

CHAPITRE 2 :

Anyse rétrosynthétique

Chapitre 2 : Analyse rétrosynthétique

2.1 Discussion rétrosynthétique de la Clérocidine

Désirant développer une synthèse originale de la Clérocidine, notre laboratoire propose une nouvelle approche rétrosynthétique de ce composé, présentée dans les schémas 27 à 30.

Dans le cadre de cette rétrosynthèse, l'encrage de la chaîne hautement oxydée C11 à C16 de la Clérocidine s'effectuerait, comme précédemment discuté¹, au départ du substrat **103**, grâce à une réaction de Baylis-Hillman. L'application de la réaction de Baylis-Hillman à la synthèse asymétrique de β '-hydroxyénones a récemment été décrite par notre équipe². Cette réaction mènerait à la formation du centre chiral en C12, porteur de la fonction alcool du composé **102**. Ensuite, suivant la méthode mise au point précédemment par un membre de notre laboratoire³ sur base d'un composé modèle (voir schéma 22, chapitre 1), la fonctionnalisation de la chaîne carbonée ainsi introduite serait atteinte en deux étapes, *via* une époxydation asymétrique de Sharpless et une oxydation au dioxyde de sélénium.

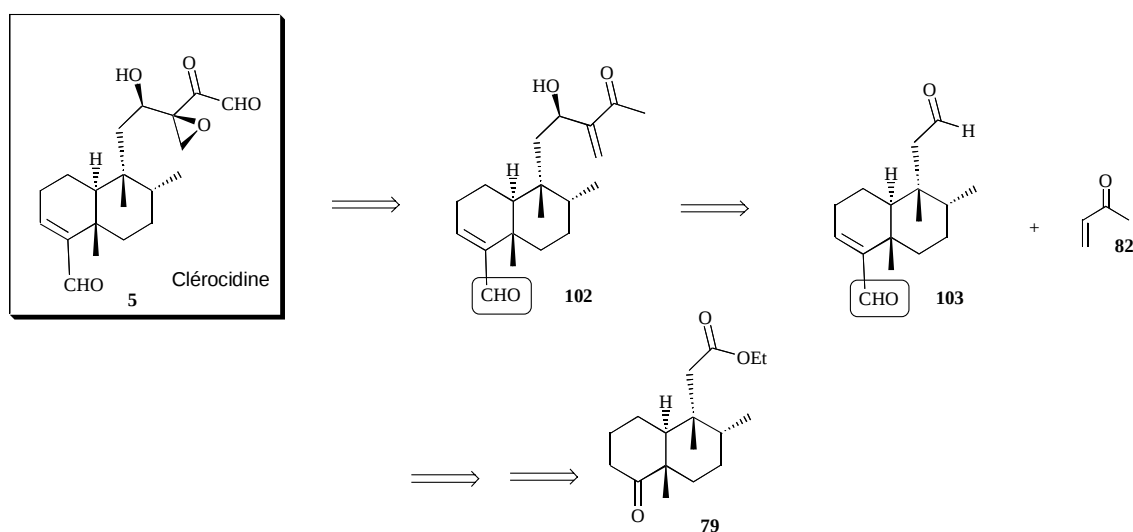


schéma 27

La conjonction de ces deux études permettrait la préparation de la Clérocidine à partir du bicyclic **79**. L'ensemble de ces travaux étant plus que prometteurs, nous nous sommes focalisés, au cours de ce doctorat, sur l'étude d'une méthode d'élaboration de cette sous-unité structurale décaline **79** de la Clérocidine.

¹ Voir chapitre 1.6.4 : M. Bailey, I.E. Markó, W.D. Ollis, P.R. Rasmussen ; *Tetrahedron Lett.*, 4509, (31), **1990**.

M. Bailey, I.E. Markó, W.D. Ollis ; *Tetrahedron Lett.*, 2687, (32), **1991**.

² I.E. Markó, P.R. Giles, N.J. Hindley ; *Tetrahedron*, 1015, (53), **1997**.

D. Auriel, Université Catholique de Louvain, Belgique, Thèse de doctorat : «Vers la synthèse totale de l'Ingénol », **2001**.

³ M. Bailey, I.E. Markó, W.D. Ollis ; *Tetrahedron Lett.*, 2687, (32), **1991**.

