

Approche & Stratégie

VI. APPROCHE & STRATEGIES.

Faisant suite à la découverte de notre polycyclisation anionique de seconde génération mettant en œuvre un β -céto-phosphonate, l'acroléine et un dérivé de la gramine, il nous a semblé important de l'étudier de manière plus approfondie. Nous avons ainsi envisagé une nouvelle stratégie de synthèse de la manzamine A **1**. Le point fort de cette nouvelle approche repose sur la facilité d'accès des divers précurseurs et sur également sa versatilité.

Nous proposons donc la rétrosynthèse suivante : comme Kobayashi l'a montré, l'unité β -carboline de l'alcaloïde **1** peut être insérée par une réaction de Pictet-Spengler à partir de l'aldéhyde correspondant. Le cycle D serait formé par un des protocoles déjà décrits dans la littérature citée auparavant. Notre cible devient ainsi l'aldéhyde tétracyclique **353** possédant déjà les 5 centres chiraux de la manzamine A **1**. L' α -hydroxy-cétone **354** semble être un bon précurseur de ce composé de **353**. La stéréochimie *cis* de la double liaison présente dans le macrocycle à treize chaînons pourrait être contrôlée par la réduction sélective de la triple liaison correspondante de **354** (Schéma 90).

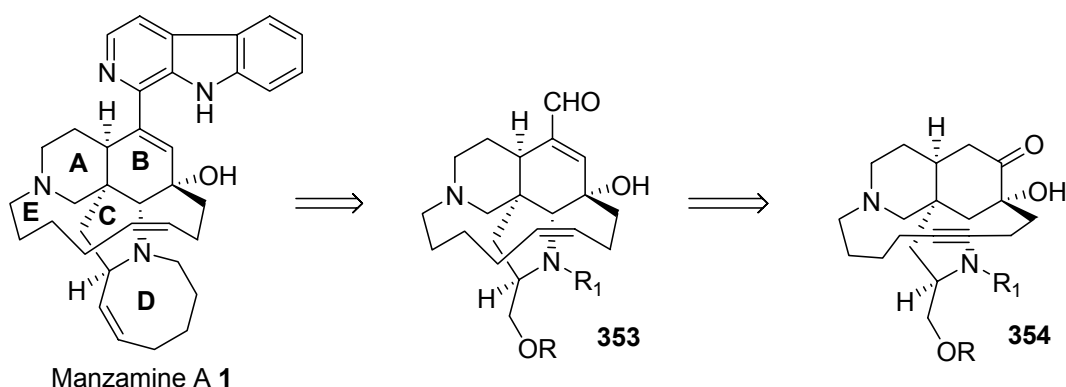


Schéma 90

La méthodologie basée sur une cyclisation intramoléculaire induite par une base que nous avons déjà décrite pourrait nous fournir le composé indolinique pentacyclique **356**. Ce dernier pourrait conduire aisément à un analogue indolinique de la manzamine A **355** (Indolino-manzamine). Par ailleurs, une oxydation du cycle aromatique par OsO_4 , RuO_4 ou l'ozone pourrait fournir un intermédiaire-clé **357** convertible en manzamine A **1** elle-même. Il s'agirait donc d'une approche extrêmement versatile, conduisant à divers analogues de la manzamine A **1**, ainsi qu'au produit naturel lui-même (Schéma 91).

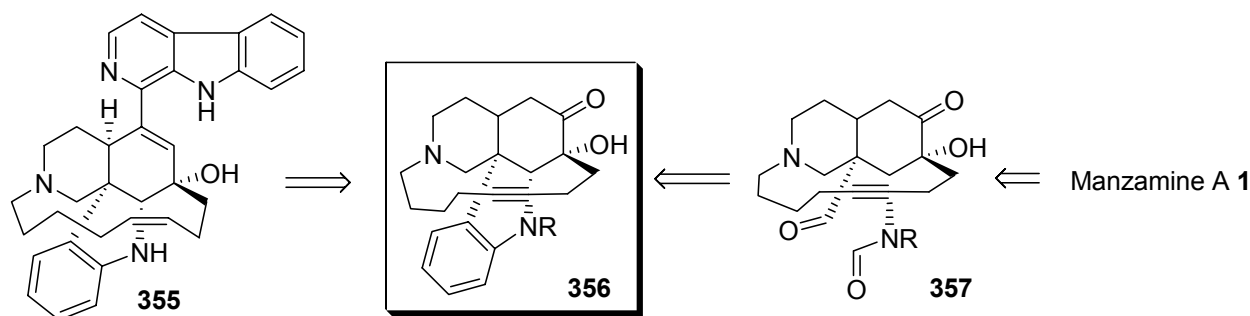


Schéma 91

Notre but consistera donc à développer une voie de synthèse rapide et efficace du composé **358**.

