

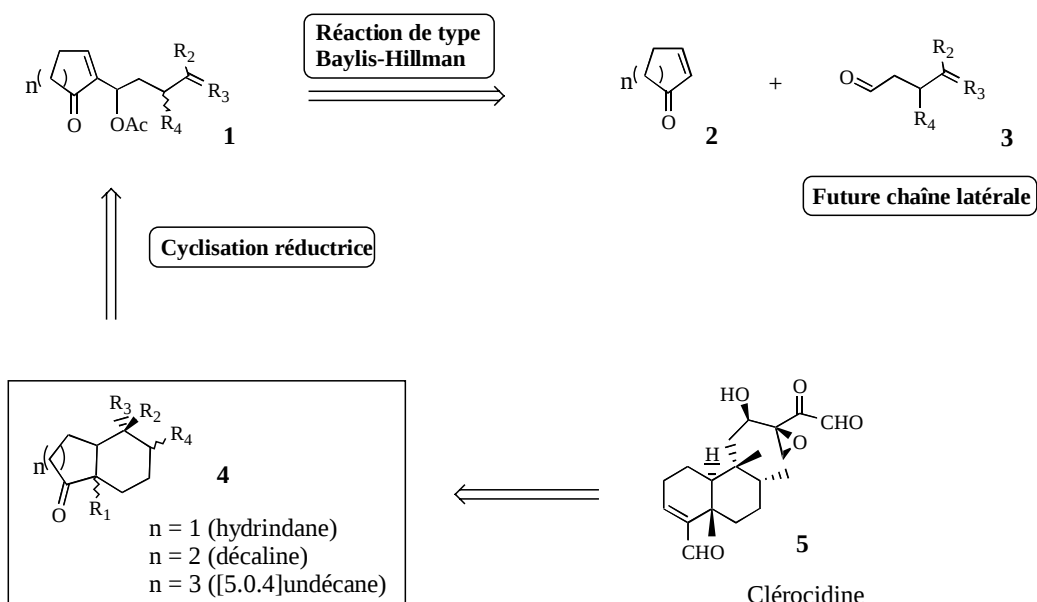
CHAPITRE 1 :

La Clérocidine

Introduction générale

Notre travail s'inscrit au cœur d'une vaste recherche en chimie organique, à savoir, le développement d'une méthode de synthèse brève et efficace applicable à l'obtention d'entités structurales responsables de propriétés médicinales. La découverte de substances naturelles possédant un squelette bicyclique s'accroît depuis quelques années, et fournit aux chercheurs des défis de synthèse permettant d'exploiter les propriétés biologiques de ces nouveaux composés.

La construction de structures bicycliques, décalines ou autres, s'avère donc une étape importante dans la synthèse de nombreuses substances naturelles par le chimiste organicien. C'est dans ce cadre général que nous avons étudié une approche synthétique originale de la Clérocidine, au départ de cyclohexénones α -substituées, *via* des cyclisations réductrices intramoléculaires.



Nous décrivons donc au cours de cette dissertation :

- une approche synthétique de différentes chaînes linéaires judicieusement substituées pour devenir plus tard des chaînes latérales de substrats cycliques.
- une étude sur les réactions de type Baylis-Hillmann appliquées aux énonés cycliques.
- un travail original, concernant des cyclisations réductrices intramoléculaires, appliqué à la synthèse de décalines, de bicycles hydrindanes, et [5.4.0]-undécanes.

Chapitre 1 : La Clérocidine

1.1 Origine et propriété

En 1983, la Clérocidine¹ est isolée par N.R. Andersen, H.O.B. Lorck et P.R. Rasmussen d'un échantillon de sol collecté près de Copenhague. Il s'agit d'un diterpène de la famille des clérodanes qui montre des propriétés antibiotiques. Ce composé est issu d'une souche de champignon "*Oidiodendrum Truncatum*² " ; or, à ce jour, *Oidiodendrum Truncatum* est la seule souche de champignon découverte comme produisant des substrats de types clérodanes.

La Clérocidine exhibe des propriétés biologiques intéressantes. Elle inhibe *in vitro* la croissance de bactéries Gram-positive et Gram-négative et elle possède également une activité contre le lymphocyte P-388 de la leucémie chez la souris. Ces caractéristiques ont motivé l'attrait de notre laboratoire vis-à-vis de ce type de composés.

1.2. Structure

La complexité des spectres R.M.N. de la Clérocidine dans différents solvants a rendu difficile l'élucidation de sa structure, à savoir une *trans*-décالية substituée par une chaîne hautement oxydée. Cette complexité spectrale a été associée à des équilibres impliquant la structure monomérique céto-aldéhyde **5** et la forme cyclique hémiacétale **6** ainsi que le dimère **7**. Pour plus de clarté, nous représenterons la Clérocidine au cours de cette thèse sous sa forme monomérique céto-aldéhyde. Il est à remarquer que la cristallisation de la Clérocidine dans le méthanol conduit au dérivé monomérique cristallin O-méthylé **8**. La dissolution de ce dérivé O-méthylé dans le chloroforme, le benzène, l'acétonitrile ou le diméthyl sulfoxyde régénère le mélange en équilibre.

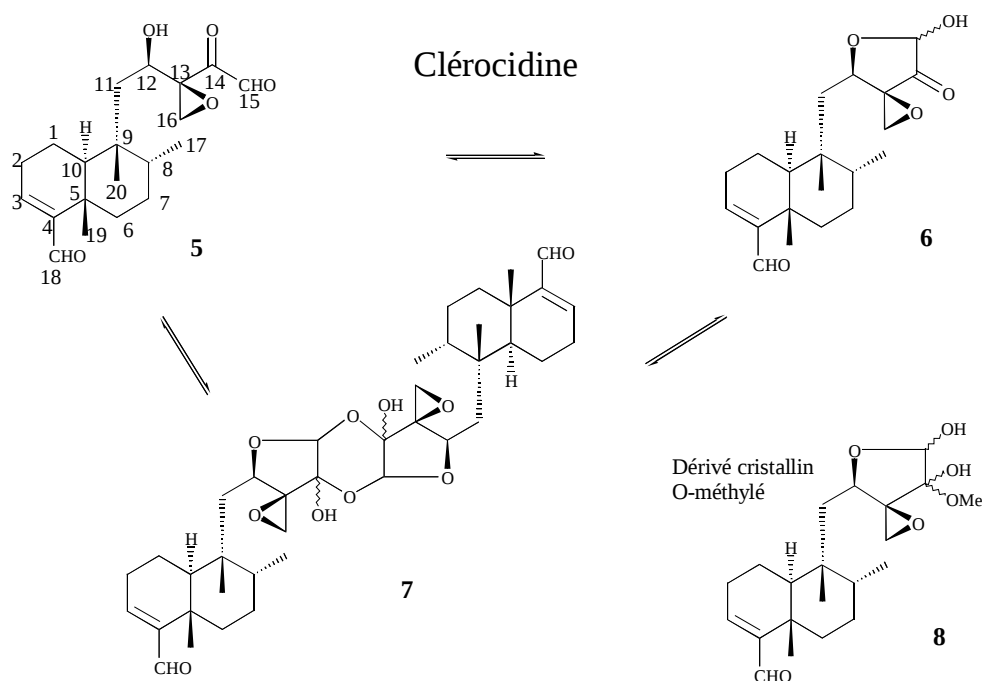


schéma 2

¹ N.R. Andersen, P.R. Rasmussen ; *Tetrahedron Lett.*, 465, (25), **1984**.

² N.R. Andersen, H.O.B. Lorck, P.R. Rasmussen ; *J. Antibiotics*, 753, (36), **1983**.

La constitution et les configurations relatives³ de la Clérocidine ont été établies de manière non ambiguë par une association d'analyses, dont la résonance magnétique nucléaire proton (¹H) et carbone (¹³C), la spectroscopie de masse, l'étude des résultats de la fermentation² de *Oidiodendrum Truncatum* en présence de [1-¹³C]-acétate suggérant que la Clérocidine est un diterpène hautement oxygéné possédant un squelette clérodane C20. De plus, des analogies de structures avec des métabolites végétaux, des transformations chimiques de la Clérocidine, des interconversions chimiques et des analyses par cristallographie aux rayons X de certains cométabolites ont également contribué à la détermination de structure de la Clérocidine. Nous expliquons ci-dessous les différentes étapes qui ont mené à la détermination de la stéréochimie relative et absolue de la Clérocidine et de ses cométabolites.