Nous proposons l'élaboration de ce squelette décaline **79** grâce à une cyclisation réductrice intramoléculaire d'une cyclohexénone α -substituée de type **104**. Cette étape de synthèse constituerait une approche originale pour la construction de structures bicycliques en général. La mise au point d'une méthode de cyclisation réductrice intramoléculaire de cycloénones α -substituées constituera le point crucial de notre étude. Nous formulons également l'hypothèse, dans ce mode d'approche rétrosynthétique, que le méthyle positionné à la jonction de cycle pourra être introduit soit au cours de cette même étape de synthèse, soit au cours d'une étape ultérieure.

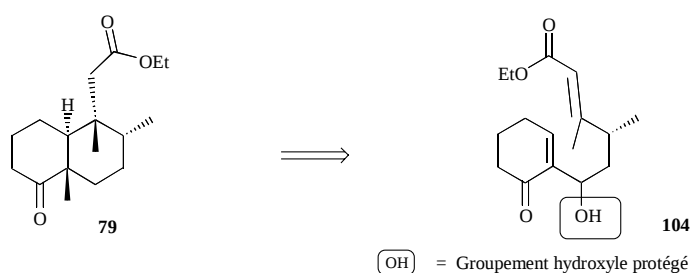


schéma 28

En ce qui concerne la confection du substrat intermédiaire **104**, nous suggérons que la chaîne latérale soit adjointe à la cyclohexénone par une réaction de type Baylis-Hillmann, impliquant la cyclohexénone **106** et l'aldéhyde chiral **105**.

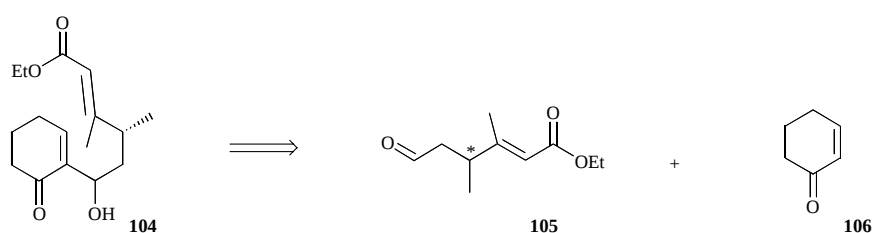


schéma 29

Notre première cible synthétique se simplifie alors en un aldéhyde chiral de type **105** pour l'élaboration duquel nous proposons une disconnection au niveau de la fonction oléfinique *via* une réaction de type Horner - Wadsworth - Emmons. Le centre stéréogénique présent dans cette structure pourrait provenir de la méthylbutyrolactone **108**, commercialement accessible sous sa forme énantiomériquement pure.

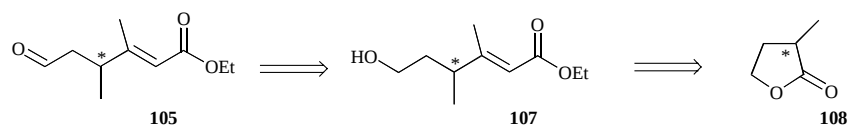


schéma 30

2.2 Proposition rétrosynthétique de substrats modèles: Etude méthodologique

Disposant de peu d'informations concernant les cyclisations réductrices intramoléculaires impliquant une fonction énone et un substituant insaturé, nous nous proposons d'étudier cette réaction sur des énonés cycliques de tailles diverses et possédant des fonctionnalités variées, afin de comparer leurs réactivités. Nous appliquerons ensuite cette méthodologie à la synthèse de la Clérocidine elle-même.

Tout d'abord, afin de ne pas multiplier les facteurs d'influence sur la cyclisation, nous aborderons cette étude en utilisant une chaîne substituable non ramifiée en α de l'énone. De plus, nous envisageons de tester différentes fonctionnalités en position terminale de la chaîne latérale, à savoir un ester α,β -insaturé, un aldéhyde ou encore une oléfine mono-substituée.

