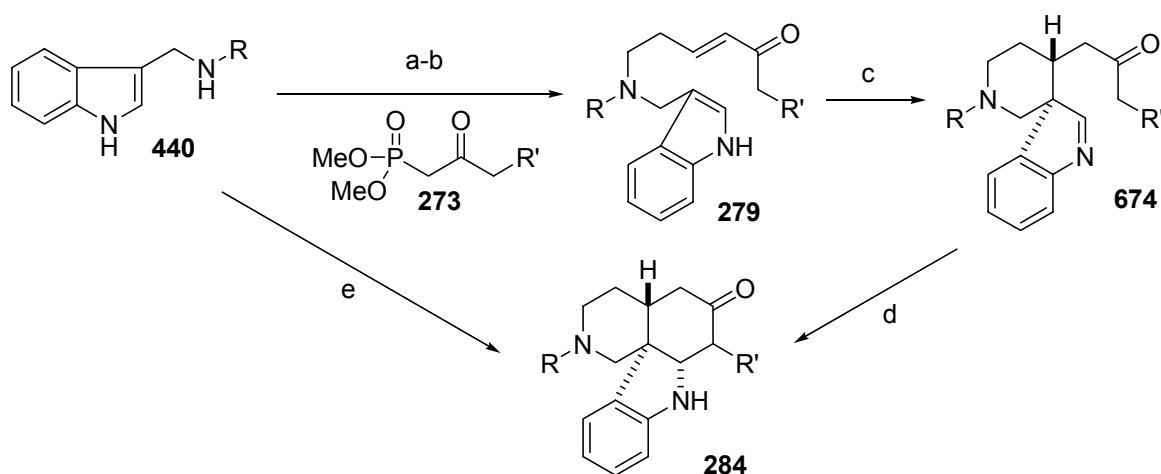


Conclusions générales & Perspectives

XI. CONCLUSIONS GÉNÉRALES.

Au terme de ce travail de recherche sur la synthèse totale de la manzamine A, nous avons considérablement progressé en améliorant ou développant de nouvelles méthodes de synthèse.

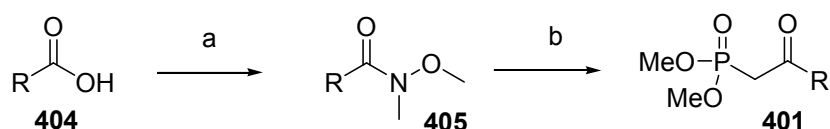
La polycyclisation anionique, réaction clé de notre stratégie, a permis la formation de plus de 25 composés tétracycliques diversement substitués. Nous avons pu mettre en évidence plusieurs intermédiaires de cette cascade en utilisant différentes bases. L'utilisation notamment d'hydroxyde de césium pour effectuer la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons avec les β -céto-phosphonates, nous a permis d'isoler avec de bons rendements les énonés correspondantes. Par la suite, plusieurs conditions ont pu être testées pour effectuer la polycyclisation anionique. Il s'est ainsi avéré qu'encore une fois, l'hydroxyde de césium fournissait les tétracycles désirés avec de bons rendements et surtout une diastéréosélectivité parfaite. Par ailleurs, l'isopropoxyde de zirconium nous a permis d'observer en RMN- H^1 le composé spiranique **674** qui ne peut être isolé. Nous avons ainsi prouvé en partie le mécanisme de notre séquence réactionnelle. Il est à noter que le processus en un pot est également réalisable à partir de la gramine jusqu'au tétracycle. Cette procédure implique au moins 6 étapes consécutives, ce qui ne nous empêche pas d'obtenir les composés désirés avec de très bons rendements.



