

Modifications structurales

IX. MODIFICATIONS STRUCTURALES.

La polycyclisation anionique étant bien maîtrisée, nous avons décidé de tirer avantage de celle-ci pour synthétiser, dans un premier temps, un analogue **355** de la manzamine A **1**. Pour ce faire, plusieurs objectifs étaient à atteindre à partir des dérivés tétracycliques issus de notre polycyclisation anionique (Schéma 130).

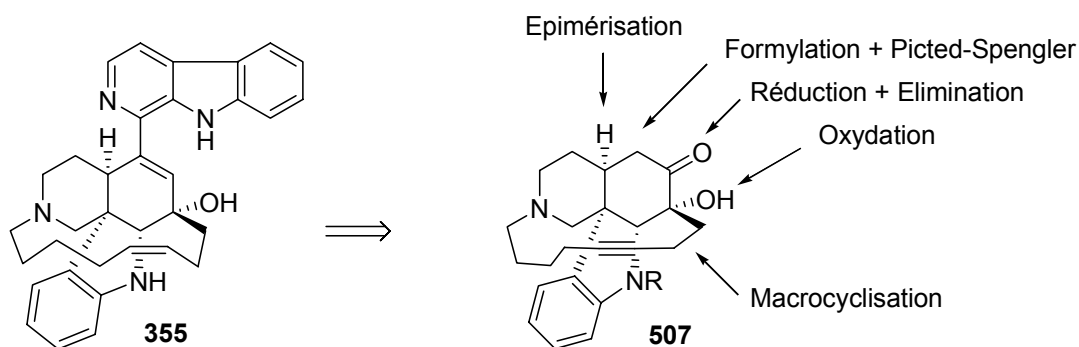


Schéma 130

La majeure partie des modifications structurales sur nos substrats doivent s'effectuer autour de la fonction cétone. En effet, cette fonction pourrait nous aider à épimériser la jonction de cycle après réduction de l'énone correspondante. De plus, l'hydroxyle pourrait être obtenue par simple oxydation de l'énolate issu de cette cétone. C'est pourquoi, dans un premier temps, nos recherches se sont essentiellement concentrées sur cette partie.

Afin de ne pas travailler sur des substrats trop complexes et difficiles d'accès, nous avons décidé d'utiliser le tétracycle **470**. Ce dernier est synthétisé avec un excellent rendement à partir du phosphonate **433** commercial et de la gramine **274** accessible en grande quantité. De plus, les dérivés qui en découlent sont souvent cristallins. Ceci nous a permis d'effectuer de nombreuses analyses structurales par diffraction des rayons X (Schéma 131).

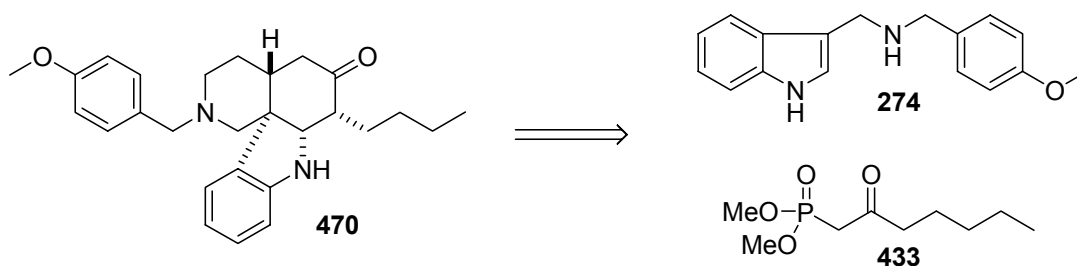


Schéma 131

IX.1. FORMATION DE L'ÉNOLATE.

Afin de pouvoir fonctionnaliser la cétone substituée du cycle isoquinoléique nous avons tenté de former efficacement et sélectivement un des deux énolates. Sachant que la formation de l'énolate cinétique est souvent plus facile que celle de l'énolate thermodynamique, nous avons utilisé une base encombrée tel que le LDA à basse température. Deux équivalents de bases sont nécessaires en raison de la présence de l'amine secondaire de l'indoline. De manière très surprenante, après traitement avec deux équivalents d'allyl chloroformate, un mélange 1/1 des deux carbonates d'énol **508** et **509** sont isolés avec un rendement médiocre de 50% (Schéma 132).

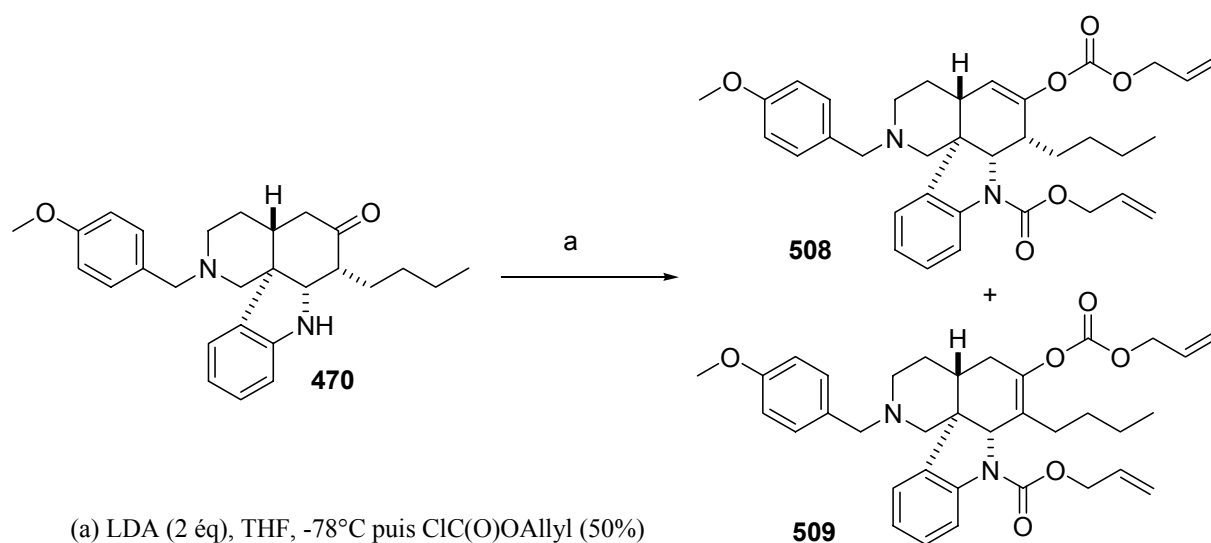


Schéma 132

Par la suite, d'autres conditions cinétiques ont été testées sans aucune amélioration au niveau de la formation et du rapport entre ces des deux énolates.

Ces résultats décevants nous ont amené à étudier de près les causes de ce manque de sélectivité. Une étude conformationnelle plus approfondie du substrat de départ nous a permis d'émettre une hypothèse. En effet, nous avons déjà mentionné que le cycle possédant la fonction cétone et la chaîne en position pseudo-équatoriale, adopte une conformation de type bateau. Nous pouvons remarquer que les deux protons en α de la cétone ont un environnement *quasi* identique. La chaîne alkyle, n'impose presque pas de contraintes stériques. Nous pouvons dès lors qualifier ces deux protons de « pseudo-énantiotopiques ». Quelque soit la base encombrée utilisée et les conditions expérimentales, il devrait alors être difficile, voire impossible, de discriminer un des protons par rapport à l'autre (Schéma 133).

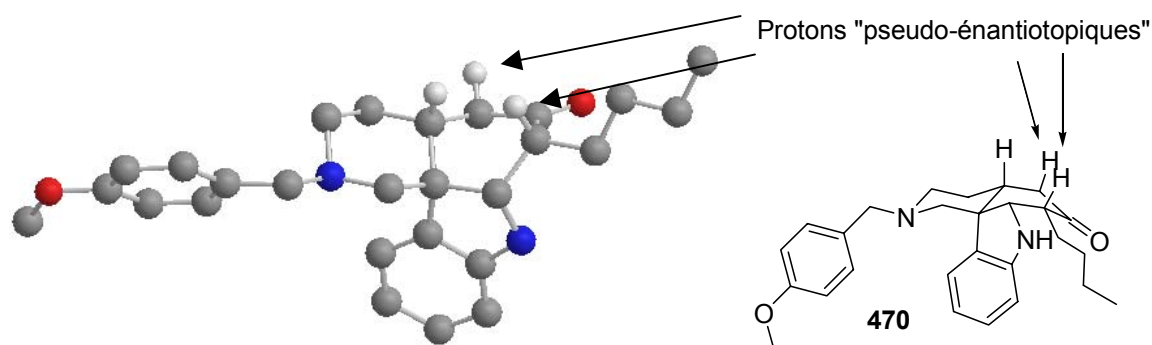


Schéma 133

Nous avons également tenté de former l'éther d'énol thermodynamique par la méthode de F. Duboudin⁸⁶. Lorsque notre cétone **470** est mise en présence de TMSCl, NaI et Et₃N, aucune réaction n'est observée à température ambiante ou à reflux (Schéma 134).

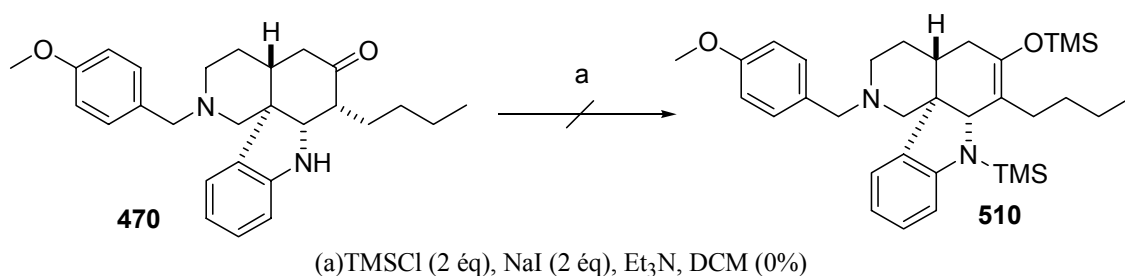


Schéma 134

Nous pensions que la fonction amine de l'indoline posait problème dans ce cas. C'est pourquoi nous avons essayé de méthyliser cette position. Malheureusement, quelles que soient les conditions, nous ne sommes pas parvenu à effectuer cette transformation (Schéma 135).

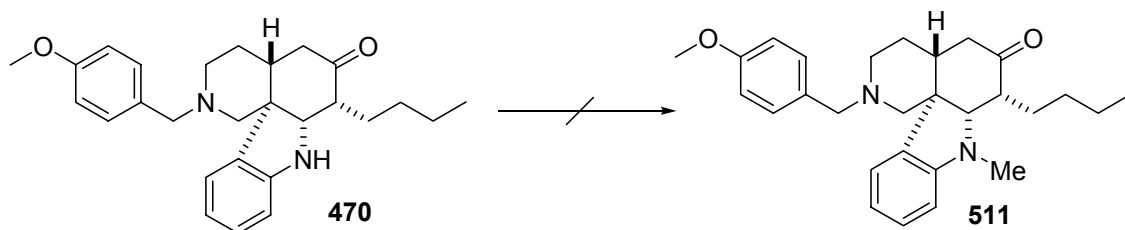


Schéma 135

Encore un fois, ceci pourrait s'expliquer par la conformation adoptée par la molécule. Il nous semble probable que l'amine secondaire de l'indoline soit difficile à atteindre en raison de la présence de la chaîne alkyle qui entraverait l'approche de tout agent alkylant.

Compte tenu de ces observations, nous avons été obligé de trouver une alternative. C'est donc tout naturellement que nous nous sommes tourné vers les énamines.

⁸⁶ Cazeau, P.; Duboudin, F.; Moulines, F.; Badot, G.; Dunogues, J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2075.

IX.2. FORMATION DES ÉNAMINES.

IX.2.1. Introduction.

Les énamines⁸⁷ **516** sont les analogues aminés des éthers d'énol. Largement étudiées par G. Stork⁸⁸, elles sont encore couramment utilisées aujourd'hui en synthèse organique. Lorsqu'une amine secondaire **512** est opposée à une cétone ou un aldéhyde **513**, en présence d'une quantité catalytique d'acide, une réaction de condensation équilibrée a lieu produisant les intermédiaires **514**, **515** et **516**. La réaction peut cependant être complètement déplacée vers la droite lorsque l'eau résiduelle est éliminée par distillation azéotropique ou par l'utilisation de tamis moléculaire (Schéma 136).

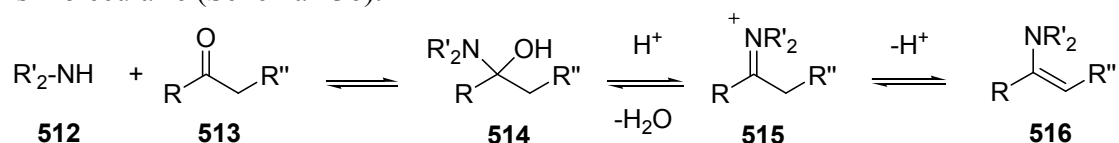


Schéma 136

Il existe de nombreuses autres méthodes pour préparer les énamines. Des agents déshydratants forts sont alors utilisés pour mener la réaction jusqu'à son terme. Par exemple, l'addition de tétrachlorure de titane sur un mélange de cétone et d'amine secondaire conduit très rapidement aux énamines correspondantes⁸⁹. Cette méthode est particulièrement efficace pour les cétones encombrées.

Le carbone en position β d'une énamine est un centre raisonnablement nucléophile en raison de la conjugaison de l'oléfine avec l'atome d'azote. La protonation des énamines se fait sur le carbone en β pour donner l'iminium **518** (Schéma 137).

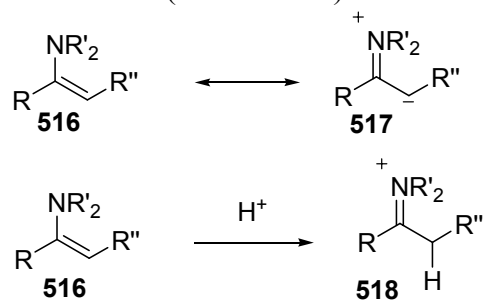


Schéma 137

La nucléophilie du carbone en β a permis l'utilisation des énamines dans des réactions d'alkylation utiles en synthèse organique.

