

N° d'ordre : 3052

THESE

présentée à

L'UNIVERSITÉ BORDEAUX 1

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

par **Melle Nathalie LEBRASSEUR**

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR

SPÉCIALITÉ : **CHIMIE ORGANIQUE**

Désaromatisation régiosélective d'arénols par l'utilisation de réactifs iodés hypervalents. Application en vue de la synthèse de l'aquayamycine et analogues.

Soutenue le : *10 novembre 2005*

Après avis de :

MM.	Y. Génisson	Chargé de Recherche au CNRS, HDR, Université Toulouse III	Rapporteur
	A. Guingant	Directeur de Recherche au CNRS, Université de Nantes	Rapporteur

Devant la commission d'examen formée de :

MM.	Y. Génisson	Chargé de Recherche au CNRS, HDR, Université Toulouse III	Rapporteur
	A. Guingant	Directeur de Recherche au CNRS, Université de Nantes	Rapporteur
	J. B. Verlhac	Professeur, Université Bordeaux 1	Président de jury
	S. Quideau	Professeur, Université Bordeaux 1	Directeur de thèse

Ce travail a été réalisé au sein du groupe Synthèse et Activité des Substances Naturels à l'Institut Européen de Chimie et Biologie de Bordeaux, sous la direction du Professeur Stéphane Quideau. Je tiens à lui exprimer, ici, ma profonde reconnaissance pour m'avoir accueillie au sein de son équipe pendant ces trois ans, pour m'avoir accordé toute sa confiance et surtout pour m'avoir laissé une réelle autonomie pour mener à bien ce projet.

Je remercie le Professeur André Guingant et le Docteur Yves Génisson de m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail en qualité de rapporteurs, ainsi que le Professeur Jean-Baptiste Verlhac pour avoir accepté de prendre part au jury.

Mes remerciements s'adressent particulièrement aux "chimistes analytiques" sans qui ce travail n'aurait pas pu aboutir : tous les membres du Césamo, l'équipe RMN et l'équipe de spectrométrie de masse de l'IECB avec deux mentions spéciales décernées à Axelle Grélard et Katell Bathany pour leurs compétences indiscutables et leur grande disponibilité malgré un emploi du temps souvent chargé et enfin le Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest et tout particulièrement Monsieur Pierre Guenot.

La chimie a souvent été capricieuse et les déconvenues relativement nombreuses au cours des ces trois années de thèse ! Nous avons malgré tout, réussi à maintenir le cap (!) et je tiens à exprimer ici ma profonde reconnaissance à tous ceux qui ont été présents dans les bons comme dans les mauvais moments ! Julien pour nos longues discussions le soir quand le labo était désert, tes idées par millier et surtout pour ton amour de la chimie tellement contagieux. Céline pour ton amitié, ta joie de vivre, ta chimie supportée (promis dès que je peux j'essaye !), tes tests colorimétriques qui déchirent tout, et ta douce voie mélodieuse qui résonne dans le labo aux rythmes des années 90, plus qu'une collègue tu es mon amie et tu vas vraiment me manquer.... Aurélie pour toutes nos discussions fructueuses sur les trous noirs de la chimie des iodes hypervalents, pour avoir traversé avec moi ces trois années, je te souhaite bonne chance pour la suite et plein de bonheur dans cette nouvelle aventure qui commence pour toi ! Delphine....la petite dernière, de loin ma compagne de labo (et de discussions !) préférée, garde le moral, continue à t'affirmer...et surtout conserve cet humour et cette joie de vivre qui te vont si bien ! Jean-Christophe qui dans les derniers moments m'a apporté un "oeil" neuf sur ma chimie et m'a redonné espoir.... Emilie et Marine : mes deux stagiaires de choc (!) et puis bien évidemment tous les autres membres du labo, LCSV et IECB mélangé : Dorothée, Sophie, Luis et Manu ... nos rendez-vous du mardi...11H, Jo (pour

ta bonne humeur perpétuelle, ton amitié, et tes petits mots gentils sur ma paillasse!), Nico élu Tonton de l'année, Marie (et nos heures de souffrance sur le parquet de la salle de gym), Loïc, Tom, Beth, Arnaud, Peter (mon compagnon de galère...les commandes de produits chimiques n'ont plus aucun secret pour nous !), les habitants du premier étage...Aurélie, Sabine, Carole et les autres ... et puis ceux du rez-de-chaussée... Axelle (RMNiste de choc number 1), Cécile (RMNiste de choc number 2), Lucie, Seb, Benoît, Katell, Stéphane, Anne, Julien ... et puis évidemment TOUT ceux que j'ai oubliés ...parce que j'en ai forcément oubliés!

Enfin, en vrac et de préférence dans le désordre, je remercie : tous mes amis pour avoir toujours été là pour moi et pour ne pas avoir hésité à enrichir France Telecom pour me soutenir ... Anthony bien sûr ... pour tes relectures, ta patience, tes conseils toujours avisés et pour être ce que tu es, Valérie, Tom, Marie, Christophe et Delphine, mon cher Papa, et tous les autres que je n'entreprendrais pas de citer ici de peur d'en oublier ; Sonia et Max je n'ai pas souvent l'occasion de vous le dire mais vous êtes des amis formidables ; Kati pour ton amitié sincère et infailible et ta relecture attentive d' une non-scientifique de choc... Encore merci à tous !

Avertissements	15
Avant-propos	21
PREMIÈRE PARTIE : INVITATION AU VOYAGE ...	
PRÉSENTATION BIBLIOGRAPHIQUE.....	31
Chapitre I. La famille des Angucyclines.....	33
I.1 - Les antibiotiques naturels de la famille des Angucyclines	33
I.1.1 - Présentation générale	33
A - Historique	33
B - Nomenclature.....	34
C - Organismes producteurs	35
D - Classification	35
I.1.2 - Biosynthèse.....	37
A - Biosynthèse des polyketides aromatiques.	37
B - Construction du squelette tétracyclique des Angucyclines.	38
C - Origine des atomes d'oxygène des Angucyclines.....	42
I.1.3 - Angucyclines présentant des fonctions oxygénées en positions angulaires : structure, activités biologiques, relation structure-activité.....	42
A - Angucyclines sans unité C-glycosidique.....	43
B - Angucyclines avec une unité C-glycosidique.....	46
C - Relation structure-activité.....	49
a. Inhibition de l'agrégation des plaquettes sanguines.....	49
b. Activité antitumorale	50
D - Réarrangements	51
I.2 - Étude synthétique.....	52
I.2.1 - Synthèse d'Angucyclines possédant un cycle B aromatique	53
A - Formation du squelette tétracyclique.....	53
a. Réactions de Diels-Alder	53
b. Réaction de Friedel-Crafts	60
c. Additions nucléophiles.....	62
d. Cycloadditions [2+2+2] catalysées au cobalt	63
e. Approche biomimétique.....	63
B - Introduction de la cétone en C-1 et du groupe hydroxyle labile en C-3.....	64

C - Introduction du β -C-arylglycoside	66
I.2.2 - Synthèse d'Angucyclines oxygénées en positions angulaires.....	69
A. Introduction d'un groupe hydroxyle en position 4a	69
B. Les travaux de Franck	72
B. Les travaux de Kraus.....	73
C. Les travaux de Krohn.....	74
D. Les travaux de Suzuki.....	76
I.3 - Présentation de notre analyse rétrosynthétique	80
Chapitre II. Oxydation de composés phénoliques <i>via</i> l'utilisation de réactifs iodés hypervalents. Formation de cyclohexa-2,4-diénone.	82
II.1 - <i>o</i>-quinols et <i>o</i>-quinones monocétaliques.	83
II.1.1 - Présentation	83
II.1.2 - Préparation.....	85
A - Oxydation par voie électrochimique.	85
B - Oxydation par voie chimique.....	87
a. Réactifs à base de métaux	88
b. L'oxydation de Barton.....	90
c. Réactifs halogénés.....	91
II.1.3 - Les cyclohexa-2,4-diénone : un synthon clé pour la synthèse totale de molécules naturelles.	92
A - Le ryanodol.....	92
B - Les bisorbicillinoïdes.....	94
C - La colchicine.....	96
D - La calicheamicinone.....	97
E - Les scyphostatines	99
II.2 - Présentation succincte de la chimie des iodes hypervalents.	101
II.2.1 - Composés hypervalents : Généralités.....	101
A - Notion d'hypervalence.....	101
B - Nomenclature.....	102
C - La liaison 3c-4e.....	103
II.2.2 - Structure et Réactivité des composés iodés hypervalents.	103
A - Les aryl- λ^3 -iodanes.....	104

a. Structure	105
b. Réactivité	105
B - Les aryl- λ^5 -iodanes	108
a. Structure	108
b. Réactivité	108
II.2.3 - Oxydation des phénols.	109
A - Aspect mécanistique	109
B - Remarques	111
II.3 - Présentation de notre approche synthétique.....	112

DEUXIÈME PARTIE : ASCENSION DE L'EVEREST ... PRÉSENTATION DES RÉSULTATS 115

Chapitre III. Première approche : Création d'une liaison C-C .117

III.1 - Études préliminaires. Origine du projet..... 117

III.2 - Vers la synthèse du squelette benz[a]naphtalène ABC de l'aquayamycine 120

III.2.1 - Synthèse de l'éther d' <i>o</i> -quinol 345	121
A - Préparation des réactifs.....	121
a. Synthèse du 2-méthoxy-1-naphtol (330b)	121
b. Synthèse du (<i>E</i>)-3-méthyl-1-(triméthylsilyloxy)-buta-1,3-diène (346)	121
B - La réaction de substitution nucléophile oxydante	122
III.2.2 - Construction du cycle A.....	124
A - Premiers essais réalisés sur l'éther d' <i>o</i> -quinol 345 non modifié	124
a. Condensation intramoléculaire du type benzoïne catalysée par des ions thiazolium.....	124
b. Stratégie "Umpolung"	126
B - Installation de l'alcool tertiaire en position 3	127
a. La voie des cuprates de silicium	127
b. La voie du diol	128
c. Synthèse d'analogues du tricycle ABC de l'aquayamycine et de la SS- 228Y.....	128
C - Utilisation d'un intermédiaire réduit	134
D - Utilisation d'un nouvel éther d' <i>o</i> -quinol clé.....	136

III.3 - Vers la construction de précurseurs plus avancés. 138

III.3.1- Échecs antérieurs rencontrés sur des modèles tricycliques.....	138
III.3.2 - Construction de modèles du type naphtoquinone	138
A - Préparation du diène	139
B - Cycloaddition.....	140
C - Essais d'activation oxydante	141
D - Modèles silylés	141
III.3.3 - Perspectives.....	142
Chapitre IV. Seconde approche : Création d'un liaison C-O	144
IV.1 - Choix de l'oxydant.....	145
IV.2 - Précurseurs bicycliques.....	147
IV.2.1 - Première approche	148
A - Préparation du naphтол de départ.....	148
B - Premiers essais d'oxydation	148
C - Installation de l'alcool tertiaire	149
a. Époxydation	150
b. Ouverture de l'époxyde	150
c. Protection de la fonction naphтол	151
d. Installation de l'hydroxyle tertiaire	152
e. Essais d'oxydation	153
D - Protection de l'alcool tertiaire.....	153
IV.2.2 - Deuxième approche	156
A - Construction du naphтол de départ.....	156
B - Introduction de l'alcool tertiaire.....	157
IV.3 - Résultats préliminaires obtenus sur des précurseurs tricycliques ..	158
IV.4 - Conclusions et perspectives	160
Chapitre V. Formation de <i>p</i>-naphtoquinones, de naphtazarines et de quinizarines	161
V.1 - Une réactivité énigmatique à l'origine d'un nouveau projet	161
V.2 - Quelques rappels bibliographiques.....	162
V.2 - Premières études	163
V.3 - Vers un mécanisme réactionnel	167
V.3.1 - RMN ¹ H.....	167
V.3.2 - RMN ¹⁹ F	169

V.3.3 - Spectroscopie de Masse	170
V.4 - Conclusion.....	172
Conclusion Générale	178
TROISIÈME PARTIE : CARNET DE VOYAGE ... PARTIE EXPÉRIMENTALE.....	181
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	245
ANNEXES.....	263

Avertissements

Les composés sont désignés par un chiffre arabe écrit en caractère gras. Les références bibliographiques, désignées par un chiffre arabe placé en exposant, sont regroupées en fin de mémoire.

Les **abréviations** et **notations particulières** utilisées dans ce manuscrit sont explicitées ci-dessous :

¹³C	Carbone 13
¹H	Proton
acac	Acétylacétonate
AcOEt	Acétate d'éthyle
AcOH	Acide acétique
Anal. élém.	Analyse élémentaire
aq.	Aqueux
Ar	Aromatique
CAN	nitrate d'ammonium et de Cérium(IV)
CH₂Cl₂	Dichlorométhane
CCM	Chromatographie sur couche mince
CLHP	Chromatographie Liquide Haute Performance
CMI	Concentration minimale d'inhibition
CoA	Coenzyme A
DIBAL-H	Hydruure de diisobutylaluminium
DMF	Diméthylformamide
EI	Impact électronique
EtOH	Éthanol
Et₂O	Éther diéthylique
Et₃N	Triéthylamine
équiv.	Équivalent
F	Point de fusion
<i>i</i>-Pr₂NH	Diisopropylamine
IR	Infra-rouge
IC₅₀	Concentration inhibitrice 50%
LDA	Diisopropylamidure de lithium
M	Molaire
<i>m</i>-CPBA	Acide méta-chloroperbenzoïque
MeCN	Acétonitrile
MeOH	Méthanol
NOE	Effet Overhauser Nucléaire
NOESY	Spectroscopie Effet Overhauser Nucléaire
Nu	Nucléophile
OTf	Groupe triflate
ppm	Partie par million

quant.	Quantitatif
PET	Éther de pétrole
RX	Rayons X
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
SM	Spectrométrie de Masse
TA	Température ambiante
TBDMSOTf	Triflate de <i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TBDMS	Groupe tertibutyldiméthylsilyle
TES	Groupe triéthylsilyle
TIPS	Groupe triisoproylsilyle
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TMS	Groupe triméthylsilyle

"C'est comme viser le plus haut sommet, l'Everest ! Après l'avoir escaladé, on ne part pas avec la montagne, mais on retient toutes les nouvelles stratégies, les moyens ingénieux, les découvertes surprises qui ont permis d'atteindre le sommet plus rapidement, plus efficacement. Grâce à ces nouvelles connaissances, on est maintenant en mesure d'escalader une foule d'autres sommets."

Pierre Deslongchamps

Avant-propos

Ce manuscrit est le résultat des travaux effectués, entre octobre 2002 et septembre 2005, à l'Institut Européen de Chimie et Biologie de Bordeaux, au sein du Laboratoire de Chimie des Substances Végétales, sous la direction du Pr. Stéphane Quideau. Il détaille plusieurs approches visant la synthèse d'angucyclinones oxygénées en positions angulaires du type aquayamycine.

Au cours de ces dernières années, nous avons tous été témoins du développement spectaculaire des sciences du vivant. La recherche dans ce domaine n'a de cesse d'avancer et la compréhension et la maîtrise des mécanismes associés à la vie, tant au niveau cellulaire que moléculaire, sont des enjeux majeurs du début de ce siècle. Relever ce défi nécessite, non seulement, la mobilisation des biologistes mais également celle des chercheurs de la plupart des autres disciplines et, particulièrement, de la chimie. Il incombe aux chimistes d'élaborer de nouveaux concepts et de construire, ou d'isoler, de nouveaux objets visant à faciliter la compréhension du vivant et à remédier à certains de ses dysfonctionnements.

"C'est maintenant décidé ! Réunis en assemblée internationale lors de leur congrès annuel les chimistes de toute origine ont pris la résolution d'arrêter leurs travaux, leurs analyses, leurs activités. (...) Certaines maladies reprirent le dessus d'autant plus que le manque de médicaments -dont la plupart était le résultat de la synthèse chimique- se fit sentir dès le début de la grève. C'est ainsi que les humains apprirent :

- que les seuls médicaments contre le SIDA - la tri thérapie - étaient tous issus de préparations chimiques ;

- que certaines hormones n'étaient pas d'origine naturelle mais fabriquées de toute pièce par les chimistes. La pilule anticonceptionnelle venant à manquer, de nombreuses grossesses non désirées furent enregistrées (la disparition de la télévision dont les composants étaient le fruit de la synthèse contribua à l'importance du phénomène !) ;

- que, même issus de substances naturelles, des molécules anticancéreuses, comme le taxotère étaient optimisées par modulation chimique ; et surtout... découverte inattendue pour beaucoup, que l'aspirine était un produit chimique ! Sa disparition fut cruelle et évidemment pas compensée par les décoctions de feuilles de saule, dont on sait, depuis l'ancien régime, que l'effet est limité."

Extrait de : *Et si les chimistes arrêtaient tout ?Une page de Science-Fiction*
Armand Lattes, 2003

Depuis toujours l'homme a utilisé les ressources naturelles, issues de son environnement, pour se soigner. Ainsi, jusqu'à la fin du XIX^e siècle, la production des médicaments fut entièrement liée à la transformation des matières premières naturelles, et les progrès réalisés en chimie d'extraction permirent d'isoler un grand nombre de principes actifs, dont certains sont encore utilisés aujourd'hui (la morphine, par exemple, isolée en 1817). Au cours du XX^e siècle, cette relation d'exclusivité, reliant les médicaments aux substances naturelles, a été irrémédiablement rompue, et cela pour deux raisons majeures. Premièrement, les avancées phénoménales réalisées dans le domaine de la biologie ont apporté de nombreuses informations concernant les mécanismes moléculaires impliqués dans diverses pathologies, encourageant ainsi la recherche "rationnelle" de nouvelles cibles thérapeutiques. Deuxièmement, les progrès effectués en chimie organique ont rendu possible la conception *ex nihilo*, et la synthèse, de molécules biologiquement actives. Le désintérêt pour les substances naturelles s'est rapidement fait sentir, et au début des années 90 la plupart des grandes industries pharmaceutiques avaient clos leurs programmes rattachés à ce domaine de recherche. Les apparitions de la chimie combinatoire, du criblage haut débit, de la conception rationnelle de médicaments assistée par ordinateur et des biotechnologies ont, peu à peu, relégué la chimie des substances naturelles au second plan. Toutefois, ces dernières années cette orientation tend à s'inverser, la chimie combinatoire n'a pas tenu toutes ces promesses et les produits naturels refont surface à travers différentes approches :¹ des techniques de criblage adaptées aux substances naturelles se développent, les produits naturels sont exploités et dérivés grâce à des techniques de chimie combinatoire, la manipulation des voies biosynthétiques conduit à l'obtention de *nouveaux* produits naturels,² certains composés naturels, peu chers et disponibles en quantité importante, sont dégradés en petits fragments utilisables comme unités de construction jouant le rôle de source de chiralité dans des stratégies de synthèse combinatoire classique, et ainsi de suite.

Au sein de ce processus de découverte de molécules à fort potentiel biologique, le chimiste organicien de synthèse joue un rôle majeur. Pour accéder à ces substances actives, trois approches majeures sont envisageables. La première repose sur la **synthèse**, dite "**totale**", de **molécules cibles naturelles complètement définies** (le sigle TOS, pour Target-Oriented Synthesis, est parfois utilisé pour faire référence à cette approche). Après avoir été identifiés par criblage, isolés et entièrement caractérisés, les produits naturels d'intérêt deviennent des cibles potentielles pour le chimiste de synthèse. Le but de cette discipline est d'accéder à un point défini de "l'espace chimique" correspondant à ce produit naturel complexe, connu pour avoir une activité intéressante (Figure 1, **A**). La seconde approche est

basée sur la **chimie combinatoire** ; elle a pour vocation d'explorer une région dense de l'espace chimique entourant un point précis dont on sait qu'il possède une activité intéressante (Figure 1, **B**). L'origine du composé initial est variable et peut inclure des produits naturels, un médicament déjà connu ou encore une structure élaborée de manière rationnelle à partir d'une hypothèse mécanistique et/ou de la structure cristalline d'une biomolécule d'intérêt. Dans ces deux premières approches, la synthèse des composés cibles est "orchestrée" par un plan rétrosynthétique : il faut imaginer un produit de départ simple et une réaction chimique clé, qui pourront générer une molécule cible plus complexe et répéter cette démarche autant de fois que nécessaire pour atteindre la cible.

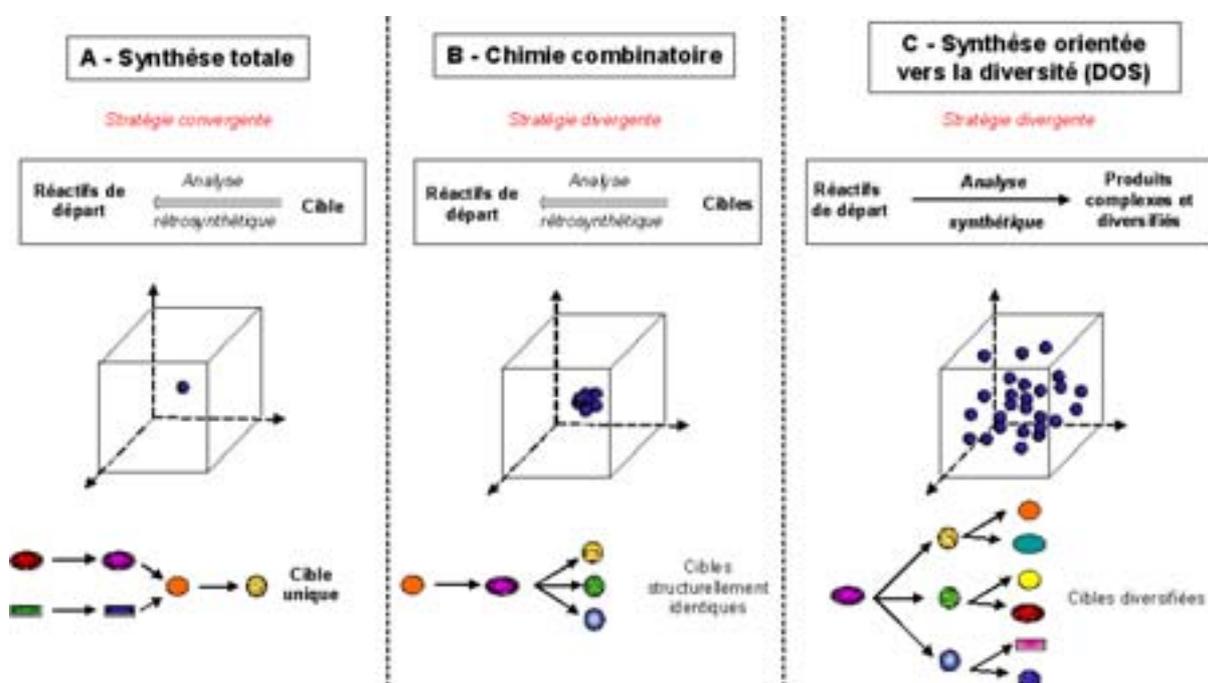


Figure 1

La "philosophie" de la dernière approche est assez différente. En 2000, Schreiber développe un concept qui s'appuie sur une démarche de synthèse s'ouvrant vers la diversité (connu sous le nom de DOS, pour Diversity-Oriented Synthesis).³ Le but n'est plus de synthétiser une molécule (ou une famille de molécules) particulière, mais d'élaborer un nombre important de composés présentant des structures **complexes** et **diversifiées**. Dans la stratégie DOS, l'analyse rétrosynthétique n'a plus lieu d'être, et laisse sa place à une analyse purement synthétique. La clé de l'approche consiste à utiliser des paires de réactions, respectant la règle suivante : les produits issus d'un processus générateur de diversité doivent posséder une réactivité chimique commune, afin de pouvoir tous devenir les réactifs de la

réaction suivante. Trois éléments principaux de diversité peuvent être mentionnés : (i) la nature des unités de construction (comme en chimie combinatoire), (ii) la stéréochimie des unités de construction, et (iii) la nature intrinsèque du squelette moléculaire de base (Figure 2). Pour une présentation plus détaillée de cette approche, il convient de se reporter aux différents articles, traitant de ce sujet, parus récemment dans la littérature.⁴⁻⁷

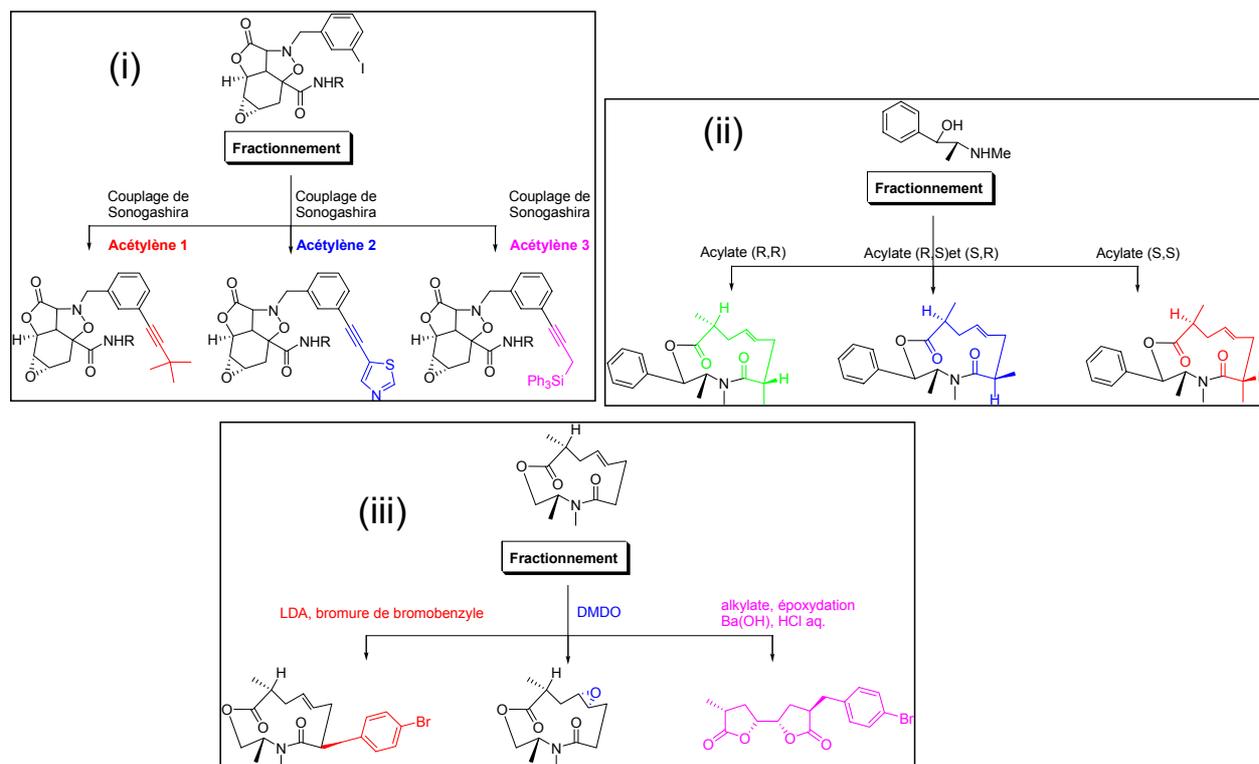


Figure 2. Stratégies utilisées pour augmenter la diversité dans une approche DOS

Dans toute démarche scientifique brigant l'exploration d'une nouvelle substance complexe, le chercheur est toujours, à un moment ou à un autre, confronté au problème de la synthèse. Différentes motivations peuvent le guider dans ce sens. Il peut chercher à vérifier l'exactitude de la structure qu'il a déterminée.⁸ Si le produit convoité possède un intérêt particulier, il peut espérer que le composé issu de la synthèse sera moins coûteux, ou plus facilement accessible que le produit naturel. Enfin il peut être, dans certains cas, intéressant de modifier quelques détails de la structure moléculaire et de synthétiser des analogues de la substance d'intérêt. Depuis la première synthèse intentionnelle d'un produit naturel, l'urée, réalisée en 1828, par Wöhler (Figure 3), la chimie organique a considérablement évolué.⁹



Friedrich Wöhler
1828, Synthèse de l'urée

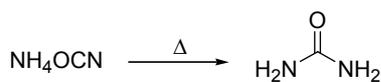


Figure 3

Au cours du XX^e siècle des chimistes tels que R. B. Woodward, A. Eschenmoser, G. Stork, E. J. Corey, D. H. R. Barton, S. Danishefsky, B. Sharpless, K. C. Nicolaou et tant d'autres se sont attachés à faire avancer cette science, et ont ouvert de nombreuses portes. Ils ont réalisé des synthèses remarquables, de molécules de plus en plus complexes (Figure 4), et ont su développer de nouveaux outils de synthèse, hautement sélectifs, permettant l'obtention de composés avec un contrôle chimio-, régio-, diastéréo- et énantiosélectif de plus en plus efficace. La synthèse de molécules extrêmement complexes est désormais possible ! Cependant ce serait une erreur de penser que la tâche est facile. Il est vrai qu'un lecteur non averti qui se pencherait actuellement sur un article décrivant la synthèse totale d'une molécule, plus ou moins complexe, pourrait imaginer que les chemins suivis sont tout tracés et dépourvus d'embûches. Les défaillances du plan rétrosynthétique initial, les détours imposés par une réactivité imprévue, voire complètement absente, etc., sont des problèmes qui sont très rarement discutés. Et pourtant ne sont ils pas l'essence même de la synthèse organique ? Depuis plus d'un siècle la synthèse totale de molécules naturelles est le fleuron de la chimie de synthèse. Les échecs, les difficultés et bien sûr les succès rencontrés dans cette discipline sont l'une des principales forces motrices de la chimie organique : ils entraînent et stimulent la découverte de nouvelles réactions, permettent d'estimer le réel pouvoir des méthodes synthétiques déjà existantes, contribuent à l'élaboration et à l'évaluation des hypothèses émises en chimie théorique, et entretiennent indiscutablement un lien étroit avec les domaines de la biologie et de la médecine.

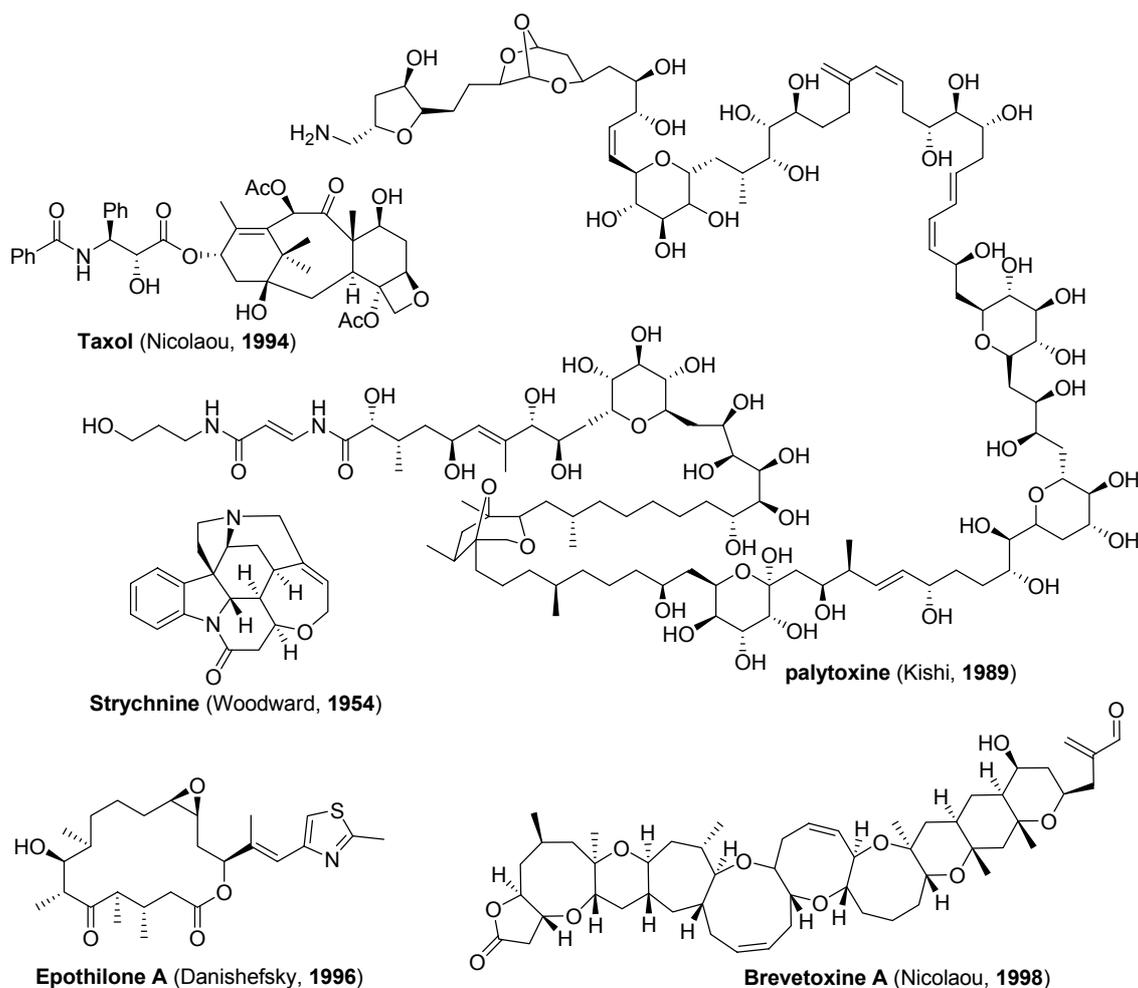


Figure 4

Aujourd'hui la synthèse totale doit impérativement s'appuyer sur une chimie organique innovante. **L'économie d'atomes, d'étapes et d'énergie** doit être systématiquement recherchée dans les synthèses, tant pour des raisons financières que dans un souci de protection de l'environnement. Ceci est d'autant plus vrai que beaucoup des molécules actives récentes, que l'on veut de plus en plus spécifiques dans leur action et dans leur ciblage, sont complexes et nécessitent des synthèses multi-étapes longues. Il est également indispensable de concevoir des stratégies qui **utilisent et conduisent** à des **produits chimiques peu ou pas toxiques** pour l'homme et son environnement. Dans ce contexte, il est très important de développer de nouvelles méthodes, plus efficaces et plus rapides, permettant de mieux contrôler les sélectivités en accédant à un degré de complexité élevé en un nombre limité d'opérations. C'est dans cet état d'esprit que nous avons essayé d'inscrire nos travaux de recherche. Au cours de ces dernières années, la famille des Angucyclines, a fait l'objet de nombreuses études s'inscrivant dans le cadre de la recherche de nouvelles classes

d'antibiotiques. Leur architecture unique et leurs activités biologiques intéressantes en ont fait des cibles de choix pour les chimistes organiciens. Aujourd'hui la difficulté synthétique principale concerne la synthèse des Angucyclines possédant deux fonctions oxygénées en positions vicinales des cycles A et B, comme illustrées par l'aquayamycine (Figure 5).

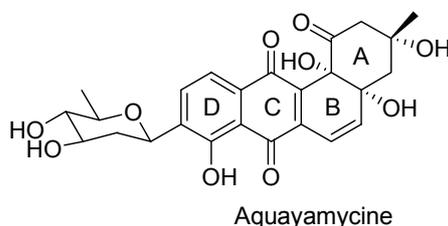


Figure 5

La première, et unique à ce jour, synthèse totale de l'aquayamycine a été rapportée en 2000 par le groupe de Suzuki. Cette synthèse met en oeuvre pas moins de cinquante étapes, mettant ainsi en exergue la nécessité d'élaborer une nouvelle stratégie rapide et unifiée pour ces composés dont les caractéristiques structurales représentent un véritable défi pour le chimiste de synthèse. En 1998, le groupe du Pr. Quideau, alors localisé à Texas Tech University, entame un programme de recherche ayant pour but de développer une nouvelle méthodologie de synthèse offrant une entrée rapide vers les polycycles carbonés polyoxygénés, parmi lesquels se trouvent l'aquayamycine. L'activation oxydante de 2-alcoxyarénols par des réactifs iodés hypervalents en présence d'un nucléophile carboné externe a été étudiée dans le but de former une liaison carbone-carbone de manière intermoléculaire et régiosélective. Des résultats préliminaires ont permis de montrer la faisabilité de cette réaction. La suite des travaux a été accomplie à l'université de Bordeaux 1 et a fait l'objet des travaux de thèse de M. Oxoby entre octobre 1999 et septembre 2002. Au cours de ces trois années, la préparation et le test de nouveaux précurseurs bi- et tricycliques ayant pour but d'étendre cette méthodologie à la synthèse des angucyclinones ciblées ont été effectués. Parallèlement à ces travaux, une nouvelle méthodologie visant à créer une liaison carbone-oxygène, grâce à une réaction d'oxygénation *ortho*-sélective d'alkylphénols *via* l'utilisation d'une version stabilisée de l'acide *o*-iodobenzoïque (IBX), a été développée récemment par notre équipe dans le cadre des travaux de thèse d'A. Ozanne. Nous avons alors envisagé d'exploiter ces deux nouvelles méthodologies, rapides et efficaces, dans le cadre de la synthèse totale des Angucyclines du type aquayamycine. Ce mémoire sera divisé en trois parties. La première est entièrement consacrée à la présentation de la bibliographie se rapportant aux Angucyclines, ainsi qu'à celle concernant la formation de cyclohexa-2,4-

diénones, intermédiaires clés dans nos deux stratégies de synthèse. La deuxième partie sera dédiée à l'exposé des résultats obtenus au cours de ces trois années de thèse. Enfin, les techniques expérimentales de synthèse, les modes opératoires, et la description des composés synthétiques obtenus seront regroupés dans la troisième partie de ce manuscrit.

Ce travail a fait l'objet de

- deux publications :

" λ^3 -Iodane-Mediated Arenol Dearomatization. Synthesis of Five-Membered Ring-Containing Analogues of the Aquayamycin ABC Tricyclic Unit and Novel Access to the Apoptosis Inducer Menadione.", **Lebrasseur, N.**; Fan, G.-F.; Oxoby, M.; Looney, M.; Quideau, S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1561-1562.

"Studies Toward the Synthesis of Angularly-Oxygenated Angucyclines Antibiotics.", **Lebrasseur, N.**; Fan, G.-F.; Quideau, S. *Arkivoc* **2004**, 5-16.

- une communication orale :

Lebrasseur, N.; *"Studies Toward the Synthesis of Angularly-Oxygenated Angucyclinone Antibiotics."* 9th International Conference on the Chemistry of Antibiotics and other Bioactive compounds, Arcachon, France, September 25-29, **2005**.

- trois communications par voie d'affichage :

Lebrasseur, N.*; Quideau, S. *"Studies toward the total synthesis of the angucyclinone antibiotic aquayamycin."* 226th ACS National Meeting, New York, NY, United States, September 7-11, **2003**.

Lebrasseur, N.*; Quideau, S.. *"Studies Toward the Synthesis of Angularly-Oxygenated Angucyclinone Antibiotics."* Sixth Tetrahedron Symposium, Bordeaux, France, June 29-1, **2005**.

Ozanne-Beaudenon A.*, **Lebrasseur N.**, Gagnepain J., Rojas Fermin L. B., Pouységu, L., Depernet, D., Quideau S. *"SIBX-mediated oxygenative dearomatizations of arenols as useful methodologies for medicinal chemistry."* 9th International Conference on the Chemistry of Antibiotics and other Bioactive compounds, Arcachon, France, September 25-29, **2005**.

PREMIÈRE PARTIE : INVITATION AU VOYAGE
... PRÉSENTATION BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I. La famille des Angucyclines

Chapitre II. Oxydation de composés phénoliques *via* l'utilisation de réactifs iodés hypervalents. Formation de cyclohexa-2,4-diénonés.

Chapitre I. La famille des Angucyclines

I.1 - Les antibiotiques naturels de la famille des Angucyclines

L'émergence des phénomènes de multirésistances aux antibiotiques a suscité ces dernières années de nombreux efforts visant à découvrir de nouvelles substances actives. Dans cette optique, les Angucyclines, qui constituent avec les tétracyclines et les anthracyclines la troisième famille d'antibiotiques naturels présentant un squelette tétracyclique carboné, ont été beaucoup étudiées depuis une vingtaine d'années.

I.1.1 - Présentation générale

A - Historique

L'histoire des Angucyclines débute en 1965. Au cours d'un programme de criblage visant à découvrir de nouveaux antibiotiques, Kunstman et Mitscher isolent à partir d'une souche de *Streptomyces rimosus* une nouvelle substance active qu'ils appellent tétrangomycine (**1**) (Figure 6).¹⁰ Ils confirment sa structure l'année suivante et décrivent, en même temps, un deuxième composé, le tétrangulol (**2**), appartenant lui aussi à cette nouvelle famille qu'ils baptisent provisoirement "dérivés du type benz[*a*]anthraquinone".¹¹

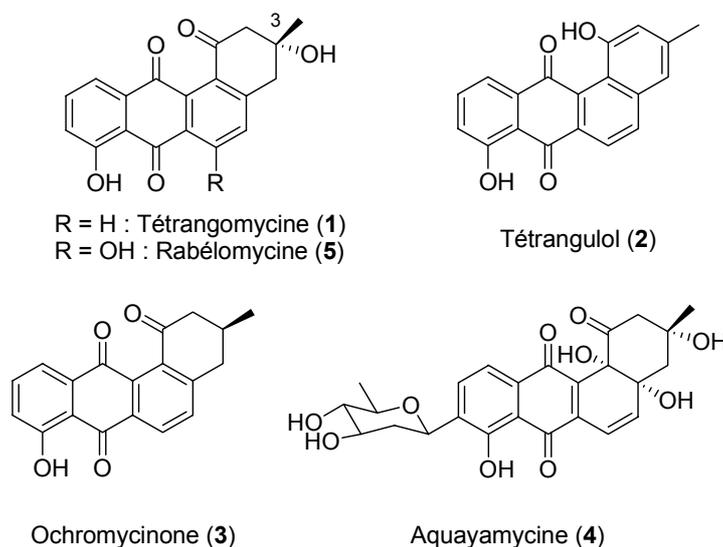


Figure 6

La tétrangomycine (**1**) possède un groupement hydroxyle tertiaire labile en position 3, qui s'élimine facilement lors d'un traitement acide ou basique, conduisant alors à la formation

du tétranguolol (2). De tels produits d'élimination peuvent, dans certains cas, être considérés comme des artéfacts formés lors de l'extraction ou de la purification plutôt que comme de véritables produits naturels. Comme nous le verrons ultérieurement, l'introduction de cet alcool tertiaire instable en position 3 a constitué, par la suite, un des obstacles majeurs à la synthèse d'Angucyclines. Avant les années 80, peu d'exemples de composés de cette famille ont été rapportés dans la littérature. La structure de l'ochromycinone (3) a été décrite en 1967, celle de l'aquayamycine (4), isolée pour la première fois en 1968,^{12,13} et celle de la rabélomycine (5) en 1970 (Figure 6).^{14,15} Au cours des dix années qui ont suivies, seuls cinq exemples supplémentaires ont été publiés. Il faudra attendre les années 80 pour voir cette famille de composés prendre réellement de l'importance et au milieu des années 90 plus de 250 structures étaient déjà recensées. Deux revues concernant les angucyclines font le point sur ces structures publiées avant 1996.^{16,17}

B - Nomenclature

Les premières appellations telles que "aquayamycin-like antibiotics" ou "benz[*a*]anthraquinone antibiotics", trop restrictives, ont rapidement été abandonnées. Les termes "angucyclines" et "angucyclinones" ont été introduits en 1984 après qu'une douzaine de composés de cette famille aient été décrits.¹⁸ Cette dénomination fait référence à ce squelette benz[*a*]anthracène, tout à fait caractéristique de ces molécules, constitué de quatre cycles à six chaînons (ABCD) assemblés de façon angulaire (*du latin angus : angle*) (Figure 7).

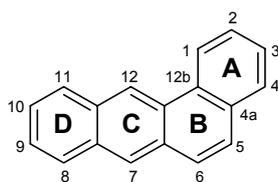


Figure 7. Le squelette benz[*a*]anthracène

Le terme **angucyclinone** inclut tous les produits naturels, ayant ou dérivant d'un système tétracyclique angulaire, ayant pour origine biosynthétique une chaîne decaketide formée à partir de la voie biosynthétique des polyketides de type II. Le terme **angucycline**, quant à lui, englobe toutes les angucyclinones porteuses d'une partie glycoside hydrolysable. L'inconvénient majeur de cette nomenclature est l'absence d'un nom générique qui regrouperait les angucyclines et les angucyclinones. Afin d'éviter toute ambiguïté, dans ce manuscrit, le terme **Angucycline** avec une majuscule sera utilisé pour parler de la famille au

sens large (angucyclines + angucyclinones), sans majuscule ce terme se référera à la définition donnée ci-dessus.

Pour les métabolites, plus encore que la structure chimique, l'origine biosynthétique est le critère déterminant pour effectuer une classification en familles. Ainsi, tous les produits naturels qui ont pour origine biosynthétique un système tétracyclique angulaire à dix acétates font partie de la famille des Angucyclines même si des transformations biosynthétiques ultérieures ont modifié ce squelette. La vinéomycine B₂ (6, Figure 8), par exemple, est une angucycline. A l'inverse, certaines substances possédant une structure tétracyclique angulaire pouvant rappeler celle des Angucyclines, mais qui n'ont pas la même origine biosynthétique, ne rentrent pas dans cette famille. C'est le cas, par exemple, de l'hedamycine (7, Figure 8).

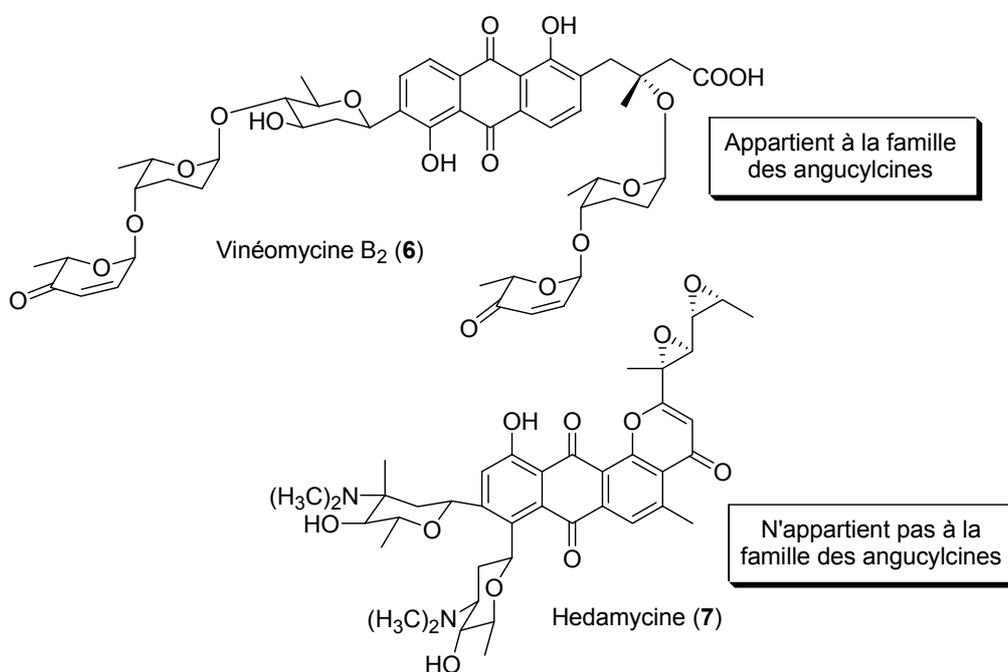


Figure 8

C - Organismes producteurs

Toutes les Angucyclines sont des métabolites secondaires issus de micro-organismes isolés du sol ou de boues profondes. Les micro-organismes producteurs appartiennent exclusivement à la famille des *Actinomycetes* et pour la majeure partie sont du genre *Streptomyces*.

D - Classification

Afin d'avoir une vision globale des diverses structures présentes dans la famille des Angucyclines il est possible de diviser cette dernière en un certain nombre de sous-familles

(Figure 9). Les deux principales sont représentées, dans le premier cas par les Angucyclines présentant un squelette dit "classique" (le squelette benz[*a*]anthracène, Figure 7) et dans le second par celles comportant une structure modifiée.

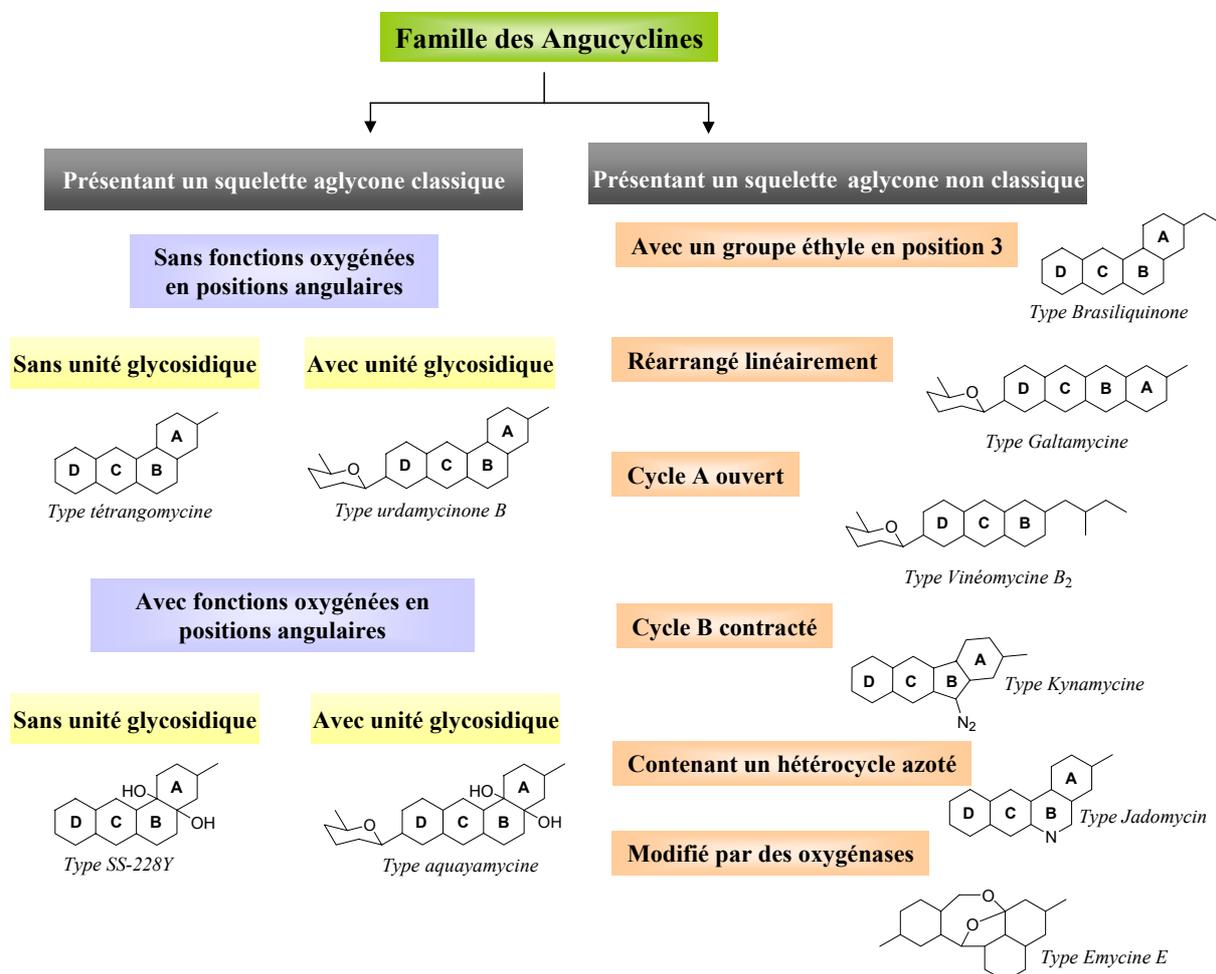


Figure 9

Parmi les Angucyclines présentant un squelette classique, des sous-familles sont établies en fonction de la présence ou non d'atomes d'oxygène à la fusion des cycles A et B (position 12a et 4b) et d'une unité C-glucosidique. Cette classification est extrêmement précieuse pour aborder l'analyse synthétique. Nous verrons ainsi par la suite, que si beaucoup d'efforts ont été dirigés vers la synthèse d' Angucyclines présentant un squelette classique sans fonctions oxygénées en positions angulaires, la synthèse de composés présentant des atomes d'oxygènes à la jonction des cycles A et B reste un véritable challenge pour les chimistes organiciens.

I.1.2 - Biosynthèse

Le concept de "synthèse biomimétique", introduit pour la première fois par Robert Robinson en 1917 dans le cadre de ses travaux sur la synthèse de la tropinone,¹⁹ tient une place particulièrement importante dans l'histoire de la synthèse totale des molécules naturelles. Mettre en place une synthèse "biomimétique", *i.e.* basée sur l'utilisation d'une méthodologie inspirée d'une voie biologique, est un concept particulièrement attrayant, qui nécessite cependant d'avoir, au préalable, une bonne connaissance du processus biologique que l'on cherche à mimer. Nous serons amenés dans la suite de ce manuscrit à décrire diverses synthèses biomimétiques d' Angucyclines, il nous semble donc incontournable de présenter ici les principales avancées ayant attiré à la biosynthèse de ces molécules.

A - Biosynthèse des polyketides aromatiques.

Les polyketides aromatiques, dont font partie les Angucyclines, constituent une classe très importante de molécules naturelles présentant des structures extrêmement variées. En dépit de cette diversité structurale, les polyketides aromatiques sont tous issus d'une voie biosynthétique commune. Ils sont synthétisés via une succession de réactions de condensation entre deux unités acétates catalysées par des complexes multienzymatiques appelés "polyketides synthases" de type II (**PKSs**).²⁰ Ces complexes multienzymatiques sont très proches, tant d'un point de vue structural que mécanistique, de ceux rencontrés dans les voies de biosynthèses des acides gras (fatty acid synthase ou FAS). Chaque **PKS** de type II contient un jeu minimal de sous-unités enzymatiques constitué de deux unités cétoacyl synthases (**KS**) et d'une protéine porteuse d'acyl (**ACP** pour acyl carrier protéine). Ce jeu, appelé miniPKS, est le minimum requis pour engendrer la biosynthèse des polyketides *in vivo*. Le complexe **KS** catalyse l'initiation de la chaîne ainsi que son élongation, l'**ACP** assure le transport des unités d'élongation de type malonyl-CoA (Schéma 1).

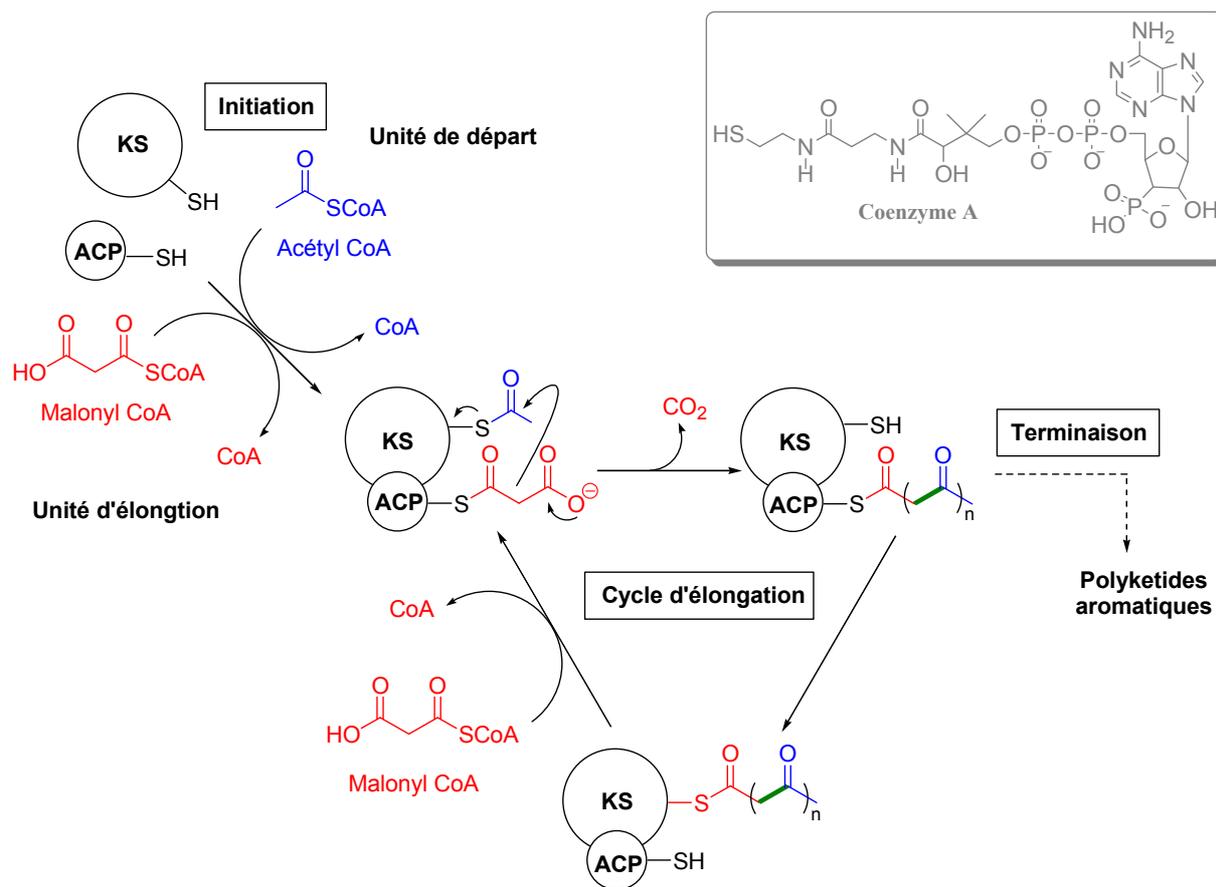


Schéma 1. La voie biosynthétique des polyketides de type II

Des sous-unités supplémentaires, telles que des cyclases, des cétoréductases et des aromatasés, appartenant elles aussi au PKS, sont à l'origine de modifications de la chaîne native permettant la formation de composés aromatiques spécifiques.

B - Construction du squelette tétracyclique des Angucyclines.

Durant ces vingt-cinq dernières années, plusieurs études sur la biosynthèse des Angucyclines ont été rapportées, aboutissant à l'établissement d'un certain nombre de constats. Deux techniques principales sont utilisées pour mettre en évidence ces voies biosynthétiques. La première est basée sur l'utilisation du marquage isotopique, la seconde a recours à l'utilisation d'organismes producteurs génétiquement modifiés.