(a) Acroléine, DBUcat (5mol%), THF, 0°C; (b) **273**, CsOH.H₂O (1 éq); (c) Zr(O^{*i*}Pr)₄.2^{*i*}PrOH (1 éq), THF (d) CsOH.H₂O (1 éq), THF
(d) Acroléine, DBUcat (5mol%), THF, 0°C puis **273**, CsOH.H₂O (1 éq) puis CsOH.H₂O (1 éq), THF

Schéma 1

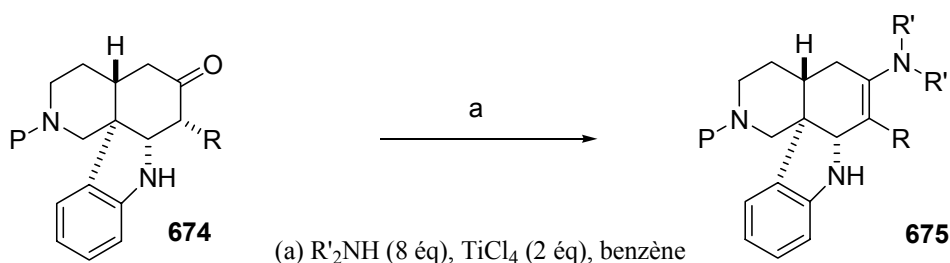
Ces résultats intéressants ne seraient rien sans avoir un accès aisé aux β -céto-phosphonates de départ. En effet, bien souvent, ceux-ci restent difficiles à synthétiser avec de bons rendements et de bonnes puretés. Pour ce faire, nous avons tiré avantage d'une méthode peu exploitée dans la littérature pour obtenir divers phosphonates à partir de leurs amides de Weinreb correspondantes.



(a) CDI (1,1 éq), DCM puis MeOMeNH.HCl (1,1 éq), Et₃N (2,2 éq) (b) (MeO)₂P(O)CH₂Li (1,5 éq), THF, -78°C

Schéma 2

Par la suite, nous nous sommes attardés à la fonctionnalisation des tétracycles obtenus. Nous avons très vite remarqué que la conformation adoptée par ces molécules, empêchait d'obtenir sélectivement un des deux énolates. Nous avons donc tenté de former les énamines correspondantes. Une fois de plus, nous avons été confronté à une réactivité surprenante de nos substrats. En effet, si l'énamine est formée avec de bons rendements, seule la plus substituée est observée et isolée. Nous avons bien entendu tiré avantage de ceci. Toutes nos études se sont ensuite basées sur ces énamines tétrasubstituées.



(a) R'₂NH (8 éq), TiCl₄ (2 éq), benzène

Schéma 3

Ces énamines ont pu être oxydées et acylées de manière efficace et toujours de façon régio- et diastéréosélective. Les aziridines et les diones correspondantes sont isolées avec de bons rendements. Dans les deux cas, la stéréochimie de la chaîne positionnée en α de la fonction cétone est inversée. Ceci a eu une grande importance pour la suite de notre travail.

