

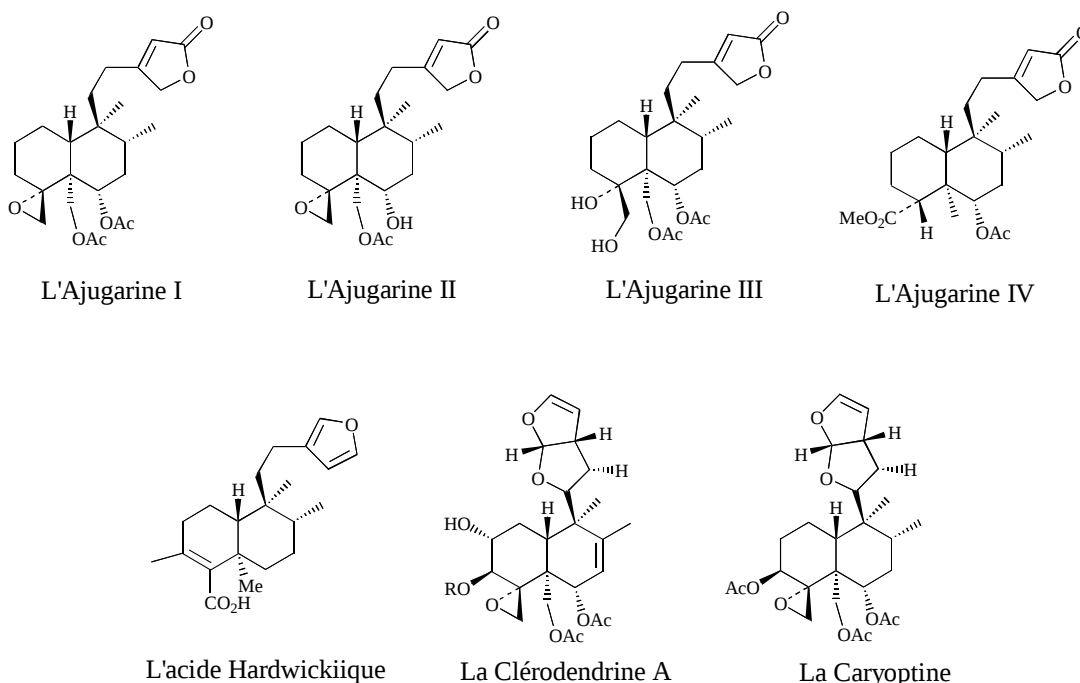
## **Annexe**

## Annexe : Les Clérodanes

### Annexe 1 : L'activité biologique des Clérodanes

Parmi les clérodanes, se retrouvent des composés aux propriétés biologiques les plus variées, comme l'illustrent les exemples suivant.

Les Ajugarines<sup>1</sup> I, II et III, isolées dans des plantes de la famille des *Labiatae*, possèdent un effet anorexigène contre certains asticots africains ou encore contre les acridiens (criquets, grandes sauterelles) du désert africain. L'Ajugarine<sup>2</sup> IV et l'acide Hardwickii<sup>3</sup>, isolé dans des plantes de la famille des *Leguminosae*, sont décrits comme insecticides. La Clérodendrine<sup>4</sup> A et la Caryoptine, isolées dans des plantes de la famille des *Verbenaceae* combattent la peste de certaines espèces végétales.



Des propriétés antivirales et antitumorales ont été démontrées pour les Bacchotricuneatines<sup>5</sup> A et B, isolées dans des végétaux de la famille des *Compositae*. Des propriétés antibiotiques ont été mises à jour chez la Terpentidine et la Clérocidine. La Terpentidine<sup>6</sup>, appartient au petit nombre de clérodanes produit par une lignée de bactéries et possède également une activité antitumorale. La Clérocidine<sup>7</sup>, qui fait l'objet de cette dissertation au niveau de son approche synthétique, représente un des

<sup>1</sup> I. Kubo, K. Nakanishi ; 'Adv. Pestic. Sci., Symp. Paper, 4<sup>th</sup> Int. Congr. Pestic. Chem.', volume 2, 284, **1979**

<sup>2</sup> I. Kubo, J. A. Klocke, I. Miura, Y. Fukuyama ; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 618, **1982**.

