

**UNIVERSITE CATHOLIQUE DE LOUVAIN**  
**FACULTE DES SCIENCES**

Laboratoire de Chimie Organique  
Professeur I. E. Markó



**Etude d'une nouvelle méthode de cyclisations réductrices intramoléculaires  
d'énones cycliques  $\alpha$ -substituées.**

**Contribution à la synthèse totale de la Clérocidine.**

Dissertation présentée en vue de  
l'obtention du grade de docteur en sciences

**Wiaux Marianne**

*2003*

Composition du jury :

Professeur I. E. Markó (UCL, promoteur)  
Professeur J. Marchand-Brynaert (UCL, président)  
Professeur L. Ghosez (UCL)  
Professeur O. B.Nagy (UCL)  
Professeur A. Krief (FUNDP)  
Docteur G. Mignani (Rhodia-CRL)

*Je remercie mon promoteur, le Professeur I. E. Markò, pour m'avoir permis d'effectuer à ses côtés une thèse de doctorat.*

*Je remercie le Dr. R. Touillaux pour sa collaboration et l'intérêt qu'il a porté à mon travail.*

*Je remercie mes collègues, Mohamed A., Geoffrey S., Pascal F., Fiona M., Paul G., Marc B., Anne-Lyse G., Benoît A., Jean-Christophe V., Sébastien S., Thierry O., Thierry G., Isabelle C., François C., René B., Lucien K., Brigitte C., Juliette M.,... ainsi que Chantal D., Anny D. et Huguette V. qui ont partagé mon travail quotidien*

*Je remercie L'IRSIA et le FRIA pour le financement de cette thèse ainsi que la société de consultance S.A. Excoser.*

*Je remercie l'ensemble des professeurs pour qui j'ai eu l'honneur d'enseigner en tant qu'assistante à Louvain-la-Neuve et à Woluwe, pour la formation et l'expérience qu'ils m'ont permis d'acquérir auprès d'eux.*

*Je remercie Jean-Pascal Bilguisher, Daniel Auriel et Pierre Wasnaire qui ont pimenté mes années de recherches par leurs conseils et leur compagnie.*

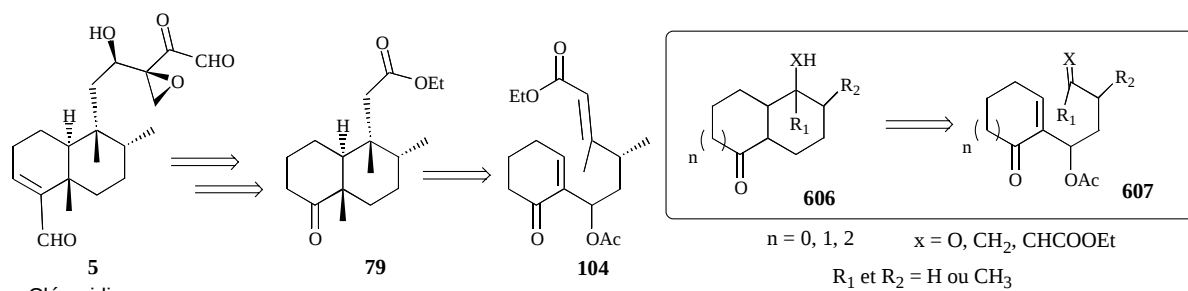
*Je remercie ma famille, mes parents et mes frères Yves, François et Vincent sans qui cette thèse n'aurait pas eu le même charme.*