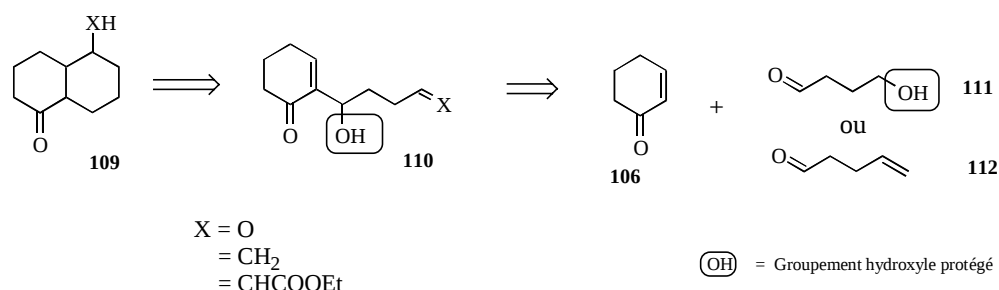
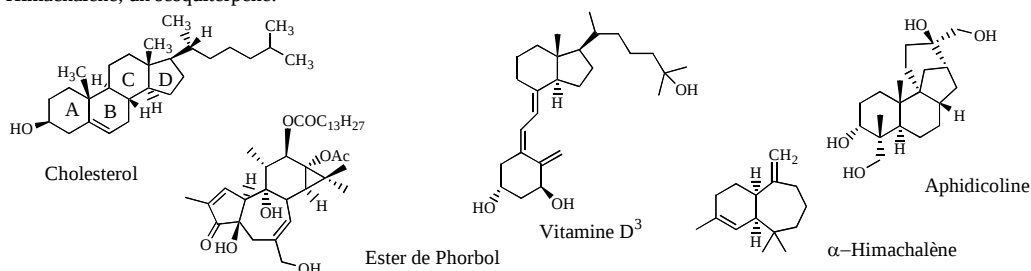


schéma 32

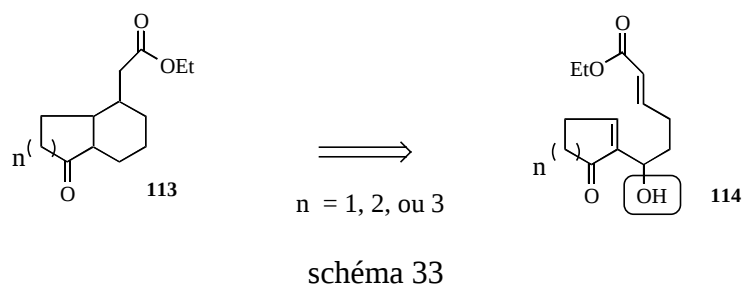
Cette analyse rétrosynthétique linéaire de la chaîne substituable nous conduit à des réactifs initiaux simples tels que l'équivalent protégé du 4-hydroxybutanal **111** ou encore le penténal **112**.

Ensuite, afin de mettre à l'épreuve l'efficacité de cette méthodologie, nous envisageons d'appliquer cette cyclisation réductrice intramoléculaire, à d'autres types de structures bicycliques tels que les hydrindanes ou encore les bicycles [5.4.0]-undécane. L'idée de cette étude plus systématique trouve sa source dans la présence fréquente de structures bicycliques décalines, hydrindanes ou [5.4.0]-undécane au cœur de nombreux produits naturels⁴.

⁴ Une décaline constitue les cycles A et B des stéroïdes alors qu'une structure hydrindane compose les cycles C et D. Nous avons choisi le cholestérol pour illustrer cette structure stéroïdienne. Le bicyclic hydrindane est également au cœur de la vitamine D₃ ou encore de l'Aphidicoline (un inhibiteur de croissance de l'Herpes). La structure bicyclique [5.4.0]-undécane se retrouve quant à elle par exemple dans le corps de l'ester de Phorbol (étudié dans le développement d'agent chimiothérapeutique pour soigner le cancer) et de l' α -Himachalène, un sesquiterpène.



W. Bartmann, E. Winterfeldt, *Stereoselective synthesis of natural products*, Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford, **1979**.
 P. Wender, H. Yoon Lee, R. Wilhelm, P. Williams ; *J. Am. Chem. Soc.*, 8954, (111), **1989**.



2.3. Résumé du projet de synthèse

Les différentes études précédemment effectuées concernant la synthèse totale de la Clérocidine ont motivé notre laboratoire à proposer une nouvelle stratégie rétrosynthétique visant l'élaboration courte et rentable de la molécule afin de pallier aux divers inconvénients présents dans les synthèses totales de la Clérocidine ou de son noyau bicyclique, déjà publiées.

Les quatre étapes clefs de la synthèse, qui découle de cette nouvelle proposition rétrosynthétique, sont la confection d'une chaîne aldéhydique linéaire adéquate, la jonction de cette chaîne carbonée en position α sur la cyclohexénone, la cyclisation réductrice intramoléculaire donnant naissance à un noyau bicyclique et enfin, l'élaboration de la chaîne latérale hautement oxydée.

Nous voulons profiter de l'approche synthétique présentée par notre laboratoire pour l'élaboration du corps décaline de la molécule de Clérocidine, afin d'étudier la méthodologie d'un point de vue plus systématique, dans le but de pouvoir étendre ce procédé à la synthèse de noyaux bicycliques de tailles variées, les structures bicycliques se trouvant au cœur de nombreux produits naturels.