Quatre grands objectifs devront être atteints afin d'effectuer la synthèse totale de la manzamine A.

a. La formation du cycle à 13 chaînons.

Le macrocycle possédant une double liaison de stéréochimie *cis* pourrait être formé de plusieurs manières (Schéma 92).

- La macrocyclisation intramoléculaire, par addition de l'amine secondaire de **359** sur l'halogénure est une méthode classique déjà décrite par J. Winkler lors de la première synthèse totale de la manzamine A **1**.
- L'énolate issu de **360** pourrait subir une C-alkylation intramoléculaire par le carbone électrophile portant l'atome de chlore.
- Une méthode de choix serait également la métathèse cyclisante des doubles liaisons, comme décrit par S. Martin dans la seconde synthèse totale de la manzamine A **1**. Un inconvénient majeur de cette stratégie est bien sûr le manque de contrôle au niveau de la stéréochimie de l'oléfine formée. Une nouvelle piste est née à partir du moment où A. Fürstner a découvert deux catalyseurs de métathèse de triples liaisons tolérant diverses fonctionnalités courantes en chimie organique. La réduction stéréosélective de la triple liaison ainsi obtenue pourrait être mieux contrôlée.
- La dernière stratégie, et certainement l'une des plus intéressantes, consisterait à effectuer la polycyclisation anionique sur le dérivé de la gramine **361**, possédant déjà le macrocycle à 15 chaînons. En milieu basique, le pentacycle désiré devrait être directement obtenu.

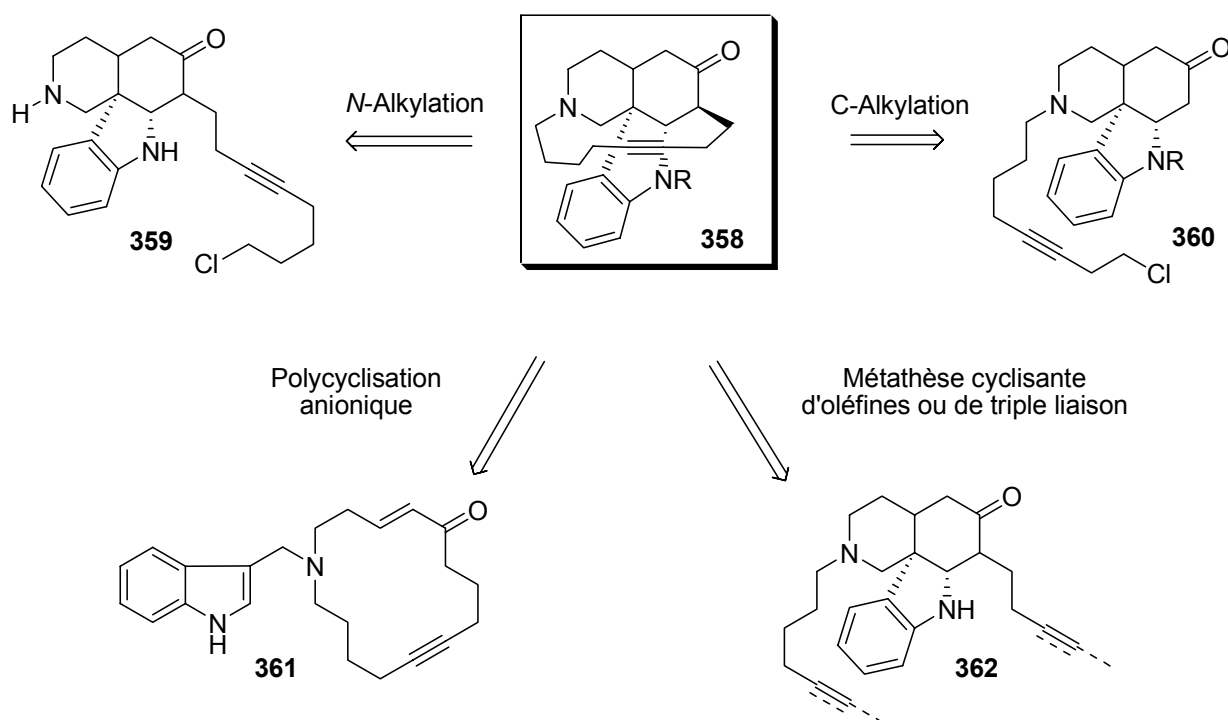


Schéma 92

b. Epimérisation de la jonction de cycle.