⁸⁷ Revue: Cook, A.G. *Enamines: Synthesis, Structure and reactions*, Marcel Dekker, New York, **1988**.

⁸⁸ Stork, G.; Terrell, R.; Szmuszkowicz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2029; Stork, G.; Landesman, H.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5128; Stork, G. Birnbaum, G. *Tetrahedron Lett.* **1961**, 313.

⁸⁹ White, W.A.; Weingarten, H. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 213; Carlson, R.; Phan-Tan-Luu, R.; Mathieu, D.; Ahounde, F.D.; Babadjamian, A.; Metzger, J. *Acta Chem. Scand.* **1978**, *32*, 335; Carlson, R.; Nilsson, A.; Stromqvist, M. *Acta Chem. Scand.* **1983**, *37*, 7; Carlson, R.; Nilsson, A. *Acta Chem. Scand.* **1984**, *38*, 49; Schubert, S.; Renaud, P.; Carrupt, P.-A.; Schenk, K. *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 2473.

Les énamines dérivées de composés cycliques sont synthétiquement très intéressantes et le plus souvent, la pyrrolidine est utilisée pour préparer l'énamine. Son utilisation peut parfois conduire à des sélectivités intéressantes. Par exemple, dans le mélange formé à partir de la pyrrolidine et de la 2-méthylcyclohexanone, l'énamine **519** est prédominante. La tendance à former l'énamine la moins substituée prédomine. Ceci s'explique par des effets stériques de type A^{1,3}. La conjugaison entre l'atome d'azote et les orbitales π de la double liaison favorise la coplanarité des liaisons en gras dans le schéma suivant. Une répulsion stérique de type A^{1,3} défavorise la formation de l'isomère **520**. De plus, dans l'isomère **519**, le groupe méthyle adopte une conformation quasi-axiale pour éviter les interactions stériques avec les substituants de l'amine⁹⁰ (Schéma 138).

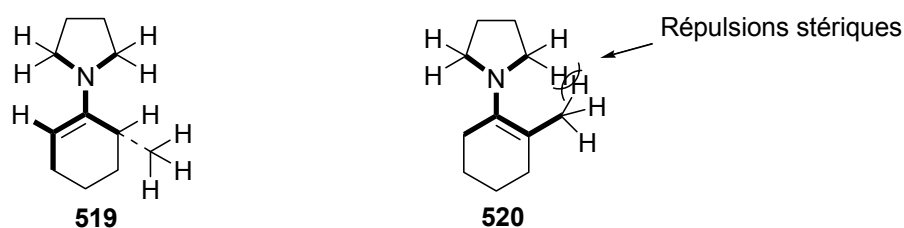


Schéma 138

En raison de la prédominance de l'énamine la moins substituée, les alkylations se font donc sur le carbone le moins substitué⁹¹. L'iminium **521** intermédiaire est ensuite hydrolysé durant le traitement aqueux. Cette méthode est donc très efficace pour former les cétones **522** substituées en positions 2 et 6 (Schéma 139).

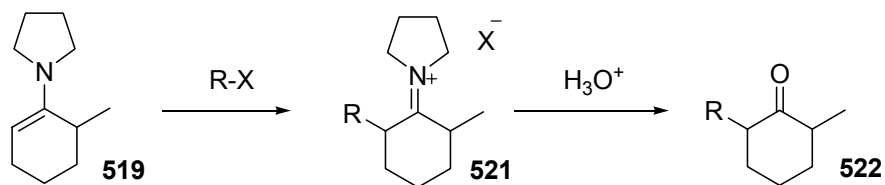


Schéma 139

IX.2.2. Application à nos substrats.

Cette stratégie nous semblait particulièrement attrayante car elle nous aurait permis de formyler le centre carboné le moins substituée de nos cétones et d'obtenir **523**, un intermédiaire important dans notre stratégie (Schéma 140).

⁹⁰ Johnson, F.; Duquette, L.G.; Whitehead, A.; Dorman, L.C. *Tetrahedron* **1974**, 30, 3241; Muller, K.; Previdoli, F.; Desilvestro, H. *Helv. Chem. Acta* **1981**, 64, 2497; Anderson, J.E.; Casarini, D.; Lunazzi, L. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 25, 3141.

⁹¹ Stotter, P.L.; Hill, K.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 6524.

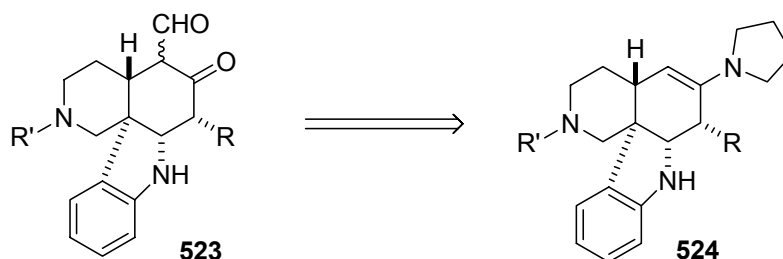


Schéma 140

Nous avons donc, dans un premier temps, tenté de former l'énamine **525** par catalyse acide et déshydratation. Cependant, quelle que soit l'amine secondaire utilisée, tous nos essais furent infructueux (Schéma 141).

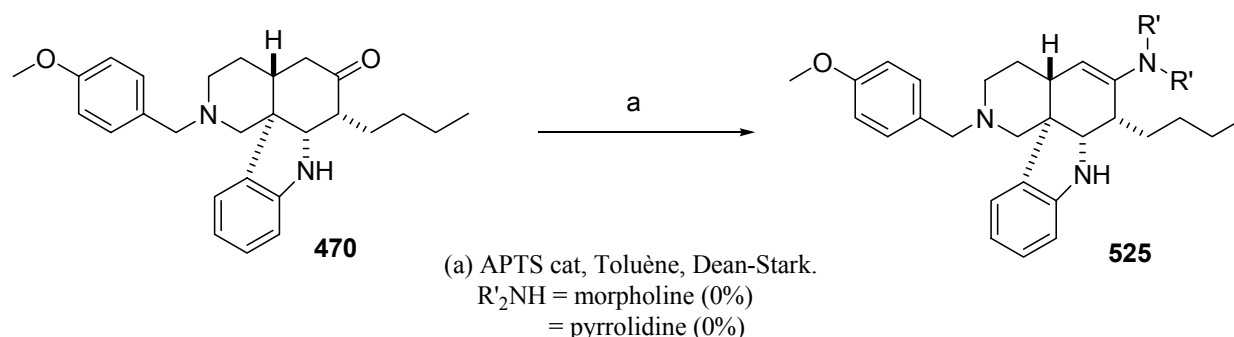


Schéma 141

Nous nous sommes dès lors tourné vers des méthodes plus dures. Comme décrit précédemment, il est connu que l'utilisation de $TiCl_4$ conduit rapidement aux énamines **526** à partir de cétones particulièrement encombrées. Nous avons pensé que cette méthode pouvait s'appliquer à nos substrats. C'est ainsi que le tétracycle **470** a été traité avec 8 équivalents d'amine secondaire et 2 équivalents de $TiCl_4$. Il s'est avéré que l'utilisation de pyrrolidine **527** ne donne pas lieu à la formation de l'énamine désirée. Par contre, de façon inattendue, l'énamine la plus substituée est isolée, après chromatographie sur gel d'alumine basique, lorsque la diméthylamine **529** ou la morpholine **528** sont employées. Lorsque la réaction est effectuée à température ambiante, seule l'énamine la plus substituée est observée avec un excellent rendement. Par contre, lorsque la réaction est chauffée à reflux, une rapide dégradation est observée. Le produit le moins substitué est présent en traces dans le brut réactionnel mais il ne peut être isolé (Schéma 142, Tableau 11).

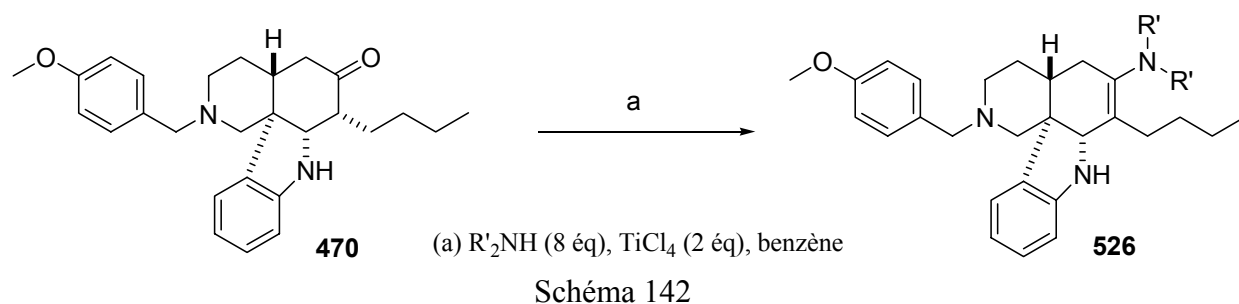


Tableau 11

Entrée	R'_2NH	Produit	Rendement
1	 527	-	0%
2	 528	 530	82%
3	 529	 531	63%

La formation de l'énamine la plus substituée est pour le moins surprenante tout en étant particulièrement intéressante pour notre stratégie, car aucun mélange n'est observé. Il est difficile d'expliquer la raison de cette sélectivité, mais nous pouvons supposer que l'énamine la plus substituée est dans ce le produit cinétique et thermodynamique.

Nous possédons donc à présent une méthode efficace pour former les analogues aminés des énolates thermodynamiques. Il est bien évident que nous allons donc tenter de tirer profit de ces observations.

IX.3. OXYDATION DES ENAMINES.

S'il est possible de facilement alkyler les énamines, il est un peu moins connu qu'elles peuvent être également oxydées très proprement⁹². En effet, l'addition de tétraacétate de plomb ou de triacétate de thallium aux énamines **532** conduit rapidement aux acétates **533** correspondants avec d'excellents rendements (schéma 143).

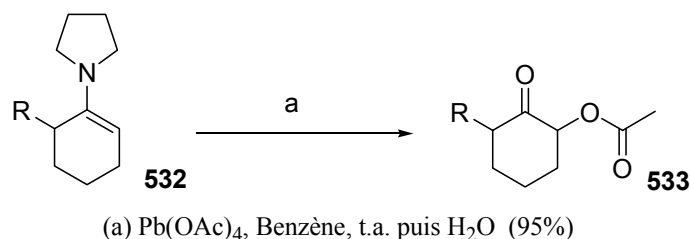


Schéma 143

Cette méthode pourrait donc nous conduire à un intermédiaire important **354** par oxydation sélective du carbone en β de l'énamine **535**. Après hydrolyse, nous obtiendrions l'alcool désiré en cette position dans la manzamine A **1** (Schéma 144).

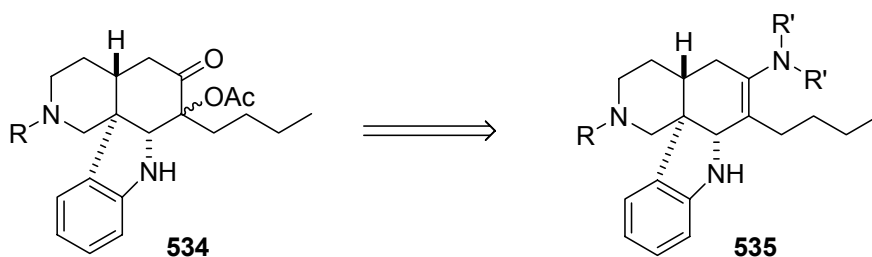
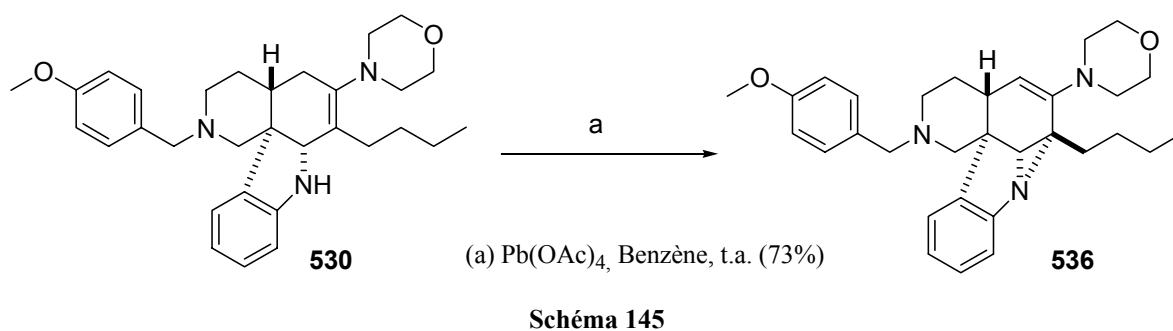


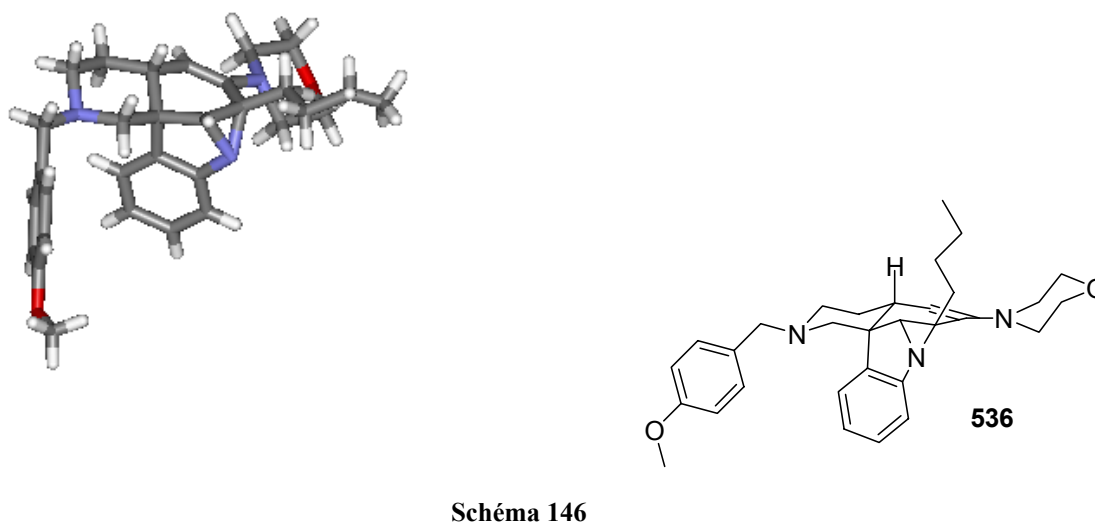
Schéma 144

Nous avons donc traité l'énamine **530** avec un équivalent de tétraacétate de plomb dans le benzène. Une réaction très rapide s'ensuivit pour donner un produit unique qui ne s'est pas avéré être l'acétate désiré. Après maintes études structurales, nous nous sommes aperçu qu'il s'agissait de l'aziridine **536**. Ce composé remarquable est obtenu avec un rendement de 73%. Notons également que nous avons isomérisé la double liaison de l'énamine et que nous avons inversé la stéréochimie de la chaîne alkyle qui se trouve à présent en position pseudo-axiale (schéma 145).

