

CHAPITRE 8 :

Conclusions

Chapitre 8 : Conclusions

8.1. Vers la Clérocidine : nouvelle stratégie de synthèse

Motivé par les propriétés antibiotiques et antileucémiques de la Clérocidine, notre laboratoire a voulu en proposer une synthèse. L'élaboration de la chaîne latérale ayant été précédemment mise au point par un membre de notre laboratoire, nous nous sommes fixé pour objectif principal de mettre au point une nouvelle stratégie de synthèse de structures bicycliques qui pourrait s'appliquer à l'élaboration du cœur décaline de la Clérocidine.

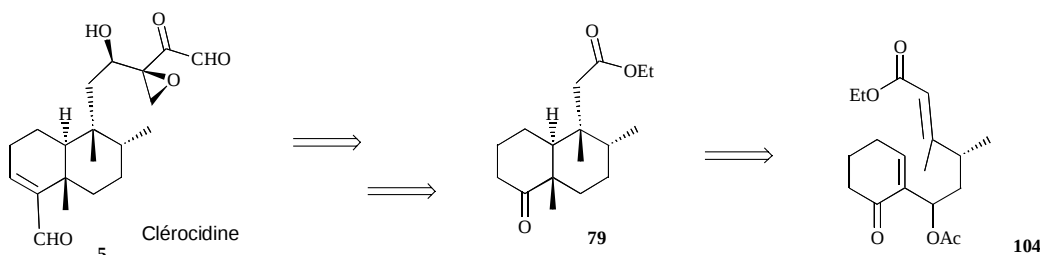


schéma 329

La stratégie que nous avons proposée consiste en une cyclisation réductrice intramoléculaire de cycloénones α -substituées menant en une seule étape aux structures bicycliques correspondantes. La première étape de la recherche a donc été l'élaboration de ces précurseurs, cycloénones α -substituées.

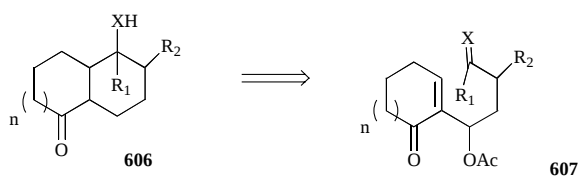


schéma 330

8.2. Synthèse de précurseurs

Nous avons dans un premier temps cherché à élaborer une série de précurseurs cyclohexénones α -substituées par une chaîne possédant différentes fonctionnalités : oléfine, époxyde, aldéhyde, ester insaturé ; afin d'évaluer la réactivité de ces quatre groupements fonctionnels face à la cyclisation réductrice intramoléculaire proposée.

Pour ce faire, nous avons tout d'abord opté pour une séquence mettant en jeu le greffage d'une chaîne latérale à la cyclohexénone, grâce à deux étapes successives. Tout d'abord, l'addition [1,4] d'un organothiolate à la cyclohexénone, suivie par la condensation aldol de l'énolate ainsi formé avec un aldéhyde. Ensuite, l'élimination oxydative de ce thioéther pour régénérer la fonction énone.

Comme le récapitule le schéma 331, cette stratégie nous a fourni l'alcool **351** que nous avons oxydé en aldéhyde **345**, premier précurseur isolé.