*Du fond du cœur, je remercie mon époux et ma fille qui sont ma joie de vivre.*

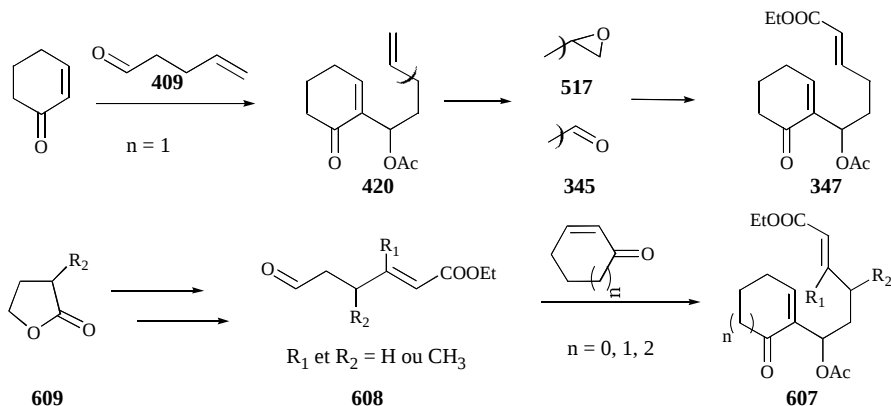
*Enfin, je remercie tous ceux qui ont croisé mon chemin d'une façon ou d'une autre au cours de ces années et qui se sont arrêtés le temps d'un sourire.*

## Résumé

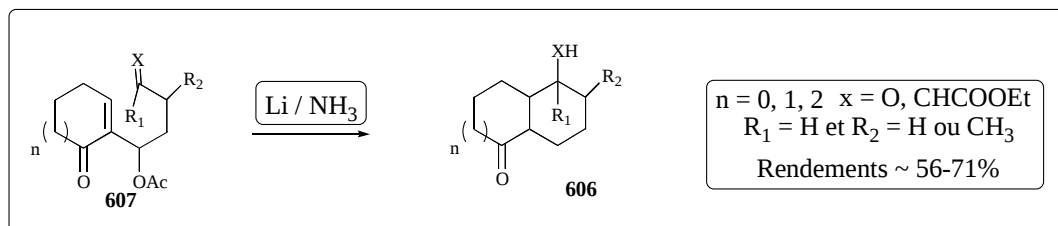
Motivé par les propriétés antibiotiques et antileucémiques de la Clérocidine, notre laboratoire a voulu en étudier la synthèse. Au cours de ce travail de recherche, nous avons plus particulièrement proposé une nouvelle méthodologie de synthèse de structures bicycliques pouvant s'appliquer à l'élaboration du squelette décaline de la Clérocidine. La stratégie que nous proposons consiste en une cyclisation réductrice intramoléculaire de cycloénones  $\alpha$ -substituées menant en une seule étape aux structures bicycliques correspondantes.



Nous avons étudié la synthèse de substrats précurseurs de type **607** par deux voies. Une première voie permet l'accès à des fonctionnalités terminales différentes (x), afin de tester la réactivité des différents groupements face aux conditions de cyclisation. La seconde voie permet, à partir d'un même aldéhyde, la synthèse en une seule étape de cycloénones de tailles variées ; ce qui mène à une grande variété de précurseurs sur lesquels appliquer la cyclisation réductrice. Dans les deux cas, nous avons exploité la réaction de Nozaki pour permettre la jonction de la chaîne substituante en position  $\alpha$  de la cycloénone.



L'utilisation du lithium dans l'ammoniac comme agent réducteur, nous a permis de mener à bien la cyclisation réductrice intramoléculaire sur toute une série de précurseurs, conduisant à des bicycles [5.4.0]-undécane, hydrindane et décaline, dont certaines plus proches du cœur bicyclique de la Clérocidine.



