

CHAPITRE 9 :

Perspectives

Chapitre 9 : Perspectives

9.1. Synthèse totale de la Clérocidine

La méthodologie mise au point durant cette thèse devrait nous permettre d'aboutir à la Clérocidine en partant de la R-méthylbutyrolactone **611**. Ce substrat optiquement pur serait transformé en chaîne aldéhydique par une alkylation de la lactone grâce à un Grignard, suivie par une réaction d'oléfination et une oxydation, de manière analogue à ce que nous avons précédemment effectué.

D'après notre étude, l'alkylation de la R-butylolactone **611** par un méthylgrignard permettra suite à deux étapes de synthèse - une oléfination et une oxydation -, d'obtenir la chaîne aldéhydique **615**.

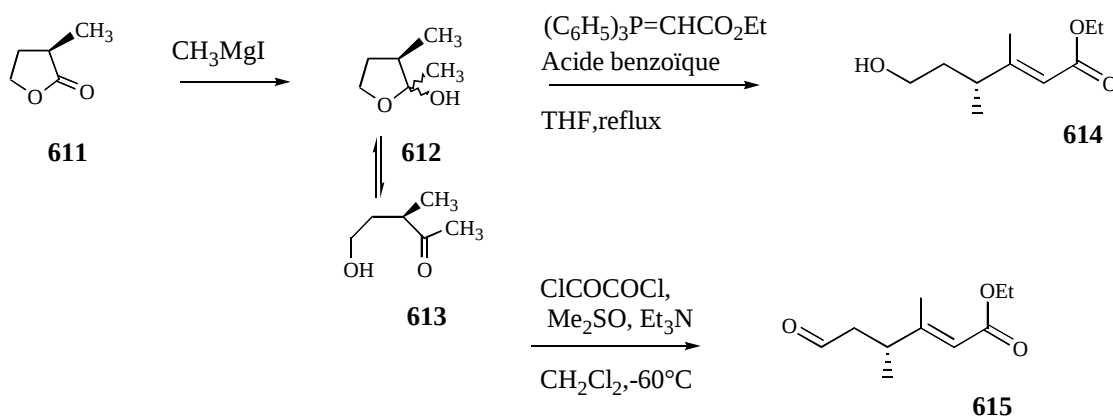


schéma 339

Tout comme nous l'avons appliquée sur de multiples substrats similaires, la réaction de Nozaki entre la cyclohexénone et cette chaîne aldéhydique **615**, suivie par l'acylation de l'alcool secondaire **616** ainsi formé, devrait mener au précurseur **617**.

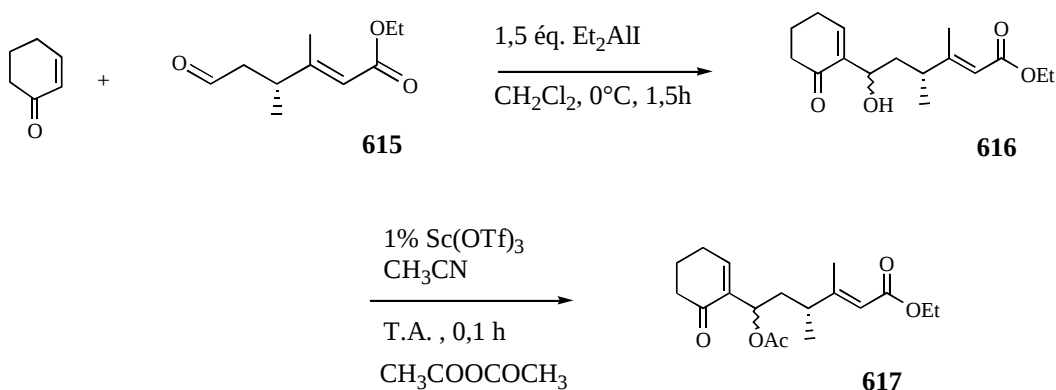


schéma 340

Enfin, les conditions réductrices utilisant un excès de lithium dans l'ammoniac, devraient permettre la formation du bicyclic *trans*-décaline. Au vu des résultats obtenus sur

des substrats modèles, il devrait être possible de positionner les différents substituants du cycle dans la stéréochimie relative requise. Il pourrait être envisagé d'introduire le méthyle en tête de pont de manière *in situ* à la cyclisation, ce qui rendrait cette séquence extrêmement courte.