La première étude biosynthétique concernant la famille des Angucyclines a été réalisée sur le groupe des vinéomycines par l'équipe d'Omura au début des années 80 (Schéma 2).²¹ Grâce à cette étude basée sur l'utilisation d'unités acétates marquées au carbone 13, la preuve que la totalité du squelette tétracyclique des vinéomycines est issue d'une seule chaîne decaketide a été apportée. De plus, il a été mis en évidence que cette chaîne commence au niveau du méthyle placé en position 3 et se termine au niveau du carbone C-2. L'étude montre

également que la vinéomycine B₂ (**6**) dérive de la vinéomycine A₁ (**8**), par clivage de la liaison C-12b/C-1, et pas l'inverse (Schéma 2). Ces résultats, impliquant l'existence d'un intermédiaire decaketide à l'origine de la voie biosynthétique des Angucyclines, ont par la suite été largement confirmés par plusieurs autres études.²²⁻²⁴

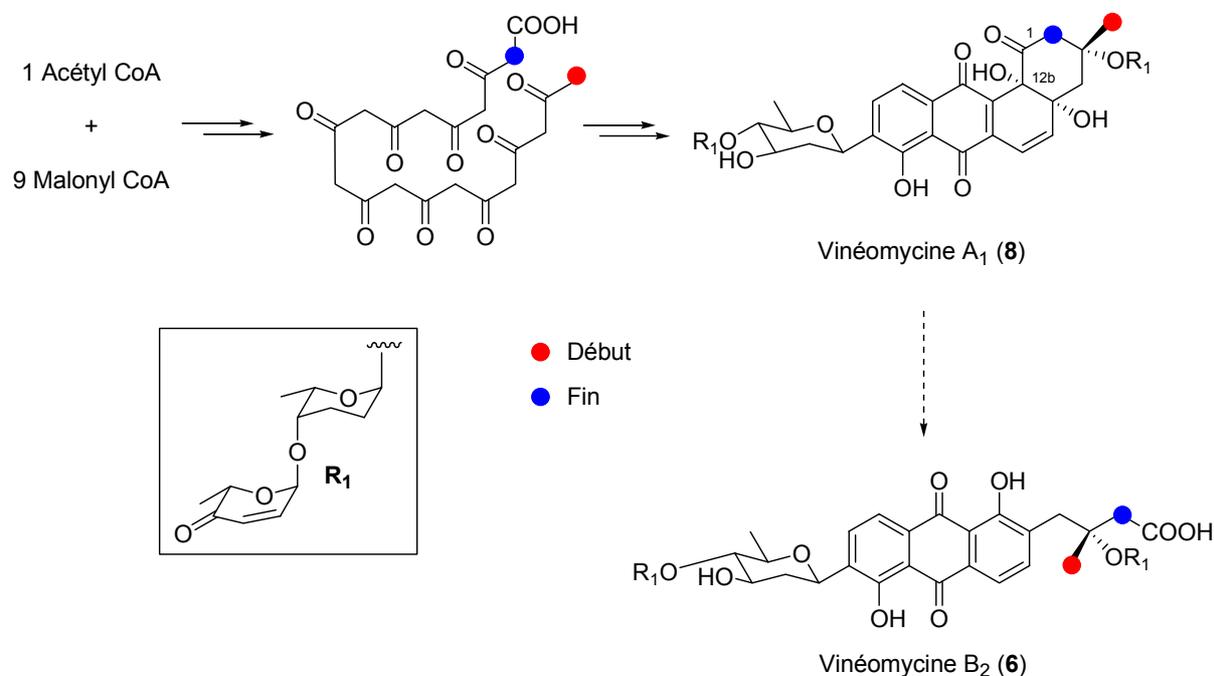


Schéma 2

Dans le cas des Angucyclines, il a également été montré que la chaîne decaketide native est construite à partir d'une unité acétyl-CoA (unité de départ) et de neuf unités malonyl-CoA (unités d'élongation) (Schéma 1). Dans le cas particulier des brasiliquinones (Figure 9), isolées en 1996,²⁵ la présence d'un groupe éthyle en position 3 laisse supposer que l'unité de départ pour ces composés est le propanoyl-CoA.

Comme nous l'avons déjà souligné lors de la présentation de la classification des Angucyclines, cette classe de composés présente des systèmes où le tétracycle originel est très conservé, comme dans le cas de la rabéomycine (**5**) et des systèmes qui, au contraire, ont subi un certain nombre de modifications telles qu'une oxygénation et une glycosilation dans le cas de l'aquayamycine (**4**), l'addition d'un cycle supplémentaire dans celui de la jadomycine B (**10**) ou encore une contraction de cycle pour les kinamycines (**11**) (Schéma 3).

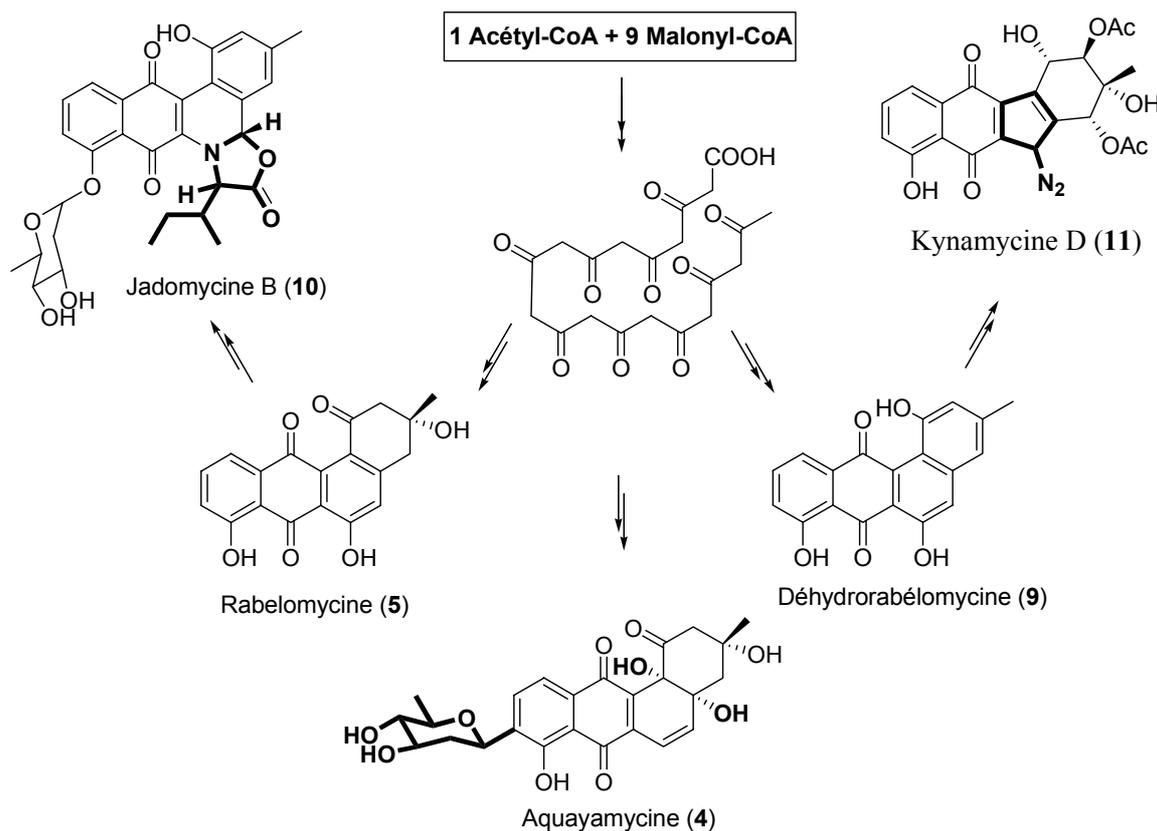


Schéma 3

Des études ont montré que la rabelomycine (5) est en fait impliquée dans la voie biosynthétique de la jadomycine B (10)²⁶ et que dans le cas de la kynamycine D (11), le premier intermédiaire isolable est la déhydrorabelomycine (9).²⁷ Ceci illustre le fait qu'il existe un certain nombre d'étapes de construction dites "post-PKS" pouvant avoir lieu sous l'action d'enzymes tels que des oxygénases, des méthyl-transférases et des glycosyl-transférases, par exemples, ou alors se produire sans assistance enzymatique.

Les études récentes sur la biosynthèse des Angucyclines visent à identifier les gènes codant pour les enzymes impliquées dans les voies biosynthétiques.²⁸ Dans tous les cas les gènes identifiés sont caractéristiques du type PKSs II, on retrouve donc les séquences codant pour les unités **KS** et **ACP** du miniPKS et d'autres pour les éléments additionnels du type cétoréductases, aromatasés et cyclases. De façon très intéressante des gènes codant pour les enzymes post-PKS ont également pu être identifiés. Une étude particulièrement complète sur le groupe des urdamycines a ainsi permis d'établir l'ensemble des dernières étapes de leur biosynthèse.²⁹ Les travaux concernant ce groupe sont résumés sur le schéma 4.

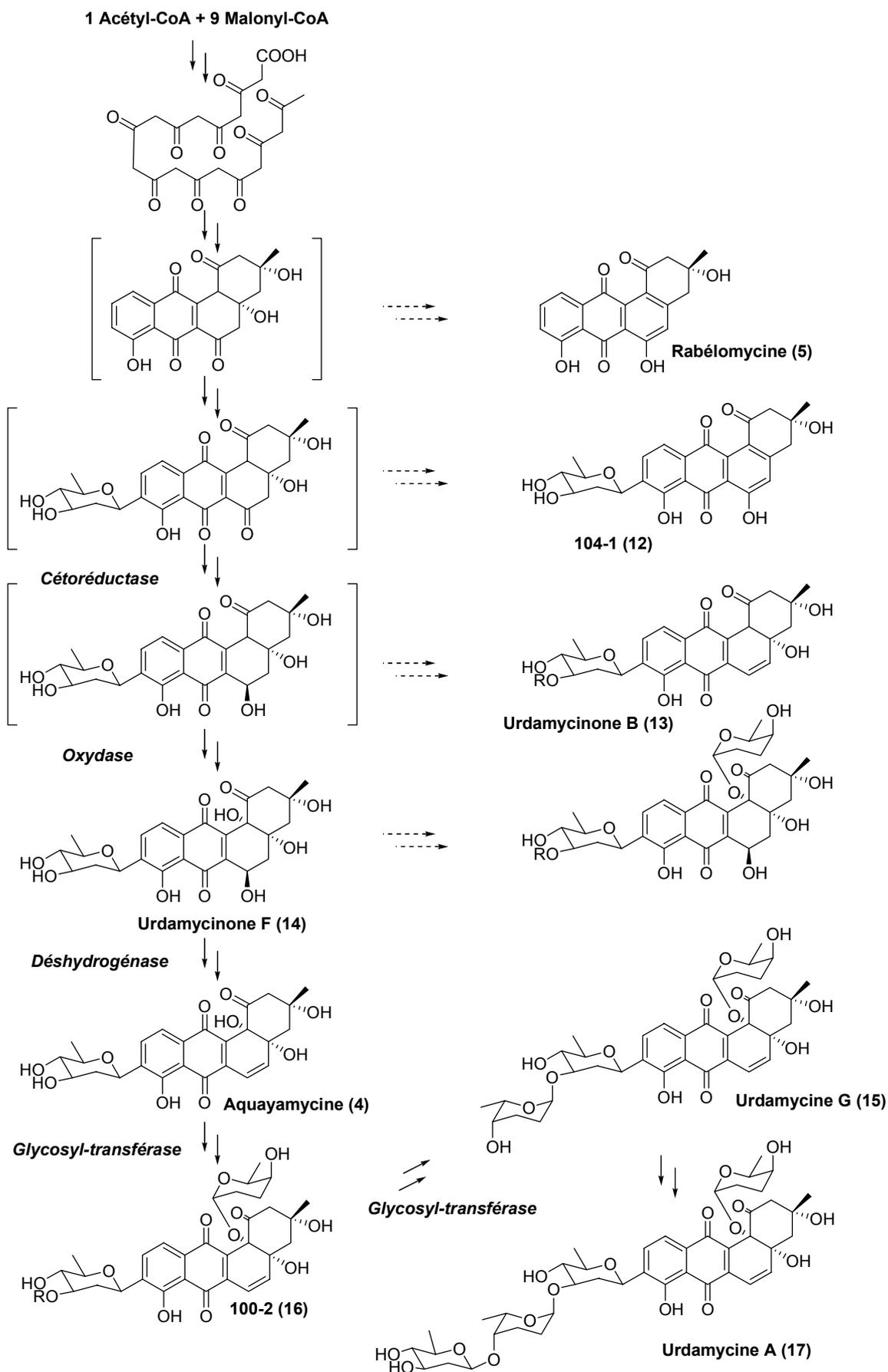


Schéma 4

C - Origine des atomes d'oxygène des Angucyclines.

Un autre point tout à fait intéressant de ces études biosynthétiques est la détermination de l'origine des atomes d'oxygène. Grâce à un certain nombre d'expériences utilisant des acétates marqués à l'oxygène 18 et des milieux de culture enrichi en $^{18}\text{O}_2$, il a pu être démontré que, d'une manière générale, tous les atomes d'oxygène attachés sur un C-1 d'une unité acétate viennent de cet acétate et que tous les autres atomes d'oxygène (ceux attachés au C-2) proviennent de l'oxygène moléculaire (Schéma 5).³⁰

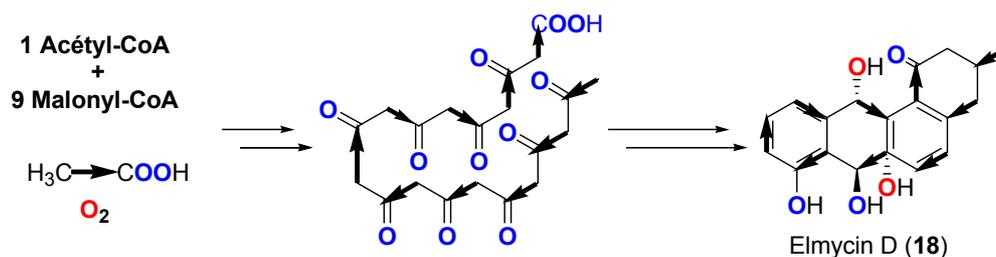


Schéma 5. Origine des atomes d'oxygène des Angucyclines

Ainsi dans les cas des Angucyclines du type aquayamycine (4) l'atome d'oxygène en position 4a provient d'un acétate tandis que l'atome d'oxygène en position 12b provient de l'oxygène moléculaire et est introduit *via* l'action d'une enzyme mono-oxygénase au cours des transformations post-PKS.

I.1.3 - Angucyclines présentant des fonctions oxygénées en positions angulaires : structure, activités biologiques, relation structure-activité.

Les Angucyclines possédant un ou deux groupements oxygénés à la jonction des cycles A et B (Figure 9) sont, de loin, celles qui présentent les activités biologiques les plus attrayantes. Puisque notre étude synthétique s'attache à cette sous-famille d'Angucyclines, nous avons choisi de nous limiter, ici, à la présentation de leurs structures et de leurs propriétés biologiques (pour une présentation des autres sous-familles se référer aux revues de Rohr¹⁶ et de Krohn¹⁷). Ces Angucyclines présentent un spectre d'activités biologiques relativement étendu incluant non seulement une activité anticancéreuse mais également une multitude d'autres activités biologiques intéressantes, telles que des activités antibactérienne et antivirale, l'inhibition d'enzymes, ou bien encore l'inhibition de l'agrégation des plaquettes sanguines. La présentation qui va suivre n'a pas pour but d'être exhaustive mais cherche

simplement à donner un aperçu de la diversité des structures rencontrées au sein de cette sous-famille et à illustrer la variété des propriétés biologiques qui leurs sont associées.

A - Angucyclines sans unité C-glycosidique

La sous-famille des Angucyclines n'arborant pas d'unité C-glycosidique est constituée par quatre types structuraux principaux : SS-228Y, SF-2315, Azicemicine et WP 3688-3 (Figure 10).

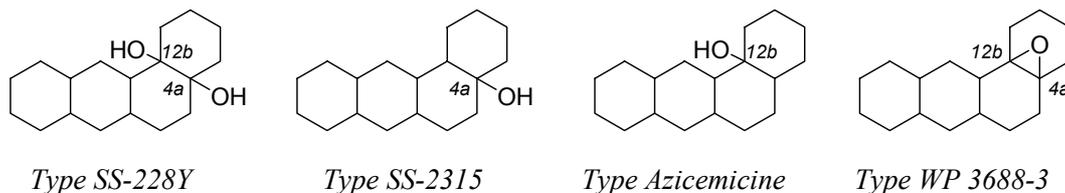


Figure 10

Isolée en 1975 dans le cadre d'un programme de criblage visant à découvrir de nouveaux antibiotiques produits par des micro-organismes marins, la SS-228Y (**19**) est le premier membre de cette sous-famille à avoir été rapporté dans la littérature (Figure 11).^{31,32}

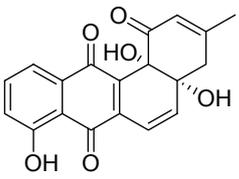
 <p>SS-228 Y (19)</p>	<p><u>Organisme producteur</u> : <i>Chainia</i> sp.</p> <p>Activité antibactérienne : activité contre des bactéries Gram-positives <i>Mycrococcus flavus</i> FDA 16 : CMI^a < 0,78 µg/mL</p> <p>Activité antitumorale : <i>in vivo</i>, prolongation de la durée de vie de souris porteuses d'une tumeur d'ascites d'Ehrlich.</p> <p>Inhibition d'enzyme : Dopamine β-hydrolase : 0,1 µg/L, 65,2 %</p> <p>Toxicité aiguë <i>in vivo</i> : LD₅₀ (chez la souris) = 1,56 à 6,25 mg/kg</p> <p style="text-align: right; font-size: small;">^a Concentration minimale d'inhibition</p>
---	--

Figure 11

L'analogue 2,3-dihydrogéné de la SS-228Y (**19**), l'ochracénomycine A(**20**), isolé vingt ans plus tard, possède des propriétés antibactériennes tout à fait intéressantes (Figure 12).³³

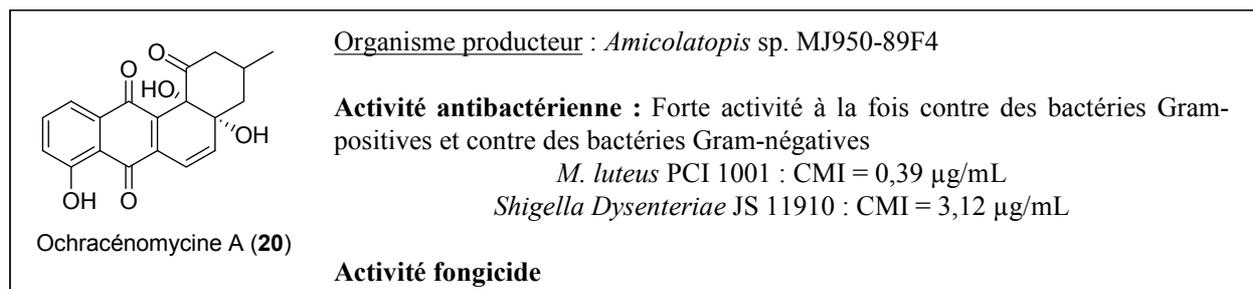


Figure 12. L'ochracénomycine A

Le groupe des sakyomicines (sakyomicine A (21), Figure 13) est un autre exemple important de ce sous-groupe d'Angucyclines.³⁴⁻³⁶ Notons que les fonctions hydroxyles des sakyomicines sont, de façon originale, orientées en β alors que dans la plupart des autres cas elles sont orientées en α .

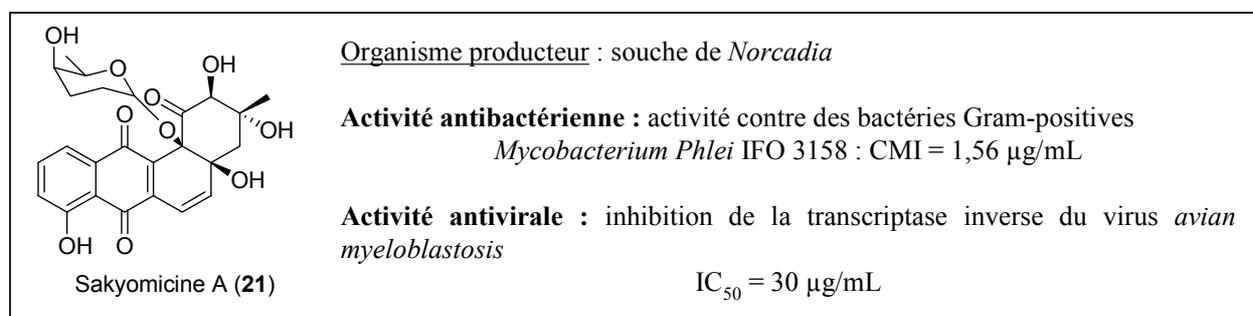


Figure 13. La sakyomicine A

Le PD116198 (22), qui a été isolé en 1991, est l'énantiomère de la sakyomicine B (Figure 14).³⁷

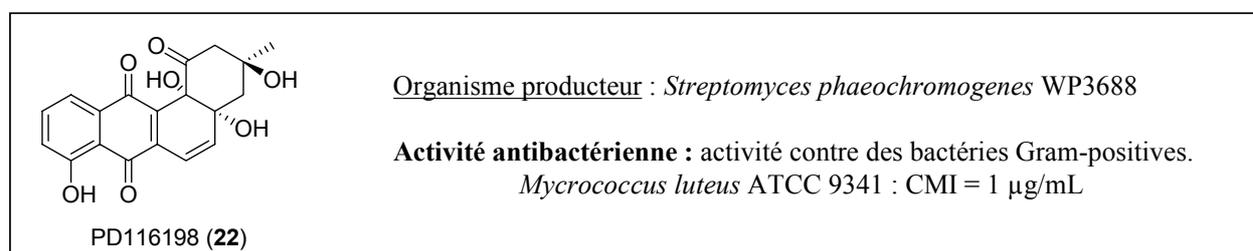


Figure 14. Le PD116198

Les SF-2315 A (23) et B (24) ne présentent, quant à elles, qu'un seul groupement hydroxyle positionné sur le carbone 4a et pas d'insaturation en position 5-6 (Figure 15).^{38,39}

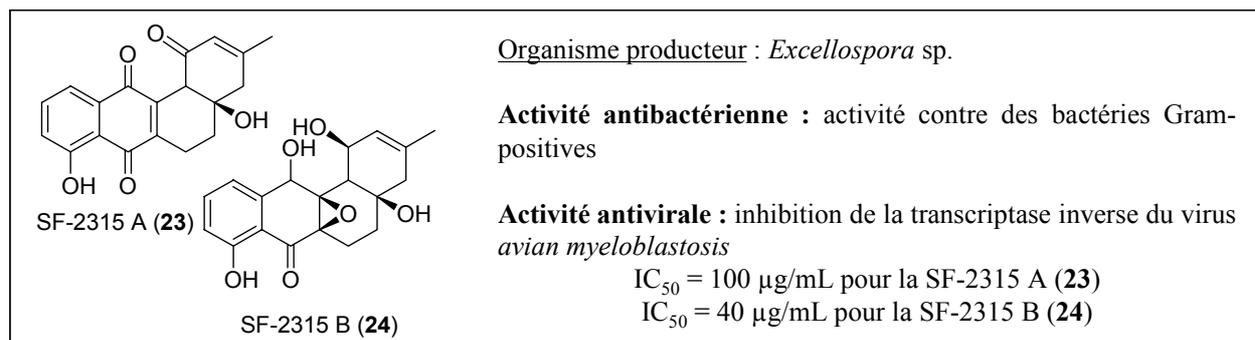


Figure 15. Les SF-2315

Les azicemicines A (**25**) et B (**26**) constituent un second exemple d'Angucyclines ne présentant qu'une seule fonction oxygénée en position angulaire, mais cette fois-ci en position 12b (Figure 16).^{40,41} Leur structure, tout à fait particulière, ouvre sur de nombreuses questions d'ordre biosynthétique.

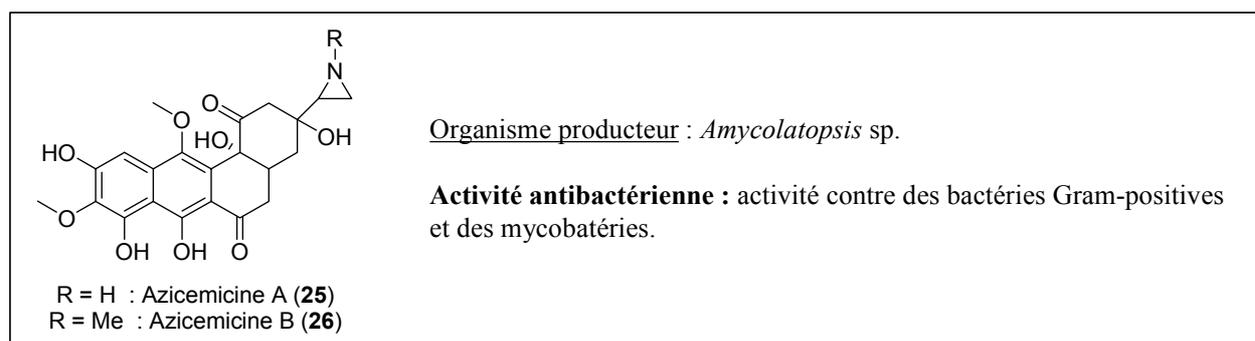


Figure 16. Les Azicemicines

Très récemment la gephyromycine (**27**), qui présente une structure assez originale, a été isolée (Figure 17).⁴² Il s'agit, époxydes mis à part, du premier exemple d'angucyclinones possédant un pont éther intramolécule dans sa structure. Les activités biologiques rapportées pour la gephyromycine (**27**) sont tout aussi originales que sa structure. En effet, la concentration en Ca²⁺ de cellules neuronales augmente de façon tout à fait significative en présence de gephyromycine suggérant que la gephyromycine (**27**) pourrait être un agoniste du glutamate.

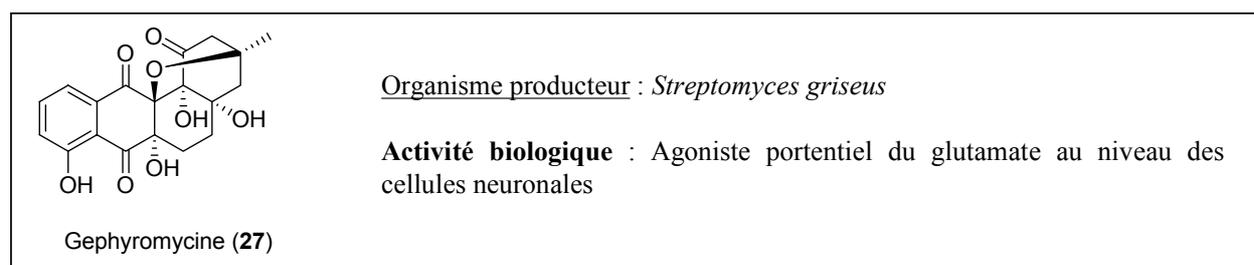


Figure 17. La gephyromycine

B - Angucyclines avec une unité C-glycosidique

L'aquayamycine (4) a fait l'objet de nombreuses études en raison, notamment, du large spectre d'activités biologiques exhibées par cette Angucycline et par ces dérivés glycosylés (Figure 18 et 19).^{12-14,43,44}

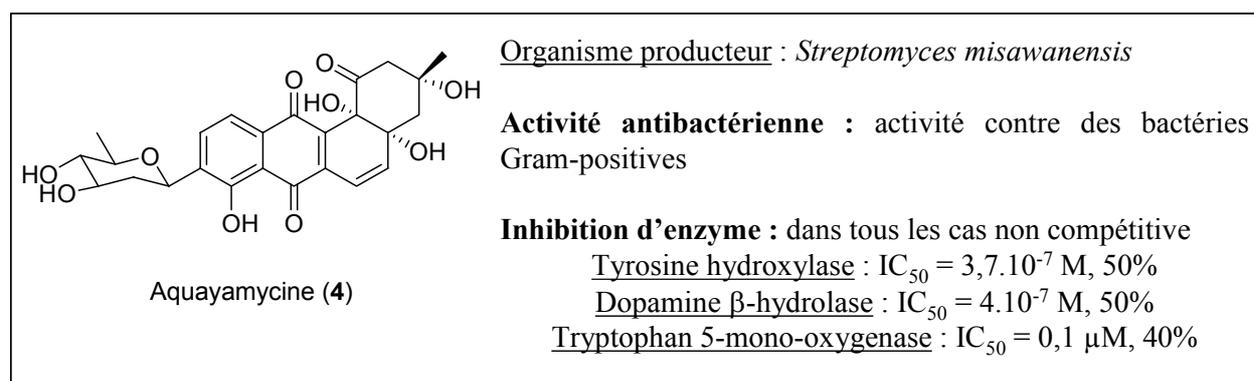


Figure 18. L'aquayamycine

De nombreux composés, possédant le squelette aglycone de l'aquayamycine (4), ont été décrits dans la littérature. Ces structures varient essentiellement au niveau des unités *O*-glycosidiques rattachées en position C-3, C-4', C-5' ou C12b (aggrécitine (28),⁴⁵ gryncomycine (29),⁴⁶ saquayamycines (30-31),⁴⁷⁻⁵⁰ kerriamycines (32-34),⁵¹ vinéomycine A₁ (8), PI-080 (35),⁵² Figure 18).

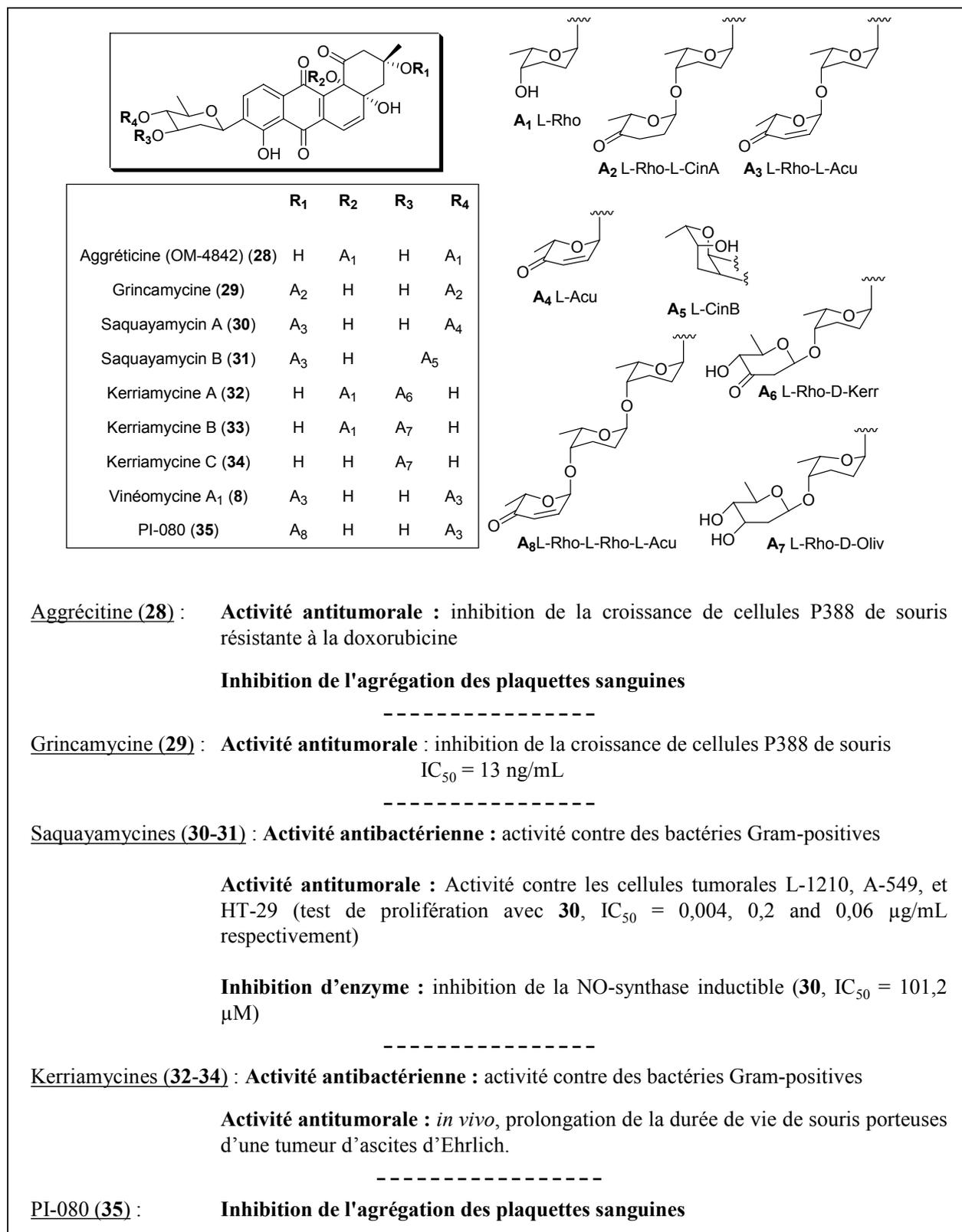
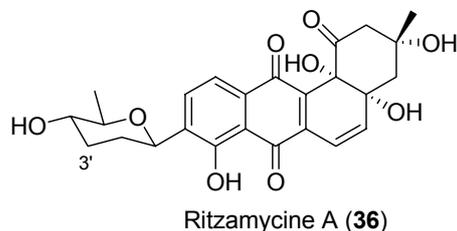
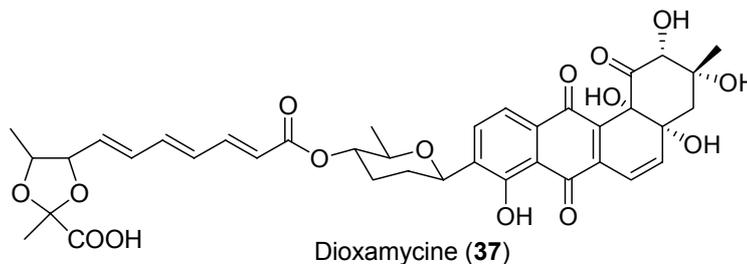


Figure 19. Dérivés O-glycosylés de l'aquayamycine (4)

La ritzamycine A (**36**) ne diffère de l'aquayamycine (**4**) que par l'absence du groupement hydroxyle en position 3'. Deux dérivés glycosides de la ritzamycine font l'objet d'un dépôt de brevet.⁵³



La dioxamycine (**37**) est un exemple de 4'-O-acylangucyclinone (Figure 20).⁵⁴ Des composés assez similaires à la dioxamycine ont également fait l'objet d'un dépôt de brevet.¹⁷



Organisme producteur : *Streptomyces xantholiticus*

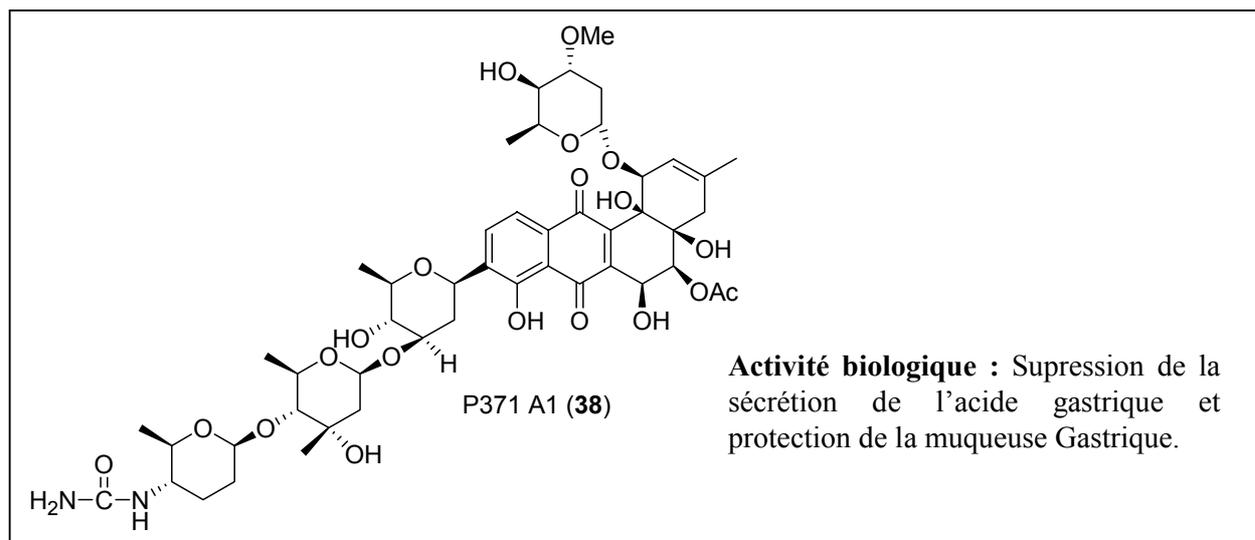
Activité antibactérienne : activité contre des bactéries Gram-positives

Activité antitumorale : Activité contre les cellules tumorales L-1210, P388, et LX-1 et SC-6 (IC₅₀ = 2,7; 1,4; 2,0; 2,5 µg/mL respectivement)

Toxicité aigüe *in vivo* : LD₅₀ (chez la souris) = 12,5 à 25,0 mg/kg

Figure 20. La Dioxamycine

Dans le cadre d'une programme de criblage visant à découvrir de nouveaux anti-ulcéreux issus d'*Actinomycètes*, le composé P371 A₁ (**38**) a été isolé par l'équipe de Takeushi en 1998.⁵⁵ La configuration absolue de ce composé a été établie en 2000.⁵⁶

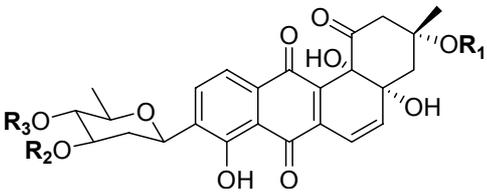
Figure 21. Le P371 A₁

C - Relation structure-activité

Bien que très précieuses pour le développement de nouvelles substances actives, et particulièrement pour la conception d'analogues efficaces, très peu d'études sur la relation structure-activité concernant les Angucyclines ont été menées. La diversité des tests biologiques employés et le manque de procédure systématique, permettant d'effectuer la modification de la structure des Angucyclines, rendent cette tâche particulièrement ardue.

a. Inhibition de l'agrégation des plaquettes sanguines.

L'étude menée sur la série des PI-080 semble indiquer que la partie glycosidique de la molécule joue un rôle dans l'inhibition de l'agrégation des plaquettes sanguines (Tableau 1).⁵²



IC₅₀ (µg/mL) *in vitro*

	R ₁	R ₂	R ₃	ADP	Collagène	Acide arachidonique
PI-080	A ₈	H	A ₃	12,5	1,56	6,25
PI-085	A ₈		A ₅	3,13	3,13	3,13
PI-087	A ₈	H	A ₄	3,13	3,13	3,13

Tableau 1. Activités d'inhibition des PI-080, PI-085 et PI-087 contre l'agrégation des plaquettes sanguines de lapin induite par l'ADP, le collagène et l'acide arachidonique

b. Activité antitumorale

L'équipe de Zeeck a réalisé deux études (l'une sur le groupe des urdamycines, l'autre sur celui des saquayamycines), qui à l'inverse tendent à minimiser le rôle de la partie glucidique, dans l'activité anticancéreuse, au profit de celui du squelette aglycone. D'un côté des dérivés de l'urdamycine A (**17**) ont été préparés par méthanolyse, *O*-acylation, hydrogénation et traitement au diazométhane.⁵⁷ De l'autre, des modifications régio- et diastéreo-sélectives de la partie *L*-aculose des saquayamycines A (**30**) et B (**31**) ont été réalisées par addition nucléophile de différents alcools.⁴⁸ L'ensemble de ces molécules possédant le même squelette aglycone, les résultats de ces différentes études peuvent être combinés et deux constats majeurs peuvent ainsi être établis :

- Le nombre et les modifications des unités glycosides ne semblent pas avoir réellement d'influence sur l'activité anticancéreuse. Cette idée est confortée par le fait que la SS-228Y (**19**), qui ne possède aucun élément glucidique, présente quand même une activité antitumorale (Figure 11).

- La perte de la double liaison en position 5-6 entraîne une diminution brutale de l'activité biologique. Cet effet peut-être expliqué par un changement de conformation des cycles A et B ou par une perte de réactivité vis-à-vis des espèces nucléophiles susceptibles de s'additionner sur cette double liaison en position 5. De la même façon il a été constaté que les composés SF-2315 A (**23**) et B (**24**), qui ne présentent pas cette insaturation sur le cycle B, n'ont aucune activité contre les cellules tumorales P388 chez la souris.

En résumé l'activité cytotoxique semble très fortement liée à la partie aglycone des Angucyclines. Les sucres présents sur le squelette jouent très certainement un rôle au niveau du passage des membranes biologiques, de la solubilité et de la reconnaissance moléculaire au sein des systèmes biologiques.

Le mécanisme d'action des Angucyclines n'a pas encore été clairement établi. Cependant des réactions d'alkylations et de liaisons aux bases de l'ADN, telles que des additions de nucléophiles (thiols en C-5) ou d'électrophiles (α -céto acide en C-11), pourraient être impliquées. Les composés quinoniques sont connus pour leur capacité à agir *via* un mécanisme d'alkylation bioréductrice. En particulier, ce type de mécanisme d'action a déjà été évoqué dans le cas des anthracyclines.⁵⁸ Le même type d'hypothèse dans le cas des angucyclines pourrait être raisonnablement envisagée (Schéma 6).

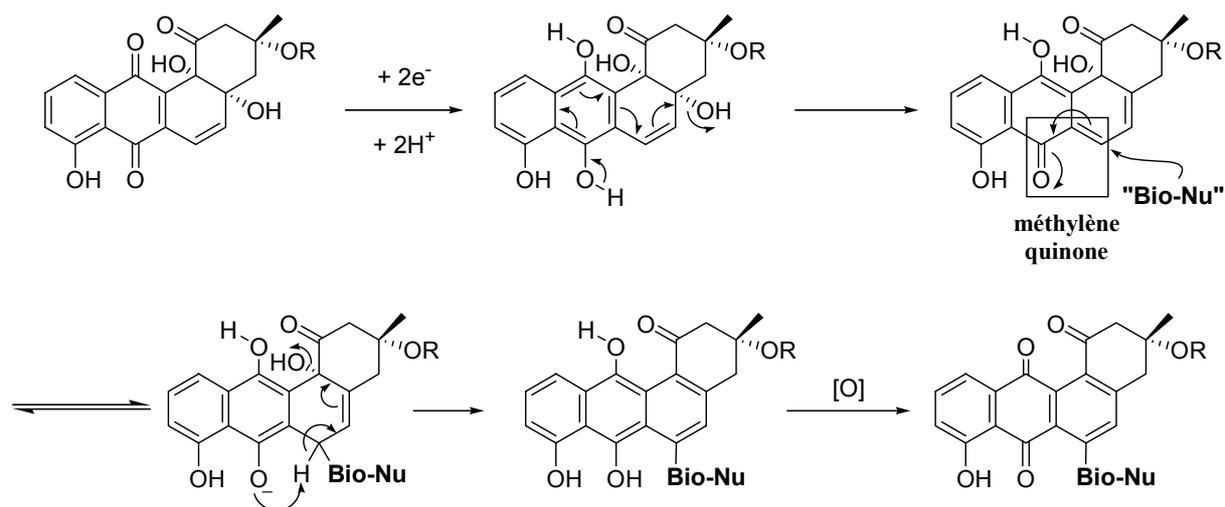
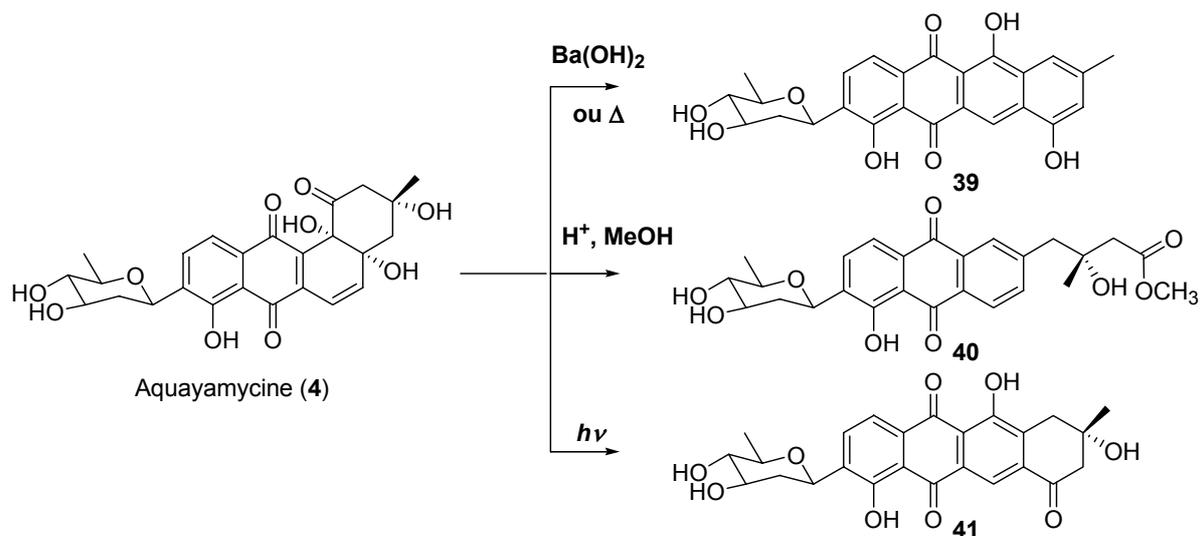


Schéma 6. Mécanisme hypothétique d'alkylation bioréductrice

D - Réarrangements

L'aquayamycine (**4**) est particulièrement sensible aux réactions de réarrangement (Schéma 7). Sezaki décrit que lorsque l'aquayamycine (**4**) est traitée avec une base forte (e.g., Ba(OH)₂) ou est chauffée (220 °C), elle se réarrange pour donner le composé tétracyclique linéaire **39**.¹⁴ Le traitement acide dans le méthanol fournit un système tricyclique portant une chaîne latérale ouverte (**40**) et l'irradiation de **4** par la lumière engendre la formation du dérivé (**41**). Des réarrangements similaires ont été observés dans le cas de la SS-228Y (**19**), qui sous irradiation conduit à la formation de la SS-228R (**42**) et dans celui de l'urdamycine B (**43**), qui lors d'un traitement acide conduit au dérivé linéaire **44** (Schéma 8).

Schéma 7. Réarrangements de l'aquayamycine (**4**)

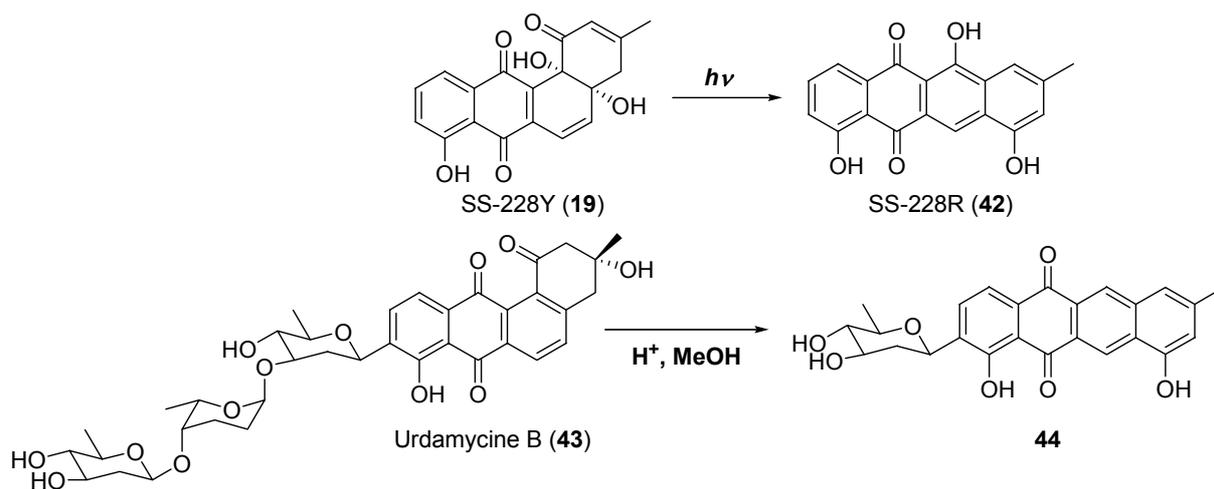


Schéma 8

Ces différents réarrangements susceptibles d'être subis par les Angucyclines sont bien évidemment des informations importantes à prendre en compte lors de l'élaboration de stratégies de synthèse visant l'obtention de ces composés.

I.2 - Étude synthétique

La première synthèse d'Angucycline décrite dans la littérature est celle du tétrangulol (**2**), réalisée par Brown et Thomson en 1976.⁵⁹ Les cycles A et B de **2** sont construits en appliquant des méthodes d'arylalkylation et de cyclisation au dérivé 1,4-naphtoquinone **45**. La décarboxylation oxydante de l'acide β -phénylpropionique **46** avec un système ions argent/persulfate produit des radicaux alkyles,⁶⁰ qui s'additionnent sur la quinone **45** pour fournir l'intermédiaire **47** (Schéma 9).

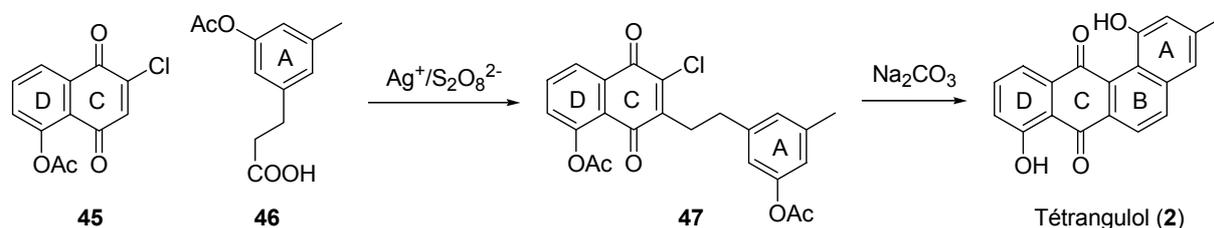


Schéma 9

Depuis cette synthèse, de nombreuses stratégies différentes ont été appliquées à la construction du système tétracyclique angulaire des Angucyclines. Jusqu'à présent, la grande majorité d'entre elles se rapportent aux Angucyclines présentant un cycle B aromatique. Deux

revues, celle de Krohn et Rohr pour les synthèses antérieures à 1996,¹⁷ et celles de Carreño et Urbano parue cette année,⁶¹ offrent une très bonne vision des recherches entreprises dans le cadre de la synthèse totale d'Angucyclines. La littérature dans ce domaine est très abondante et nous nous proposons, ici, d'explorer quelques unes des avancées majeures de cette chimie. Pour plus de détails, il convient de se reporter aux deux revues citées ci-dessus, ainsi qu'aux références situées à la fin de ce mémoire.

I.2.1 - Synthèse d'Angucyclines possédant un cycle B aromatique

A - Formation du squelette tétracyclique

Lors de l'élaboration d'une stratégie de synthèse visant à construire le tétracycle carboné des Angucyclines deux points cruciaux sont à prendre en considération : le contrôle de la régiochimie et celui de la stéréochimie. Nous avons choisi d'illustrer ici, au travers d'exemples choisis dans la littérature, quelques unes des approches qui ont été proposées dans le but de répondre à ces deux exigences.

a. Réactions de Diels-Alder

La réaction de Diels-Alder, qui est l'une des réactions les plus efficaces pour construire des systèmes condensés de cycles à six chaînons, est l'une des approches qui a été le plus exploitée pour construire le squelette des Angucyclines. Ce type de cycloaddition [4+2] offre la possibilité, en version asymétrique, de créer quatre centres chiraux contigus en une seule étape. Dans la plupart des cas, la source d'asymétrie est directement incorporée au niveau du diène ou du diénophile mais, comme nous le verrons, elle peut également provenir d'un catalyseur asymétrique externe.⁶² Trois stratégies, consistant à construire, respectivement, le cycle B, C ou D du tétracycle, ont été envisagées (Figure 23).

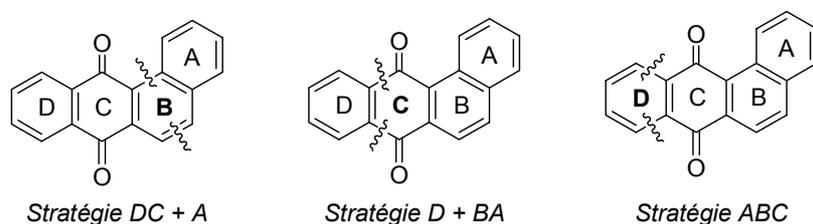


Figure 22

i. Formation du cycle B : stratégie DC + A

Ce type d'approche convergente implique la formation du cycle B, à partir d'un **diène** porteur du **cycle A** et d'un **diénophile** porteur du **bicycle** quinonique **CD**.

α . Utilisation de la juglone comme diénophile

La première synthèse utilisant cette stratégie a été rapportée par Guingant en 1987.⁶³ Elle décrit la construction régiosélective du squelette tétracyclique de la (\pm)-ochromycinone (**3**), *via* une réaction de Diels-Alder catalysée par le triacétate de bore, entre la juglone (**48**) et le diène **49** (Schéma 10). Le contrôle de la régiochimie de cette réaction est garanti par la présence du groupement méthoxy sur le diène **49** et par la fonction hydroxy en position 5 sur la juglone (**48**). En effet, ce phénol réagit avec le catalyseur, favorisant ainsi l'association de celui-ci avec le groupe carbonyle positionné en C-4, ce qui entraîne alors la polarisation de la double liaison. L'intermédiaire **50**, ainsi formé, est instable et évolue spontanément vers la (\pm)-ochromycinone (**3**), par élimination de méthanol et aromatisation du cycle B.

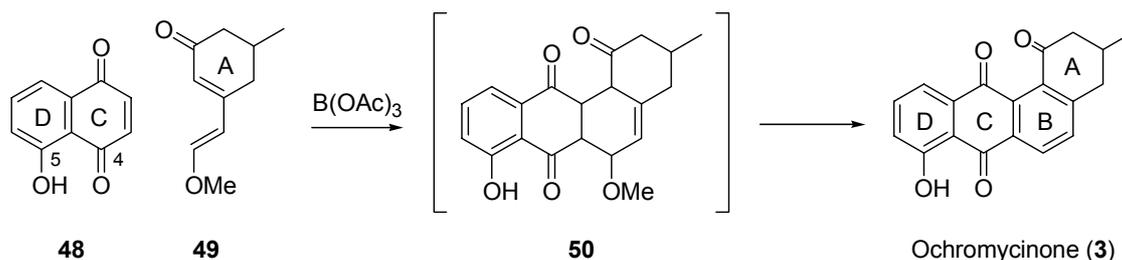


Schéma 10

Ces travaux sont à la base d'un grand nombre de synthèses d'Angucyclines.⁶⁴⁻⁶⁷ Un exemple récent de l'application de cette stratégie est la synthèse de la (\pm)-6-déoxybrasiliquinone B (**55**), analogue de l'ochromycinone (**3**) possédant un groupement éthyle en position 3, menée à bien par Krohn en 2000 (Schéma 11).⁶⁸ La réaction de Diels-Alder, catalysée par le triacétate de bore, entre le diène **51** et la juglone (**48**) conduit à la formation de l'intermédiaire **52**. Cette oléfine **52** est convertie sélectivement, par traitement au diméthyldioxirane, en cis-époxyde **53**. La (\pm)-6-déoxybrasiliquinone B (**55**) est finalement obtenue après aromatisation du cycle B, déprotection de l'alcool en C-1 et photooxydation de l'alcool benzylique ainsi libéré. Comme nous le verrons un peu plus tard, cette procédure d'oxydation douce, permettant d'installer la fonction cétone en position C-1, décrite par Krohn en 1993,⁶⁹ est devenue un "grand classique" de la synthèse des Angucyclines.

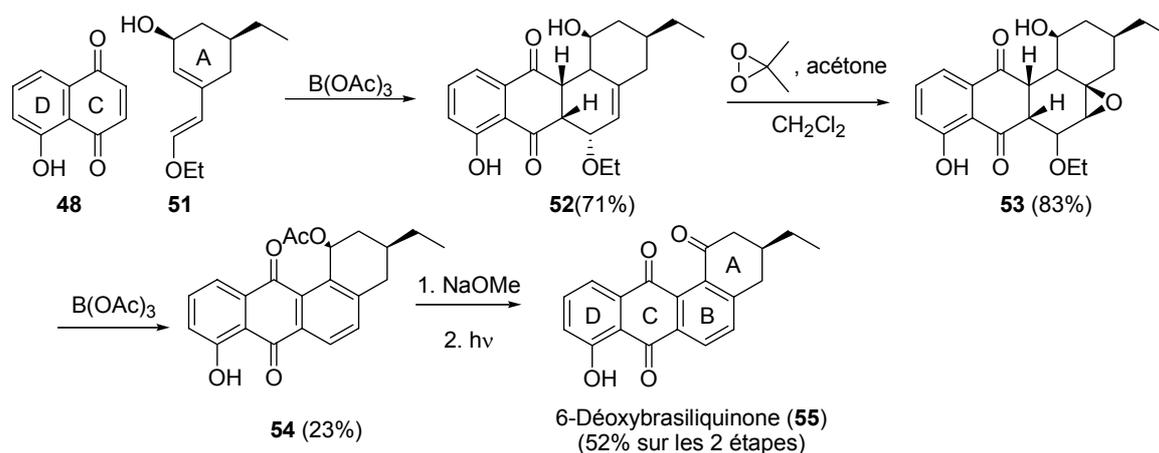


Schéma 11

Plus récemment, la mise en place de stratégies permettant de contrôler efficacement la stéréochimie des centres asymétriques formés, a suscité l'intérêt d'un certain nombre de chimistes organiciens. Larsen, notamment, en se basant sur ce type d'approche, a rapporté les synthèses asymétriques de la (+)-emycine A (**60**) et de la (+)-ochromycinone (**3**).^{65,70} L'étape clé de ces deux synthèses énantiosélectives est la résolution cinétique du diène racémique **56**, concomitante de la réaction de Diels-Alder, effectuée grâce à l'utilisation d'un ester boronique chiral, dérivé du (*S*)-3,3'-diphényl-1,1'-binaphtalène-2,2'-diol (**57**). La réaction entre la juglone (**48**) et le diène **56** conduit ainsi, en présence de cet acide de Lewis chiral formé *in situ*, au cycloadduit **59** (Schéma 12). En 2003, Larsen a utilisé une approche identique, utilisant ce même complexe chiral **58**, pour réaliser la synthèse du (-)-tétranguol (**2**).⁷¹

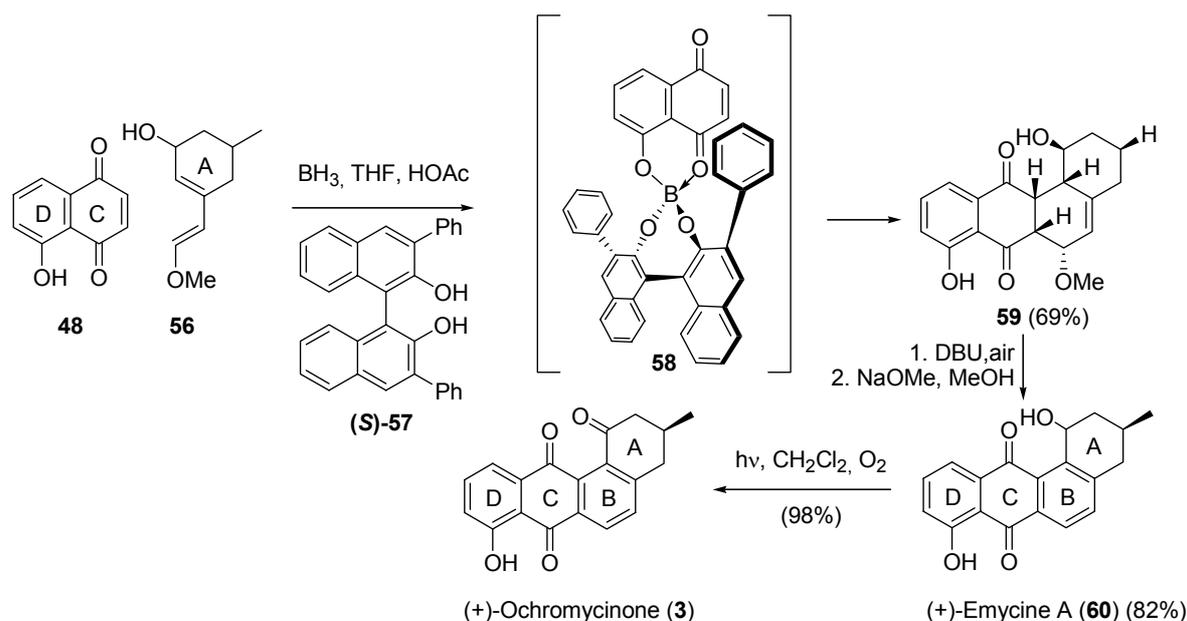


Schéma 12

β. Utilisation de dérivés de la bromo-juglone comme diénophiles

Dans les différentes synthèses que nous venons de présenter, la présence d'un substituant sur le carbone terminal du diène est nécessaire (i) pour assurer le contrôle de la régiochimie lors de l'étape de cycloaddition avec la juglone (**48**) et (ii) pour faciliter la réaromatisation du cycle B ainsi formé. En utilisant une bromo-naphtoquinone comme diénophile, il est également possible d'orienter la régiochimie de la réaction de Diels-Alder. La synthèse asymétrique de l'urdamycinone B (**13**) et du dérivé 104-2 (**67**), réalisée par Sulikowski,⁷² met en jeu le diène **62** ne portant pas de substituant sur son carbone oléfinique terminal et la C-6-glycosidyl-2-bromo-acétyljuglone (**61**) comme diénophile (Schéma 13). La présence de l'atome de brome sur la double liaison du diénophile dirige la régiochimie de la cycloaddition et le cycloadduit **63** est isolé avec un rendement de 72%. La dihydroxylation de **63**, la protection du diol ainsi formé sous forme d'acétonide, l'élimination d'HBr sur gel de silice et enfin l'oxydation de l'alcool en C-1 par le réactif de Dess-Martin (DMP), conduisent à la formation de l'intermédiaire **64**. Le traitement de **64** avec un équivalent d'oxyde de *N*-méthyl-morpholine (NMO) donne les anthraquinones **65** (27%) et **66** (72%). Il s'est avéré que le traitement de **63** avec le DMP fournit directement **65**, avec un rendement de 88%. Finalement, après une ultime étape de déprotection, cette synthèse convergente a permis d'obtenir l'urdamycinone B (**13**) en 18 étapes avec un rendement global de 6,7% et le composé 104-2 (**67**) en 22 étapes avec un rendement de 5,6%.