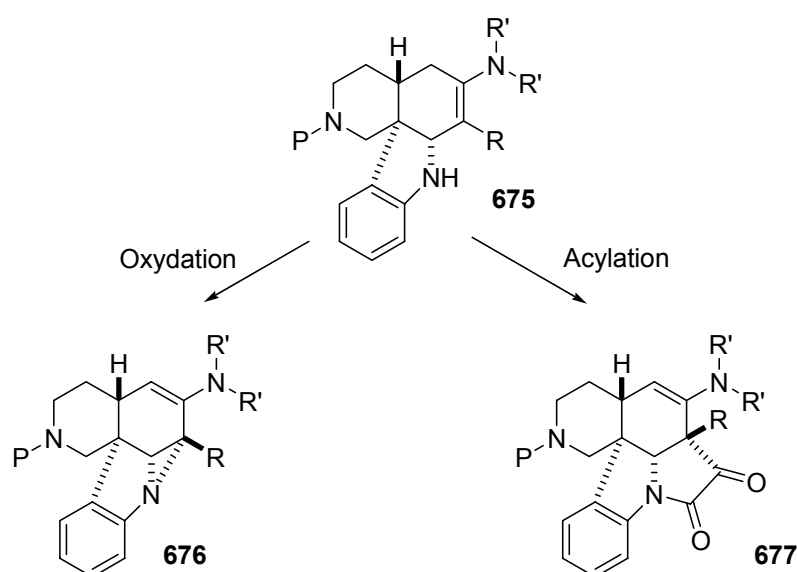
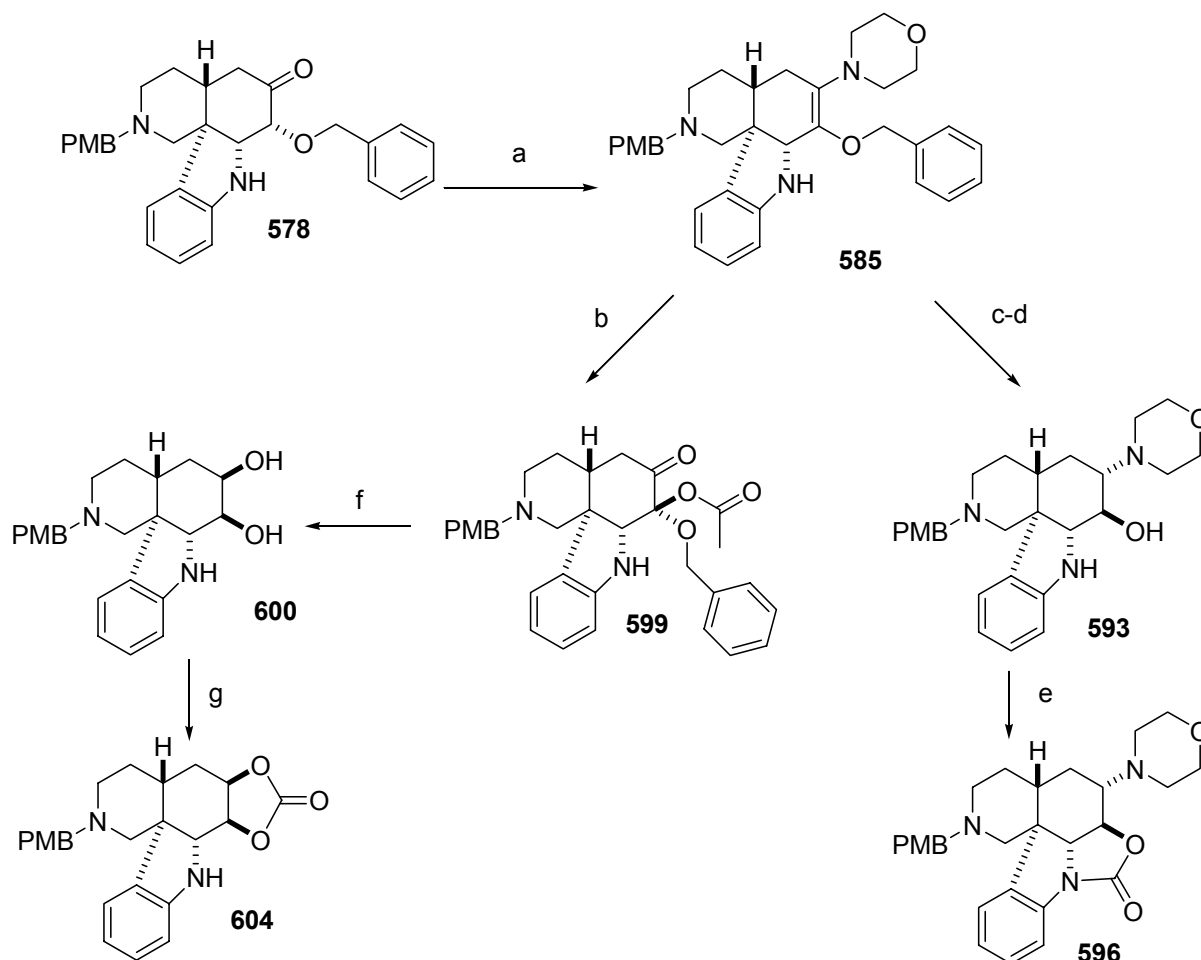


Schéma 4

De plus, en partant de l'énamine substituées par un éther benzylique, nous sommes capable de former plusieurs composés diversement fonctionnalisés. En effet, l'oxydation de l'énamine par du tétraacétate de plomb fournit le cétales mixte. La réduction de ce dernier fournit le diol correspondant sous forme d'un seul diastéroisomère. Après traitement au CDI, le diol protégé est obtenu. Par ailleurs, l'hydrogénolyse de l'énamine conduit à un intermédiaire instable qui peut être réduit directement avec du NaBH₄ pour obtenir, à nouveau de manière diastéréosélective, l'amino-alcool **593**. Après traitement au CDI, le carbamate est isolé avec un bon rendement. Ces résultats sont très prometteurs et ouvrent la voie vers de nouveaux horizons en vue de fonctionnaliser efficacement nos systèmes tétracycliques.