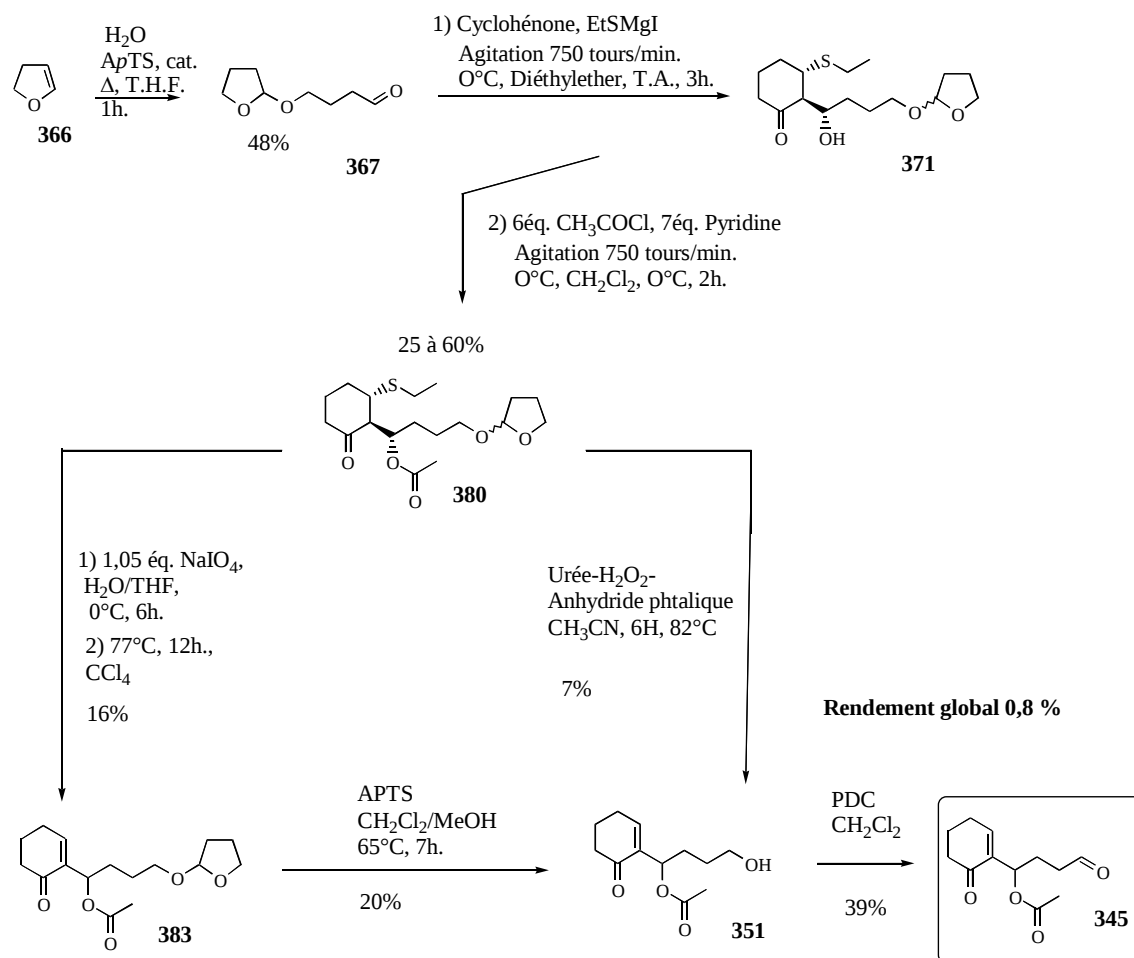
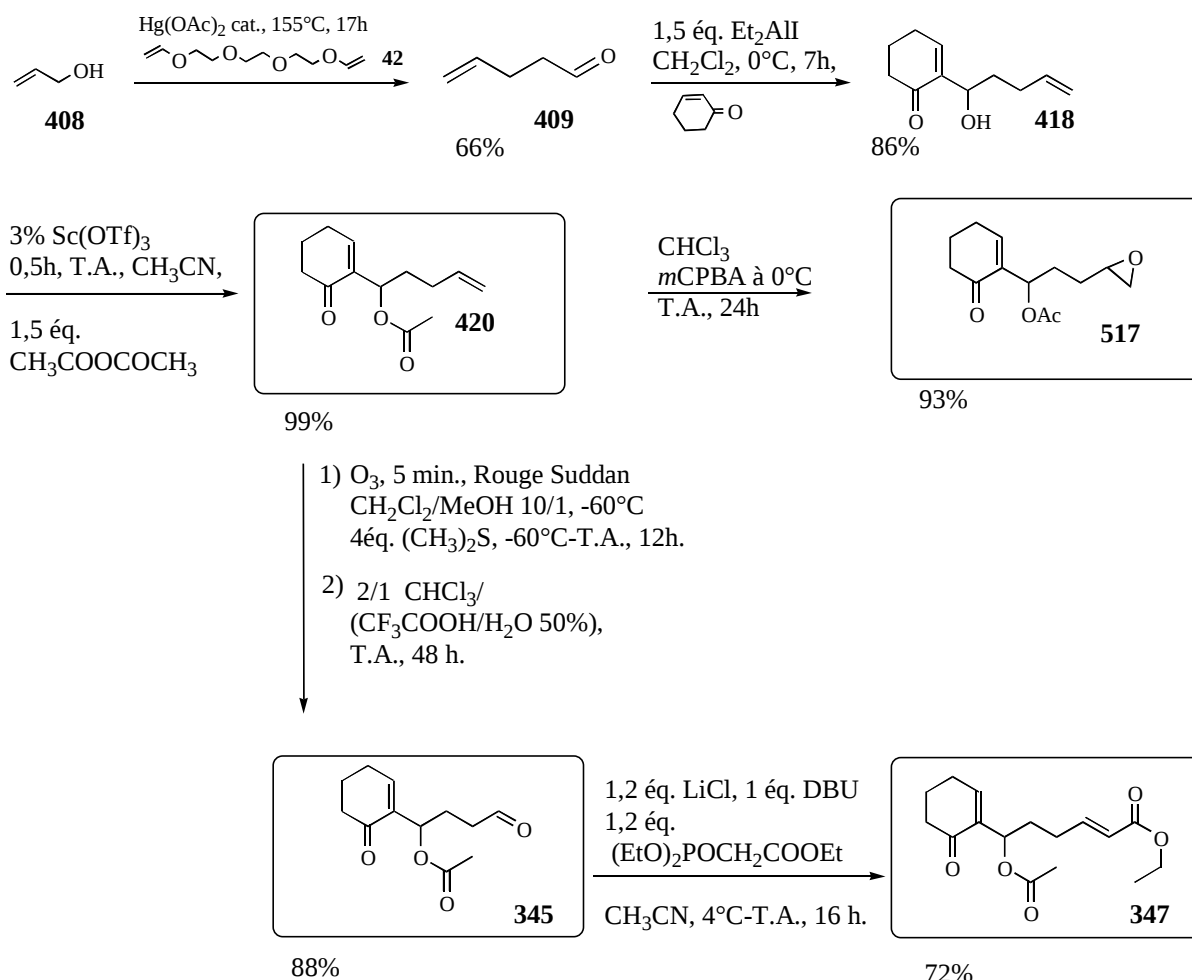