La fermentation du champignon *Oidiodendrum Truncatum* produit la Clérocidine, **5**, originairement nommée PR 1350 et cinq cométabolites, PR1421 (**9**), PR 1389 (**10**), PR 1383 (**11**), PR 1387 (**12**), PR 1388 (**13**). La cristallographie aux rayons X a permis de déterminer la constitution et la stéréochimie relative du cométabolite PR 1421, (**9**), il s'agit de la tétrahydroclérocidine. Mais il n'a pas été possible de déterminer sa configuration absolue.

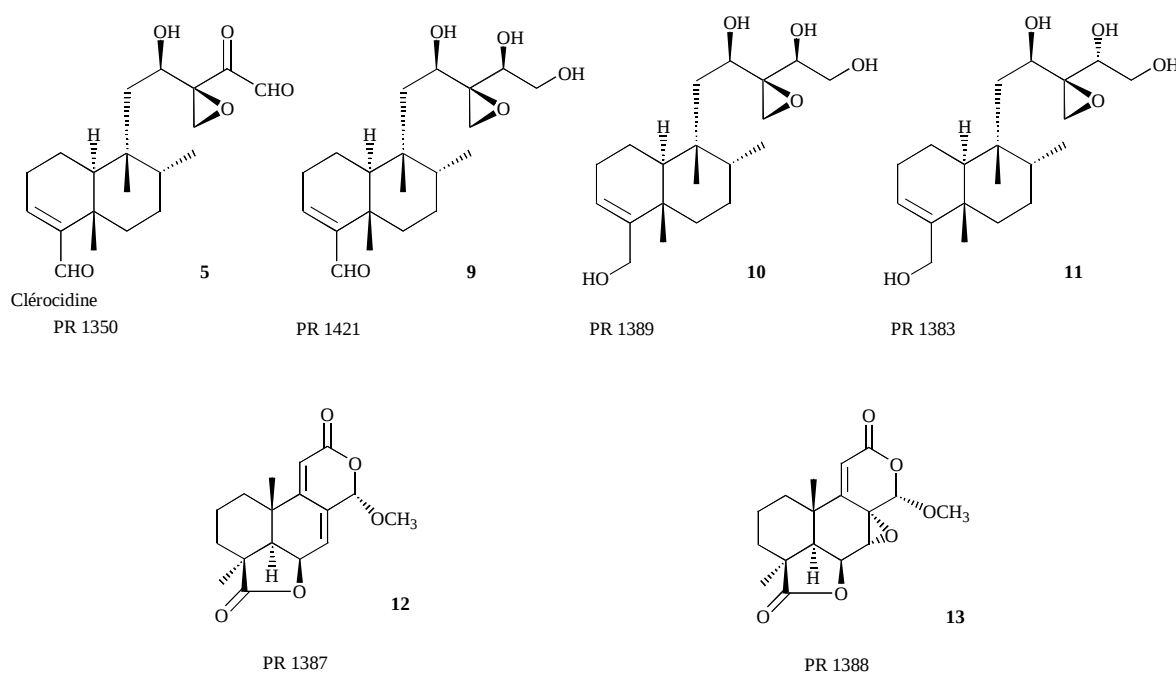


schéma 3

La réduction de la tétrahydroclérocidine PR 1421, (**9**) par le borohydrure de sodium donne l'hydroxylclérocidine sous la forme d'un seul diastéréoisomère, composé identique au métabolite PR 1389, (**10**), et en établit ainsi la stéréochimie relative. Or, la réduction de la Clérocidine par le borohydrure de sodium a également produit l'hydroxylclérocidine et ce sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères. Ces deux composés possèdent une configuration identique en C₅, C₈, C₉, C₁₀, C₁₂ et C₁₃ mais une configuration différente en C₁₄. La structure et la configuration de ces deux isomères a été établie comme étant

³ N.R. Andersen, P.R. Rasmussen, C. Falshaw, T. King ; *Tetrahedron Lett.*, 469, (25), **1984**.

identique aux métabolites PR 1389, **10** et PR 1383, **11**. Ces résultats ont permis d'établir la structure et la stéréochimie relative de la Clérocidine.

La comparaison des caractéristiques spectrales et des données physiques du composé PR 1387, **12** ont permis de l'identifier comme étant le métabolite végétal, LL-Z 1271 α ⁴, ce qui a établi indubitablement son identité. Quant au substrat PR 1388, **13**, il s'agissait d'un nouveau composé dont la structure a été établie comme étant celle de l'époxyde correspondant. La configuration absolue du métabolite LL-Z 1271 α , soit le substrat PR 1387, **12** et sa biosynthèse à partir du géranylgéranyl pyrophosphate ont été établies⁵. Le mécanisme biosynthétique⁶ étant commun pour mener aux dérivés labdanes **12**, **13** de configurations connues ou pour mener aux Clérodanes **5**, **9**, **10** et **11**, son analyse a permis de déduire la stéréochimie absolue³ de la Clérocidine. Celle-ci a été confirmée en 1998, lors de la synthèse totale de la Clérocidine par le groupe de Théodorakis⁷.

1.3 Molécules apparentées

La terpenicine⁸, **14**, isolée en 1985 à partir de bactéries actinomycètes *kitasatosporia* et le UCT4B⁹, **15**, de même origine mais découvert en 1992 sont deux composés possédant une homologie structurale importante avec la Clérocidine. Leur architecture moléculaire est constituée d'un motif structurel commun, à savoir, une chaîne latérale hautement oxydée (C11 à C16) attachée sur le carbone en C9 d'une décaline *trans* possédant des substituants de chaîne monocarbonée (méthyle) en position C8 et C9 dans une configuration *trans*, peu courante dans les clérodanes. Les trois composés se différencient les uns des autres par le taux d'oxydation du noyau décaline et de sa chaîne substituante en C4.

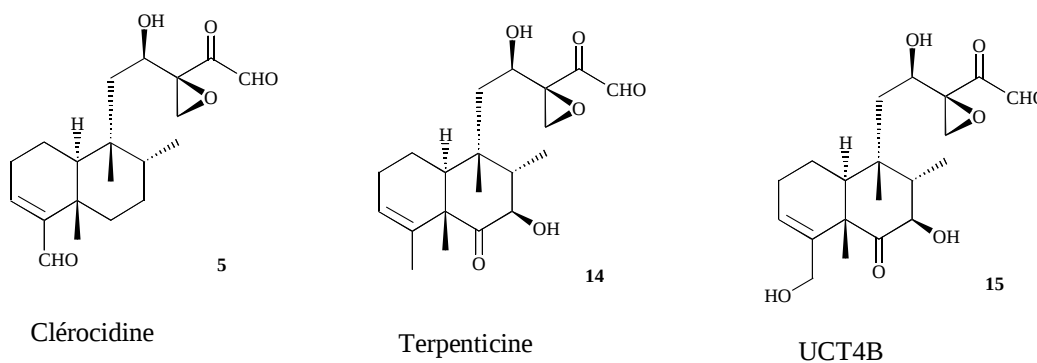


schéma 4

Ces caractéristiques structurales communes leur procurent également un profil d'activité pharmacologique similaire. Tous trois possèdent des propriétés antitumorales prometteuses, liées à une activité de clivage de l'ADN. Tout comme la Clérocidine, la

⁴ G. Ellestad, R. Evans, M. Kunstmann, J. Lancaster, G. Morton ; *J. Amer. Chem. Soc.*, 5483, (92), **1970**.

M. Adinolfi, L. Mangoni, G. Barone, G. Laonigro ; *Tetrahedron Lett.*, 695, (8), **1972**.

⁵ H. Kakisawa, M. Sato, T. Ruo, T. Hayashi ; *J. Chem. Soc. Chem.Com.*, 302, **1973**.

⁶ Voir chapitre 1.5.

⁷ Voir chapitre 1.6.2. : A. Xiang, D. Watson, T. Ling, E. Theodorakis ; *J. Org. Chem.*, 6774, (63), **1998**

⁸ T. Tamamura, T. Sawa, K. Isshiki, T. Masuda, Y. Homma, H. Iinuba, H. Naganawa, M. Hamada, T. Takeuchi, H. Umezawa ; *J. Antibiot.*, 1664, (38), **1985**.

K. Isshiki, T. Tamamura, Y. Takahashi, T. Sawa, H. Naganawa, T. Takeuchi, H. Umezawa ; *J. Antibiot.*, 1819, (38), **1985**

⁹ Y. Uosaki, S.-Z. Kawada, H. Nakano, Y. Saitoh, H. Sano ; *J. Antibiot.*, 235, (46), **1993**.