⁹² Corbani, F.; Rindone, B.; Scolastico, C. *Tetrahedron* **1973**, 29, 3253; Corbani, F.; Rindone, B.; Scolastico, C. *Tetrahedron* **1975**, 31, 455; Kuehne, M. E.; Giacobbe, T.J. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 3359.



Ce résultat, pour le moins surprenant, a été confirmé par l'analyse par diffraction des rayons X de monocristaux de **536** (Schéma 146).



Nous nous sommes dès lors intéressé au mécanisme de cette réaction. Deux possibilités ont été envisagées:

- Le premier mécanisme proposé suppose la formation d'un nitrène de plomb⁹³ **538** suite à un réarrangement de l'énamine **537**. Ce processus fournirait un éniminium **539** dont la double liaison réagirait intramoléculairement avec le nitrène comme présenté dans le schéma suivant. L'iminium **540** perdrait alors un proton en présence d'acétate pour former l'énamine **536** la moins substituée (Schéma 147).

⁹³ Revue: Butler, R.N. *Synthetic Reagents*, Wiley, Chichester **1977**, 3, 278.

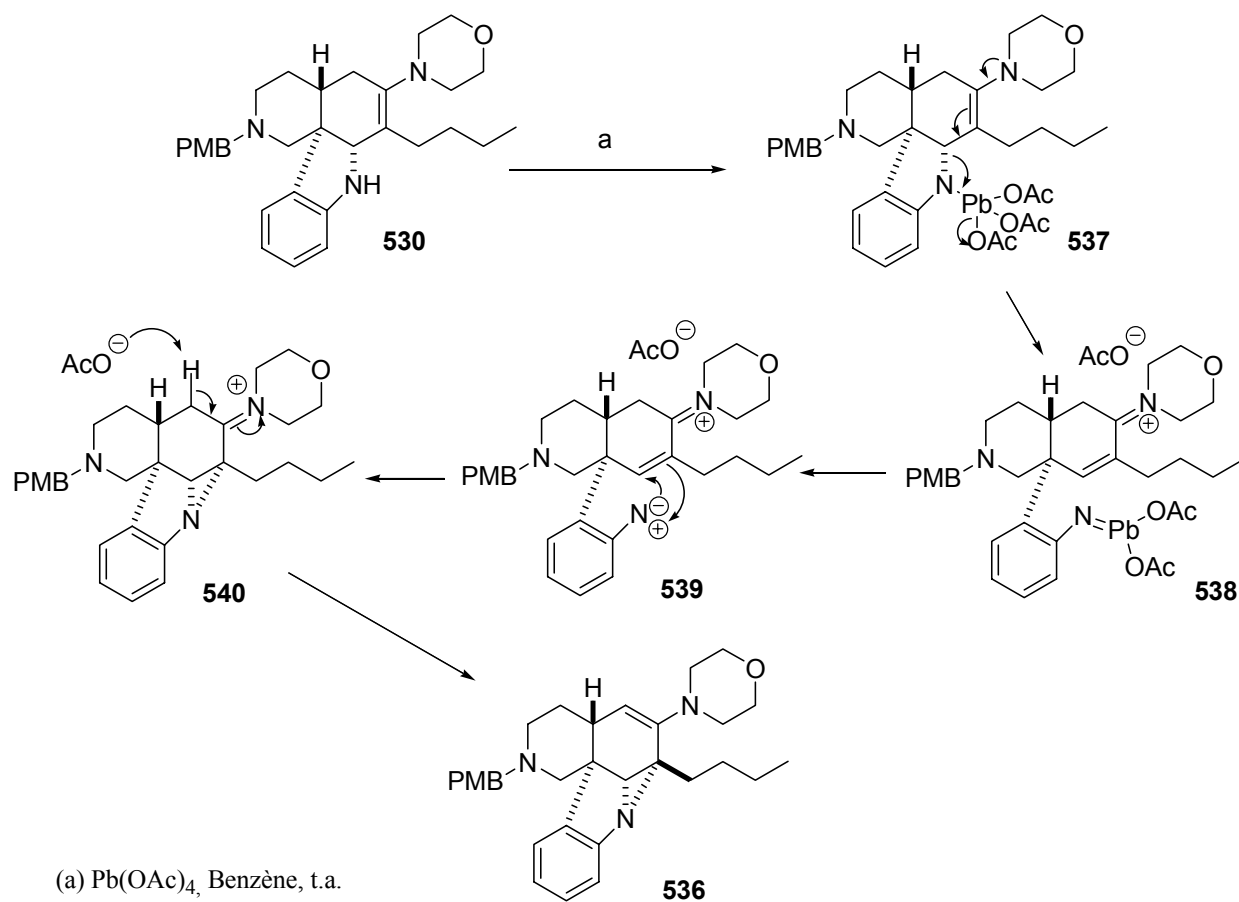


Schéma 147

- La seconde proposition mécanistique se base sur la formation diastéréosélective de l'acétate **542** sur la carbone β . Une catalyse acide permet ensuite d'envisager une élimination de l'acétate consécutive avec l'attaque nucléophile intramoléculaire de l'amine indolinique (Schéma 148).

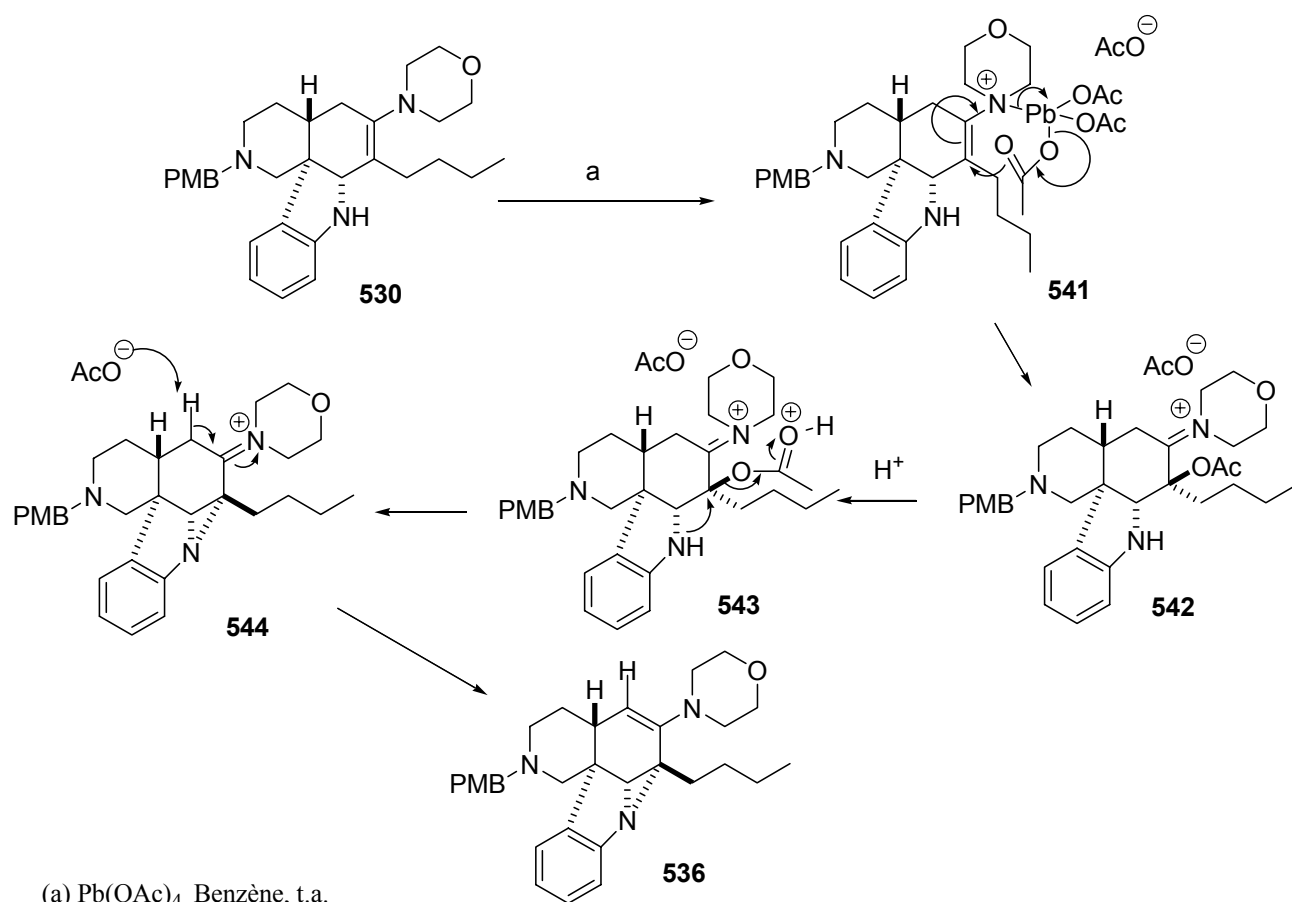


Schéma 148

Suite à ces résultats intéressants, nous avons testé d'autres agents oxydants afin d'essayer de discriminer ces deux mécanismes. L'IBX **545**, le réactif de Koser **547** et le ferrocénium hexafluorophosphate **546** furent testés et ce, avec d'excellents et surprenants rendements (Schéma 149, Tableau 12).

L'IBX **545**, un oxydant doux, a été utilisé dans un mélange THF/DMSO pour fournir l'aziridine **536** avec 82% de rendement. Le ferrocénium hexafluorophosphate **546**, employé en léger excès dans le THF, nous donne le produit désiré avec 69% de rendement.

Enfin, le réactif de Koser **547**, usuellement utilisé pour former les α -tosyl-cétones à partir des cétones correspondantes, donne un rendement proche de celui de l'IBX.

Le brome moléculaire, a également été utilisé avec un rendement de 52%.

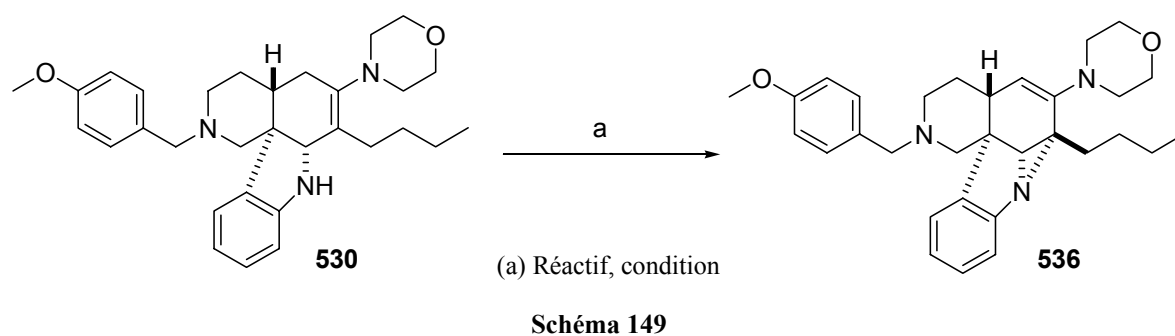


Tableau 12

Entrée	Réactifs (éq)	Conditions	Rendement
1	 545 (2 éq)	DMSO / THF / t.a.	82%
2	 546 (1,05 éq)	THF / t.a.	69%
3	 547 (1,5 éq)	THF / t.a.	81%
4	Br ₂ (1 éq)	THF / t.a.	52%

Comme nous pouvons le constater, ces résultats ne nous permettent pas de confirmer un des deux types de mécanismes proposés précédemment. En effet, les deux premiers réactifs rentrent dans la catégorie du premier mécanisme impliquant un transfert mono-électronique qui est bien connu dans le cas du férrocénium **546**.

Par contre, les deux derniers réactifs se situent dans le second mécanisme envisagé. En effet, il est bien connu que dans le cas du brome moléculaire, il est possible de bromer une énamine en position β . Il s'agirait donc ici d'une simple substitution nucléophile intramoléculaire. Il en serait de même pour le réactif de Koser **547** avec départ, dans ce cas, d'un tosylate (schéma 150).

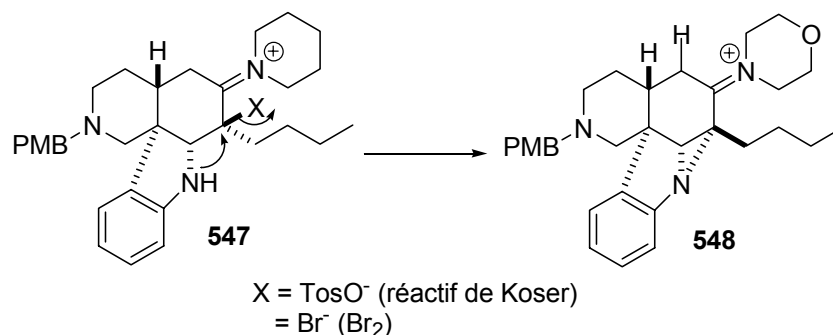


Schéma 150

Nous ne pouvons donc trancher à ce stade entre les deux mécanismes proposés mais nous avons décrit cinq nouvelles méthodes efficaces qui nous permettent d'obtenir les aziridines **536** avec d'excellents rendements. Il va de soit que si nous n'obtenons pas l'acétate désiré, l'aziridine est tout aussi intéressante. Les motifs de type indoline-aziridine sont très peu décrits dans la littérature. Par ailleurs, bon nombre de molécules possédant une fonction aziridine sont connues pour posséder des activités biologiques importantes. Dans notre souci d'effectuer plus tard des études de relation structure-activité de la manzamine A **1**, cette méthodologie pourrait nous fournir un analogue **549** original et, qui sait, peut-être plus actif (Schéma 151).