schéma 331

Bien que la persévérance nous ait mené à nos fins, à savoir la synthèse du composé **345**, cette approche ne nous a pas permis d'obtenir le substrat désiré avec un rendement correct. Le rendement global ne dépasse pas 0,8 % dans le meilleur des cas. Les médiocres rendements rencontrés tout au long de la séquence réactionnelle nous ont conduit à abandonner cette voie synthétique.

Nous avons ensuite exploité la réaction de Nozaki qui permet d'obtenir des adduits de type Baylis-Hillman au départ d'énones β -substituées telles que la cyclohexénone. Avec les précautions d'usage, cette réaction appliquée entre le penténal **409** et la cyclohexénone, nous a conduit au précurseur oléfinique **420** avec de bons rendements. L'oxydation de cette oléfine nous a mené à l'époxyde **517** ; alors que le clivage oxydatif de cette même oléfine nous a permis de retrouver le substrat **345**, par oléfination duquel nous avons obtenu un quatrième précurseur possédant un groupement ester α,β -insaturé **347**.



Rendement global 48 %
schéma 332

L'exploitation de la réaction de Nozaki nous a donc permis d'aboutir avec de bons rendements à une série de précurseurs de type cyclohexénone α -substituée **345**, **347**, **420**, **517** possédant des groupements fonctionnels différents à l'extrémité de la chaîne substituante.

8.3. Cyclisation réductrice intramoléculaire

A partir de ces quatre premiers précurseurs, nous avons testé différentes conditions de cyclisations réductrices intramoléculaires utilisant essentiellement l'iodure de samarium et le lithium.

Les études basées sur la cyclisation des trois substrats **345**, **420**, **347**, utilisant l'iodure de samarium comme agent réducteur, nous ont permis d'obtenir la structure bicyclique **484**. Toutefois, les rendements ainsi que la sélectivité sont assez pauvres, 40 % de rendements pour un mélange de quatre diastéréoisomères.