Terpenticine inhibe la croissance des bactéries Gram-positive et Gram-négative et prolonge la période de survie des souris porteuses de la leucémie P388. De plus, la Terpenticine possède également un effet sur le prolongement de la vie des souris porteuses de la leucémie L-1210 et du carcinome « Ehrlich ascites ».¹⁰

Il a été démontré¹¹ que les propriétés pharmacologiques de la Clérocidine proviennent de sa capacité à se lier avec la topoisomérase II, une enzyme nucléaire impliquée dans le métabolisme de l'ADN et la prolifération des cellules.¹² Cette activité de « poison à la topoisomérase II » est attribuée à la présence de la chaîne latérale fortement fonctionnalisée^{13et12}.

Cette chaîne C11 à C16 commune aux trois substrats précités **5**, **14** et **15** d'activités biologiques comparables, possède une structure rarissime comprenant quatre atomes d'oxygènes associés à cinq atomes de carbones et répartis sous la forme de fonctionnalités électrophiles très réactives, un α -céto-aldéhyde et un α -hydroxy-spiro-époxyde.

1.4 : Les Clérodanes

1.4.1 Les diterpènes bicycliques

La Clérocidine est un diterpène bicyclique faisant partie de la famille des Clérodanes. Avant d'entrer plus en détail dans le vif du sujet, nous présentons dans ce sous chapitre « l'histoire structurelle des clérodanes ». Il existe quatre classes de diterpènes bicycliques : les Labdanes, les Clérodanes, les Portulanes et les Sacculatanes.

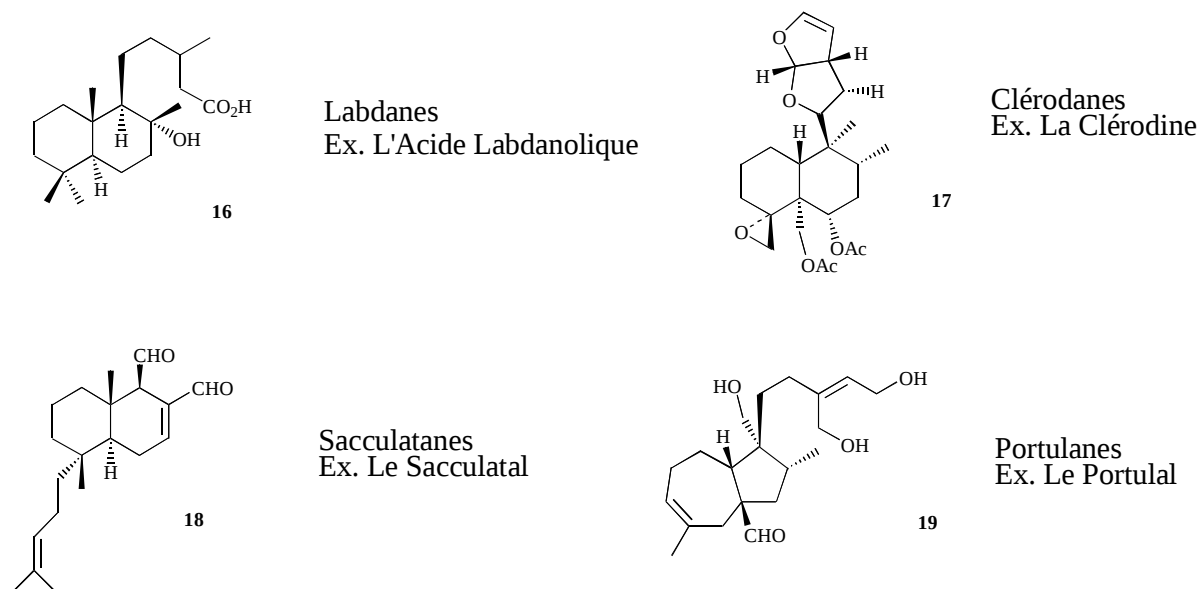


schéma 5

¹⁰ T. Tamura M. Tsuchiya, K. Isshiki, T. Sawa, T. Takeuchi, M. Hori, N. Sakata ; *J. Antibiot.*, 648, (41), **1988**.

¹¹ C. Jamora, M.A. Theodoraki, V. Malhotra, E.A. Theodorakis ; *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 1365, (9), **2001**.

¹² M. Sehested, P. Jensen ; *Biochem. Pharmacol.*, 879, (51), **1996**.

M. Binaschi, G. Zagotto, M. Palumbo, F. Zunico, R. Farinosi, G. Carpanico ; *Cancer Res.*, 1710, (57), **1997**.

N. S.-Z. Kawada, Y. Yamashita, N. Fujii, H. Nakano ; *Cancer Res.*, 2922, (51), **1991**.

¹³ A. Xiang, D. Watson, T. Ling, E. Theodorakis ; *J. Org. Chem.*, 6774, (63), **1998**.

Les clérodanes offrent un large éventail de propriétés biologiques qui motivent considérablement l'intérêt des chercheurs. L'étonnante diversité de ces substrats est présentée en annexe¹⁴. Le grand intérêt de cette classe de composés s'explique de par leurs activités pharmacologiques mais aussi de par la grande variété structurale rencontrée au sein de cette famille.

Nous présentons ci-dessous une classification illustrant les différentes stéréochimies rencontrées au sein du squelette de ces composés.

1.4.2 La structure des Clérodanes

Au niveau structural, les Clérodanes possèdent quatre centres stéréogéniques contigus de stéréochimies relatives variées sur un squelette décaline.

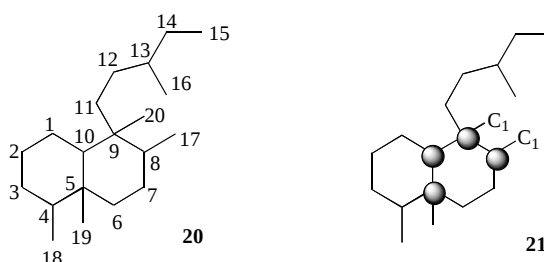


schéma 6

Au point de vue de la différenciation des structures¹⁵, les clérodanes se classifient entre eux, tout d'abord dans deux groupes majeurs qui se différencient l'un de l'autre par la configuration de la jonction du cycle décaline *cis* ou *trans*. A l'intérieur de ces deux sous-groupes, les structures de ces diterpènes se diversifient encore au niveau de la configuration relative des substituants constitués d'une chaîne monocarbonée sur les carbones C-8 et C-9.

1.4.3 Découverte des clérodanes

La Clérodine¹⁶, **22**, découverte en 1956, représente le premier membre de cette famille de produits naturels et cède son nom à la série des Clérodanes. Plus de six cent cinquante diterpènes possédant le squelette des Clérodanes furent alors isolés sur une période de quarante ans. Les clérodanes représentent un groupe de diterpènes possédant une grande variété d'activités biologiques, antitumorales, antivirales, antibiotiques, antiulcéreuses, anorexigènes,... qui motive les recherches de nombreux laboratoires.

¹⁴ Voir annexe

¹⁵ Takashi Tokoroyama ; *Synthesis*, 611, (5), **2000**.

¹⁶ A.T. Merrit, S.V. Ley ; *Nat. Prod. Rep.*, 243, (9), **1992**.

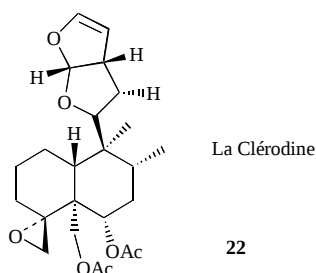


schéma 7

La grande majorité des clérodanes fut isolée de plantes dicotylédonnées de la classe des *Magnoliopsida*. La Clérocidine, **5**, et la Terpentidine, **14**, issus respectivement d'une espèce de champignon et d'une lignée de bactéries, font partie des quelques cas surprenants provenant d'autres origines.

1.4.4 La configuration absolue des clérodanes

En ce qui concerne la configuration absolue de ces clérodanes, la distinction s'établit entre les *néo*-clérodanes, jusqu'à ce jour isolés en plus grand nombre dans le milieu naturel et les *ent-néo*-clérodanes, leurs images miroirs. La dénomination de *néo*-clérodane¹⁶ a été léguée à tous les clérodanes ayant la même configuration absolue que la Clérodine, le premier membre isolé dans la série des clérodanes.

