

CHAPITRE 4 :

Synthèses de bicycles décalines et applications aux clérodanes

Chapitre 4 : Synthèses de bicycles décalines et applications aux clérodanes

Etant donné leur présence au sein de nombreux composés naturels, l'élaboration de structures bicycliques a fait l'objet de nombreuses recherches dont les premières ont fait leur apparition dès le début du 20^{ème} siècle sous la forme d'études biomimétiques. Très vite, les possibilités se sont diversifiées pour offrir aux chimistes du 21^{ème} siècle une panoplie de méthodes permettant la synthèse de structures décalines, hydrindanes et homologues. Ce chapitre présente de manière non exhaustive une série de méthodes générales permettant la synthèse de systèmes bicycliques de type décaline ainsi que certaines applications possibles à l'élaboration de noyaux clérodanes.

4.1. Approche biomimétique

Les chimistes organiciens se sont tout d'abord inspirés des voies de synthèses utilisées par la nature. Par exemple, Stork¹ publie en 1955 la synthèse de la *trans*-décaline **212**, à partir d'un dérivé sesquiterpène, en milieu acide. Il démontre ainsi la faisabilité d'une polycyclisation cationique au départ d'un polyène très proche en structure de ceux utilisés par la nature pour obtenir des noyaux décalines.

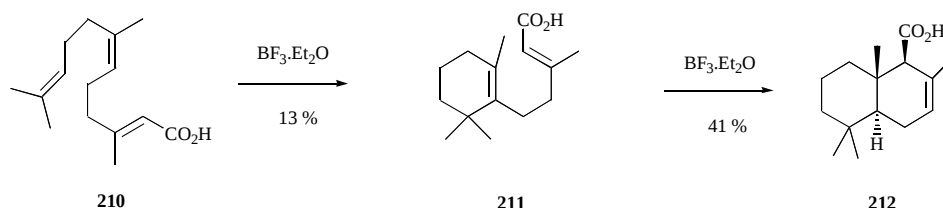


schéma 65

Une méthodologie similaire a également été exploitée dans la synthèse des stéroïdes, tel que le montre l'exemple de Johnson². Partant d'un dérivé de type diterpène **213**, possédant un allylsilane terminal, il obtient en une seule étape, par polycyclisation cationique, le squelette ABCD, **214**, des stéroïdes.

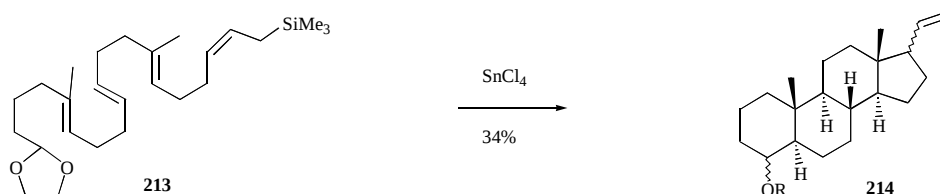


schéma 66

¹ G. Stork, A.W. Burgstahler ; *J. Am. Chem. Soc.*, 5068, (77), **1955**.

² W.S. Johnson, Y.-Q. Chen, M. S. Kellog ; *J. Am. Chem. Soc.*, 6653, (105), **1983**.

En 1998, Corey³ utilise une polycyclisation stéréosélective, catalysée par un acide de Lewis, afin d'obtenir la *trans*-décaline **216** à partir du précurseur linéaire **215**.

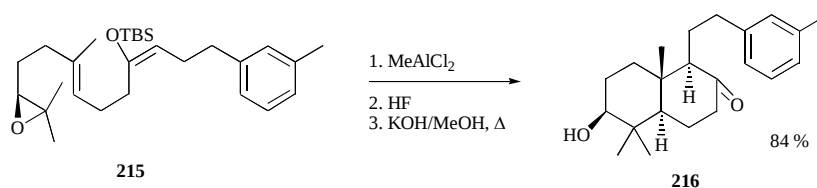


schéma 67

Cet exemple récent de Corey met en valeur l'exploitation de ce type de réactions qui relèvent le défi d'obtenir en une seule étape un composé polycyclique au départ d'un réactif linéaire.

4.2 Réaction de Diels-Alder intermoléculaire

Dans le cadre de la synthèse de clérodanes, Goldsmith⁴ utilise une réaction de Diels-Alder intermoléculaire afin de construire le squelette *trans*-décaline de l'Ajugarin-IV. Il génère l'intermédiaire tricyclique **219** par une cycloaddition [4+2] entre la 2,5-diméthylbenzoquinone **218** et le 5 acétoxy-1,3-pentadiène **217**.

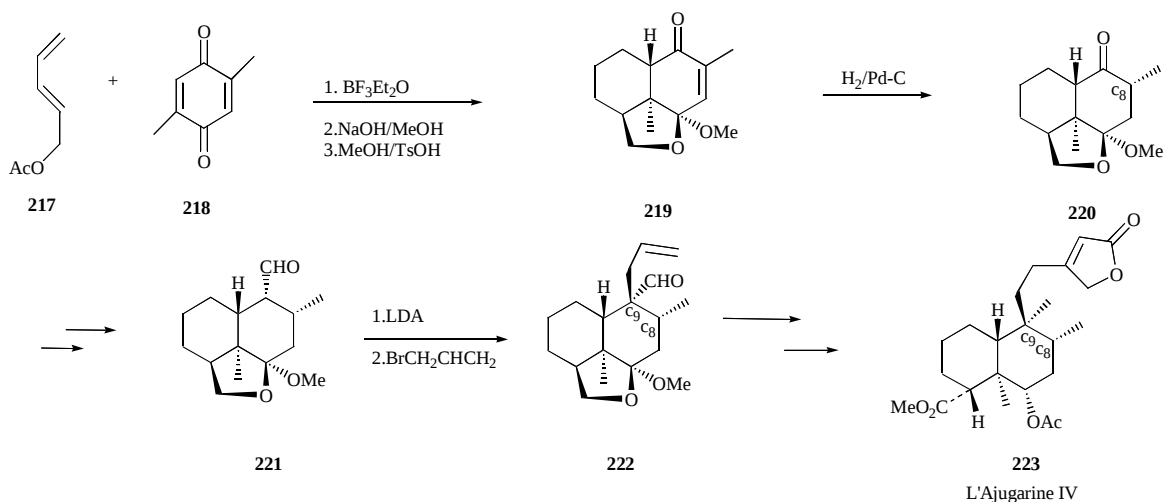


schéma 68

La configuration *trans* de la jonction de cycle est établie sous contrôle thermodynamique. La stéréospécificité de la réaction de Diels-Alder conduit à la décaline *cis*, mais, l'hydrogène en α du carbonyle est aisément déprotonable sur cette décalone. Dès lors, l'utilisation de conditions thermodynamiques permet la formation de la décaline *trans*. La formation des centres stéréogéniques en C8 et en C9 est ensuite assurée

³ E. J. Corey, G. Luo, L. Shouzhong Lin ; *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1126, (37), **1998**.

⁴ D.J. Goldsmith, R. Deshpande ; *Synlett*, 495, **1995**.

respectivement par une hydrogénation et une alkylation qui font toutes deux preuve d'une bonne diastéréosélectivité faciale.

4.3 Réaction de Diels-Alder intramoléculaire

L'application des réactions de Diels-Alder intramoléculaire à la construction des squelettes bicycliques de Clérodanes a été utilisée par Taschner⁵ en 1990 dans le but de synthétiser la Bacchofertine **227**. Il démontre que la réaction de Diels-Alder intramoléculaire de la cétone acétylénique **224** conduit à la structure tricyclique **225** sous forme d'un mélange d'épimères en C4. Cette réaction de Diels-Alder permet de fixer la configuration des centres stéréogéniques en C5 et C8. Vu l'encombrement stérique de la face α du composé **225**, l'alkylation en C9 est dirigée diastéréosélectivement sur la face opposée, β .