<sup>3</sup> B. M. R. Bandara, W. R. Wimalasiri, K. A. N. P. Bandara ; *Planta Med.*, 575, (53), **1987**.

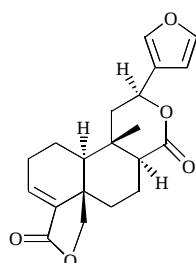
<sup>4</sup> A.T. Merrit, S.V. Ley ; *Nat. Prod. Rep.*, 243, (9), **1992**.

<sup>5</sup> H. Wagner, R. Seitz, H. Lotter, W. Herz ; *J. Org. Chem.*, 3339, (48), **1978**.

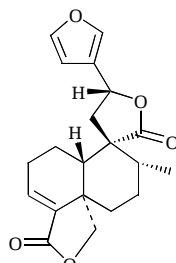
<sup>6</sup> T. Tamamura, T. Sawa, K. Isshiki, T. Masuda, Y. Homma, H. Iinuma, H. Naganawa, M. Hamada, T. Takeuchi, H. Umezawa ; *J. Antibiot.*, 1664, (38), **1985**.

<sup>7</sup> N. R. Andersen, P. R. Rassmussen ; *Tetrahedron Lett.*, 465, (25), **1984**. N. R. Andersen, P. R. Rassmussen, C. P. Falshaw, T. J. King ; *Tetrahedron Lett.*, 469, (25), **1984**.

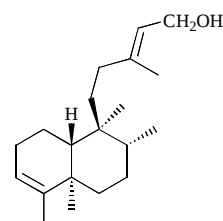
rares clérodanes produit par une espèce de champignon de l'ordre des *Moniliales*. L'acide Kolavénique<sup>8</sup> s'isole à partir de différentes familles de végétaux, les *Aristolochiaceae*, les *Caesalpinacea*, les *Compositae* et se trouve doué d'un potentiel antimicrobien.



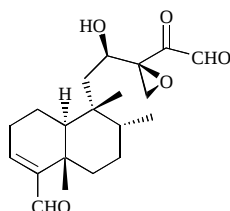
La Bacchotricuneatine A



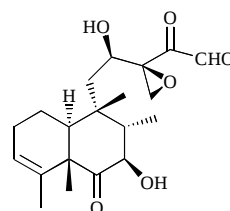
La Bacchotricuneatine B



L'Acide Kolavénique

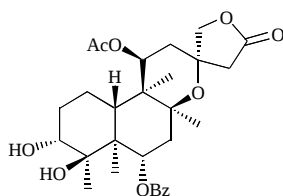


La Clérocidine

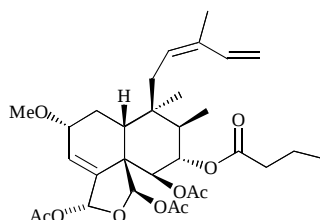


La Terpentidine

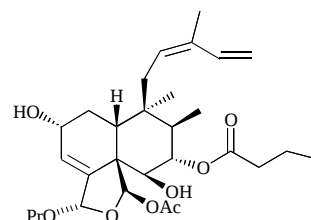
La Scutérivulactone C2<sup>9</sup>, isolée dans une plante nommée *Scutellaria rivularis*, fait partie intégrante d'un médicament chinois utilisé dans le traitement de l'hépatite, la cirrhose et les tumeurs. Deux composés<sup>10</sup> isolés dans un végétal de la famille des *Facourtiaceae* ont démontré leur potentiel antitumoral contre le sarcome de la souris. Les Pluanols<sup>11</sup> B, C, D, E, extraits de la « *Croton Sublyratus* » de la famille des *Euphorbiaceae* montrent des propriétés anti-ulcéreuses.



La Scutérivulactone C2



Clérodanes isolés dans un végétal de la famille des Flacourtiaceae

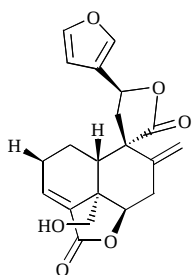


<sup>8</sup> H. Tsuji, Y. Tani, H. Ueda ; *Bokin Bobai*, 170, (6), 1978.