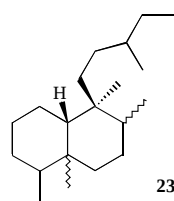
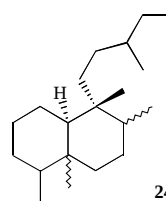
néo-clérodanes*ent-néo*-clérodanes

schéma 8

Les composés énantiomériques au squelette de la Clérodine ont été baptisés *ent-néo*-clérodanes, comme c'est le cas pour la Clérocidine, **5**, la Terpentidine, **14**, et l'UCT4B, **15**.

1.4.5 Les quatre types structurels de clérodanes

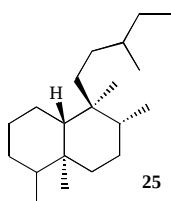
La première division structurelle des clérodanes correspond à des composés *cis* ou *trans*, dépendant de la stéréochimie de la jonction du cycle décaline. Environ septante cinq pour cent¹⁷ des clérodanes découverts à l'heure actuelle dans la nature possède une configuration *trans* au niveau de cette jonction de cycle.

¹⁷ T. Tokoroyama ; *Synthesis*, 611, (5), 2000.

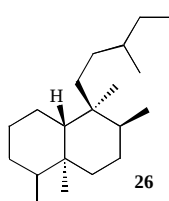
La seconde division structurale des clérodanes correspond à des composés possédant une configuration relative *cis* ou *trans* au niveau des substituants constitués d'une chaîne monocarbonée sur les positions C-8 et C-9. Pour la plupart des clérodanes, il s'agit d'une configuration *cis* des groupes en C-8 et C-9. Néanmoins, pour un petit nombre de clérodanes, dont la Terpentidine ou encore la Clérocidine qui sera le point palpitant de notre étude, la configuration de ces chaînes monocarbonées positionnées en C-8 et C-9 est *trans*.

Quatre types de squelette Clérodanes sont donc distingués en fonction des configurations de la jonction du cycle décaline et des substituants de chaîne monocarbonée en position C-8 et C-9. Afin de caractériser ces variations configurationnelles, ils sont répertoriés sous les dénominations TC (*Trans-Cis*), **25**, TT (*Trans-Trans*), **26**, CC (*Cis-Cis*), **27**, et CT (*Cis-Trans*), **28**.

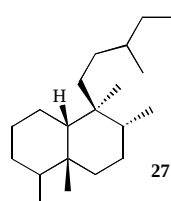
Type Trans Cis (TC)



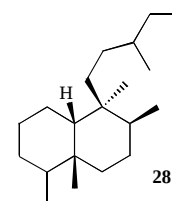
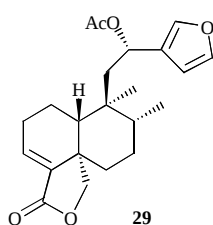
Type Trans Trans (TT)



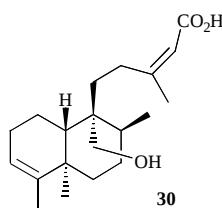
Type Cis Cis (CC)



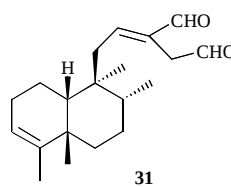
Type Cis Trans (CT)

Diterpènes *trans*-clérodanesDiterpènes *cis*-clérodanes

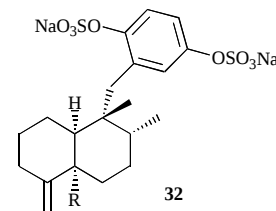
La Tanabaline



L'Acide Stephalique



Le Linaridial



L'Akaterpine

schéma 9

Chacun de ces composés possède un noyau décaline qui motive la recherche d'une méthode de synthèse originale de structures bicycliques. Parmi eux se trouve la Clérocidine, un composé de premier choix pour une étude approfondie étant donné son activité toute particulière...

1.5. Biosynthèse de la Clérocidine

Comme tous les diterpènes naturels, les clérodanes, et à fortiori la Clérocidine, sont biosynthétisés à partir du géranylgéranylpyrophosphate **33**. Les diterpènes de types clérodanes sont formés par voie biosynthétique¹⁷ *via* le déplacement d'une série de méthyles et d'hydrures à partir du squelette cationique labdadiényle (**35** et **36**), ce squelette étant lui-même produit par la cyclisation du géranylgéranyl pyrophosphate.

La séquence de cyclisation et de réarrangements est illustrée dans le schéma 10. Tout d'abord, le géranylgéranylpyrophosphate subit une cyclisation stéréospécifique catalysée par un acide. Cette cyclisation donne naissance à un intermédiaire bicyclique **34** qui va subir une protonation produisant un carbocation **35**. Cet intermédiaire se réarrange en un autre carbocation **36** qui sera intercepté par un nucléophile externe $\mathbf{x}$ donnant le labdane **37** sous la forme d'un mélange d'épimère en C8.¹⁸

La migration du groupement méthyle axial en C4 donne les *trans*-clérodanes (**38** ou **39**) alors que la migration du groupement équatorial conduit aux *cis*-clérodanes (**41** ou **42**).

D'après un article de A. Meritt et S. Ley¹⁶ paru en 1992, la jonction de cycle *trans* dans la décaline est obtenue par un déplacement du groupement méthyle en position 4 α . Celui-ci se produit de manière concertée au réarrangement. Par contre, l'obtention de la configuration *cis*, qui s'obtient également par un déplacement du groupement méthyle mais en position 4 β , suggère l'intervention d'un processus séquencé comprenant l'intermédiaire **40**.

Outre la structure **39**, qui illustre la biosynthèse du squelette décaline possédant la stéréochimie observée dans la Clérocidine, l'obtention des structures **38**, **41** et **42** illustre la voie d'accès biosynthétique aux trois autres grands types structuraux des noyaux clérodanes.

Ce schéma biosynthétique rationalise la formation des squelettes clérodanes dont celui de type TT appartenant à la Clérocidine. Il est à noter que la jonction de cycle *trans* se retrouve dans 75% des clérodanes naturels mais que seul un petit pourcentage de ces clérodanes possèdent une stéréochimie *trans* au niveau de leurs deux centres stéréogéniques C8 et C9¹⁵ et ¹⁶. Ce type de diterpènes est en général très bioactif, comme c'est le cas de la Clérocidine.

¹⁸ K. Nakanishi, T. Goto, S. Ito, S. Natori, S. Nozo ; « *Natural Product Chemistry* », Academic Press, New York, vol. 1, 1974.