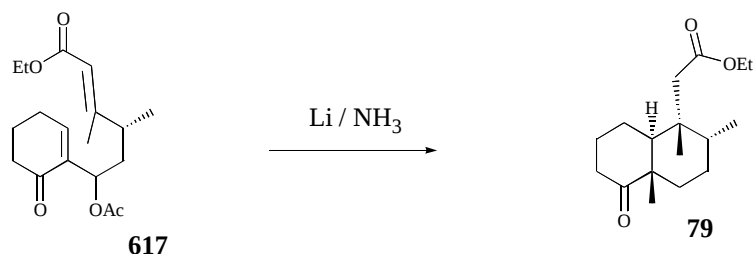


schéma 341

La structure bicyclique une fois constituée, il resterait à modifier le carbonyle présent sur le cycle afin de pouvoir introduire un carbone supplémentaire porteur d'une fonction aldéhydique. Nous avons déjà eu l'occasion d'effectuer une réaction similaire sur le substrat **79**, synthétisé par une autre approche¹. Il resterait alors à introduire la chaîne latérale suivant le modèle que notre laboratoire a précédemment mis au point².

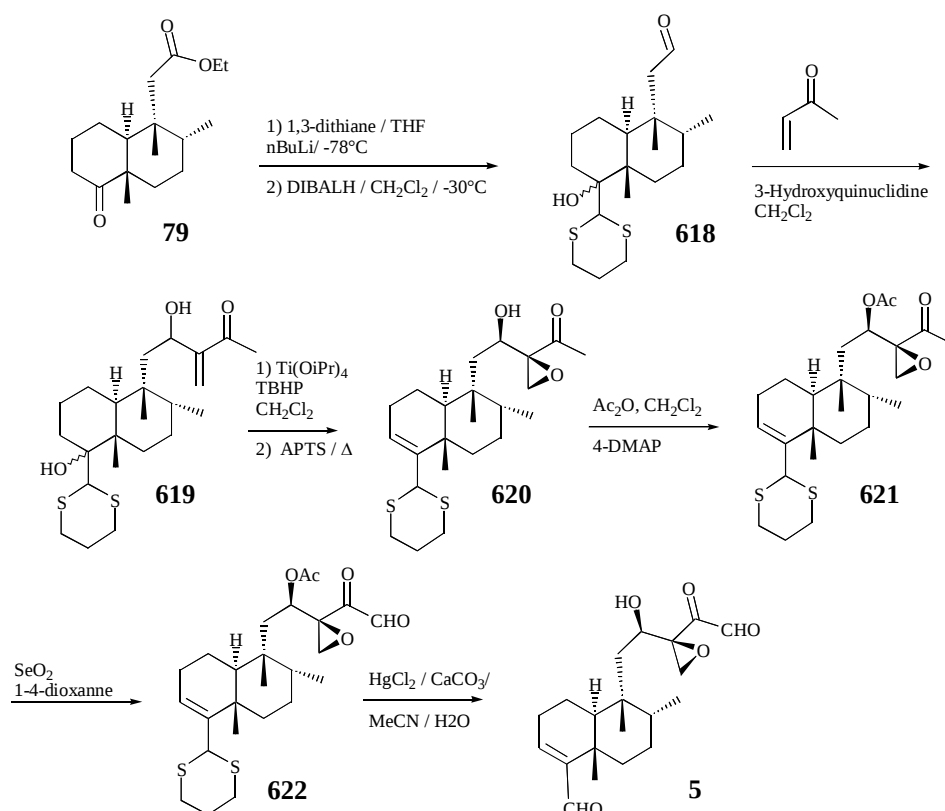


schéma 342

9.2. Approche vers de multiples substrats naturels

¹ I.E. Markó, M. Wiaux, S. Warriner, P. Giles, P. Eustace, D. Dean, M. Bailey ; *Tetrahedron Lett.*, 5629, (40), **1999**.

² M. Bailey, I.E. Markó, W.D. Ollis, P.R. Rasmussen ; *Tetrahedron Lett.*, 4509, (31), **1990**.

La méthodologie de cyclisation réductrice que nous avons mise au point au cours de ce travail pourrait s'appliquer non seulement à la synthèse de produits naturels tels que les clérodanes, les stéroïdes, la Coronatine, l' α -Himachalène possédant un squelette bicyclique décaline, hydrindane ou [5.4.0]-undécane, dont nous avons précédemment parlé ; mais aussi à des substrats possédant d'autres squelettes bicycliques. En effet, la cyclisation réductrice que nous avons développée pourrait s'adapter à la synthèse d'autres types de structures naturelles comprenant des bicycles [5.3.0]-décanes, tels que les portulanes et les pseudoguaianolides. Elle pourrait aussi permettre d'obtenir des bicycles cyclopentanoïdes [3.3.0]-octanes tels que le cédrène, ...ou encore des structures [6.4.0]-dodécanes comme celle du noyau des taxoïdes.