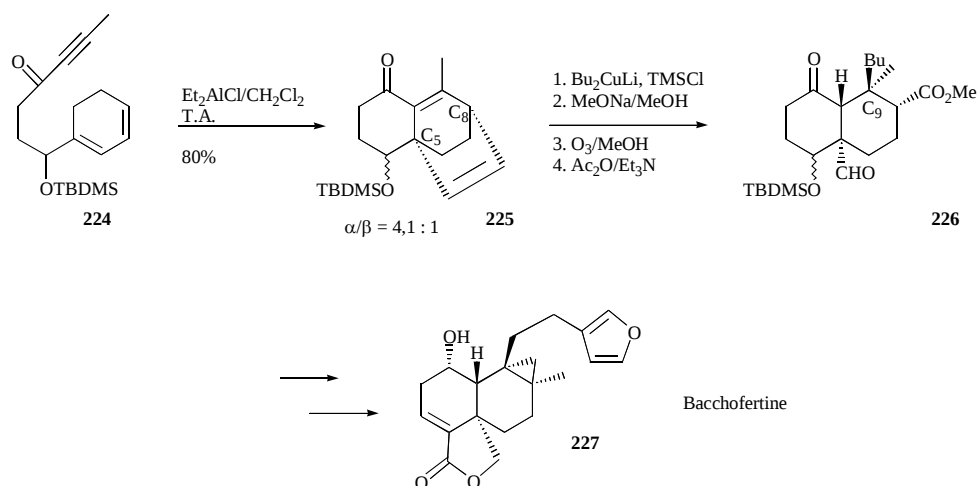
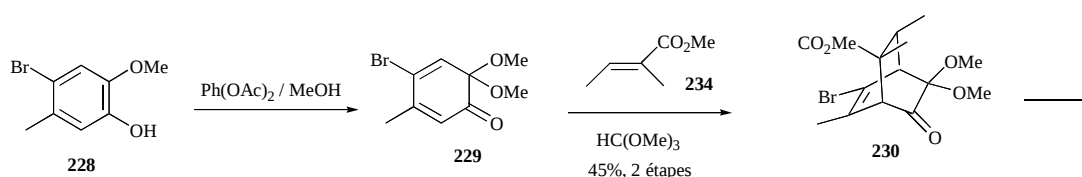


schéma 69

4.4 Réarrangements de Cope oxy-anionique

Toujours dans le cadre de la synthèse des clérodanes, Liao⁶ a développé une méthode élégante pour la construction stéréosélective des *cis*-clérodanes. Celle-ci est basée sur la combinaison d'une réaction de Diels-Alder, menant à la formation d'un composé tricyclique intermédiaire, suivie d'un réarrangement de Cope oxy-anionique fournissant la structure bicyclique désirée.



⁵ M.J. Taschner, P.T. Cyr ; *Tetrahedron Lett.*, 5297, (31), **1990**.

⁶ C.-H. Lai, Y. L. Shen, C.-C. Liao ; *Synlett*, 1351, **1997**.

W.-C. Liu, C.-C. Liao ; *Synlett*, 912, **1998**.

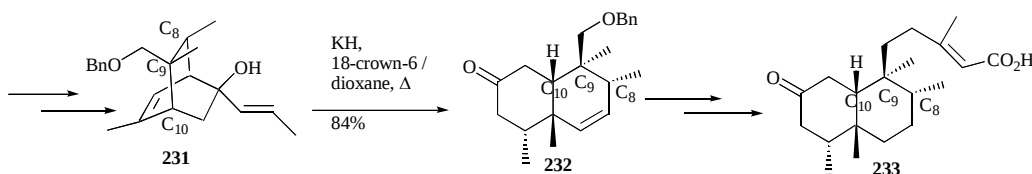


schéma 70

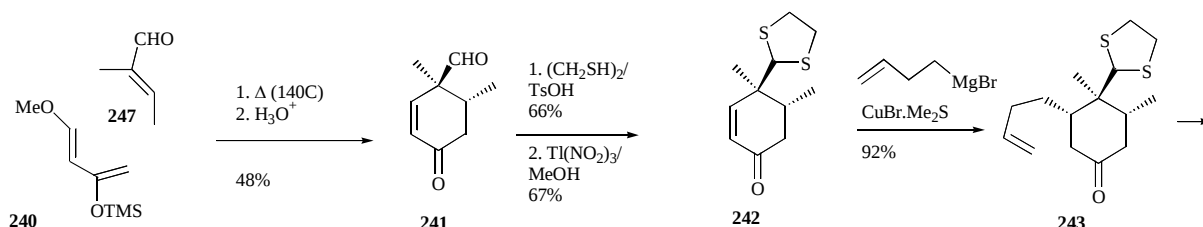
La cycloaddition de Diels-Alder de la cyclohexadiénone **229**, formée *in situ* par l'oxydation du phénol **228**, avec le tiglate de méthyle **234** fournit l'adduit bicyclo[2.2.2]octane **230**. Cette étape fixe la configuration relative des trois centres stéréogéniques C8, C9 et C10 de cet adduit, qui sont nécessaires à la construction du squelette clérodane recherché. L'adduit **230** est ensuite converti en alcool allylique **231** qui subit un réarrangement anionique Oxy-Cope fournissant la *cis*-octalone **232**, un intermédiaire à partir duquel le clérodane **233** peut être élaboré.

4.5 Les aldolisations intramoléculaires

La synthèse de l'Ajugarine-I par Ley⁷ illustre un exemple d'exploitation de la réaction d'aldolisation afin de synthétiser le squelette décaline d'un clérodane. Cette synthèse commence par l'élaboration, *via* une réaction de Diels-Alder, d'un dérivé de la cyclohexénone **241** possédant un groupement diméthyl *cis*-vicinal. La construction du centre stéréogénique en C10 s'effectue par la réaction d'addition d'un cuprate sur l'énone **242**, dirigée par l'encombrement stérique du carbone adjacent. En effet, la stéréochimie désirée est obtenue grâce à la présence d'un éthylène-thiocétale, provoquant un encombrement stérique important et bloquant l'approche du réactif sur la face β .

Cette addition de Michael est suivie de la transformation de l'oléfine terminale ainsi introduite, initialement en alcool, par une hydroboration, et ensuite en aldéhyde grâce à une oxydation. La formation de cet aldéhyde est immédiatement suivie par une condensation aldol et une déshydratation conduisant ainsi au dérivé octalone **244**.

Ensuite, le centre chiral en C4 est élaboré par l'attaque d'un cuprate sur la face convexe α . Cette addition stéréosélective induit la stéréochimie du carbone en C5 en imposant que l'attaque du formaldéhyde se produise du côté opposé au groupement vinyle introduit. Le dérivé décalone **245** obtenu est converti ensuite en Ajugarine-I.



⁷ S.V. Ley, N.S. Simpkins, A.J. Whittle ; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 503, **1983**.
P.S. Jones, S.V. Ley, N.S. Simpkins, A.J. Whittle ; *Tetrahedron*, 6519, (42), **1986**.

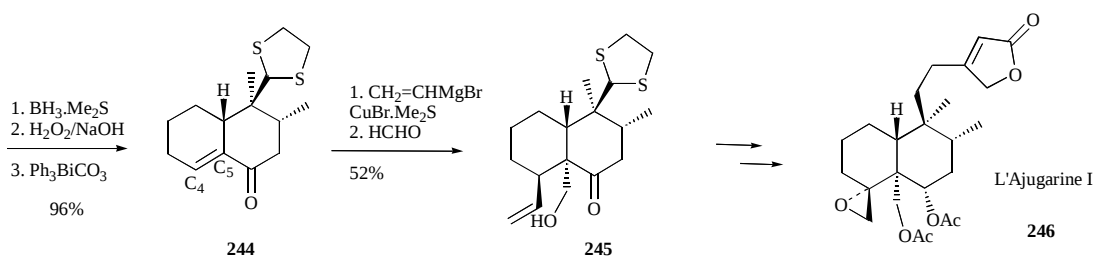


schéma 71

Nous avons vu au cours des exemples précédents que les réactions de Diels-Alder sont régulièrement exploitées dans le cadre de la synthèse de clérodanes, comme étape clé au niveau de la construction du squelette bicyclique. La synthèse de Ley illustre le fait que les réactions de Diels-Alder peuvent également être exploitées dans l'élaboration de monocycles possédant plusieurs centres stéréogéniques tel que **241**, pouvant servir de point de départ à la synthèse d'une structure bicyclique décaline.