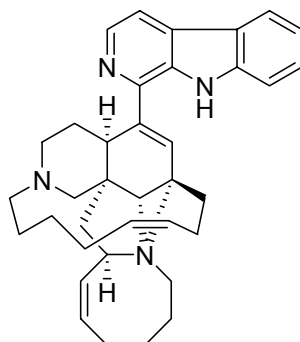
Aziridino-manzamine A **549**

Schéma 151

IX.4. ACYLATION DIASTÉRÉOSÉLECTIVE DES ÉNAMINES.

En raison des difficultés que nous avons éprouvées pour oxyder le carbone β de l'énamine **552**, nous avons tenté de l'acyler. Le produit **551** ainsi obtenu pourrait être oxydé par une réaction de Baeyer-Villiger pour obtenir l'acétate **550** désiré (Schéma 152).

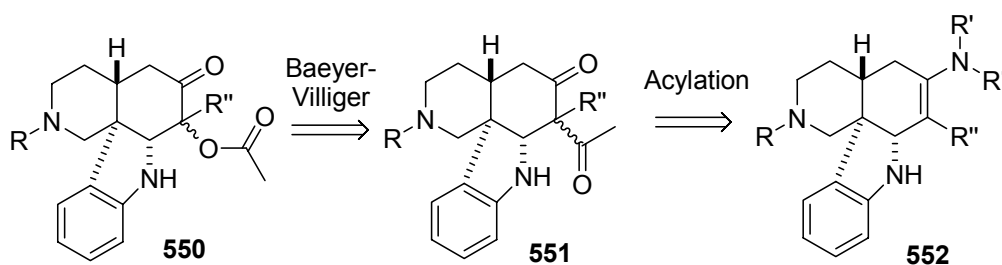


Schéma 152

Nous avons donc mis en présence notre énamine **530** avec un équivalent de chlorure d'acétyle en présence de triéthylamine dans le THF. A notre grande surprise, nous avons isolé majoritairement le produit de *N*-acylation. Ceci signifie donc que le carbone β de l'énamine est moins nucléophile que l'amine indolinique (Schéma 153).

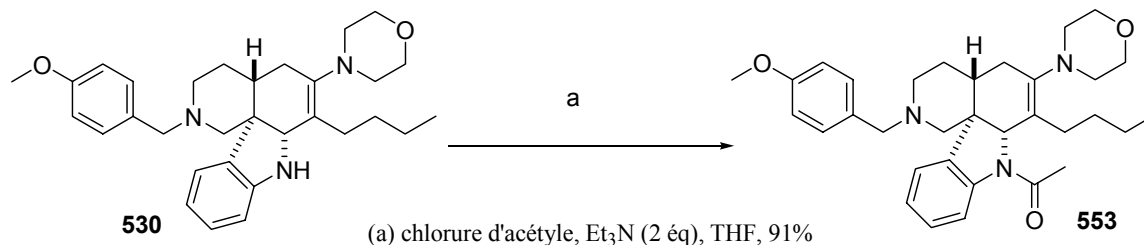


Schéma 153

Nous avons dès lors décidé de tenter de tirer avantage de cette réactivité pour introduire la fonction carbonyle de façon diastéréosélective et d'inverser la stéréochimie de la chaîne alkyle. La réaction d'un équivalent de chlorure d'oxalyle avec l'énamine tétrasubstituée **530**, en présence de triéthylamine dans le THF nous fournit la dione **554** correspondante avec un contrôle parfait de la stéréochimie et un excellent rendement de 81% (Schéma 154).

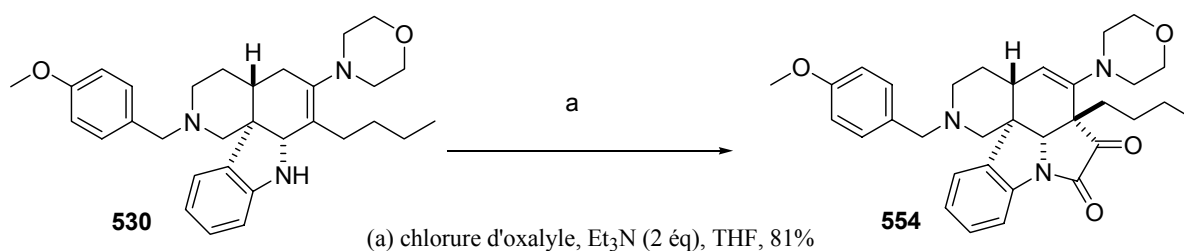


Schéma 154

La structure a été confirmée par diffraction des rayons x (Schéma 155).

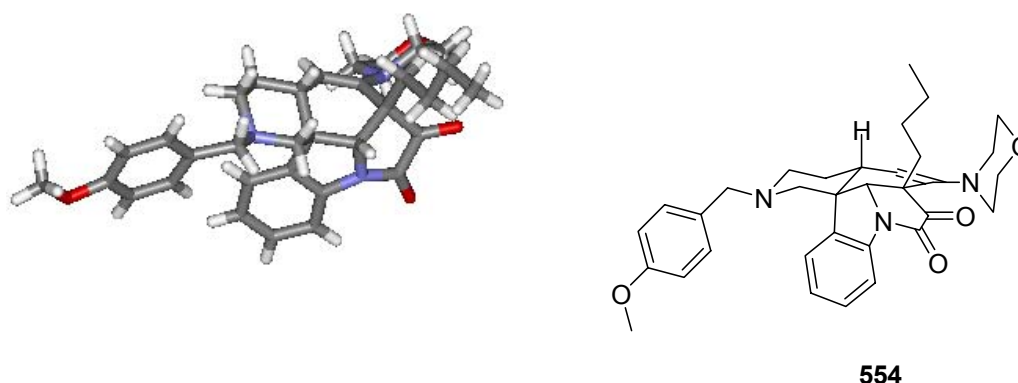


Schéma 155

Nous avons donc en main une méthode qui s'avère efficace pour former une molécule possédant une cétone qui pourrait être oxydée par réaction de Baeyer-Villiger et une fonction énamine qui pourrait être alkylée afin de fonctionnaliser notre composé de manière adéquate (Schéma 156).

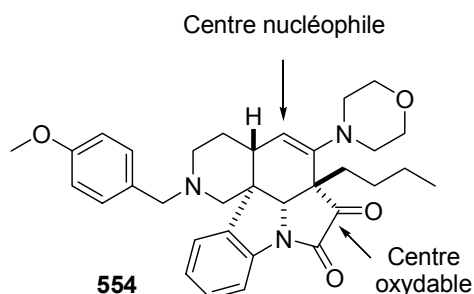


Schéma 156

IX.5. REACTIVITE DES DIONE-ÉNAMINES.

IX.5.1. Alkylation.

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressé à la nucléophilicité de notre fonction énamine. Nous avons tenté de la faire réagir avec un grand nombre d'électrophiles et ce, sous diverses conditions. Malheureusement, et de façon surprenante, nous récupérons généralement et intégralement le substrat de départ (Schéma 157, Tableau 13).

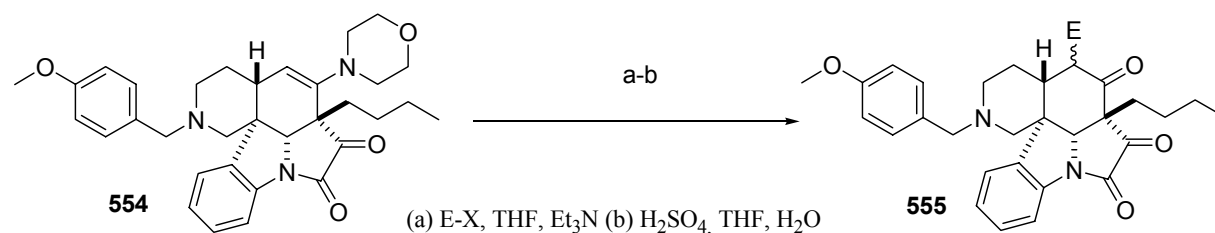


Schéma 157

Tableau 13

Entrée	E-X	Conditions	Rendement	Remarques
1	ClC(O)OMe	0°C puis reflux	0%	Récupération du produit de départ
2	Ac ₂ O	25°C	0%	Récupération du produit de départ
3	AcCl	0°C puis 25°C	0%	Dégradation
4	PhSCl	25°C	0%	Dégradation
5	PhSeBr	25°C	0%	Récupération du produit de départ
6	CH(OMe) ₃	BF ₃ .EtO ₂ / 0°C	0%	Récupération du produit de départ

Suite à ces résultats, nous nous sommes demandé d'où provenait ce manque de réactivité. Une réponse nous est donnée par les résultats de l'analyse de diffraction des rayons X. Il s'avère en effet que la paire libre de l'atome d'azote n'est pas correctement alignée avec l'orbitale π de la double liaison ce qui aurait pour conséquence de diminuer la nucléophilie de cette énamine.

Une solution consisterait à utiliser une énamine moins encombrée. Nous avons déjà décrit la synthèse du composé **531**, issu de la condensation entre la diméthylamine et la cétone tétracyclique **470**. L'addition d'un équivalent de chlorure d'oxalyle sur cette énamine fournit la dione-énamine diméthylée **556** avec un excellent rendement de 80% (Schéma 158).

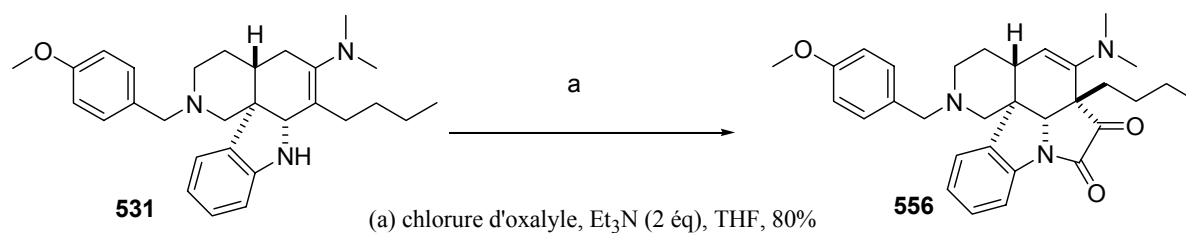


Schéma 158

Les réactions d'alkylation ont également été testées sur le substrat **556**. Toutefois, seule la dégradation du produit de départ est observée (Schéma 159, Tableau 14).

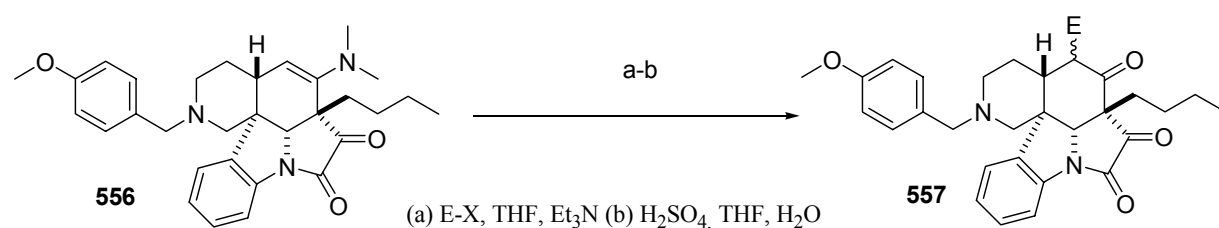


Schéma 159

Tableau 14

Entrée	E-X	Conditions	Rendement	Remarques
1	ClC(O)OMe	0°C puis reflux	0%	Dégradation
2	Ac ₂ O	25°C	0%	Dégradation
3	AcCl	0°C puis 25°C	0%	Dégradation
4	PhSCl	25°C	0%	Dégradation
5	PhSeBr	25°C	0%	Dégradation

IX.5.2. Bromation.

Déçu par ces résultats, nous avons pu, malgré tout, bromer efficacement la double liaison du composé **556** avec un équivalent de brome moléculaire dans l'éther⁹⁴. Après traitement avec une solution de triéthylamine dans le THF, nous obtenons la bromo-énamine **557** avec 73% de rendement (schéma 160).

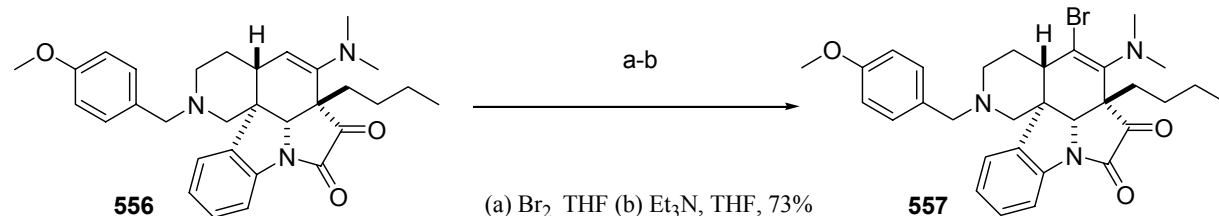


Schéma 160

Ce produit est particulièrement intéressant car il pourrait servir de substrat de base pour des carbonylations ou des réactions de couplage au palladium de type Heck. Cependant une étude préliminaire s'est avérée infructueuse.

IX.5.3. Hydrolyse.

L'hydrolyse des énamines fut pour le moins intrigante. En effet, nous avons observé que seule l'utilisation d'acide sulfurique (1M) dans un mélange THF/ H₂O conduit efficacement à la trione tétracyclique. Cette molécule est instable mais peut cependant être conservée à -20°C durant quelques jours (Schéma 161, Tableau 15).