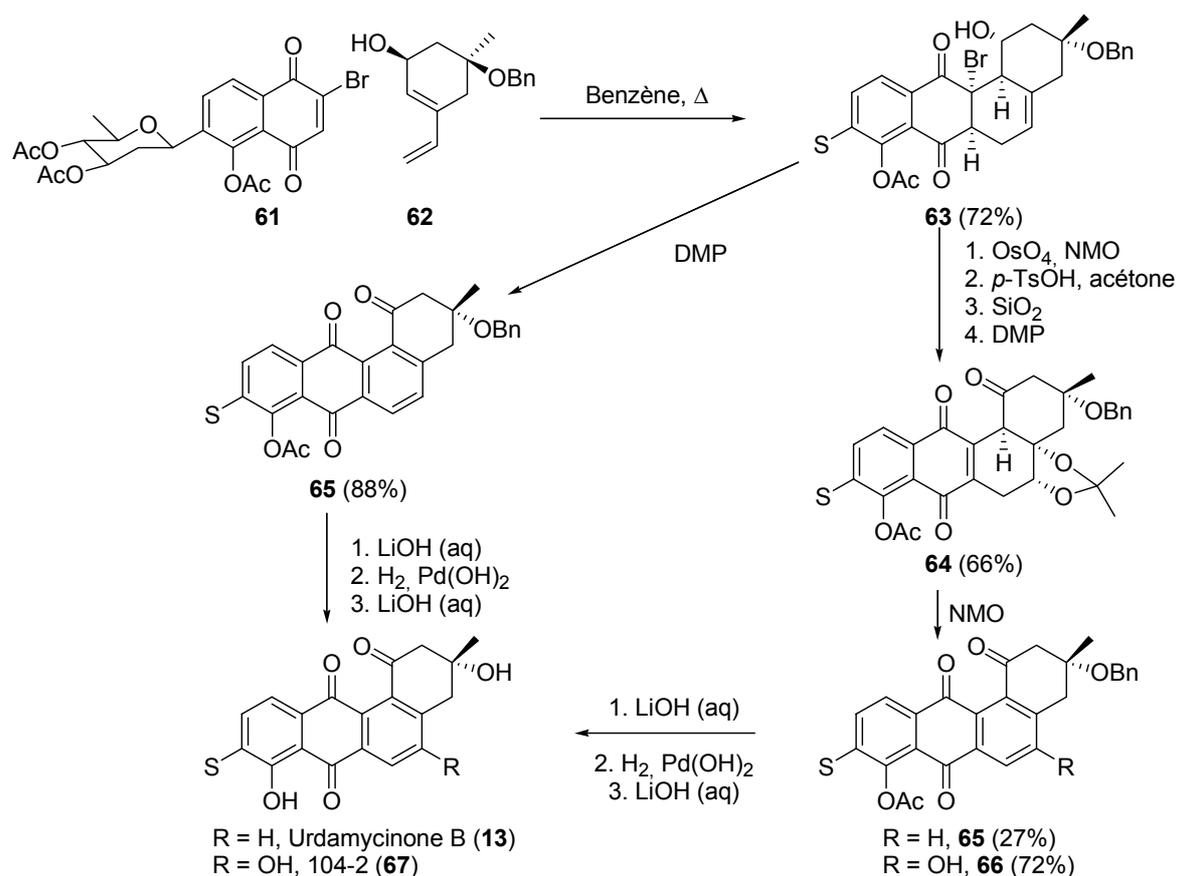
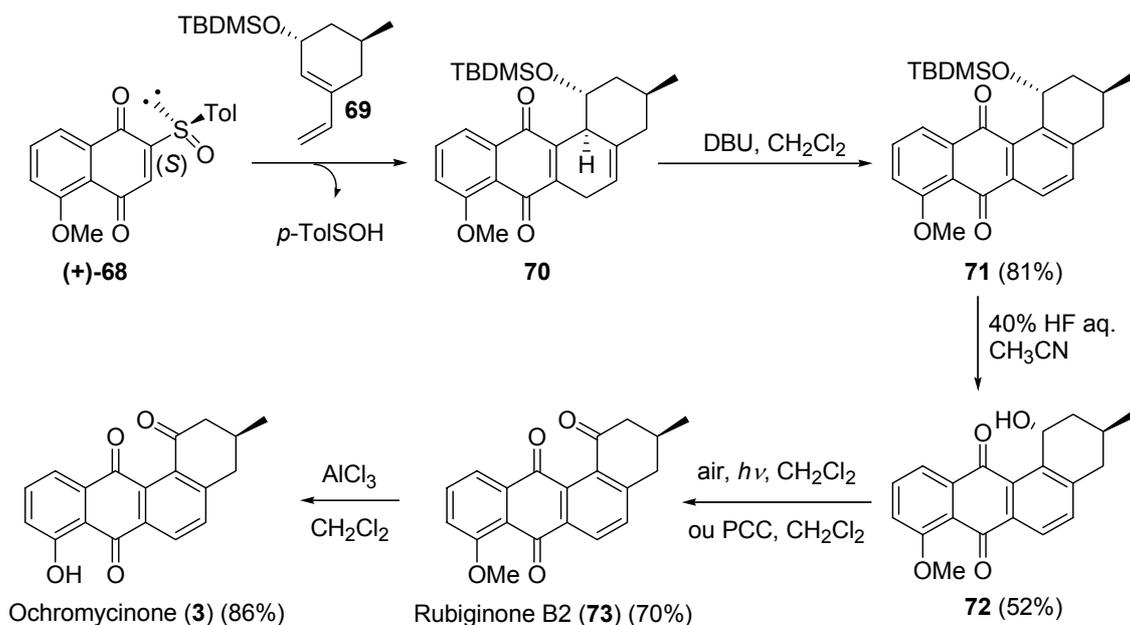


Schéma 13

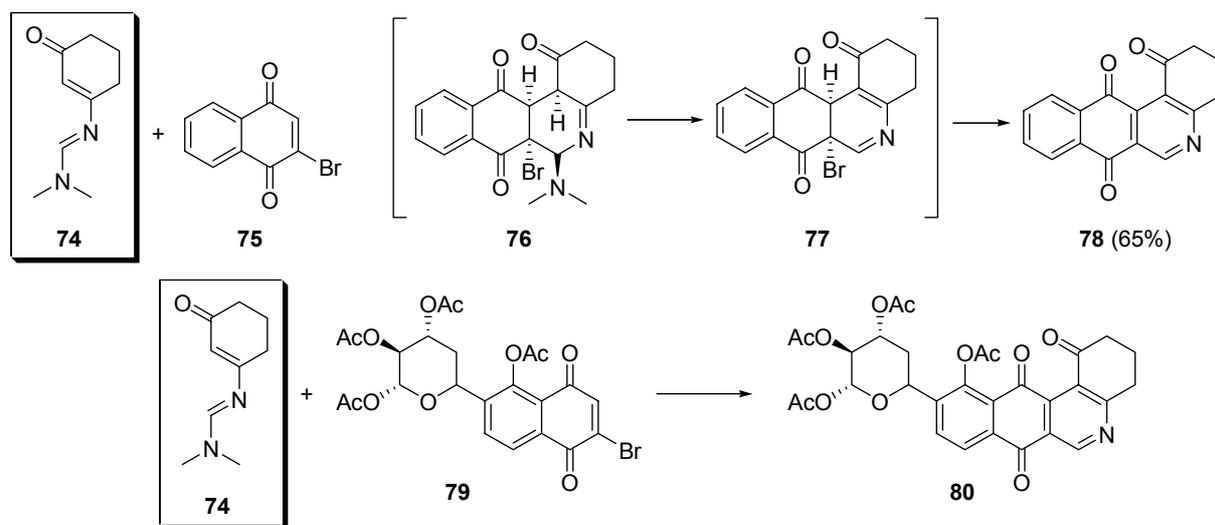
γ . Utilisation de la 2-(*p*-tolylsulfinyl)-1,4-naphtoquinone comme diénophile

Carreño rapporte la mise en place de stratégies "DC + A" énantiosélectives utilisant la 2-(*p*-tolylsulfinyl)-1,4-naphtoquinone (**68**), énantiomériquement pur, comme diénophile. Cette équipe avait montré, au préalable, que ce groupement sulfinyle, situé ainsi sur le diénophile, était capable de contrôler la régiosélectivité de la cycloaddition et s'éliminait par la suite de façon spontanée.⁷³ Grâce à cette approche Carreño, a réalisé, entre autre, la synthèse de la (+)-rubiginone B₂ (**73**) et de la (+)-ochromycinone (**3**) (Schéma 14).⁷⁴



δ. Hétéro Diels-Alder

Récemment Collet s'est intéressé à la synthèse d'analogues d'angucyclinones azotés en position 5.⁷⁵ Dans ce but, une stratégie "DC + A" basée sur l'utilisation de 2-azadiènes au cours de la réaction de Diels-Alder a été utilisée (Schéma 15). La présence d'un substituant accepteur sur la double liaison de la naphthoquinone de départ est indispensable pour que la réaction ait lieu. La régiosélectivité de la réaction est contrôlée par la présence de ce groupement, en l'occurrence un atome de brome dans ce cas précis.



ii. Formation du cycle C. Stratégie D + BA

Cette stratégie requiert l'utilisation d'un **diénophile** porteur du **cycle D** et d'un **diène** porteur des **cycles A et B**. En utilisant une réaction de cycloaddition entre un benzyne et un furane, Suzuki a exploré l'utilisation de ce type d'approche dans la synthèse de l'antibiotique C-104 (**90**).⁷⁶ Le benzyne **84**, généré *in situ* à partir de **83**, réagit avec le furane tricyclique **82** et conduit majoritairement au cycloadduit **85** (Schéma 16).

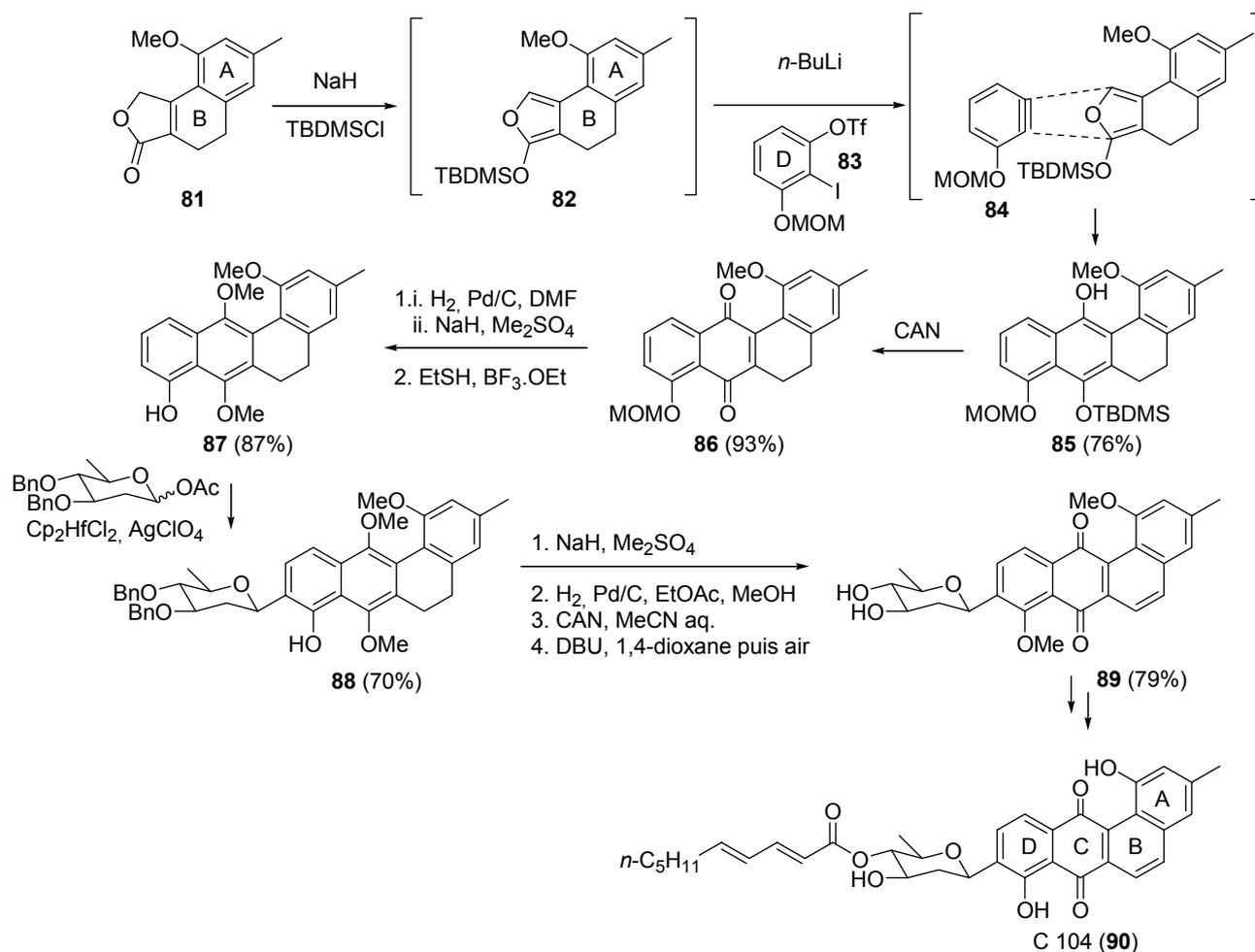
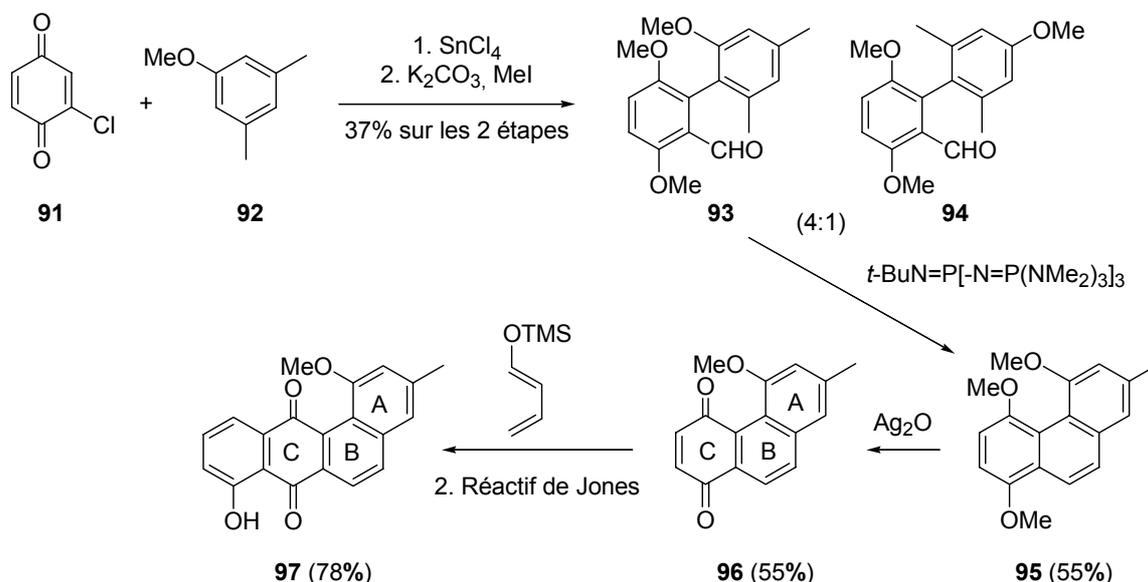


Schéma 16

iii. Formation du cycle D

Cette stratégie consiste à utiliser un **diénophile** portant le tricycle **ABC**. Cette approche est illustrée par la synthèse du tétrangulol (**2**) proposée par Kraus en 2001 (Schéma 17).⁷⁷ La réaction de la 2-formyl-*p*-benzoquinone (**91**) avec la 3,5-diméthylanisole (**92**) en présence de chlorure d'étain, suivie d'une méthylation réductrice, conduit à un mélange 4:1 de

93 et **94**. L'isomère majoritaire **93** est cyclisé en présence d'une base, conduisant ainsi à la formation de **95**, dont la déméthylation oxydante fournit l'intermédiaire **96**. La réaction de Diels-Alder de **96** avec le 1-triméthyl-1,3-butadiène donne, après traitement avec le réactif de Jones, le composé **97**, qui après déméthylation permet d'atteindre le tétrangulol (**2**).



Sch\u00e9ma 17

b. R\u00e9action de Friedel-Crafts

En faisant appel \u00e0 une strat\u00e9gie de m\u00e9tallation orient\u00e9e par les groupements aromatiques, Snieckus a r\u00e9alis\u00e9, en 1987, la premi\u00e8re synth\u00e8se de l'ochromycinone (**3**) (Sch\u00e9ma 19).⁷⁸ L'\u00e9tape cl\u00e9 de la synth\u00e8se est le couplage entre le dianion, form\u00e9 par m\u00e9tallation directe du t\u00e9tralol **98**, et le benzald\u00e9hyde **99**. Afin de contourner des probl\u00e8mes li\u00e9s \u00e0 la purification du d\u00e9riv\u00e9 **100** ainsi form\u00e9, ce dernier est directement transform\u00e9 en **101**. Apr\u00e8s avoir obtenu l'acide carboxylique **102** gr\u00e2ce \u00e0 un traitement au zinc en milieu basique, la fermeture du cycle C est r\u00e9alis\u00e9e *via* une r\u00e9action de Friedel-Crafts catalys\u00e9e par l'anhydride trifluoroac\u00e9tique (TFAA). Le compos\u00e9 **103** ainsi obtenu est directement oxyd\u00e9 \u00e0 l'air pour donner **104**.

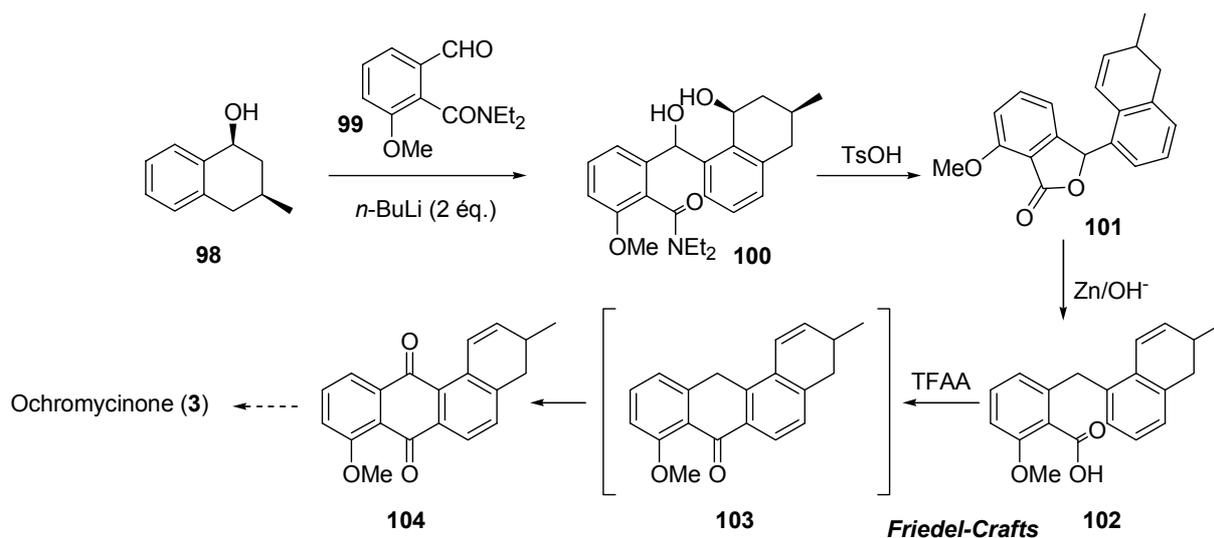


Schéma 18

Plus récemment, Patil a utilisé ce même type de stratégie, basée sur l'utilisation de réactions de Friedel-Crafts, pour mener à bien la synthèse totale de la brasiliquinone B (**110**) (Schéma 19).⁷⁹ Une première réaction de Friedel-Crafts entre **105** et le bromo-benzofurane (**106**) donne le dérivé **107**, qui est réduit en **108**. Après une acylation de Friedel-Crafts intramoléculaire, conduite en présence de TFAA, et une étape d'oxydation, la quinone **109** est obtenue. Finalement le clivage du groupe méthoxy avec AlCl_3 conduit à la brasiliquinone B (**110**).

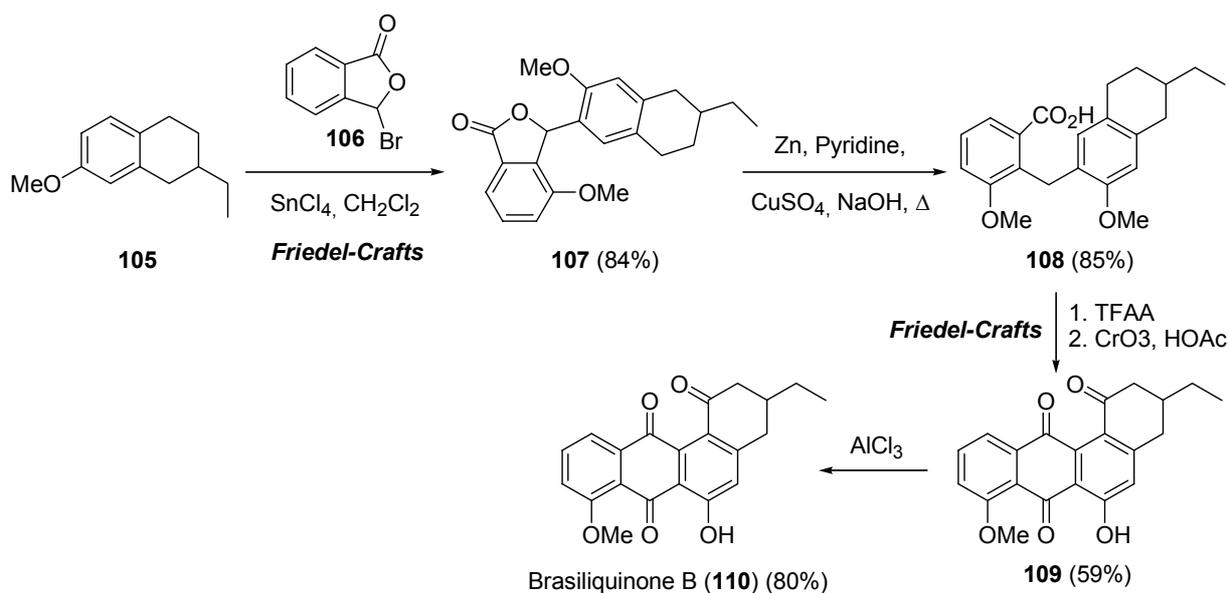


Schéma 19

c. Additions nucléophiles

En 1997, Mal propose une nouvelle approche basée sur l'utilisation d'une réaction de Michael entre l'anion d'un phtalide et une *o*-quinone monocétalique (Schéma 20).⁸⁰ Les deux réactifs de départ sont la phtalide-sulphone **113** et l'*o*-naphtoquinone monocétalique **112**. La réaction du phtalide **113** déprotoné, avec la quinone **112**, fournit les benz-[*a*]-anthraquinones **115a-e** avec de bons rendements (entre 58 et 98%). En appliquant cette stratégie, Mal a mené à bien la synthèse totale des brasiliquinones B (**110**) et C (**120**) (Schéma 21).⁸¹

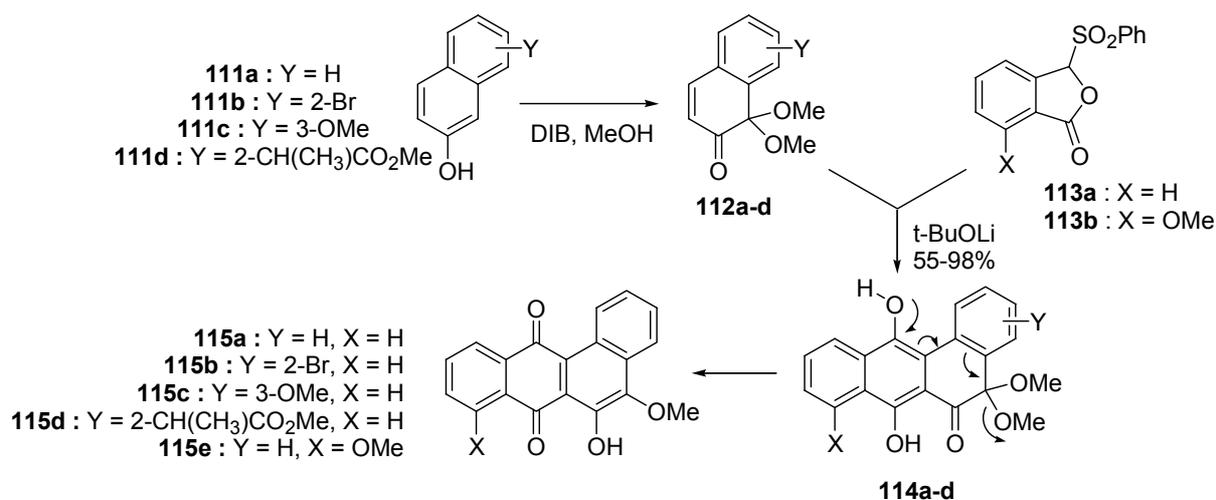


Schéma 20

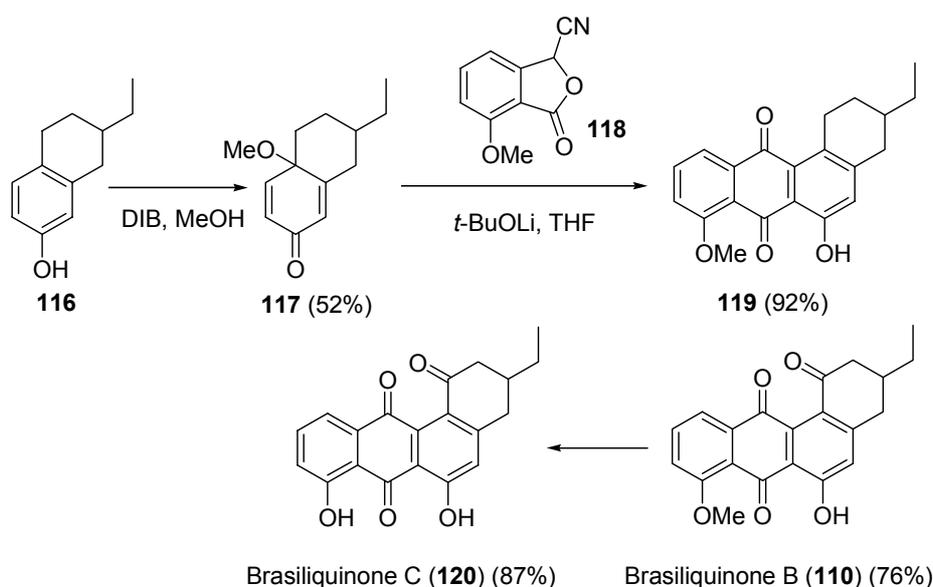


Schéma 21

d. Cycloadditions [2+2+2] catalysées au cobalt

Très récemment, Groth rapporte la première synthèse de la structure benz-[a]-anthraquinone, basée sur une cycloaddition [2+2+2] intramoléculaire, catalysée au cobalt, d'un composé de type triyne (Schéma 22).⁸²

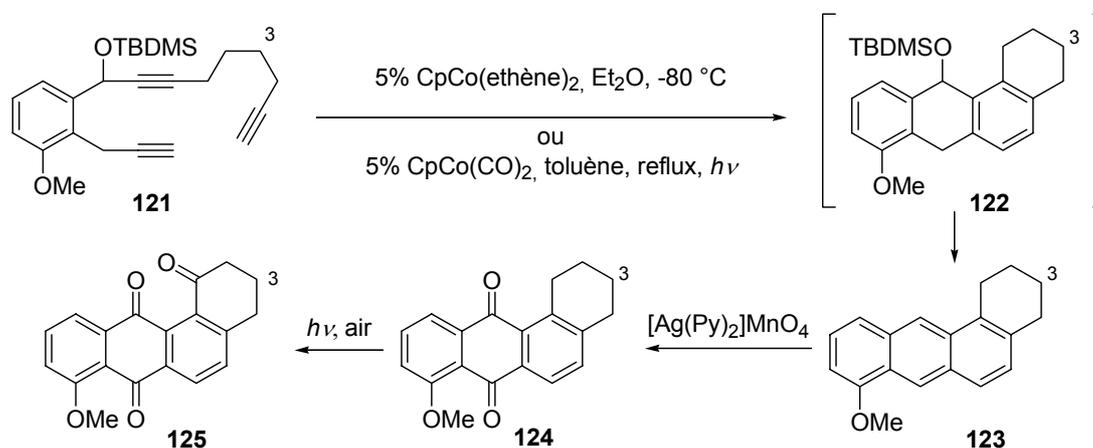


Schéma 22

e. Approche biomimétique

Comme nous l'avons vu au début de ce chapitre, le squelette des Angucyclines est issu d'une chaîne decaketide (cf. I.1.2). Plusieurs groupes ont exploré la possibilité de reproduire ce processus biosynthétique (*i.e.*, condensation d'unités acétates) dans l'optique de mener à bien la synthèse d'Angucyclines.⁸³ Yamaguchi a été particulièrement actif dans ce domaine et en exploitant la condensation d'esters sur le dianion acétoacétate (réaction de Weiler), il a pu, entre autre, réaliser la première synthèse biomimétique de la (-)-urdamycinone B (**13**) (énantiomère du produit naturel) (Schéma 23).⁸⁴

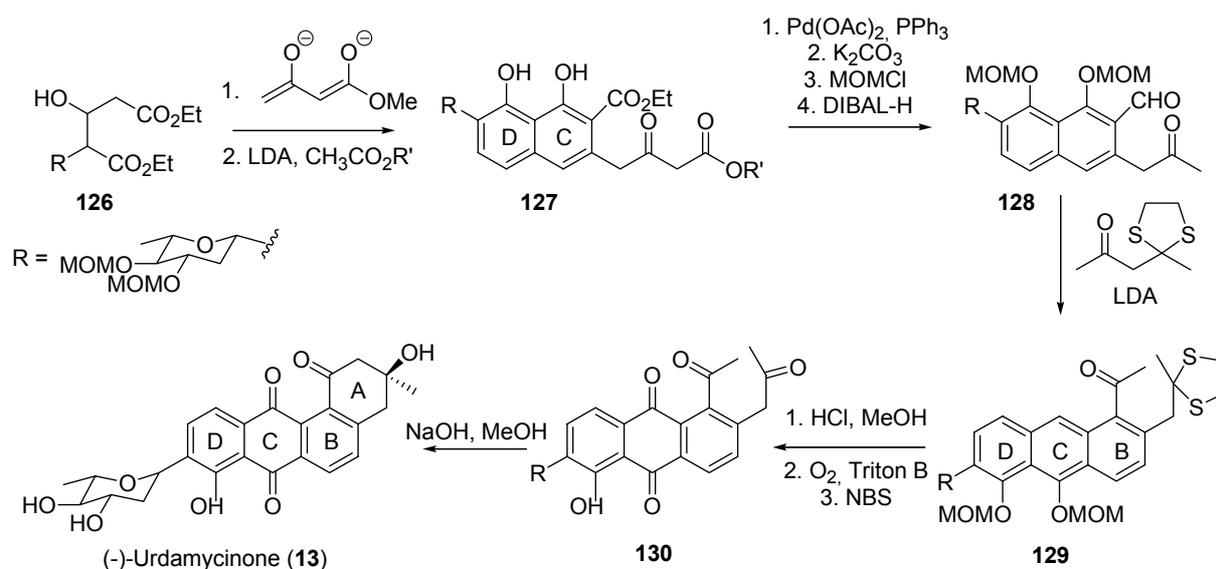


Schéma 23

Krohn s'est également beaucoup intéressé aux approches biomimétiques. Les premiers résultats qu'il a obtenus se rapportaient à la préparation d'angucyclinones possédant un cycle B aromatique (Schéma 24).⁸⁵

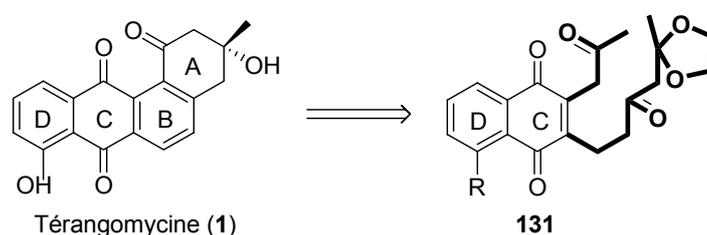


Schéma 24

B - Introduction de la cétone en C-1 et du groupe hydroxyle labile en C-3

Outre la construction du tétracycle asymétrique, l'une des difficultés majeures de la synthèse des Angucyclines, réside dans l'introduction du groupement carbonyle en C-1 et de l'alcool tertiaire en C-3. Le risque principal est de provoquer une β -élimination qui engendrerait l'aromatisation du cycle A. Lors de la synthèse d'un hybride daunomycinone-rabélomycine (135), Krohn a montré, qu'il était possible d'installer la fonction carbonyle en C-1 grâce à une étape de photooxydation douce, en fin de synthèse (Schéma 25).⁶⁹ Le mécanisme radicalaire de cette réaction, proposé par l'auteur, est représenté sur le schéma 26.

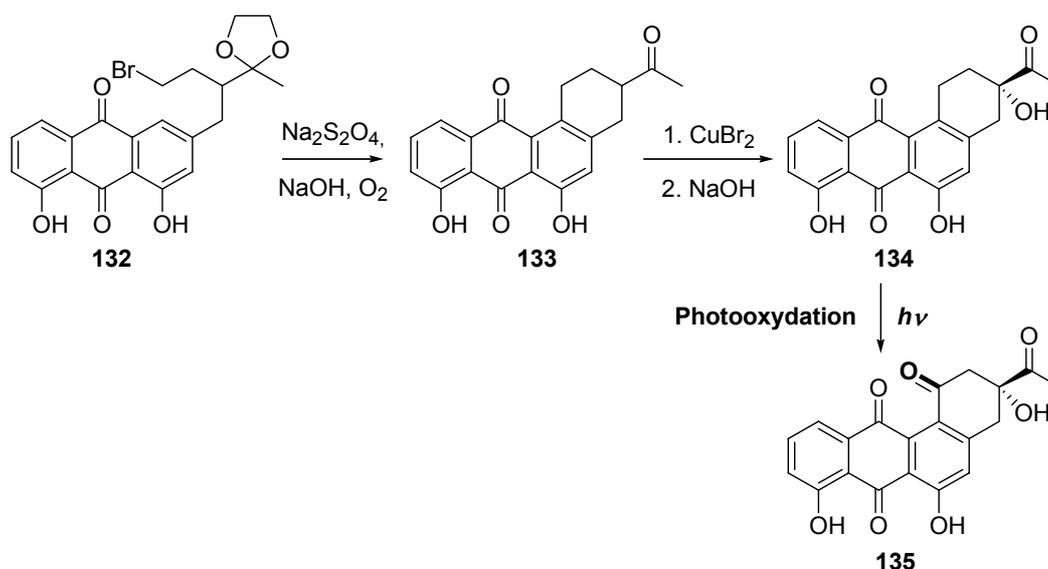


Schéma 25

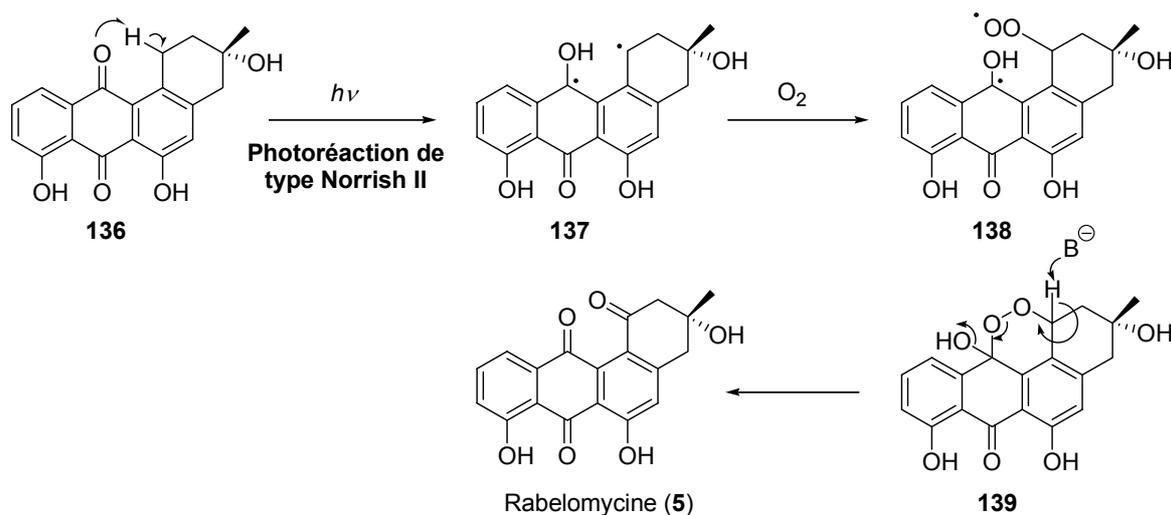


Schéma 26

Les travaux de Krohn se sont également portés sur l'introduction du groupe hydroxyle labile en C-3. Jusqu'alors, seul le groupe de Yamaguchi avait réussi à synthétiser une angucycline ayant un OH en C-3 au moyen d'une approche biomimétique (Schéma 23).⁸⁴ Grâce à une nouvelle stratégie, Krohn est parvenu à résoudre cette difficulté en utilisant un groupe hydroxyle masqué par un groupement silylé.⁸⁶ L'utilisation de l'atome de silicium présente deux avantages : (i) c'est un moins bon groupe partant que l'oxygène et (ii) par effet β , il oriente la déprotonation régiosélective donnant l'acétal de cétène silylé adéquat pour la

réaction de Diels-Alder utilisée pour construire le cycle B. Le schéma 27 décrit une synthèse de la rabélocymine (**5**), rapportée par Krohn, qui utilise cette nouvelle stratégie.⁸⁷

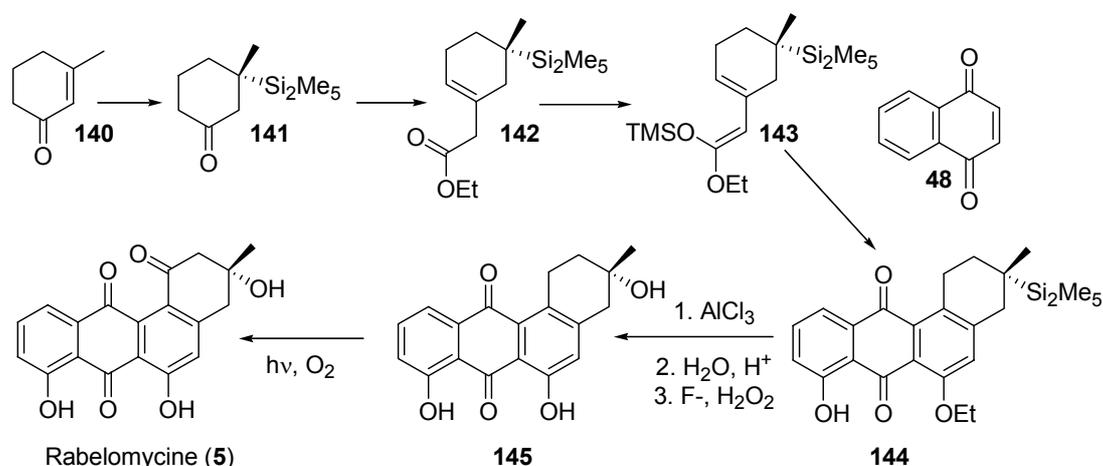


Schéma 27

C - Introduction du β -C-arylglycoside

Certaines Angucyclines comportent une liaison β -C-aryl glycosidique en C-9 (**I.1.1**, Figure 4). Les exemples de synthèses totales de ce type d'Angucyclines restent assez limités. Toujours avec l'urdamycinone B (**13**), Yamaguchi a été le premier à réaliser la synthèse totale d'une angucycline C-glycosylée (Schéma 23, **I.2.1.A.e**). L'introduction du sucre se fait, dans ce cas là, dès les toutes premières étapes de la synthèse.⁸⁴ Ceci reste une exception, en règle générale, les composés aromatiques C-glycosylés sont créés par formation d'une liaison carbone-carbone entre le centre anomérique de l'unité C-glycosidique et le squelette aromatique. Cependant, le caractère nucléophile des quinones est souvent trop faible pour permettre une substitution électrophile directe par des intermédiaires osidiques cationiques. Une façon de contourner ce problème est d'enrichir le système aromatique en électrons et pour cela de passer par des hydroquinones protégées. Comme nous l'avons vu dans le paragraphe **I.2.1.A**, les naphtoquinones sont souvent utilisées comme diénophiles dans des réactions de Diels-Alder. Elles sont facilement préparées à partir des naphthols correspondants et ces derniers sont des substrats de choix pour attacher la partie C-glycosidique. Des réactifs organométalliques sont utilisés pour augmenter leur caractère nucléophile. Sulikowski a ainsi réalisé un échange lithium-brome sur le bromonaphthol **146** pour additionner des sucres sous forme lactone et obtenir ainsi des β -C-naphtyl glycosides **147** (Schéma 28).⁸⁸ L'application de cette méthode lui a permis de réaliser la synthèse totale de l'urdamycinone B (**13**) et du

métabolite 104-2 (**67**), que nous avons décrit au préalable dans le paragraphe I.2.1.A.a (Schéma 13).⁷²

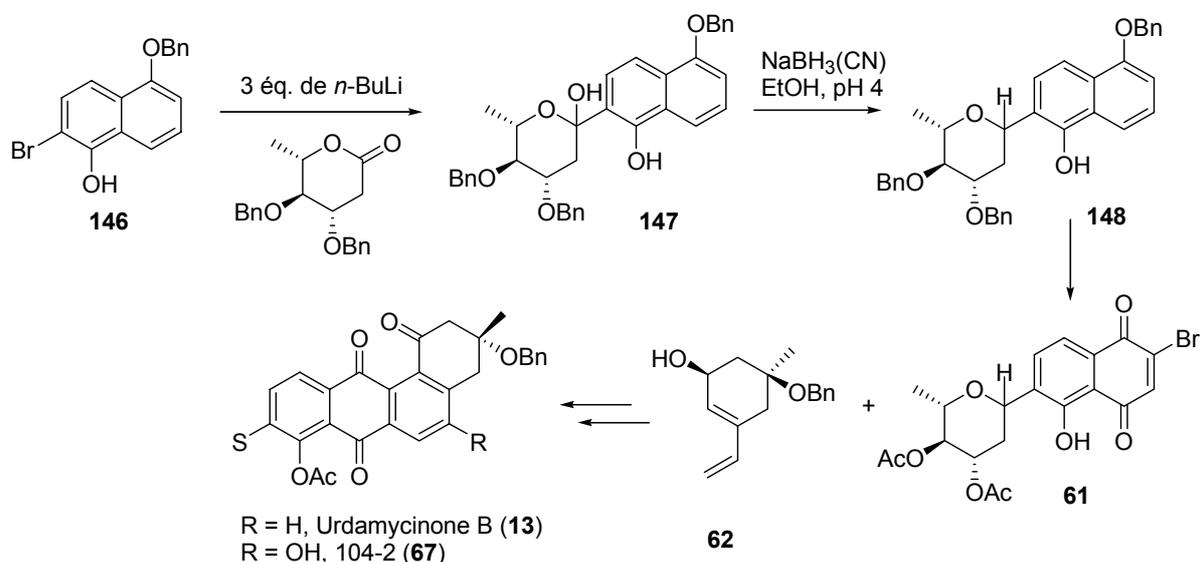


Schéma 28

En 1994, Andrews a rapporté la préparation d'un système bicyclique CD **151**, porteur d'une unité C-glycosidique, par réaction entre l'espèce nucléophile 5,8-diméthoxynaphtol (**150**) et différents 2-désoxyglycopyranoses en présence de BF₃.Et₂O.⁸⁹ Le choix du solvant s'est avéré être déterminant : l'acétonitrile est indispensable pour que la réaction ait lieu. Seuls les produits de substitution *ortho* ont été observés. Après acétylation, l'oxydation conduisant à la naphtoquinone se fait par traitement au nitrate d'ammonium et de cérium (IV) dans l'acétonitrile aqueux (Schéma 29). Une déprotection sélective de l'acétate en C-5 du composé **151** fournit le diène employé dans le cadre de la synthèse d'analogues de l'urdamycinone B (**13**).⁹⁰

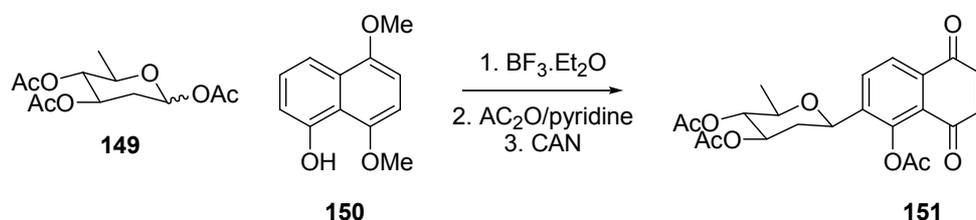


Schéma 29

Ces chercheurs se sont inspirés, pour leurs travaux, des études menées par Suzuki, visant à développer une nouvelle approche pour la synthèse des *C*-aryl glycosides basée sur le réarrangement spontané de *O*-glycosides en *C*-glycosides (Schéma 29).⁹¹ L'étape de formation de l'intermédiaire *O*-glycosylé, par réaction d'un glycoside fluoré avec un composé phénolique, ainsi que l'étape de réarrangement, sont favorisées par la présence d'un acide de Lewis dans le milieu.

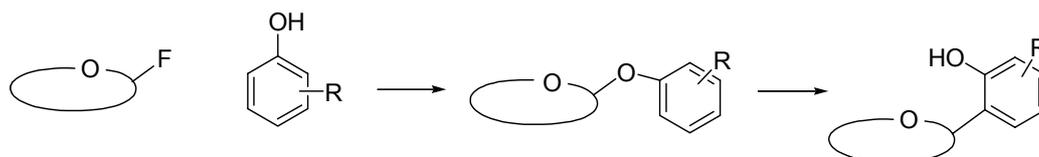


Schéma 30

De son côté, Matsuo a mis au point une méthode de β -*C*-aryl glycosylation de sucres non-protégés, en partant des composés phénoliques et en utilisant le TMSOTf combiné, ou non, à AgClO_4 pour activer le couplage.⁹²

Comme nous venons de le voir, tout au long de cette section, plusieurs alternatives, permettant la construction régiosélective du squelette tétracyclique des Angucyclines, sont maintenant disponibles. La suprématie de la réaction de Diels-Alder dans ce domaine est naturellement indiscutable, cependant de nouvelles approches, telle que la cycloaddition [2+2+2] de dérivés du type triyne, ont fait récemment leur apparition et sont tout à fait prometteuses. Les trois autres difficultés majeures que sont l'incorporation de la cétone en C-1, de l'hydroxyle labile en C-3 et du sucre en C-9 ont trouvé aujourd'hui des solutions permettant de les contourner. La synthèse totale de l'urdamycinone B (**13**), proposée par Matsuo en 1999, illustre parfaitement la mise en application des principaux résultats acquis jusqu'alors sur la chimie des Angucyclines (Schéma 31).⁹³ La réaction de Diels-Alder permettant la construction du tétracycle utilise les conditions développées par Guingant, l'introduction de l'hydroxyle en C-3 et la photooxydation en C-1 sont effectuées conformément aux modes opératoires décrits par Krohn, et l'introduction du sucre en C-9 utilise les conditions développées par Matsuo lui-même.

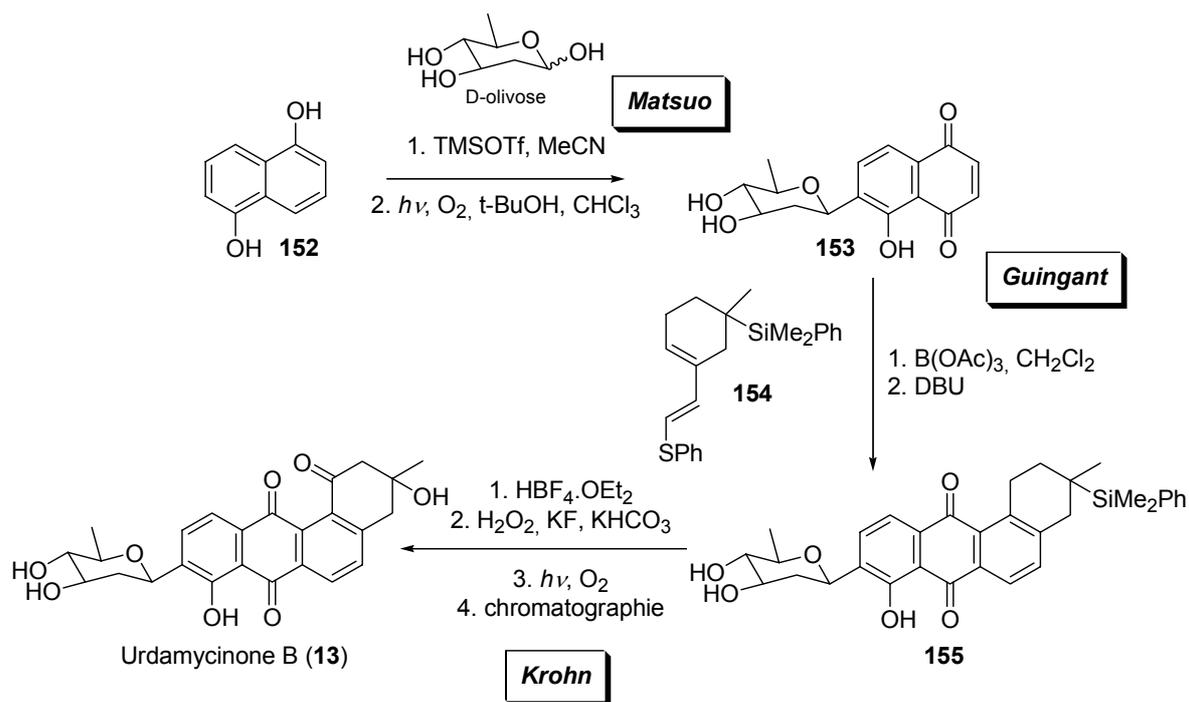


Schéma 31

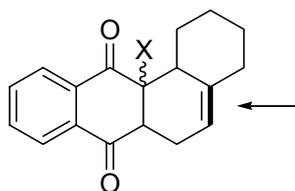
Cependant, malgré ces avancées tout à fait spectaculaires, la synthèse d'Angucyclines plus complexes, et notamment d'Angucyclines présentant des fonctions oxygénées en positions angulaires, reste problématique. Le véritable défi réside, actuellement, dans l'introduction de ces oxygènes en positions 4a et 12b à la fusion des cycles A et B.

I.2.2 - Synthèse d'Angucyclines oxygénées en positions angulaires

La difficulté principale pour synthétiser ces systèmes AB hautement oxygénés se trouve dans leur propension à se réarranger ou s'aromatiser en conditions acides et basiques et sous photoirradiation (cf., I.1.3.D)

A. Introduction d'un groupe hydroxyle en position 4a

La double liaison, 4a-5, du premier adduit formé lors des réactions de Diels-Alder du type "DC + A" peut être utilisée pour introduire l'oxygène angulaire en position 4a des angucyclinones de la famille des SF-2315.



Sulikowski a été le premier à réussir l'introduction d'une fonction oxygénée sur cette position.⁹⁴ Il décrit la synthèse d'un intermédiaire avancé **160** de la SF-2315 B (**24**, Figure 16) (Schéma 32).⁹⁵ L'une des étapes clés de cette synthèse est l'oxygénation du dérivé **156** en présence de fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) dont sont issus les époxydes **158** et **159**.

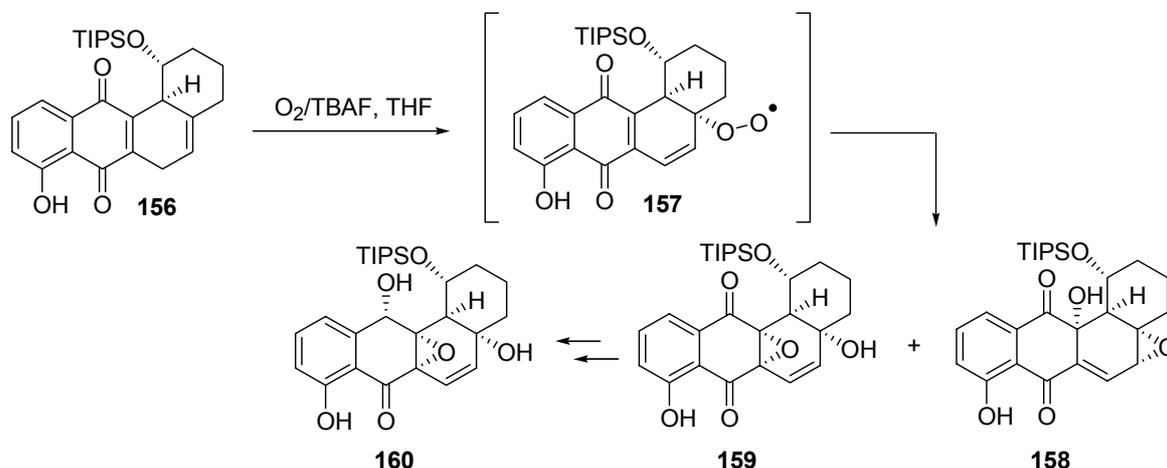


Schéma 32

Finalemment en 1995, Sulikowski rapporte la première synthèse de la SF-2315 A (**23**, Figure 15), dans laquelle il utilise une stratégie assez proche de celle qu'il a employée pour synthétiser l'urdamycinone B (**13**) et le dérivé 104-2 (**67**) (I.2.1.A, Schéma 13) (Schéma 33).⁹⁶ L' α -époxyde **165**, isolé lors de l'époxydation de l'intermédiaire **164** au diméthylidioxirane, est peracétylé et réarrangé en alcool allylique **166** grâce à un traitement au TBAF. Une fois le groupe hydroxyle angulaire ainsi installé, quelques transformations mineures des groupes fonctionnels permettent d'obtenir la SF-2315 A (**23**).

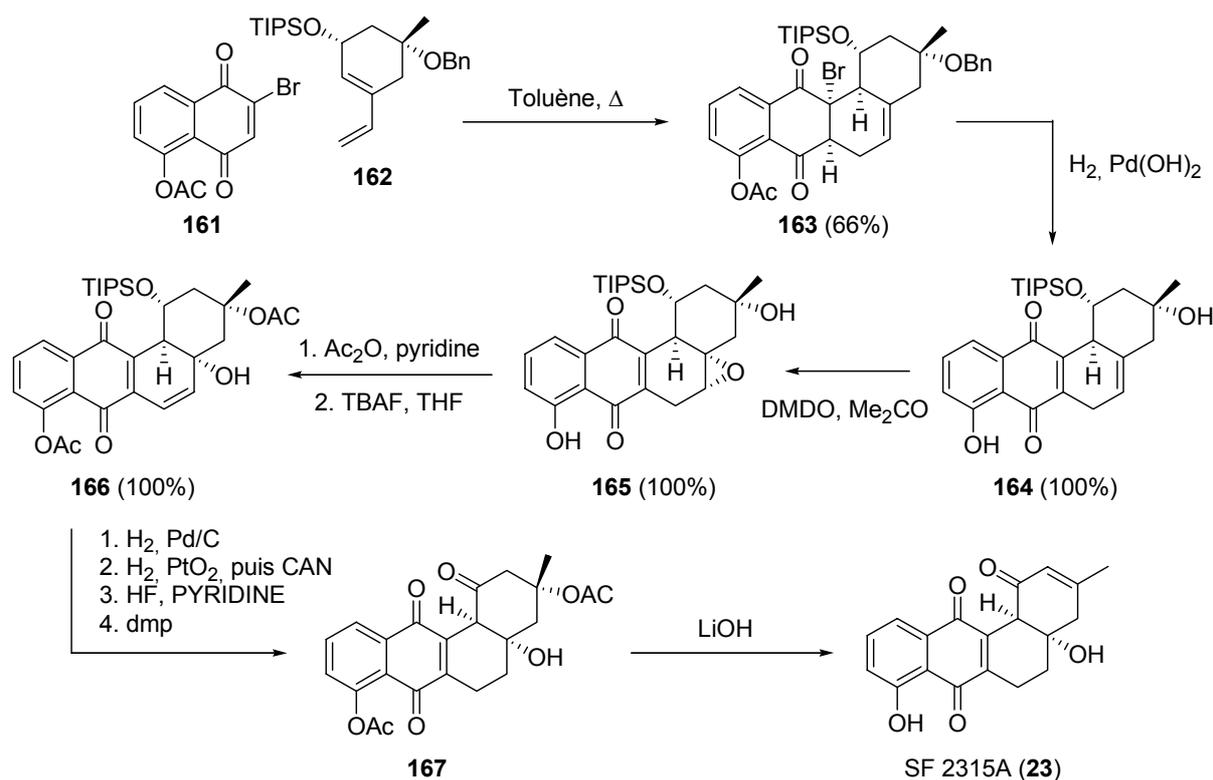


Schéma 33

Krohn s'est également intéressé à la synthèse de composés du type SF-2315.⁹⁷ La *cis*-hydroxylation du cycloadduit **169**, avec une quantité catalytique de tétraoxyde d'osmium en présence de NMO, conduit au diol **170** (Schéma 34). Comme attendu, (i) la photooxygénation permettant d'introduire le groupe carbonyle en C-1 et (ii) la conversion, dans des conditions acides, de la fonction SiPh en SiOH (ou SiF), pour préparer l'échange Si/OH, demandent à être adaptées. De façon surprenante l'étude a montré, qu'en présence d' HBF_4 , **170** subit une réaction de transacylation et conduit à l'intermédiaire **171**, qui contrairement à **170**, est stable en conditions acides. Le traitement de **171** avec de l'acide sulfurique concentré entraîne le clivage de la liaison carbone-silicium et débouche sur la formation du silanol **172**, qui pourra ultérieurement être transformé en alcool. En ce qui concerne l'introduction de la fonction cétone en position C-1, les études précédentes n'avaient fait usage de la réaction de photooxydation que dans des cas où le cycle B était aromatique (*vide supra*). Dans cette étude il a été montré que dans les conditions qui avaient été préalablement décrites, le phénol **172** est oxydé de façon très propre en **173**.