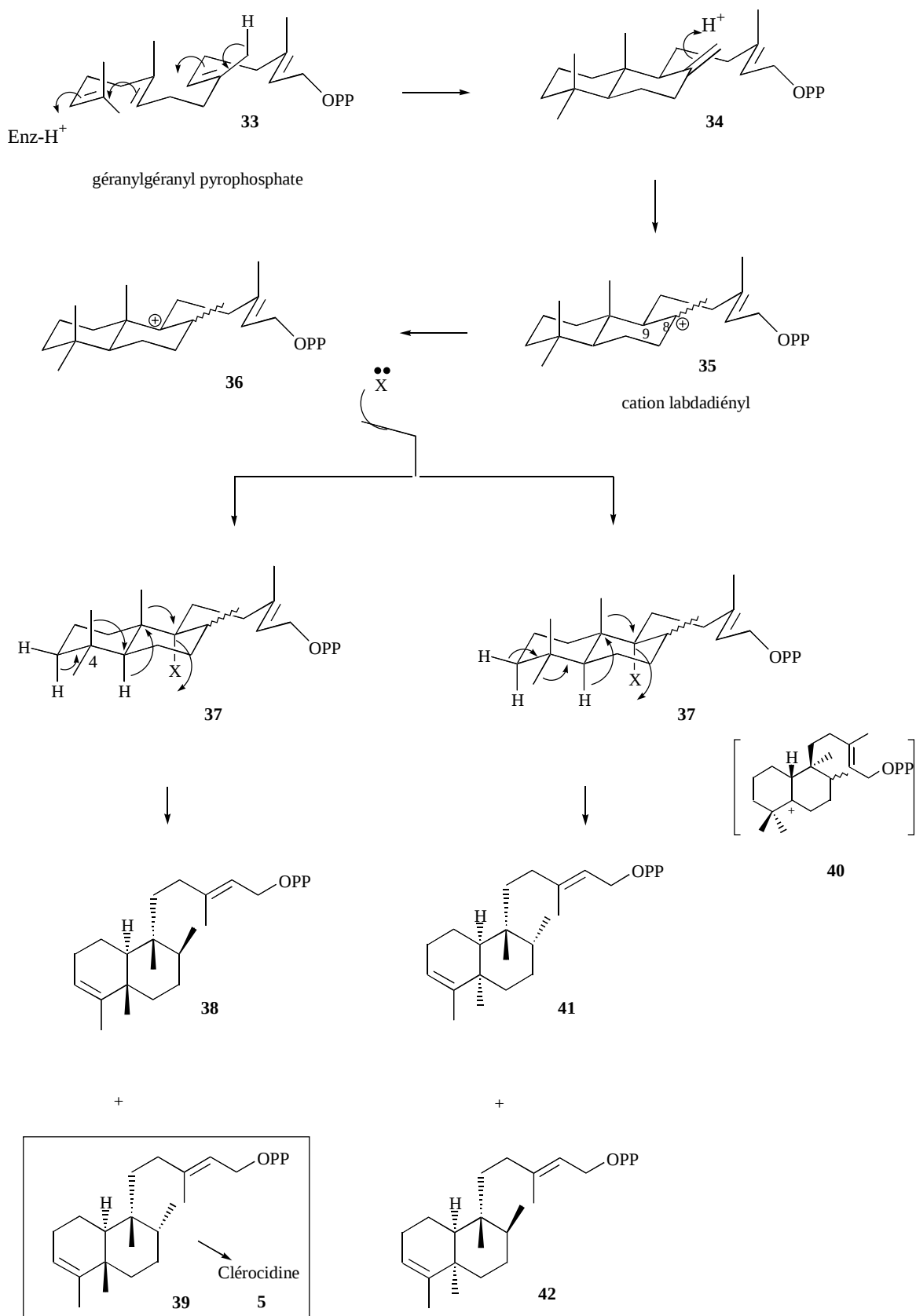


schéma 10

1.6 Les différentes synthèses de la Clérocidine et de la Terpentidine

Le défi synthétique relevé par les structures de la Clérocidine, **5**, la Terpentidine, **14** et l'UCT4B, **15**, se situe dans la stéréochimie *trans-trans* (TT) de leur squelette décalone ainsi que dans leur chaîne latérale hautement oxydée.

Bien qu'un nombre important de synthèses totales de clérodanes de stéréochimie TC ait été rapporté, c'est loin d'être le cas des clérodanes de disposition TT qui sont, il est vrai, beaucoup plus rares que les premiers.

1.6.1 Synthèse de Kakisawa

En 1979, Kakisawa¹⁹ publie la première synthèse totale d'un *trans*-clérodane de type TC, l'Annonène **52**. Il réalise parallèlement, par manque de sélectivité, la synthèse du noyau décaline substitué de type TT, **51**, de la Clérocidine. Il obtient la structure bicycle *trans* par réduction de la cétone de Wieland-Miescher. Cinq étapes de transformations supplémentaires, décrites dans le schéma 11, sont alors nécessaires à l'obtention de la décaline substituée en C8 et C9 par les chaînes monocarbonnées désirées.

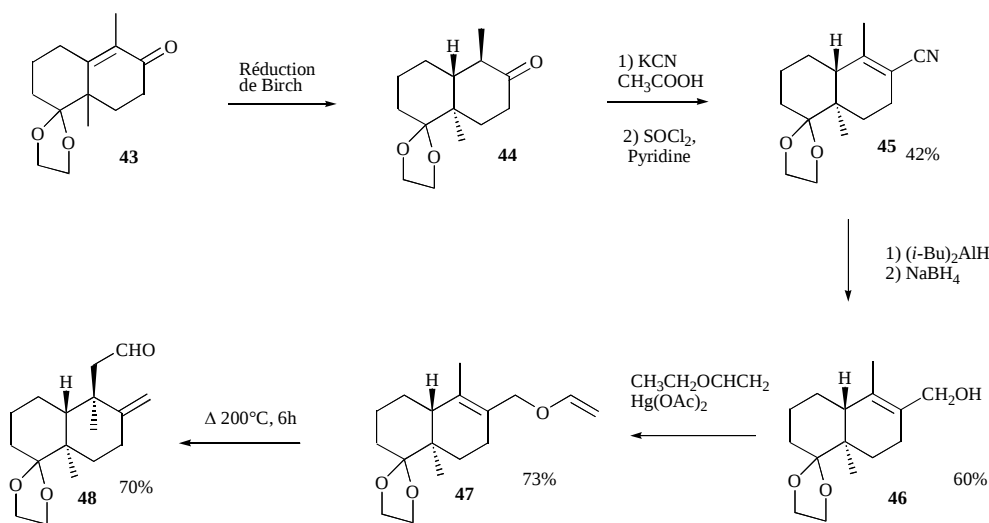


schéma 11

Un réarrangement de Claisen permet l'introduction de la seconde chaîne substituant en C9 et assure, grâce à une sélectivité liée à la présence de répulsions stériques, la stéréochimie *trans* entre l'hydrogène en C10 et le groupement méthyle positionné en C9. Ce réarrangement permet l'introduction d'une oléfine en C8 dont la réduction donne naissance de manière non sélective à deux composés épimères en C8 correspondant aux deux structures décalines de types TC, **50**, et TT, **51**.

¹⁹ S. Takahashi, T. Kusumi, H. Kakisawa ; *Chem. Lett.*, 515, 1979.

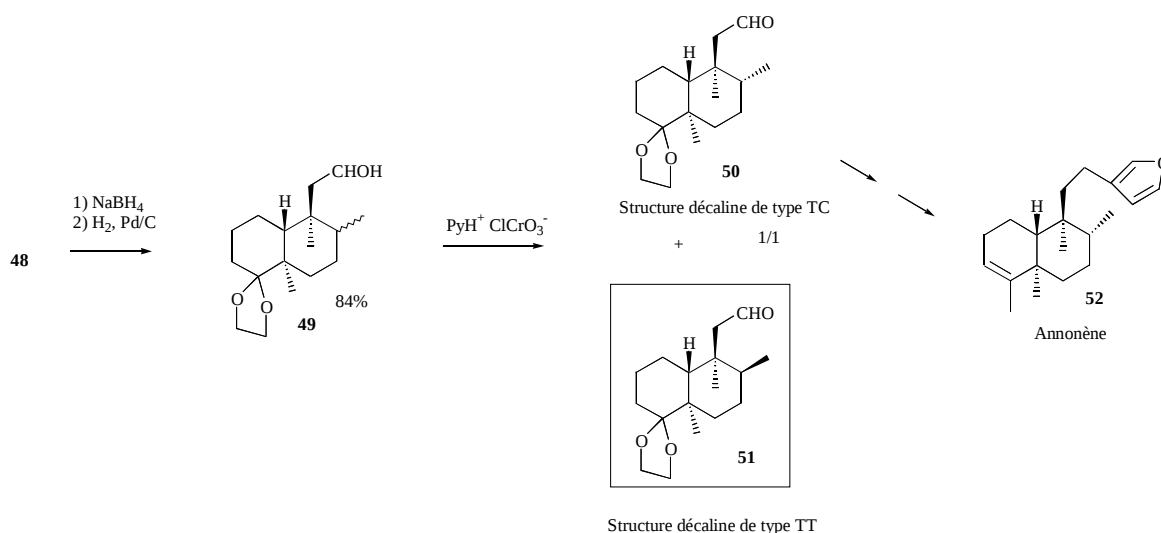


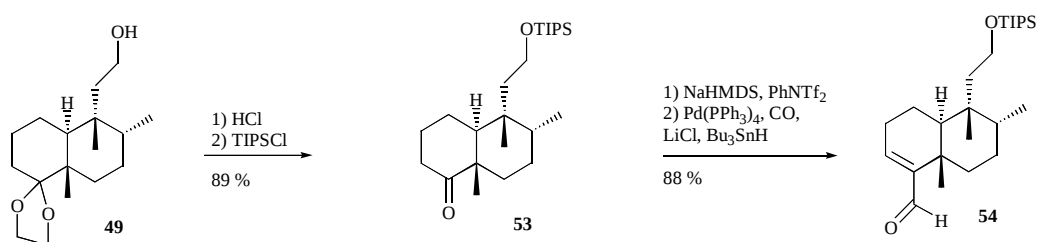
schéma 12

Kakisawa décrit donc grâce à une voie partiellement non stéréosélective, non seulement la première synthèse totale de l'Annonène, **52** mais également la première obtention de la sous-unité bicyclique de la Clérocidine, **51**.