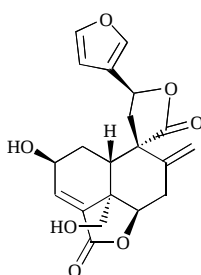
<sup>9</sup> H.-L. Lin, Y.-H. Kuo, M.-C. Cheng, Y. Wang ; *Chem. Pharm. Bull.*, 2642, (36), 1988.

<sup>10</sup> H. Itokawa, N. Totsuka, K. Takeya, K. Watanabe, E. Obata ; *Chem. Pharm. Bull.*, 1585, (36), 1988.

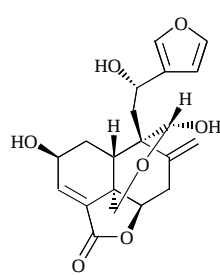
<sup>11</sup> E. Kitazawa, A. Sato, S. Takahashi, H. Kuwano, A. Ogiso ; *Chem. Pharm. Bull.*, 227, (28), 1980.



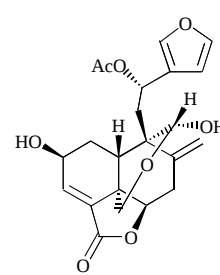
Le Plaunol B



Le Plaunol C

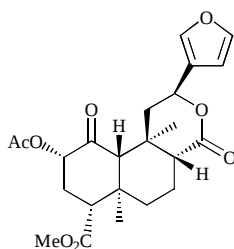


Le Plaunol D

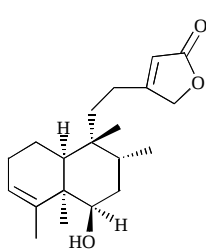


Le Plaunol E

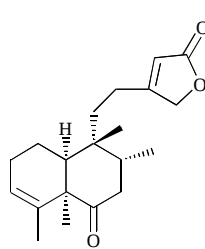
La Divinorine<sup>12</sup> A, isolée dans une menthe mexicaine hallucinogène, a montré une activité psychotrope. Les solidagolactones<sup>13</sup> IV, V, VI possèdent des propriétés d'agents piscicides. Ces solidagolactones, extraites dans des plantes de la famille des *Compositae*, représentent un très rare exemple de clérodanes de configuration bicyclique *cis* reconnus comme possédant une activité biologique.



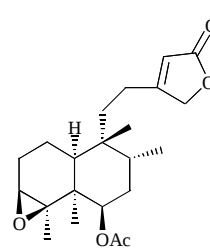
La Divinorine A



La Solidagolactone IV



La Solidagolactone V



La Solidagolactone VI

## **Annexe.2 : La différenciation structurelle des Clérodanes**

### **Annexe 2.1 : Illustration de la différenciation structurelle au niveau de la jonction de cycle**

La première division structurelle des clérodanes correspond à des composés *cis* ou *trans*, dépendant de la stéréochimie de la jonction du cycle décaline.

Environ septante cinq pour cent<sup>14</sup> des clérodanes découverts à l'heure actuelle dans la nature possèdent une configuration *trans* au niveau de cette jonction de cycle. Dans cette catégorie de *trans*-clérodanes se retrouvent par exemple l'Acide Maingayique<sup>15</sup>, l'Acide Populifolique<sup>16</sup>, le Portulide<sup>17</sup> D, ...

<sup>12</sup> L. J. Valdes III, W. M. Butler, G. M. Hatfield, A. G. Paul, M. Koreeda ; *J. Org. Chem.*, 4716, (49), **1984**.

<sup>13</sup> S. Manabe, C. Nishino ; *Tetrahedron*, 3461, (42), **1986**.

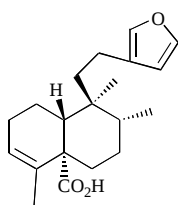
<sup>14</sup> Takashi Tokoroyama ; *Synthesis*, 611, (5), **2000**.

<sup>15</sup> K. Kawazu, C. Nishino, R. McCrindle, D. McMaster, *Agric. Biol. Chem.*, 1245, (36), **1972**.