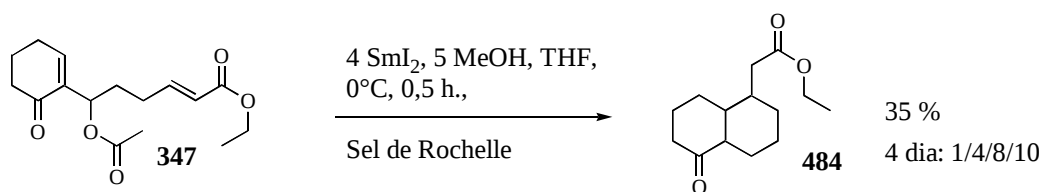


schéma 333

Nous avons donc abandonné cette étude en faveur des recherches basées sur l'utilisation du lithium dans l'ammoniac. Dans un tel milieu, les tentatives de cyclisation des substrats **420** et **517** n'ont donné lieu qu'à la formation de produits de réductions.

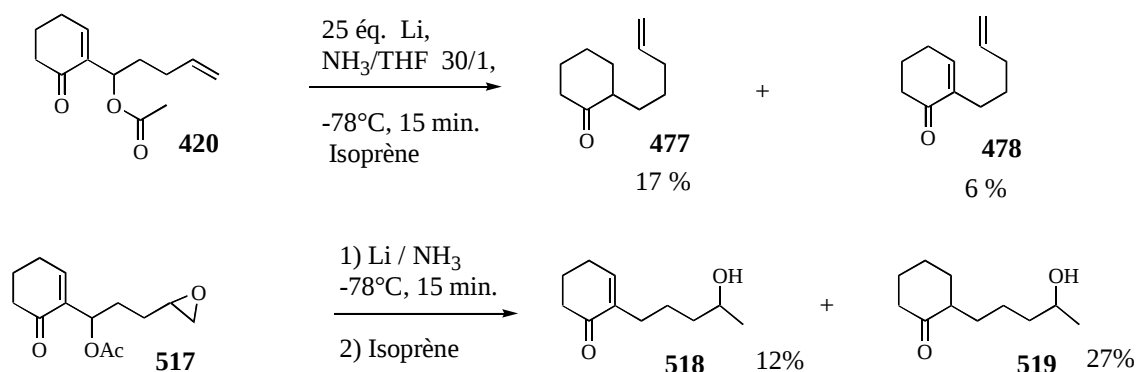


schéma 334

Par contre, nous avons déterminé les conditions réactionnelles permettant l'obtention des structures bicycliques **522** et **523** dans un rapport 1 / 1 avec un rendement de l'ordre de 70 %. Les conditions optimum que nous avons déterminées pour cette cyclisation réductrice intramoléculaire sont : un excès de lithium dans l'ammoniac à - 78 °C, suivi par l'élimination de cet excès de lithium grâce à l'ajout d'isoprène avant d'effectuer le traitement aqueux. Ces mêmes conditions réactionnelles nous ont mené à la *trans*-décaline **514** avec un rendement de 56 % et une excellente sélectivité, étant donné que l'isomère formé est unique.