⁹⁴ Duhamel, L.; Guillemont, J.; Poirier, J-M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5051.

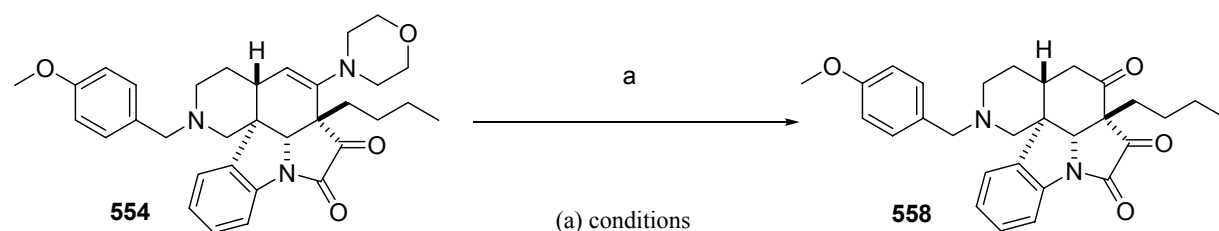


Schéma 161

Tableau 15

Entrée	Conditions	Rendements	Remarques
1	THF / HCl aq (1M)	0%	Dégradation
2	THF / H ₂ O / TfOH (2éq)	0%	Dégradation
3	THF / H ₂ SO ₄ aq (1M)	95%	-
4	THF / H ₂ O / AcOH (2éq)	0%	Récupération du produit de départ
5	THF / H ₂ O / Acide citrique (2éq)	0%	Récupération du produit de départ

Il est à noter que l'utilisation d'autres acides tels que l'HCl, l'acide citrique, l'acide acétique ou l'acide triflique, conduit à la dégradation du produit de départ ou à la récupération intégrale de **554**.

Par la suite, quelques tentatives de déprotonation ont été effectuées sans succès.

IX.5.4. Hydrolyse sélective.

Grâce à la collaboration avec Yves Rézette durant son stage IPL, il nous a été possible de former l'énamine tétrasubstituée **559**, dérivée de la morpholine, à partir du tétracycle *N*-Boc **504** avec un excellent rendement. L'addition de chlorure d'oxalyle conduit également à la dione-énamine **560** possédant deux fonctions sensibles aux acides : l'énamine qui peut s'hydrolyser et la fonction *tert*-butyl carbamate capable de générer l'amine secondaire **561**. Yves Rézette a étudié en détail les conditions pour faire réagir sélectivement l'une de ces deux fonctions.

L'addition d'acide trifluoroacétique, sous conditions anhydres, dans le DCM conduit uniquement à la déprotection de l'amine *N*-Boc. Par contre, l'utilisation d'acide sulfurique dans un mélange THF/H₂O fournit uniquement le produit d'hydrolyse de l'énamine **562** (Schéma 162).

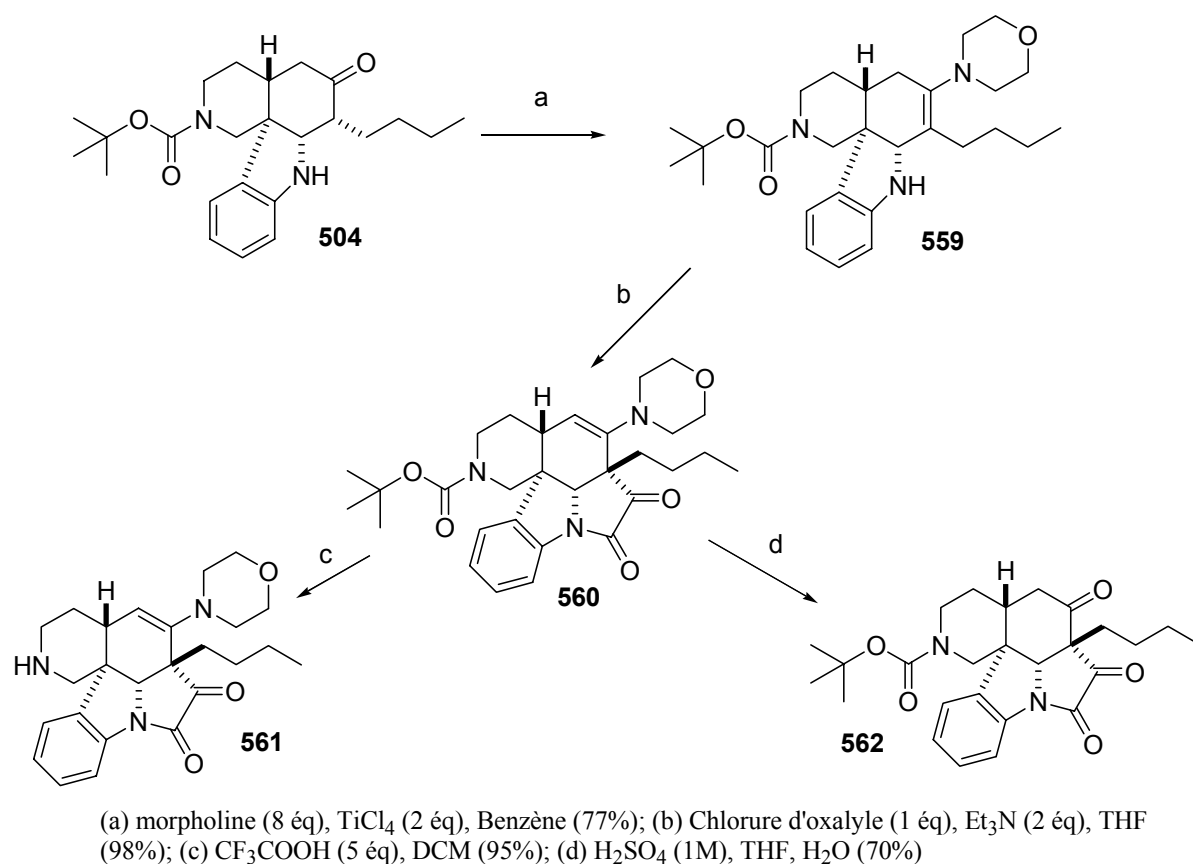


Schéma 162

Ces observations pour le moins intéressantes seront utilisées plus tard sur des substrats plus complexes.

IX.6. NOUVELLE APPROCHE.

Une approche alternative et plus directe pour former les tétracycles **365**, possédant une fonction alcool protégée en α de la cétone, a été proposée. Le but est d'engager en polycyclisation des phosphonates **369** possédant une fonction alkoxy en position γ . Cette méthode nous permettrait en plus de vérifier la versatilité de notre polycyclisation anionique (Schéma 163).

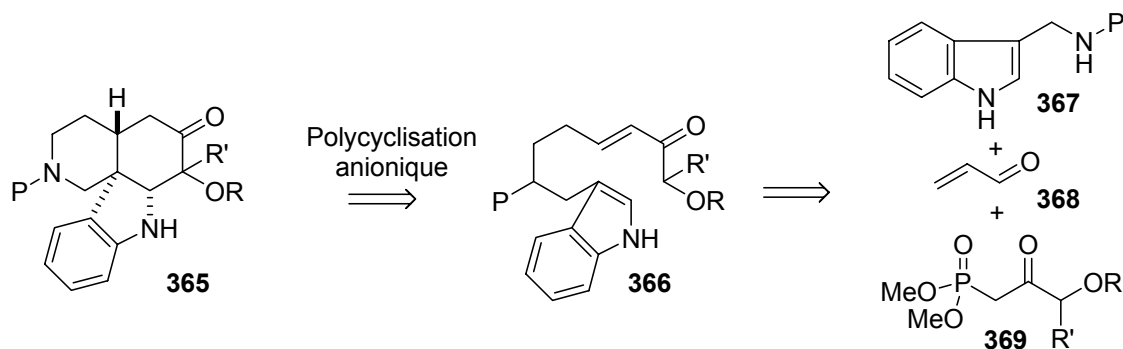


Schéma 163

IX.6.1. Synthèse des γ -alkoxy-phosphonates.

La synthèse des phosphonates de type **369** ne nécessite plus la formation préalable des amides de Weinreb. En effet, l'addition de l'anion du diméthyl méthyl phosphonate **563** sur les esters dérivés du lactate d'éthyle ($R'=Me$) ou du glycolate de méthyle ($R'=H$) **564** se fait sans problème de di-addition du nucléophile, l'oxygène de l'éther stabilisant le complexe tétraédrique **565** comme le fait l'amide de Weinreb (Schéma 164).

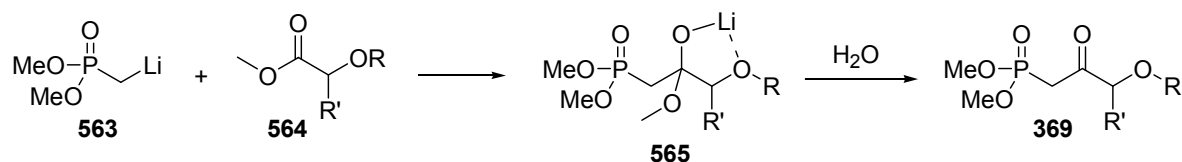
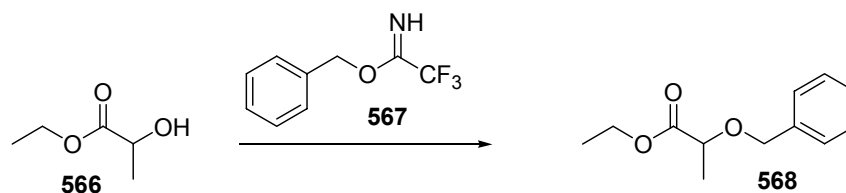


Schéma 164

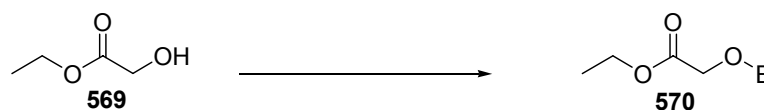
Dans un premier temps, les esters de départ furent synthétisés par deux méthodes différentes. Le lactate d'éthyle **566** a été benzylé par l'imidate **567** en présence d'une quantité catalytique d'acide triflique. Cette réaction conduit à la formation du lactate benzylé **568** avec un rendement quasi quantitatif (Schéma 165).



(a) Acétamide **567** (2 éq), TfOH (4mol%), DCM, Hexane (99%)

Schéma 165

Le glycolate de méthyle **569**, quant à lui, subit la déprotonation préalable de l'alcool par du NaH dans le THF, à basse température. Divers électrophiles furent ensuite additionnés à l'alcoolate pour obtenir les éthers **570** correspondants avec de bons rendements (schéma 166, Tableau 16).



(a) NaH (1,1 éq), THF, 0°C puis E-X, t.a.

Schéma 166

Tableau 16

Entrée	E-X	Rendements
1	MOMCl	65%
2	BnOCH ₂ Cl	39%
3	Allyl chloroformate	58%

Ces esters ont ensuite été engagés dans une réaction de Dieckman avec l'anion du diméthyl méthyl phosphonate **563** formé à basse température. Comme désiré, les β -céto- γ -alkoxy-phosphonates **571** et **572** ont été isolés avec des rendements satisfaisants (Schéma 167, Tableau 17).

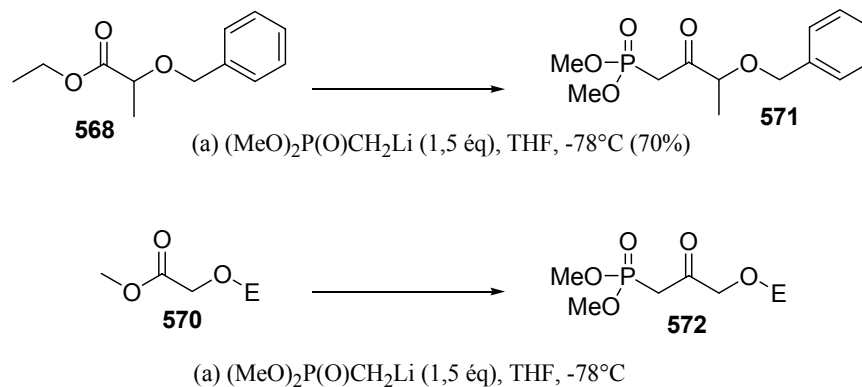


Schéma 167

Tableau 17

Entrée	E		Rendement
1	MOM	 573	91%
2	BOM	 574	56%
3	C(O)OAllyl	 575	32%

Il est à noter que le dérivé du glycolate de méthyl **436**, protégé par un benzyle a déjà été synthétisé précédemment par notre méthode utilisant les amides de Weinreb (Schéma 168).

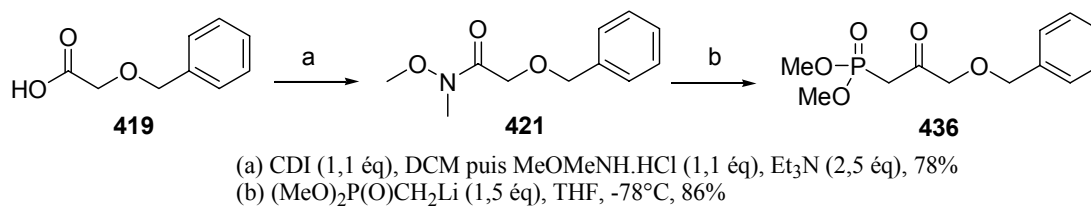
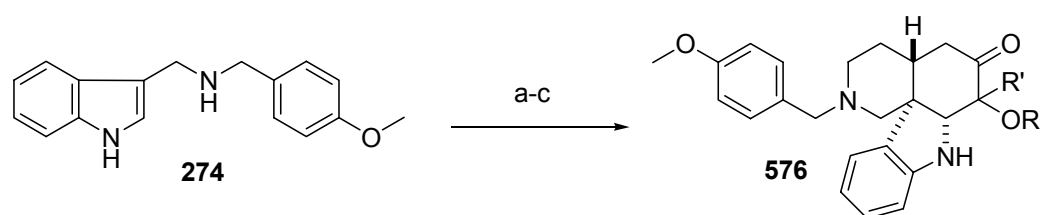


Schéma 168

IX.6.2. Synthèse des tétracycles "alkoxy-substitués"

L'accès rapide et efficace à ces phosphonates nous a donc amené à les tester en polycyclisation anionique. Pour ce faire, les meilleures conditions développées précédemment pour effectuer cette réaction en une étape ont été employées. Nous avons donc utilisé l'hydroxyde de césium monohydraté pour effectuer la réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons ainsi que la cascade intramoléculaire. Dans le but d'obtenir des composés cristallins, la gramine **274** possédant un groupement *para*-méthoxy-benzyle a été utilisée dans tous les cas (Schéma 169, Tableau 18).