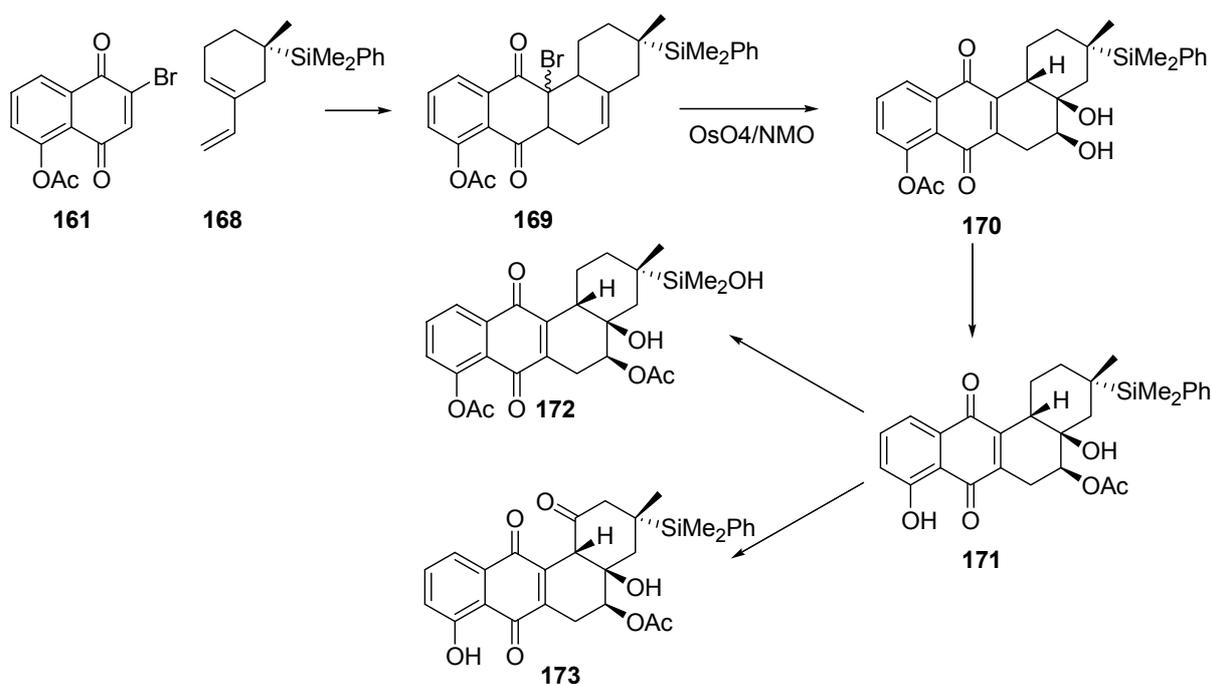


Schéma 34

B. Les travaux de Franck

En 1995, Franck rapporte la synthèse d'un système correspondant à un cycle B d'Angucyclines présentant les deux groupements hydroxyles en 4a et 12b (Schéma 35).⁹⁸ Ce cycle B, totalement fonctionnalisé est atteint *via* une cycloaddition intermoléculaire de Bradsher entre un sel de 4-allyloxyisoquinolinium (**174**) et le silyloxyéther de vinyle **175**. Après hydrolyse, l'acétalisation de l'aldéhyde **178** obtenu, permet de réaliser les dernières transformations nécessaires pour construire le cycle B. Cette équipe a ainsi mis au point une stratégie qui mène à un cycle B ayant d'une part les hydroxyles en conformation *cis* et d'autre part la double liaison endocyclique. Franck envisageait, dans cet article de 1995, d'adapter cette méthodologie à une version intramoléculaire, dans le but de réaliser la synthèse totale de la sakyomycine A (**21**), mais à notre connaissance il n'existe pas dans la littérature de travaux consécutifs à cette étude prometteuse.

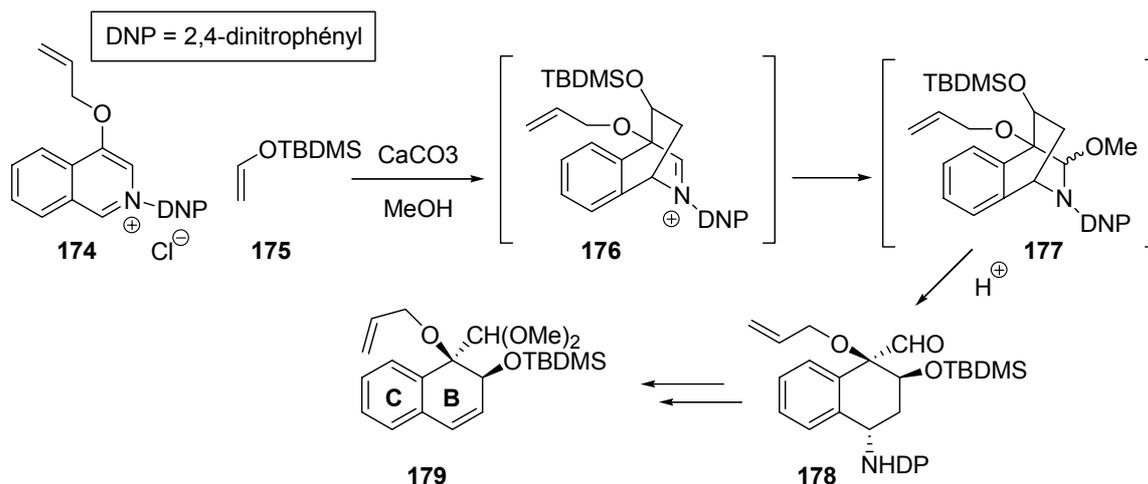


Schéma 35

B. Les travaux de Kraus

En 1997, Kraus a proposé une approche originale pour élaborer le système tricyclique ABC de l'aquayamycine (**4**).⁹⁹ L'étape décisive de sa synthèse est l'addition intramoléculaire, sur une cétone, de l'anion issu d'une cyanhydrine protégée. La réaction de la 5-méthoxytétralone (**180**) et du 5-bromopentène fournit la cétone de départ **181** avec un rendement de 55%. L'installation du groupe méthoxy et de la fonction cyanhydrine silylée, conduisant à **182**, est accomplie en cinq étapes (formation de l'éther d'énol silylé, oxydation au *m*-CPBA suivie d'un traitement au HF, méthylation, ozonolyse, formation de la cyanhydrine) avec un rendement global de 52%. Enfin, le traitement de **182** avec le LDA induit la formation du cycle A, et une source d'ions fluorures permet de déprotéger les intermédiaires silylés **183** et **184** (Schéma 36). La préparation du modèle **185** décrite ici constitue une approche très intéressante pour la construction de la jonction des cycles A et B tout en conservant les fonctions hydroxyles en position angulaire. Toutefois, l'introduction de la double liaison endocyclique C5-C6 et de l'alcool tertiaire en C-3, n'a pas été envisagée dans cette approche et à notre connaissance, aucune étude plus complète faisant suite à cet article, n'a été rapportée.

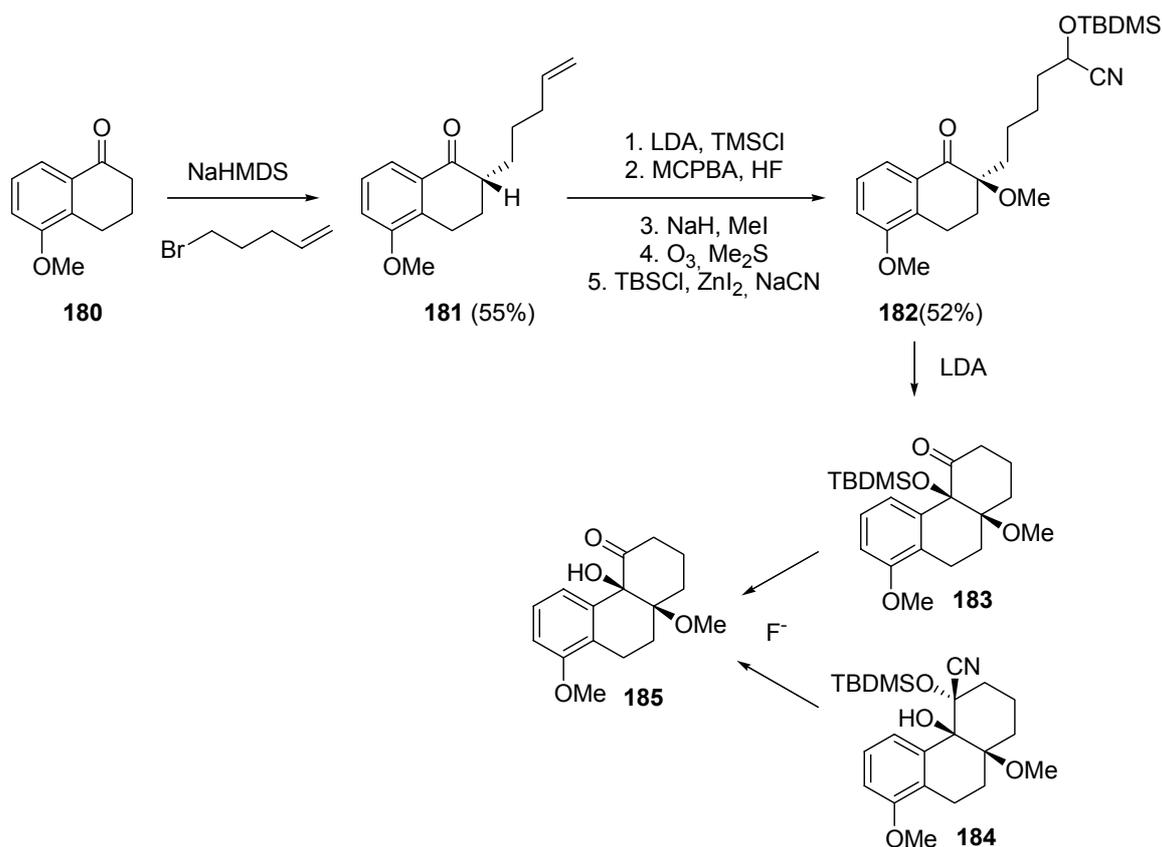


Schéma 36

C. Les travaux de Krohn

Après avoir accompli un travail considérable au niveau de la synthèse des Angucyclines aromatiques (*vide supra*) et des angucyclinones du type de la SF-2315,^{100,101} Krohn a entrepris de mener à bien la synthèse de composés présentant deux fonctions oxygénées à la jonction des cycles A et B. Il a été ainsi le premier, en 2000, à publier la synthèse d'un système tétracyclique asymétrique comportant les deux groupes hydroxyles en positions angulaires.¹⁰² Dans cette synthèse une approche biomimétique a été privilégiée et un couplage pinacolique a été envisagé pour obtenir le *cis*-diol **187**. Les conditions réductrices liées à cette cyclisation imposent de travailler avec un composé initial **188** où les quinones ont été préalablement protégées (Schéma 37).

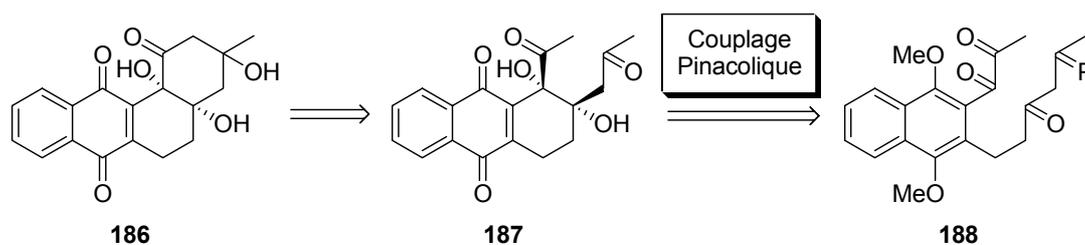


Schéma 37

Le couplage pinacolique, généré par du diiodure de samarium (SmI_2), représente une réaction intramoléculaire de formation de liaison carbone-carbone particulièrement intéressante pour la construction de motifs céto-diols. L'étape d'aldolisation doit, dans ce cas là, impérativement avoir lieu avant d'effectuer la déprotection des hydroquinones au nitrate d'ammonium et de cérium (IV). En effet, un traitement basique conduirait à l'élimination du OH en 12b et donc à la formation de méthylènes *o*-quinones extrêmement réactives. Le schéma 38 décrit les étapes de cette synthèse biomimétique qui a permis d'obtenir l'analogue 8-désoxy-5,6-dihydro (**198**) de l'aquayamycine et de l'analogue 8-désoxy (**197**) de la WP 3688-2. Cette synthèse démarre avec le composé **189**, qui est accessible en une demi-douzaine d'étapes.¹⁰³

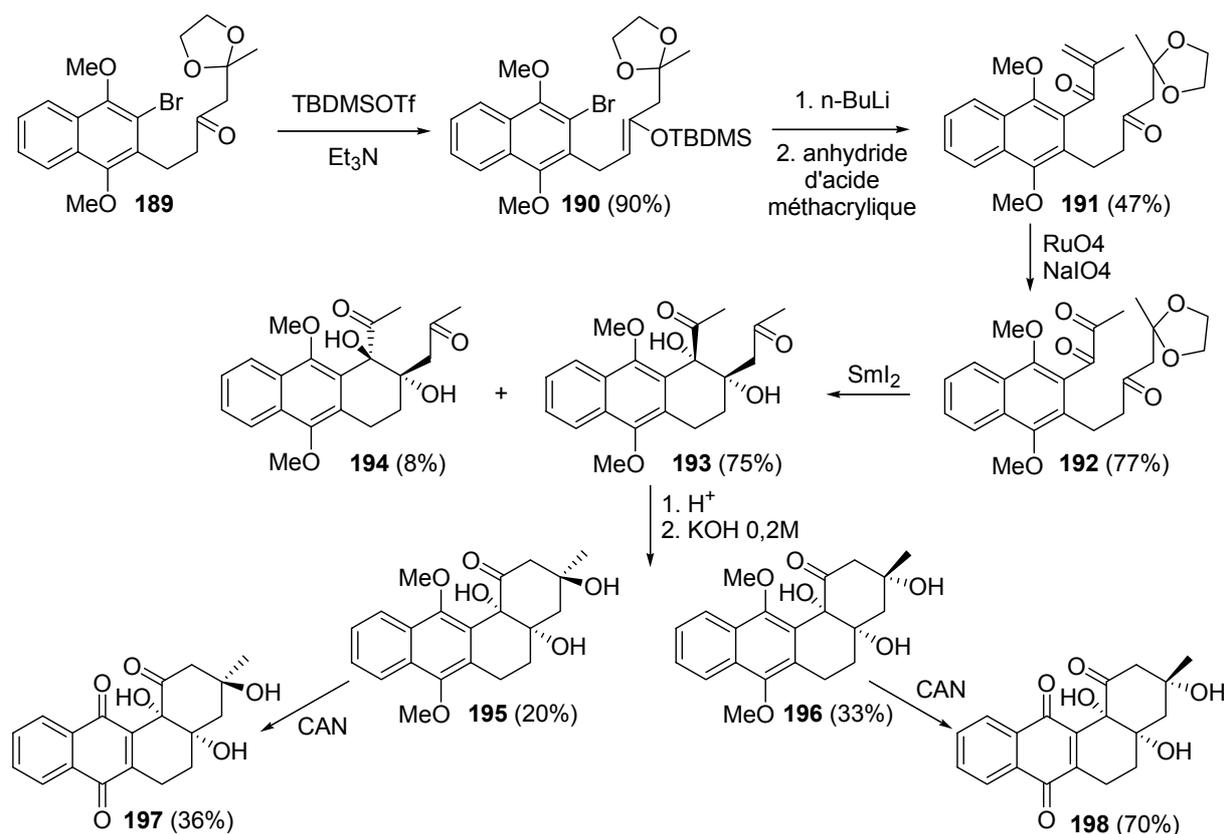


Schéma 38

D. Les travaux de Suzuki

La même année Suzuki rapporte la synthèse totale asymétrique de l'aquayamycine (4) sous la forme de trois communications consécutives dans *Tetrahedron Letters*.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ Les étapes cruciales de la synthèse sont, (i) une réaction d'Hauser entre le 3-(phenylsulfonyl)phthalide **200** et la cyclohexenone **201** aboutissant à la formation du tricycle BCD et (ii) le couplage pinacolique intramoléculaire permettant de fermer le cycle A (Schéma 39).

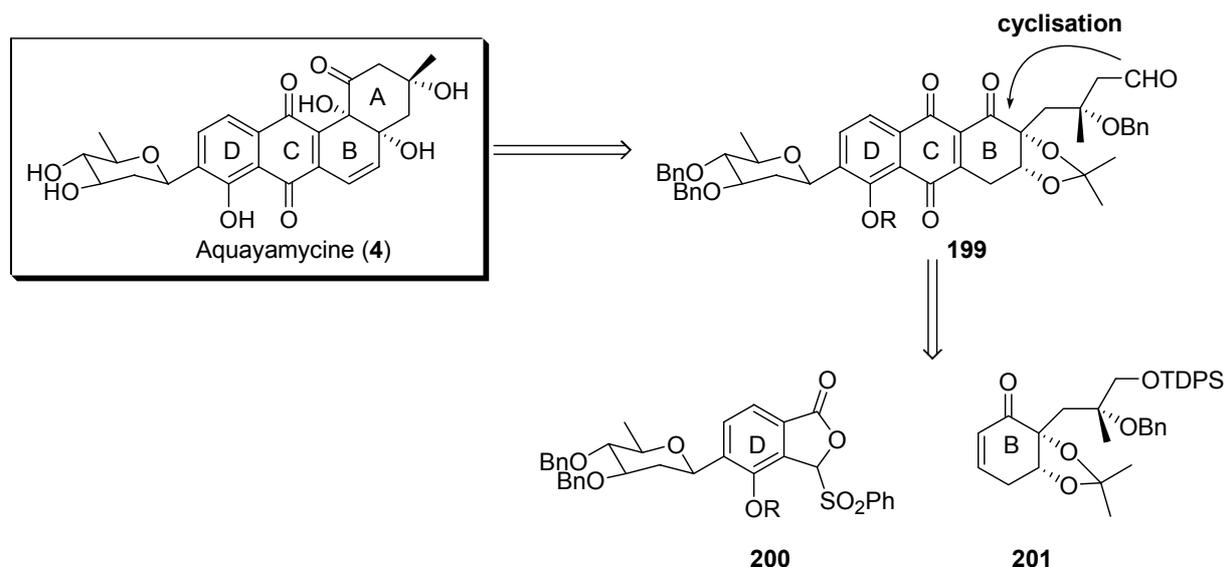


Schéma 39

Le phtalide **200**, possédant un groupement β -C-olivoside, a été construit en exploitant la réaction de cycloaddition [2+2] entre un benzyne, généré *in situ*, à partir du dérivé **202**, et l'alcène **203** (Schéma 40). Le premier article de la série décrivait la synthèse du phtalide en partant d'un phénol protégé par un groupe méthyle. Cependant, pour mener à bien la synthèse totale de l'aquayamycine (**4**), le remplacement de ce groupe protecteur par un groupement benzyle a été nécessaire. Le phtalide **200** a donc été synthétisé en utilisant la procédure décrite dans le premier article ; il est toutefois regrettable que les auteurs n'aient pas rapporté les rendements correspondant à la synthèse de ce phtalide benzylé **200**, et se soit contenté des rendements des réactions menant au phtalide méthylé. Le cycloadduit **204** ainsi obtenu est hydrolysé pour conduire à la cétone **205**. La réduction de ce composé avec NaBH₄, suivi d'une hydrolyse acide et d'une acétalisation de la fonction alcool libérée, donne le produit **206**. L'oxydation de Baeyer-Villiger de **206** conduit à l'intermédiaire **207**. Le remplacement du groupement acétate du phtalide **207** par un groupement thiophényl et l'oxydation du groupe sulfide ainsi obtenu conduisent finalement au phtalide **200**.

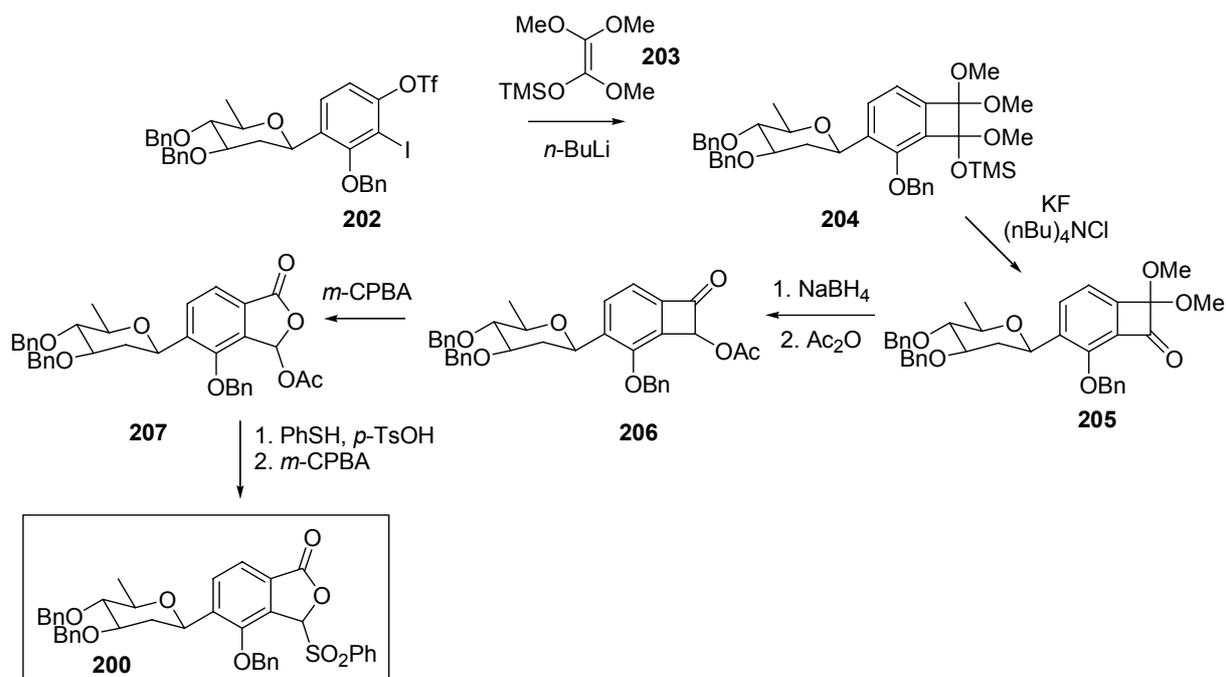


Schéma 40

L'autre moitié de la molécule, *i.e.* le fragment AB, est construite à partir du dérivé **208** optiquement pur dont la synthèse a fait l'objet d'une quatrième publication un an plus tard¹⁰⁷ (Schéma 41). La protection du diol vicinal de **208**, sous la forme d'un acétonide, et la désacétylation de l'intermédiaire ainsi obtenu, conduisent à la formation d'un alcool, immédiatement protégé sous la forme d'un éther de *p*-méthoxybenzyle **209**. La semi-hydrogénation de la triple liaison *via* l'emploi du catalyseur de Lindlar, et l'oxydation sélective de l'oléfine résultante permettent d'isoler le dérivé **210**. L'addition du bromure d'allyl zincique donne **211**, qui est converti en **212** en quatre étapes (protection de l'alcool tertiaire, ozonolyse de l'oléfine suivie par une réduction au NaBH_4 , silylation de l'alcool secondaire et déprotection sélective du *p*-méthoxybenzyle). Finalement, l'oxydation de Swern et la déhydrogénation de la cétone résultante fournissent le fragment **201**.

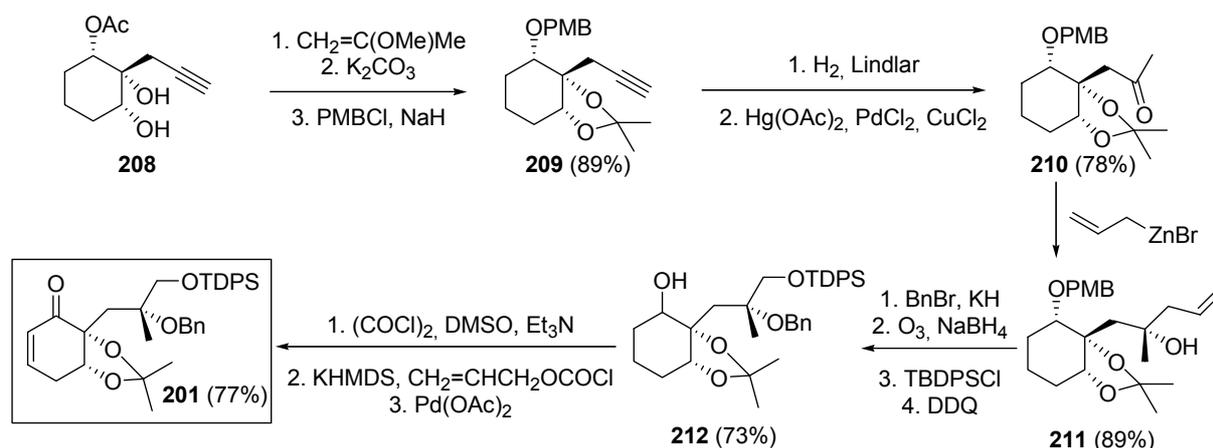


Schéma 41

L'énone **201** est additionnée à une solution, contenant l'anion correspondant au phtalide **200** (Schéma 42). La réaction est propre et conduit à la formation d'une hydroquinone instable, qui est immédiatement protégée avec le diméthylsulfate en présence de K_2CO_3 sous la forme du dérivé diméthylé **213**. Le groupe silylé est retiré, et l'oxydation de Swern permet d'obtenir l'intermédiaire **214**. Le couplage pinacolique intramoléculaire réalisé selon la procédure de Pedersen entraîne la fermeture du cycle A et l'oxydation de Swern du mélange d'alcools résultant fournit la cétone **215** avec un rendement élevé. Trois étapes supplémentaires permettent d'obtenir le composé **216**. L'antraquinone **217** est obtenue, après avoir reprotégé de façon sélective le phénol C-8, par traitement au CAN. Finalement la déprotection du benzyle et l'élimination du groupement mésylate en C-5 fournissent l'aquayamycine (**4**).

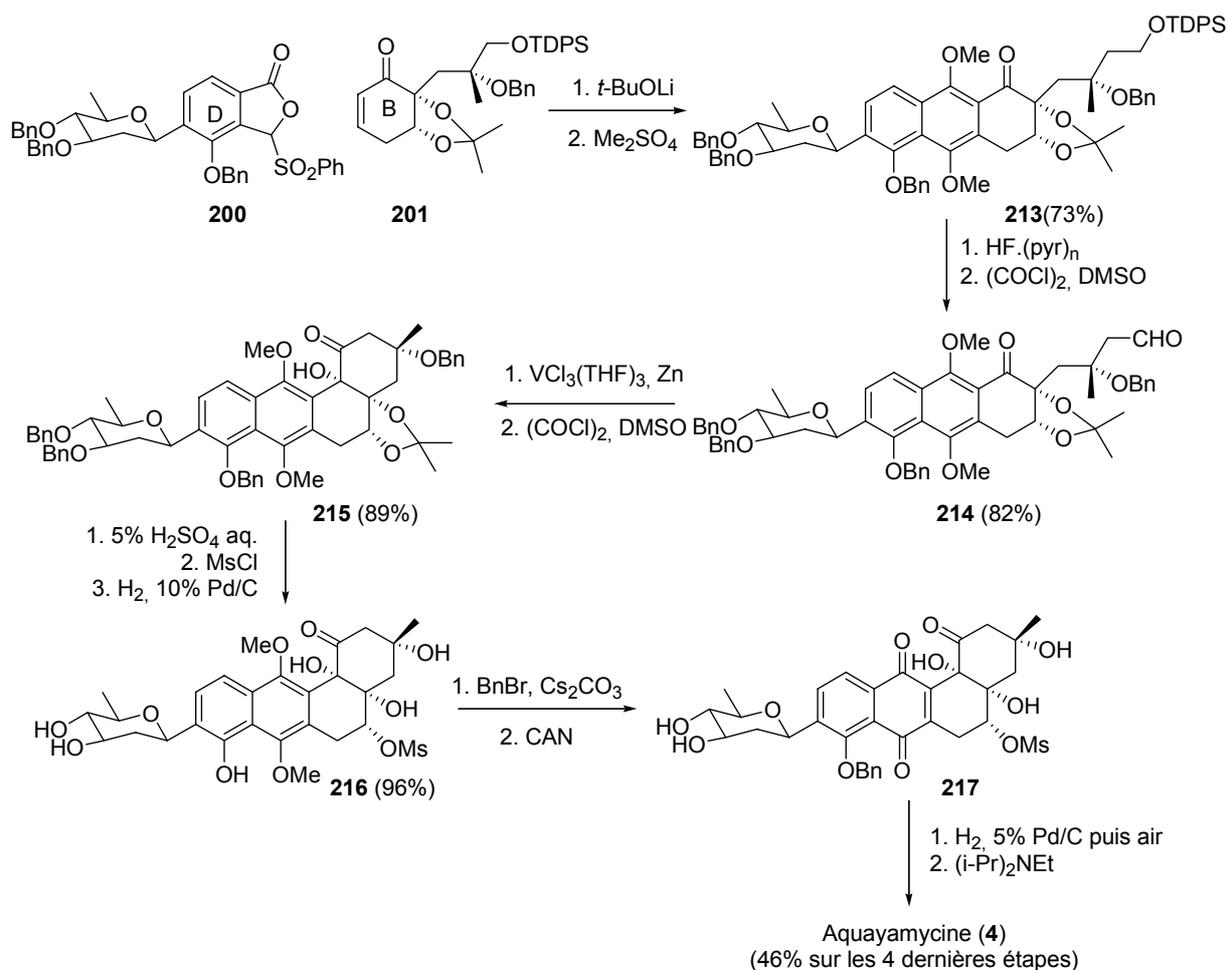


Schéma 42

Ce travail est tout à fait colossal et la synthèse de Suzuki, en définitive, avoisine les cinquante étapes ! A ce jour aucune autre synthèse d'Angucyclines naturelles du type aquayamycine n'a été publiée, soulignant ainsi la réelle nécessité de concevoir une stratégie unifiée, rapide et efficace, permettant de mener à bien la synthèse de ce type de substances naturelles.

I.3 - Présentation de notre analyse rétrosynthétique

L'examen attentif de la littérature se rapportant à la synthèse des Angucyclines, que nous venons de présenter, nous a conduit à échauffer une approche synthétique novatrice visant les angucyclinones porteuses de groupements oxygénés en positions angulaires. Les divers travaux rapportés dans la littérature nous ont confortés dans l'idée que l'introduction des groupes hydroxyles en positions 4a et 12b en fin de synthèse, sur un squelette tétracyclique carboné complètement construit, a peu de chances d'aboutir. Le système AB est

fragile et il faut impérativement limiter les risques de réarrangement et d'aromatisation que pourraient engendrer des conditions acides, basiques ou l'exposition à la lumière. Les précédentes investigations menées par notre groupe sur la formation régiosélective de cyclohexa-2,4-diénone par désaromatisation oxydante de naphthols utilisant un λ^3 -iodane, le bis(trifluoroacétoxy)iodobenzène (BTI), en présence d'un nucléophile carboné,^{108,109} nous ont conduit à élaborer une nouvelle analyse rétrosynthétique pour ces angucyclinones. Notre stratégie est basée sur la construction du cycle A à partir d'un précurseur tricyclique **218** rapidement accessible, complètement fonctionnalisé et présentant déjà les fonctions oxygénées en positions vicinales (Schéma 43).

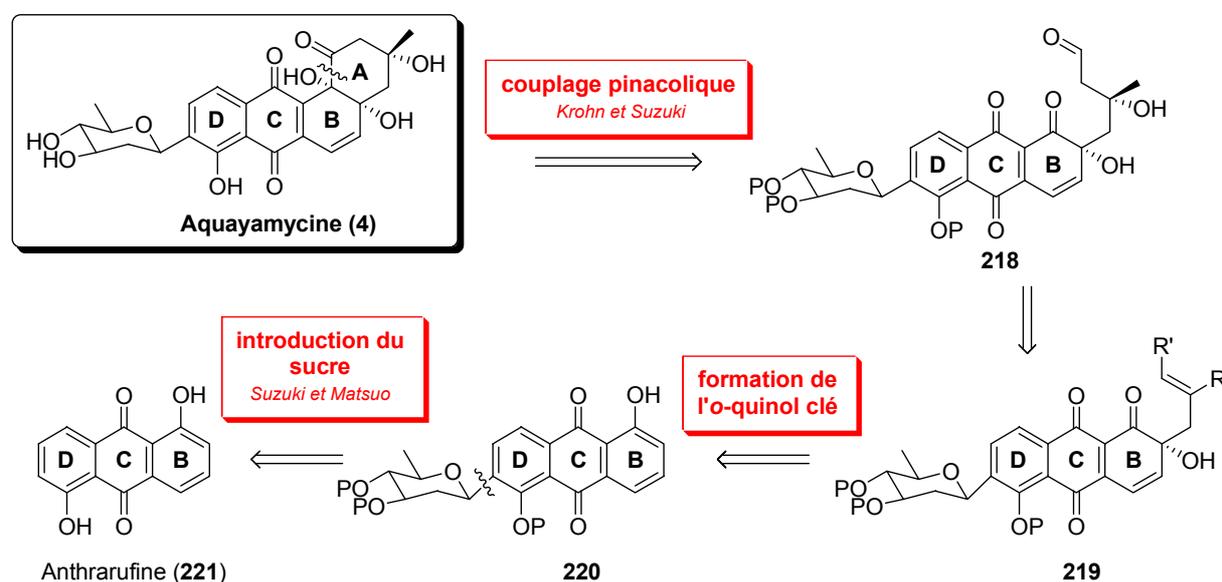


Schéma 43. Analyse rétrosynthétiques

Nous nous proposons de démarrer la synthèse à partir d'une anthraquinone commerciale, l'anthrarufine (**221**). Le sucre en position C-9, pourra être installé via un réarrangement *O*-glycoside \rightarrow *C*-glycoside, en utilisant une des méthodes préalablement décrites par Suzuki ou Matsuo (*vide supra*). L'étape clé de notre synthèse réside dans la formation de l'*o*-quinol **219**. Nous verrons à la fin du chapitre 2, que deux voies d'accès à ces composés ont été explorées dans le cadre de ces trois années de thèse. Finalement, la synthèse pourra être achever en fermant le cycle A grâce à un couplage pinacolique du type de celui décrit par Suzuki dans sa synthèse de l'aquayamycine (**4**).

Chapitre II. Oxydation de composés phénoliques via l'utilisation de réactifs iodés hypervalents. Formation de cyclohexa-2,4-diénonnes.

L'oxydation de dérivés phénoliques par les iodes hypervalents a largement été utilisée dans des synthèses totales de substances naturelles. L'oxydation des phénols en quinones est un processus biochimique clé et un grand nombre des composés présentant une structure quinonique montrent des activités biologiques intéressantes. Citons par exemple la famille des humulones (Schéma 44), qui sont des *o*-quinols naturels isolés à partir des produits de fermentation du houblon et qui présentent des propriétés antibiotiques et tuberculostatiques tout à fait intéressantes.

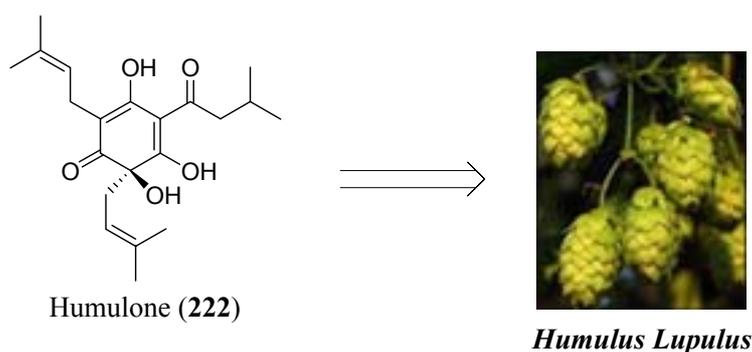


Schéma 44

Parmi la grande variété des dérivés présentant une structure de type quinone, les cyclohexa-2,4-diénonnes sont des composés particulièrement attractifs en synthèse organique. Elles constituent de précieux précurseurs pour la synthèse de divers produits naturels. Les récents travaux de Nicolaou¹¹⁰ et de Corey¹¹¹ concernant la synthèse du sorbicillinol (224) via la désaromatisation oxydante de la sorbicilline (223) comptent certainement parmi les exemples les plus remarquables (Schéma 45).

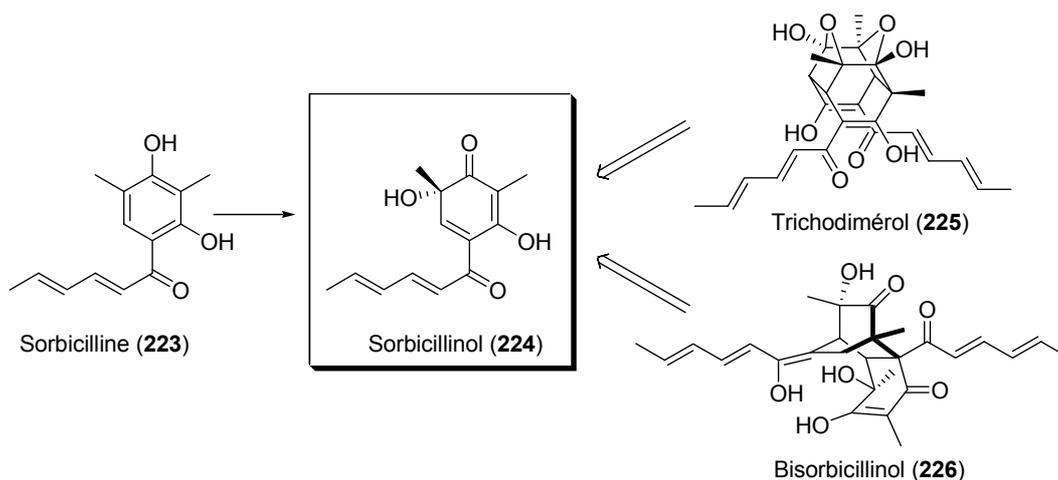


Schéma 45

Nous nous proposons dans la première partie de ce chapitre d'effectuer une présentation des cyclohexa-2,4-diénone. Nous décrirons les principales méthodes de synthèse de ces composés, leur réactivité et nous illustrerons enfin leur potentiel synthétique à travers quelques exemples choisis dans la littérature. La deuxième partie de ce chapitre sera consacrée à la chimie des iodes hypervalents. Après avoir succinctement décrit cette famille de réactifs nous nous attarderons sur leur utilisation pour la préparation des cyclohexa-2,4-diénone par oxydation de composés phénoliques.

II.1 - *o*-quinols et *o*-quinones monocétaliques.

II.1.1 - Présentation

Les *o*-quinols (228 et 229) et *o*-quinones monocétaliques (227) sont des dérivés de cyclohexa-2,4-diénone portant une ou deux fonctions oxygénées en position 6 (Figure 23).¹¹²⁻¹¹⁵

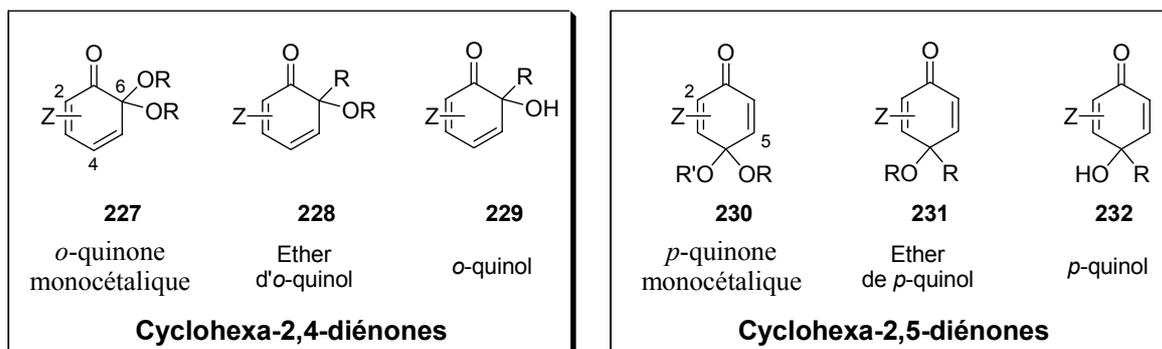


Figure 23

Contrairement à leurs analogues substitués en position para (e.g., les cyclohexa-2,5-diénone, Figure 25) les cyclohexa-2,4-diénone sont encore sous-utilisées en synthèse organique au regard de leur fort potentiel synthétique. Cette observation est probablement à relier à leur forte réactivité et notamment à leur tendance à donner lieu à des réactions de dimérisation du type [4+2]. Ajoutons à cela la présence de deux fonctions oxygénées vicinales tendant à fragiliser la liaison C₁-C₆ et un système diénone conjugué linéaire beaucoup plus réactif que celui croisé des *p*-quinones monocétaliques et nous comprendrons alors aisément la relative instabilité de ces composés susceptibles de subir des réactions non contrôlées de réaromatisation, dimérisation et ouverture de cycle. Cependant lorsque les conditions opératoires et les substituants présents sur le cycle sont correctement choisis, ces "inconvenients" peuvent être judicieusement exploités et les cyclohexa-2,4-diénone offrent alors de vastes possibilités dans le cadre de la synthèse organique. Elles donnent lieu à une chimie riche et peuvent notamment faire l'objet de réactions du type additions nucléophiles directes (1,2) ou conjuguées (1,4 et 1,6), de réactions de Diels-Alder,¹¹⁶ d'hétérocyclisations,^{108,117} de réarrangements, ou encore d'expansions¹¹⁸ et de contractions¹¹⁹ de cycles (Schéma 46).

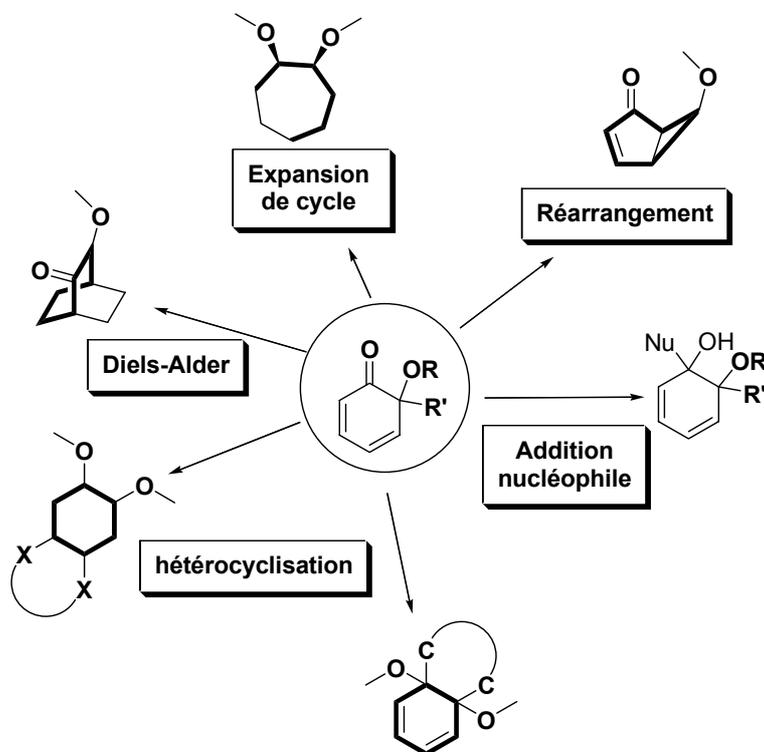


Schéma 46. Exemples de réactivité des cyclohexa-2,4-diénone.

II.1.2 - Préparation

Les *o*-quinones monocétaliques sont traditionnellement considérées comme des *o*-quinones masquées. Une attaque nucléophile directe sur une des fonctions carbonyles d'*o*-quinones permet ainsi d'obtenir les dérivés de cyclohexa-2,4-diénone (Schéma 47, **voie a**). Cette méthode est cependant limitée au cas où les *o*-quinones de départ sont stables. L'hydrolyse partielle d'*o*-quinols bicétaliques constitue une alternative intéressante bien qu'il soit souvent difficile d'obtenir un bon niveau de régiosélectivité et que la méthode reste limitée à des espèces de départ stables (Schéma 47, **voie b**).¹²⁰⁻¹²⁴ Dans ce contexte, l'oxydation directe par voie chimique ou électrochimique de phénols substitués reste une des voies les plus prometteuses pour former des dérivés d'*o*-quinols (Schéma 47, **voie c**).

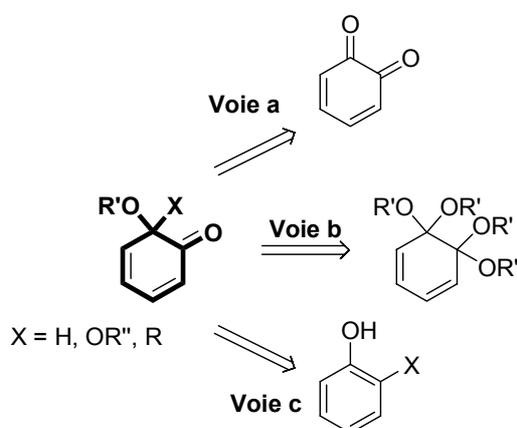


Schéma 47. Formation de dérivés de cyclohexa-2,4-diénone

Dans la suite de cet exposé nous nous limiterons à la description de quelques cas d'hydrolyse de composés bicétaliques et nous nous concentrerons principalement sur les méthodes basées sur la désaromatisation oxydante de phénols substitués en position ortho (Schéma 47, **voie c**).

A - Oxydation par voie électrochimique.

L'oxydation anodique de phénols est un outil intéressant pour la préparation des quinones monocétaliques.^{122,125,126} Deux voies sont envisageables, il est possible soit d'oxyder directement les phénols, soit d'effectuer une séquence oxydation - hydrolyse en partant d'éthers de phénols. Cette deuxième voie consiste à former dans un premier temps une quinone bicétalique qui sera ultérieurement hydrolysée de manière partielle et sélective.

Dans le cadre de l'électrochimie, la littérature rend compte essentiellement de la production de *p*-quinones cétaliques. Concernant les composés substitués en ortho cette

méthodologie en deux étapes, oxydation - hydrolyse, a été exploitée par le groupe de Swenton sur des composés de type naphtoquinone (Schéma 48).¹²¹

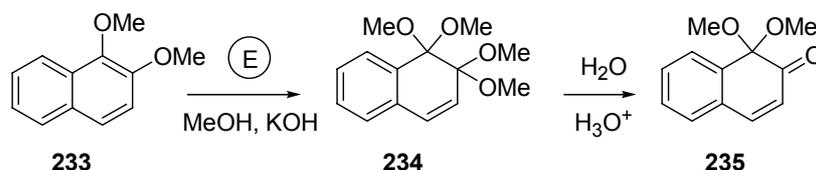


Schéma 48

Les travaux de Yamamura représentent l'un des rares exemples concernant la synthèse directe d'*o*-quinone monocétalique par voie électrochimique.¹²⁷ Il a, entre autre, montré que l'oxydation de l'eugénol **236** fournit l'*o*-quinone monocétalique **237** lorsque l'électrolyse est conduite dans le méthanol à courant constant en utilisant une électrode de platine et du perchlorate de lithium comme sel de fond (Schéma 49). L'*o*-quinone monocétalique obtenue dimérise spontanément pour fournir le produit **238**.¹²⁸ En revanche lorsque l'électrolyse a lieu en présence de NaOH et avec un potentiel d'oxydation inférieur, l'oxydation anodique de l'eugénol conduit à un intermédiaire radicalaire qui dimérise pour donner quantitativement le composé biarylique **239**. Cet exemple illustre l'importance du contrôle des conditions opératoires (pH et potentiel d'oxydation) dans ce type de réactions.

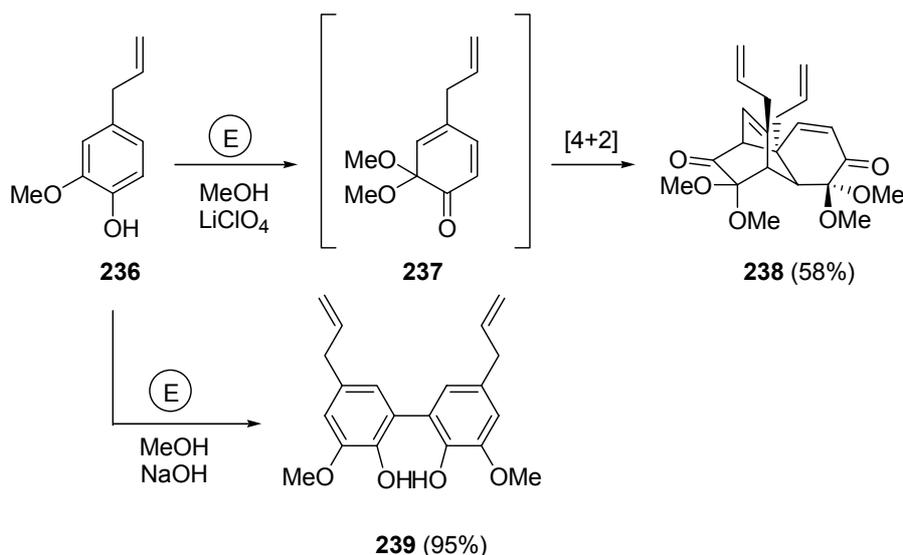


Schéma 49

Récemment la première synthèse asymétrique d'*o*-quinones monocétaliques *via* une oxydation anodique a été réalisée au sein de notre équipe.¹²⁴ La stratégie de synthèse est basée sur une séquence en deux étapes. Dans un premier temps, des *o*-quinones bicétaliques (e.g., **241**) sont générées par oxydation anodique de dérivés chiraux d'éthers de phénols substitués par un atome de brome en position 5 (e.g., **240**). Une hydrolyse acide sélective de ces *o*-quinones bicétaliques **241** permet alors d'obtenir des *o*-quinones monocétaliques énantiomériquement pures et stables (e.g., **242**) (Schéma 50). Même si les rendements restent modestes, l'originalité et l'importance de ce travail réside dans le fait que cette réaction électrochimique est diastéréospécifique.^{123,129}

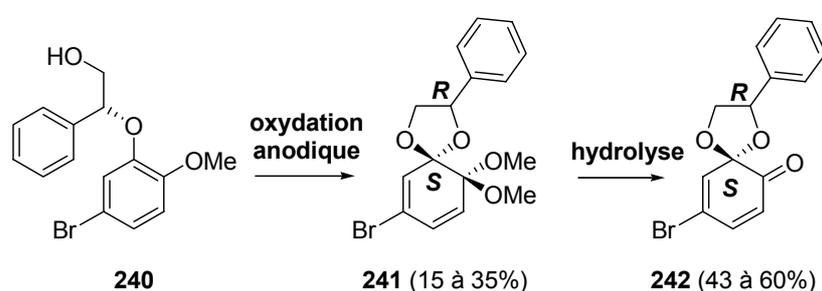


Schéma 50

Bien que l'électrochimie constitue une alternative intéressante à l'oxydation chimique, elle reste encore peu utilisée. Les chimistes disposent d'autres méthodes pour effectuer la désaromatisation oxydante de composés phénoliques, basées sur l'utilisation de réactifs oxydants chimiques.

B - Oxydation par voie chimique.

Les oxydants chimiques permettant la préparation de quinones monocétaliques et de quinols à partir de phénols regroupent des réactifs de nature assez variée. Parmi eux se trouvent :

- De nombreux réactifs à base de métaux, souvent toxiques, tels que Pb(IV), Tl(III), Bi(IV), Mn(IV), Ag(I), mais aussi de Fe(III), Cu(II) ou Cu(I) et Ce(IV).
- Des réactifs à base de métaux de transition tels que le zirconium, le molybdène ou le titane.
- Les sels de Frémy (KSO₃)₂NO.
- Des oxydants organiques neutres tels que la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) et la tétrachloro-1,2-benzoquinone (*o*-chloranil).

- Des agents halogénés à base de brome parmi lesquels le *N*-bromosuccinimide (NBS) ou d'iode (I_2 en présence de $Hg(II)$).
- Des réactifs à base d'iode hypervalent.

Dans la suite de ce manuscrit, nous avons choisi de présenter les méthodes d'oxydation qui nous semblent les plus importantes et les plus pertinentes par rapport à la méthodologie développée au sein de notre groupe.

a. Réactifs à base de métaux

Parmi les différentes méthodes d'oxydation chimique, deux processus sont envisageables, les oxydations à un électron et les oxydations à deux électrons. L'hexacyanoferrate (III) de potassium $K_3Fe(CN)_6$ en solution alcaline fait partie des oxydants à un électron.¹³⁰ Par son utilisation, des dérivés de type *o*-quinols ont pu être obtenus *via* un couplage radicalaire C-O-C. Cependant, ce procédé implique souvent des réactions intramoléculaires et non spécifiques ; son exploitation reste donc limitée en synthèse organique et les substitutions nucléophiles oxydantes offrent des possibilités bien plus attractives.

i. L'oxydation de Wessely

En 1950, Wessely est l'un des premiers à avoir utilisé ce type d'oxydation à deux électrons pour réaliser la synthèse d'*o*-quinones monocétaliques *via* l'utilisation de tétraacétate de plomb ($Pb(OAc)_4$) dans l'acide acétique.¹³¹ Les produits d'*o*-acétoxylation sont les produits majoritairement isolés (Schéma 51). La réaction a lieu sur la position ortho la plus riche en électrons.¹³² Aujourd'hui encore le $Pb(OAc)_4$ est l'un des réactifs les plus utilisés pour effectuer l'oxydation des phénols substitués en position ortho.

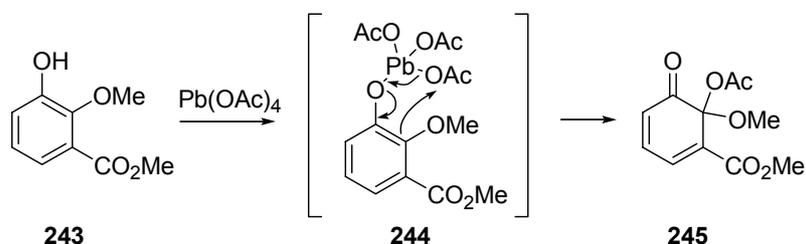


Schéma 51. Oxydation de Wessely

ii. L'oxydation de McKillop

Le triacétate de thallium et le trinitrate de thallium (TNT) permettent également de préparer des *o*-quinols à partir de phénols.¹³³ L'équipe de McKillop, en particulier, a étudié l'utilisation du TNT dans le méthanol pour oxyder divers phénols substitués en position 4 et en position 2 (Schéma 52).¹³⁴

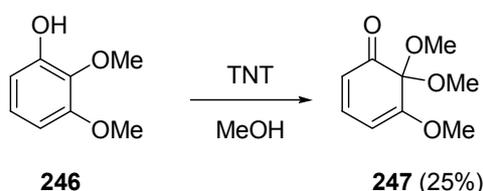
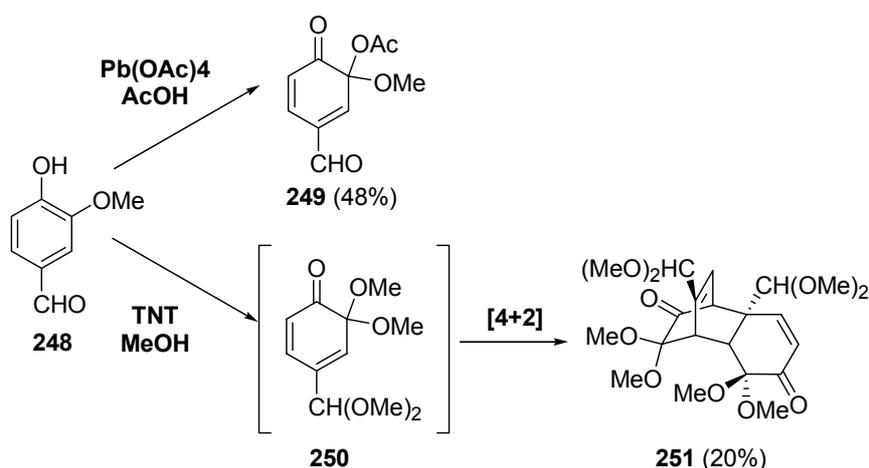


Schéma 52. Oxydation de McKillop

La comparaison des résultats découlant de l'utilisation des ces deux méthodes (oxydation de Wessely / oxydation de McKillop) sur un même substrat de départ, le 4-hydroxy-3-méthoxybenzaldéhyde (**248**) montre une différence de réactivité des produits résultants. L'acétate d'*o*-quinol **249** obtenu par oxydation de Wessely est stable contrairement au dérivé 6,6-diméthoxylé **250**, formé par oxydation de McKillop. Ce dérivé **250**, non isolable, conduit à un produit de dimérisation **251** *via* une réaction de Diels-Alder (Schéma 53).

Schéma 53. Stabilisation des *o*-quinones monocétaliques par un groupe acétoxy.

iii. Utilisation des métaux de transition

L'hydroperoxyde de *tert*-butyle (TBHP) est souvent employé en combinaison avec un métal de transition. Krohn rapporte que des espèces à base de Zn, de Mo et de Ti peuvent catalyser la formation des composés **253** et **254** à partir de **252** en présence de quantités catalytiques de TBHP (Schéma 54).¹³⁵ Pour ces mêmes réactions, Krohn fait également état de l'utilisation du complexe de Mimoun, $[\text{MoO}(\text{O}_2)_2] \cdot \text{py} \cdot \text{HMPT}$, dans le dichlorométhane.¹³⁶

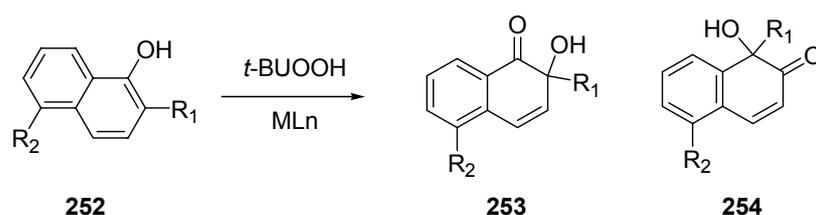


Schéma 54

b. L'oxydation de Barton

Barton a étudié la réactivité des phénols vis-à-vis de l'anhydride benzènesélenique (BSA).¹³⁷ Le mécanisme de la réaction est un mécanisme intramoléculaire où la fonction oxygénée est délivrée sélectivement en position ortho (Schéma 55).