(a) TiCl₄ (2 éq), morpholine (8 éq), benzène (72%); (b) Pb(OAc)₄ (1 éq), Benzène, 76% (c) Pd/C (10mol%), H₂, EtOH (d) NaBH₄ (1 éq) (95% pour les deux étapes); (e) CDI, DCM, t.a. (85%); (f) NaBH₄ (2 éq), MeOH (85%); (g) CDI (1 éq), DCM (91%).

Schéma 5

Notre objectif suivant était d'obtenir le macrocyle à treize chaînons. Pour ce faire, pas moins de cinq approches différentes ont été étudiées. Même si nous n'avons jamais obtenu le macrocycle désiré, plusieurs intermédiaires-clés ont ainsi été synthétisés de manière courte et efficace prouvant ainsi la versatilité de notre méthode. Certaines approches peuvent encore faire l'objet d'investigations. Plusieurs raisons expliquant ces résultats ont été invoquées, la plus importante étant la stéréochimie défavorable de la jonction de cycle *trans* qui empêche

un rapprochement suffisant des deux extrémités. Nous avons également été confronté à une dégradation thermique importante de certains de nos intermédiaires. De plus les catalyseurs de métathèses utilisés semblaient être désactivés par la présence d'amines nucléophiles et basiques dans nos composés.