En 1986, la synthèse de la décalone **250**, à partir du substrat **247**, est décrite par Seebach⁸. L'addition de Michaël du β -cétoester **253** sur **247** fournit l'intermédiaire **249** avec un excellent rendement. Ce composé subit en milieu acide une condensation aldol intramoléculaire suivie d'une déshydratation. Ce procédé nécessite une dicétone **247**, disubstituée en R_1 et R_2 afin d'éviter la formation du composé conjugué **248**, par déprotonation en position γ de l'énone. Les auteurs de cette synthèse propose alors l'utilisation d'un autre réactif, l'énamine **251**, pour introduire la chaîne désirée en position β sur la cyclohexénone **247**, sans passer par le milieu basique précédent. Cette astuce de synthèse permet d'éviter la présence indispensable des substituants en R_1 et R_2 et élargit le champ d'application de cette méthode.

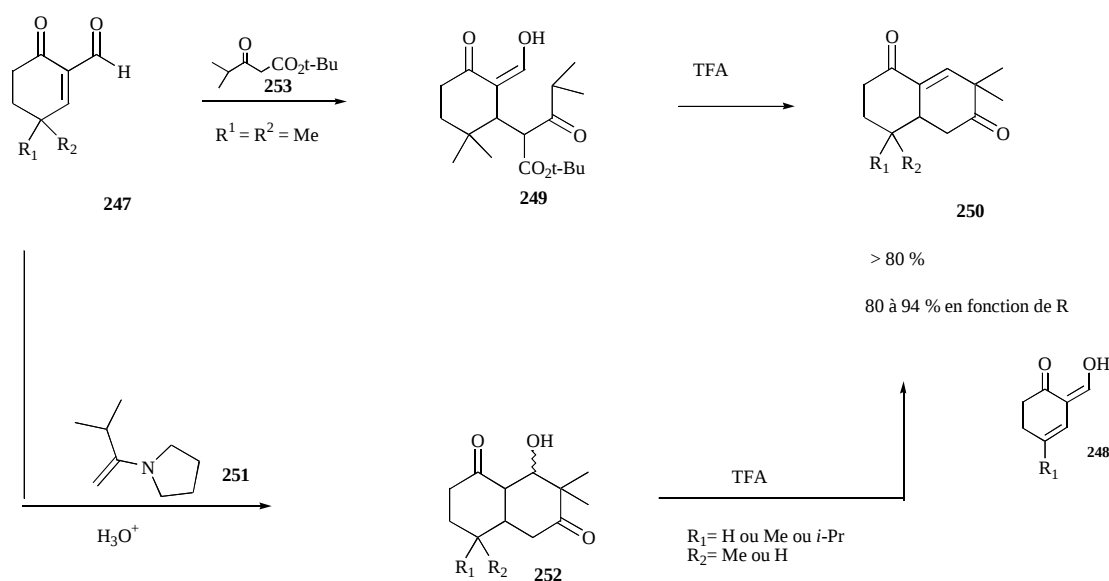


schéma 72

⁸ W.L. Meyer, M. J. Brannon, A. Merritt, D. Seebach ; *Tetrahedron Lett.*, 1449, (27), 1986.

Ces différents exemples d'application de la condensation aldol illustrent bien que des structures décalines, diversement substituées, peuvent aisément être obtenues par une même approche, en variant simplement la structure des réactifs.

4.6 Double addition de Michaël

En 2002, le groupe de Deslongchamps⁹ exploite, lors de ses recherches sur la synthèse de stéroïdes, l'utilisation d'une double réaction de Michaël afin d'élaborer une *cis*-décaline intermédiaire **256b** qui, suite à une condensation aldol intramoléculaire, mène à la formation du produit tétracyclique **257**. Cette remarquable synthèse du noyau des stéroïdes s'effectue en deux temps. Une première addition de Michaël de l'énolate du composé **255** sur la cyclohexénone substituée **254** induit la formation d'un énolate de céto-ester cyclique β substitué **256a**. Ensuite, celui-ci s'additionne de manière intramoléculaire, par une seconde réaction de Michaël, à la fonction énone de la chaîne substituante pour donner la structure bicyclique **256b**.

La diastéréosélectivité *cis* de la synthèse du substrat **256b** s'explique par cette attaque de l'énolate du β -cétoester, intermédiairement formé, dans une conformation chaise avec une approche axiale sur l'électrophile. Cet état de transition **256a**, qui conduit à la décaline de jonction de cycle *cis* **256b**, correspond à l'état de transition le moins énergétique.

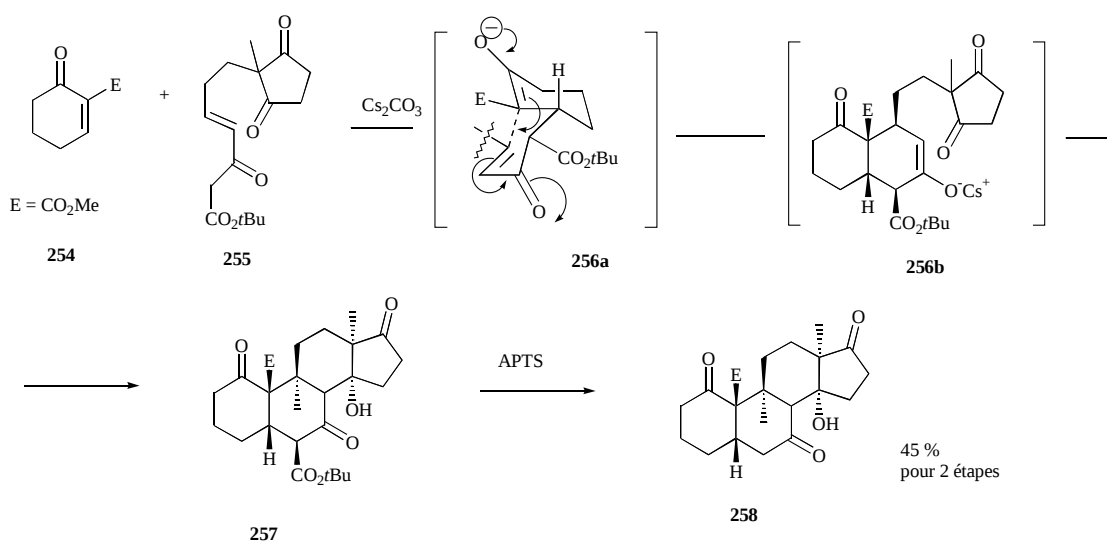


schéma 73

Dans cet exemple de Deslongchamps, il est à noter que l'élaboration de la structure décaline est suivie, *in situ*, de la construction du tétracycle **257**. Ce substrat **257** est obtenu par réaction aldol intramoléculaire de l'énolate généré **256b** avec l'un des deux carbonyles de la cyclopentadiénone. En utilisant un autre réactif que le composé de Nazarov **255**, la condensation aldol intramoléculaire de l'intermédiaire **256** serait évitée et la réaction s'arrêterait à la construction de la structure *cis*-décaline¹⁰.

⁹ D. Chapdelaine, J. Belzile, P. Deslongchamps ; *J. Org. Chem.*, 5669, (67), **2002**.

¹⁰ G. Berthiaume, J.-F. Lavallée, P. Delongchamps ; *Tetrahedron Lett.*, 5451, (27), **1986**.

4.7 Utilisation des organoboranes

En 1998, le groupe de Brown¹¹ effectue une annélation grâce à une double hydroboration intramoléculaire. Il utilise l'isopinocampheylborane **259**, issu de l'hydroboration de l' α -pinène, et obtient ainsi de manière stéréospécifique le bicycle **264** de jonction de cycle *trans*, en partant du réactif diénique monocyclique achiral **260**.