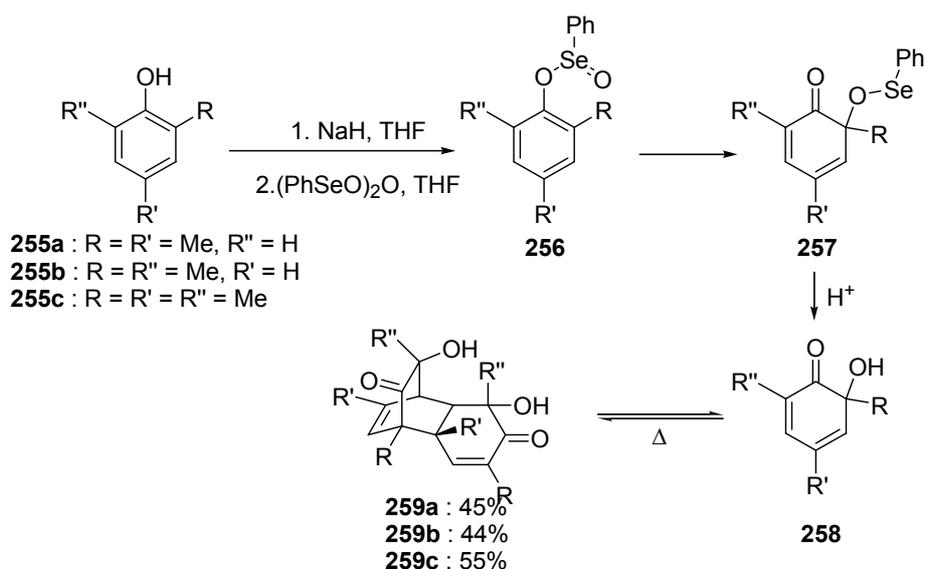


Schéma 55. Oxydation de Barton

c. Réactifs halogénés

Divers oxydants halogénés ont été utilisés pour générer des *o*-quinols¹¹² et notamment des composés iodés hypervalents. Seuls quelques exemples importants de cette chimie seront décrits ici puisque ces réactifs iodés hypervalents feront l'objet de la deuxième partie de ce chapitre.

i. L'oxydation d'Adler.

L'oxydation d'Adler est basée sur l'utilisation de périodate de sodium (NaIO₄) ou d'acide périodique (HIO₄) dans l'eau, des mélanges alcool/eau, ou dans l'acide acétique. Elle conduit à la formation de dérivés *o*-oxygénés de phénols substitués en position 2 (Schéma 56).¹³⁸⁻¹⁴²

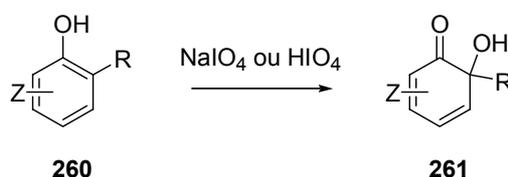


Schéma 56

ii. Les aryl- λ^3 -iodanes

Parmi les composés iodés hypervalents, le (diacétoxyiodo)benzène ou DIB (**262**) et le ([bis(trifluoroacétoxyiodo)benzène ou BTI (**263**) sont les plus communément utilisés (Figure 24).

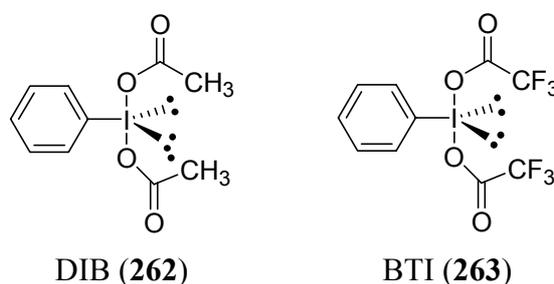


Figure 24

En 1987, Kita a développé une méthode innovante pour construire des *p*-benzoquinones monocétaliques à partir de phénols substitués en position *para* avec du BTI

dans l'acétonitrile en présence d'alcools (Schéma 57)¹⁴³ Des méthodes similaires ont été développées, indépendamment, par Lewis (DIB, CH₂Cl₂-R''OH)¹⁴⁴ et Pelter (DIB/R''OH).¹⁴⁵

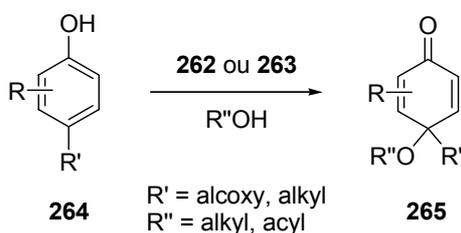


Schéma 57

Par la suite cette méthodologie a été appliquée à la préparation d'*o*-quinones monocétaliques (Schéma 58) et a été amplement utilisée pour la synthèse de molécules naturelles.^{116,146,147}

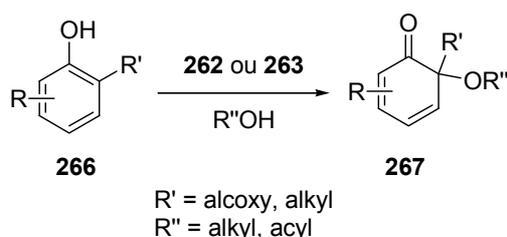


Schéma 58

II.1.3 - Les cyclohexa-2,4-diénone : un synthon clé pour la synthèse totale de molécules naturelles.

Les cyclohexa-2,4-diénone constituent des points de départ très attractifs pour bon nombre de synthèses totales de molécules naturelles et cela même si un certain nombre de limitations à leur utilisation existent encore (notamment le manque de méthodes énantiosélectives générales permettant d'obtenir ce type de composés). Nous tenterons, dans ce paragraphe, d'illustrer cette puissance synthétique au travers de quelques exemples remarquables choisis dans la littérature.

A - Le ryanodol

La mise en évidence du potentiel synthétique des *o*-quinones monocétaliques passe de façon incontournable par la présentation de la synthèse du (+)-Ryanodol (**268**) réalisée par Deslongchamps en 1990.^{148,149} Dès le début de sa carrière, Pierre Deslongchamps s'est attaqué

à cette molécule complexe qu'est le Ryanodol (**268**) et en 1979 il en rapporte la première synthèse totale.^{150,151} L'intérêt de cette molécule réside dans sa grande complexité qui constitue un véritable challenge pour le chimiste organicien (Schéma 59).

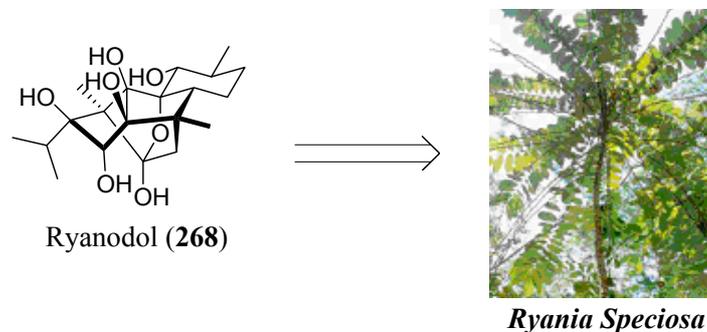


Schéma 59

Deslongchamps a exploité la propension des cyclohexa-2,4-diénone à subir des réactions du type Diels-Alder. L'intermédiaire **273** est préparé avec un rendement quantitatif grâce à une réaction de cycloaddition du type Diels-Alder réalisée entre l'*o*-spirolactone diénone **271** (diène) et le composé **272** (diénophile). Une réaction d'aldolisation intramoléculaire conduit à la formation de l'intermédiaire **275** qui est transformé ultérieurement en ryanodol (**268**) (Schéma 60).

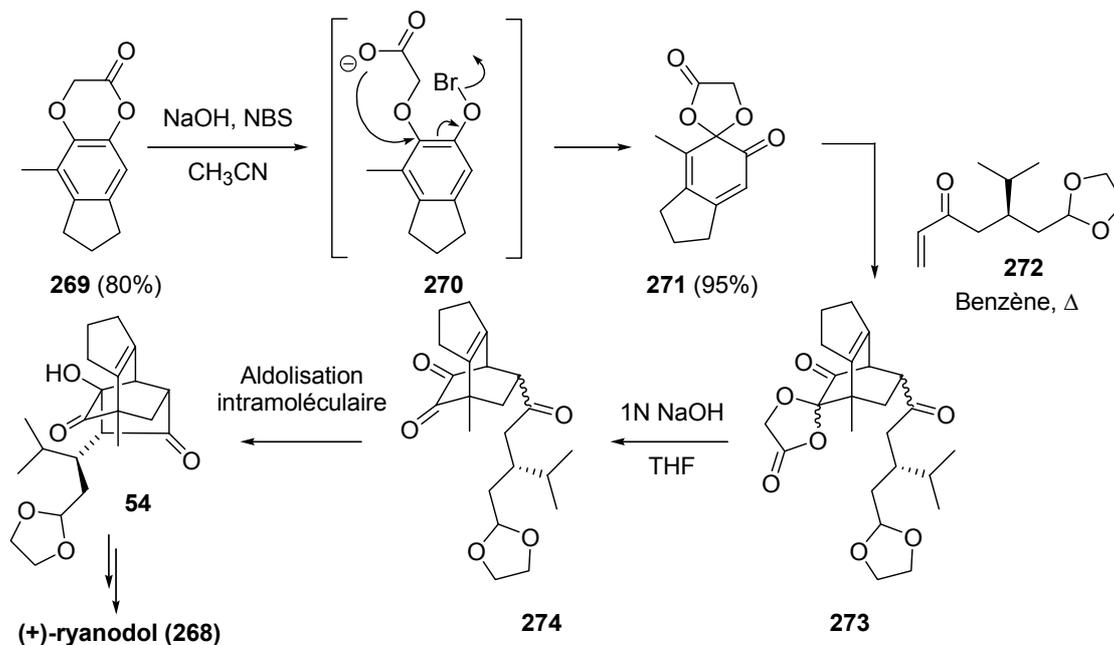


Schéma 60

B - Les bisorbicillinoïdes

La remarquable complexité structurale et la grande diversité des activités biologiques des bisorbicillinoïdes ont fait de ces composés des cibles synthétiques extrêmement intéressantes. Leur variété structurale cache en réalité un précurseur biosynthétique commun décrit comme étant la sorbicilline (**223**) et son homologue oxydé le sorbicillinol (**224**), qui après diverses étapes de dimérisation conduirait à la formation de l'ensemble des membres de cette famille de molécules (Schéma 61). Ces hypothèses concernant cette voie biosynthétique ont captivé plusieurs groupes, notamment celui d'Abe, et ont fait l'objet de nombreuses publications.^{110,111,152,153} Elles ont également inspiré les chimistes organiciens dans leurs esquisses de synthèses totales des bisorbicillinoïdes.

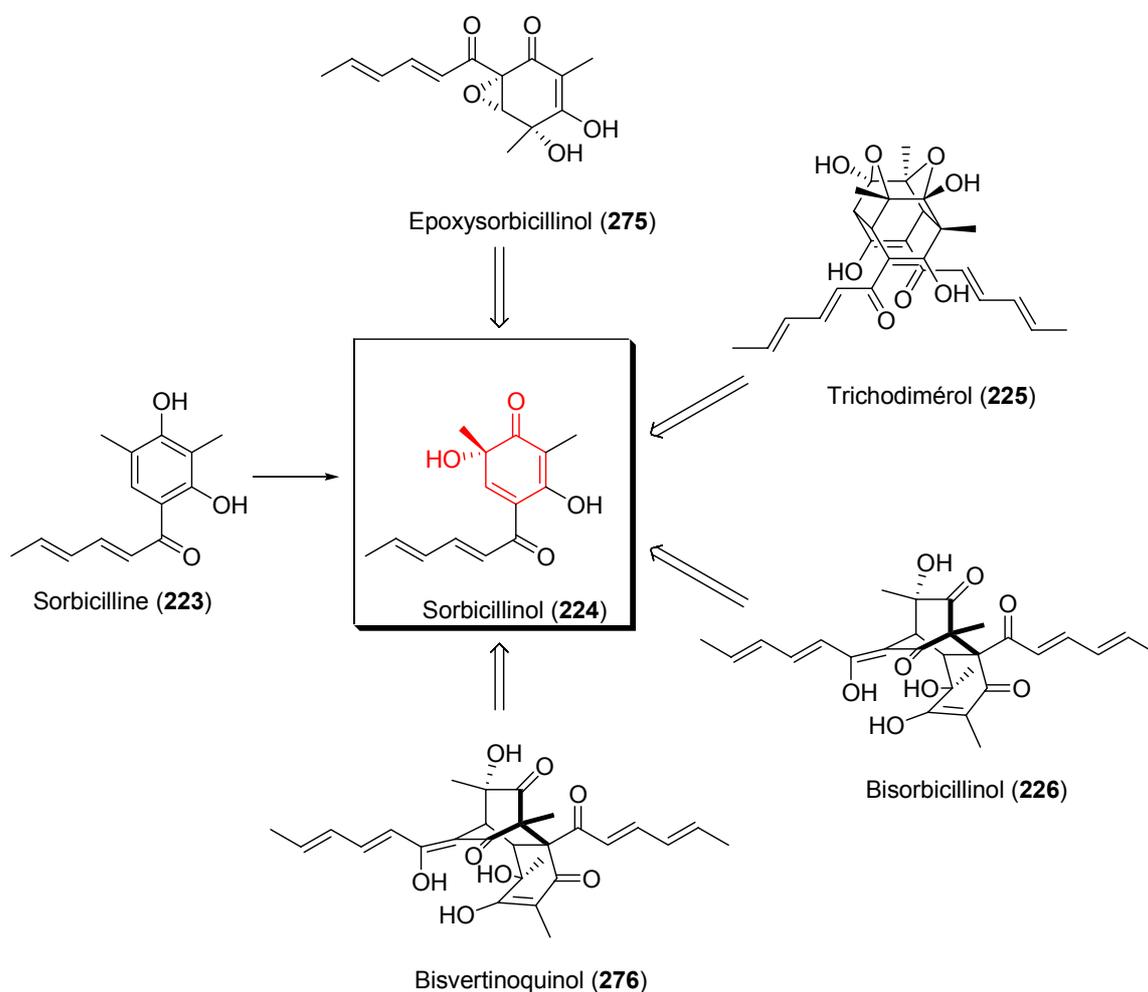


Schéma 61. Les bisorbicillinoïdes

Le groupe de Nicolaou a commencé son exploration vers la synthèse des bisorbicillinoïdes en préparant l'acétate d'o-quinol **277**. Ce but a été atteint en traitant la

sorbicilline (**223**) avec du $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (Schéma 62). Les essais d'hydrolyse de la fonction acétate qui visaient à former le sorbicillinol (**224**) ont été plus fructueux que prévu et ont permis de synthétiser le (\pm)-bisorbicillinol (**226**) avec un rendement tout à fait honorable de 40% (Schéma 62).^{110,152} Notons que les deux énantiomères **277** sont séparables par purification sur CLHP chirale, ce qui a permis au groupe de Nicolaou de réaliser la synthèse énantiosélective du (+)-bisorbicillinol (**226**).

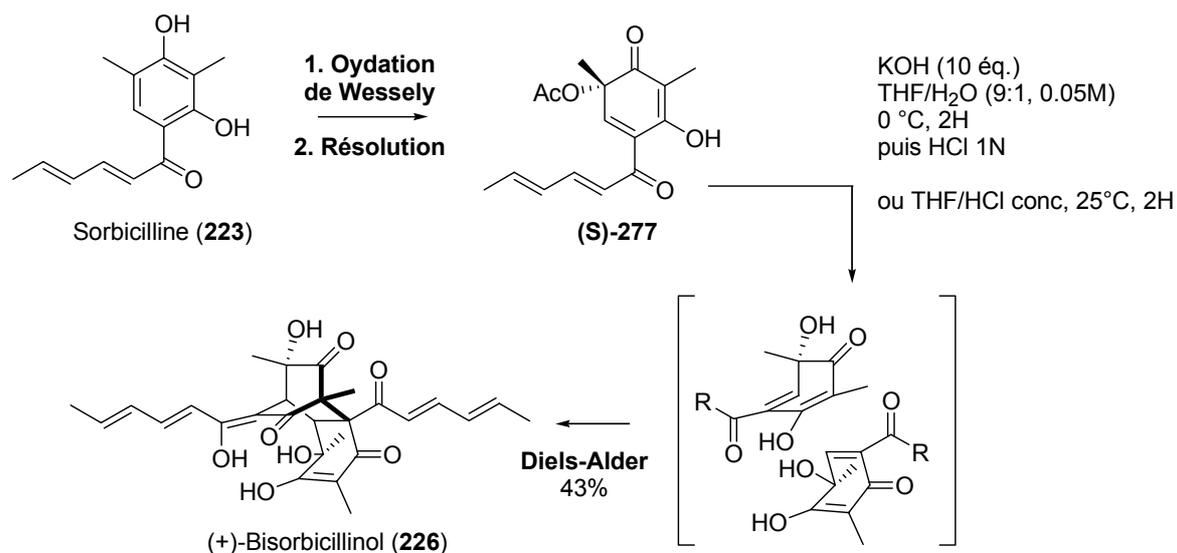


Schéma 62. Synthèse du bisorbicillinol.

Fort de ces résultats concernant le (+)-bisorbicillinol (**226**) le groupe de Nicolaou s'est ensuite attaqué à la synthèse du trichodimérol (**225**). Ils rapportent alors de façon tout à fait remarquable que l'hydrolyse de l'acétate **277** dans des conditions neutres conduit au trichodimérol (**225**) avec un rendement de 16% (Schéma 63). Si ce rendement au premier abord peut paraître faible notons tout de même que cette réaction génère en un seul pot pas moins de huit centres asymétriques dont six sont quaternaires démontrant ainsi la puissance de cette stratégie basée sur l'utilisation comme intermédiaire clé d'une *o*-quinone monocétalique ! Ce résultat époustouflant a été rapporté de façon simultanée par le groupe de Corey (Schéma 63).¹¹¹

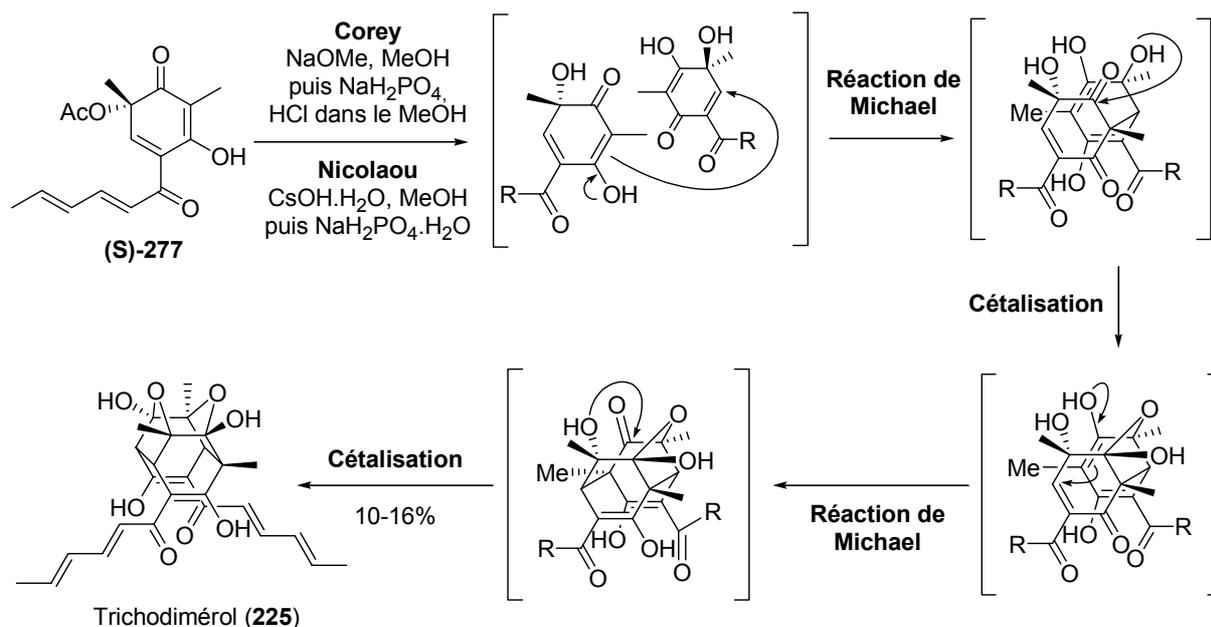
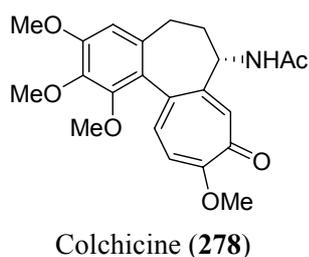


Schéma 63. Synthèse du trichodimérol.

C - La colchicine

La synthèse totale de la (\pm)-colchicine (**278**) (Schéma 64), alcaloïde présentant un fort potentiel thérapeutique, a intéressé un grand nombre de groupes ces dernières années et peu nombreuses sont les molécules naturelles ayant donné lieu à tant d'approches synthétiques différentes.¹⁵⁴



Colchicum autumnale

Schéma 64

La synthèse proposée par le groupe de Banwell en 1996 est une approche énantiosélective et biomimétique tout à fait remarquable.^{155,156} Le composé **279** racémique, facilement synthétisable, est le point de départ de la synthèse. Une oxydation de Wessely permet de préparer l'acétate d'*o*-quinol **280** de façon quantitative. L'addition d'acide

trifluoroacétique sur **280** engendre la réaction de cyclisation. La benzylation du phénol résultant et l'oxydation de l'alcool conduisent à la formation de l'intermédiaire **281**. S'en suivent alors la réduction énantiosélective de la cétone et la débenzylation du phénol aboutissant à la formation de **282**. Une oxydation de McKillop du phénol libéré suivi d'une cyclopropanation de la cyclohexadiénone **283** ainsi formée permettent d'obtenir l'intermédiaire **284**, qui après un traitement acide donne le composé **285**. Trois étapes supplémentaires permettent d'obtenir la (-)-colchicine (**278**) (Schéma 65).

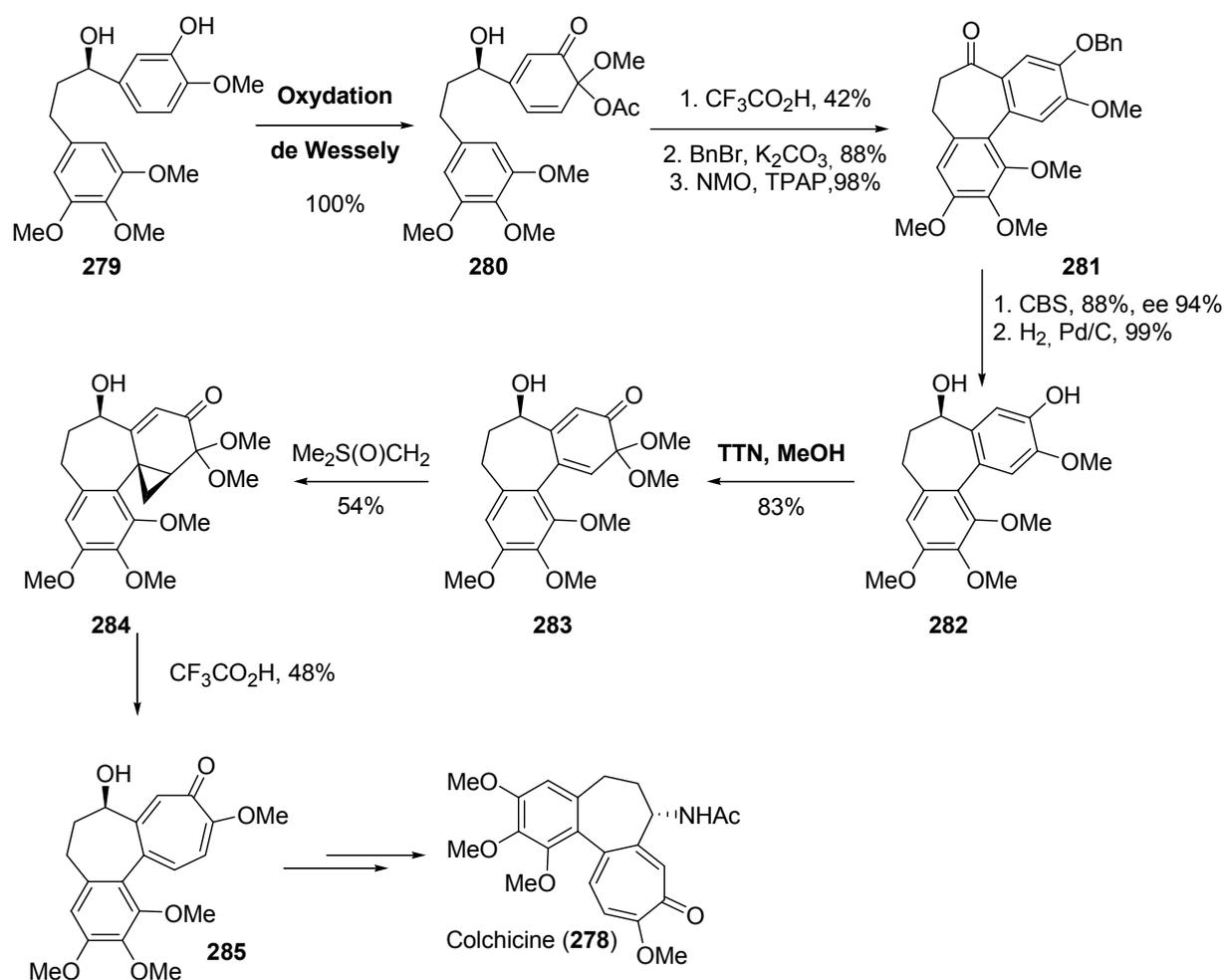


Schéma 65. L'approche de Banwell

D - La calicheamicinone

La calicheamicinone (**286**), la version aglycone de la calicheamicine, est un agent antitumoral très puissant. Sur les dix huit carbones qui la constituent, dix-sept sont fonctionnalisés ou impliqués dans une liaison multiple, ce qui fait de cette molécule un vrai challenge d'un point de vue synthétique (Schéma 66).

Quelques années plus tard Magnus utilise une stratégie assez similaire pour atteindre la même cible. Dans cette approche l'intermédiaire clé est une *o*-quinone monocétalique (Schéma 68).¹⁵⁸ La réaction du phénol **292** avec le DIB dans le méthanol conduit à la formation de l'*o*-quinone monocétalique **293** avec un excellent rendement. L'addition de l'acétylure de lithium mono-silylé **294** sur la cétone, suivi d'une déprotection au TBAF de l'acétylure et d'une protection de l'alcool tertiaire nouvellement formé fournit le composé **295** avec un rendement global supérieur à 60%. Après plusieurs étapes, cet intermédiaire conduit à une synthèse très efficace de la calicheamicinone (**286**) (28 étapes, 2%).

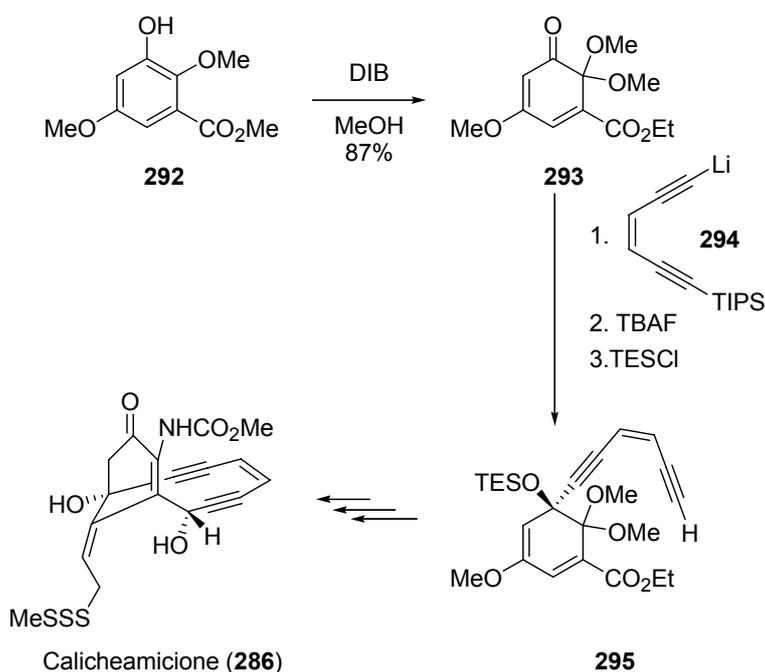


Schéma 68. L'approche de Magnus

E - Les scyphostatines

Le dernier exemple que nous avons choisi de traiter afin d'illustrer l'utilisation des cyclohexa-2,4-diénones dans les synthèses totales de molécules naturelles est la famille des scyphostatines (Schéma 69). La scyphostatine **296** isolée en 1997,^{159,160} puissant inhibiteur de la sphingomyélinase neutre, possède un noyau de type *o*-quinol tout à fait remarquable d'un point de vue synthétique. Si à l'heure actuelle, à notre connaissance, aucune synthèse totale de la scyphostatine utilisant une *o*-quinone monocétalique ou un *o*-quinol comme intermédiaires clés n'a été rapportée, cette stratégie a été décrite à plusieurs reprises pour la synthèse d'analogues.

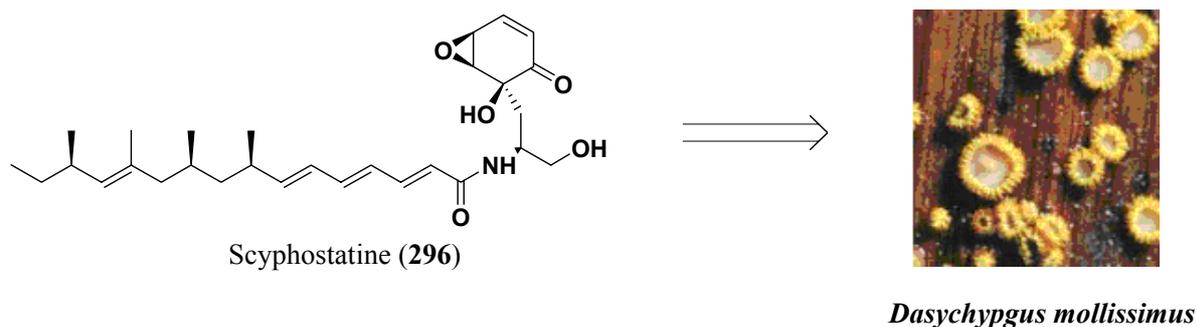


Schéma 69

Taylor propose une approche prometteuse aboutissant à la synthèse d'analogues du noyau de la scyphostatine.¹⁶¹ L'oxydation du 4-bromoguaïacol (**297**) en présence de DIB (**262**) dans le méthanol conduit à la bromocyclohexa-2,4-diénone **298** avec un excellent rendement. La présence de l'atome de brome en position 4 permet d'éviter la dimérisation de l'*o*-quinone monocétalique ainsi formée. Le composé **298** est époxydé pour donner **299**. L'étape clé de cette approche est l'addition de réactifs organométalliques permettant d'obtenir les époxydes *syn*-hydroxylés (e.g., **300**) avec des rendements relativement bons. La réduction du brome suivie de l'hydrolyse du cétal permet l'accès à de nouveaux analogues de la scyphostatine (e.g. **302**) (Schéma 70).

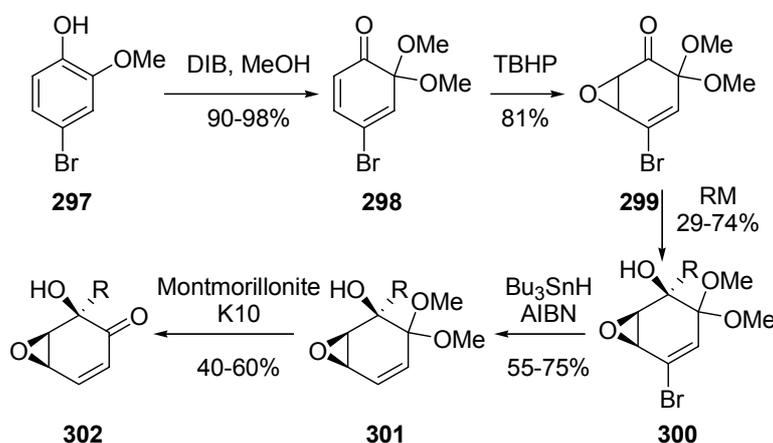


Schéma 70. L'approche de Taylor

Plusieurs équipes de chimistes organiciens ont donc ainsi su appréhender le potentiel synthétique des cyclohexa-2,4-diénone. Grâce aux efforts consentis pour mettre au point de nouveaux réactifs d'oxydation et pour améliorer les protocoles, cette tactique est aujourd'hui un outil important de la chimie organique moderne. Les composés iodés hypervalents offrent,

dans ce cadre, des perspectives tout à fait attrayantes et c'est donc tout à fait naturellement que nous nous sommes orientés vers leur utilisation dans notre stratégie de synthèse d'angucyclinones oxygénées en positions angulaires. Il serait hors de propos ici d'effectuer un résumé exhaustif de la littérature abondante concernant les composés iodés hypervalents, cependant il nous semble tout de même important dans ce sous-chapitre d'effectuer une présentation succincte de cette chimie sur laquelle repose notre stratégie de synthèse concernant les angucyclines.

II.2 - Présentation succincte de la chimie des iodés hypervalents.

Connus depuis longtemps,¹⁶² les composés iodés hypervalents ont trouvé un grand nombre d'applications en synthèse organique au cours de ces vingt-cinq dernières années. L'essor de la chimie de ces composés est amplement illustré par les nombreuses revues dont elle a fait l'objet.¹⁶³⁻¹⁷⁵ Cet engouement est à relier aux avantages certains que présentent ces réactifs. Si leurs propriétés chimiques et leur réactivité se sont révélées similaires à celles des composés à base d'Hg(II), Tl(II) ou Pb(IV), les composés iodés hypervalents ne présentent pas les problèmes de toxicité et de respect de l'environnement liés à l'utilisation de leurs congénères à base de métaux lourds. Ils montrent également une relative facilité de manipulation, s'utilisent dans des conditions douces et enfin sont pour la plupart commerciaux ou facilement synthétisables.

II.2.1 - Composés hypervalents : Généralités

A - Notion d'hypervalence

La règle de l'octet, proposée en 1916, par Lewis est devenue l'un des concepts incontournable de la chimie organique.¹⁷⁶

"Pour une large majorité des molécules stables, quand sont comptabilisés à la fois les électrons des paires liantes et non liantes, l'atome central A d'une molécule du type AX_n compte huit électrons dans sa couche de valence"

Si à l'époque Lewis reconnaît qu'il existe un certain nombre d'exceptions à cette règle, tel que BF₃, PCl₅ et SF₆, il n'imagine pas qu'elles deviendront si importantes par la suite. En effet, depuis, de nombreuses autres exceptions à la règle de l'octet ont été trouvées et celles-ci ne peuvent plus être considérées comme mineures ou peu importantes. Ces molécules qui ont des structures de Lewis avec plus de huit électrons dans la couche de valence de leur atome

central sont communément appelées molécules hypervalentes. Le concept d'hypervalence en tant que tel n'a réellement été défini qu'en 1969 par J. I. Musher.¹⁷⁷ Il peut être énoncé de la façon suivante : *Les composés hypervalents sont des composés contenant un élément X appartenant aux groupes V à VIII qui comportent un nombre d'électrons N supérieur à la règle de l'octet dans sa couche de valence et qui est directement lié à un nombre L de ligands.*

B - Nomenclature

Selon les règles IUPAC, les composés qui présentent une valence non standard sont désignés par la lettre lambda (λ), ainsi H_3I est un λ^3 -iodane et H_5I un λ^5 -iodane. La nomenclature **N-X-L** définie par Arduengo et Martin est un formalisme pratique et très utilisé pour décrire les molécules hypervalentes :¹⁷⁸

N représente le nombre d'électrons formellement associés à l'atome central **X**.

L représente le nombre de ligands liés à l'atome **X**.

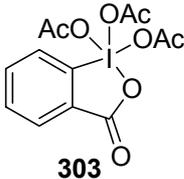
	Type N-X-L	Formule	Abréviation
Composés individuels			
(dichloroiodo)benzène	10-I-3	PhICl_2	
(diacétoxyiodo)benzène	10-I-3	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$	DIB
¹⁷⁹ benzène	10-I-3	$\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)$	BTI
iodosylbenzène	10-I-2	PhIO	IOB
		PhIO_2	
iodylbenzène	12-I-3		
Réactif de Dess-Martin	12-I-5	 303	DMP
Classes			
Sels de diaryliodonium	8-I-2	$\text{Ar}_2\text{I}^+\text{X}^-$	
Sels de vinyl phenyl iodonium	8-I-2	$\text{PhI}^+\text{CH}=\text{CHR}$	

Tableau 2. Composés iodés hypervalents les plus courants.

C - La liaison 3c-4e

La description des molécules hypervalentes a donné lieu à de nombreuses discussions et reste toujours un sujet d'actualité. Plusieurs modèles ont été proposés pour décrire ce type de molécules.¹⁸⁰ Parmi eux, le concept de la liaison à *trois centres - quatre électrons* (3c-4e), introduit en 1951 simultanément par Pimentel¹⁸¹ et par Rundle¹⁸², est souvent utilisé. Nous nous proposons d'illustrer ce concept en utilisant ici la molécule PF₅ comme exemple (Figure 25). Chacune des trois liaisons équatoriales est décrite comme étant formée à partir d'une orbitale sp² du phosphore et d'une orbitale appropriée du ligand. Les deux liaisons axiales sont décrites comme étant une liaison 3c-4e dans laquelle une orbitale de chacun des deux ligands et une orbitale 3p de l'atome central sont combinées pour donner trois orbitales moléculaires étendues sur les trois atomes, une orbitale liante occupée par deux électrons, une orbitale non liante également occupée par deux électrons et une orbitale antiliante. Ce modèle est en accord avec les observations qui montrent que les liaisons axiales sont plus longues que les liaisons équatoriales.

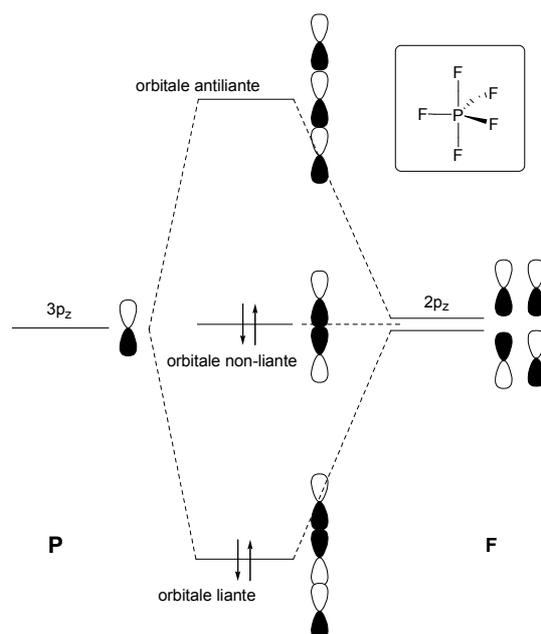


Figure 25. Orbitale moléculaire 3c-4e de la liaison apicale de PF₅

II.2.2 - Structure et Réactivité des composés iodés hypervalents.

Il existe une grande variété de composés iodés hypervalents dont les quatre types structuraux principaux sont représentés sur la Figure 26 (I, II, III et IV). Les deux premières

espèces 8-I-2 (**I**) et 10-I-3 (**II**) sont appelées iodanes, les deux autres 10-I-4 (**III**) et 12-I-5 (**IV**) sont appelées périodanes.

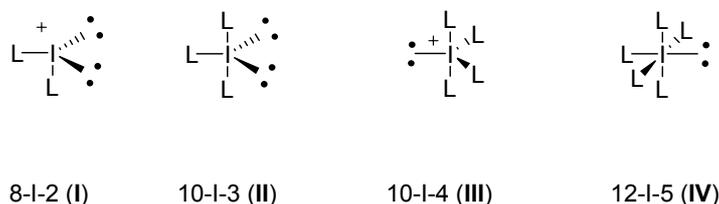


Figure 26

Dans notre étude nous nous concentrerons sur les aryl- λ^3 -iodanes (ArIL_2 , **II**) et sur les aryl- λ^5 -iodanes (ArIL_4 , **IV**) (Figure 27), réactifs que nous serons amenés à utiliser par la suite.

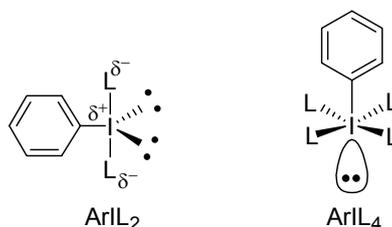


Figure 27

A - Les aryl- λ^3 -iodanes.

Les organo- λ^3 -iodanes sont abondamment utilisés en synthèse organique. Le nombre de ligands carbonés et la nature des ligands hétéroatomiques liés à l'atome d'iode déterminent leur réactivité. En règle générale, trois grandes familles de dérivés λ^3 -iodanes peuvent être distinguées. Les dérivés du type RIL_2 qui comportent un seul ligand carboné et deux ligands hétéroatomiques, les dérivés du type R_2IL qui comptent deux ligands carbonés et un seul ligand hétéroatomique et les dérivés R_3I comportant trois ligands carbonés qui sont très peu étudiés en chimie organique à cause de leur faible stabilité. La présence de deux ligands hétéroatomiques sur l'atome d'iode est essentielle pour les réactions d'oxydation, le premier est utilisé dans l'étape d'échange de ligand et le second pour l'étape d'élimination réductrice. Les composés du type R_2IL ne sont donc pas de bons oxydants mais permettent de réaliser des transferts de ligand carbonés sur de nombreuses espèces nucléophiles.

Les aryl- λ^3 -iodanes, qui appartiennent à la première famille évoquée ci-dessus, sont assez nombreux. Leur stabilité est en grande partie due à l'électronégativité des ligands L, les dérivés fluorés, chlorés, oxygénés et azotés étant les plus représentés.

a. Structure

Comme les autres dérivés du type 10-X-3, les aryl- λ^3 -iodanes présentent une structure de type bipyramide trigonale (Figure 27). Le groupe aryl ainsi que les deux doublets d'électrons libres sont en positions équatoriales alors que les deux ligands L se trouvent en positions apicales. La liaison covalente carbone-iode est dans le même plan que les deux doublets d'électrons alors que la liaison 3c-4e est perpendiculaire à ce plan donnant à la structure une forme en T. Cette liaison 3c-4e fait intervenir deux électrons de l'orbitale 5p doublement occupée de l'iode ainsi qu'un électron de chaque ligand L. Une charge positive partielle est portée par l'atome d'iode alors que les charges négatives partielles se trouvent sur les ligands L. Ainsi les ligands les plus électroattracteurs se placent en position apicale pour stabiliser cette liaison polarisée. Tous ces éléments structuraux que nous venons d'évoquer reposent dans le cas des λ^3 -iodanes sur de nombreuses données issues d'analyses par rayons X.

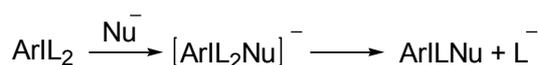
b. Réactivité

La polarisation de la liaison hypervalente rend l'atome d'iode très électrophile. Pour les composés λ^3 -iodanes comme pour les λ^5 -iodanes, l'iode est un centre électrophile mou potentiellement attaquant par n'importe quel nucléophile. Le fait que le groupe PhI est un excellent groupe partant (estimé comme étant 10^6 plus nucléofuge que le groupe triflate !)¹⁸³ explique les deux principales réactivités de ces composés que sont l'échange de ligands sur l'atome d'iode et le transfert de ligands par élimination réductrice. L'établissement des mécanismes réactionnels permettant d'expliquer les diverses facettes de la chimie des iodes hypervalents est un sujet assez délicat. Nous présenterons ici les principaux acquis et nous tenterons d'illustrer tout au long de ce manuscrit cette difficulté à déterminer les chemins réactionnels et dans la mesure du possible nous essaierons d'apporter quelques éléments de réponses.

i. Échange de ligand

Les ligands hétéroatomiques des λ^3 -iodanes sont facilement déplacés par l'attaque d'un nucléophile. Le mécanisme d'échange de ligands n'est pas encore très bien connu mais deux hypothèses, l'une associative, l'autre dissociative, sont traditionnellement envisagées.¹⁶⁵

- Mécanisme associatif :



- Dissociatif :



Plusieurs preuves expérimentales appuient le *mécanisme associatif*,¹⁷³ alors que les résultats expérimentaux susceptibles d'illustrer le mécanisme dissociatif restent encore à apporter (ce qui est probablement en partie lié au fait que l'ion iodonium [8-I-2] impliqué dans ce mécanisme est une espèce de très haute énergie et donc difficilement observable).

Dans le cas du mécanisme associatif un nucléophile attaque l'atome d'iode du dérivé ArIL₂ (**304**) conduisant à la formation d'un intermédiaire *trans* tétracoordiné [12-I-4] (**305**). Cet intermédiaire s'isomérise pour donner un composé *cis* (**306**) et l'élimination d'un ligand hétéroatomique L conduit alors à la formation d'un nouvel aryl- λ^3 -iodanes ArI(Nu)L (**307**) (Schéma 71).

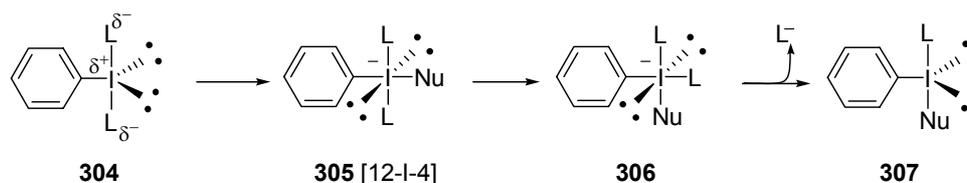


Schéma 71

ii. Elimination réductrice

La principale réactivité des organo- λ^3 -iodanes est leur transformation réductrice en iode I. Ce processus d'élimination réductrice est énergétiquement très favorable puisqu'il engendre un **retour à l'octet** de l'atome hypervalent et se déroule dans la plupart des cas sans l'assistance d'aucun autre réactif. Plusieurs mécanismes pour cette élimination sont envisageables. L' α -élimination réductrice sur des atomes de carbones, par exemple, est une

méthode utilisable pour générer des carbènes (Schéma 72). La β -élimination réductrice sur des atomes de carbones permet quant à elle de former des doubles liaisons (Schéma 72, $M = C$). Dans le cas où ce sont des atomes d'oxygène ou d'azote (Schéma 72, $M = O$ ou N) nous obtenons une méthode efficace permettant d'effectuer l'oxydation d'alcools en composés carbonylés et d'amines en imines. L'élimination réductrice des λ^3 -iodanes portant deux ligands carbonés s'accompagne souvent de l'attaque d'un nucléophile permettant d'obtenir des produits de substitution (Schéma 72).

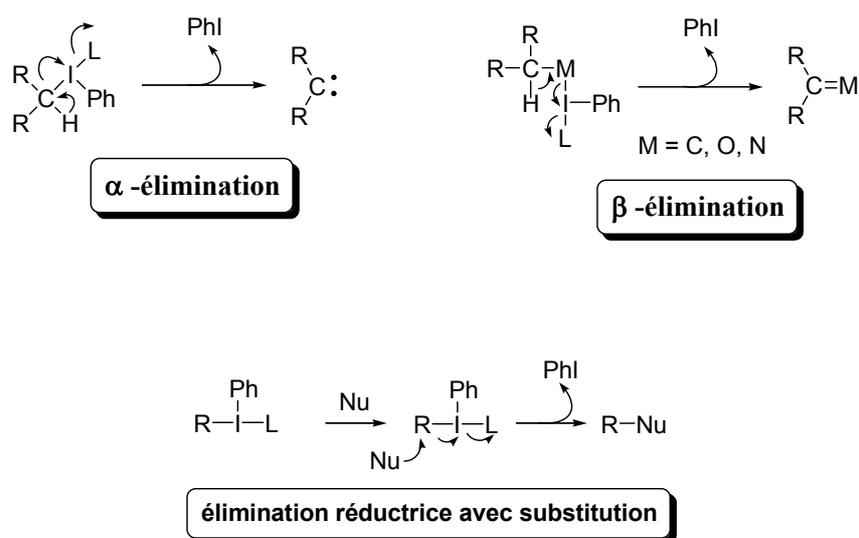
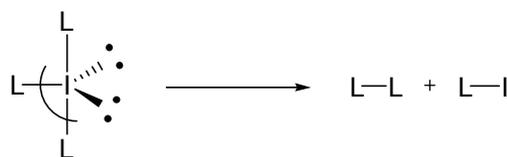


Schéma 72

iii. Le couplage de ligand

Dans le cadre de la chimie des composés hypervalents le terme "couplage de ligand" a été introduit pour décrire un couplage intramoléculaire entre deux ligands liés à un atome hypervalent comme illustré dans l'équation ci-dessous.^{184,185}



Longtemps mis de côté, le couplage de ligand est de plus en plus pris en compte dans la chimie des iodes hypervalents. Les couplages les plus couramment décrits sont ceux impliquant des espèces de type R_2IL . Le mécanisme est encore assez mal connu mais il est avéré que le couplage de ligand est une réaction concertée qui se déroule avec rétention de configuration des ligands.

B - Les aryl- λ^5 -iodanes

De manière générale la chimie des iodanes(V) est moins développée que la chimie des iodanes(III). Les organo- λ^5 -iodanes peuvent également être classés en familles sur la base du nombre de leurs ligands carbonés. Dans le cas de ces composés, seules deux familles sont connues. La première est constituée par les dérivés du type RIL_4 qui comportent un seul ligand carboné et quatre ligands hétéroatomiques, et la seconde par les dérivés du type R_2IL_3 qui comptent deux ligands carbonés.

a. Structure

Contrairement aux iodanes (III), peu d'analyses de cristaux par rayons X ont été rapportées dans le cas des iodanes (V). Les aryl- λ^5 -iodanes sont décrits comme des structures de type pyramidal à base carrée dans laquelle la liaison entre l'iode et le ligand en position apicale est une liaison covalente classique, alors que deux liaisons 3c-4e se trouvent dans le plan carré. Il est à noter aussi que les organo- λ^5 -iodanes cycliques possèdent une bien meilleure stabilité liée à l'incorporation de l'iode pentavalent à l'intérieur d'un cycle à cinq chaînons.

b. Réactivité

Les aryl- λ^5 -iodanes non cycliques, explosifs, n'ont fait l'objet que de peu de travaux. Les dérivés cycliques ont été le centre d'une récente attention en tant qu'oxydants efficaces et sélectifs. Le réactif de Dess-Martin (DMP, **303**, Tableau 1) ainsi que son précurseur l'acide *o*-iodobenzoïque (IBX, **309**) notamment ont émergés comme réactifs doux et hautement sélectifs pour l'oxydation des alcools en composés carbonylés ainsi que pour d'autres réactions d'oxydation durant ces quinze dernières années.¹⁸⁶⁻¹⁸⁸ Le mécanisme de ces oxydations est illustré sur le schéma 73.

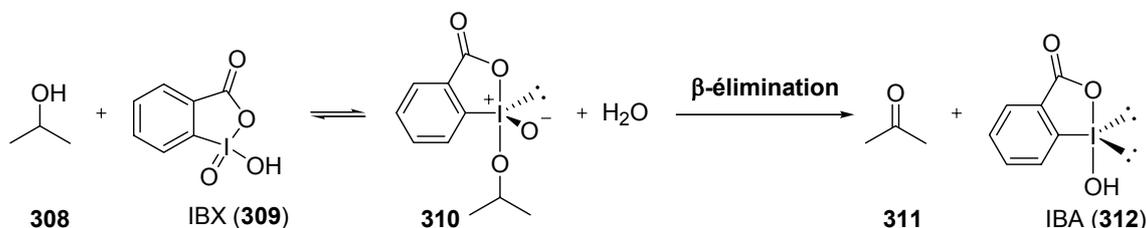


Schéma 73. Oxydation des alcools par l'IBX.

Cependant l'utilisation de ces réactifs reste encore relativement limitée à cause des risques de décompositions violentes en cas d'impact et/ou de chauffage. Récemment des efforts ont été faits visant à synthétiser des versions non explosives de ces oxydants mais elles impliquent évidemment des étapes supplémentaires pour leur préparation. Des recherches menées par notre équipe en partenariat avec le groupe SIMAFEX ont permis de mettre au point une version stabilisée de l'IBX (**309**), le SIBX (pour "Stabilized IBX").¹⁸⁹ Ce réactif est une formulation constituée d'acide *o*-iodobenzoïque (**309**, IBX, 49%), d'acide isophthalique (**313**, 29%) et d'acide benzoïque (**314**, 22%) (Figure 28).¹⁹⁰

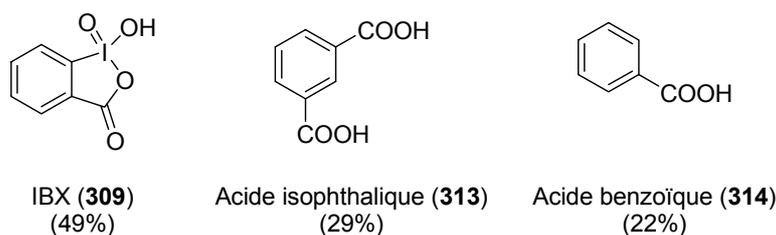


Figure 28. Composition du SIBX

II.2.3 - Oxydation des phénols.

Comme nous l'avons évoqué dans la première partie de ce chapitre, les oxydations de phénols interviennent dans de nombreux processus biochimiques clés et les motifs quinoniques sont donc très répandus parmi les produits naturels exhibant des propriétés biologiques intéressantes. De plus ils constituent de précieux intermédiaires en synthèse organique. Nous avons également mentionné le fait qu'au cours de ces dernières années les réactifs iodés hypervalents se sont, peu à peu, imposés comme les réactifs de choix pour oxyder les composés phénoliques.

A - Aspect mécanistique

Le mécanisme d'oxydation des phénols *via* les réactifs iodés hypervalents n'a pas été rigoureusement établi mais mérite toutefois d'être approfondi compte tenu de la diversité synthétique apportée par cette réaction. Deux chemins réactionnels ont été envisagés pour décrire l'oxydation des phénols par un processus à deux électrons.¹⁹¹ Commun aux deux voies, un aryloxy- λ^3 -iodane (**317**) est formé par échange de ligand entre le réactif iodé hypervalent PhIL_2 (**316**) et le phénol (**315**). Dans la voie A, cet intermédiaire **317** subit l'attaque directe d'un nucléophile oxygéné, azoté ou carboné et conduit ainsi à la formation des produits **318a**, **318b**, **318c** et **318d**. Dans la voie B, c'est un mécanisme séquentiel qui est

envisagé, l'intermédiaire **317** se dissocie pour conduire à la formation d'un cation arénoxénium **319**, qui subit dans un second temps l'attaque de l'espèce nucléophile (Schéma 74).

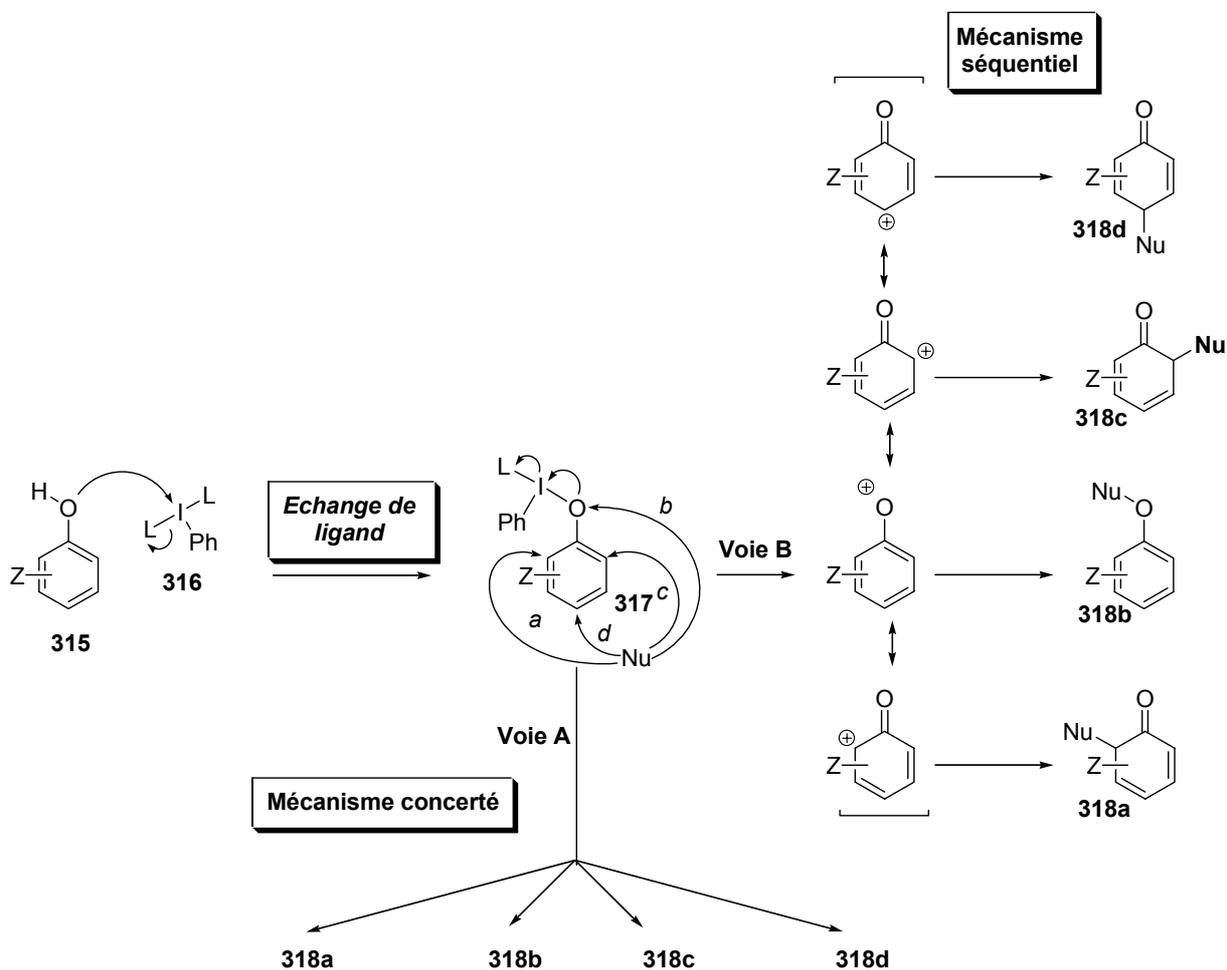


Schéma 74

Cette étude montre de façon évidente que plusieurs produits peuvent potentiellement être obtenus lors de l'oxydation d'un composé phénolique. Afin d'en limiter le nombre il faut que l'introduction de l'espèce nucléophile soit orientée. Le contrôle de la régiochimie de l'attaque du nucléophile n'a pas été établi de façon claire dans la littérature, toutefois plusieurs résultats expérimentaux montrent qu'il dépend davantage de la nature électrochimique des substituants présents sur le phénol de départ que de l'encombrement stérique. Un petit groupe électro-donneur peut jouer le rôle de régiosélecteur et favoriser l'attaque sur un centre carboné déjà substitué. Par exemple, dans le cas où le nucléophile est le méthanol, le 2-méthoxyphénol est substitué en C-2 malgré la gêne stérique du groupe méthoxy. De la même façon, les 4-

méthyl- ou 4-alcoxyphénols sont attaqués en position 4, même lorsque l'encombrement de cette position est augmenté par la présence de groupes méthyle en positions 3 et 5. Par contre, la gêne stérique peut parfois intervenir comme dans le cas du 4-*t*-butylphénol où le mélange d'adduits C-2 et C-4 est obtenu. Ces différentes observations semblent donc indiquer que les groupes ayant un fort caractère électro-donneur (*e.g.*, méthoxy) sont de bons *ortho*-régiosélecteurs ; les groupes alkyles peuvent également servir d'*ortho*-régiosélecteurs, mais l'orientation de l'attaque sera plus sensible à l'encombrement stérique dans ce cas là.¹⁹²

B - Remarques

Les réactifs iodés les plus utilisés pour oxyder les phénols sont incontestablement le DIB et le BTI. Un mode opératoire classique consiste à ajouter à une solution de phénol le réactif iodé solide. Divers produits peuvent être formés en fonction du groupe présent en position 4 ou en position 2 du phénol de départ et bien évidemment du nucléophile utilisé (Schéma 75). De nombreux nucléophiles (l'eau, différents alcools, des acides carboxyliques, des ions fluorures, des amides, des oximes, ...) ont été utilisés avec succès dans ces réactions et ceci aussi bien de façon intermoléculaire qu'intramoléculaire.