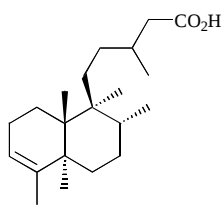
<sup>16</sup> F. Bohlmann, R.K. Gupta, R.M. King, H. Robinson, *Phytochemistry*, 331, (20), **1981**.

<sup>17</sup> A. Ohasaki, N. Ohno, K. Shibata, T. Tokoroyama, T. Kubota, K. Hirotsu, T. Higuchi, *Phytochemistry*, 2414, (25), **1986**.

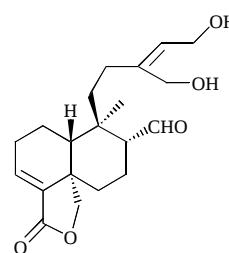
## Trans-clérodanes



L' Acide Maingayique



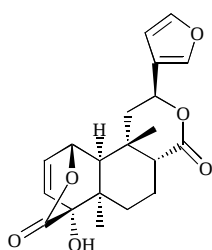
L' Acide Populifolique



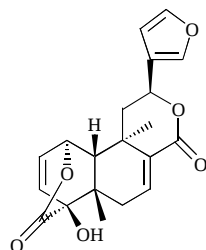
Le Portulide D

Dans le petit pourcentage restant de bicycles clérodanes de jonction de cycle de configuration *cis*, se classent les structures telles que la Columbine<sup>18</sup>, issue de la racine de « Colombo » et la fibleucine<sup>19</sup> qui contiennent toutes deux un cycle inusuel lactonique en C-8-C-9 incorporant la chaîne latérale C-11-C-16, ou encore le Plathyterpol<sup>20</sup>, de structure très peu oxydée ou le cistidiol<sup>21</sup> dont la chaîne latérale ouverte C-11-C-16 est totalement saturée.

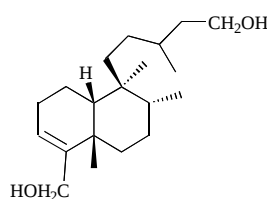
## Cis-clérodanes



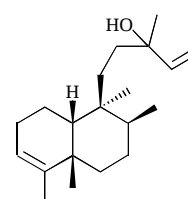
La Columbine



La Fibleucine



Le Cistidiol



Le Plathyterpol

### Annexe 2.2 : Illustration de la différenciation structurale au niveau de la configuration relative des substituants en C-8, C-9.

La seconde division structurale des clérodanes correspond à des composés possédant une configuration relative *cis* ou *trans* au niveau des substituants constitués d'une chaîne monocarbonée sur les carbones C-8 et C-9.

Pour la plupart des clérodanes, il s'agit d'une configuration *cis* des carbones C-8 et C-9 qui s'illustre dans des composés tels que la Clérodine et la Tanabaline<sup>22</sup> dans la

<sup>18</sup> D.H.R. Barton, D. Elad ; *J. Chem. Soc.*, 2085, **1956**.

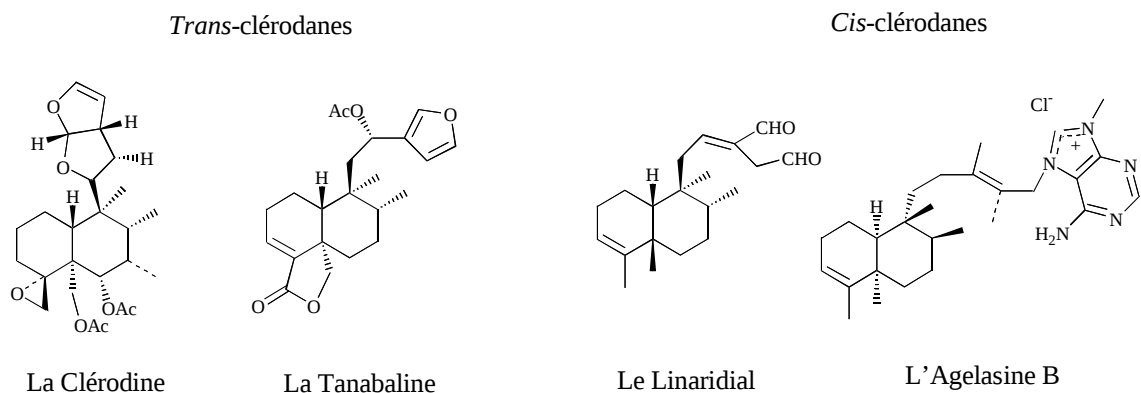
<sup>19</sup> A.T. Meritt, S.V. Ley ; *Nat. Prod. Rep.*, 243, **1992**.