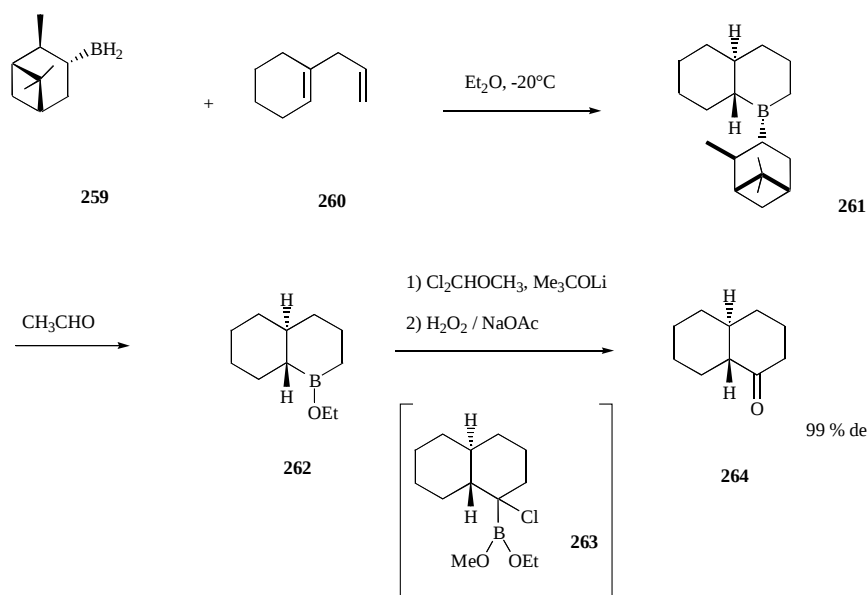


schéma 74

L'hydroboration du diène **260** avec l'isopinocampheylborane **259** forme initialement le trialkylborane cyclique **261** correspondant. Ce trialkylborane subit ensuite une élimination de l' α -pinène pour former l'ester boronique cyclique **262** qui réagit avec le dichlorométhyléther pour conduire à l' α -chloroboronate intermédiaire **263**. Celui-ci est sélectivement transformé en la *trans*-décaline **264** par une oxydation au peroxyde d'hydrogène.

4.8 Réaction de Hosomi-Sakurai

Le groupe de Tokoroyama¹² a appliqué la version intramoléculaire de la réaction de Hosomi-Sakurai¹³ à la synthèse de cyclohexénones α -substituées. La réaction de Hosomi-Sakurai permet l'alkylation en position β d'une cétone α,β -insaturée par réaction avec un allylsilane. L'éther d'énol silylé intermédiaire peut éventuellement réagir avec un électrophile afin de produire une cétone α -alkylée. Comme l'illustre le schéma 75, cette

¹¹ U. P. Dhokte, P.M. Pathare, V.K. Mahindroo, H.C. Brown ; *J. Org. Chem.*, 8276, (63), **1998**.

¹² T. Tokoroyama, T. Aoto, *J. Org. Chem.*, 4151, (63), **1998**.

T. Tokoroyama, M. Tsukamoto, T. Asada, H. Iio, *Tetrahedron Lett.*, 6645, (28), **1987**.

¹³ A Hosmi, H. Hashimoto, H. Kobayashi, H. Sakurai ; *Chemistry Lett.*, 245, **1979**.

réaction permet donc d'effectuer en une seule étape la double alkylation α et β d'une énone.

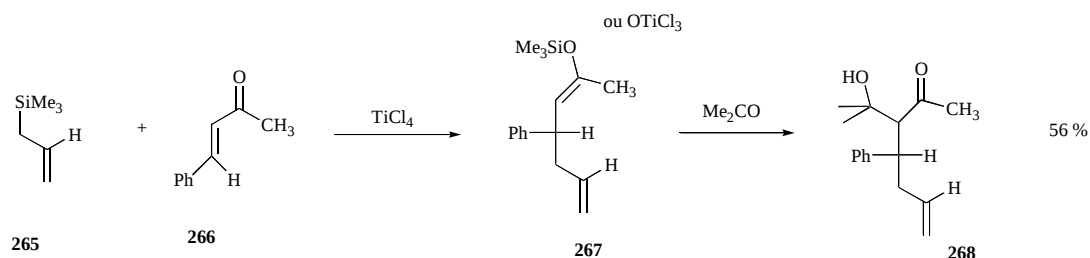


schéma 75

Cette méthodologie, appliquée de manière intramoléculaire à la cyclohexénone α -substituée 269, s'est avérée extrêmement intéressante pour former des structures décalines. Dans l'approche de Tokoroyama, la cyclisation, opérée grâce à l'utilisation de TiCl_4 , produit les décalines *trans* et *cis* en mélange quasi équimolaire. La décaline *cis* est ensuite convertie quantitativement en *trans*-décaline dans des conditions équilibrante ($\text{MeONa} / \text{MeOH}$).

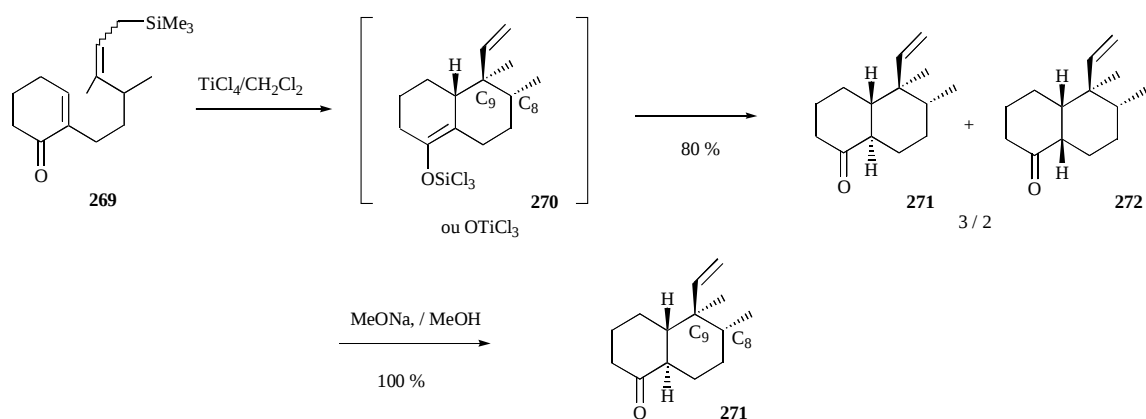


schéma 76

Le contrôle de la diastéréosélectivité des carbones C8 et C9 est imposé par l'état de transition qui adopte une conformation chaise, dans laquelle l'attaque *exo* de l'allylsilane est favorisée¹⁴.

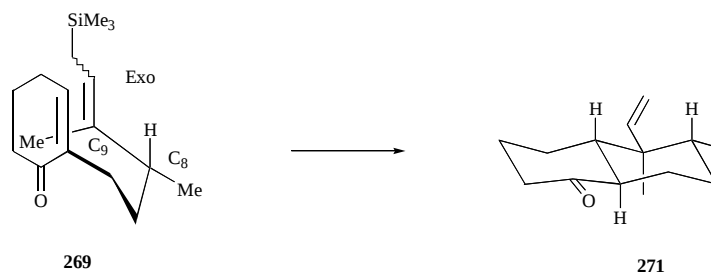


schéma 77

4.9 L'annélation de Robinson

¹⁴ T. Tokoroyama, M. Tsukamoto, H. Iio ; *Tetrahedron Lett.*, 5067, (25), 1984.

L'annélation de Robinson représente un moyen classique de synthèse des structures décalines. Cette réaction est notamment exploitée afin de préparer la dicétone de Wieland-Miescher, un noyau bicyclique utilisé en tant que point de départ dans la synthèse de nombreux clérodanes. Cette dicétone de Wieland-Miescher est obtenue par une annélation de Robinson effectuée entre la méthylcyclohexadione **273b** et une cétone α,β -insaturée de type **274**.