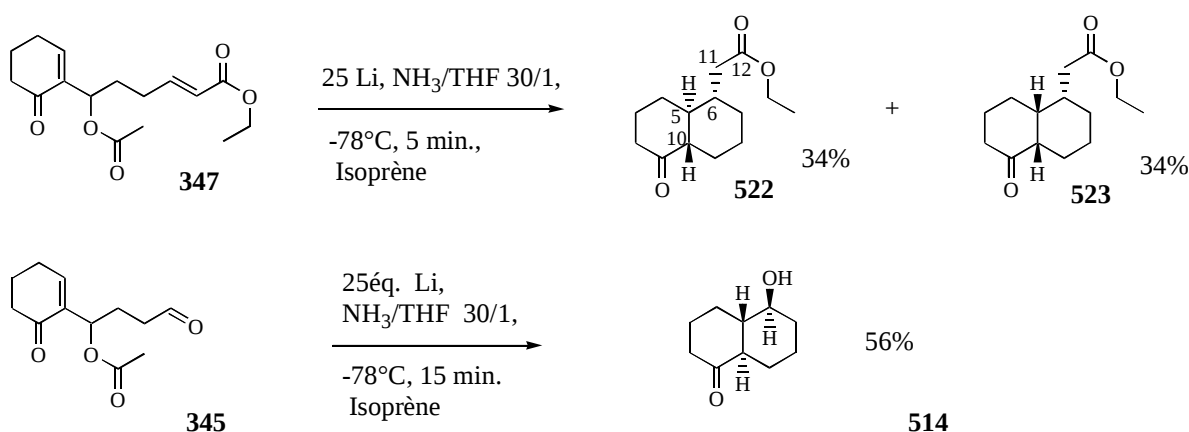


schéma 335

Cette première étude nous a donc permis de déterminer la structure de précurseurs ainsi que la nature d'un agent réducteur permettant d'obtenir des bicycles décalines par cyclisation réductrice intramoléculaire, clôturant un premier objectif de synthèse : "La mise au point d'une méthode de cyclisation réductrice intramoléculaire". Le résultat optimum obtenu lors de la cyclisation du précurseur **347** nous intéresse d'autant plus que la décaline **522** possède la stéréochimie relative requise à la synthèse de la Clérocidine sur les trois centres stéréogéniques C5, C10 et C6 ; ainsi que les carbones C11 et C12 présents dans la structure diterpénique de la Clérocidine et ainsi qu'une fonctionnalité en C12 permettant le greffage ultérieur de la chaîne latérale.

8.4. Application : synthèse de bicycles variés

Le précurseur menant au meilleur rendement global de cyclisation étant le substrat **347**, nous avons développé des précurseurs homologues possédant cette fois des cycles porteurs de la fonction énone à 5 et à 7 carbones, afin d'étendre le domaine d'application de la cyclisation mise au point. Nous avons également synthétisé un précurseur possédant un groupement méthyle sur la chaîne substituable de la cyclohexénone, afin de tester notre technique de cyclisation réductrice sur un substrat menant à une décaline plus proche du cœur bicyclique de la Clérocidine.

La réaction de Nozaki s'étant avérée très efficace pour greffer la chaîne substituable en α de la cyclohexénone, nous avons voulu appliquer cette technique dans l'élaboration des nouveaux précurseurs. Cependant, nous avons opté pour la synthèse d'un aldéhyde possédant déjà la fonction ester α,β -insaturée. En effet, tout d'abord nous n'avons plus besoin des précurseurs intermédiaires oléfiniques et aldéhydiques. Ensuite, l'élaboration d'un tel aldéhyde, nous permettrait en une seule étape d'obtenir des précurseurs différents en variant la taille de la cycloénone. Enfin, nous en avons profité pour choisir une méthode permettant aisément l'introduction de groupements méthyles substituants en C3 et en C4 sur la chaîne aldéhydique. Afin de tester la cyclisation sur des précurseurs nous rapprochant de la Clérocidine cible, nous sommes partis de la méthylbutyrolactone offrant, suite à une courte séquence réactionnelle, l'accès à différents aldéhydes. Cette voie de synthèse vers des précurseurs nouveaux nous a mené avec de bons rendements à l'obtention des substrats **538b**, **347**, **557**, **558** et **566**.