|                                                                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <u>Introduction générale</u>                                                                                           | 1  |
| <u>Chapitre 1 : La Clérocidine</u>                                                                                     | 2  |
| <u>1.1 Origine et propriété</u>                                                                                        | 2  |
| <u>1.2. Structure</u>                                                                                                  | 2  |
| <u>1.3 Molécules apparentées</u>                                                                                       | 4  |
| <u>1.4 Les Clérodanes</u>                                                                                              | 5  |
| 1.4.1 Les diterpènes bicycliques                                                                                       |    |
| 1.4.2 La structure des Clérodanes                                                                                      |    |
| 1.4.3 Découverte des clérodanes                                                                                        |    |
| 1.4.4 La configuration absolue des clérodanes                                                                          |    |
| 1.4.5 Les quatre types structurels de clérodanes                                                                       |    |
| <u>1.5. Biosynthèse de la Clérocidine</u>                                                                              | 9  |
| <u>1.6 Les différentes synthèses de la Clérocidine et de la Terpentidine</u>                                           |    |
| 11                                                                                                                     |    |
| 1.6.1 Synthèse de Kakisawa                                                                                             |    |
| 1.6.2 Synthèse de Théodorakis                                                                                          |    |
| 1.6.3 Synthèse de Almstead.                                                                                            |    |
| 1.6.4 Contribution de notre laboratoire                                                                                |    |
| 1.6.5 Synthèse de Kobayashi                                                                                            |    |
| 1.6.6 Conclusions                                                                                                      |    |
| <u>Chapitre 2 : Analyse rétrosynthétique</u>                                                                           | 20 |
| <u>2.1 Discussion rétrosynthétique de la Clérocidine</u>                                                               | 20 |
| <u>2.2 Proposition rétrosynthétique de substrats modèles</u>                                                           | 22 |
| <u>2.3. Résumé du projet de synthèse</u>                                                                               | 23 |
| <u>Chapitre 3 : Fonctionnalisation en position <math>\alpha</math> de cétones <math>\alpha,\beta</math>-insaturées</u> | 24 |
| <u>3.1 Généralités</u>                                                                                                 | 24 |
| <u>3.2 La réaction de type Baylis-Hillman</u>                                                                          | 25 |
| 3.2.1.Méthode initiale                                                                                                 |    |
| 3.2.2 Limitations de la Baylis-Hillman                                                                                 |    |
| 3.2.3 Quelques variantes de la réaction de Baylis-Hillman                                                              |    |

3.2.4 Exemple d'application : Contribution de notre laboratoire à la  
synthèse de la chaîne latérale de la Clérocidine

3.2.5 Réactions de Baylis-Hillman asymétriques.

3.3 Fonctionnalisation en deux temps de la position  $\alpha$  de dérivés  
carbonylés  $\alpha,\beta$ -insaturés.

37

3.4 La réaction de Nozaki.

37

## Chapitre 4 : Synthèses de bicycles décalines et applications aux clérodanes

40

4.1. Approche biomimétique.

40

4.2 Réaction de Diels-Alder intermoléculaire

41

4.3 Réaction de Diels-Alder intramoléculaire

42

4.4 Réarrangements de Cope oxy-anionique

42

4.5 Les aldolisations intramoléculaires

43

4.6 Double addition de Michaël

45

4.7 Utilisation des organoboranes

46

4.8 Réaction de Hosomi-Sakurai

46

4.9 L'annélation de Robinson

48

4.10 Transformation des dérivés du naphthalène

49

4.11 Michaël-Aldol en Tandem

50

4.12 Substitution nucléophile intramoléculaire

51

4.13 Exploitation de la chimie radicalaire

51

4.14 Conclusions

56

## Chapitre 5 : Synthèse de cyclohexénones $\alpha$ -substituées

57

5.1 Application de la réaction de Shono

58

5.1.1 Synthèse du substrat 350 : protection benzyléther

5.1.2 Synthèse du substrat 350 : protection acétalique

5.1.3 Etude du clivage du groupement protecteur acétal

5.1.4 Oxydation de la fonction alcool primaire

5.1.5 Conclusions

5.2 Application de la réaction de Nozaki

74

5.2.1 Introduction

5.2.2 Synthèse du penténal

5.2.3 Application de la Nozaki

5.2.4 Acylation de la fonction hydroxyle du substrat 418

|                                               |  |
|-----------------------------------------------|--|
| 5.2.5 Clivage oxydatif de l'oléfine terminale |  |
| 5.2.6 Ester $\alpha,\beta$ -insaturé          |  |
| 5.2.7 Schéma récapitulatif et conclusions     |  |