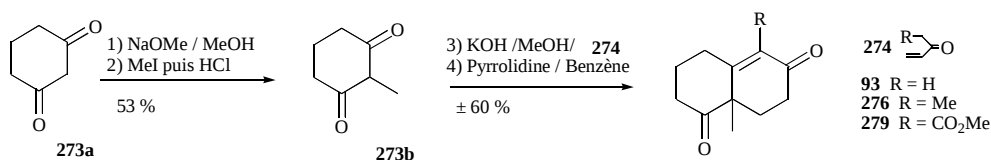


schéma 78

La dicétone de Wieland-Miescher **93** ou ses analogues **276** et **279** constituent un support structural de base pour l'élaboration de divers clérodanes. Cette structure, d'accès aisé, peut subir diverses transformations menant à de multiples composés. Comme le rappelle le schéma 79, nous avons précédemment discuté des synthèses du squelette bicyclique de la Clérocidine et de la Terpentidine¹⁵ élaborées à partir de cette méthode.

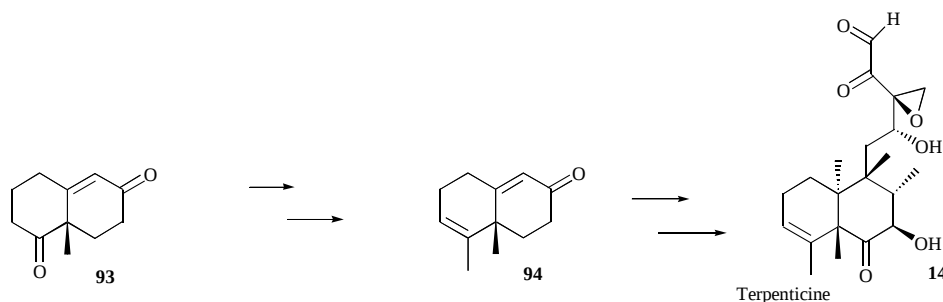


schéma 79

Hormis ces deux substrats, cette dicétone a été utilisée par Hagiwara¹⁶ pour la synthèse du diterpène clérodane antibactérien **278**. Au départ de l'analogue méthylé et chiral de la dicétone de Wieland-Miescher **276**, il contrôle la configuration *trans* de la jonction de cycle par une alkylation réductrice de Stork.

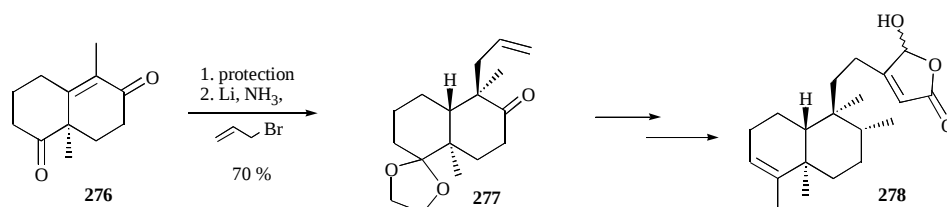


schéma 80

¹⁵ K. Takao, S. Kobayashi ; *Tetrahedron Lett.*, 6685, (38), **1997**.

¹⁶ H. Hagiwara, K. Inoue, H. Uda ; *Tetrahedron Lett.*, 8189, (35), **1994**.
H. Hagiwara, K. Inoue, H. Uda ; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 757, **1995**.

Wiemer¹⁷ utilise un autre analogue de cette dicétone **279**, également chiral et le transforme en une décaline de jonction de cycle *cis*, après plusieurs modifications, grâce à une hydrogénation catalysée par l'Iridium. Il obtient ainsi l'Arénarol **283**.

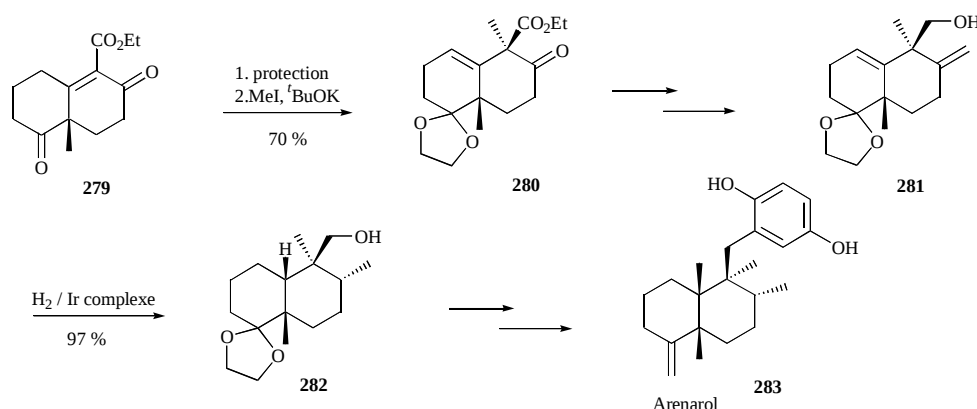


schéma 81

Dans ce type de synthèse, le défi consiste à utiliser les fonctionnalités de la cétone de Wieland-Miescher, afin d'insérer les substituants requis à la confection de la structure recherchée, ainsi que d'établir les stéréochimies correctes, notamment au niveau de la jonction de cycle.

4.10 Transformation des dérivés du naphtalène

La réduction de dérivés naphthaléniques a également été exploitée afin de synthétiser des squelettes décalines constituant la structure de certains clérodanes. Par exemple, Lejeune¹⁸ et Lallemand utilisent cette méthode pour la synthèse énantiosélective du substrat **287**. L'aromaticité du noyau naphtalène est rompue par une réduction de Birch, immédiatement suivie d'une alkylation. La présence d'un auxiliaire chiral permet un contrôle de la stéréochimie absolue en C9. Une oléfine exocyclique **285** est ensuite introduite par une réaction de Wittig. Une réduction stéréosélective, effectuée par hydrogénation sur Iridium, permet l'introduction du méthyle en C8 dans la configuration recherchée.

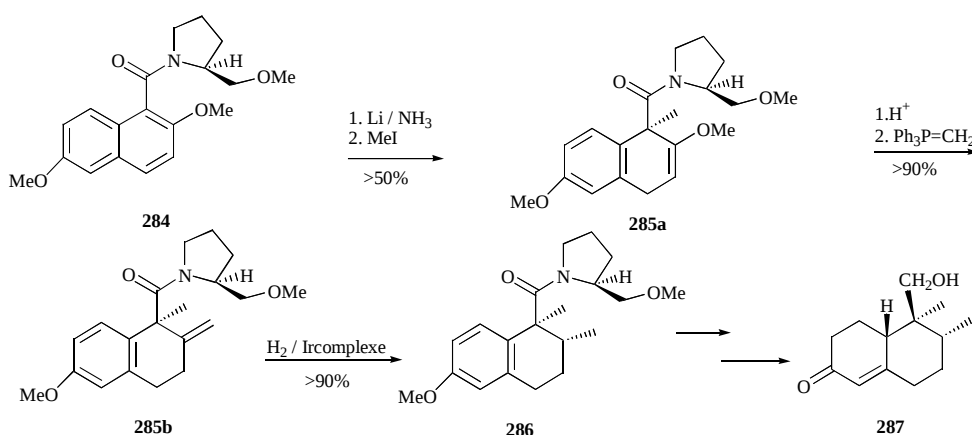


schéma 82

¹⁷ A.T. Watson, K. Park, D.F. Wiemer, W.J. Scott ; *J. Org. Chem.*, 5102, (60), **1995**.