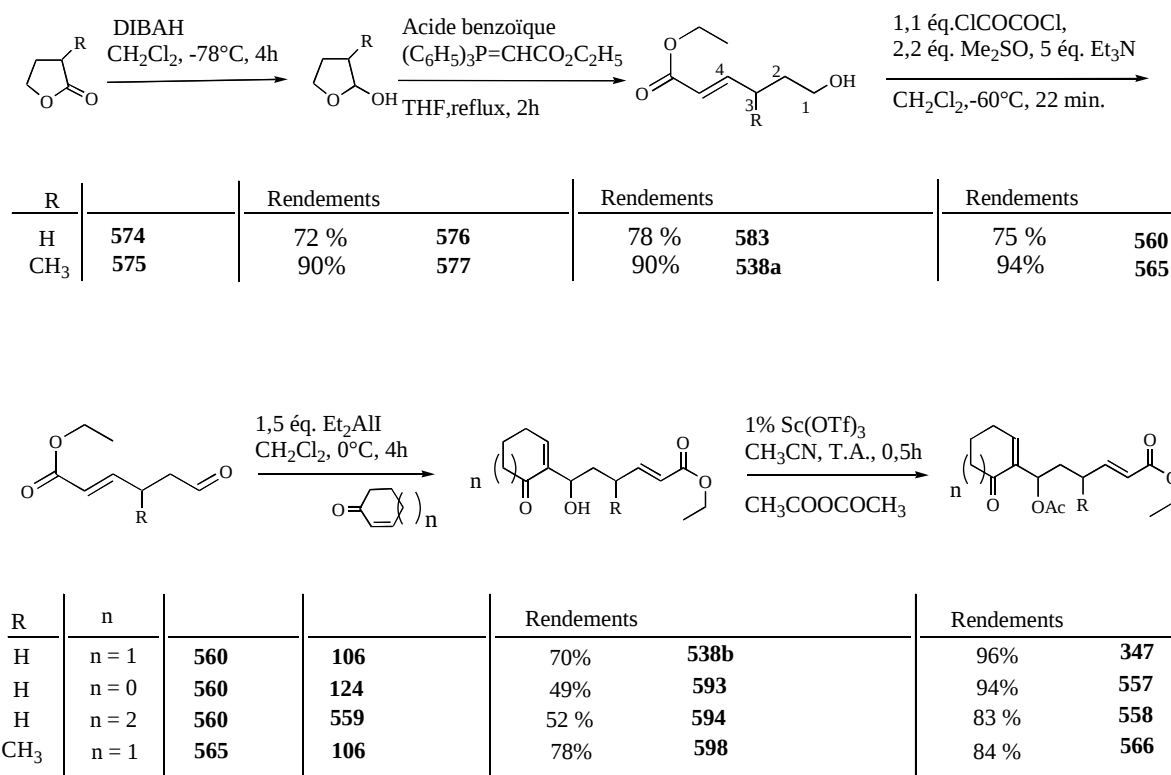


schéma 336

Cette séquence réactionnelle offre une voie générale de synthèse pour une variété importante de précurseurs.

L'application des conditions réactionnelles de cyclisation réductrice précédemment mises au point nous a conduit avec succès à de nouvelles structures bicycliques de type hydrindane, [5.4.0]-undécane et décaline. Notons que l'hydrindane **602** se trouve sous la forme d'un unique isomère de jonction de cycle *cis* et possédant la chaîne substituable du côté opposé à l'hydrogène en tête de pont adjacent. Les rendements obtenus lors de l'élaboration de ces structures bicycliques varient de 56 à 71 %.

Le schéma 337 récapitule l'ensemble des réactions de cyclisation réductrice ayant été menées à bien au départ des nouveaux précurseurs **538b**, **557**, **558** et **566**.