1.6.2 Synthèse de Théodorakis

En 1998, Théodorakis²⁰ se base sur la synthèse du cœur bicyclique de type TT, **51** décrite précédemment par Kakisawa et effectue les différentes transformations nécessaires pour obtenir la Clérocidine. Le travail de Théodorakis concerne donc essentiellement l'élaboration de la chaîne latérale hautement oxydée sur le substrat bicyclique TT, **51** précédemment décrit.

Comme l'illustre le schéma 13, le groupe de Théodorakis obtient après quelques modifications structurales de l'intermédiaire **49**, isolé en mélange racémique par le groupe de Kakisawa, le substrat **56**. Il applique, sur ce composé **56**, la méthodologie de l'homoallénylboration récemment développée par Brown²¹ et ses collaborateurs.



²⁰ A. Xiang, D. Watson, T. Ling, E. Theodorakis ; *J. Org. Chem.*, 6774, (63), **1998**

²¹ R. Soundararajan, G. Li, H. Brown ; *J. Org. Chem.*, 100, (61), **1996**.

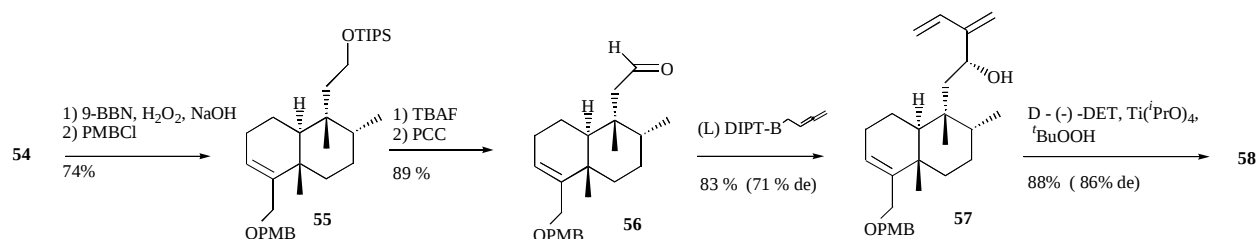


schéma 13

Cette étape clé leur permet d'aboutir à l'alcool **57**. Ils transforment **57** en Clérocidine **5**, grâce à l'utilisation d'une époxydation asymétrique fournissant l'intermédiaire **58** et d'une dihydroxylation de Sharpless conduisant au diol **60**.

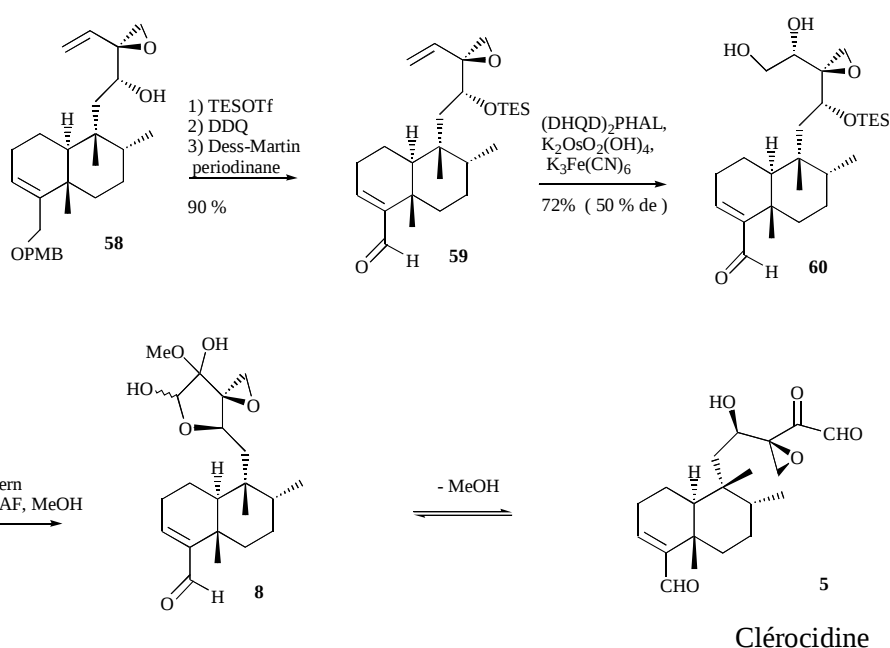


schéma 14

La grande originalité de cette synthèse se situe au niveau de la stratégie de construction de la chaîne latérale, permettant une synthèse énantiosélective grâce à l'utilisation de l'homoallénylboration asymétrique. Cette première obtention de la Clérocidine par voie synthétique est d'un intérêt non négligeable étant donné qu'elle a permis de confirmer la configuration absolue déterminée pour le substrat naturel. Toutefois, cette première synthèse totale de la Clérocidine possède l'inconvénient d'être non sélective au niveau de l'élaboration du bicyclic TT, **51**, et d'être relativement longue.

1.6.3 Synthèse de Almstead.

En 1998, le groupe de Almstead²² propose une synthèse stéréosélective du cœur décaline de la Clérocidine. Son objectif de synthèse est l'intermédiaire **74** dont il réalise la

²² J.K. Almstead, T. Demuth, B. Ledoussal ; *Tetrahedron Asymmetry*, 3179, (9), 1998.

construction en trois étapes clés à partir de la cétone de Wieland-Miescher optiquement active **61**, obtenue elle-même par une annélation de Robinson asymétrique.

La première transformation importante de cette synthèse, résumée au schéma 15, consiste en la formation de la jonction de cycle *trans* et l'introduction d'un substituant allyle en position C9 de manière stéréocontrôlée. Ces deux transformations sont effectuées en une étape par alkylation réductive de l'oléfine en C10 et C9. La stéréosélectivité est liée à la formation intermédiaire d'un énolate de lithium.

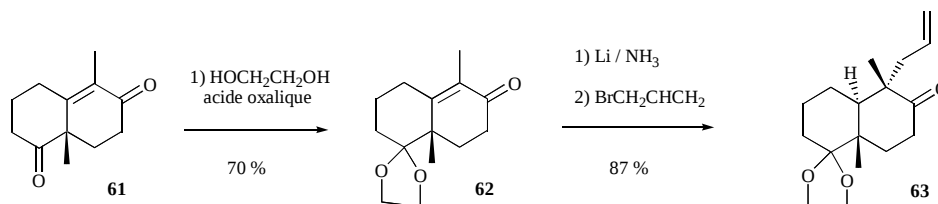


schéma 15

Quatre modifications structurales du substrat **63** sont nécessaires avant de pouvoir transformer la fonction cétone, en C8 du dérivé **65**, en oléfine **66**, et ainsi d'introduire la chaîne monocarbonée caractéristique des noyaux clérodanes.

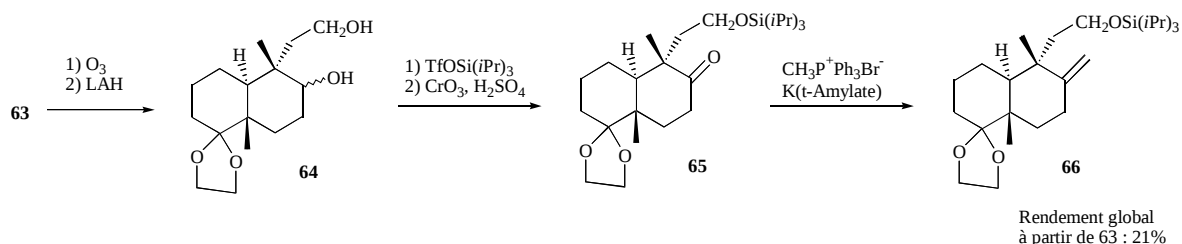


schéma 16

Cette oléfine constitue l'élément crucial de la seconde étape déterminante de cette synthèse. Une réduction stéréosélective conduit à la formation majoritaire du stéréoisomère thermodynamiquement moins favorable, c-à-d, possédant le substituant méthyle en C8 en position axiale. Le groupe de Almstead utilise comme catalyseur d'hydrogénation le « Platine Black » dans le méthanol, pour donner quasi quantitativement le substrat réduit avec une sélectivité de 7 pour 1 en faveur du bicyclic désiré **68**. Ce substrat **68** ne s'est avéré séparable de son isomère, par chromatographie, que suite à la suppression du groupement protecteur dioxolane.