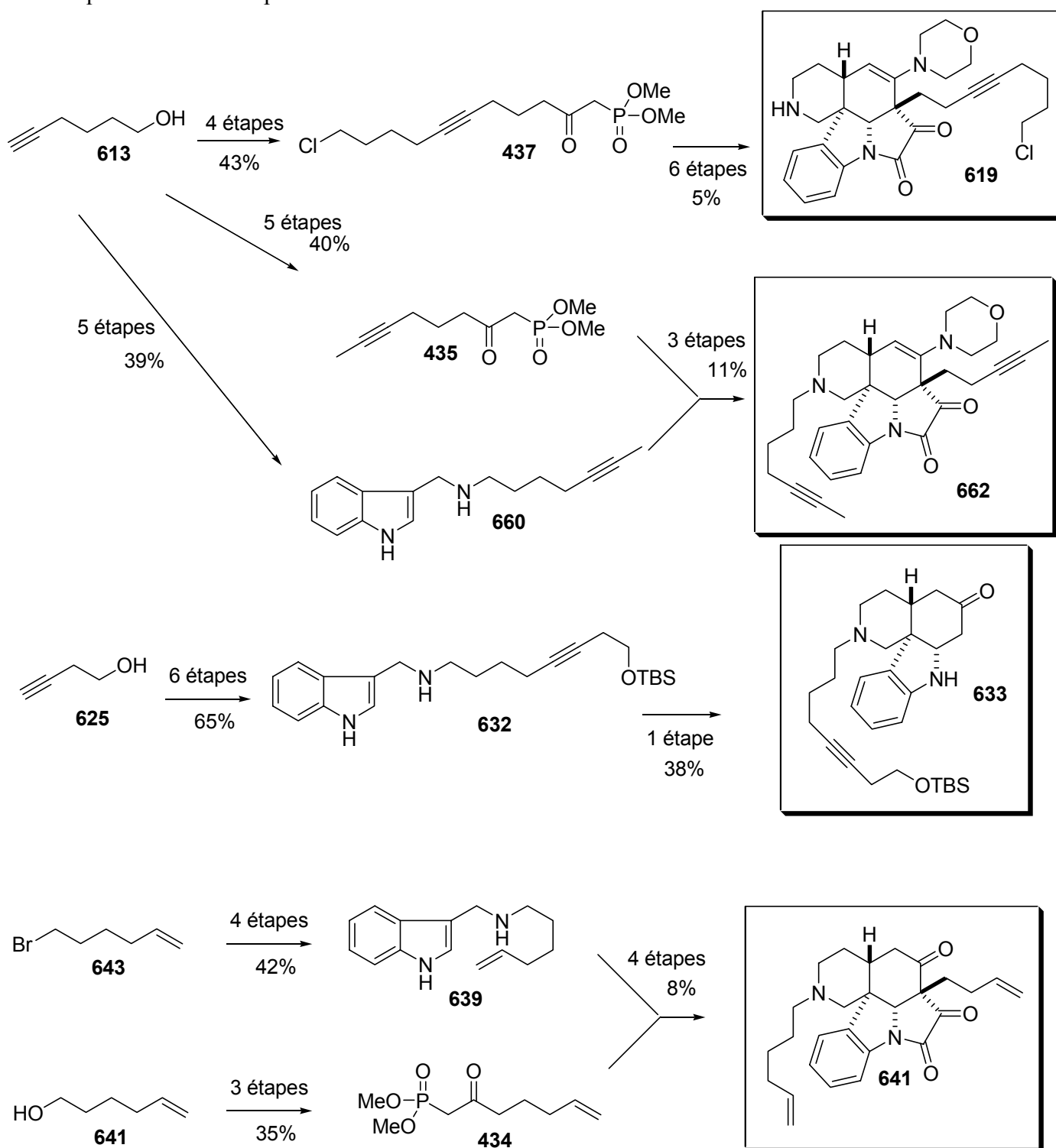


Schéma 6

XII. PERSPECTIVES.

Certaines observations, entr'aperçues au cours de nos recherches, n'ont pu être explorées faute de temps et afin de maintenir une certaine logique à ce travail. Nous proposons ici deux perspectives susceptibles de mettre en valeur nos résultats de thèse.

XII.1. APPROCHE ÉNANTIOSÉLECTIVE.

Durant notre travail de thèse, nous avons étudié en détail le mécanisme de notre polycyclisation anionique. Il nous a été possible d'améliorer les rendements ainsi que la diastéréosélectivité. Il serait dès lors intéressant de continuer dans cette voie en envisageant de développer une méthode énantiosélective.

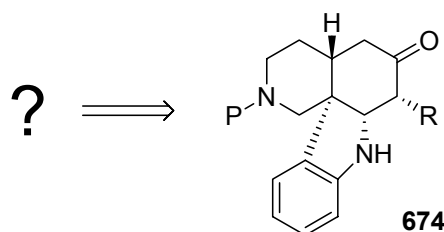


Schéma 7

Pour ce faire, deux alternatives nous sont offertes :

- Utilisation d'une copule chirale.
- Utilisation d'une base ou d'un agent de transfert de phase chirale.

XII.1.1. Polycyclisation anionique diastéréosélective : Utilisation d'une copule chirale.

Bien évidemment, l'introduction d'une copule chirale au sein de nos systèmes, devrait se faire avant la cascade anionique. Comme nous l'avons décrit dans ce travail, lors de la première attaque intramoléculaire de l'énamine de l'indole sur l'énone, nous supposons une pré-organisation de la molécule conduisant plus tard à la jonction de cycle *trans*. Il est clair que si nous introduisons une nouvelle source de chiralité sur notre système indolique, nous devrions induire une diastéréosélectivité lors de la polycyclisation anionique. C'est pourquoi nous proposons d'introduire un substituant chiral au niveau de l'atome d'azote de la gramine. Deux conformères sont dès lors possibles: la présence du groupement chiral devrait alors favoriser un des deux et induire ainsi la diastéréosélectivité dans le reste de la molécule. Lors de la déprotection, nous devrions donc obtenir un seul énantiomère.