<sup>20</sup> T.J. King, S. Rodrigo, S.C. Wallwork ; *J. Chem. Soc., D*, 683, **1969**.

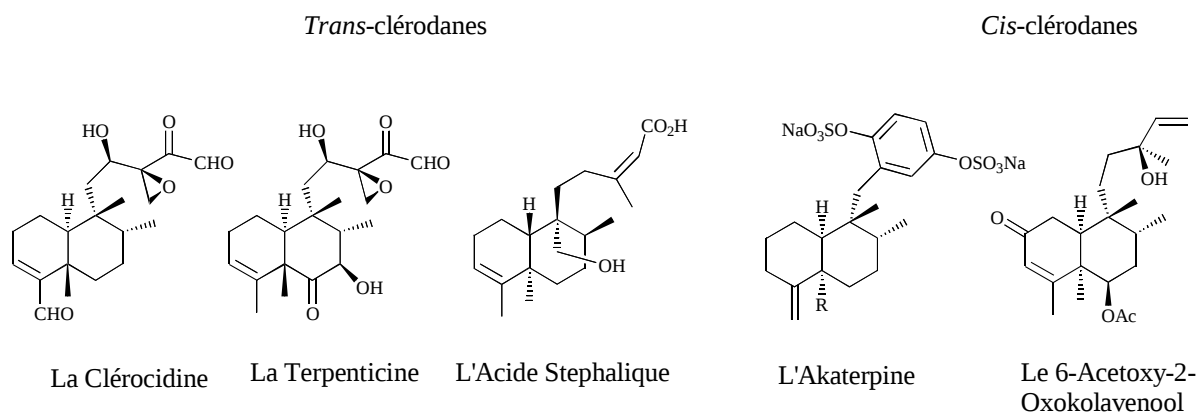
<sup>21</sup> G.Berti, O. Livi, D. Segnini ; *Tetrahedron Lett.*, 1401, **1970**.

<sup>22</sup> H., Watanabe, T. Onoda, T. Kitahara ; *Tetrahedron Lett.*, 2545, (40), **1999**.

catégorie des *trans*-clérodanes ou encore tels que le Linaridial<sup>23</sup> et l'Agelasine<sup>24</sup> B dans la classe des *cis*-clérodanes.



Néanmoins, il s'agit de la configuration *trans* des chaînes monocarbonées qui substituent les carbones C-8 et C-9 pour un petit nombre de clérodanes qui comprend par exemple la Clérocidine -le point palpitant de notre étude-, la Terpentidine de structure assez similaire et l'Acide Stépalique<sup>25</sup> dans la catégorie des clérodanes de jonction de cycle *trans* ou encore le 6-Acetoxy-2-Oxokolavenool<sup>26</sup> et l'Akaterpine<sup>27</sup> dans la classe des clérodanes de jonction de cycle *cis*.



<sup>23</sup> T. Tokoroyama, M. Tsukamoto, T. Asada, H. Iio ; *Tetrahedron Lett.*, 6645, (28), **1987**.

<sup>24</sup> E. Piers, Y. Roberge ; *Tetrahedron Lett.*, 6923, (33), **1992**.

<sup>25</sup> E. Piers, F.F. Fleming, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1665, **1989**.

<sup>26</sup> H.-J. Liu, Y. Han ; *Tetrahedron Lett.*, 5067, (25), **1987**.

<sup>27</sup> N. Kawai, K. Takao, S. Kobayashi ; *Tetrahedron Lett.*, 4193, (40), **1999**.