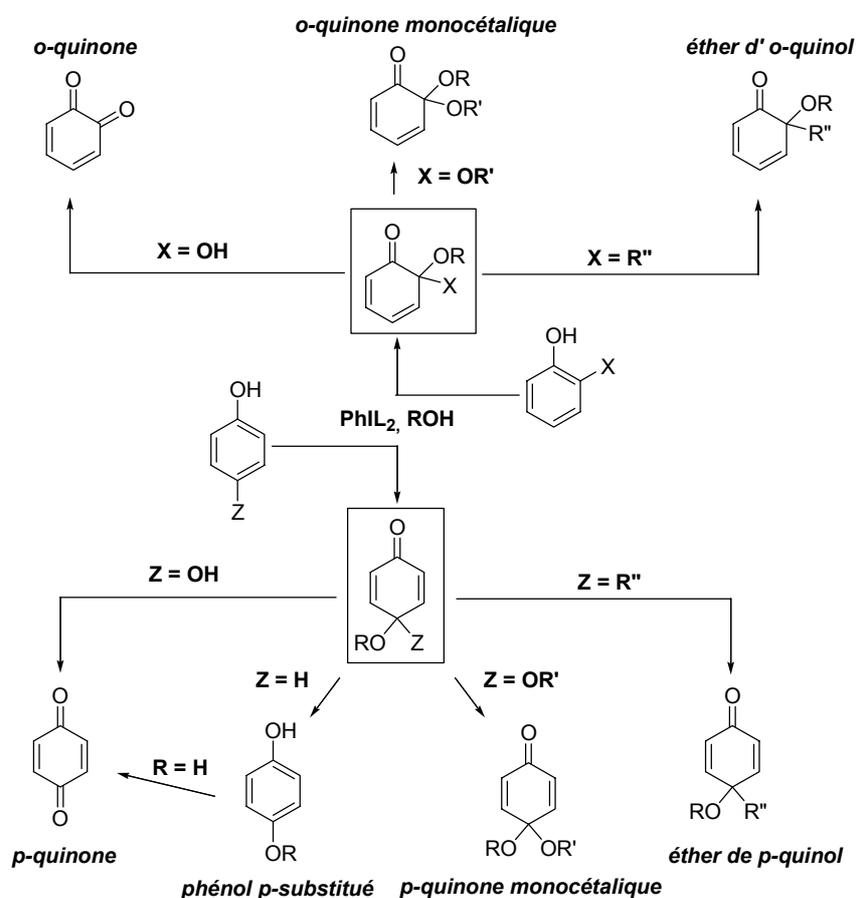


Schéma 75

II.3 - Présentation de notre approche synthétique.

Comme nous l'avons vu à la fin du chapitre précédent, la stratégie que nous proposons pour la synthèse d'angucyclinones présentant des fonctions oxygénées en positions vicinales repose sur l'utilisation de cyclohexa-2,4-diénone (e.g., **321**) (Schéma 76).

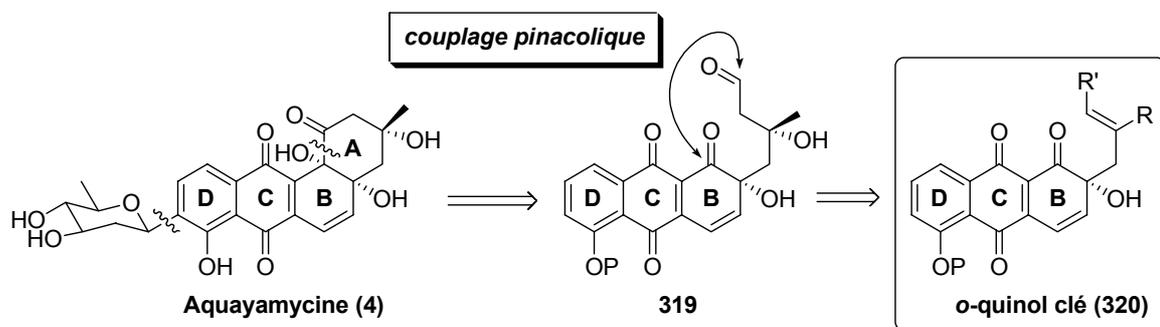


Schéma 76. Analyse rétrosynthétique.

Pour élaborer l'o-quinol clé **321** de notre synthèse deux stratégies basées sur l'oxydation de composés phénoliques par les réactifs iodés hypervalents sont envisageables (Schéma 77).

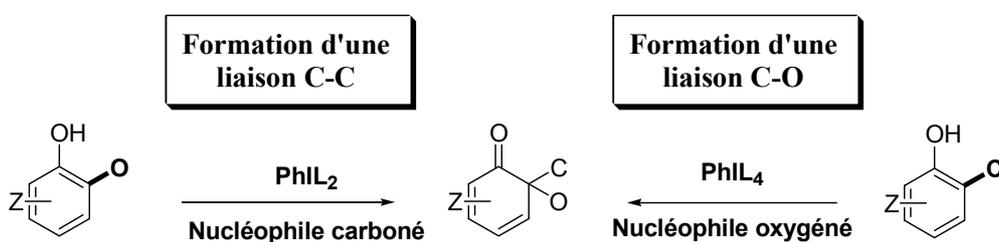


Schéma 77

Notre groupe a récemment développé une stratégie tout à fait originale permettant d'effectuer en un seul "pot" l'oxydation d'un arénol et l'addition régiosélective d'un nucléophile carboné extérieur.^{108,109} Cette nouvelle méthodologie, permettant la formation d'une **liaison carbone-carbone**, conduit à l'élaboration d'o-quinol éthers hautement fonctionnalisés exploitables dans le cadre de nos travaux concernant la synthèse totale des angucyclinones cibles. La seconde stratégie repose sur la création d'une liaison carbone-oxygène. Basée sur de récents travaux publiés par notre équipe,¹⁹³ cette approche consiste à développer une méthodologie permettant de construire nos cyclohexa-2,4-diénone grâce à une réaction **d'oxygénation ortho-sélective** d'alkylphénols *via* l'utilisation du SIBX.

DEUXIÈME PARTIE : ASCENSION DE L'EVEREST **... PRÉSENTATION DES RÉSULTATS**

Chapitre III. Première approche : Création d'une liaison C-C

Chapitre IV. Deuxième approche : Création d'une liaison C-O

Chapitre V. Formation de *p*-naphtoquinones, de naphazarines
et de quinizarines

Chapitre III. Première approche : Création d'une liaison C-C

III.1 - Études préliminaires. Origine du projet.

La création de liaisons carbone-carbone, qui tient incontestablement une place privilégiée en synthèse organique, constitue un des domaines d'application les plus attrayants de la chimie des composés iodés hypervalents. Lors d'un examen attentif de la littérature leur ayant été consacrée, il s'avère que deux approches sont principalement utilisées pour former des liaisons carbone-carbone. La première consiste à générer un intermédiaire possédant un carbone réactif (un radical, un carbène, un carbocation ou un radical cation) et à le piéger avec une espèce carbonée. La seconde approche procède par couplage de ligand en impliquant des espèces hypervalentes du type R_2IL (cf. II.2.2.A.b.iii).

Dans le cas des composés phénoliques, comme nous l'avons déjà évoqué dans le chapitre II, la désaromatisation d'arénols en dérivés du type cyclohexadiénone peut être effectuée grâce à un processus d'oxydation à deux électrons, engendré par un réactif iodé hypervalent, suivi par le piégeage de l'intermédiaire formé avec une espèce nucléophile (Schéma 78). Nous avons également vu, que le contrôle de la régiochimie de cette réaction reste assez obscure, mais qu'il est clair que la présence d'un petit groupe donneur d'électrons en position ortho, tel qu'un groupe méthoxy, suffit souvent à orienter l'attaque préférentiellement en position 2, même si cette position est la plus encombrée.¹⁹¹

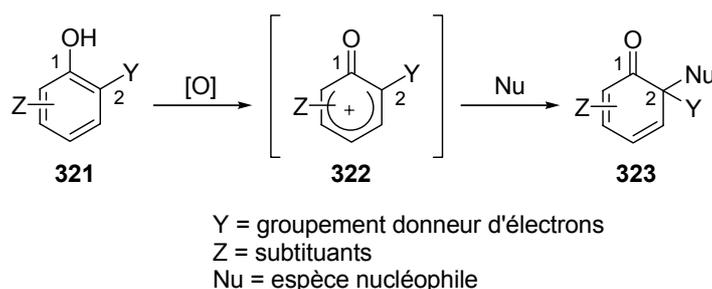


Schéma 78

Si cette stratégie a été amplement exploitée dans le cadre de la création de liaisons carbone-oxygène, elle reste assez peu utilisée dans le cas des liaisons carbone-carbone. Les principaux exemples, allant dans ce sens, se réfèrent à des réactions intramoléculaires¹⁹⁴ (Schéma 79, A) et à quelques très rares exemples de réactions intermoléculaires.^{127,195} La

route la plus fréquemment utilisée est l'addition directe d'un nucléophile carboné sur l'une des deux fonctions carbonyle d'une *o*-quinone préalablement formée (Schéma 79, **B**).^{196,197}

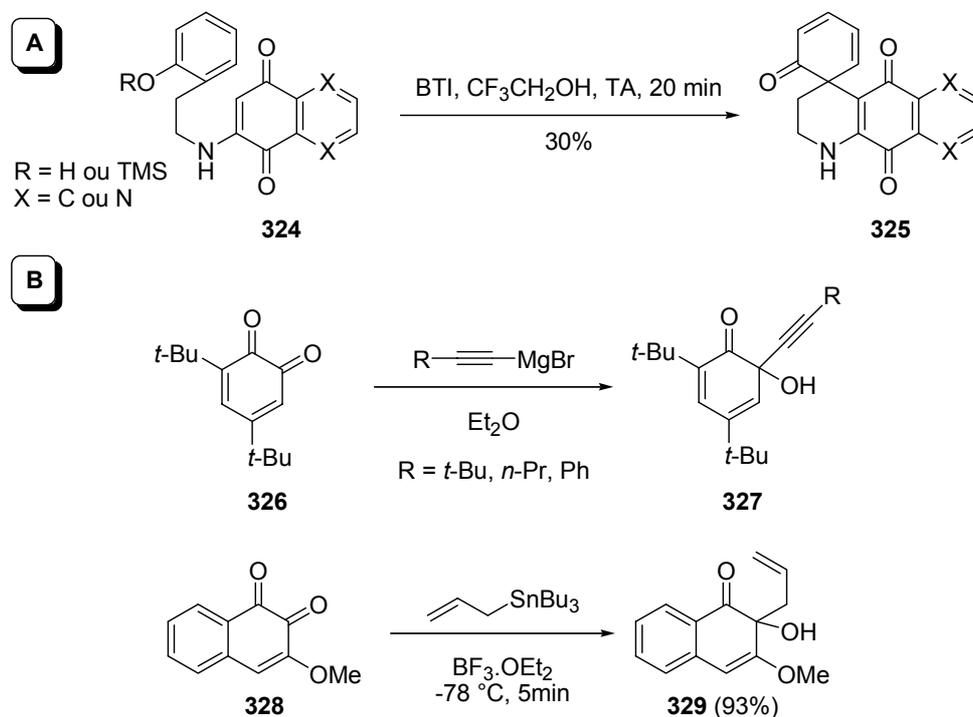


Schéma 79

En 1999, notre groupe a développé une nouvelle stratégie permettant d'effectuer, en un seul "pot", l'oxydation d'un arénol avec du BTI (**263**), et l'addition régiosélective d'un nucléophile carboné externe (Schéma 80).^{108,109} Le BTI (**263**) a été choisi en raison de la faible nucléophilie de ses unités trifluoroacétates, dans le but de limiter une éventuelle compétition avec le nucléophile carboné au cours de l'étape de piégeage. Le nucléophile carboné utilisé, quant à lui, est masqué sous la forme d'un éther d'énol silylé. Il peut sembler risqué d'utiliser ce type de composés, des travaux antérieurs ayant montré que ces substrats sont facilement oxydés par des réactifs à base d'iode trivalent (PhIO) pour fournir des produits de couplage C-C symétrique et des cétones α -oxygénées.¹⁶⁶ Cependant, Zhdankin en parvenant à mettre au point des conditions de réactions (température, nombre d'équivalents des réactifs) permettant de former une liaison carbone-carbone entre des éthers d'énol silylés et des alcènes, a montré qu'il était possible d'utiliser ce type de nucléophiles masqués dans ce genre de méthodologie.¹⁹⁸ Enfin, il est impératif de travailler dans des conditions anhydrides strictes, puisque les iodes III sont d'excellents médiateurs de la formation de *p*-quinones en présence d'eau.¹⁷⁹

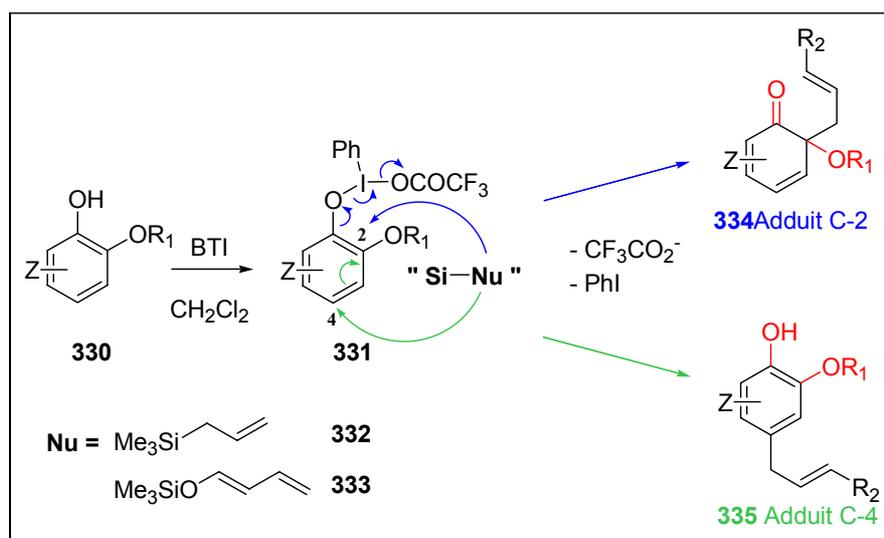


Schéma 80. Substitution nucléophile oxydante

Dans le cadre des premières études menées par notre équipe, la substitution nucléophile oxydante de naphtol, substitués en position 2 par un groupe électrodonneur, a été réalisée avec succès.^{108,109} Un mode opératoire classique consiste à ajouter le BTI (1,5 équiv.) sous forme solide, à 0 °C, à une solution de naphtol dans le dichlorométhane fraîchement distillé (0,1M). Le nucléophile (2,8 équiv.) est ensuite additionné, goutte à goutte, et le mélange est agité à température ambiante pendant une à deux heures. Après traitement, les produits sont séparés sur colonne chromatographique de silice. De façon étonnante, l'ordre d'addition des réactifs ne semble pas influencer la réaction. Les meilleurs résultats obtenus dans le cadre de cette étude préliminaire sont rassemblés dans le tableau 3. A ce niveau, il est important de noter que des *o*-naphtoquinones monocétaliques ont été ciblées dans cette étude car elles sont moins réactives, et donc plus stables, que leurs analogues *o*-benzoquinones. Cette stabilité supplémentaire est liée au fait qu'une des deux doubles liaisons est intégrées dans un cycle aromatique en série naphthalène.¹⁹⁹ Il apparaît que le groupe méthoxy est celui qui offre les meilleures perspectives pour le contrôle de la substitution nucléophile (Tableau 3, entrées 2 et 3).

Au regard de ces bons résultats obtenus sur des composés modèles, nous avons choisi d'exploiter cette méthodologie dans le cadre de la synthèse des angucyclinones oxygénées en positions angulaires.

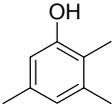
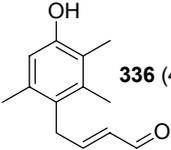
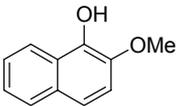
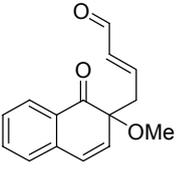
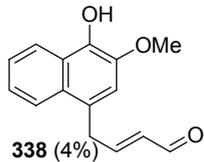
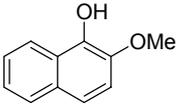
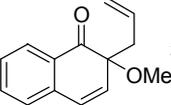
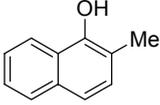
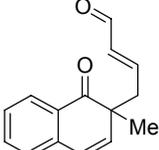
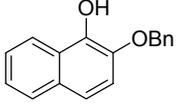
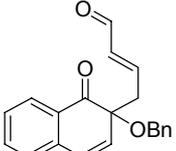
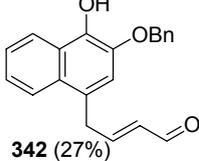
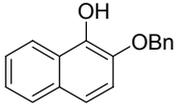
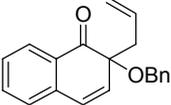
Entrée	Réactif	Nucléophiles	Produit(s) (rendement)
1	 330a	333	 336 (44%)
2	 330b	333	 337 (74%)  338 (4%)
3	 330b	332	 339 (69%)
4	 330c	333	 340 (47%)
5	 330d	333	 341 (16%)  342 (27%)
6	 330d	332	 343 (36%)

Tableau 3. Principaux résultats obtenus lors de l'étude préliminaire

III.2 - Vers la synthèse du squelette benz[a]naphtalène ABC de l'aquayamycine

Nous nous sommes, dans un premier temps, attachés à la construction du squelette benz[a]naphtalène tricyclique ABC de l'aquayamycine (*i.e.* **344**) et donc à la synthèse de l'éther d'*o*-quinol **345**. Dans cette optique, le 2-méthoxy-1-naphtol (**330b**) a été choisi comme réactif de départ (*vide supra*) et nous avons opté pour l'éther d'énol silylé **346** comme partenaire de réaction, puisqu'il possède une chaîne carbonée adéquatement fonctionnalisée en prévision de la formation du cycle A (Schéma 81).

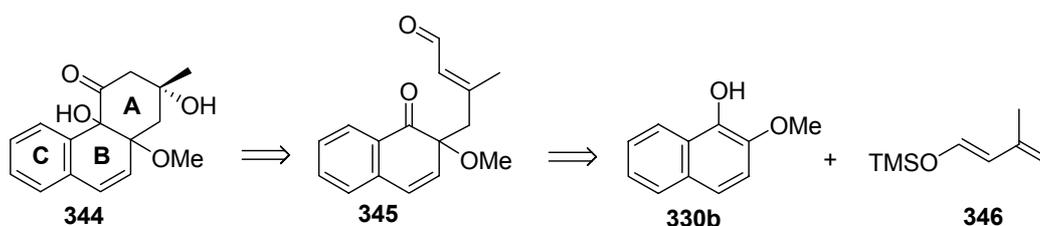


Schéma 81

III.2.1 - Synthèse de l'éther d'*o*-quinol 345

A - Préparation des réactifs

a. Synthèse du 2-méthoxy-1-naphtol (330b)

Une réaction de Baeyer-Villiger suivie d'une étape de saponification, permet de synthétiser le 2-méthoxy-1-naphtol (**330b**) à partir du 2-méthoxy-1-naphtaldéhyde (**347**) commercial (Schéma 82). Le traitement de **347** par l'acide péraétique conduit au formiate **348**. Une hydrolyse basique en milieu alcoolique permet ensuite de récupérer le naphtol désiré **330b** avec un rendement de 58%. Afin de limiter la formation du dimère **349**,²⁰⁰ il est réellement important de contrôler la réaction de saponification, tant au niveau de la durée que de la température. Le 2-méthoxy-1-naphtol (**330b**) n'est pas stable et dimérise facilement à température ambiante, il doit donc impérativement être conservé à basse température.

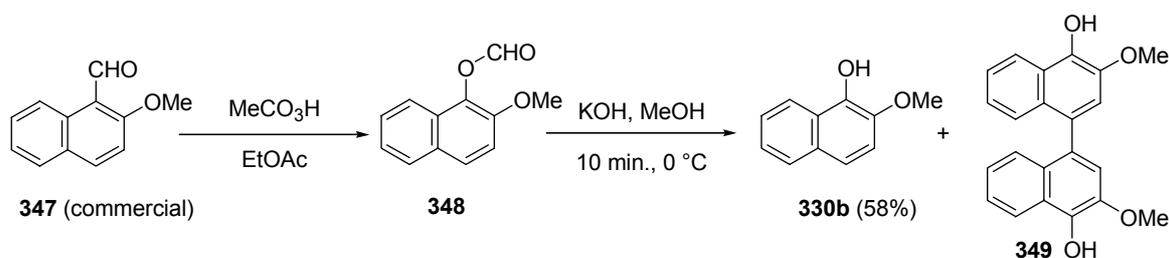


Schéma 82

b. Synthèse du (*E*)-3-méthyl-1-(triméthylsilyloxy)-buta-1,3-diène (346)

Le (*E*)-3-méthyl-1-(triméthylsilyloxy)-buta-1,3-diène (**346**) est préparé à partir de l'aldéhyde **350** selon la procédure décrite par Colvin²⁰¹ (Schéma 83). Lors des premiers essais que nous avons réalisés, nous avons choisi le toluène comme solvant, or les points d'ébullition du diène désiré **346** et du toluène sont tels, qu'après purification par distillation, il

restait une quantité importante de toluène dans le milieu. Afin de contourner ce problème, la réaction a été conduite dans le benzène. Nous avons pu, alors, isolé le diène **346** pur, avec un rendement de 63%. Les données RMN ^1H , et particulièrement la comparaison avec les constantes de couplage rapportées pour les deux isomères dans la littérature,²⁰² nous ont permis d'affirmer, que dans notre cas, seul l'isomère E a été isolé.

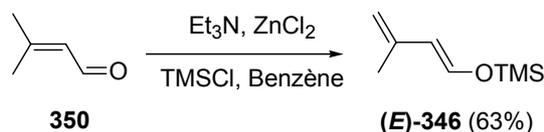


Schéma 83

B - La réaction de substitution nucléophile oxydante

A une solution de 2-méthoxy-1-naphtol (**330b**) et de diène **346** dans le dichlorométhane est additionné, à 0 °C, le BTI (1,8 équiv.) sous forme solide. Le mélange est agité pendant deux heures à température ambiante, et conduit à la formation de l'éther d'*o*-quinol **345** et du naphtol **351** avec des rendements modérés, ainsi qu'à la *p*-quinone **352** (20%) et au dérivé iodé **353** (2%) (Schéma 84). L'*o*-quinol **345** désiré, produit majoritaire, est obtenu sous la forme d'un mélange 1,3:1 d'isomères *E* et *Z*. L'attribution a pu être effectuée grâce à une expérience RMN bidimensionnelle NOESY réalisée sur ce mélange d'isomères (Figure 29). Une tâche de corrélation intense observée entre le singulet du groupe méthyle et le doublet du proton aldéhydique de l'un des deux isomères nous a permis d'identifier l'isomère *E* (ces deux groupes sont beaucoup trop éloignés dans le cas de l'isomère *Z* pour donner lieu à une corrélation).

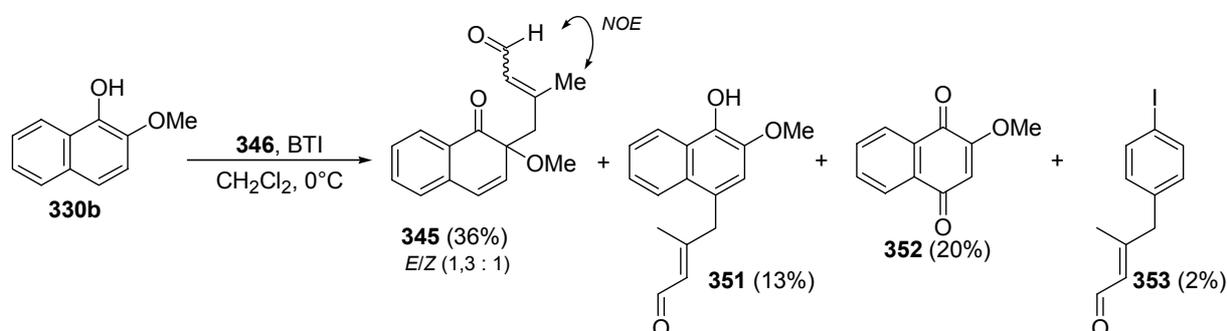


Schéma 84

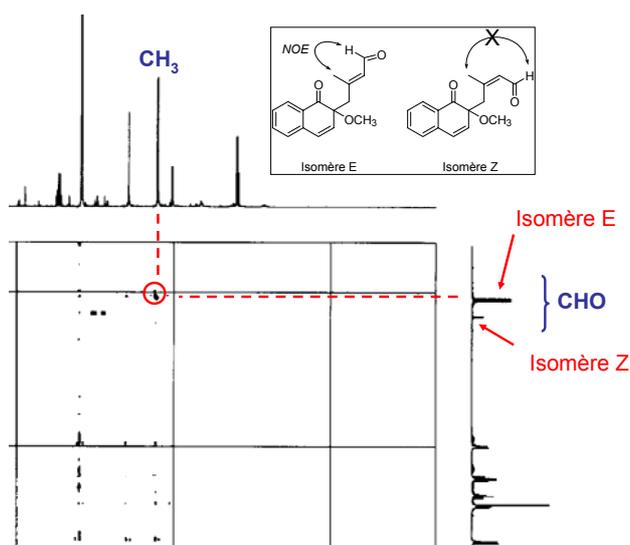


Figure 29. Carte Noesy d'un mélange d'isomères Z et E du composé **345**

Nous avons été extrêmement intrigués par la formation du composé **352**, que nous n'avions jamais isolé auparavant. Un cas similaire avait, toutefois, déjà été observé lors d'essais réalisés sur le 2-méthyl-1-naphtol (**330c**). Le traitement de cet arénol avec le BTI, en présence du diène **332**, a conduit à la formation de la ménadione (**354**, *i.e.* vitamine K₃) avec un rendement de 80% (Schéma 85). Ce phénomène est tout à fait surprenant, compte tenu des conditions anhydres drastiques dans lesquelles ont été conduites les réactions. Nous ne discuterons pas, ici, de cette réactivité particulière puisqu'une étude plus approfondie fera l'objet du cinquième chapitre de ce manuscrit.

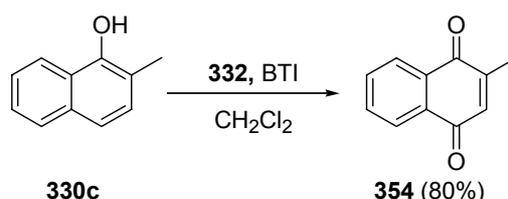


Schéma 85

En résumé, en dépit d'une baisse non négligeable du rendement chimique, la chimio- et la régiosélectivité de la réaction sont comparables à ce qui avait été obtenu, au préalable, sur les synthons modèles (Tableau 3). Ce rendement de 36% pourrait être considéré comme un résultat peu satisfaisant, cependant ce serait oublier que cette nouvelle méthodologie constitue un accès rapide à un éther d'*o*-quinol, **345**, hautement fonctionnalisé, que nous allons pouvoir exploiter pour explorer les différentes voies de cyclisation permettant l'accès au tricycle ABC de l'aquayamycine.

III.2.2 - Construction du cycle A

Les premières stratégies, que nous avons envisagées, visaient à réaliser l'étape de cyclisation directement sur l'*o*-quinol éther **345** non modifié. Nous étions évidemment conscients que pour des raisons stériques, seul l'isomère *Z* pourrait conduire directement à la formation du cycle A (Figure 30). Cependant, en utilisant ce type d'approche, nous espérons obtenir une entrée **rapide** au tricycle ABC d'angucyclinones du type SS-228Y (**19**).

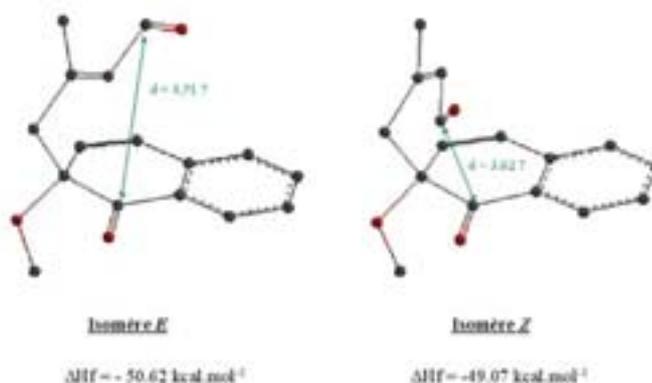


Figure 30

A - Premiers essais réalisés sur l'éther d'*o*-quinol **345** non modifié

a. Condensation intramoléculaire du type benzoïne catalysée par des ions thiazolium.

La première approche examinée reposait sur une condensation intramoléculaire du type benzoïne, catalysée par des ions thiazolium, entre la fonction aldéhyde et la fonction cétone de l'éther d'*o*-quinol **345** (Schéma 87).²⁰³ À notre connaissance, il existe très peu d'exemples dans la littérature faisant référence à ce type de réaction de couplage entre un aldéhyde et une cétone. Toutefois, en 2003, Suzuki rapporta, dans le cadre de la synthèse de précurseurs d'antraquinones, une utilisation prometteuse de ce type de couplage croisé (Schéma 86).²⁰⁴

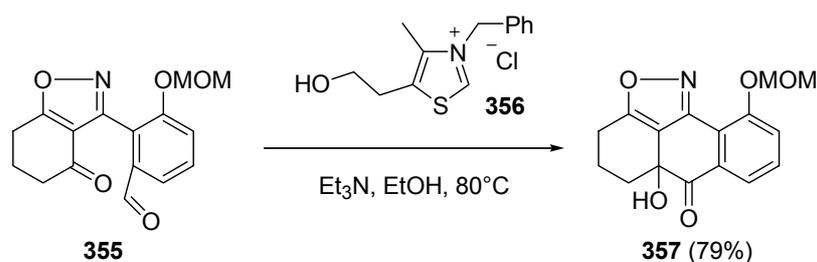


Schéma 86

Nous avons donc appliqué ces conditions à notre éther d'*o*-quinol **345**, mais malheureusement, aucune réaction de cyclisation n'a été observée. En chauffant **345**, à 80 °C dans l'éthanol absolu, en présence du chlorure de thiazolium **356** et de triéthylamine, le seul produit qui a pu être isolé est le naphthol **362**, issu d'un réarrangement de Cope thermo-induit (Schéma 87). Lorsque la température est abaissée, aucune réaction ne se produit et le réactif **345** est intégralement retrouvé. Des réarrangements similaires avaient déjà été observés par Miller (en présence d'acide de Brönsted),^{205,206} Krohn (en présence de métaux de transition),²⁰⁷ et Maruyama (en présence d'acide de Lewis)¹⁹⁶ sur ce type de composés. Nos éthers d'*o*-quinols modèles s'étant ainsi révélés particulièrement sensibles au réarrangement de Cope, nous avons dû, dans la suite de nos travaux, veiller à limiter, dans la mesure du possible, les facteurs connus pour favoriser ce type de réarrangements (températures élevées, composés à base de métaux de transition, acides de Lewis et acides de Brönsted).

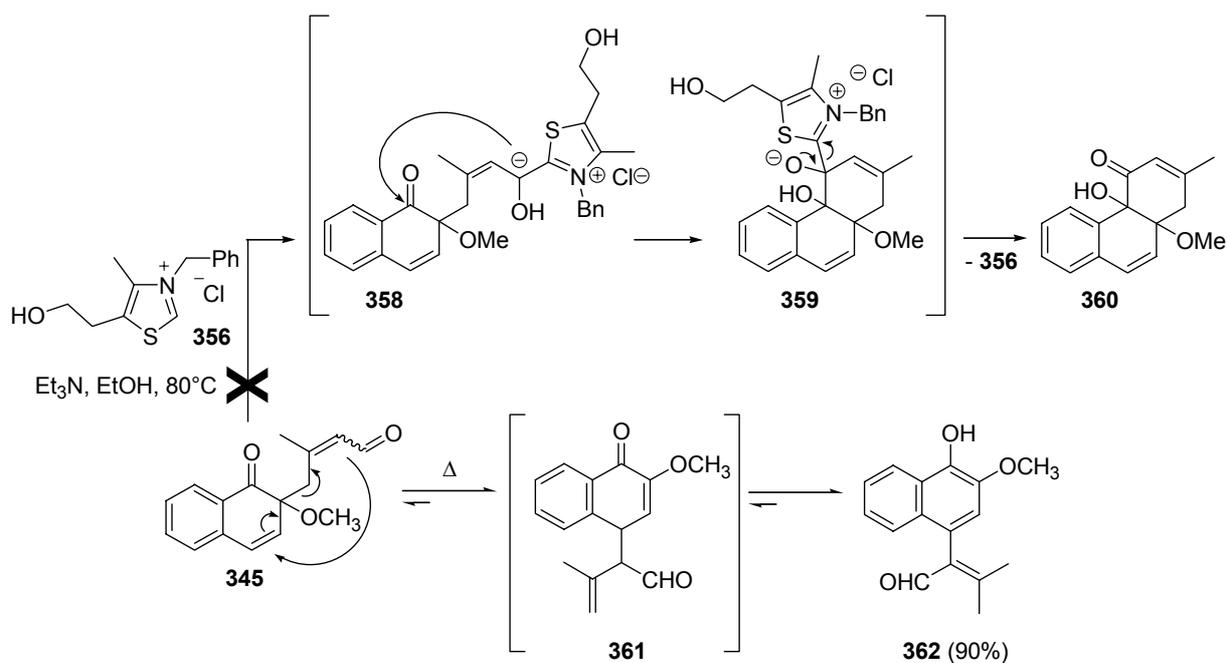


Schéma 87

b. Stratégie "Umpolung"

Nous nous sommes ensuite tournés vers une stratégie basée sur l'utilisation d'un anion acyle masqué. Deux approches ont été envisagées, la première faisant appel à une cyanhydrine protégée et la seconde à un dérivé du type 1,3-dithiane.

i- Utilisation d'une cyanhydrine protégée

Cette stratégie découle des travaux de Kraus se rapportant à la construction du système tricyclique ABC de l'aquayamycine (**4**).⁹⁹ L'utilisation du cyanure de triméthylsilyle, en présence d'une quantité catalytique de cyanure de potassium et d'éther couronne 18-C-6, nous a permis d'obtenir la cyanhydrine protégée **363**, sous la forme d'un mélange diastéréoisomérique 1:1, avec un rendement après purification de 37% (Schéma 88).²⁰⁸ Malheureusement l'utilisation d'une base forte n'a pas engendré la cyclisation escomptée. Le traitement de **363**, dans le THF à -78 °C, avec du diisopropylamide de lithium (LDA) fraîchement préparé, a entraîné la reformation quantitative de l'aldéhyde **345**. Plusieurs essais ont été réalisés en inversant l'ordre d'introduction des réactifs mais, dans tous les cas, seul l'aldéhyde **345** a été obtenu. Ceci peut s'expliquer, si l'on considère que c'est l'une des positions γ -allyliques, et non la cyanhydrine, qui a été déprotonée, conduisant ainsi à la formation de l'aldéhyde **345** (Schéma 88). Une base plus encombrée, le 2,2,6,6-tétraméthylpypéridine de lithium (LTMP) a également été utilisée, mais là encore l'aldéhyde **345** est formé de façon quantitative.

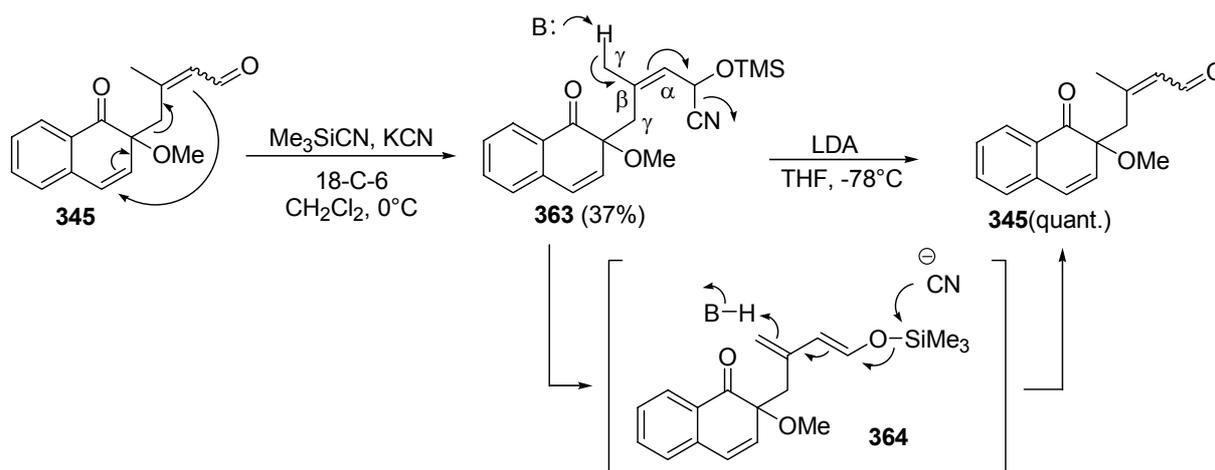


Schéma 88

ii. Utilisation d'un dérivé du type dithiane

En utilisant un dérivé du type 1,3-dithiane, nous espérons éviter ce type d'élimination étroitement liée au caractère nucléofuge du groupement nitrile de la cyanhydrine. Pour préparer le dérivé **365** nous avons opté pour une méthode utilisant le perchlorate de lithium,²⁰⁹ semblant être une bonne alternative aux méthodes classiques utilisant du $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Mais malheureusement, encore une fois, seul le produit **362** issu du réarrangement de Cope a pu être isolé (Schéma 89).

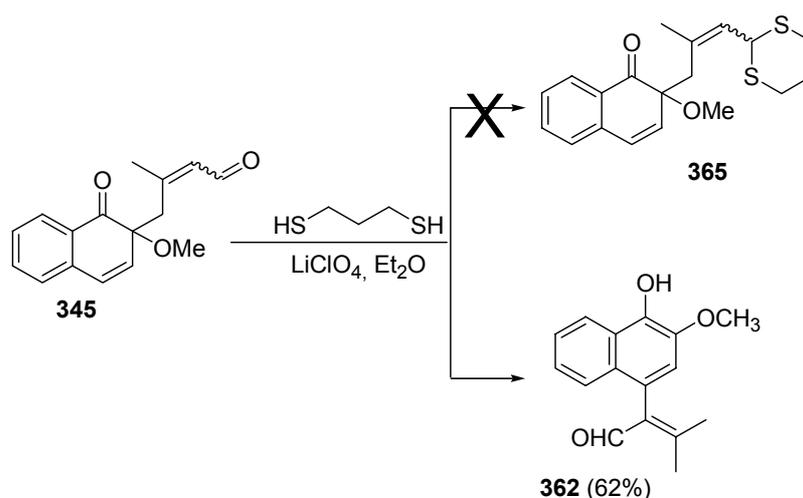


Schéma 89

Les essais de cyclisation réalisés directement sur l'éther d'*o*-quinol **345** non modifié n'ont pas aboutis aux résultats escomptés. La double liaison de la chaîne carbonée latérale est à l'origine de réactions secondaires entrant en compétition avec la réaction de cyclisation désirée, nous avons donc choisi de contourner ce problème en introduisant l'alcool tertiaire en position 3 avant d'effectuer l'étape de cyclisation.

B - Installation de l'alcool tertiaire en position 3**a. La voie des cuprates de silicium**

Inspirés par les travaux de Krohn sur la synthèse des angucyclinones (*vide supra*), nous avons cherché à installer un groupement silylé pour masquer le groupe hydroxyle en position 3. Nous avons dans un premier temps vérifié la faisabilité de l'addition conjuguée d'un cuprate de silicium sur un énal β,β' -disubstitué. L'oxyde de mésityle (**366**), traité avec $(\text{PhMe}_2\text{Si})_2\text{CuLi}$, fournit le composé **367** espéré avec un excellent rendement de 93% (Schéma 90). Cependant les nombreux essais réalisés pour effectuer la même addition

conjuguée d'un cuprate de silicium,²¹⁰ ou du pentaméthylsilane,^{87,211} sur le composé **345** se sont systématiquement soldés par la récupération du produit de départ.

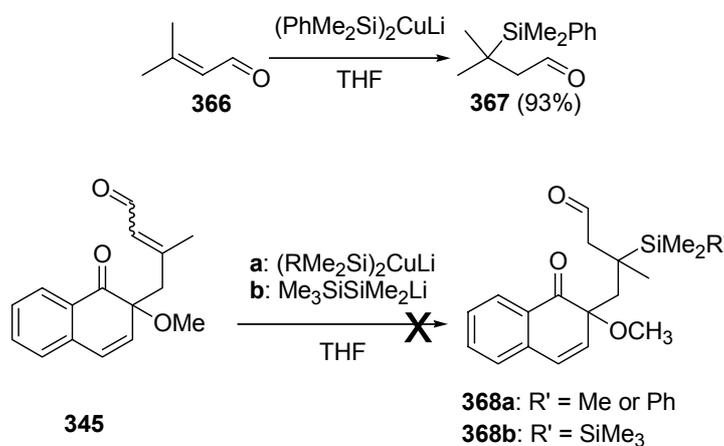


Schéma 90

b. La voie du diol

La deuxième option que nous avons envisagée pour oxygéner la double liaison exocyclique du dérivé **345**, consistait à former le diol **369** (Schéma 91). La dihydroxylation de **345** a été réalisée dans un mélange THF-H₂O en présence d'une quantité catalytique de tétraoxyde d'osmium et d'oxyde de *N*-méthyl-morpholine (NMO). Cependant le diol **369** n'a pas pu être isolé et seul un mélange de deux diastéréoisomères du produit **370** a pu être obtenu avec un rendement de 78%. La structure du composé **370** n'a pas pu être établie avec certitude, les données RMN n'ayant pas permis de trancher entre les structures **370a** et **370b**.

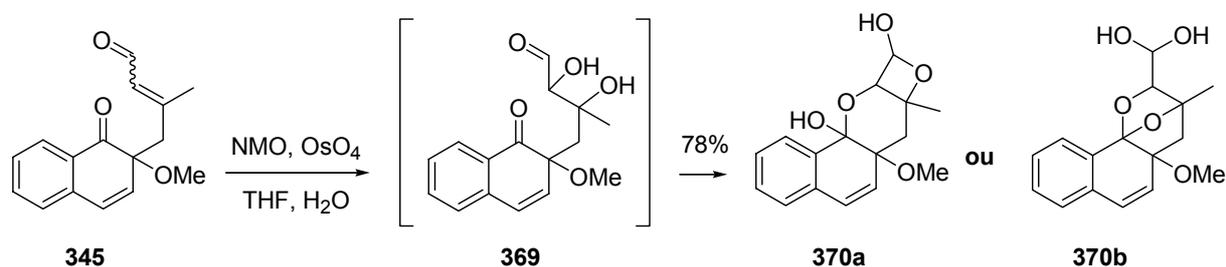


Schéma 91

c. Synthèse d'analogues du tricycle ABC de l'aquayamycine et de la SS-228Y

L'ouverture réductrice d'un α,β -époxyaldéhyde est la dernière tactique qui a été envisagée pour synthétiser le β -hydroxyaldéhyde désiré.

i. Synthèse de l'époxyde

En 2000, Ochiai rapporte l'utilisation d'un oxydo- λ^3 -iodane dans le cadre de l'époxydation de dérivés carbonylés α,β -insaturés.²¹² Particulièrement sensibilisés à la chimie des dérivés iodés hypervalents, nous avons voulu tester ce réactif sur notre aldéhyde **345**. L'époxydation a été effectuée, à température ambiante, sur une fraction pure d'isomère *E* du dérivé **345**, dans le THF, en présence de 1,2 équivalents de réactif iodé **371**. Cependant, la réaction n'a pas conduit à l'époxyde désiré, mais au tricycle **372** obtenu en mélange avec le réactif **345** enrichi en isomère *Z* (Schéma 92). La première étape de la réaction implique, probablement, une addition du type Michael de l'oxydoiodane **371** sur le dérivé **345**. Dans notre cas, l'élimination réductrice de l'anion *o*-iodobenzoate qui conduirait à la formation de l'époxyde désiré (voie c) est certainement défavorisée au profit d'une réaction d'aldolisation intramoléculaire conduisant au tricycle **372** (voie a) et d'une réaction d'isomérisation conduisant à l'isomère *Z* du dérivé **345** (voie b) (Schéma 92).

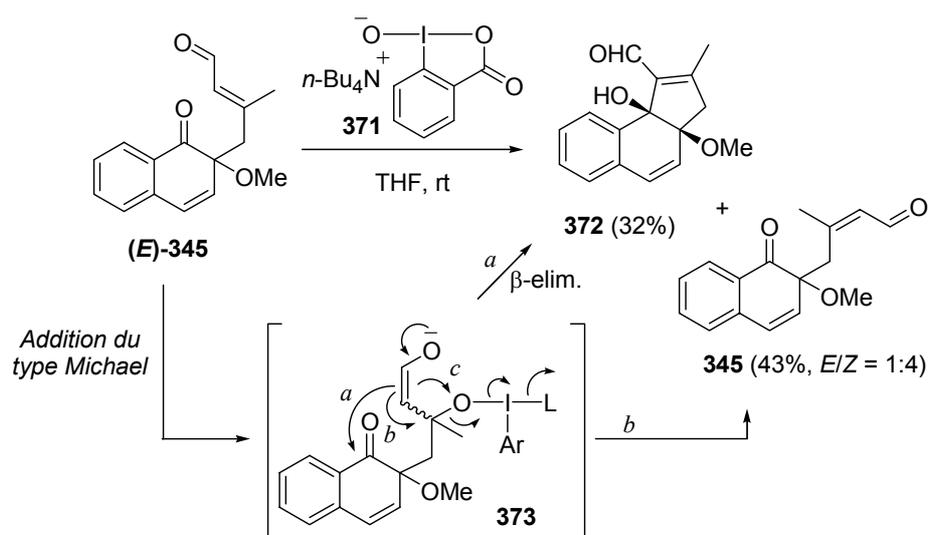


Schéma 92

Loin d'être un échec, ce résultat est une avancée importante dans la chimie de synthèse des angucyclinones oxygénées en positions angulaires. Nous avons, pour la première fois, réalisé la synthèse d'un analogue du tricycle ABC de la SS-228Y (**19**), présentant tous les éléments structuraux importants : les deux fonctions oxygénées à la jonction des cycles A et B, l'insaturation en position 5,6 sur le cycle B et la fonctionnalisation de la position 3 du cycle A (Figure 31).

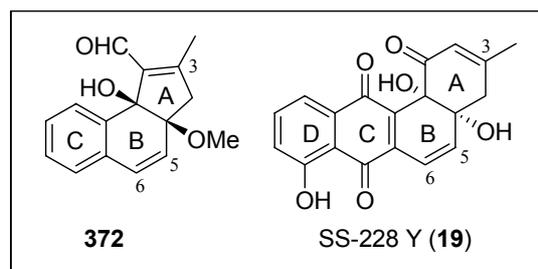


Figure 31

Nous nous sommes ensuite orientés vers une méthode un peu plus classique. Le dérivé **345** a été traité avec une solution d'eau oxygénée en présence de carbonate de sodium dans l'éthanol aqueux pour conduire à l' α,β -époxyde **374** (60-65%) (Schéma 93). Il est difficile d'obtenir cet époxyde avec un rendement plus élevé et une pureté convenable, ce dernier étant peu stable et se décomposant rapidement sur gel de silice.

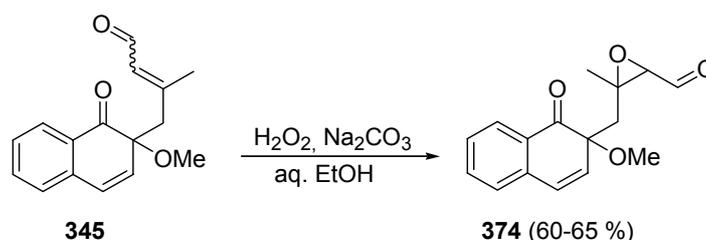
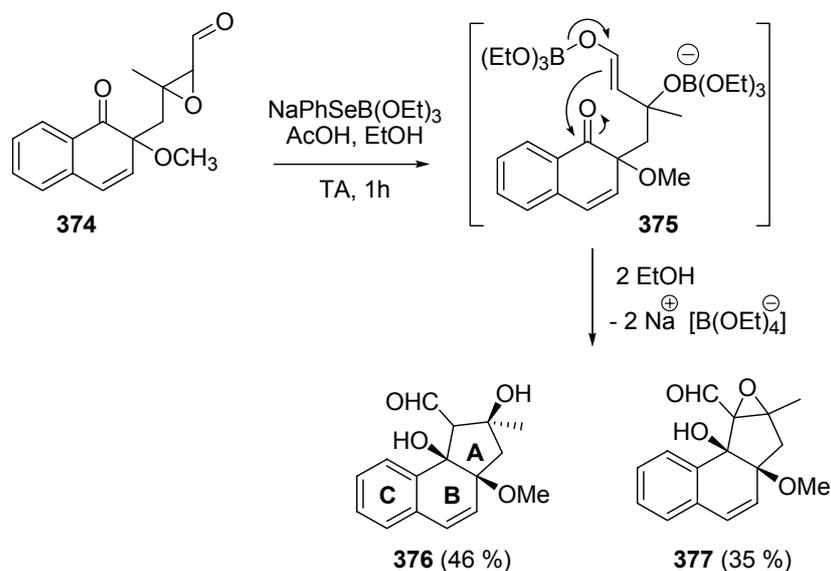


Schéma 93

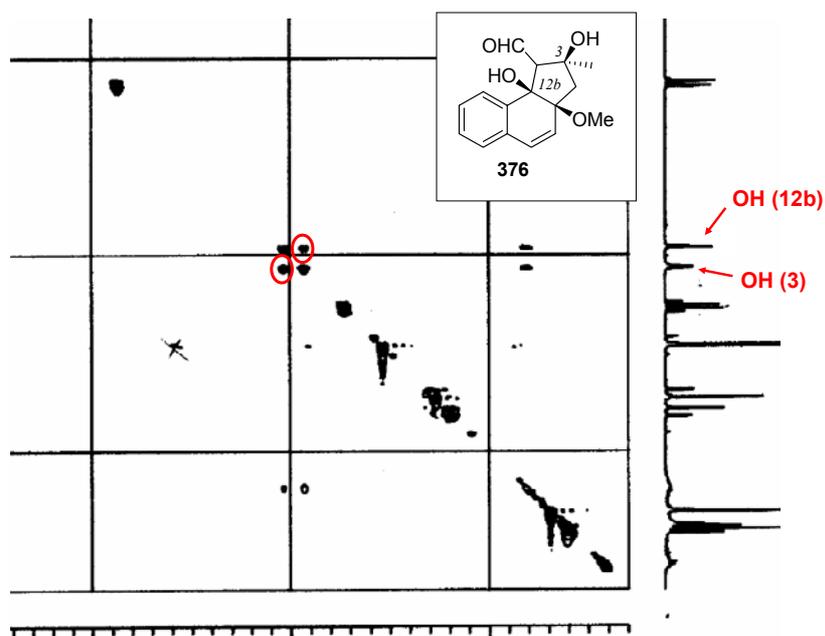
ii. Ouverture de l'époxyde

L'étape clé de cette stratégie correspond à l'ouverture de l'époxyde **374**. Une grande variété de réactifs, permettant d'effectuer la réduction sélective d' α,β -époxycétones, a été rapportée dans la littérature. Dans un premier temps nous avons choisi d'appliquer les conditions décrites par Miyashita,²¹³ faisant appel à un complexe organosélénié pour initier l'ouverture de l'époxyde, puisque cette méthode présente l'avantage de ne pas induire la formation du produit de déshydratation.²¹³ L'époxyde **374** est ajouté, à température ambiante, à une solution de NaPhSeB(OEt)_3 , fraîchement préparée par réduction du diphenyldiséléniure $[(\text{PhSe})_2]$ en présence de NaBH_4 dans l'éthanol absolu. On peut raisonnablement penser que l'ouverture de l'époxyde a été réalisée avec succès, mais que l'énolate de bore **375**, généré pendant la réaction subit une réaction d'aldolisation intramoléculaire, avant d'avoir pu être piégé au cours du traitement. Le dérivé tricyclique **376** est alors obtenu avec un rendement de

46%. Le dérivé **377**, dont le mécanisme de formation reste assez obscur, a été isolé simultanément avec un rendement de 35% (Schéma 94).



La stéréochimie relative du composé **376** a été déduite du spectre RMN bidimensionnel NOESY, où l'on observe une corrélation assez intense entre les deux groupements hydroxyles de la molécule (Figure 32).



Une fois encore, ce résultat est réellement intéressant. Le tricyclique **376** constitue un analogue remarquable, adéquatement fonctionnalisé, de la partie ABC de l'aquayamycine (**4**) (Figure 33).

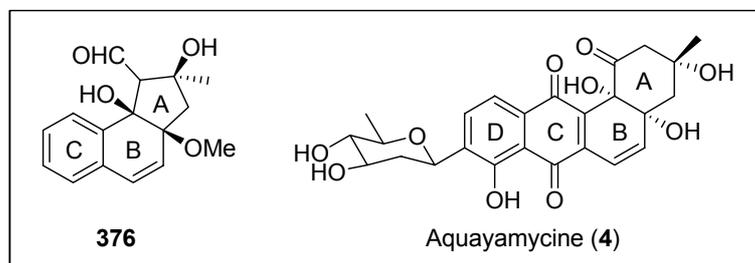


Figure 33

D'autres approches de réduction, plus classiques, ont aussi été testées dans le but d'ouvrir l'époxyde **374**. L'utilisation de zinc, dans l'éthanol aqueux contenant du chlorure d'ammonium, conduit au dérivé tricyclique déshydraté **372** avec un rendement faible de 14% (Schéma 95).

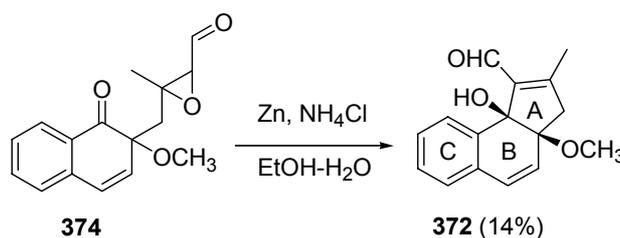


Schéma 95

Nous nous sommes également intéressés à l'utilisation du diiodure de samarium. Nous avons rencontré un certain nombre de difficultés pour préparer ce réactif. Malgré les précautions drastiques que nous observions :

- la verrerie était séchée préalablement à l'étuve puis flammée juste avant l'utilisation,
- la réaction était conduite sous pression positive d'argon (ou d'azote selon les essais),
- le THF était distillé juste avant utilisation, dégazé (bullage d'argon), puis prélevé directement dans la garde du montage de distillation à l'aide d'une seringue séchée sous vide sur P₂O₅ et purgée à l'argon,
- le samarium était pesé sous atmosphère d'argon,

- le 1,2-diiodoéthane était purifié selon la méthode préconisée par Kagan :²¹⁴ le 1,2-diiodoéthane est dissout dans l'éther, lavé avec une solution de thiosulfate de sodium puis à l'eau, séché sur Na_2SO_4 et évaporé sous pression réduite conduisant ainsi à un solide blanc. Ce solide était ensuite séché sous vide sur P_2O_5 avant d'être utilisé.

Nous n'arrivions pas à obtenir des résultats reproductibles, et dans la plupart des cas nous n'obtenions pas la solution de SmI_2 désirée. En désespoir de cause, une spatule de tamis moléculaire 4Å activé a été ajoutée en début de réaction et, de façon spectaculaire, elle s'est avérée très efficace et nous a permis d'obtenir une méthode infaillible pour générer la solution tant convoitée de SmI_2 . Finalement, le traitement de l'époxyde **374** avec cette solution de SmI_2 dans le THF, en présence de MeOH comme source de proton,²¹⁵ a fourni le tricycle **372** avec un rendement de 14%, le dérivé non déshydratée **376** ayant été observé à l'état de traces sur le spectre RMN ^1H du brut de la réaction (Schéma 96). Dans ce cas là encore, la cyclisation précoce peut être imputée à la formation d'un intermédiaire énolate au cours de la réaction (Schéma 97). Les résultats obtenus étant redondants avec ceux qui avaient déjà été observés, les conditions opératoires n'ont pas été optimisées, cependant elles sont sans aucun doute perfectibles.

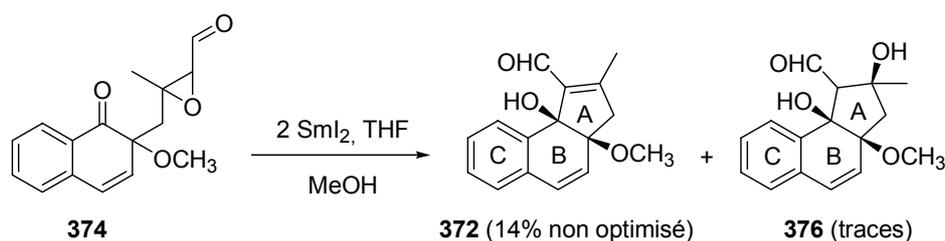


Schéma 96

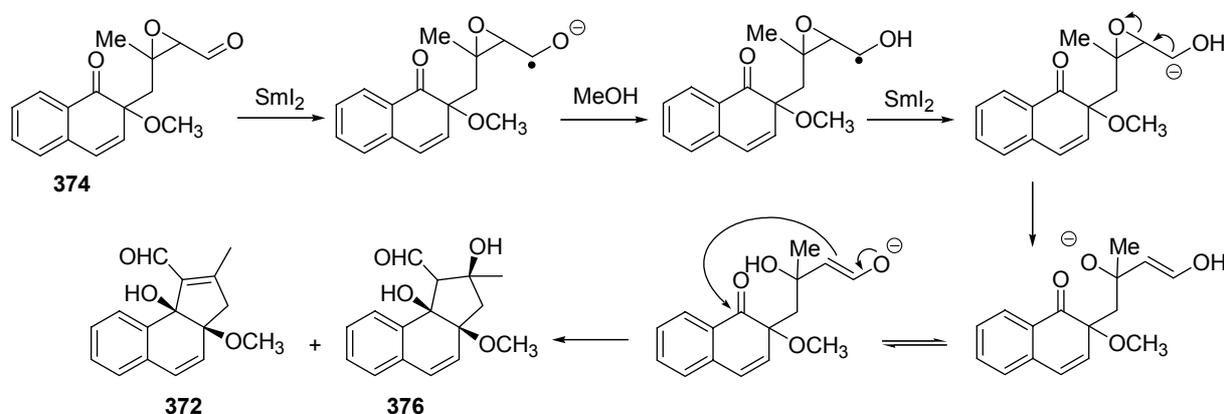


Schéma 97

La voie de l'époxyde s'est donc avérée fructueuse et nous a permis de synthétiser des analogues, présentant des cycles A à cinq chaînons, du tricycle ABC d'angucyclinones oxygénées en positions angulaires. Toutefois notre objectif premier est la synthèse totale de l'une de ces angucyclinones et donc l'élaboration d'un cycle A à six chaînons. Comme nous venons de le voir, la cyclisation précoce conduisant à la formation du cycle à 5 est liée à la formation d'un énolate au cours de l'étape d'ouverture de l'époxyde. Nous avons donc cherché à nous affranchir de ce problème, en réduisant les deux fonctions carbonyles de notre *o*-quinol éther clé **345**. Ces deux fonctions pourront être réoxydées en fin de synthèse, une fois l'alcool tertiaire installé en position 3.