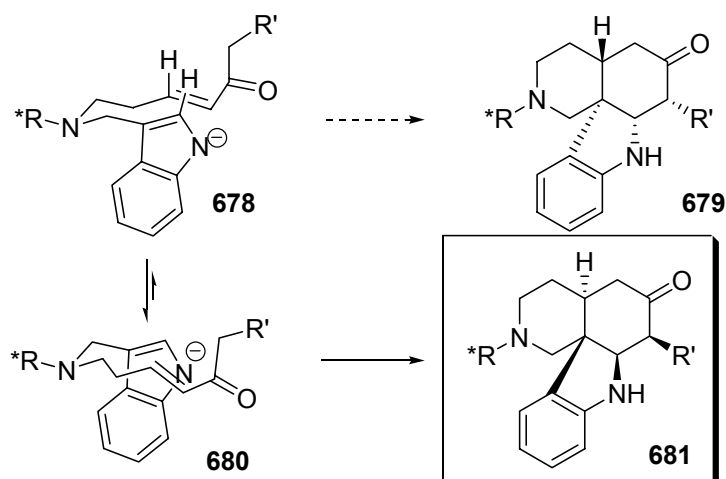
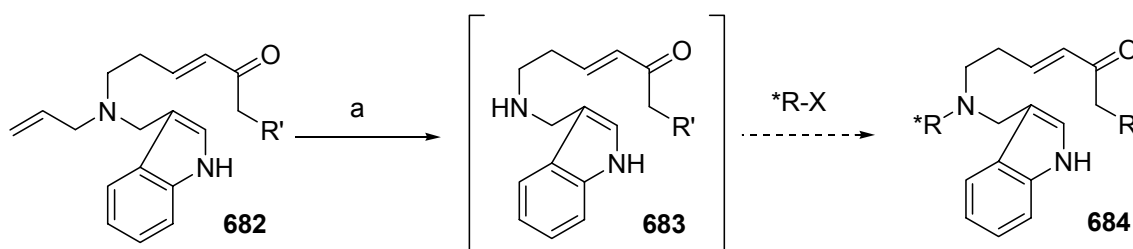


Schéma 8

La déprotection au palladium de cette allyle-amine nous donne l'opportunité de le faire. Nous envisageons ainsi l'utilisation de trois types de réactifs: le chloroformate dérivé du solkétol, le naproxène et chlorure de l'acide camphore sulfonique.



(a) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,1 éq), PPh_3 (0,4 éq), Acide barbiturique (2,5 éq), DCM

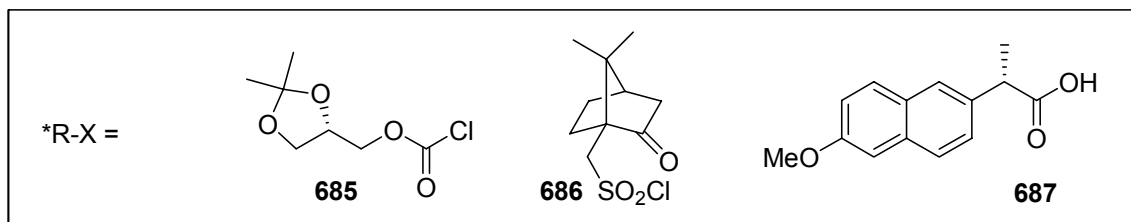


Schéma 9

Si aucune induction de chiralité n'est observée, nous pourrions séparer les diastéréoisomères et ainsi isoler individuellement les deux énantiomères après élimination de l'inducteur chiral.

XII.1.2. Polycyclisation anionique asymétrique : Utilisation d'un auxiliaire chiral.

La proposition précédente, bien qu'attrayante, suppose une déprotection sélective de notre inducteur de chiralité. Ceci pose bien sûr le problème de la perte de masse importante qu'implique cette étape. C'est pourquoi nous pensons pouvoir induire la chiralité par l'utilisation d'une base chirale ou d'un agent de transfert de phase chiral. Ceci suppose la formation d'un chélate entre le métal de la base, l'amidure et la fonction carbonyle de l'énone.

La présence d'une base chirale devrait discriminer une des deux conformations possibles et donc induire l'énantiosélectivité.