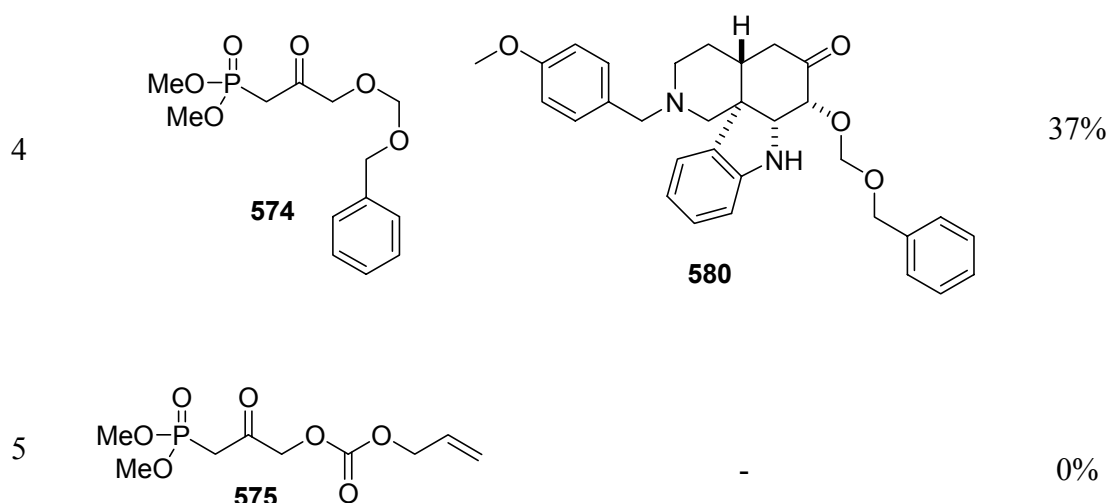


(a) Acroléine, DBU cat, THF, 0°C (b) Phosphonate, CsOH.H₂O (1 éq), t.a. (c) CsOH.H₂O, THF, H₂O

Schéma 169

Tableau 18

Entrée	Phosphonate	Produit	Rdt
1	 571	 577	15%
2	 436	 578	42%
3	 573	 579	54%



Nous pouvons directement remarquer le manque de diastéréosélectivité et le très faible rendement dans le cas du phosphonate **571** dérivé du lactate. En effet, nous obtenons un mélange 1/1 des deux diastéréoisomères de **577** avec un rendement global de 15%.

Par contre, l'utilisation des phosphonates monosubstitués suivants donne les tétracycles escomptés avec de bons rendements et une diastéréosélectivité parfaite en faveur de l'isomère possédant la chaîne oxygénée en α . Seul le carbonate allylique ne conduit pas au tétracycle attendu.

IX.7. DEPROTECTION DE L'ALCOOL.

IX.7.1. Hydrogénolyse.

Durant son stage au sein de notre laboratoire, Jun Kubota a tenté d'hydrogénolyser les tétracycles **578** et **580** afin d'obtenir l' α -hydroxycétone **582**. Malheureusement, malgré les nombreuses conditions testées, nous n'avons jamais isolé le produit d'hydrogénolyse désiré **582**. Sous forte pression d'hydrogène, nous observons toutefois une faible quantité de produit **583**, issu de la réduction de la cétone. Le group benzyle est toujours présent (Schéma 170, Tableau 19).

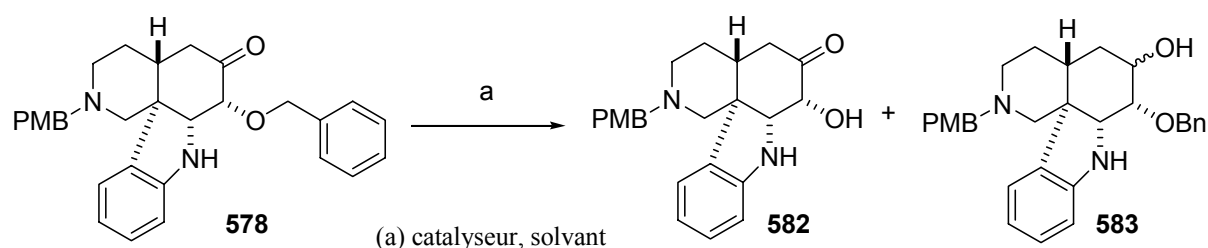


Schéma 170

Tableau 19

Entrée	Cata (mol%)	Réactif	Solvant	Temp. (°C)	t (jours)	Rdt 582	Rdt 583
1	Pd(OH) ₂ /C (10 mol%)	H ₂	EtOH	70°C	7	-	-
2	Pd(OH) ₂ /C (10 mol%)	NH ₄ HCO ₂	EtOH	70°C	6	-	-
3	Pd/C (10 mol%)	NH ₄ HCO ₂	EtOH	70°C	4	-	-
4	Ni Raney		EtOH	t.a.	1	-	-
5	FeCl ₃ (2 éq)		DCM	reflux	1	-	-
6	PhSeNa (2 éq)		DMF	t.a.	0,5	-	-
7	Pt/C (10 mol%)	H ₂ (3 bars)	EtOH	t.a.	2	-	31%
8	Pt/C (10 mol%)	H ₂ (3 bars)	AcOEt	t.a.	1	-	12%

Les mêmes observations ont été faites avec le tétracycle **580** possédant le groupement BOM (Schéma 171, Tableau 20).

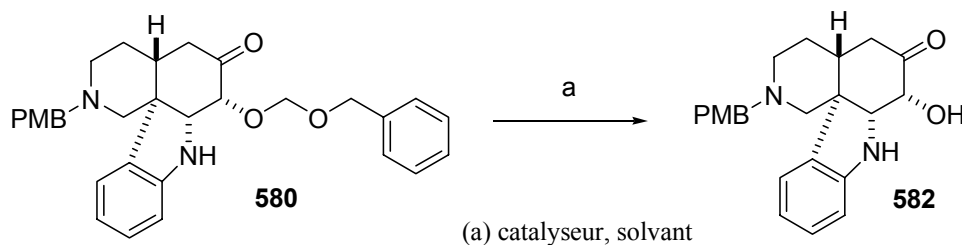


Schéma 171

Tableau 10

Entrée	Cata (mol%)	Réactif	Solvant	Temp. (°C)	t (jours)	Rdt 582
1	Pd/C (10 mol%)	H ₂	EtOH	t.a.	2	-
2	Pd/C (10 mol%)	H ₂	AcOEt	t.a.	2	-

IX.7.2. Hydrolyse.

L'hydrolyse en milieu acide de la fonction acétale des tétracycles **578** et **580** nous semblait également une bonne alternative.

L'utilisation d'APTS dans un mélange THF/H₂O ne donne lieu à aucune réaction. Il en a été de même lors de l'utilisation d'HCl (2M) aqueux. Pour expliquer ces résultats pour le moins surprenants, nous pensons qu'il est fort probable que la fonction amine de l'indoline se protonne et tamponne ainsi le milieu. De manière plus surprenante, une méthode douce développée au sein de notre laboratoire pour hydrolyser les THP, les THF ou les cétales a également été testée, sans succès. En effet, l'utilisation d'une quantité catalytique de CAN (3mol%) dans un tampon borate (pH=8), ne clive pas notre fonction cétale. Nous pensons dans ce cas que le cérium (IV) oxyde directement l'amine de l'indoline pour donner du cérium (III) moins acide de Lewis (Schéma 172, Tableau 21).

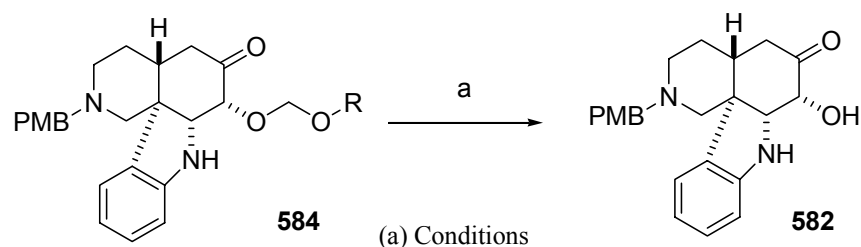


Schéma 172

Tableau 11

Entrée	R	Réactif	Conditions	t (hrs)	Rdt 582
1	Me	APTS	THF, H ₂ O, reflux	24	0%
2	Me	HCl	THF, H ₂ O, reflux	24	0%
3	Bn	HCl	THF, H ₂ O, reflux	24	0%
4	Me	CAN	MeCN, tampon borate (pH=8), 70°C	24	0%
5	Bn	CAN	MeCN, tampon borate (pH=8), 70°C	24	0%

IX.8. UNE NOUVELLE APPLICATION DES ÉNAMINES

Dans une volonté toujours plus grande de mettre en valeur nos résultats obtenus sur les énamines, nous avons remarqué que la formation de l'énamine **585**, issue du tétracycle *O*-benzylé **578**, dans les conditions déjà décrites dans ce chapitre, s'effectuait avec un excellent rendement et une régiosélectivité totale. L'utilisation de 2 équivalents de TiCl₄ et de 8 équivalents de morpholine, dans le benzène, à température ambiante, fournit le produit **585** avec un rendement de 72% (Schéma 173).

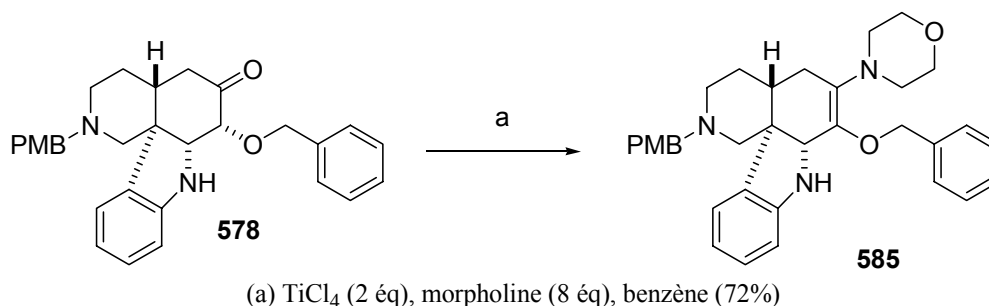


Schéma 173

Il a ainsi été décidé d'essayer de tirer profit de cette réaction. En effet, l'addition nucléophile de l'énamine **585** sur un électrophile du type halogénure d'alkyle devrait nous donner le produit **588** avec un bon contrôle de la diastéréosélectivité. Ceci pourrait être utilisé plus tard sur des intermédiaires plus complexes. Dans un second temps, l'hydrogénolyse, si elle fonctionne, formerait l' α -amino-cétone **586** fonctionnalisée, avec transposition (1,2) de la cétone de départ. Cette cétone pourrait être alkylée de manière régio et diastéréosélective. Dans un dernier temps, nous tenterons d'oxyder **585** avec le tétraacétate de plomb afin d'obtenir l'aziridine **589** qui, après hydrogénolyse, devrait donner l'énaminone **590** correspondante (schéma 174).

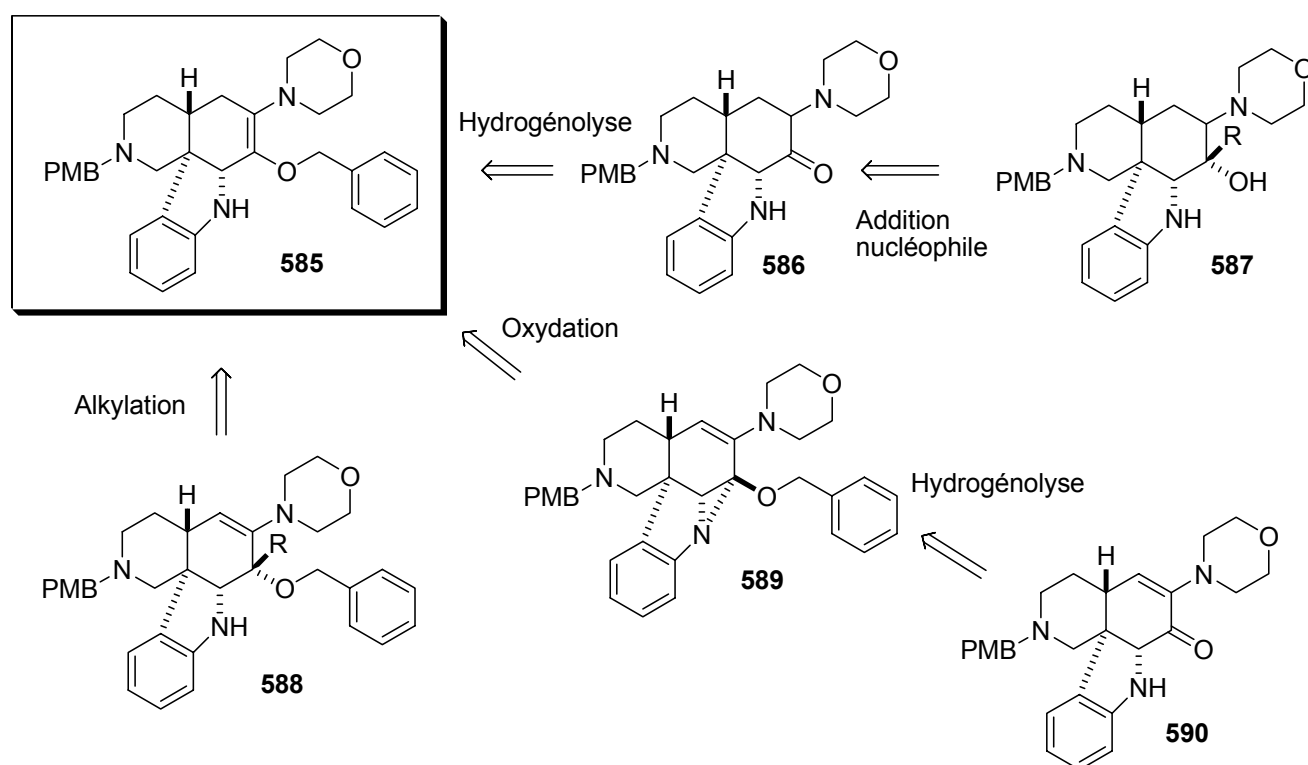


Schéma 174

IX.8.1. Alkylation.