C - Utilisation d'un intermédiaire réduit

L'hydrure de diisobutylaluminium (DIBAL-H) ajouté, goutte-à-goutte, à une solution de **345** dans le toluène conduit en dix minutes à la formation du dérivé **378** avec un rendement de 93%. L'époxydation de **378** est réalisée en utilisant les conditions classiques décrites par Sharpless,²¹⁶ faisant intervenir l'hydroperoxyde de tertibutyle et une quantité catalytique de VO(acac)₂. L'époxyde **379** a ainsi pu être isolé avec un rendement de 67%.

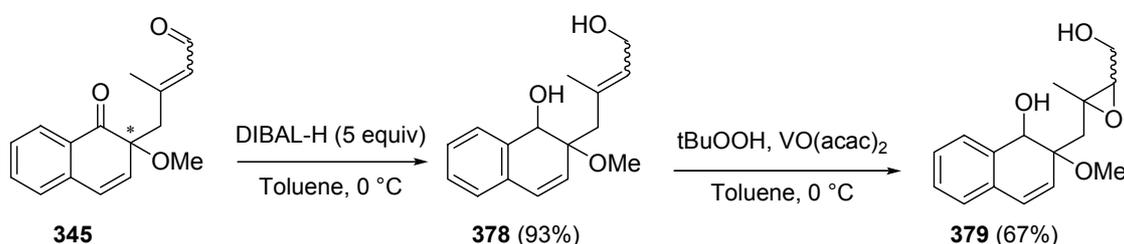


Schéma 98

Dans le cas des 2,3-époxyalcools, il a été montré que le Red-Al (hydrure de sodium et de bis-(2-méthoxyéthoxy) aluminium) est un excellent réducteur **régiosélectif** permettant de former exclusivement des 1,3-diols.²¹⁷ Des essais comparatifs avec le DIBAL-H ont montré qu'à l'inverse, ce dernier, conduit majoritairement à la formation de 1,2-diols.²¹⁸ Nous avons donc choisi d'utiliser le Red-Al pour ouvrir l'époxyde **379**. Lors des premiers essais que nous avons réalisés, **379** présentant deux fonctions alcools susceptibles de se chélater à l'atome d'aluminium, deux équivalents de Red-Al ont été utilisés. Cependant quelle que soit la température de travail, nous retrouvions systématiquement le produit de départ après traitement. Il a fallu monter jusqu'à huit équivalents de réducteur pour observer la

consommation totale du produit de départ. Malheureusement le produit obtenu après purification ne correspondait pas au triol désiré mais s'est avéré être le dérivé **380** (Schéma 99). Il semblerait que le Red-Al, dans ce cas là, ne joue pas le rôle de donneur d'hydrure, mais celui de base entraînant la déprotonation de l'alcool tertiaire, dont résulte une attaque nucléophile intramoléculaire conduisant au dérivé **380** (Schéma 99).

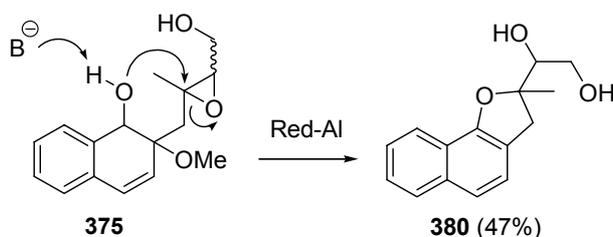


Schéma 99

Un essai d'hydrogénation réalisé dans l'éthanol, en présence de palladium sur charbon et sous atmosphère d' H_2 a également été réalisé. La purification sur colonne de silice a conduit à une dégradation du produit, mais le spectre RMN¹H du brut de réaction montrait clairement, que comme l'on pouvait s'y attendre, la double liaison endocyclique en positions 5,6 a été réduite alors que l'époxyde ne semble pas avoir été ouvert (Figure 34).

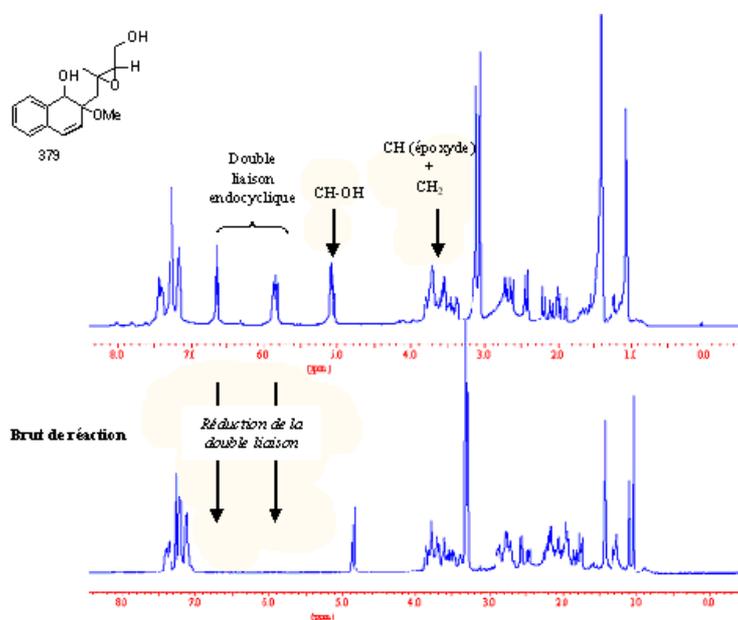


Figure 34

D - Utilisation d'un nouvel éther d'*o*-quinol clé

Compte tenu des difficultés que nous rencontrons pour ouvrir l'époxyde **379**, nous avons choisi de développer, en parallèle, une nouvelle voie de synthèse. Cette nouvelle approche était basée sur l'utilisation d'un éther d'*o*-quinol clé (**383**) présentant une chaîne latérale à trois carbones, le quatrième carbone étant introduit lors de l'ouverture de l'époxyde (Schéma 100).

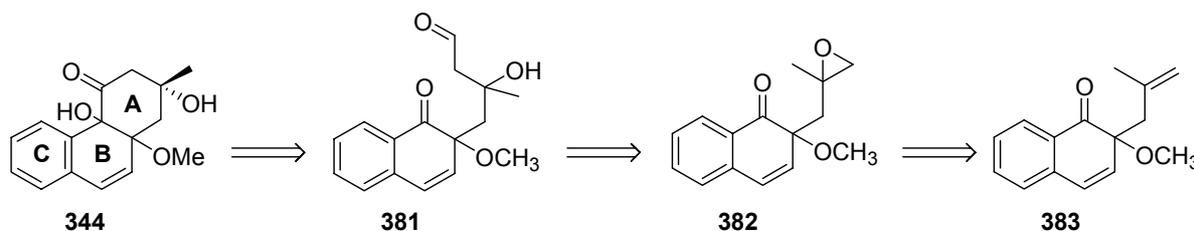


Schéma 100

L'addition de BTI, à 0 °C, à une solution de 2-méthoxy-1-naphtol (**330b**) et de diène **384** (commercial) dans le dichlorométhane, conduit, après purification sur colonne d'alumine basique activité III, à l'éther d'*o*-quinol **383** avec un rendement de 28% (Schéma 101). L'étape d'époxydation s'est révélée un peu plus problématique. En effet l'époxyde **382**, préparé en traitant **383** avec du *m*-CPBA dans le dichlorométhane, est instable et se réarrange lors de la purification pour conduire au dérivé cyclique **385** (Schéma 102).

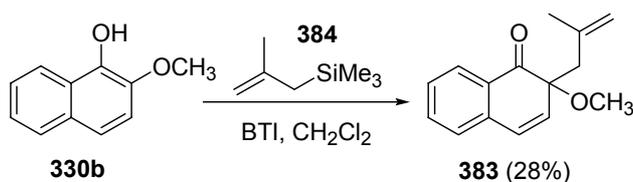
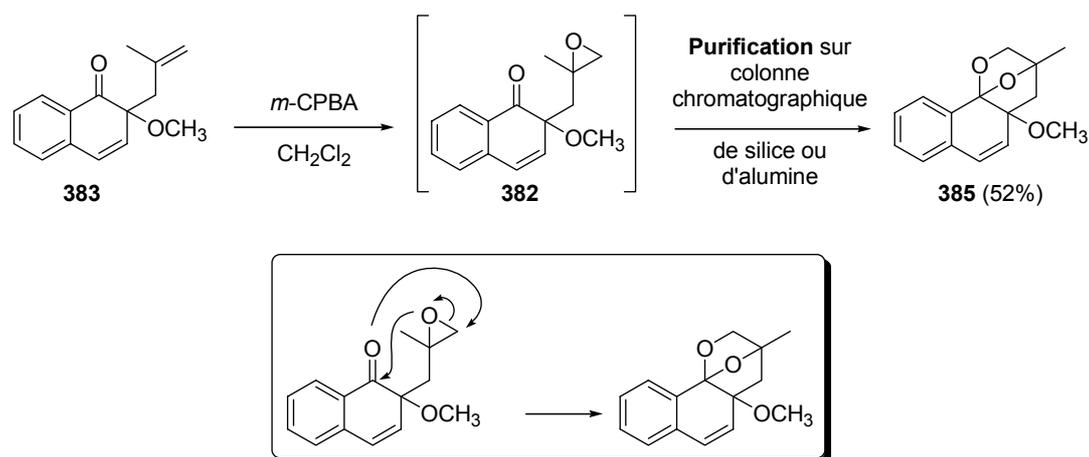
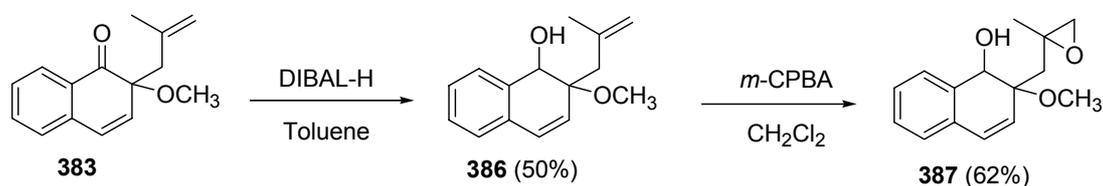


Schéma 101



Afin de contourner le problème lié à ce réarrangement, il nous a semblé judicieux de réduire le groupement carbonyle de l'éther d'*o*-quinol **383** avant d'installer l'époxyde sur le bras. L'hydrure de diisobutylaluminium ajouté, goutte à goutte, à une solution de **383** dans le toluène conduit rapidement à la formation du dérivé **386** avec un rendement après purification de 50% (Schéma 103). Le traitement de **386** avec du *m*-CPBA dans le dichlorométhane fournit l'époxyde **387** avec un rendement de 62% (Schéma 103).



Le cyanure de diéthylaluminium (réactif de Nagata, Et_2AlCN) permet de préparer de façon efficace et sélective des β -hydroxynitriles à partir d'époxydes.²¹⁹ Nous avons choisi de l'utiliser dans notre étude pour réaliser l'ouverture de l'époxyde **387**. La fonction cyano qui aura ainsi été installée, pourra par la suite être réduite au DIBAL-H pour fournir l'aldéhyde **381** désiré. Malheureusement à ce jour aucun des essais que nous avons réalisés n'a abouti à la formation du β -hydroxynitrile convoité.

En conclusion, à l'heure actuelle la voie des éthers d'*o*-quinols générés *via* la désaromatisation oxydante de dérivés du type naphthol, ne nous a pas permis d'obtenir le squelette benz[*a*]naphthalène ABC **344** désiré. En revanche, cette approche a conduit avec

succès à la préparation d'analogues, présentant des cycles A à cinq chaînons, du système tricyclique ABC de l'aquayamycine (**4**) et de la SS-228Y (**19**). Ce travail a confirmé la puissance synthétique des cyclohexa-2,4-diénonnes dans l'élaboration d'intermédiaires hautement fonctionnalisés. La suite de notre étude s'est tournée vers l'application de cette stratégie sur des précurseurs plus avancés, dans le but d'élaborer ce même type d'analogues présentant un cycle A à cinq chaînons, mais cette fois-ci avec un squelette tétracyclique ABCD complet.

III.3 - Vers la construction de précurseurs plus avancés.

III.3.1- Échecs antérieurs rencontrés sur des modèles tricycliques

Dans le cadre des travaux de thèse de M. Oxoby, des précurseurs tricycliques du type 2-alcoxy-1-hydroxy-anthracènes avaient été préparés afin d'être soumis à la réaction de substitution nucléophile oxydante nouvellement décrite.²²⁰ Le but était naturellement d'obtenir une entrée directe au tricycle BCD. Malheureusement, les résultats n'ont pas été concluants, et notamment, le traitement de la 5-acétoxy-1-hydroxy-2-méthoxyanthraquinone (**388**) avec du BTI, en présence du diène **333**, à différentes températures, n'a pas conduit à l'éther d'*o*-quinol désiré et seul le composé 1,4-dihydroxy **389** a été isolé (Schéma 104). Pour une étude approfondie, rationalisant la formation de ce dérivé **389**, il conviendra de se rapporter au chapitre V de ce mémoire.

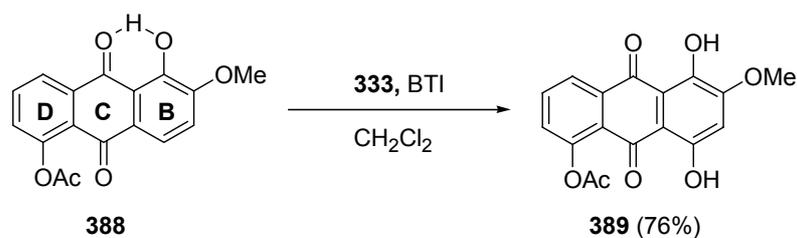


Schéma 104

III.3.2 - Construction de modèles du type naphtoquinone

Compte tenu des échecs rencontrés lors des essais de substitution nucléophile oxydante réalisés sur les modèles tricycliques de type anthraquinone, nous avons dû envisager une nouvelle approche. Il nous a paru intéressant de tester notre réaction sur un précurseur de type naphtoquinone. L'idée est de construire, dans un premier temps, un système tricyclique

quinonique ABC (**391**), sur lequel le cycle D sera additionné, par la suite, grâce à une réaction de Diels-Alder avec un diène, porteur de l'unité C-glycosidique, du type **390** (Schéma 105). Pour cela, nous avons décidé, en nous basant sur les travaux de Brassard,²²¹ de synthétiser la naphtoquinone **393**, grâce à une réaction de Diels-Alder entre la 1,4-benzoquinone commerciale **394** et le diène **395** (Schéma 105).

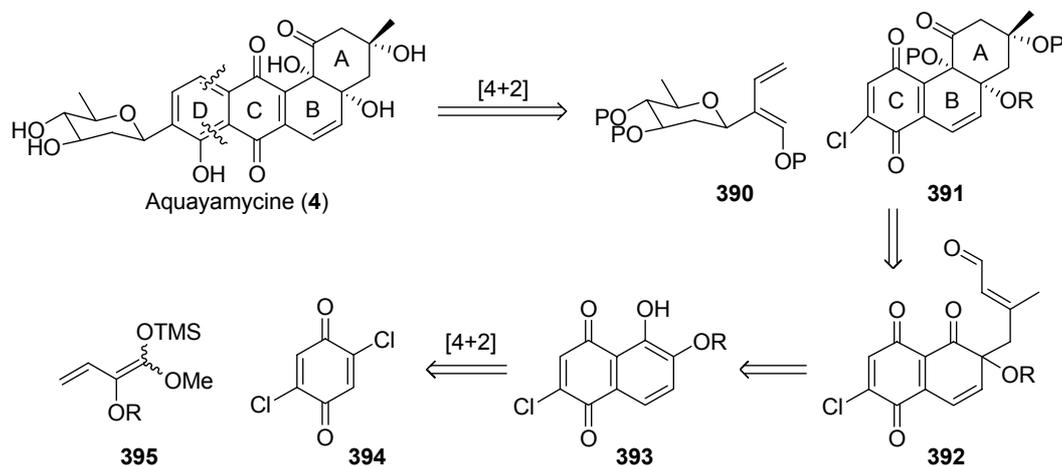


Schéma 105. Nouveau schéma rétrosynthétique

A - Préparation du diène

Un des intérêts de cette voie de synthèse est la possibilité de changer, relativement facilement, le groupe alcoxy, placé en position 2, du dérivé **395**. Ceci présente un avantage certain, puisque le groupement méthoxy choisit dans un premier temps, s'avère difficile à éliminer. En effet, les données de la littérature relatant des déméthylations effectuées sur des alcools tertiaires sont assez peu nombreuses et les quelques essais que nous avons réalisés dans ce sens, sur le composé **345** se sont systématiquement soldés par la dégradation du produit. Nous avons donc choisi de mener, en parallèle, la synthèse des diènes **395a** et **395b**, porteur respectivement d'un groupe méthoxy et d'un groupe méthoxyméthyléther (MOM) (Schéma 106). Nous espérons que le groupe MOM, clivable en conditions acides, serait plus facile à éliminer. Compte tenu de son prix élevé, nous avons choisi de synthétiser le composé **397**, bien qu'il soit commercialisé par la société Fluorochem. Une hydrolyse acide de l'acétoxynitrile **396** fournit l' α -hydroxyester **397** avec un rendement de 84%.²²² Les composés **398a** et **398b**, sont préparés en traitant le dérivé **397**, respectivement, (i) à l'oxyde d'argent(I) en présence d'iodure de méthyle²²³ et (ii) au chlorure de méthoxyméthyléther en présence de diisopropyléthylamine. La dernière étape de la synthèse est particulièrement délicate. La

formation de l'acétal de cétène silylé **395** demande un contrôle très précis de la température. Il est important de rester à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ dès que l'anion issu de la déprotonation de **398** est présent dans le milieu, l'élévation de la température favorisant la formation du produit de réarrangement **399**. La réaction n'est pas totale et nous obtenons un mélange de **398** et des isomères *Z* et *E* du diène **395** désiré. Compte tenu des difficultés rencontrées pour séparer ces deux composés, nous avons opté pour une utilisation directe du mélange non purifié dans l'étape de cycloaddition, la quantité de diène formé étant évaluée par RMN du proton.

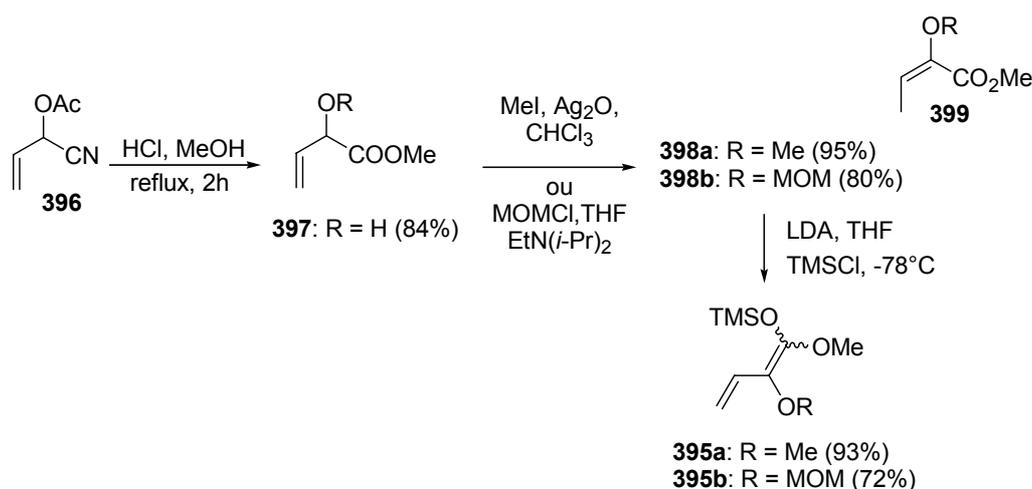


Schéma 106

B - Cycloaddition

Les diènes **395a** et **395b** sont préparés comme décrit précédemment et utilisés immédiatement dans la réaction de cycloaddition. La réaction de Diels-Alder, menée à température ambiante, dans du toluène préalablement distillé, conduit à la formation de l'intermédiaire **400**. L'aromatisation complète du cycle B est obtenue en agitant le produit brut issu de la cycloaddition avec de la silice, dans du dichlorométhane, pendant six heures (Schéma 107).

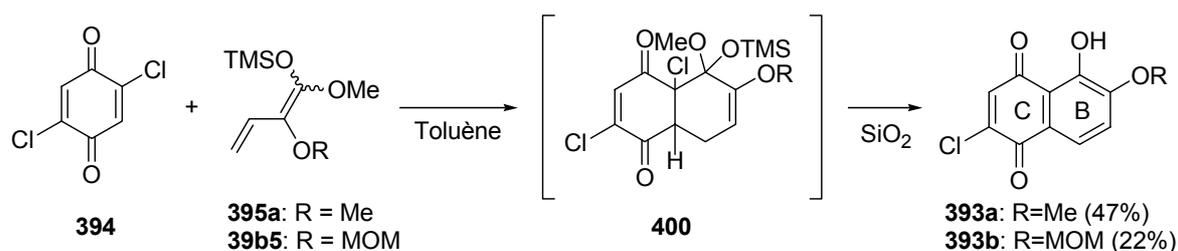


Schéma 107

C - Essais d'activation oxydante

Nous avons appliqué les conditions mises au point sur les modèles de type naphтол à ces deux nouveaux arénols (**393a** et **393b**). Malheureusement aucun des essais réalisés n'a donné lieu à la formation de l'éther d'*o*-quinol désiré. Comme dans le cas des modèles tricycliques, le seul produit qui a été isolé est le dérivé 1,4-dihydroxy **401** (Schéma 108).

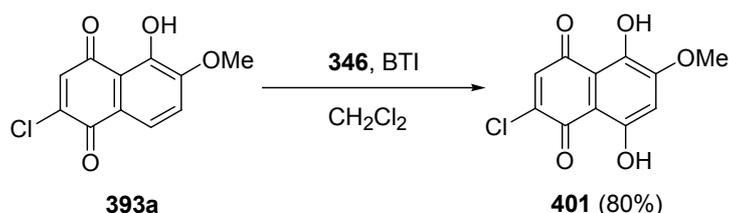


Schéma 108

D - Modèles silylés

Nous avons alors envisagé une alternative basée sur les travaux rapportés par Kita²²⁴ et McKillop²²⁵. Tous les deux observent une amélioration importante des rendements de réaction d'hydroxylation en para, lorsqu'ils utilisent un phénol protégé par un groupement silylé plutôt que le phénol libre (Schéma 109).

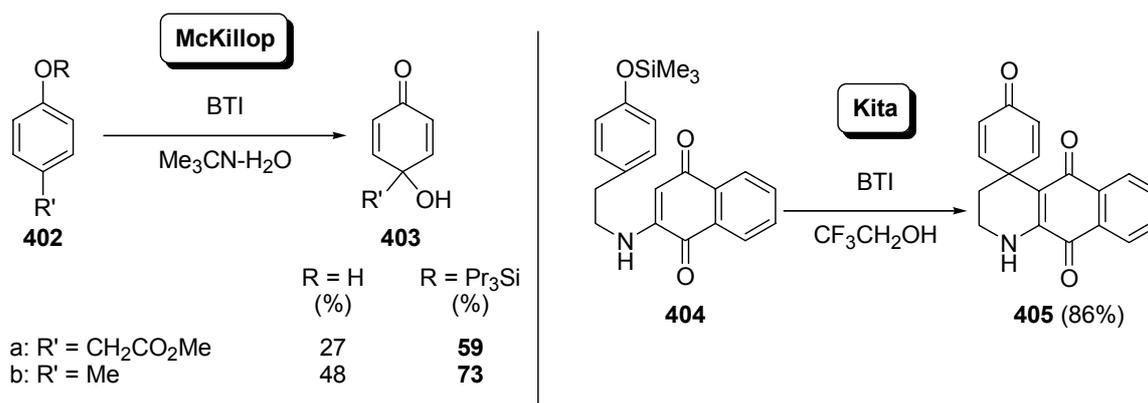


Schéma 109

Dans un premier temps, nous avons testé cette stratégie sur le 2-méthoxy-1-naphтол (**330b**), afin d'évaluer le rôle joué par l'éther silylé dans notre réaction de substitution nucléophile oxydante. Le 2-méthoxy-1-naphтол (**330b**) est converti quantitativement en **406**, qui lui même conduit à l'éther d'*o*-quinol **345** désiré avec un rendement de 22% (Schéma

110). Si la présence du groupement silylé ne semble pas augmenter le rendement de la réaction, il ne l'empêche pas, non plus, d'avoir lieu.

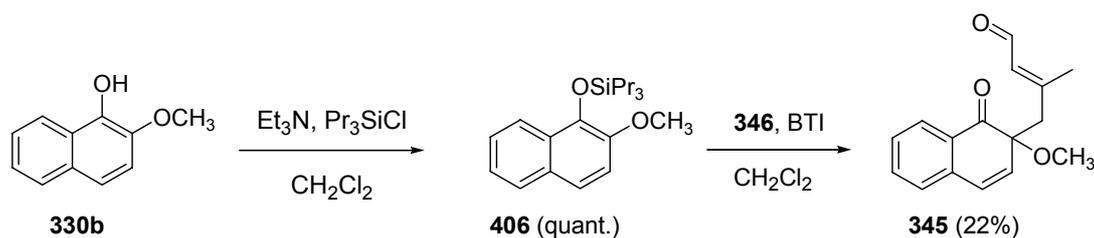


Schéma 110

De façon assez surprenante, la tripropylsilylation de **393a**, réalisée avec le chlorure de tripropylsilane en présence de triéthylamine dans le diméthylformamide, ne se fait pas au niveau du phénol mais au niveau du carbone C-7, conduisant ainsi au produit **407** (schéma 111). Pour pouvoir protéger efficacement la fonction phénolique, nous avons dû avoir recours à l'utilisation d'oxyde d'argent et d'un groupement silylé moins encombré, le triéthylsilyle. Dans ces conditions, le dérivé **408** a été formé de façon quantitative. Hélas, toutes les tentatives qui ont été réalisées dans le but de désaromatiser **408** sont restées vaines.

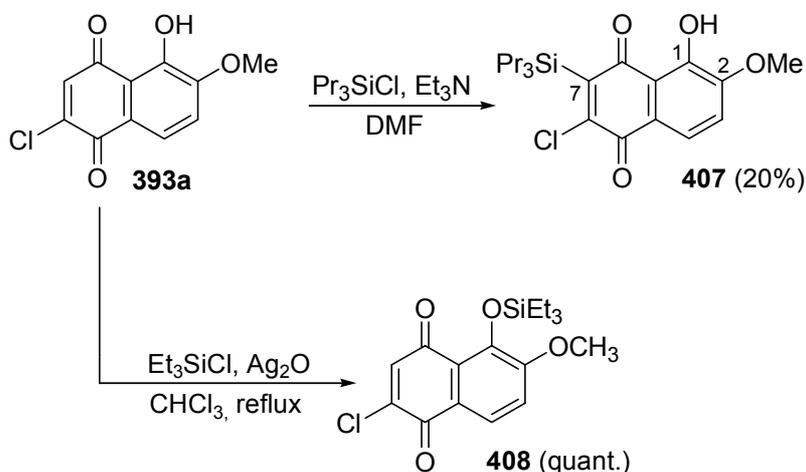


Schéma 111

III.3.3 - Perspectives

Ces échecs rencontrés sur les dérivés anthra- et naphtoquinones sont réellement décevants. Il semble évident que ces composés, possédant un motif quinonique au niveau du cycle B, ne sont pas adaptés à notre méthodologie de substitution nucléophile oxydante. Une

perspective intéressante consisterait à exploiter une stratégie du type "D + BA", semblable à celle utilisée par Suzuki dans le cadre de la synthèse de l'antibiotique C-104 (**90**)^{76,226} (cf. paragraphe **I.2.1.A.a.ii**). Cette stratégie pourrait, par exemple, être basée sur une réaction de cycloaddition entre le benzyne **409** et le furane **410** (Schéma 112).

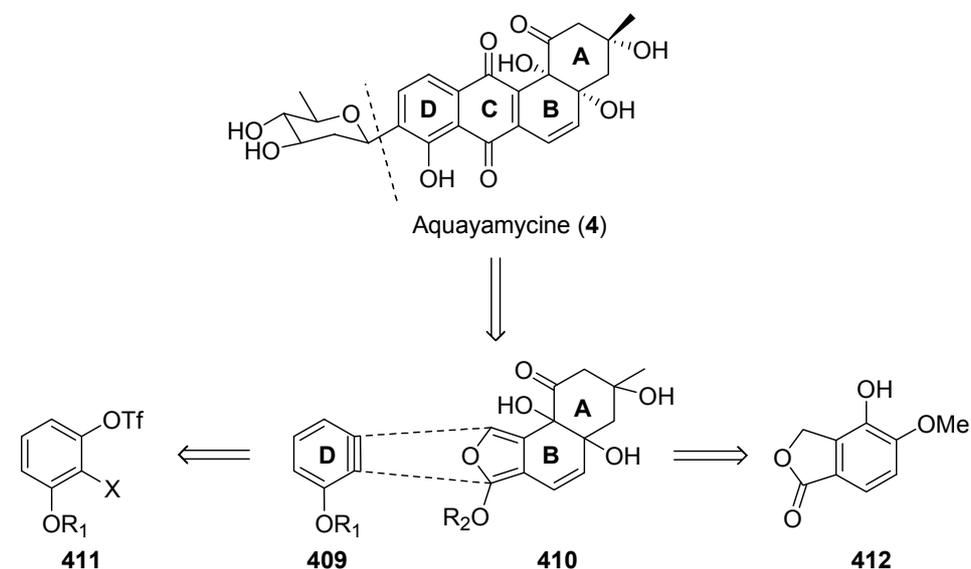


Schéma 112

Chapitre IV. Seconde approche : Création d'un liaison C-O

La seconde partie de nos travaux de recherche a été consacrée à l'étude d'une nouvelle voie de synthèse dans laquelle l'*o*-quinol clé (**319**) est obtenu grâce à une réaction d'oxygénation *ortho* sélective réalisée sur des précurseurs phénoliques avancés (e.g. **413**) (Schéma 113).

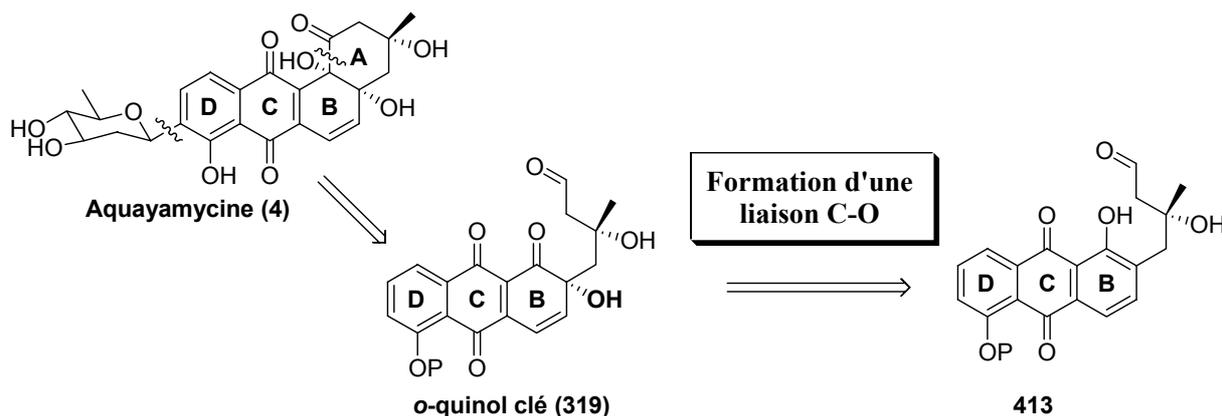


Schéma 113

Cette stratégie avait déjà été envisagée par Krohn en 1996.²⁰⁷ A cette époque, le but était d'appliquer la méthodologie d'oxygénation de phénols utilisant le TBHP et une quantité catalytique de composé à base de métaux de transition que ce groupe venait de développer.^{135,136,227} Cependant la réaction menée sur des naphthols du type **415** a conduit à la formation d'*o*-quinones substituées en position 4 (i.e. **416**) et non aux cyclohexa-2,4-diénonees escomptées (Schéma 114).

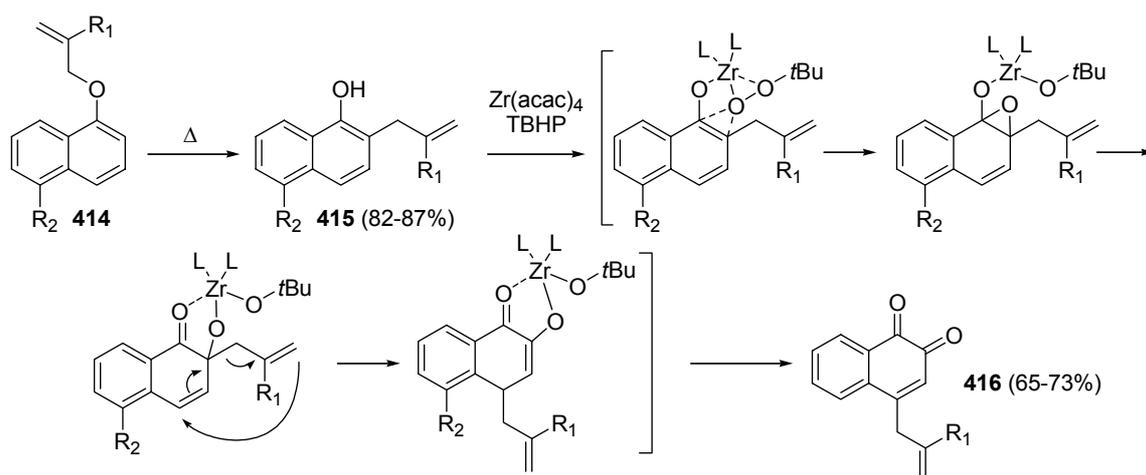


Schéma 114

IV.1 - Choix de l'oxydant.

Compte tenu de l'expérience que nous avons en chimie des iodes trivalents nous aurions pu opter pour l'utilisation du DIB ou du BTI en milieu aqueux pour mener à bien la préparation de l'*o*-quinol **319**. Cependant, l'utilisation d'aryl- λ^3 -iodanes en présence d'un nucléophile externe se heurte toujours à la difficulté d'obtenir un bon niveau de régiosélectivité (compétition *ortho*/*para*). Comme nous l'avons déjà vu dans les chapitres II et III, le contrôle de la régiochimie de la substitution nucléophile reste assez obscur et bien que la présence d'un groupe électrodonneur permette de favoriser l'attaque sur le centre carboné déjà substitué, la sélectivité est rarement absolue et en fin de réaction des mélanges de produits sont souvent obtenus (cf. Schéma 84, **III.2.2.B**). La nature du nucléophile impliqué dans la réaction semble également jouer un rôle non négligeable sur le contrôle de la régiochimie. Par exemple, dans le cas du 2-méthyl-5-*t*-butylphénol (**417**), lorsque la réaction d'oxydation est conduite en présence d'acide acétique dans le dichlorométhane l'attaque se fait sélectivement en position *ortho*, mais à l'inverse, lorsque la réaction est réalisée dans un mélange eau-acétonitrile, c'est l'attaque en *para* qui prédomine (Schéma 115).¹⁹³

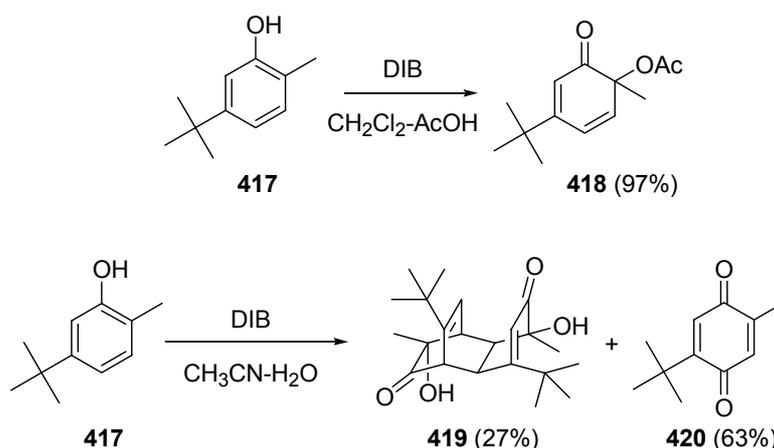


Schéma 115

Dans notre cas, l'idéal serait donc de disposer d'un réactif capable de délivrer sélectivement un atome d'oxygène en position *ortho* après s'être lié à l'oxygène phénolique. L'oxydation de Barton, utilisant l'anhydride benzènesélénique, est une possibilité pouvant répondre à cette attente (cf. **II.1.2.B.b**). Cependant notre attention s'est plutôt portée sur les travaux récemment publiés par Pettus²²⁸ et par notre équipe,¹⁹³ relatant l'utilisation de l'IBX pour effectuer des oxygénations *ortho* sélective de phénols. Dans l'étude réalisée au sein de notre groupe, l'utilisation du SIBX (version stabilisée de l'IBX) a permis d'effectuer des réactions d'oxygénation *ortho*-sélective d'alkylphénols avec des rendements quantitatifs dans la plupart des cas. Le mécanisme impliqué dans cette réaction est représenté sur le schéma 116.

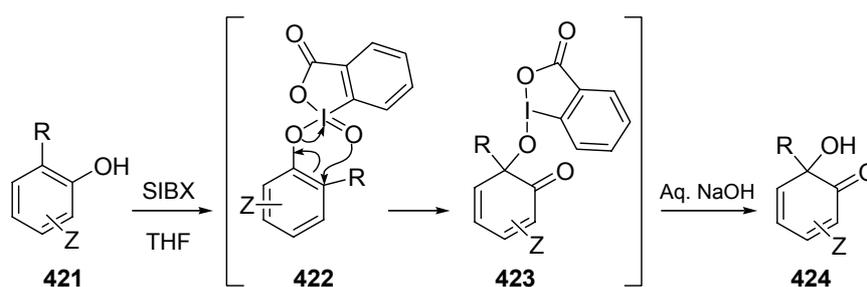


Schéma 116

Le premier résultat obtenu sur un motif du type naphтол nous a conforté dans l'idée que cette méthodologie était adaptée à notre cas. En effet l'utilisation du SIBX dans le THF à température ambiante, en présence du 2-méthyl-1-naphтол (**330c**), a conduit de façon quantitative au dérivé **425** (Schéma 117).

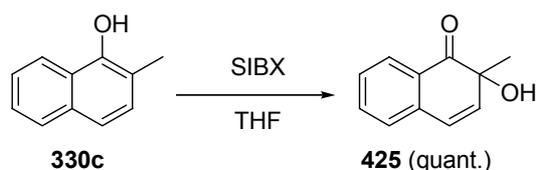


Schéma 117

Dans le cadre de la synthèse d'angucyclinones oxygénées en positions angulaires cette stratégie présente un certain nombre d'avantages. Le premier, et certainement le plus important, est que l'étape d'oxydation aboutissant à la formation de l'*o*-quinol est reportée en fin de synthèse. Ceci permet de travailler plus longtemps avec des synthons aromatiques beaucoup plus stables et donc bien plus faciles à manipuler que des *o*-quinols. Le second est que grâce à cette stratégie l'alcool tertiaire est introduit en position 2 de façon non protégée ; compte tenu des difficultés que nous avons rencontrées précédemment pour déprotéger cette position ceci est un atout indiscutable. Enfin, cette approche peut être envisagée sur des motifs du type anthraquinones ou anthracènes redonnant ainsi l'espoir de pouvoir obtenir rapidement des *o*-quinols tricycliques.

IV.2 - Précurseurs bicycliques

Nous avons dans un premier temps cherché à valider cette approche sur un modèle bicyclique simple, visant la construction du squelette benz[*a*]naphtalène tricyclique ABC de l'aquayamycine (*i.e.* **426**).

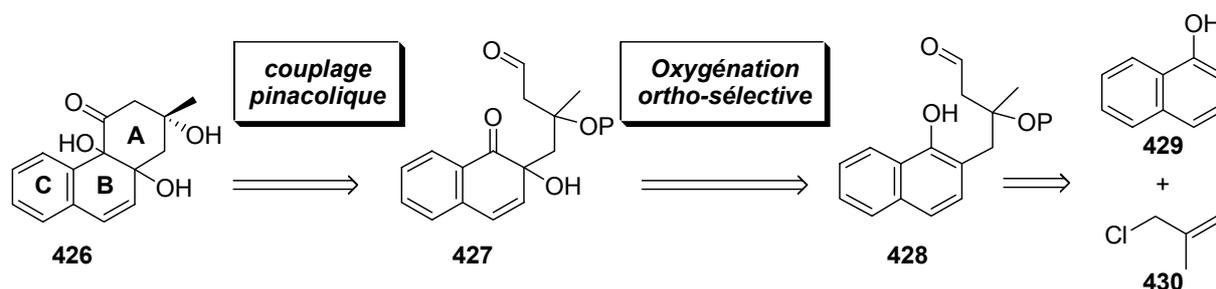


Schéma 118

IV.2.1 - Première approche

A - Préparation du naphтол de départ

La *O*-allylation du 1-naphтол (**429**), effectuée en présence de carbonate de potassium et de chlorure de β -métaallyle (**430**) dans l'acétone au reflux a conduit, après trois jours, à la formation de l'*O*-allyl-1-naphтол éther **431** avec un rendement de 94% (Schéma 119).²²⁹ Le fait de chauffer **401** à 156 °C dans le DMF pendant 5h30 entraîne un réarrangement de Claisen permettant d'obtenir le naphтол **432** avec un rendement après purification de 96%.

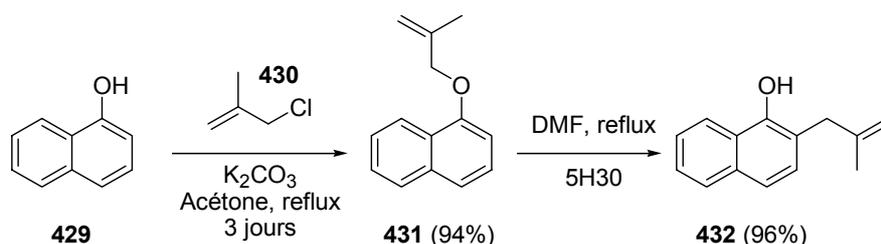


Schéma 119

B - Premiers essais d'oxydation

Une fois le naphтол **432** obtenu nous avons voulu tester l'étape d'oxygénation. La réaction a été menée en présence de 1,1 équivalents de SIBX dans le THF à température ambiante. Après 24 heures d'agitation le suivi CCM indiquait clairement la disparition totale du produit de départ. La réaction a donc été arrêtée et traitée. Afin d'éliminer les stabilisants acides du SIBX (Figure 35), des lavages basiques sont indispensables. Dans un premier essai une solution aqueuse de soude 1M a été ajoutée, goutte à goutte, à 0 °C au milieu réactionnel jusqu'à l'obtention d'un pH proche de 9. La phase aqueuse a ensuite été extraite au dichlorométhane et les fractions organiques combinées, séchées sur Na_2SO_4 et évaporées sous pression réduite. La RMN¹H du produit brut obtenu montre clairement la présence d'un produit désaromatisé dans le milieu (Figure 36). Cependant plusieurs produits sont présents et une purification est indispensable. Malheureusement, quelle que soit la phase stationnaire utilisée (silice ou alumine), la purification sur colonne chromatographique ne nous a pas permis d'isoler l'*o*-quinol **433** attendu.

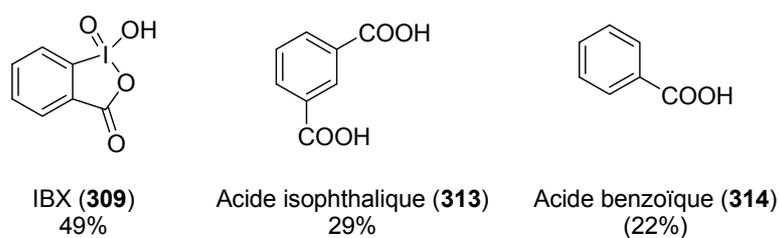


Figure 35. Composition du SIBX

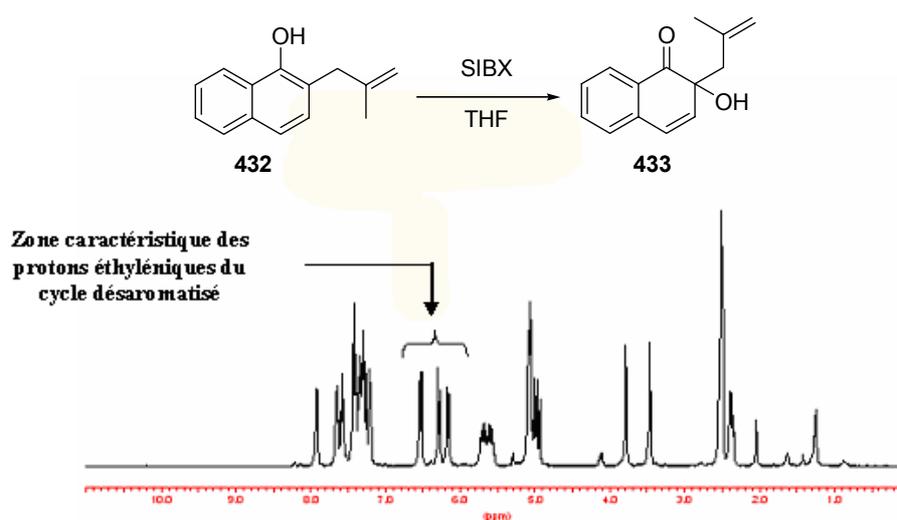


Figure 36

Nous avons alors changé le traitement de la réaction dans l'espoir de limiter le nombre de produits secondaires et ainsi de s'affranchir de l'étape de purification. Le milieu réactionnel a été lavé plusieurs fois avec une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 , la phase aqueuse a été extraite à l'acétate d'éthyle et les fractions organiques combinées séchées sur Na_2SO_4 et évaporées sous pression réduite. Malheureusement la RMN^1H du produit brut est identique à celle obtenue avec le traitement à la soude. Il est probable qu'en fait l'acidité du milieu liée à l'utilisation du SIBX soit à l'origine de réarrangements de type Cope, qui pourrait expliquer l'obtention d'un brut très complexe. Nous avons donc décidé d'avancer la synthèse du bras avant d'effectuer l'oxydation dans le but de nous affranchir de la double liaison.

C - Installation de l'alcool tertiaire

La stratégie pour laquelle nous avons optée est identique à celle que nous avons utilisée dans la voie des iodes III. Le quatrième carbone de la chaîne latérale est introduit au cours de l'ouverture de l'époxyde réalisée avec du cyanure de diéthylaluminium (réactif de

Nagata, Et_2AlCN). La fonction cyano ainsi installée sera ensuite réduite au DIBAL-H pour fournir l'aldéhyde requis pour le couplage pinacolique.

a. Époxydation

L'époxydation du naphthol **432** a été réalisée dans le dichlorométhane en présence d'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA). L'époxyde **434** a été isolé, après purification avec un rendement de 62% (Schéma 120).

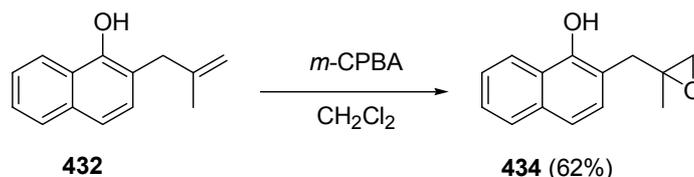


Schéma 120

b. Ouverture de l'époxyde

Un premier essai d'ouverture de l'époxyde **434** a été réalisé dans le toluène en présence du réactif de Nagata (Et_2AlCN). De nombreuses tâches sont apparues en CCM et après passage sur colonne chromatographique de silice aucun produit n'a pu être identifié. Il semble raisonnable de penser que la présence d'un acide de Lewis tel qu' Et_2AlCN dans le milieu favorise la formation de dérivés du type dihydrofurane (voie a) et dihydropyrane (voie b), conduisant en fin de réaction à de nombreux produits (Figure 37).²³⁰

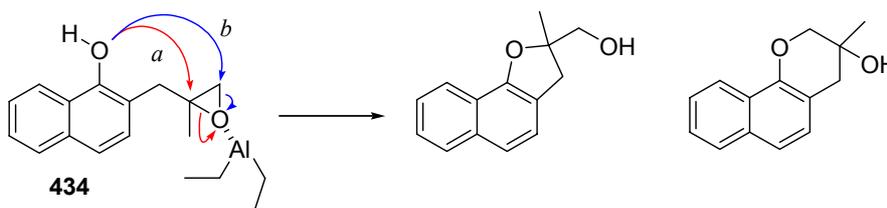


Figure 37

Afin d'éviter ce type de problème nous avons envisagé de protéger la fonction phénolique. Il paraît judicieux d'effectuer cette étape de protection avant de former l'époxyde, la présence d'une base (Et_3N), nécessaire pour introduire le groupement protecteur, pouvant également favoriser ce type de cyclisation.

c. Protection de la fonction naphthol

Avant de poursuivre la synthèse, des essais d'oxydation au SIBX ont été réalisés sur le 2-méthyl-1-naphthol protégé afin d'évaluer l'impact de la présence d'un groupement silylé sur la réaction. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 4. La présence d'un groupement triméthylsilyle nécessite d'utiliser 2,5 équivalents de SIBX et de conduire la réaction dans le DMSO pour obtenir une réaction totale. Il est fort possible que l'acidité du milieu clive le groupe TMS et que la réaction se fasse sur le naphthol déprotégé. Si c'est un groupe triéthylsilyle qui est utilisé la réaction a lieu mais conduit à un brut nécessitant d'être purifié. Il semble donc préférable de déprotéger le naphthol avant de réaliser l'oxydation au SIBX.



Entrée	R	équiv. SIBX	Durée	Solvant	Rendement
1	H	1,1	15h	THF	Quantitatif
2	SiMe ₃	1,1	3 jours	THF	40% + 60% de produit de départ
3	SiMe ₃	2,5	2h	DMSO	Quantitatif
4	SiEt ₃	2,5	3 jours	DMSO	Le produit attendu est majoritaire mais une purification est nécessaire

Tableau 4

Dans notre voie de synthèse le groupe triéthylsilyle (TES) semble être un bon compromis, il est suffisamment stable pour permettre de purifier les produits sur colonne de silice (ce qui n'est pas toujours le cas avec le TMS) mais suffisamment labile pour être facilement cliver en milieu acide. La réaction de protection est conduite, à température ambiante, dans le dichlorométhane en présence de triéthylamine et de chlorotriéthylsilane (Schéma 121). La réaction est quantitative et conduit directement au produit **435** sans nécessiter de purification supplémentaire.

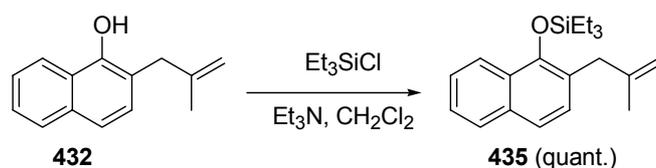


Schéma 121

d. Installation de l'hydroxyle tertiaire

La réaction d'époxydation est réalisée dans le dichlorométhane, à température ambiante en présence de *m*-CPBA (Schéma 122). Après purification, l'époxyde **436** est obtenu avec un rendement de 84%.

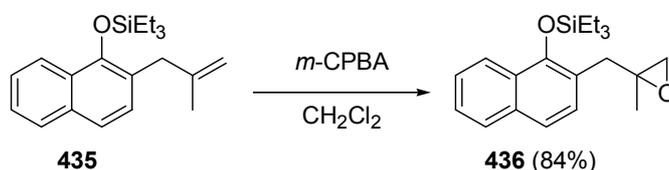


Schéma 122

L'utilisation du réactif de Nagata (Et_2AlCN) nous a permis de réaliser l'ouverture de l'époxyde **436**. Cependant les conditions de la réaction entraînent un clivage partiel du groupement TES et un mélange des β -hydroxynitriles non protégé **437** (38%) et protégé **438** (39%) est obtenu (Schéma 123).

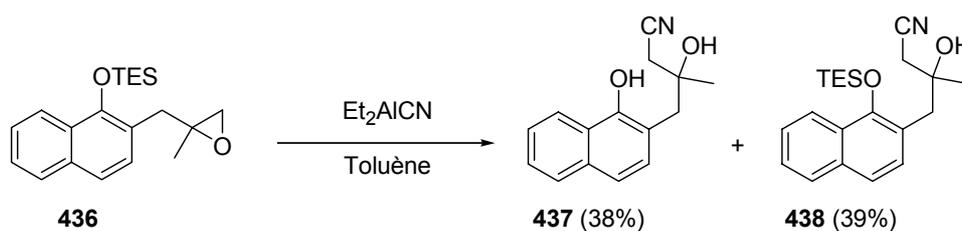


Schéma 123

La fonction cyano du dérivé **437** a ensuite été réduite en aldéhyde par le DIBAL-H à $-60\text{ }^\circ\text{C}$ dans le toluène (Schéma 124). Le rendement de la réaction est assez faible, il semble que l'étape d'hydrolyse de l'imine intermédiaire ait du mal à se faire.

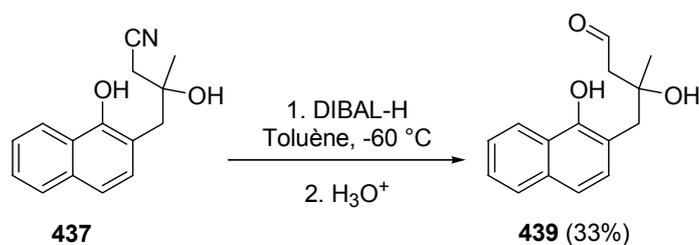


Schéma 124

e. Essais d'oxydation

Deux essais d'oxydation ont été réalisés sur le naphthol **439**. Dans les deux cas, la réaction a été menée à température ambiante, la première fois dans le THF en présence de 1,3 équivalents de SIBX et la seconde dans le DMSO avec 1,1 équivalents d'oxydant. Les spectres RMN¹H du brut de ces deux réactions étaient extrêmement complexes et aucun produit caractérisable n'a pu être isolé après purification. Comme nous le présagions, la présence de l'alcool tertiaire libre sur la chaîne latérale semble être la source du problème. Pour vérifier cette hypothèse nous avons essayé d'oxyder l'époxyde **436**. La réaction a été menée dans le THF en présence de 1,1 équivalents de SIBX et a conduit quantitativement à l'*o*-quinol **440** (Schéma 125). Ce succès incrimine de façon évidente l'alcool tertiaire dans l'échec précédemment rencontré, ce dernier doit donc impérativement être protégé avant d'effectuer la réaction d'oxydation.

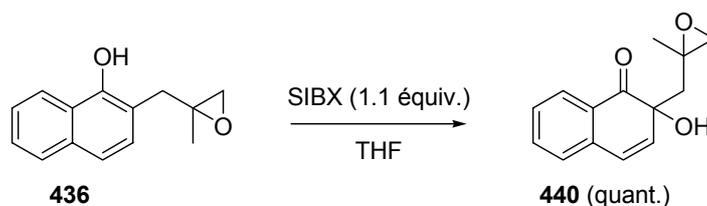


Schéma 125

D - Protection de l'alcool tertiaire

Le choix du groupement protecteur de l'alcool tertiaire est crucial. Ce groupe doit impérativement (i) être orthogonal avec le groupe protecteur TES du phénol afin de pouvoir libérer facilement et sélectivement le phénol avant l'étape d'oxydation, et (ii) se cliver dans des conditions suffisamment douces pour ne pas entraîner un réarrangement du tricycle angulaire. Nous avons opté pour un groupe *tert*-butyldiméthylsilyle (TBDMS), puisque ce

dernier est stable dans les conditions de déprotection du phénol et pourra être ensuite éliminer en présence d'une source d'ions fluorures. Deux possibilités sont envisageables, le groupement TBDMS peut être introduit avant ou après l'étape de réduction du nitrile.

La fonction cyano du dérivé **438** a pu être réduite par le DIBAL-H et après hydrolyse de l'imine intermédiaire, l'aldéhyde **441** a été isolé avec un rendement de 30% (Schéma 126). Cependant aucun des essais réalisés dans le but de protéger l'alcool tertiaire de **441** n'a été concluant.

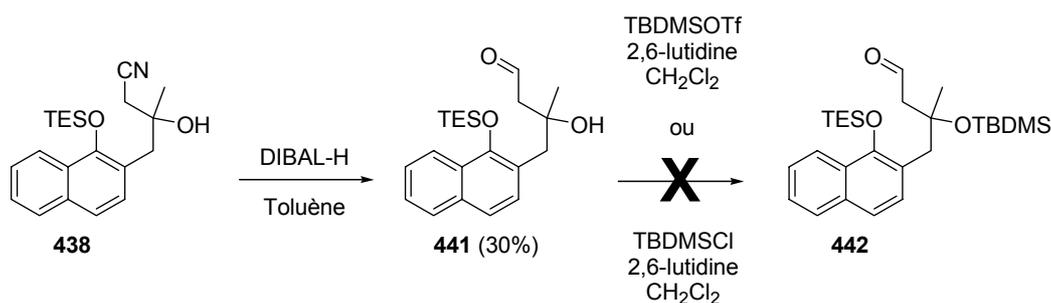


Schéma 126

L'ordre des réactions a donc été inversé et le β -hydroxynitrile **438** a été quantitativement protégé en présence de triflate de *t*-butyldiméthylsilyle (TBDMSOTf) et de 2,6-lutidine dans le dichlorométhane (Schéma 127). La déprotection du phénol a été totale après trois jours d'agitation dans un mélange d'acide acétique, de THF et d'eau. Cependant, les essais de réduction réalisés sur le nitrile **444** ne nous ont pas permis d'isoler l'aldéhyde **445** désiré.

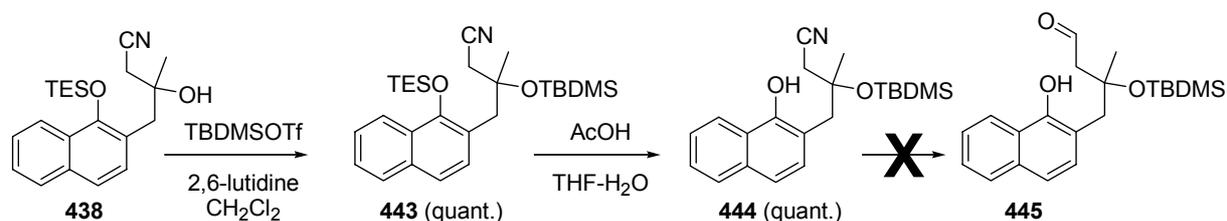


Schéma 127

Afin de tester la validité de notre groupe protecteur nous avons réalisé la réaction d'oxygénation *ortho*-sélective sur le composé **444**. La réaction a été menée dans le THF à température ambiante en présence de 1,1 équivalents de SIBX et a conduit quantitativement à l'*o*-quinol **446** (Schéma 128). Cette réaction est importante puisqu'elle valide notre stratégie :

l'oxygénation *ortho*-sélective au SIBX de précurseurs phénoliques avancés permet d'élaborer des *o*-quinols hautement fonctionnalisés.