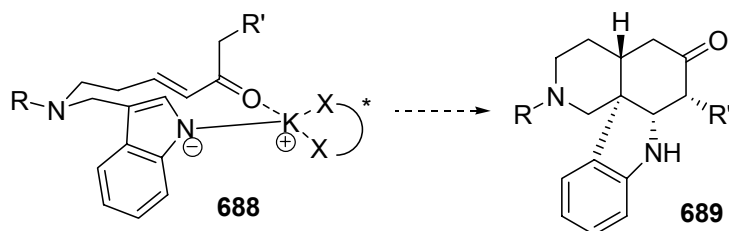


Schéma 10

Nous pensons utiliser les bases aminées de Koga qui ont été largement utilisées dans diverses méthodologies telle que la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons¹⁰⁴ sur des dérivés prochiraux. Les alcools chiraux dérivés de l'éphédrine sont également à envisager.

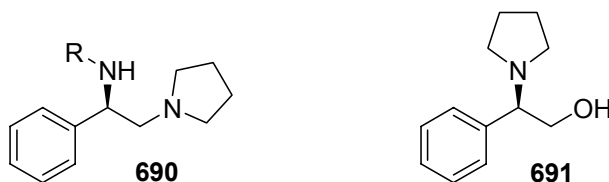
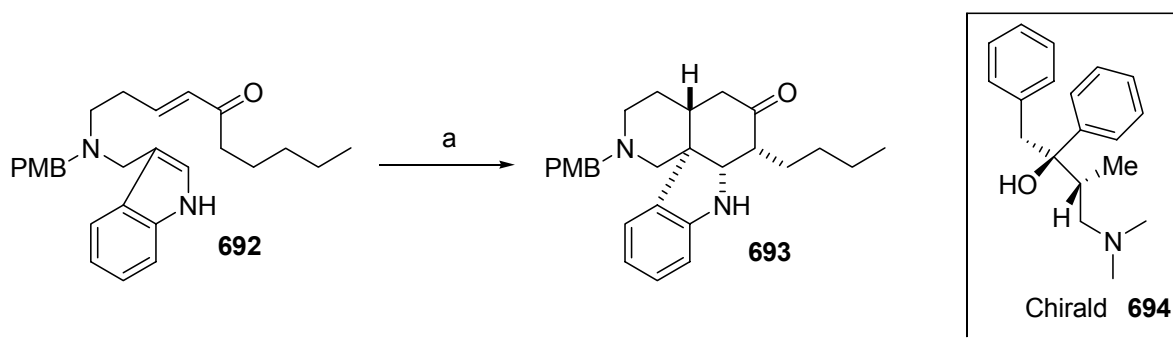


Schéma 11

Il est à noter qu'un essai a déjà été effectué au sein du laboratoire avec l'alcoolate de lithium dérivé du Chirald®. Nous avons alors obtenu le tétracycle avec 30% de rendement et surtout avec 8% d'excès énantiomérique. Faute de temps, nous n'avons pu poursuivre dans cette voie.



(a) Chirald (1 éq), *n*-BuLi (1 éq), THF, t.a. (30%, 8% ee)

Schéma 12

Une seconde possibilité serait également l'utilisation d'un agent de transfert de phase chiral. En effet, l'utilisation d'hydroxyde de césium dans mélange THF/H₂O nous permet d'imaginer une approche de notre méthodologie par transfert de phase. Plusieurs catalyseurs chiraux ont

¹⁰⁴ Kumamoto, T.; Koga, K. *Chem. & Pharm. Bull.* **1997**, 45, 4, 753.

déjà été décrits dans la littérature. Deux grandes classes sont à présent disponibles et sont basées sur des sels d'ammonium chiraux: les dérivés de la cinchonidine et les catalyseurs de K. Maruoka¹⁰⁵ dérivés du binaphtol.