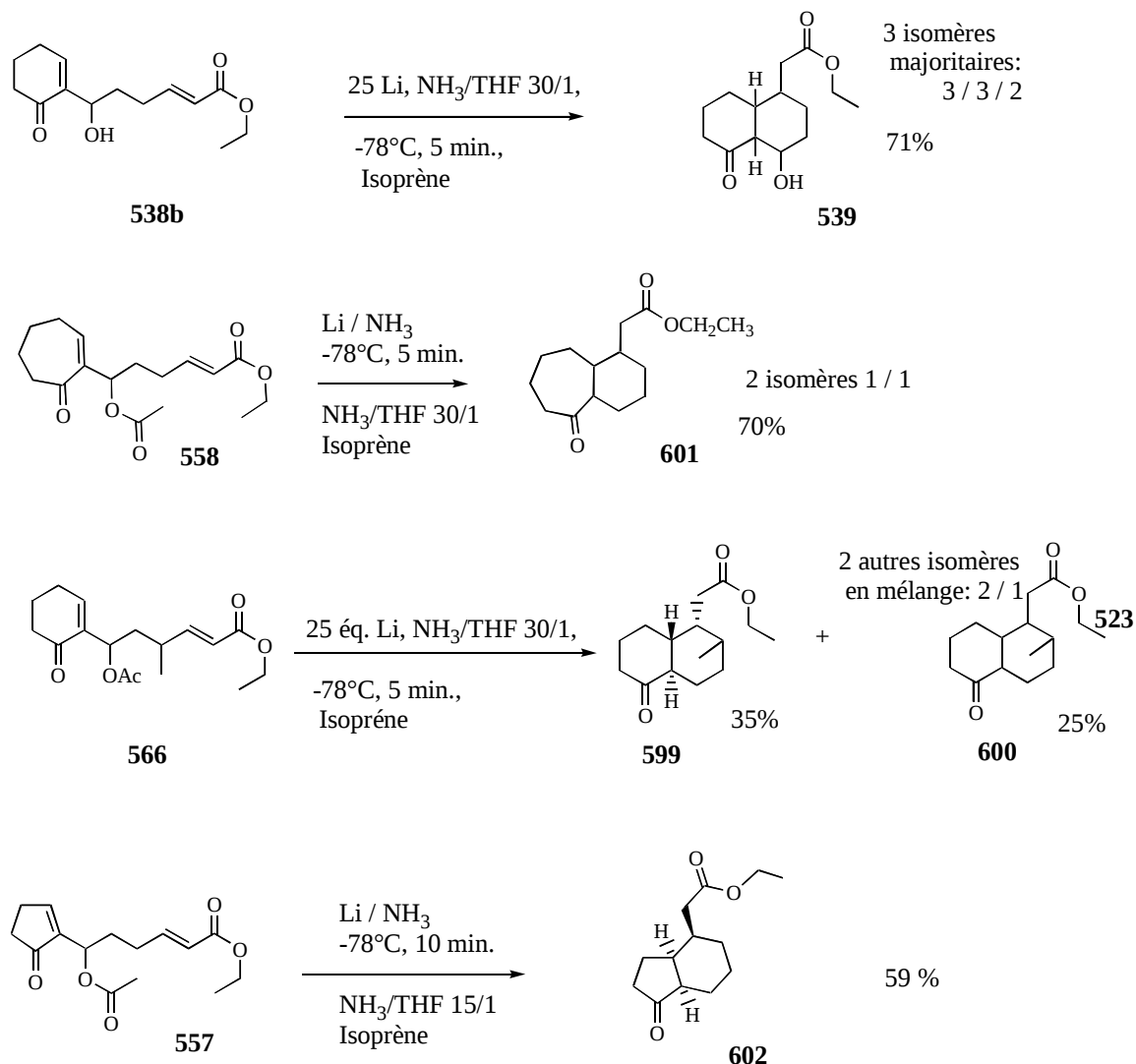


schéma 337

Une étude voltampérométrique nous a permis de déterminer que la fonction énone (E = 1,82 Volt) se trouve réduite avant la fonction ester (E > - |2,1| Volt) sur ce type de substrats.

L'étude doit se poursuivre afin d'obtenir la décaline possédant la configuration exacte du cœur bicyclique de la Clérocidine. Cependant, l'élaboration sélective des *trans*-décalines **514** et **522** nous conforte dans notre choix méthodologique. En effet, dans ces

exemples, une seule étape de synthèse permet de générer trois centres stéréogéniques possédant la stéréochimie relative requise pour la synthèse de la Clérocidine.

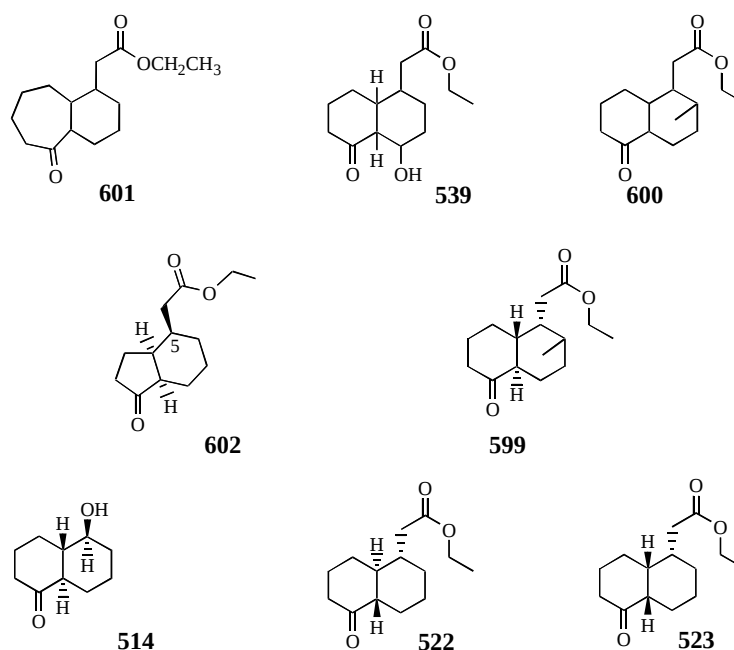


schéma 338

Nous avons donc accompli les premiers pas vers l'exploitation d'une méthodologie nouvelle. L'obtention de la librairie de bicycles obtenue, représentée au schéma 338, prouve le potentiel synthétique de notre cyclisation réductrice, ouvrant une voie originale vers la synthèse de composés bicycliques.