Quelques essais d'alkylation de l'énamine **585** ont été effectués. Lors de l'addition d'iodure de méthyle, agent couramment utilisé pour effectuer ce genre de transformation, nous n'observons pas de réaction. Le substrat de départ est récupéré intégralement, et ce, même après reflux du dichlorométhane (schéma 175).

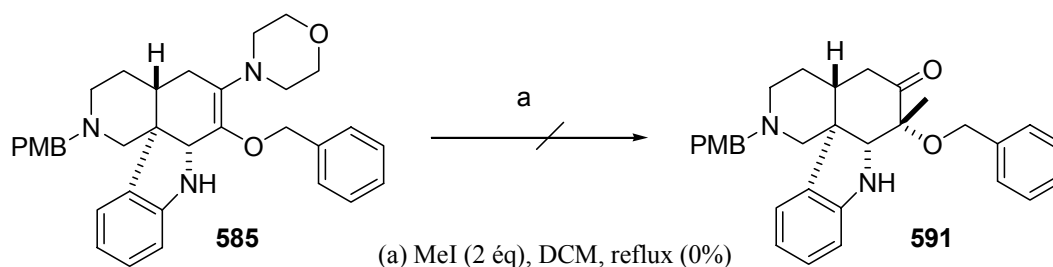


Schéma 175

Ce manque de réactivité du composé **585** nous a beaucoup surpris. Même le traitement en milieu acide aqueux ne donne pas lieu à l'hydrolyse (Schéma 176).

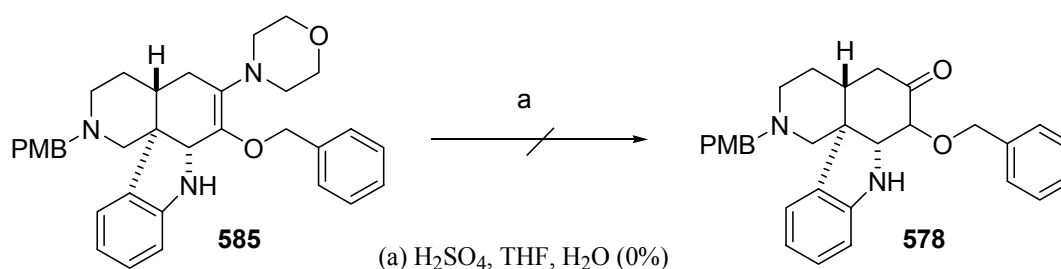


Schéma 176

IX.8.2. Hydrogénolyse.

Par la suite, nous avons tenté l'hydrogénolyse de notre fonction benzyl-éther. Cette dernière pourrait nous conduire à l'énol qui devrait isomériser en la cétone substituée en α la morpholine.

A notre grande joie, nous avons observé que l'éther d'énol **585** se déprotégait très rapidement en présence d'une quantité catalytique de palladium sur charbon et sous atmosphère d'hydrogène, dans l'éthanol. Nous obtenons ainsi un nouveau produit que nous n'avons pas pu identifier en raison de sa faible stabilité dans le temps et sur gel de silice. Nous pensons malgré tout qu'il s'agit de la cétone désirée car l'addition consécutive d'un équivalent de NaBH₄ conduit à l'isolation quasi quantitative de l'amino-alcool **593**. Il est à noter qu'un seul diastéréoisomère est observé (Schéma 177).

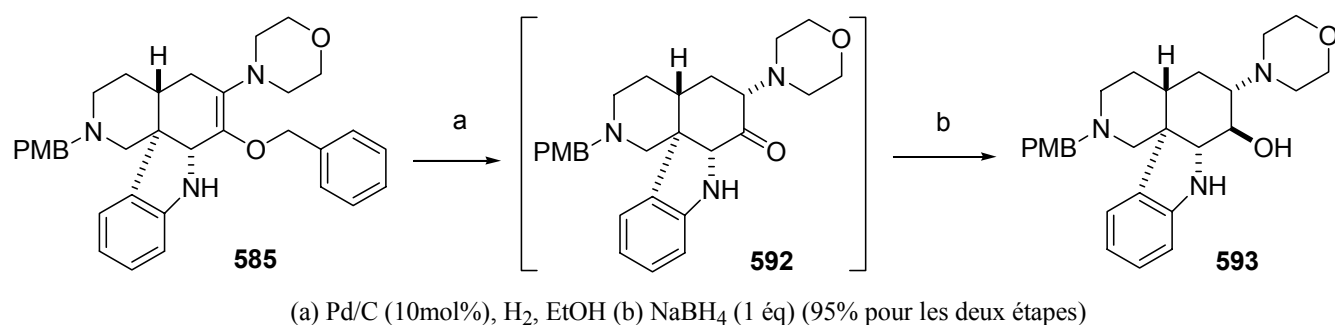


Schéma 177

Nous avons proposé la stéréochimie relative *anti* entre l'alcool et l'amine tertiaire et également *anti* entre l'alcool et l'amine de l'indoline. Cette proposition est basée sur le mécanisme connu de cette réaction, sur les conformations des intermédiaires réactionnels et également sur l'étude des données RMN-H¹ obtenues.

Après hydrogénolyse du groupe benzyle de **585** et tautomérisation, le cycle contenant la cétone se voit imposer une conformation de type bateau. A ce moment, le substituant en α de cette cétone ne peut opter que pour une position pseudo-axiale afin de réduire les interactions stériques. L'approche de l'hydrure ne peut s'effectuer que la face α de **592**, conduisant à l'alcool β **593** (schéma 178).

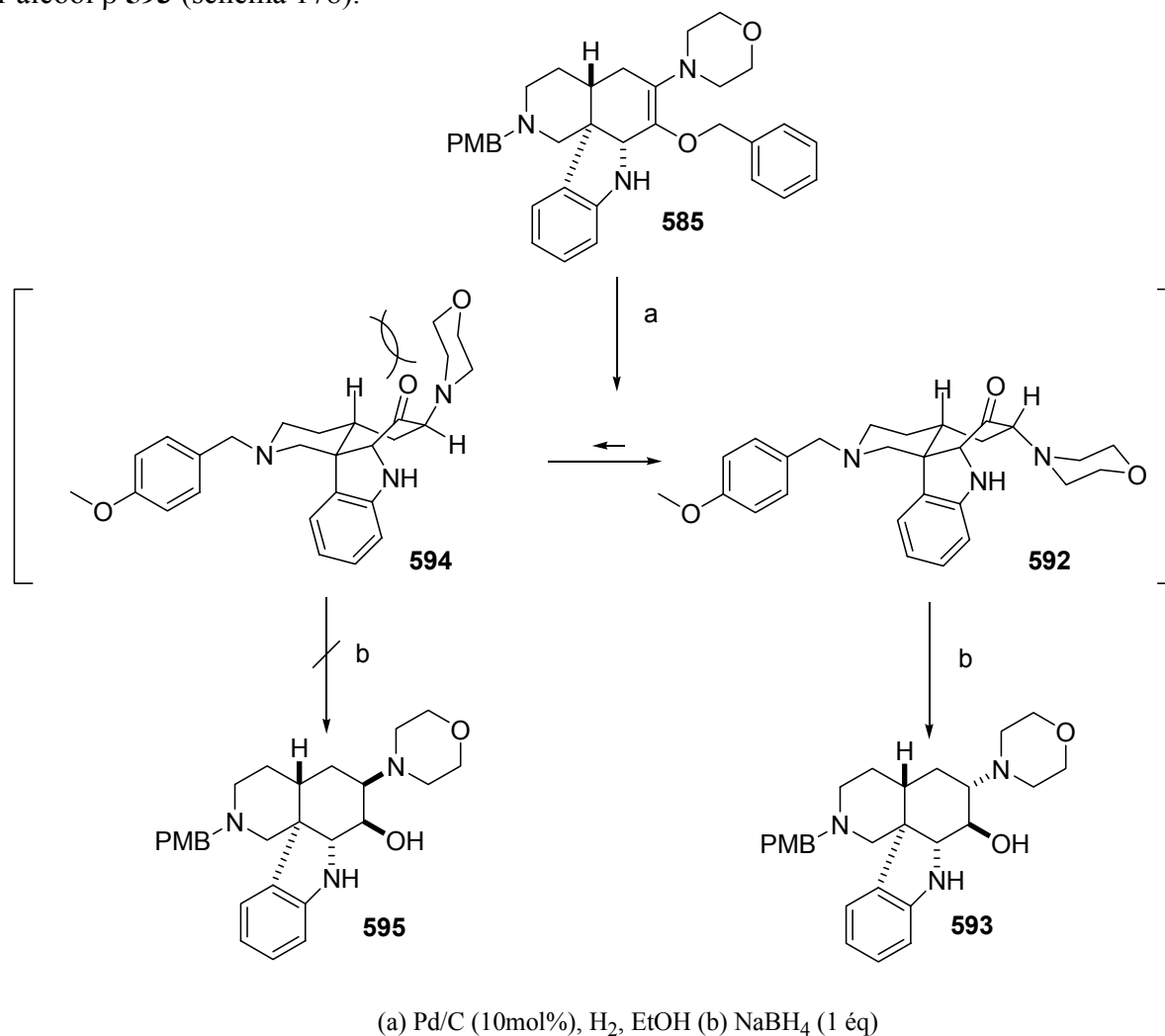


Schéma 178

Lorsque l'alcool **593** est traité par un équivalent de CDI, nous obtenons le carbamate correspondant **596** avec un rendement de 85%. La formation de ce carbamate cyclique a pour effet de rigidifier le système (schéma 179)

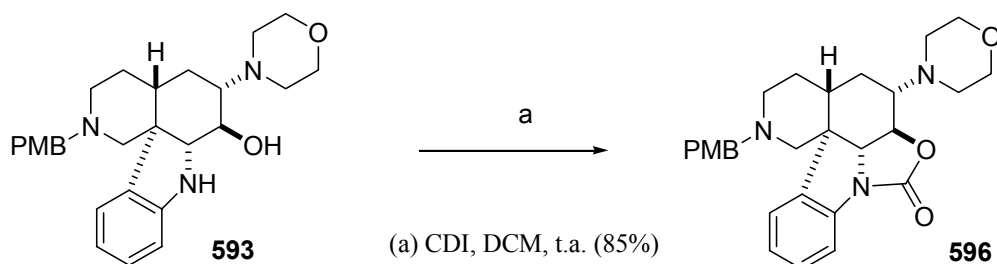


Schéma 179

Nous pouvons supposer au vu de la modélisation tridimensionnelle de ce nouveau pentacycle que le cycle possédant l'alcool protégé adopte cette fois une conformation de type chaise. Durant l'analyse des spectres de RMN-¹H de ce nouveau composé, nous avons observé une constante de couplage de 8,5 Hz entre l'hydrogène au pied de l'alcool (H₂) et l'hydrogène au pied de l'amine de l'indoline (H₃). Cette grande constante de couplage résulte donc bien d'une interaction entre deux hydrogènes axiaux. De plus, une constante de couplage de 7,8 Hz est observée entre l'hydrogène au pied de l'alcool (H₂) et l'hydrogène au pied de l'amine de la morpholine (H₁). Il s'agit à nouveau d'un couplage entre deux hydrogènes axiaux. Toutes ces données confortent donc les suppositions mécanistiques décrites ci-dessus (Schéma 180).

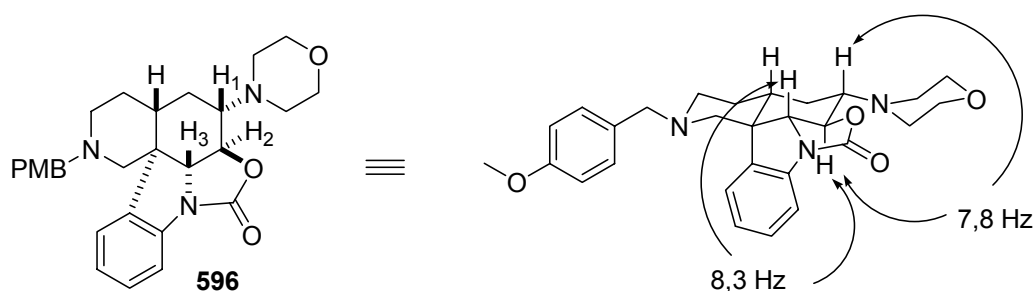


Schéma 180

Quoi qu'il en soit, le composé **596** pourrait être un intermédiaire important dans notre approche vers la synthèse des manzamines. En effet, il n'est pas exclu de pouvoir former le sel d'ammonium quaternaire par méthylation de **596** puis d'effectuer une élimination de Hoffman afin d'obtenir l'oléfine **597** correspondante (Schéma 181).

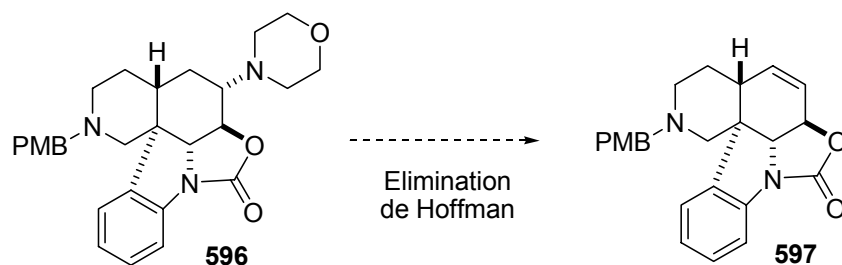


Schéma 181

IX.8.3. Oxydation

Suite au succès de l'hydrogénolyse du substrat **585**, l'oxydation de celui-ci par $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ nous semblait également une bonne alternative. En effet, l'aziridine **589** ainsi obtenue, pourrait être hydrogénolysée pour, après réarrangement de l'alcool tertiaire **598**, générer l'énaminone **590** (Schéma 182).