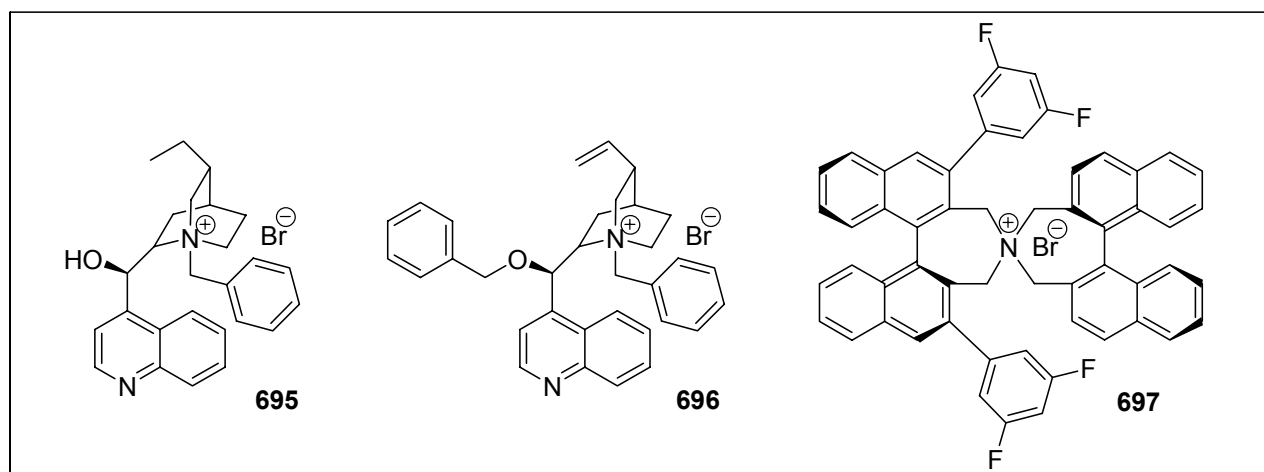
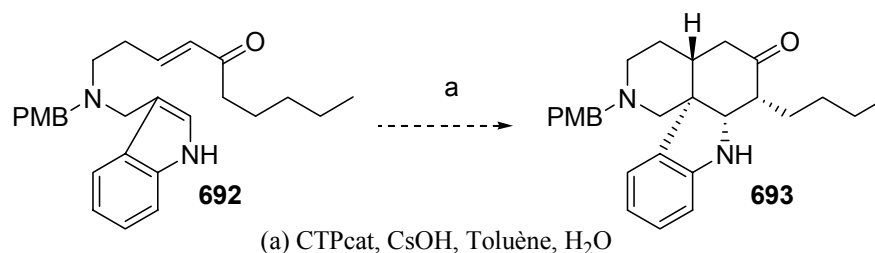


Schéma 13

XII. 2. EPIMERISATION DE LA JONCTION DE CYCLE.

L'épimérisation au niveau de la jonction de cycle reste un objectif majeur à réaliser dans ce projet. Le cétal mixte **599** dont la synthèse est décrite dans cet ouvrage nous ouvre de nombreuses perspectives dans ce sens. En effet, une réduction sélective de la cétone, suivie de l'élimination de l'alcool correspondant, devrait fournir l'énone masquée x. L'hydrogène en tête de pont est, à présent, facilement accessible. De plus, la cétone peut être alkylée pour fournir l'alcool tertiaire désiré.

¹⁰⁵ Ooi, T.; Kameda, M.; Tannai, H.; Maruoka, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 43, 8339. Ooi, T.; Takeuchi, M.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 21, 5228. Ooi, T.; Taniguchi, M.; Kameda, M.; Maruoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 23, 4542.

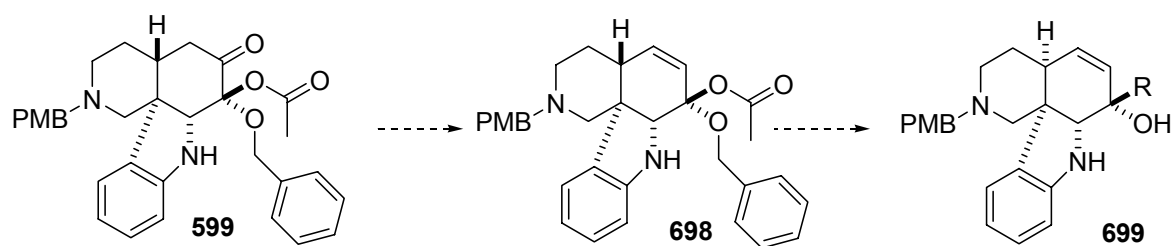


Schéma 14

Quoi qu'il en soit, de nombreuses pistes ont été ouvertes durant ce travail. Par exemple, à présent, cette méthodologie est mise à profit par N. Heureux durant son travail de thèse pour effectuer la synthèse totale de la strychnine et de la vindoline.