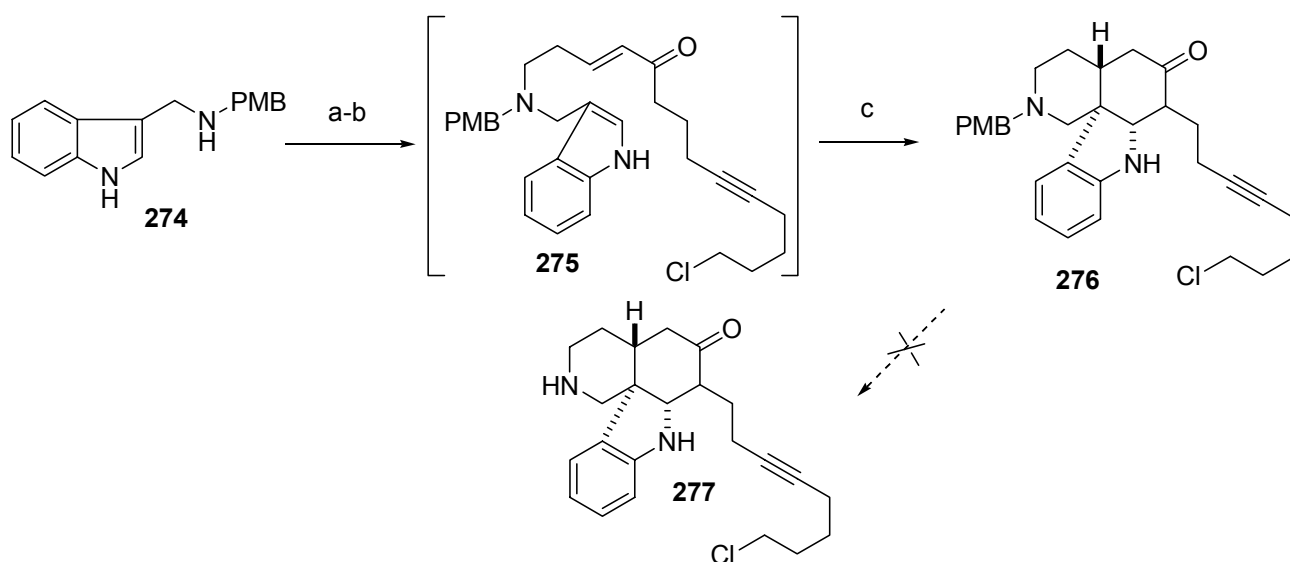


Schéma 67

Dans un premier temps, comme dans les travaux antérieurs, nous avons utilisé les dérivés indoliques en lieu et place de la dihydropyrrolidine chirale⁴⁹. Par la même méthodologie décrite précédemment, la gramine **274** a été additionné sur l'acroléine **272** en présence d'une quantité catalytique de DBU. Le β-aminoaldéhyde correspondant a été directement mis en présence de l'anion du β-cétophosphonate **278**, formant l'énone **275** désirée qui ne put être isolée. Dès lors, une quantité catalytique de base fut encore ajoutée afin d'initier la polycyclisation anionique. Le tétracycle **276**, substitué de manière à pouvoir effectuer la macrocyclisation par la suite, fut alors isolé avec 49% de rendement. A ce moment, nous n'avions pu déterminer la configuration relative de la chaîne située en α de la fonction cétone. De plus, il s'est avéré impossible de déprotéger l'amine tertiaire (Schéma 68).



(a) Acroléine, DBU_{cat}, THF, 0°C; (b) (MeO)₂P(O)CH₂CO(CH₂)₃CC(CH₂)₄Cl **278**, *t*BuOK (1 éq); (c) *t*BuOK (0,25 éq).

Schéma 68

⁴⁸ Turet, L. *Vers la Synthèse convergente des Manzamines 1999*, Mémoire de seconde licence, UCL.

⁴⁹ Turet, L.; Marko, I. E.; Tinant, B.; Declercq, J-P.; Touillaux, R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6591.

Le mécanisme proposé est similaire à celui décrit pour la polycyclisation anionique de première génération. Suite à la déprotonation de l'indole **279**, l'amidure **280** s'additionne en Michael sur l'énone pour former l'énolate **281**. Ce dernier peut isomériser par une série d'équilibres de protonation-déprotonation et former **282**. Une réaction de type imino-aldol complète la séquence. Le tétracycle **283** est isolé sous forme d'un diastéréoisomère majoritaire (Schéma 69).

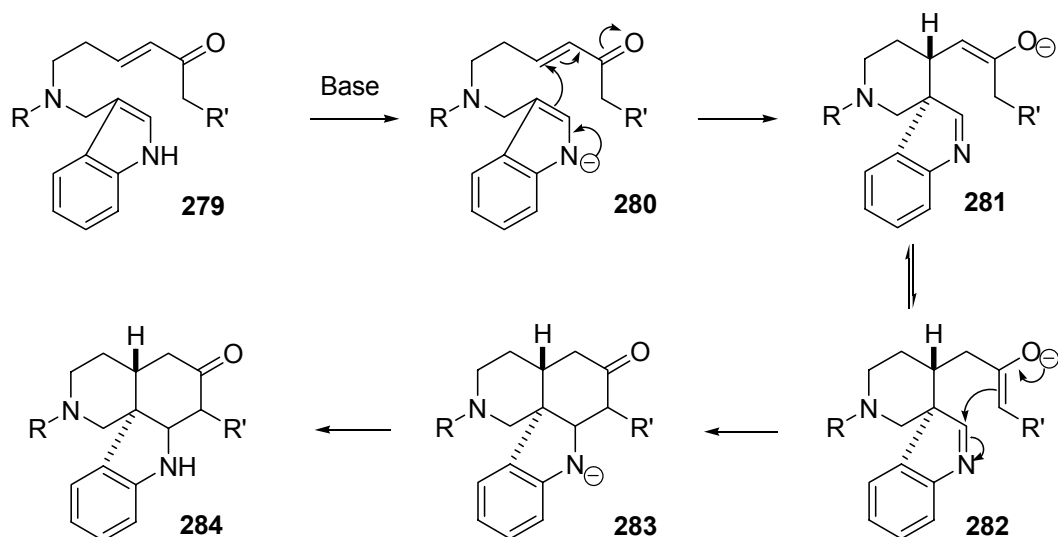


Schéma 69

Ce résultat prometteur nous suggérerait que cette nouvelle méthode pourrait mener de manière plus convergente et plus efficace à la Manzamine A **1**.