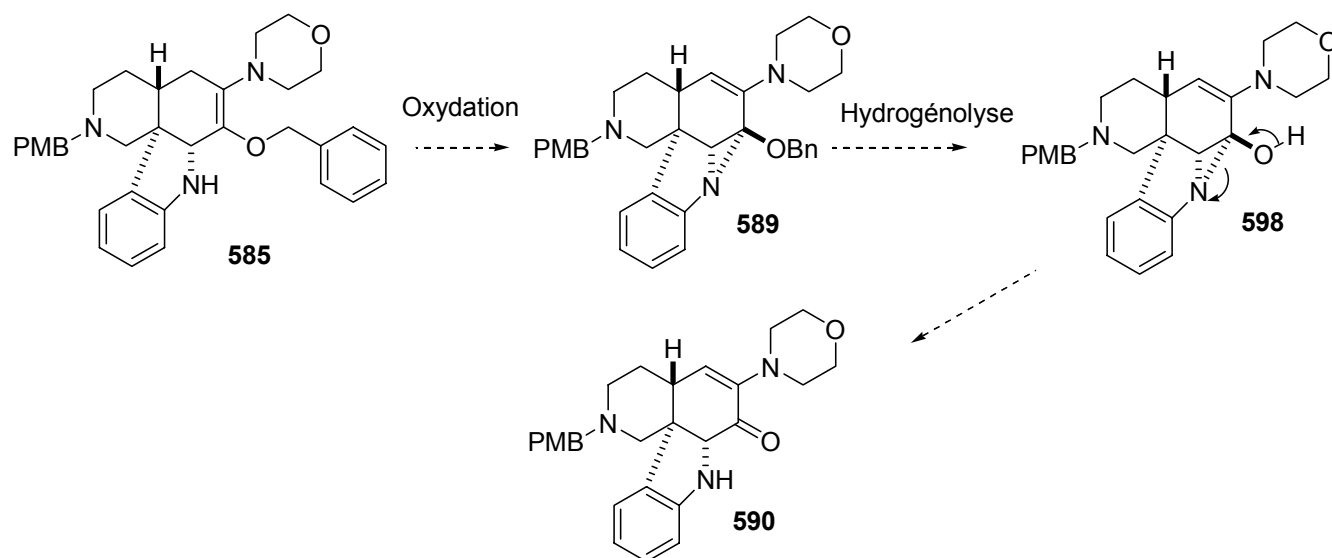


Schéma 182

Un équivalent de tétraacétate de plomb a donc été ajouté à l'énamine **585**, dans le benzène. Il s'ensuivit une réaction très rapide qui, étrangement, ne donna pas l'aziridine **589** désirée. Le produit s'est avéré être, de façon très surprenante, le cétale mixte **599**. L'hydrolyse de l'énamine a également eu lieu durant ce processus. Cette réaction fournit **599** avec 76% de rendement et une diastéréosélectivité parfaite (Schéma 183).

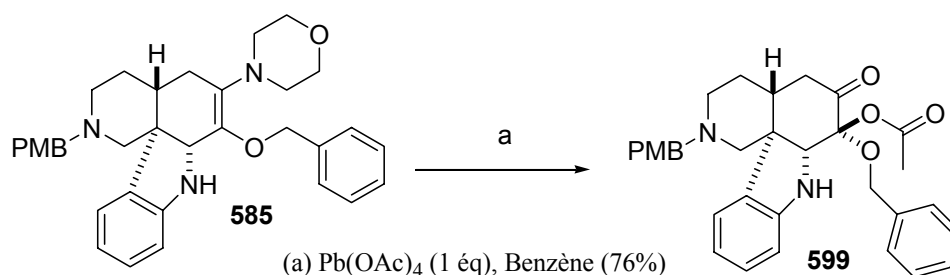


Schéma 183

Il est difficile de rationaliser ce résultat et de trouver une raison pour laquelle nous n'observons pas l'aziridine. Par contre il est une preuve de plus en faveur du mécanisme d'aziridination passant par la formation de l'acétate qui s'élimine en milieu acide.

Nous sommes donc ici en présence d'une cétone simple et d'une cétone masquée sous la forme d'un cétal mixte. Nous pourrions dès lors discriminer et modifier sélectivement l'une de ces deux fonctions. Pour ce faire, nous avons tenté de réduire la cétone par NaBH_4 dans le méthanol. Deux équivalents d'agent réducteur ont été utilisés. A notre plus grande surprise, nous avons obtenu le diol **600** avec un excellent rendement et sous la forme d'un seul diastéréoisomère (Schéma 184).

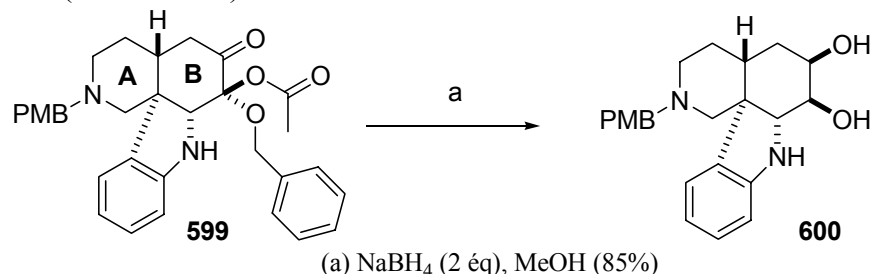


Schéma 184

Nous pouvons expliquer la stéréochimie relative proposée par le mécanisme et l'étude conformationnelle du produit de départ **599**. En effet, il semble que le cycle B adopte cette fois une conformation de type chaise. La réduction de la fonction cétone devrait s'effectuer par une addition équatoriale de l'hydrure conduisant à l'alcool axial **601**. Après réduction de la fonction acétate et élimination de l'alcool benzylique, la cétone **603** obtenue est réduite à son tour, avec contrôle de la stéréochimie lors de l'attaque de l'hydrure en position pseudo-équatoriale (Schéma 185).

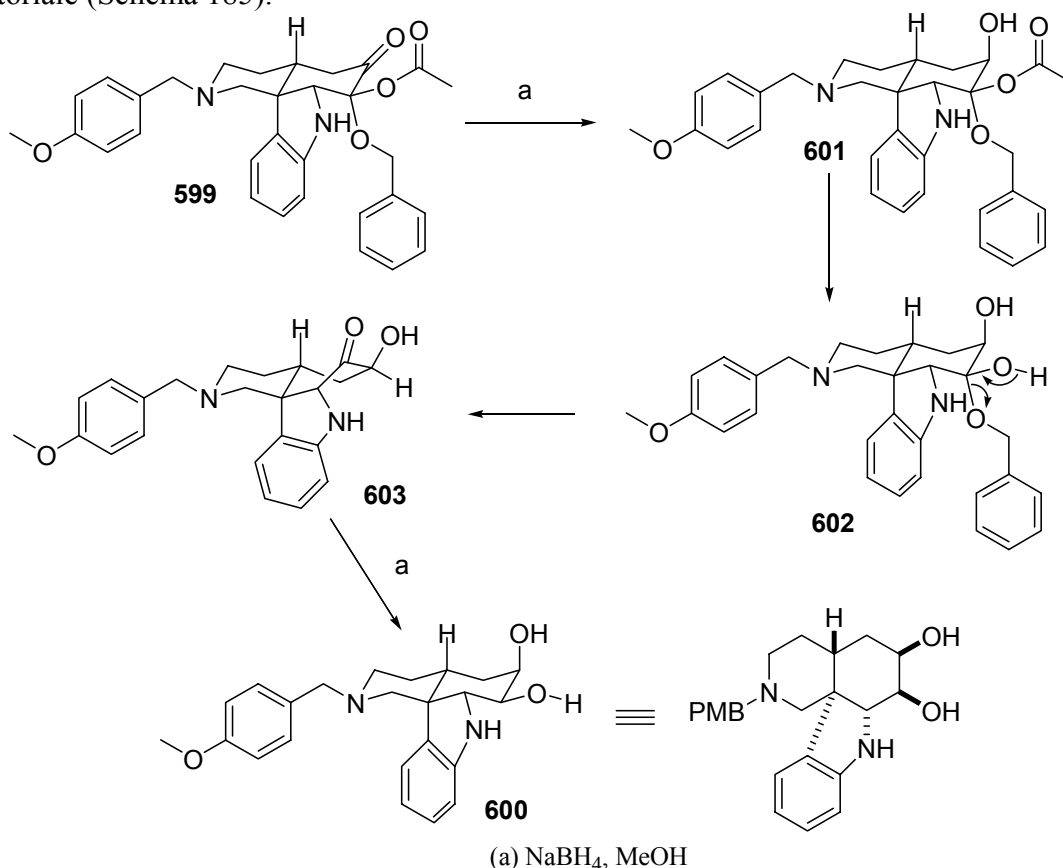


Schéma 185

A nouveau, nous avons additionné un équivalent de CDI sur le diol **600** pour obtenir le carbonate **604** correspondant avec 91% de rendement (Schéma 186).

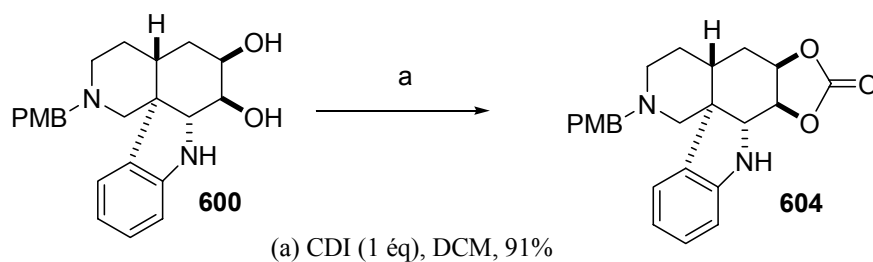


Schéma 186

Nous avons pu déterminer aisément qu'il s'agissait du carbonate cyclique et non du carbamate cyclique en analysant les bandes infrarouges du nouveau produit et du carbamate obtenu au chapitre précédent. Ce dernier possède une bande d'absorption C=O à 1762 cm^{-1} tandis que le nouveau composé **604** possède une bande d'absorption C=O à 1810 cm^{-1} qui correspond bien à un carbonate.

IX.9. CONCLUSIONS

Dans cette partie de notre travail, nous avons tenté de tirer avantage de la méthodologie décrite dans le chapitre précédent en fonctionnalisant les tétracycles obtenus.

Dans un premier temps, nous avons dû faire face à un manque de sélectivité lors de la formation des énolates dérivés de la cétone de nos tétracycles. Nous avons, pour cela, invoqué des causes conformationnelles qui nous ont obligé à modifier notre stratégie initiale. Les énamines ont donc été synthétisées avec de bons rendements. Encore une fois, nous avons été surpris de remarquer que nous formions préférentiellement les énamines tétrasubstituées **605**. Toutefois, nous avons tiré profit de cette observation. Toutes nos modifications structurales ont donc été développées au départ de ces énamines.

Les énamines **605** ont pu être acylées ou oxydées pour former les diones **606**, les aziridines **608** et les cétaux mixtes **607** avec d'excellents rendements (Schéma 187).

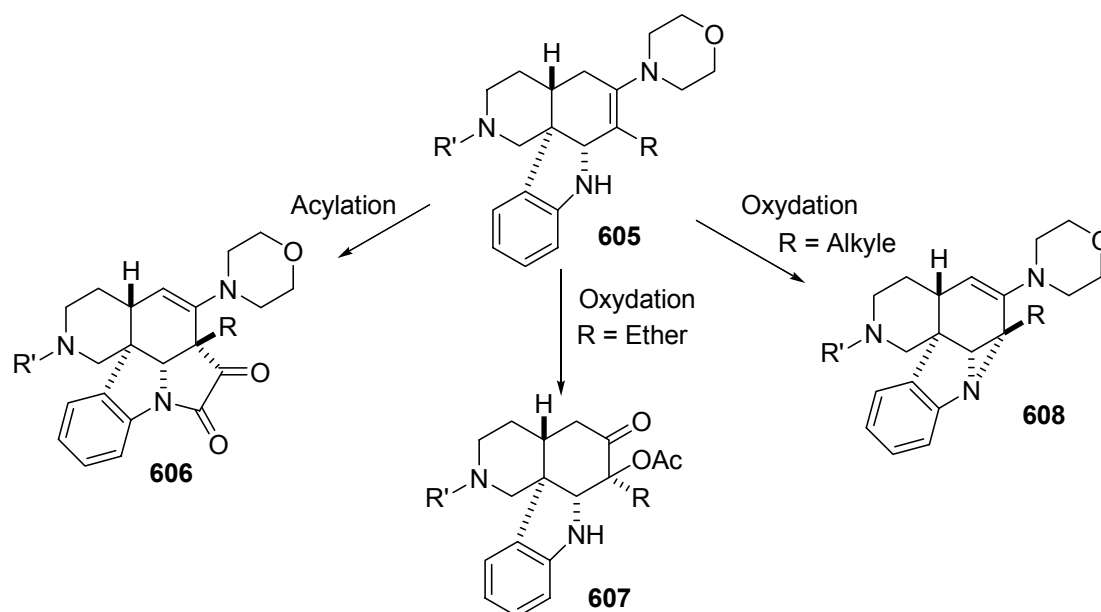


Schéma 187

Il va sans dire que tous ces composés, obtenus avec de bonnes diastéréosélectivités et d'excellents rendements, pourraient être des intermédiaires très importants en vue de la synthèse des manzamines. Actuellement Jun Kubota tente de tirer avantage du cétau mixte **607** ($R=OBn$) en essayant de réduire sélectivement la cétone sans affecter la fonction cétau.