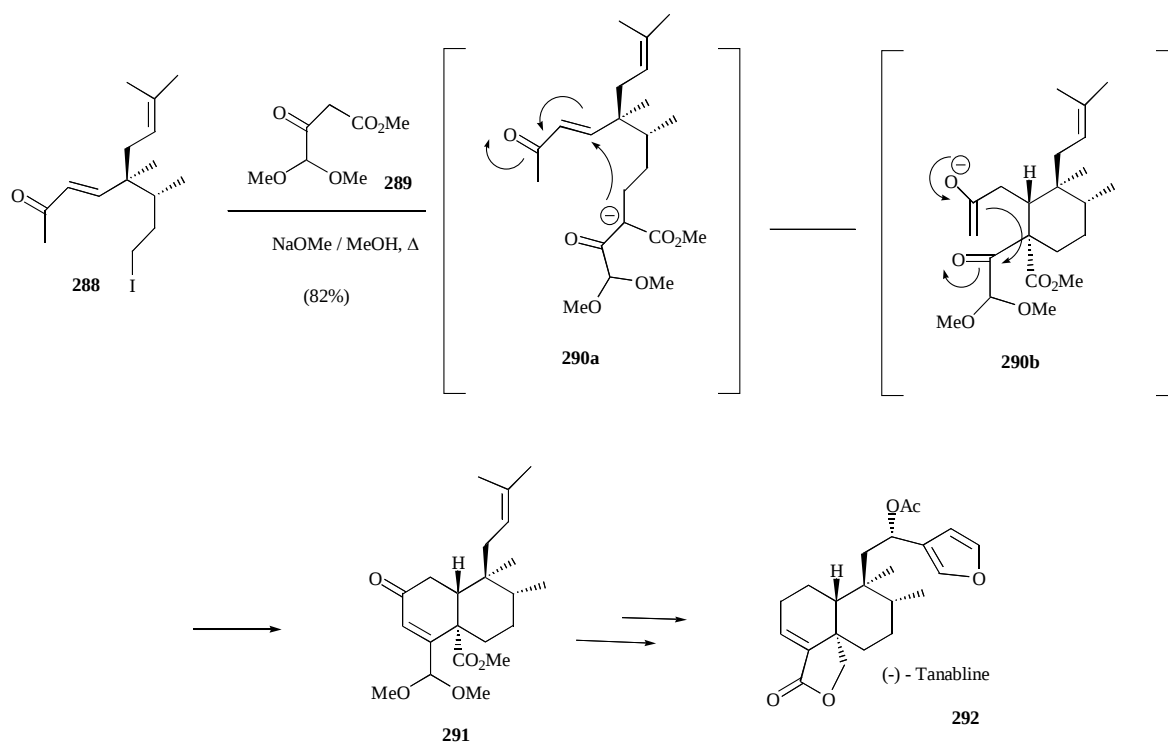
¹⁸ J. Lejeune, J.Y. Lallemand ; *Tetrahedron Lett.*, 2621, (32), **1991**.

Le squelette bicyclique étant présent dès le départ, c'est à nouveau l'élaboration des centres stéréogéniques qui constitue le défi synthétique.

4.11 Michaël-Aldol en Tandem

Une synthèse énantiosélective récente de la Tanabline **292**, effectuée par le groupe de Watanabe¹⁹, se base sur la construction du squelette *trans*-décaline par des réactions intramoléculaires en tandem Michaël - Aldol.

La confection de la structure bicyclique par cette méthode nécessite tout d'abord l'élaboration d'une chaîne linéaire adéquate de type **288** possédant une fonction énone et un halogénure terminal. La réaction entre l'iodure **288** et le β -cétoester **289**, en présence de méthanolate de sodium, débute par une substitution de l'halogénure présent sur la chaîne **288** par l'énolate du composé **289**. Une addition de Michaël intramoléculaire de l'énolate **290** forme ensuite le premier cycle. Cette opération est immédiatement suivie de la condensation aldol intramoléculaire menant à la structure *trans*-décaline **291**.



La stéréosélectivité de cette cyclisation peut être rationalisée en terme de contrôle thermodynamique, vu la nature réversible de la réaction de Michaël intramoléculaire, étape cruciale à l'établissement de la stéréochimie de **291**.

¹⁹ T. Tokoroyama ; *Synthesis*, 611, (5), 2000.

4.12 Substitution nucléophile intramoléculaire

Piers²⁰ a développé une méthode stéréosélective applicable à la synthèse de clérodanes et d'autres types de terpénoïdes. Cette approche fût initialement utilisée pour la synthèse du Palauolide **298**, un sesterterpénoïde d'origine marine. Cette méthodologie exploite la cyclisation intramoléculaire, sous condition basique, entre une cétone cyclique et un halogénure terminal. Le précurseur **295**, nécessaire à l'annélation, est obtenu par l'addition [1,4] du grignard **294** à la diméthylcyclohex-2-énone **293**. Le chlorure **295** cyclise sous conditions basiques pour donner majoritairement la méthylène *trans*-décalone **296**. Ce substrat peut subir différentes modifications en C9 pour fournir l'Isolaridol **297** et le Palauolide **298**, possédant tous deux la configuration relative correcte de tous les centres stéréogéniques.

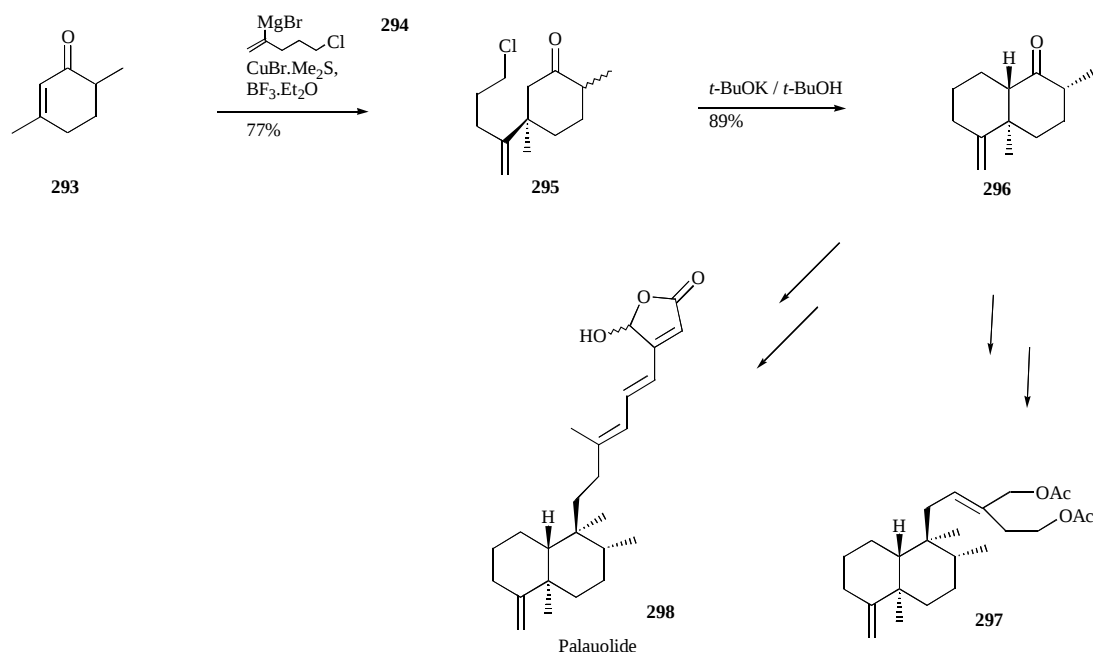


schéma 84

4.13 Exploitation de la chimie radicalaire

En 1994, le groupe de Pattenden²¹ propose une réaction radicalaire en tandem de macrocyclisation - annélation intramoléculaire, comme un stratagème permettant la synthèse de carbocycles tels que la décaline **303** ou encore l'hydrindanone **302**.