Il a été montré que les tétracycles indoliniques, obtenus au cours de notre étude préliminaire, possèdent une jonction de cycle *trans*. Il est à noter que dans le cas de la manzamine A **1**, cette jonction est *cis*. Il est dès lors nécessaire d'inverser la stéréochimie de l'hydrogène en tête de pont de nos adduits. Notre approche se base sur la réduction stéréosélective de l'énone correspondante **364**, possédant déjà le macrocycle. Ce dernier induirait au sein de la molécule une tension qui pourrait être favorable pour obtenir la jonction de cycle *cis*. De plus, le cycle à treize chaînons devrait « bloquer » la face α et donc diriger correctement l'approche de l'hydruire (Schéma 93).

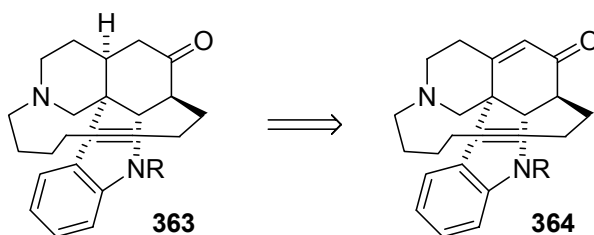


Schéma 93

c. Insertion de la fonction alcool.

L'alcool tertiaire, localisé au pied du macrocycle, devra être introduit de manière diastérosélective. Pour ce faire, plusieurs méthodes sont envisagées (Schéma 94).

- La polycyclisation anionique, effectuée à partir de l' α -alkoxy-énone **366** fournirait le tétracycle **365** possédant directement la fonction alcool. La diastéréosélectivité pourrait être étudiée en fonction de la base utilisée.
- L'oxydation de l'énamine ou de l'éther d'énol **371**, obtenu au départ de la cétone **358** permettrait d'accéder à **365**.
- Enfin, la réaction de Baeyer-Villiger de la cétone **370** fournirait l'adduit **365** désiré.

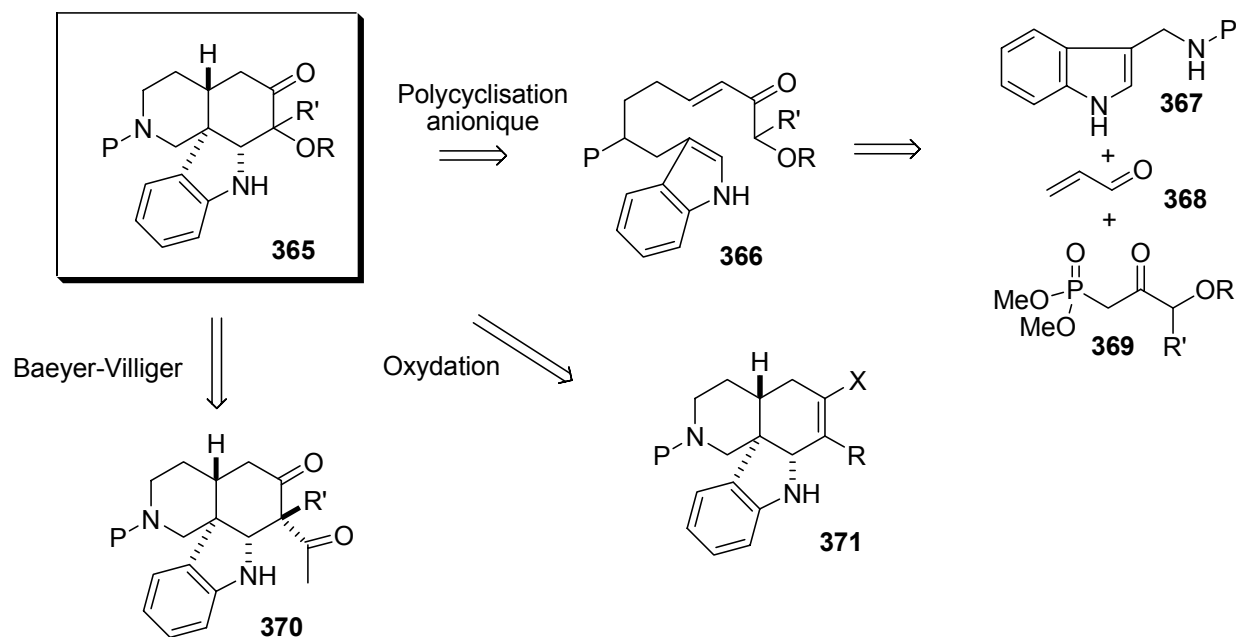


Schéma 94

Une partie conséquente de ce travail sera donc centré sur l'étude de la fonctionnalisation de tétracycles diversement substitués. Des modèles plus simples seront évidemment utilisés dans un premier temps pour tester une série de réactions dont nous aurons besoin sur des systèmes plus avancés mais aussi pour progresser vers des intermédiaires plus fonctionnalisés qui pourraient se révéler biologiquement intéressants.