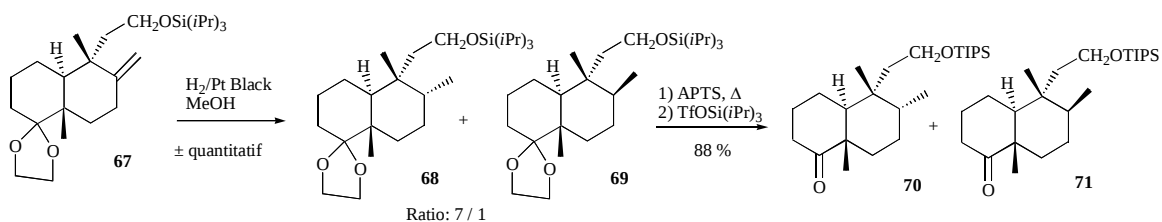


schéma 17

La troisième réaction clé de cette synthèse permet de préparer, en deux étapes, grâce à la chimie du Palladium, l'aldéhyde α,β - insaturé **74**, via l'énole triflate **72**.

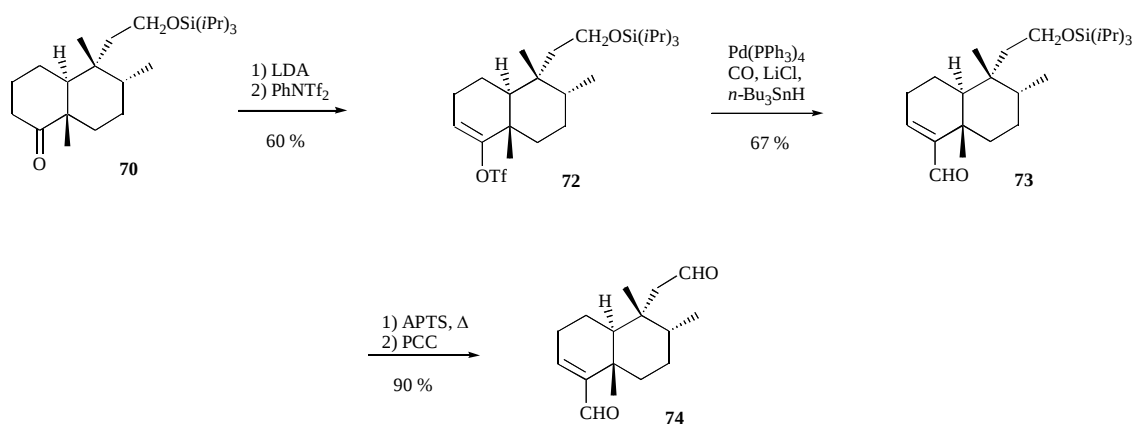


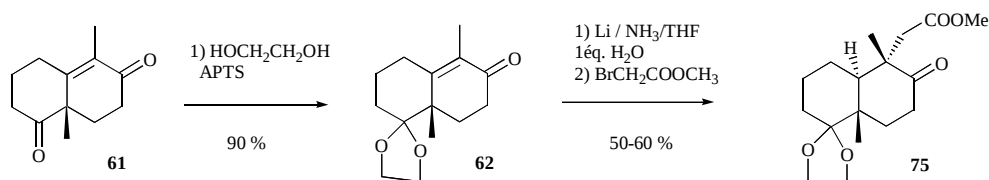
schéma 18

Cette synthèse stéréosélective permet d'isoler l'entité structurale décaline **74** optiquement active de la Clérocidine. Bien qu'elle comprenne trois étapes clés, cette route nécessite de nombreuses manipulations de fonctionnalités qui augmentent considérablement le nombre d'étapes.

Cet inconvénient est aboli par le choix d'un électrophile plus approprié lors de l'alkylation réductrice de la double liaison de **62**. Ceci a été montré par notre groupe qui a développé parallèlement et à la même époque, une méthode de synthèse similaire pour l'obtention de la sous unité décaline de la Clérocidine.

1.6.4 Contribution de notre laboratoire

La première synthèse développée par notre groupe²³ procède d'abord par une alkylation réductrice stéréocontrôlée de Stork du composé **62** optiquement pur, pour donner sélectivement le diastéréoisomère de stéréochimie absolue **75**. Notre laboratoire utilise comme électrophile le bromoacétate de méthyle, ce qui permet d'introduire directement un groupement ester sur le carbone C9. Cette fonction a pour avantage de ne nécessiter aucune transformation lors des étapes subséquentes.



²³ I.E. Markó, M. Wiaux, S. Warriner, P. Giles, P. Eustace, D. Dean, M. Bailey ; *Tetrahedron Lett.*, 5629, (40), 1999.

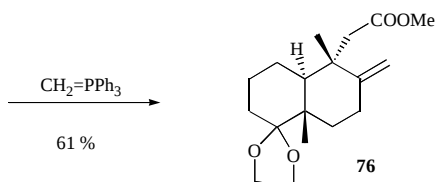


schéma 19

Notre groupe s'est également retrouvé confronté à la nécessité d'effectuer une réduction stéréosélective de l'oléfine introduite en C8. Le remarquable effet de « l'Iridium-Black », qui permet une hydrogénation par la face la plus encombrée du substrat **76**, permet l'obtention de l'épimère **77** possédant le méthyle en position α dans un rapport de 9 pour 1.

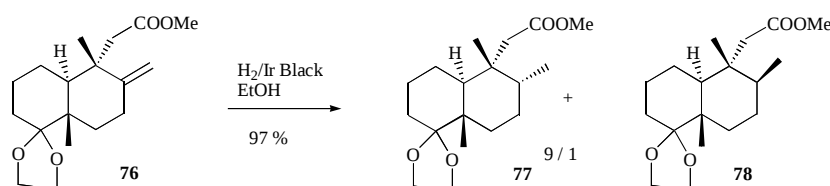


schéma 20

En trois opérations supplémentaires, l'intermédiaire **80**, sur lequel peut être greffé la chaîne latérale de la Clérocidine, est assemblé.

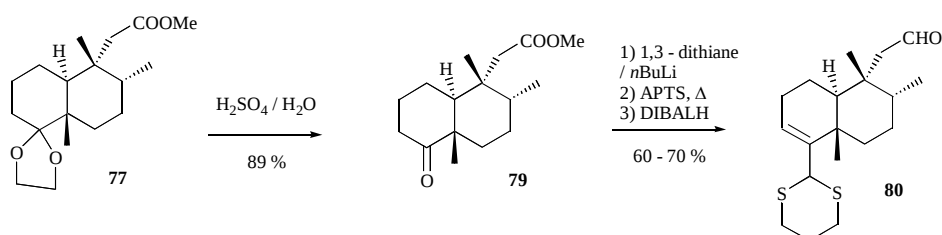


schéma 21

A partir d'un réactif optiquement pur, cette synthèse diastérosélective permet donc grâce à seulement quatre opérations successives d'incorporer l'ensemble des fonctionnalités requises pour la construction du cœur décaline TT de la Clérocidine et ce, avec la stéréochimie absolue désirée. Notons que ces résultats ont été exploités récemment par le groupe de A.S. Kende²⁴ pour mener à la synthèse de la 15-déoxoclérocidine.

De plus, notre laboratoire a élaboré la synthèse succincte de la chaîne latérale²⁵ fortement fonctionnalisée, sur base d'un substrat modèle, en combinant une réaction de Baylis-Hillman et une époxydation de Sharpless asymétrique²⁶.

²⁴ A.S. Kende, J.J. Rustenhoven, K. Zimmermann ; *Tetrahedron Lett.*, 843, (41), **2000**.

²⁵ M. Bailey, I.E. Markó, W.D. Ollis, P.R. Rasmussen ; *Tetrahedron Lett.*, 4509, (31), **1990**.