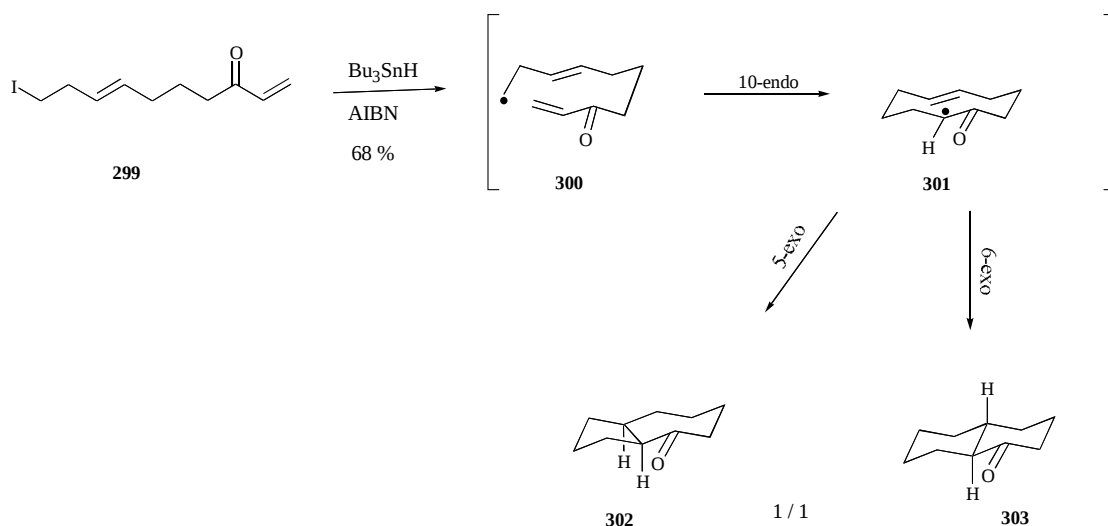
La réaction du composé **299** avec le radical tributylétain forme le radical **300** qui réagit *via* une 10-endo-macrocyclisation, conduisant au radical cyclodécénone **301**. Celle-ci subit à son tour une cyclisation transannulaire 6-exo ou 5-exo, menant respectivement à la formation des deux composés **302** et **303** en mélange 1 pour 1.

²⁰ E. Piers, J.S.M. Wai ; *Can. J. Chem.*, 146, (72), **1994**.

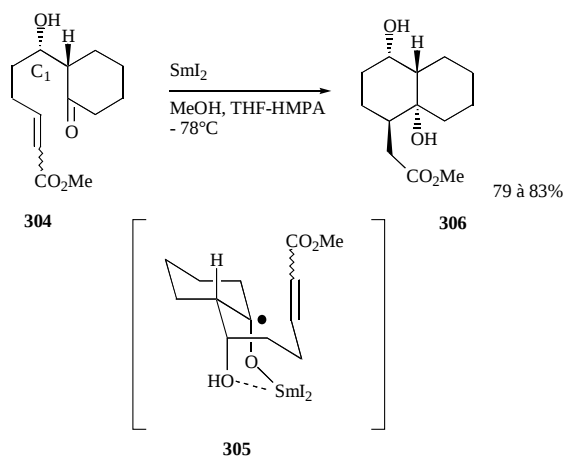
E. Piers, B.W.A. Yeung ; *J. Org. Chem.*, 4569, (49), **1984**.

E. Piers, J.S.M. Wai ; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1342, **1987**.

²¹ G. Pattenden, A.J. Smithies, D. S. Walter ; *Tetrahedron Lett.*, 2413, (35), **1994**.



En 1993, le groupe de Matsuda²² a étudié la cyclisation réductrice intramoléculaire de cyclohexanones substituées menant sélectivement à des *cis* ou des *trans* - décalines. Ils mettent en évidence l'influence du centre stéréogénique en C1 des substrats **304** et **307** sur la stéréochimie de la cyclisation radicalaire effectuée grâce à l'utilisation de SmI_2 . Ce centre possède une fonction alcool, qui forme un chélate avec le samarium. L'influence stérique du chélate dans l'état de transition va favoriser la jonction de cycle *cis* ou *trans* du produit formé, en fonction de la stéréochimie du groupement hydroxy présent en C1. Il est à remarquer que la stéréochimie *cis* ou *trans* de la double liaison n'influence pas le résultat final. Ils arrivent, par ce biais, à synthétiser sélectivement la *trans*-décaline **306** à partir de la structure **304**.



Parallèlement à l'exemple décrit ci-dessus, l'accès aux *cis*-décalines est sélectivement possible à partir de la structure **307**. Dans ce cas, la cyclisation radicalaire intramoléculaire passe par l'état de transition **308**. Ces deux transformations illustrent

²² M. Kito, T. Sakai, K. Yamada, F. Matsuda, H. Shirahama ; *Synlett*, 158, 1993.

donc que la diastéréosélectivité de la réaction est directement liée à la configuration du carbone en C1.

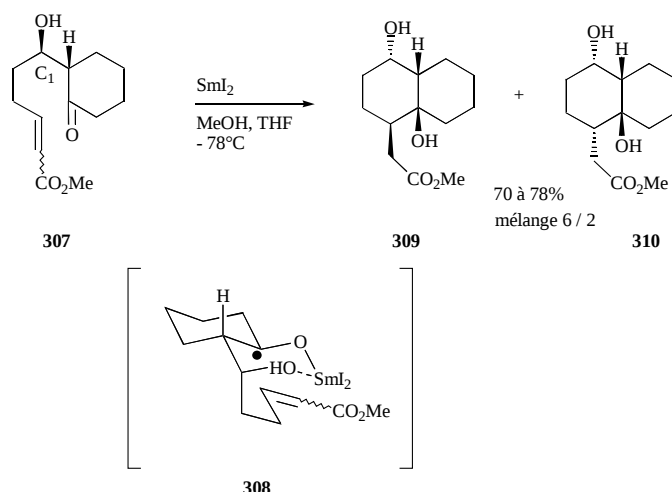
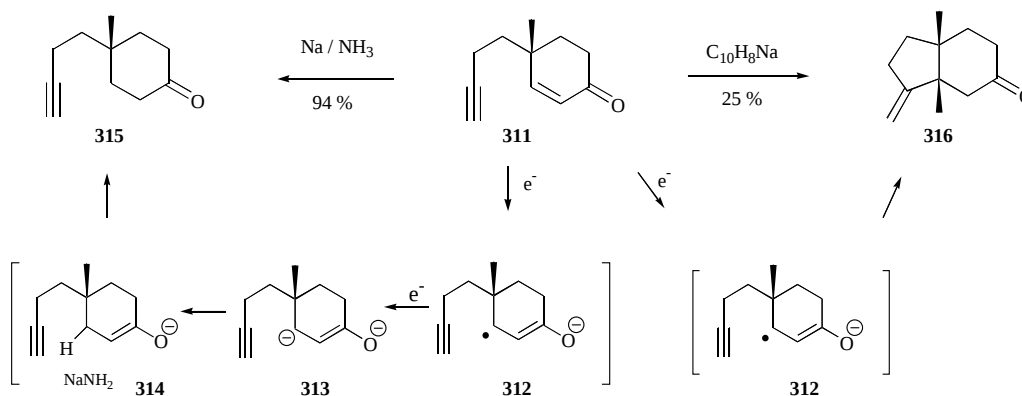


schéma 87

De plus, Matsuda et Shirahama démontrent le caractère indispensable de la fonction hydroxy en C1 qui, par la formation d'un chélate avec le cation samarium assure, outre une stéréosélectivité élevée, une accélération de la cyclisation.

Dans les années 80, au cours de ses études concernant les cyclisations radicalaires en vue de la synthèse de stéroïdes, Pradhan²³ a mis en évidence l'intérêt d'utiliser le couple réducteur sodium / naphthalène plutôt que le Na / NH₃. En effet, contrairement au sodium dans l'ammoniac, l'utilisation de C₁₀H₈Na ne conduit pas à la réduction de l'énone **311** en cétone **315** mais bien à la cyclisation réductrice de l'énolate **312** en hydrindane **316**. Le C₁₀H₈Na²⁴ transforme l'énone **311** en un radical anion [1,4] intermédiaire **312** qui peut cycliser sur l'acétylène. Par contre, le Na / NH₃ possède un pouvoir réducteur suffisamment fort pour réduire à nouveau le [1,4] radical anion **312** et former le [1,4] dianion **313**. Celui-ci est suffisamment basique que pour être protoné par NH₃ et former l'intermédiaire **314**. Pradhan a donc permis, lors de ces recherches, de mettre en évidence une méthode d'obtention de composés bicycles par cyclisation réductrice intramoléculaire d'une cyclohexénone substituée.



²³ S. K. Pradhan ; *Tetrahedron*, 6351, (42), **1986**.