## Chapitre 6 : Mise au point des conditions de cyclisation 89

|                                                                                   |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <u>6.1. Conditions réductrices utilisant l'iodure de samarium</u>                 | 89  |
| 6.1.1 Quelques exemples de la littérature                                         |     |
| 6.1.2 Tests de cyclisation sur le substrat 420                                    |     |
| 6.1.2 Tests de cyclisation sur le substrat 345                                    |     |
| 6.1.3 Tests de cyclisation sur le substrat 347                                    |     |
| <u>6.2. Conditions réductrices utilisant le Zinc</u>                              | 96  |
| 6.2.1 Quelques exemples de la littérature                                         |     |
| 6.2.2 Tests de cyclisation sur le substrat 345                                    |     |
| <u>6.3. Conditions réductrices utilisant le Lithium</u>                           | 98  |
| 6.3.1 Quelques exemples de la littérature                                         |     |
| 6.3.2 Tests de cyclisation sur le substrat 345                                    |     |
| 6.3.3 Tests de cyclisation sur le substrat 420                                    |     |
| 6.3.4 Tests de cyclisation sur le substrat 347                                    |     |
| 6.3.5 Méthode de détermination de la structure des deux isomères 522 et 523       |     |
| <u>6.4 Discussion mécanistique</u>                                                | 108 |
| 6.4.1 Etude voltampérométrique                                                    |     |
| 6.4.2 Tests de cyclisation sur un substrat ne possédant pas le groupement acétoxy |     |
| 6.4.3 Discussion mécanistique                                                     |     |

## Chapitre 7 : Synthèse de structures bicycliques variées 120

|                                                                             |     |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----|
| <u>7.1. Introduction</u>                                                    | 120 |
| 7.1.1 Vers les hydrindanes et [5.4.0]-undécane                              |     |
| 7.1.2 Synthèse du substrat 560                                              |     |
| 7.1.3 Vers la Clérocidine                                                   |     |
| 7.1.4 Synthèse générale pouvant mener aux substrats 560, 565, 568 et 571    |     |
| <u>7.2. Bicycles décalines substituées, hydrindanes et [5.4.0]-undécane</u> | 127 |
| 7.2.1 Synthèse des précurseurs 347, 557, 558 et 566                         |     |
| 7.2.2 Synthèse d'un bicyclic décaline substitué par un méthyle              |     |
| 7.2.3 Synthèse de bicyclics [5.4.0]-undécane et hydrindane                  |     |

|                                                                                                                                          |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <u>Chapitre 8 : Conclusions</u>                                                                                                          | 134 |
| <u>8.1 Vers la Clérocidine : nouvelle stratégie de synthèse</u>                                                                          | 134 |
| <u>8.2 Synthèse de précurseurs</u>                                                                                                       | 134 |
| <u>8.3 Cyclisation réductrice intramoléculaire</u>                                                                                       | 136 |
| <u>8.4 Application : synthèse de bicycles variés</u>                                                                                     | 138 |
| <br><u>Chapitre 9 : Perspectives</u>                                                                                                     | 141 |
| <u>9.1. Synthèse totale de la Clérocidine</u>                                                                                            | 141 |
| <u>9.2 Approche vers de multiples substrats naturels</u>                                                                                 | 143 |
| <br><u>Annexe : Les Clérodanes</u>                                                                                                       | 144 |
| <u>Annexe 1 : L'activité biologique des Clérodanes</u>                                                                                   | 144 |
| <u>Annexe.2 : La différenciation structurelle des Clérodanes</u>                                                                         | 146 |
| <u>Annexe 2.1 : Illustration de la différenciation structurelle au niveau de la jonction de cycle</u>                                    |     |
| <u>Annexe 2.2 : Illustration de la différenciation structurelle au niveau de la configuration relative des substituants en C-8, C-9.</u> |     |
| <br><u>CHAPITRE 10 : Partie expérimentale</u>                                                                                            |     |
| 149                                                                                                                                      |     |
| <u>10.1 Appareillages</u>                                                                                                                | 149 |
| <u>10.2 Chromatographies et solvants</u>                                                                                                 | 149 |
| <u>10.3 Abréviations</u>                                                                                                                 | 150 |
| <u>10.4 Conventions</u>                                                                                                                  | 151 |
| <u>10.5 Table des matières</u>                                                                                                           | 153 |
| <u>10.6 Partie expérimentale</u>                                                                                                         | 155 |