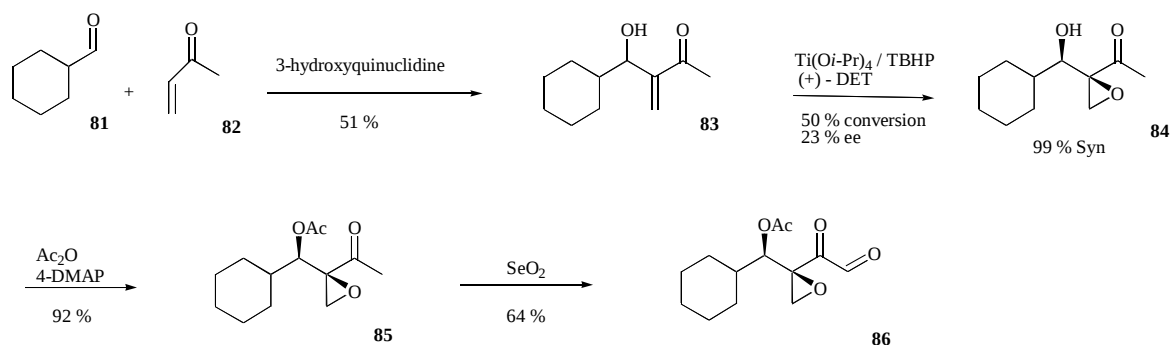


schéma 22

La préparation du fragment décaline fonctionnalisé combiné avec les travaux de synthèse de la chaîne latérale constituent une synthèse totale formelle de la Clérocidine.

1.6.5 Synthèse de Kobayashi

Avant de préparer l'unité décaline de la Terpentidine, le groupe de Kobayashi²⁷ a également proposé une synthèse de la chaîne latérale C11 à C16, commune à la Clérocidine, la Terpentidine, et l'UCT4B. Cette synthèse part d'un réactif **87**, dérivé de la diacétone glucose, et, suite à des oxydations classiques (OsO_4 , Dess-Martin) et un jeu de protections-déprotections, aboutit au substrat **92**.

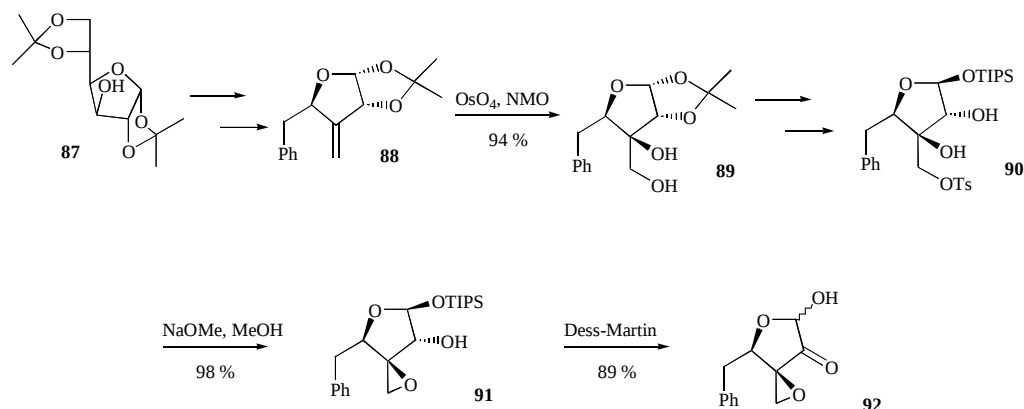


schéma 23

Au vu de la proposition de synthèse en quatre étapes de cette chaîne hautement oxydée effectuée auparavant, la méthodologie décrite par le groupe de Kobayashi manque d'une certaine efficacité.

²⁶ M. Bailey, I.E. Markó, W.D. Ollis ; *Tetrahedron Lett.*, 2687, (32), **1991**.

²⁷ K. Takao, Y. Aiba, H. Ito, S. Kobayashi ; *Chem.Lett.*, 931, **1996**.

La synthèse de la sous-unité décaline de la Terpentidine, développée par ce même groupe²⁸, s'appuie de nouveau sur la structure initiale de la cétone de Wieland-Miescher. La stéréochimie *trans* du bicyclic **96** et l'introduction d'un substituant en C9 sont réalisés par une alkylation réductrice de Stork.

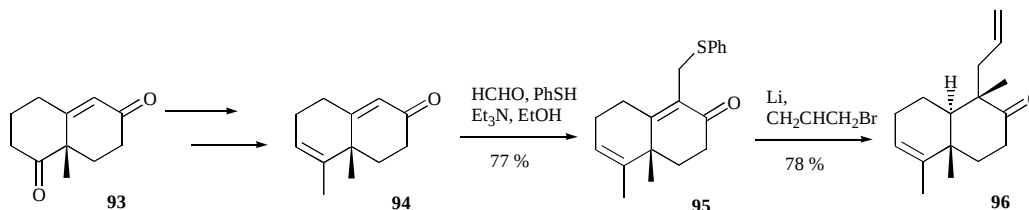


schéma 24

Une transposition du groupement carbonyle est effectuée de la position C8 à la position C6 avec création d'une oléfine conjuguée en C7, C8. Une réduction de Birch effectuée sur l'énone produite **97**, permet l'obtention du substrat **98** avec une stéréosélectivité de 3 pour 1 en faveur de la configuration *trans* des groupements méthyles en C8 et C9.

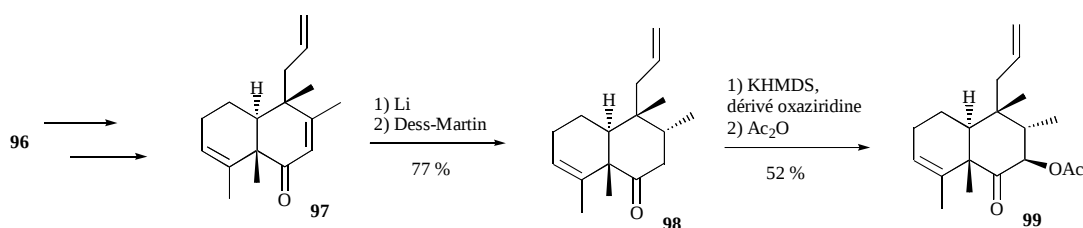


schéma 25

La stéréochimie du cinquième centre asymétrique, disposé en C7, est établie par une oxydation sélective de l'énolate dérivé de **98**, effectuée par la 2-(benzènesulfonyl)-3-phényloxaziridine, produisant ainsi le substrat **99**. La transformation finale du groupement vinylique de la chaîne substituable en groupement formyle nécessite quant à elle, la protection de l'oléfine endocyclique sous la forme d'un époxyde.

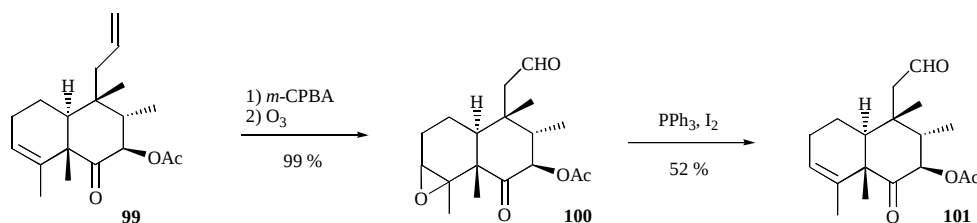


schéma 26

²⁸ K. Takao, S. Kobayashi ; *Tetrahedron Lett.*, 6685, (38), 1997.

Cette synthèse élabore pour la première fois les cinq centres asymétriques contigus de l'entité décaline, **101** de la Terpentidine. La construction de cette structure a été menée à bien en quinze étapes à partir de la cétone de Wieland-Miescher optiquement active. En 2002, une légère variante a été publiée²⁹. Celle-ci suggère l'introduction du méthyle en C8 dans la bonne configuration, grâce à la réduction d'une oléfine par hydrogénation catalysée par un complexe au Rhodium. Cette alternative n'a cependant pas permis de réduire le nombre d'étape menant au substrat **101**.

1.6.6 Conclusions

Depuis 1983, la découverte de la Clérocidine et de ses propriétés antibiotiques motive les chercheurs à en élaborer sa synthèse. Bien que les approches étudiées ne soient pas encore nombreuses, se dégage parmi les synthèses décrites une tendance à l'utilisation de l'énone de Wieland-Miescher pour amener, par réduction, au squelette bicyclique *trans*-décaline. Le défi de ces synthèses consiste alors à assurer l'introduction des différents substituants en respectant la bonne configuration relative. Un autre défi est ensuite d'élaborer la chaîne hautement oxydée C11 à C16. En ce qui concerne la réalisation de cette chaîne fortement fonctionnalisée, la stratégie proposée par notre groupe s'avère la plus prometteuse en construisant cette structure en seulement quatre étapes. En 1998, la combinaison des études des groupes de Théodorakis et Kakisawa permet pour la première fois d'isoler synthétiquement la Clérocidine.

²⁹ T. Ling, F. Rivas, E.A. Theodorakis ; *Tetrahedron Lett.*, 9019, (43), **2002**.