²⁴ S.K. Pradhan, S.R. Kadam, J.N. Kolhe, T.V. Radhakrishnan, S.V. Sohani, V.B. Thaker ; *J. Org. Chem.*, 2622, (46), **1981**.

schéma 88

L'utilisation du Sodium / Naphtalène a également été appliquée à la génération des cycles A et B de structures de stéroïdes²⁵, comme le montre l'exemple repris au schéma 89. Dans ce cas, de bons rendements sont obtenus. Cette cyclisation s'avère être stéréosélective, formant ainsi les cycles AB du squelette stéroïdien avec une jonction de cycle *cis*.

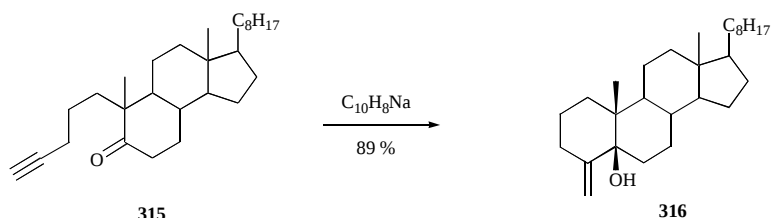


schéma 89

En 1999, le groupe de T. Takahashi²⁶ propose une méthode basée sur une cyclisation radicalaire pour la formation stéréosélective de cétone *trans*-décaline. Cette méthodologie se base sur l'addition stéréosélective intramoléculaire d'un radical carboné à une oléfine déficiente en électron, comme illustré au schéma 90.

Dans le cas du substrat **318**, le radical formé est trappé, suite à la cyclisation en position α du nitrile, par l'oxygène et le peroxyde ainsi formé est réduit par l'excès d'hydruide de tributyl étain, pour générer la cyanohydrine **320**. Ensuite, la fonction hydroxy de la cyanohydrine formée est protégée afin de pouvoir déprotoner le carbone en α . Une alkylation intramoléculaire suivie de la déprotection du substrat formé mène ensuite au produit bicyclique **321**. Ce processus nécessite que le radical initial **319** cyclise plus vite qu'il n'est trappé par l'oxygène.

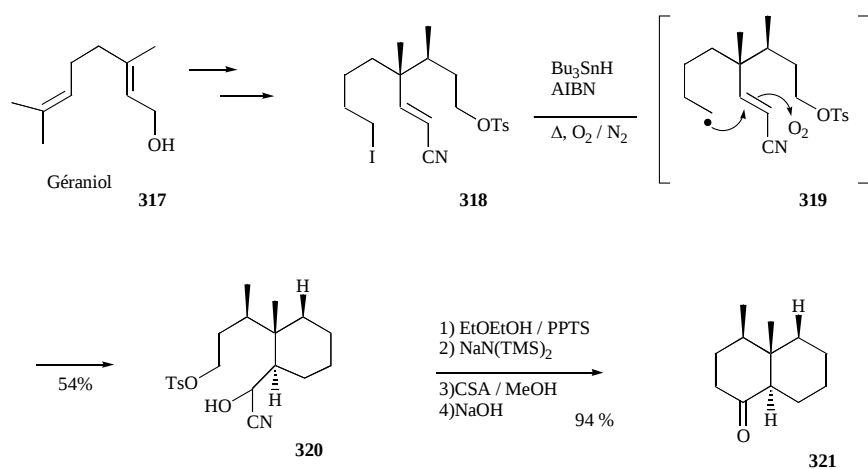


schéma 90

²⁵ S.K. Pradhan, T.V. Radhakrishnan, R. Subramanian ; *J. Org. Chem.*, 1943, (41), **1976**.

²⁶ T. Takahashi, S. Tomida, T. Doi ; *Synlett*, 644, (5), **1999**.

Cette méthodologie s'applique à la synthèse de décalines car la cyclisation 6-exo-trig s'est avérée plus rapide que la réaction de capture du radical par l'oxygène.

En 1995, le groupe de Enholm²⁷ développe une méthode hautement stéréosélective pour la construction de la décalone **323** possédant trois centres stéréogéniques. Cette méthode combine la chimie d'un radical à celle d'un énolate. Ils utilisent l'addition du radical tributylétain sur la cyclohexénone pour produire un radical anion cétyle stabilisé par résonance **324** - **325**. Ce radical réagit avec l'hydruire de tributylétain pour former l'énolate d'étain **326**. Cet énolate subit une réaction aldol intramoléculaire avec la fonction aldéhyde présente sur la chaîne latérale de la cyclohexénone, donnant ainsi naissance à la structure bicyclique **323**.

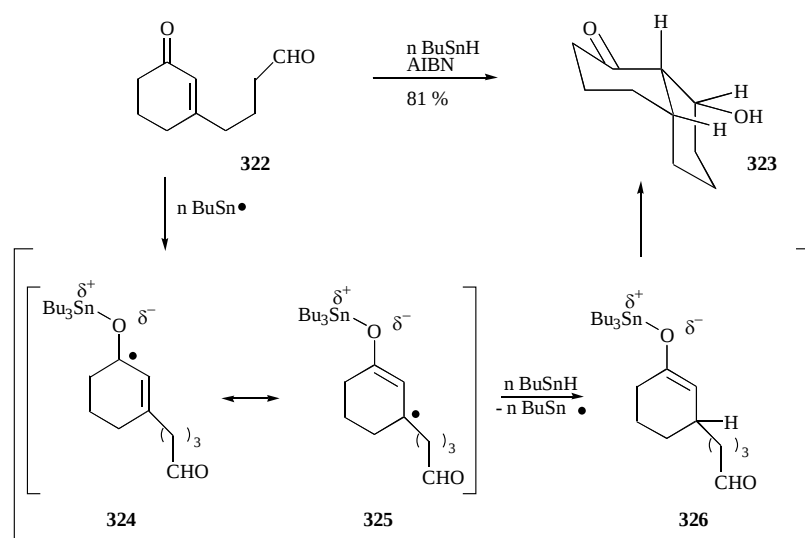


schéma 91

En 1998, toujours au cours de ces recherches concernant la synthèse de clérodanes, Tokoroyama¹² étudie la cyclisation de la cyclohexénone α -substituée **327** par voie radicalaire initiée grâce au tributylétain en présence d'AIBN. Il obtient, suite à une isomérisation sous condition thermodynamique, la décaline *trans* sélectivement. Toutefois, une faible sélectivité au niveau des centres stéréogéniques en C8 et C9 (**328** à **330**) est observée.

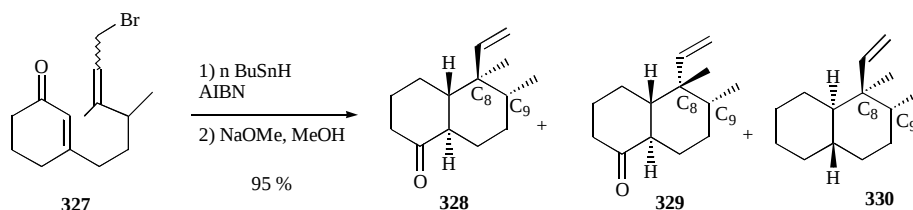


schéma 92

²⁷ E.J. Enholm, Y.Xie, K.A. Abdoud ; *J. Org. Chem.*, 1112, (60), 1995.

4.14 Conclusions

En vue de synthétiser des structures bicycliques de type décalines, des processus tels que la réaction de Diels-Alder, la réaction de Hosomi-Sakurai et l'annélation de Robinson ont entre autre été largement exploitées. La transformation de composés bicycliques préexistants tel que le naphthalène, ou obtenus de manière triviale tels que la cétone de Wieland-Miescher ou ses analogues, sont aussi des procédés couramment utilisés dans la synthèse de produits naturels possédant un squelette décaline. De plus, depuis les années 90, l'utilisation de la chimie radicalaire à des fins de cyclisations ou polycyclisations, s'est largement développée.

Les synthèses totales de clérodanes connues à ce jour se divisent en général en trois grand types selon les réactifs servant de point de départ à la formation du cœur bicycle du clérodane. Les processus les plus répandus utilisent comme point de départ des analogues de cétone de Wieland-Miescher, des réactifs permettant d'effectuer des réactions de Diels-Alder, ou encore des cyclohexénones substituées permettant des cyclisations intramoléculaires.