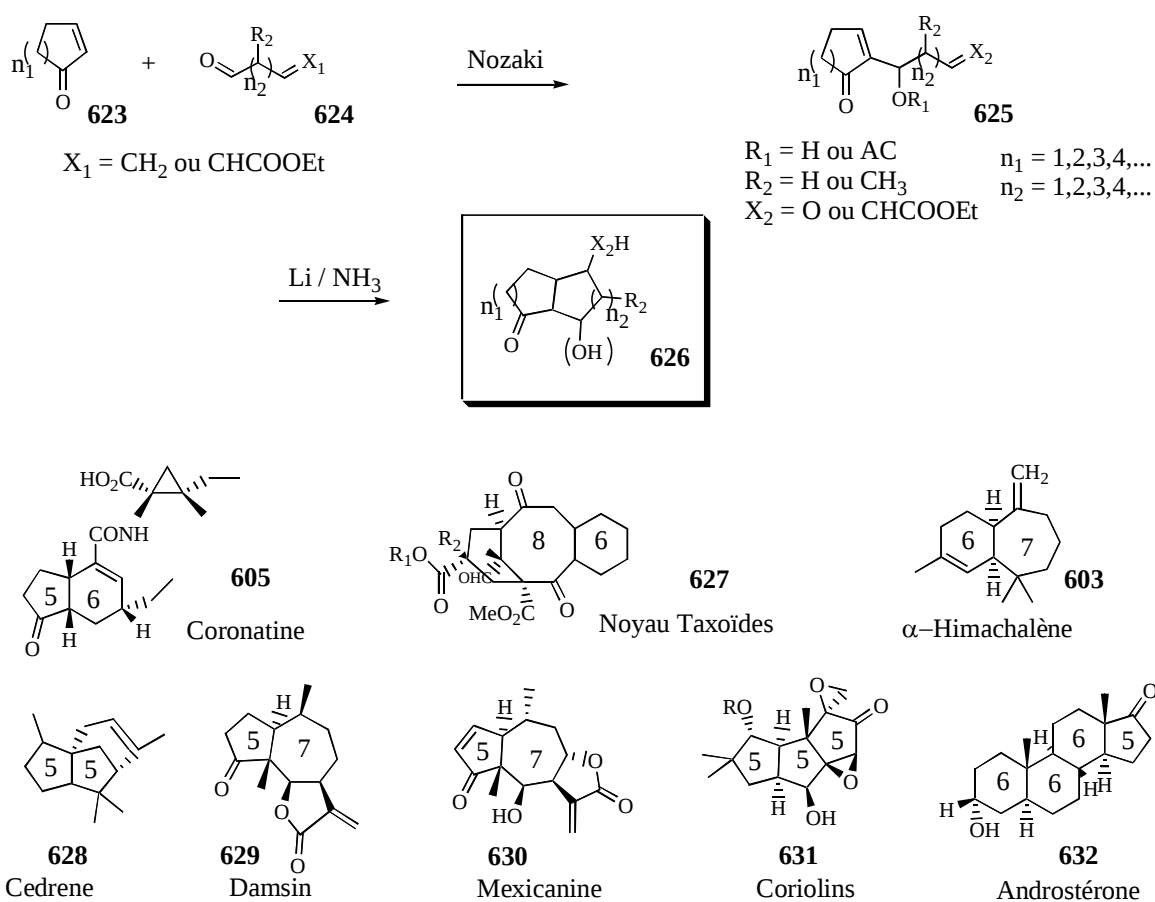


schéma 343

A cette fin, il faudrait utiliser une chaîne substituable de taille variable en position α de la cycloénone. Une cyclisation sur une chaîne substituable à trois ou à cinq carbones mettrait par exemple en jeu la formation respective d'un cycle à cinq ou à sept carbones, plutôt qu'à six comme nous les avons précédemment étudiés. Ces différentes chaînes pourraient être greffées à des cycloénones de tailles différentes, ce qui élargirait le vaste champ d'application de la méthodologie mise au point. En faisant varier à la fois la taille de la cycloénone et celle de la chaîne substituable, nous aurions accès à un panel très varié de structures. Cette stratégie pourrait donc mener à une multitude de bicycles.