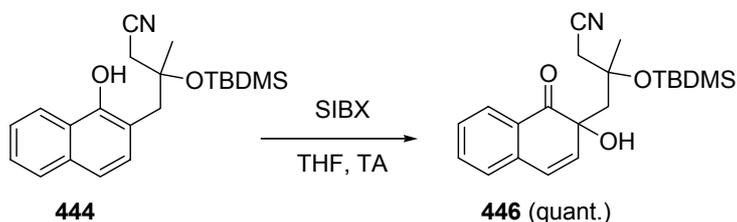


Schéma 128

En possession de l'*o*-quinol **446**, nous avons envisager d'effectuer un couplage pinacolique directement sur cet intermédiaire dans le but d'obtenir le cycle A. Cependant un rapide examen de la littérature consacré à ces couplages entre une fonction aldéhyde et un groupement nitrile nous en a dissuadé. En effet si ces réactions s'avèrent très efficaces pour former des cycles à cinq chaînons elles ne sont pas adaptées à la formation de cycle à six. La 6-*exo*-cyclisation est lente et le radical cétyle généré n'a pas une durée de vie suffisante pour conduire à une cyclisation efficace.²³¹ Les résultats obtenus par Kraus dans le cadre des synthèses de la roclamide²³² et de l'aquayamycine⁹⁹ illustre parfaitement ce phénomène (Schéma 129).

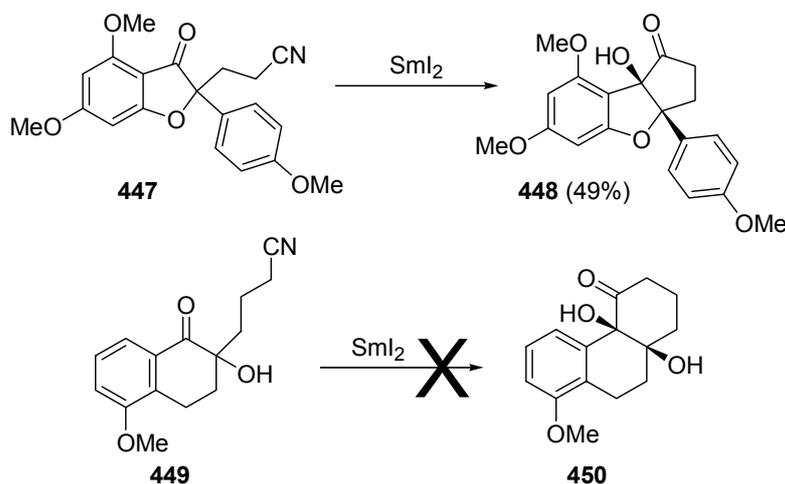


Schéma 129

IV.2.2 - Deuxième approche

Présument fortement que les échecs rencontrés sur les modèles précédents étaient liés à une réaction d'élimination impliquant l'alcool tertiaire de la chaîne latérale nous avons élaboré une nouvelle approche permettant de n'introduire cet alcool qu'en fin de synthèse (Schéma 130). Dans cette nouvelle stratégie la chaîne latérale n'est pas méthylée, et la synthèse se fait donc en présence d'un alcool secondaire moins sensible à l'élimination. Une fois le couplage pinacolique effectué, l'alcool secondaire pourra être oxydé et l'addition d'un dérivé organométallique sur la fonction cétone ainsi générée conduira à la formation de l'alcool tertiaire.

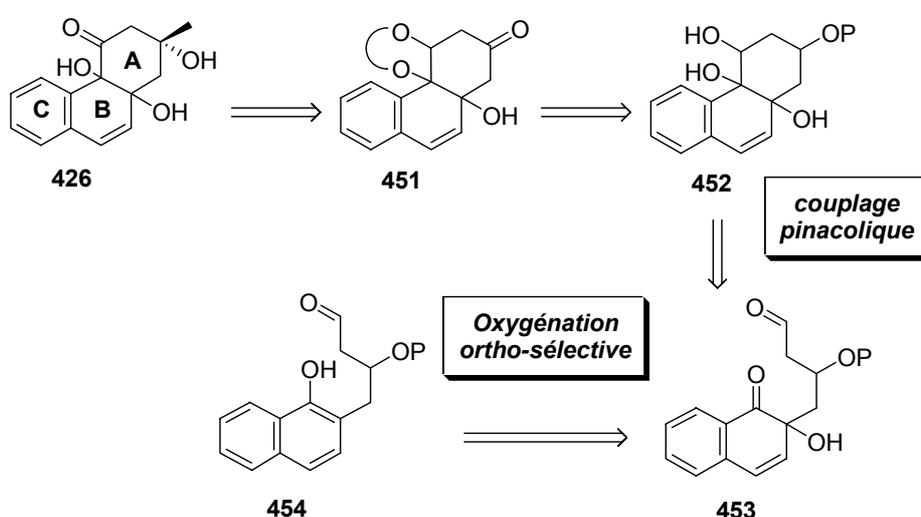
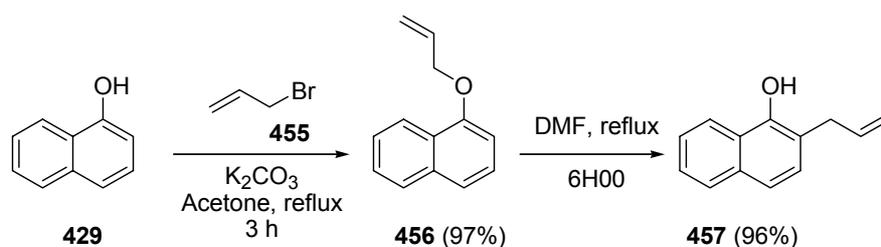


Schéma 130

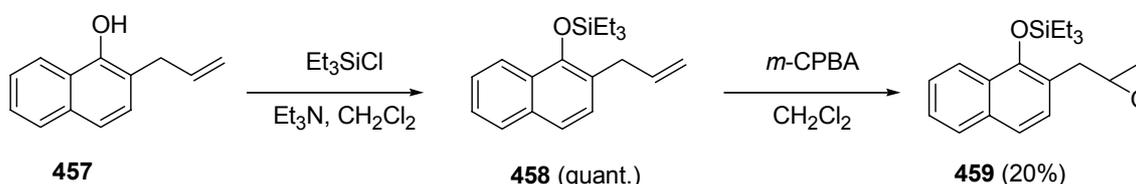
A - Construction du naphthol de départ

L'allylation du 1-naphthol (**429**), réalisée en présence de carbonate de potassium et de bromure d'allyle (**455**) dans l'acétone au reflux, conduit en trois heures à l'*O*-allyl-1-naphthol éther **456** avec un rendement de 97% (Schéma 131).²²⁹ Le réarrangement de Claisen conduisant au naphthol **457** est engendré en chauffant **456** à 156 °C dans le DMF pendant six heures.

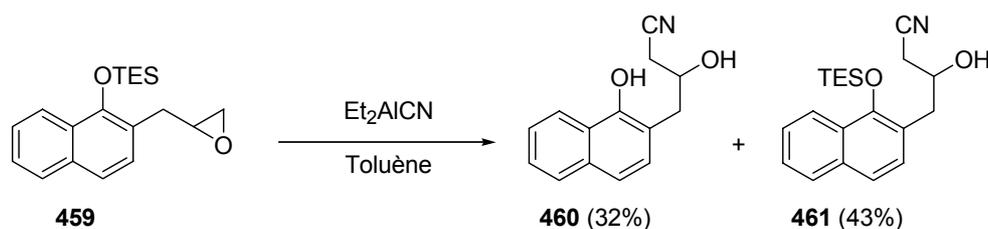


B - Introduction de l'alcool tertiaire

La protection de la fonction phénolique est réalisée, à température ambiante, dans le dichlorométhane en présence de triéthylamine et de chlorotriéthylsilane (Schéma 132). Le produit **458** est alors obtenu avec un rendement quantitatif. L'époxydation du dérivé **458** a été réalisée dans le dichlorométhane en présence de *m*-CPBA. L'époxyde **459** a été isolé, après purification, avec un rendement faible de 20% (Schéma 132). Cette chute de rendement par rapport à la version méthylée (i.e. **436**, 62%) est probablement liée à l'appauvrissement électronique de la double liaison. Les autres méthodes testées pour époxyder **458** (*t*BuOOH, VO(acac)₂ et DMDO) n'ont pas conduit à de meilleurs résultats.



L'utilisation du réactif de Nagata (Et₂AlCN) nous a ensuite permis d'ouvrir l'époxyde **459**. Une fois encore les conditions de la réaction entraînent un clivage partiel du groupement TES et un mélange des β-hydroxynitriles non protégé **460** (32%) et protégé **461** (43%) est obtenu (Schéma 133).



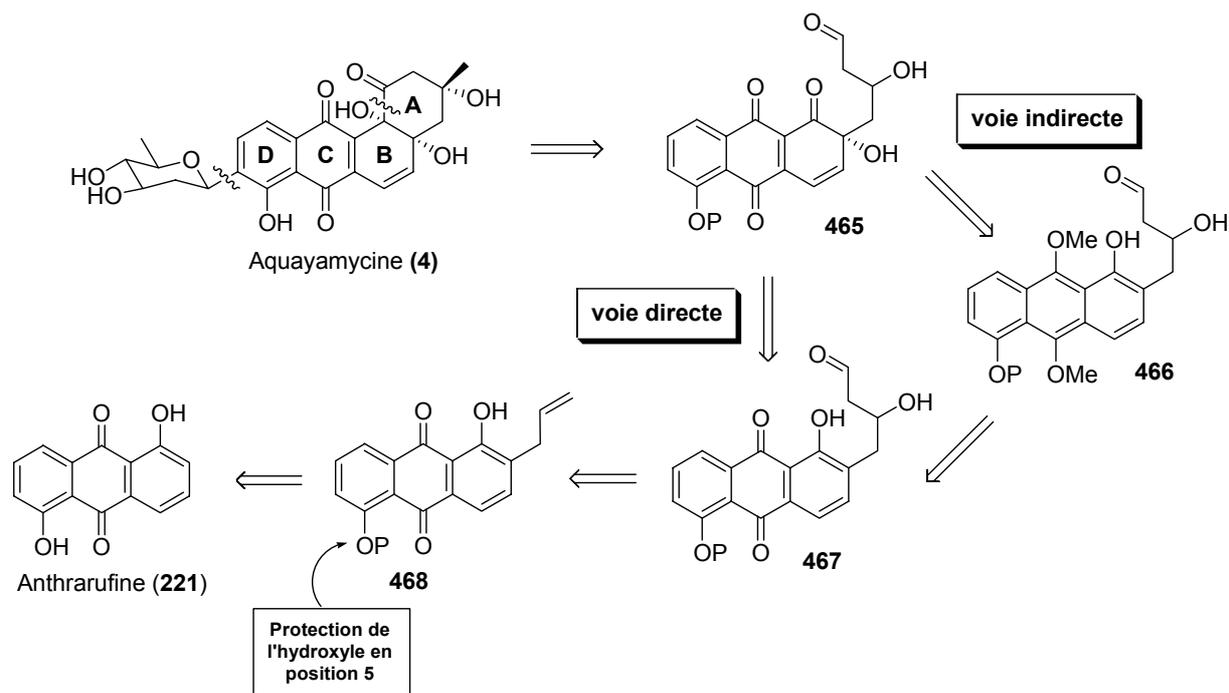


Schéma 135

L'introduction du bras carboné sur l'anthrarufine commerciale (221) est réalisée dans les conditions classiques d'une réaction de Williamson, en présence de carbonate de potassium et de bromure d'allyle (455), dans le diméthylformamide à 70 °C (Schéma 136).²³³ Après purification sur colonne chromatographique le dérivé monoallylé 469 est obtenu avec un rendement de 35%. Comme nous venons de le voir, dans la suite de la synthèse la fonction hydroxyle en position 5 a besoin d'être protégée. Cette protection est réalisée en milieu basique, dans l'acétone à reflux, en présence de carbonate de potassium et de diméthylsulfate (Schéma 136). Le produit méthylé 470 est récupéré par filtration avec un rendement de 98%. Le réarrangement de Claisen est actuellement à l'étude au laboratoire.

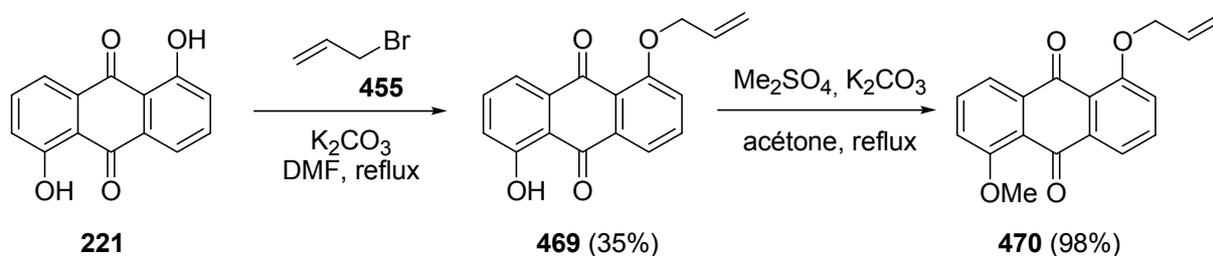


Schéma 136

IV.4 - Conclusions et perspectives

L'oxygénation *ortho*-sélective au SIBX de précurseurs phénoliques avancés a été réalisée avec succès et nous a permis d'élaborer des *o*-quinols hautement fonctionnalisés exploitables dans le cadre de la synthèse totale des angucyclinones oxygénées en positions angulaires. Les travaux sont loin d'être terminés mais cette voie de synthèse est tout à fait prometteuse et continue à être exploitée au laboratoire. De plus une étude menée actuellement au sein de notre équipe vise l'obtention d'une version chirale de l'IBX. Dans le cadre de notre projet ces travaux sont très intéressants et nous laisse entrevoir la possibilité d'obtenir à moyen terme une approche énantiosélective vers la synthèse d'Angucyclines oxygénées à la jonction des cycles A et B.

Chapitre V. Formation de *p*-naphtoquinones, de naphazarines et de quinizarines

V.1 - Une réactivité énigmatique à l'origine d'un nouveau projet

Au cours de nos travaux de recherche se rapportant à la synthèse d'*o*-quinols, *via* une réaction de substitution nucléophile oxydante de dérivés phénoliques en présence de BTI et d'un nucléophile carboné masqué (cf. **chapitre III**), nous avons isolé à quatre reprises des produits résultants d'une oxygénation en position *para* (Schéma 137). Dans le cas des dérivés du type naphtol (Schéma 137, **1** et **2**) les 1,4-naphtoquinones correspondantes ont été isolées à l'issue de la purification sur colonne chromatographique. Dans les deux autres cas (Schéma 137, **3** et **4**), les spectres RMN ^1H des bruts après traitement n'ayant pas indiqué la présence du produit de désaromatisation attendu, les purifications n'ont pas été effectuées à la suite de la réaction. Cependant, quelques jours plus tard, en ouvrant les flacons dans lesquels étaient stockés les bruts réactionnels une forte odeur d'acide trifluoroacétique s'est dégagée. Le spectre RMN ^1H a alors montré que le produit avait évolué et après purification sur gel de silice les composés **389** et **401** ont pu respectivement être isolés. Si il est vrai que la littérature fait état de l'utilisation d'aryl- λ^3 -iodanes en présence d'eau pour transformer de façon efficace les phénols en *p*-quinones,^{179,234-239} dans notre cas, les réactions ont été menées dans des conditions anhydres strictes et la formation de *p*-quinones est alors assez surprenante. Intrigués par cette réactivité inattendue nous avons choisi d'approfondir cette étude et d'essayer de mettre en évidence le mécanisme impliqué dans la réaction.

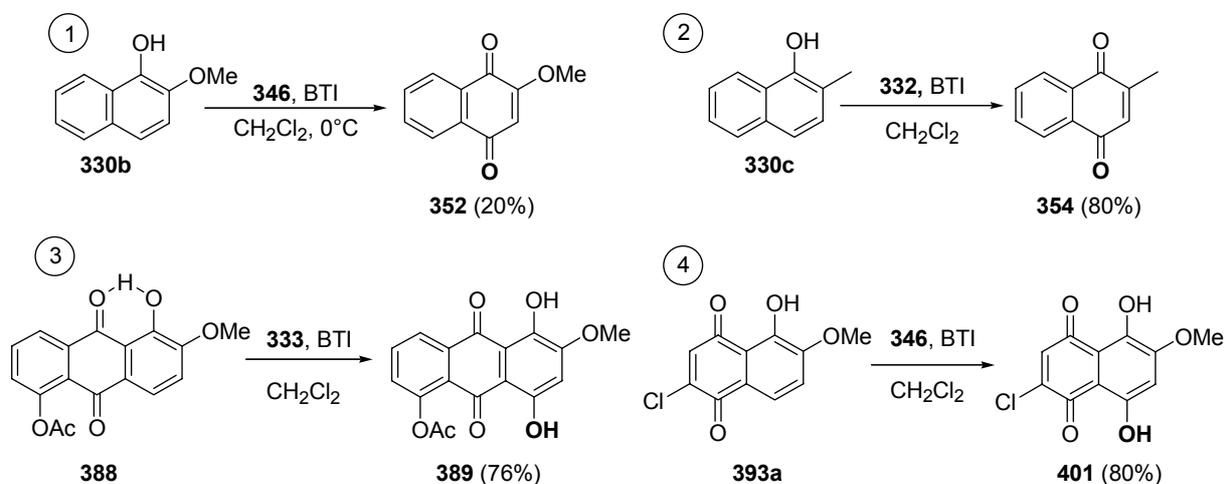


Schéma 137

V.2 - Quelques rappels bibliographiques

En chimie organique, la synthèse des dérivés quinoniques suscite un intérêt constant. Comme nous l'avons déjà évoqué, les quinones sont des intermédiaires clés dans de nombreuses voies biosynthétiques et sont, dans la plupart des cas, des substances pharmacologiquement actives.²⁴⁰ Au sein de cette vaste famille de composés naturels, les 1,4-naphtoquinones tiennent une place importante et sont connues, entre autre, pour leurs activités antitumorale,²⁴¹⁻²⁴⁵ antibactérienne,^{241,246} antiinflammatoire,^{246,247} et antiparasitaire²⁴⁸. Parmi elles, les naphtoquinones hydroxylées et particulièrement les 5,8-dihydroxynaphtoquinones (ou naphazarines) ont attirés l'attention de la communauté scientifique ces dernières années.²⁴⁹ De nombreuses naphazarines naturelles telles que la shikonine,²⁵⁰ l'hypocarbone,²⁵¹ et l'aureoquinone,^{252,253} présentant des activités biologiques tout à fait remarquables, ont fait l'objet de récents travaux de synthèse.

D'un point de vue synthétique, de multiples stratégies ont été développées dans le but de construire les *p*-naphtoquinones. La réaction de Diels-Alder entre une *p*-benzoquinone et un 1,3-diène et l'oxydation de dérivés phénoliques non substitués en position *para* sont, à l'heure actuelle, les deux méthodes les plus couramment employées (Schéma 138).

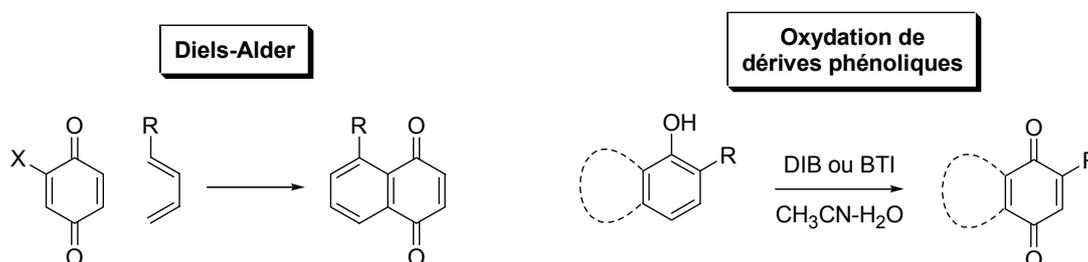


Schéma 138

L'essor de la chimie des iodes hypervalents a rendu possible la mise au point de réactions d'oxydation efficaces permettant de synthétiser des *p*-quinones à partir de dérivés phénoliques (cf. **Chapitre 2**). Lorsque la réaction est conduite dans un mélange acétonitrile-eau en présence de BTI ou de DIB, l'oxydation de phénols et de naphols en dérivés du type *p*-quinones est réalisée avec de bons rendements (Schéma 138 et 139).^{179,254}

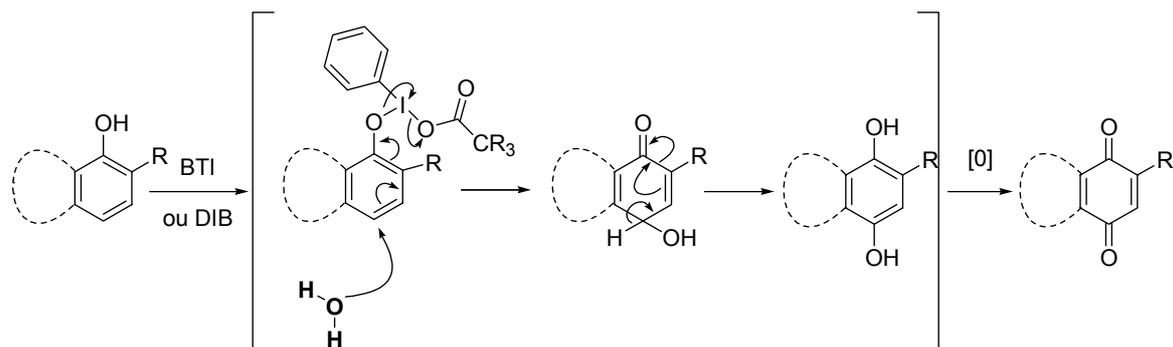


Schéma 139

En règle générale, cette réaction d'oxydation est grandement influencée par l'encombrement stérique et la nature électronique des substituants présents sur le cycle phénolique. Ce phénomène est typiquement illustré par l'oxydation de phénols situés à proximité d'une *p*-quinone, pour lesquelles un détour par une dihydroquinone protégée du type **472** doit être emprunté (Schéma 140).²³⁸

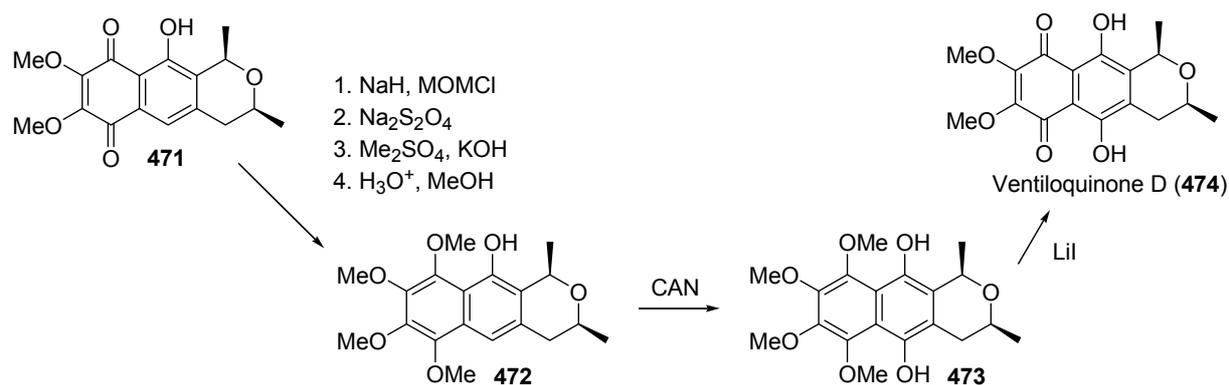


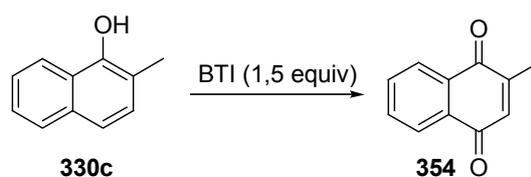
Schéma 140

Il semblerait donc que nous ayons mis au point des conditions de réaction novatrices, rendant la présence d'eau inutile pendant l'étape d'oxydation et permettant d'obtenir directement des dérivés de type naphazarine (i.e. **401**) et quinizarine (i.e. **389**) à partir de dérivés naphto- en anthraquinones sans avoir à passer par une version réduite protégée.

V.2 - Premières études

Pour commencer notre étude, nous avons cherché à évaluer l'impact que pouvait avoir le solvant sur la réaction d'oxydation du 2-méthyl-naphtol commercial (**330c**). La réaction a été conduite, dans un premier temps, en présence d'1,5 équivalents de BTI dans un mélange

acétonitrile/eau 4:1, ces conditions étant les conditions classiques décrites dans la littérature (Tableau 1, **entrée 1**). La ménadione (**354**) a pu ainsi être isolée avec un rendement de 85%. Nous avons remarqué que le rendement de la réaction chute lorsqu'une quantité d'eau plus importante est utilisée (Tableau 1, **entrée 2**). Il est probable que ce phénomène soit lié à une mauvaise stabilité du naphthol de départ en milieu aqueux. Nous nous sommes ensuite placés dans les conditions de réaction classiquement utilisées pour introduire le bras dans notre méthodologie de création de liaison carbone-carbone, en omettant toutefois de rajouter le diène (Tableau 5, **entrée 3**). Le 2-méthyl-naphtol (**330c**) a été mis en solution dans du dichlorométhane fraîchement distillé et 1,5 équivalents de BTI ont été ajoutés directement sous forme solide. Notons qu'avant d'être utilisé le BTI est préalablement séché sous vide pendant une nuit. De façon intéressante il apparaît qu'après le traitement, la ménadione (**354**) n'est pas le produit majoritaire présent dans le milieu (Figure 38, **B**). Au cours de la purification sur colonne chromatographique de silice, la disparition d'un produit rouge sang est très nette et à l'issue de la colonne la ménadione (**354**) est obtenue avec un rendement de 80% ! Il semble clair que nous formons un premier produit qui évolue sur silice pour conduire à la ménadione. A l'inverse, le spectre RMN ^1H du brut de la réaction réalisée dans un mélange acétonitrile/eau 4:1 indique, qu'après traitement, la ménadione (**354**) est l'unique produit présent dans le milieu réactionnel (Figure 38, **B'**). Enfin, la réaction menée dans l'acétonitrile pur est moins propre que dans le dichlorométhane et conduit à la ménadione (**354**), après passage sur colonne chromatographique de silice, avec un rendement de 60%.



entrée	Solvant	Rendement (%)
1	CH ₃ CN : H ₂ O (4:1)	85
2	CH ₃ CN : H ₂ O (1:1)	50
3	CH ₂ Cl ₂	80
4	CH ₃ CN	60

Tableau 5

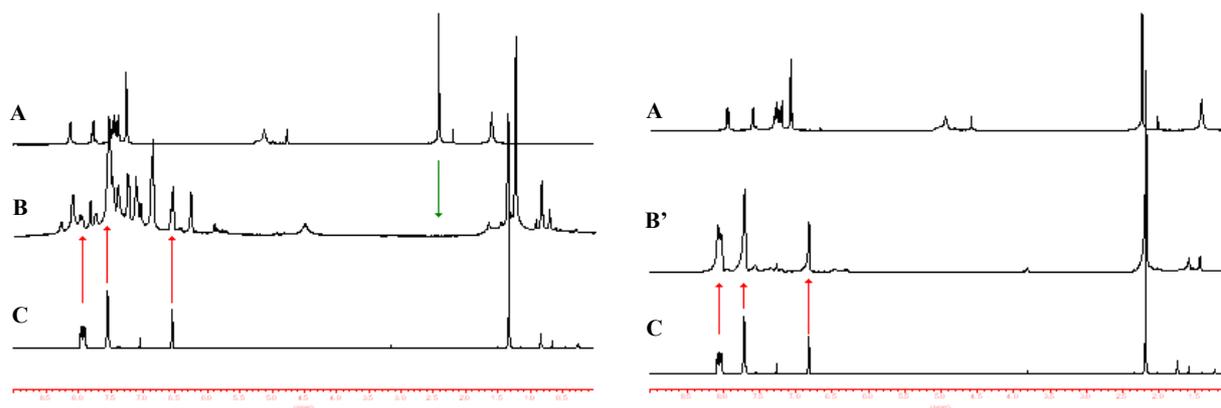


Figure 38. Spectres RMN 1H

A : 2-méthylnaphtol (**330c**) ; **B** : brut de l'oxydation réalisée dans le CH_2Cl_2 anhydre ; **B'** : brut de l'oxydation réalisée dans un mélange $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 4:1 ; **C** : Ménadione (**354**)

Différents précurseurs phénolique substitués en position 2 par un groupe alkyl ou alcoxy ont ensuite été soumis à l'oxydation en présence d'1,5 équivalents de BTI dans le dichlorométhane à température ambiante (Tableau 6). Les 1,4-naphtoquinones, naphazarines et quinizarines désirées ont été obtenus, après un traitement adapté à chacune, avec de bons rendements (50-80%). De façon intéressante, la réaction d'oxydation réalisée sur l'antraquinone **476** dans un mélange acétonitrile-eau 4:1 a conduit à un mélange de plusieurs produits qu'il nous a été impossible de séparer.

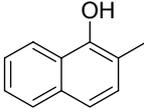
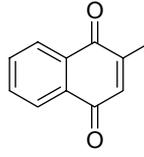
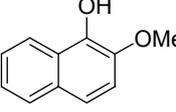
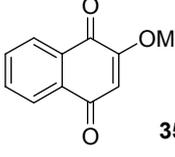
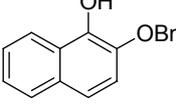
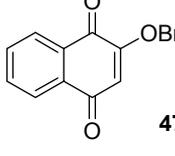
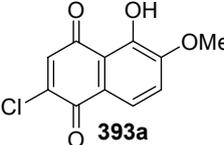
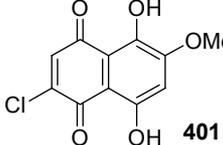
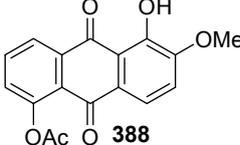
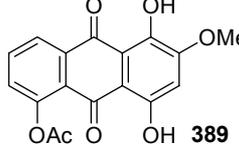
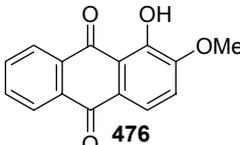
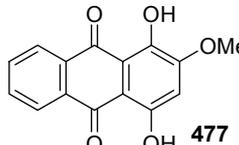
Entrée	Naphtols ^a	Produits	Rendement (%)
1	 330c	 354	80 ^b
2	 330b	 352	50 ^b
3	 330d	 475	70 ^b
4	 393a	 401	80 ^c
5	 388	 389	76 ^c
6	 476	 477	74 ^c

Tableau 6. Oxydation de dérivés phénoliques

^a Les réactions sont conduites dans le CH₂Cl₂ distillé en présence de 1,5 équivalents de BTI.

^b Rendement après purification sur colonne chromatographique de silice.

^c Rendement après 12h d'agitation sur gel de silice et purification sur colonne chromatographique.

D'un point de vue mécanistique, plusieurs hypothèses peuvent être envisagées. Il est possible que l'intermédiaire d'oxydation **II** ait une durée de vie suffisamment longue pour n'être piégé par un groupe hydroxyle qu'au cours du traitement aqueux (Schéma 141). D'un autre côté, au cours de l'oxydation au BTI, un anion trifluoroacétate est libéré dans le milieu réactionnel. Son faible caractère nucléophile ne semble pas favoriser un processus de substitution sur un intermédiaire d'oxydation de type **II**, cependant, l'attaque de cet ion trifluoroacétate a déjà été observée dans certains cas.^{255,256} La formation initiale d'un intermédiaire trifluoroacétylé du type **IV**, rapidement hydrolysé lors du traitement aqueux et du passage sur silice, pourrait alors expliquer l'introduction du groupe hydroxyle (Schéma 141). Toutefois, si la réaction emprunte réellement ce chemin, il peut sembler surprenant que

la présence d'un petit groupe donneur d'électrons en position 2 n'orient pas, au moins partiellement, l'attaque de l'anion trifluoroacétate en position ortho plutôt qu'en position para (Schéma 141, voie b). Une explication peut être apportée si l'on considère que l'acétate d'o-quinol **III**, préalablement formé, subit une migration du groupement trifluoroacétate en position para, comme cela a déjà été rapporté pour certains acétates d'o-quinols.²⁵⁷ Afin d'établir le mécanisme de la réaction, une étude plus approfondie, visant à mettre en évidence l'intermédiaire réactionnel, a été entreprise.

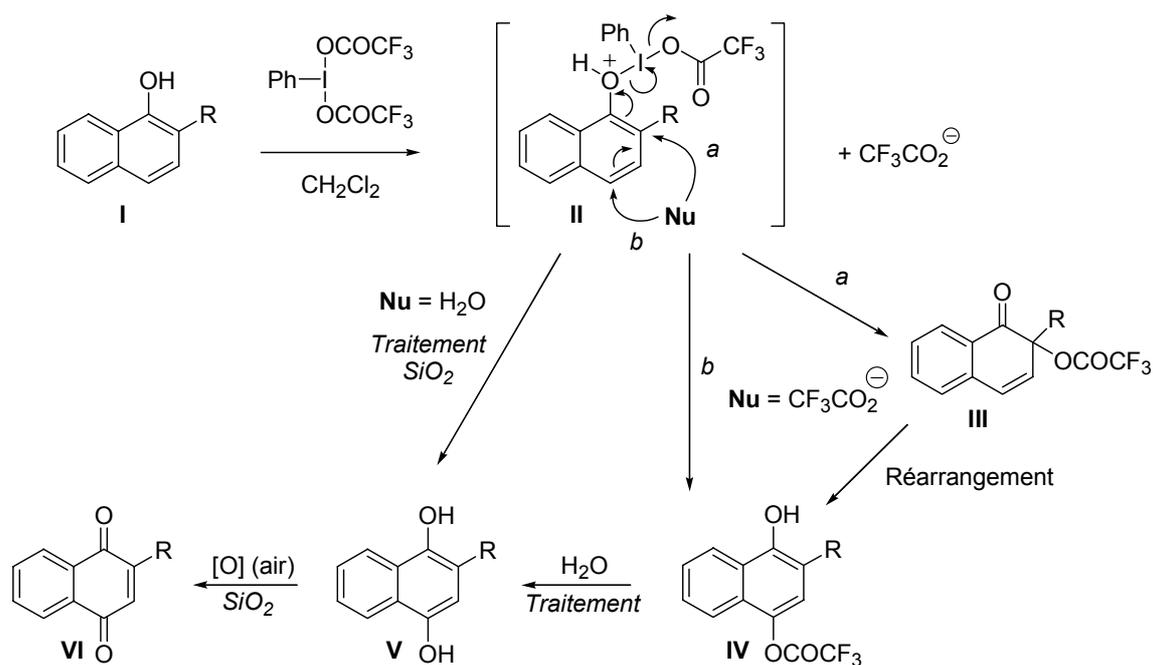


Schéma 141

V.3 - Vers un mécanisme réactionnel

La cinétique de la transformation post réactionnelle étant plus lente dans le cas des motifs du type anthraquinone que dans celui des naphthols simples nous avons choisi de mener notre étude en nous basant sur l'anthraquinone **476** (Tableau 6, entrée 6).

V.3.1 - RMN ^1H

Dans un premier temps nous avons suivi l'évolution du milieu réactionnel après traitement par RMN du proton. Les spectres montrent assez clairement, que juste après le traitement (Figure 39, **B**) la quinizarine **477** est présente à l'état de traces dans le milieu. Au cours du temps, la situation évolue lentement et se dirige vers la formation de la quinizarine

477 (Figure 39, **C-D**). La région comprise entre 13 et 14 ppm, caractéristique des protons phénoliques chélatés par une quinone, est assez riche en informations (Figure 40). L'antraquinone de départ **476** possède un seul pic dans cette région, ce qui est logique puisqu'elle n'a qu'un seul proton phénolique (Figure 40, **A** et Figure 41). La quinizarine **477** qui présente deux groupements phénoliques chélatés par une quinone présente donc deux pics entre 13 et 14 ppm (Figure 40, **E** et Figure 41) Le spectre du brut de la réaction indique que l'intermédiaire ne possède qu'un seul groupement phénolique chélaté par une quinone (Figure 40, **B**). Le pic correspondant diminue au cours du temps au profit des deux pics de la quinizarine **477**. Si l'on revient aux hypothèses mécanistiques que nous avons établis à la fin du paragraphe précédent (Schéma 141), ces analyses RMN semblent être en faveur de l'intermédiaire trifluoracétylé **IV**, qui contrairement au dérivé iodé **II**, possède un groupement phénolique libre (Figure 41).

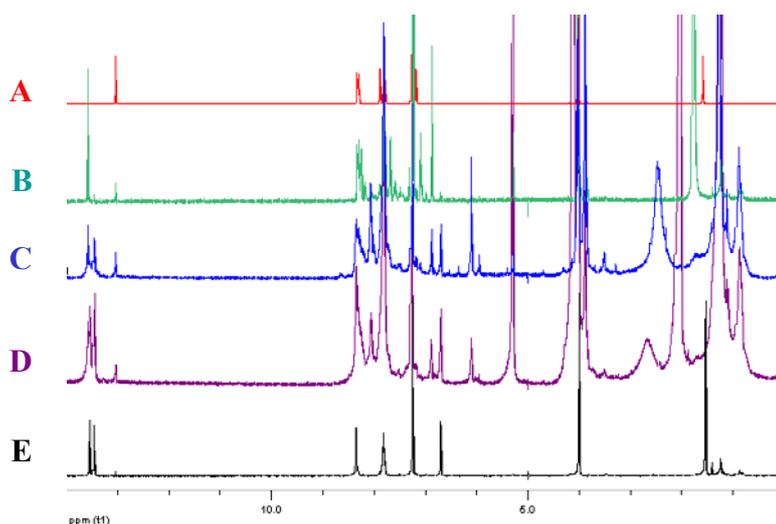


Figure 39. Spectres RMN¹H

A : Anthraquinone **476**. **B**. Brut réactionnel après traitement.
C-D : évolution à température ambiante et à l'air libre **E**. Quinizarine **477**

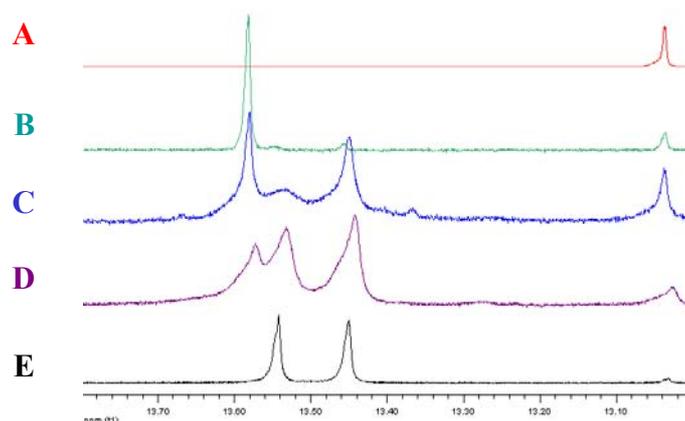


Figure 40. Spectre de RMN1H

A : Anthraquinone **476**. B. Brut réactionnel après traitement.
C-D : évolution à température ambiante et à l'air libre E. Quinizarine **477**

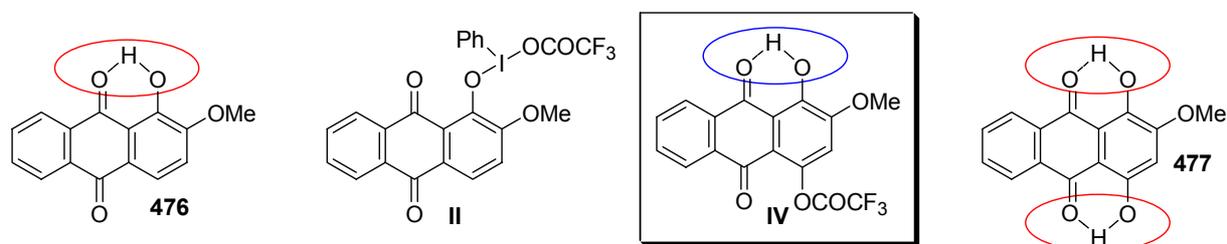


Figure 41

V.3.2 - RMN ¹⁹F

Pour appuyer ce premier résultat, nous avons voulu voir si il était possible de mettre en évidence, par RMN du fluor, la présence d'un intermédiaire fluoré dans le brut réactionnel, autre que l'acide trifluoroacétique. Les spectres ont été enregistrés dans le CDCl₃, en présence de CFCl₃ comme référence externe. Le spectre du brut réactionnel après traitement (Figure 42, **A**) présente deux signaux, un premier correspondant au TFA et un second dont le déplacement chimique est très proche de celui du BTI mais qui est toutefois légèrement plus blindé. Lorsque l'échantillon est placé pendant une journée à la rampe à vide, le TFA est évaporé et son signal n'apparaît plus sur le spectre RMN ¹⁹F (Figure 42, **B**). Si on laisse à nouveau évoluer le produit librement à l'air, du TFA est libéré dans le milieu (Figure 42, **C-D**). Après deux jours d'agitation dans le dichlorométhane en présence de silice, plus aucun signal n'est observé sur le spectre RMN ¹⁹F. Les données extraites de ces analyses ne nous permettent pas de trancher entre les deux hypothèses mécanistiques que nous avons proposées. Elles confirment simplement la présence d'un intermédiaire fluoré, mais il est

impossible de savoir s'il s'agit du dérivé **II** ou du dérivé **IV**. La libération de TFA dans le milieu ne nous apporte pas plus d'information, puisqu'elle se produit dans les deux mécanismes.

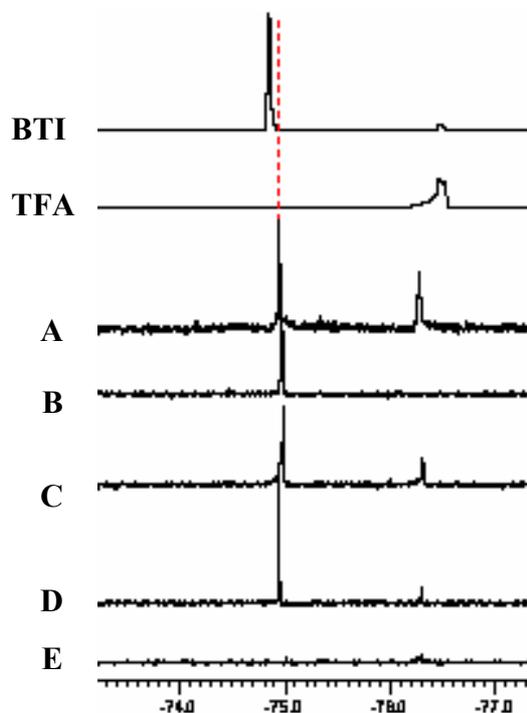


Figure 42. Spectres RMN¹⁹F

- A. Brut réactionnel après traitement. B : Après 24h à la rampe à vide.
 C-D : évolution à température ambiante et à l'air libre
 E. Après 2 jours sur silice et 12h à la rampe à vide

V.3.3 - Spectroscopie de Masse

Toujours dans l'espoir de caractériser l'intermédiaire réactionnel nous avons opté, en dernier lieu, pour une analyse par spectrométrie de masse. Disposant au laboratoire d'un système de Chromatographie Liquide à Haute Performance couplée à la Spectrométrie de Masse, nous avons dans un premier temps pensé utiliser ce système pour caractériser notre brut de réaction. Cependant, les essais que nous avons réalisés par CPLH n'ont pas été concluants. Avec notre type de composés il est nécessaire de travailler en phase inverse et donc d'utiliser l'eau comme solvant. Malheureusement dans ces conditions lorsque le brut réactionnel est injecté, notre intermédiaire se réarrange et nous n'observons que le pic correspondant à la quinizarine **477**. Nous avons donc décidé de réaliser les analyses de masse en introduction directe. Nous avons dans un premier temps enregistré les spectres SM-ESI en mode positif de l'antraquinone de départ (Figure 43) et de la quinizarine d'arrivée (Figure

44). Dans les deux cas nous avons pu observer les ions moléculaires ainsi que les ions correspondant aux adduits métalliques $[2M + Na]^+$. Il est à noter tout de même qu'un certain nombre de pics parasites, dont il est difficile d'identifier l'origine, apparaissent sur les spectres.

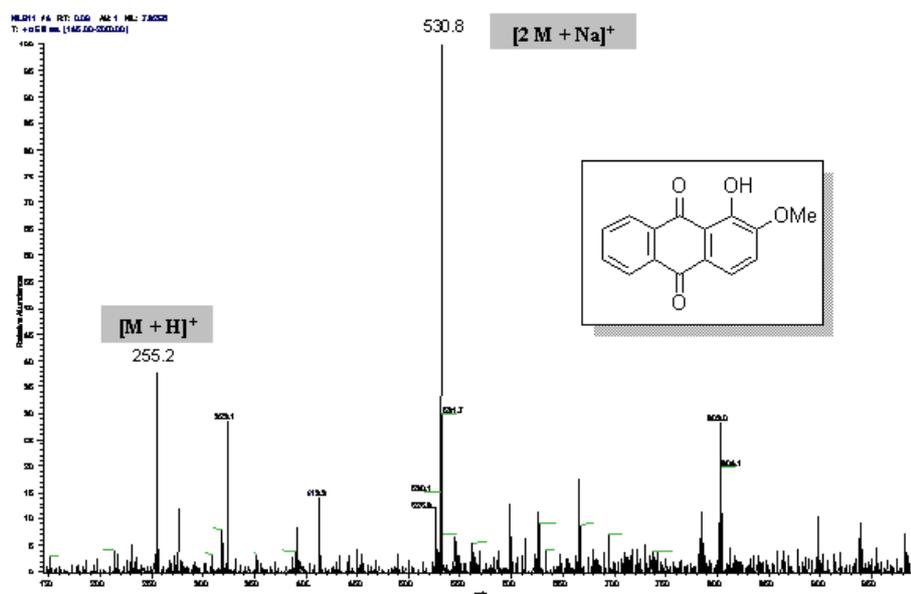


Figure 43. Spectre de masse SM-ESI (mode positif) de 439.

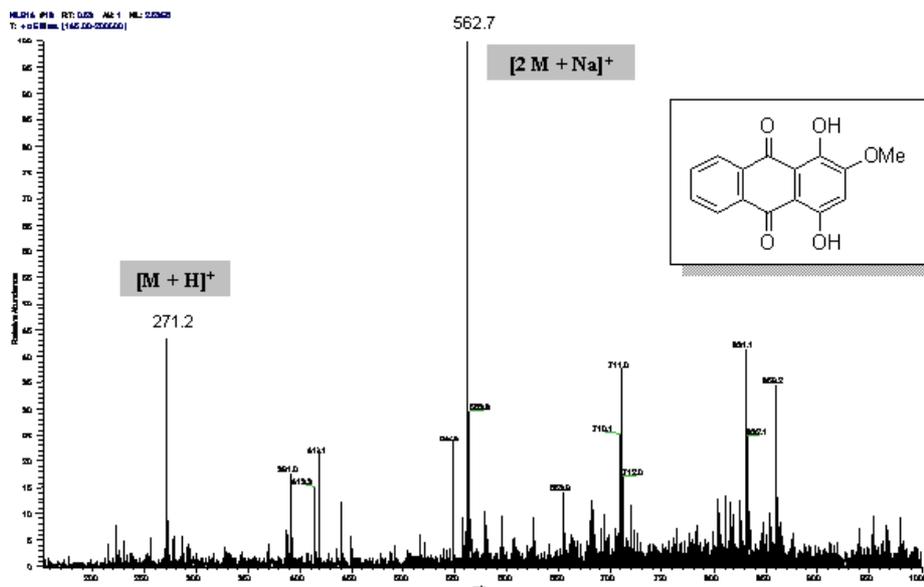


Figure 44. Spectre de masse SM-ESI (mode positif) de 440.

Enfin nous avons enregistré, dans les mêmes conditions, le spectre du brut de la réaction après traitement (Figure 45). Nous avons pu observer l'ion moléculaire de la quinizarine **477** (m/z 271), dont la formation a été certainement favorisée par la température élevée de la source, mais surtout l'ion moléculaire correspondant à l'intermédiaire trifluoroacétylé **IV** (m/z 367).

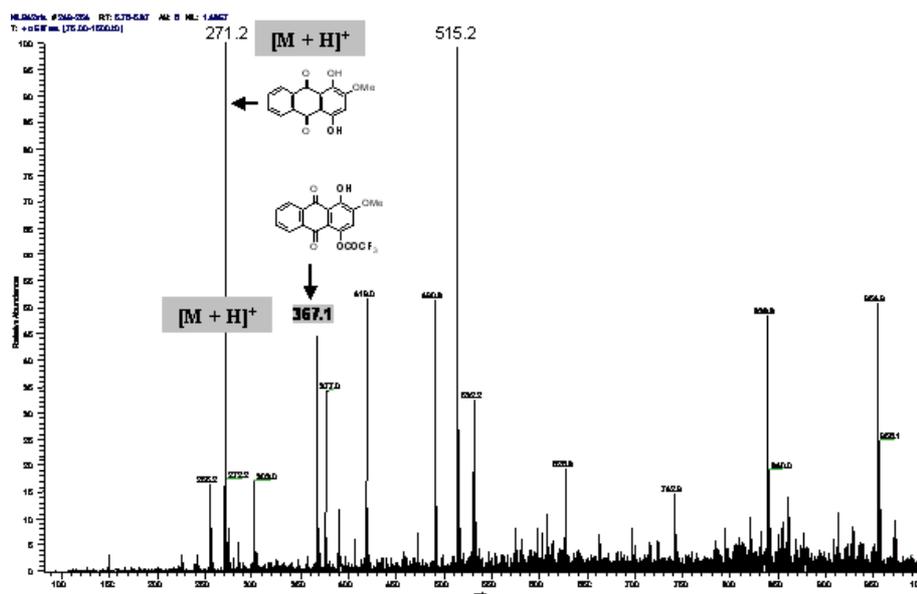


Figure 45. Spectre de masse SM-ESI (mode positif) du brut réactionnel.

V.4 - Conclusion

Nous avons donc développé une méthode efficace permettant de former des 1,4-naphtoquinones, des naphazarines et des quinizarines à partir de dérivés phénoliques par oxydation au BTI en milieu anhydre. La formation initiale d'un intermédiaire trifluoroacétylé du type **IV**, hydrolysé lors du passage sur silice a pu être mis en évidence à la fois par RMN du proton et par spectrométrie de masse (Schéma 142). Cette séquence d'oxygénation en deux temps est corroborée par une étude intéressante réalisée par Fujimoto, qui a montré que la monohydroxylation directe du benzène par oxydation anodique conduite dans un mélange TFA-dichlorométhane suivie d'un traitement aqueux, conduisait avec succès au phénol avec un rendement de 73% (Schéma 143).^{258,259} Les auteurs ont remarqué que sans traitement aqueux, un mélange de trifluoroacétoxybenzène (35 à 40%) et de phénol (25 à 30%) était obtenu ; ce qui leur a permis de conclure que l'oxydation anodique conduisait dans un premier temps au trifluoroacétoxybenzène, rapidement hydrolysé au cours du traitement aqueux.

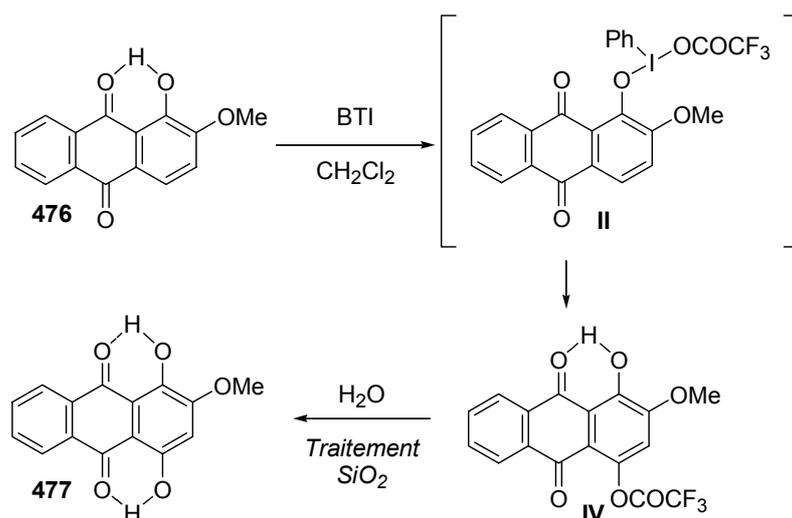


Schéma 142

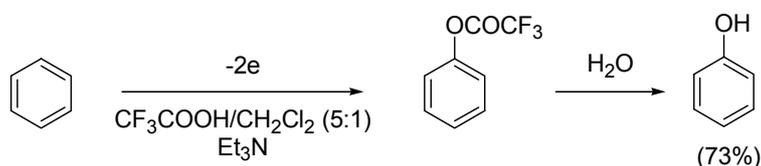


Schéma 143

Dans notre étude cependant, un mystère reste entier : comment expliquer qu'en présence d'un nucléophile carboné dans le milieu (Schéma 137) ce soit l'attaque de l'anion trifluoroacétate qui prédomine ? Pour comprendre un mécanisme réactionnel il est indispensable d'avoir une image précise des espèces réactives présentes dans le milieu. Cependant avec les dérivés iodés hypervalents établir ce tableau est souvent assez problématique. Il est connu, par exemple, que l'espèce réactive lors de l'utilisation de DIB dans le méthanol en présence de KOH est $\text{PhI}(\text{OMe})_2$. Une étude récente faisant appel à la spectrométrie de masse a permis de caractériser les espèces présentes dans des solutions de DIB et de BTI dans l'acétonitrile, l'acide acétique, le méthanol (avec ou sans base) et des mélanges méthanol-eau.²⁶⁰ Elle montre de façon évidente que la nature des espèces présentes en solution varie en fonction du solvant utilisé. Par exemple, l'iodosyle benzène est l'espèce prédominante dans une solution de BTI dans l'acétonitrile, alors que dans le méthanol c'est l'iodonium $[\text{PhIOMe}]^+$ qui est majoritaire. Il est donc tout à fait probable que les espèces réactives présentes dans le milieu lors de notre réaction d'oxydation soit différentes lorsqu'on travaille dans le dichlorométhane et dans un mélange acétonitrile-eau.

Une étude réalisée récemment par notre équipe, concernant l'utilisation de diaryl- λ^3 -iodanes pour mener à bien des réactions de phénylation désaromatisante de dérivés phénoliques, a particulièrement retenu notre attention.²⁶¹ Les auteurs ont mis en évidence de façon élégante qu'un mécanisme par couplage de ligand était impliqué dans cette réaction. Ils ont également montré que les dérivés phénoliques substitués par des groupements attracteurs d'électrons se prêtaient mal à la réaction, cette dernière semblant ne plus évoluée une fois l'intermédiaire iodé formé. Il nous a semblé envisageable de transposer ces résultats à notre réaction de substitution nucléophile oxydante (Schéma 144). En effet, l'atome central d'iode est un centre électrophile et la présence de deux nucléophiles dans le milieu pourrait raisonnablement conduire à la formation d'un dérivé du type R_2IL (i.e. **479**). Un processus par couplage de ligand permettrait alors de former l'éther d'*o*-quinone **480**. En nous référant aux travaux précédemment cités, nous pourrions alors expliquer pourquoi dans le cas des dérivés du type naphto- et anthraquinones, dont le cycle phénolique est appauvri en électrons par la *p*-quinone adjacente, la réaction de couplage ne se fait pas et laisse place à l'attaque d'un nucléophile externe, l'anion trifluoroacétate dans ce cas précis.

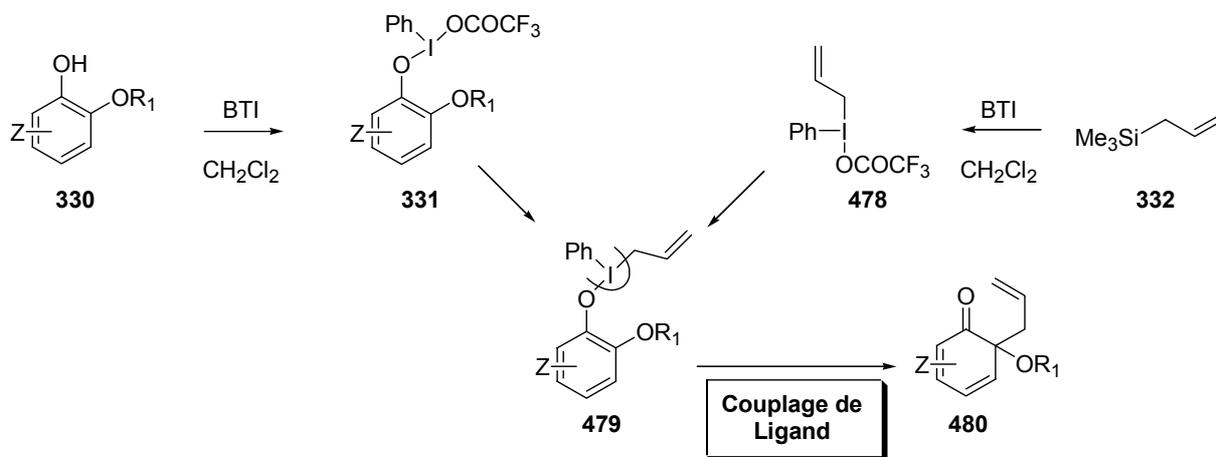


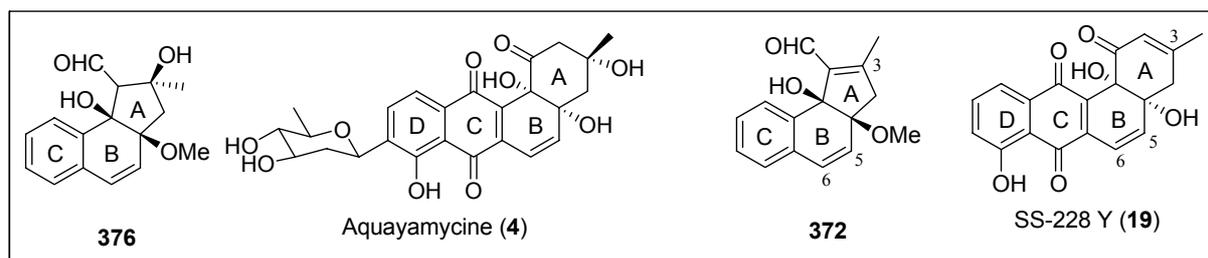
Schéma 144

**CONCLUSION GÉNÉRALE : VERS UN NOUVEAU
PÉRIPLÉ**

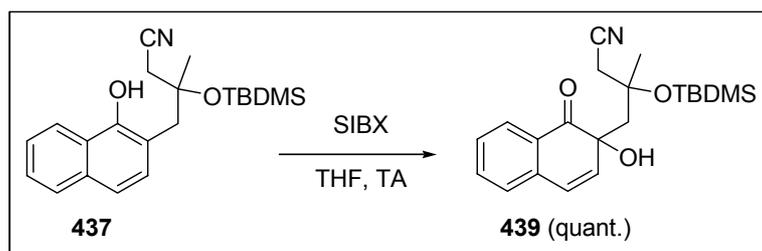
Conclusion Générale

Dans les deux premiers chapitres de ce mémoire nous avons exposé les motifs qui nous ont poussés à nous intéresser à la synthèse de dérivés d'Angucyclines oxygénées en positions angulaires, ainsi que les principes de la chimie sur laquelle repose la rétrosynthèse que nous avons envisagée afin d'atteindre les squelettes polycycliques complexes de ces substances naturelles en un minimum d'étapes.

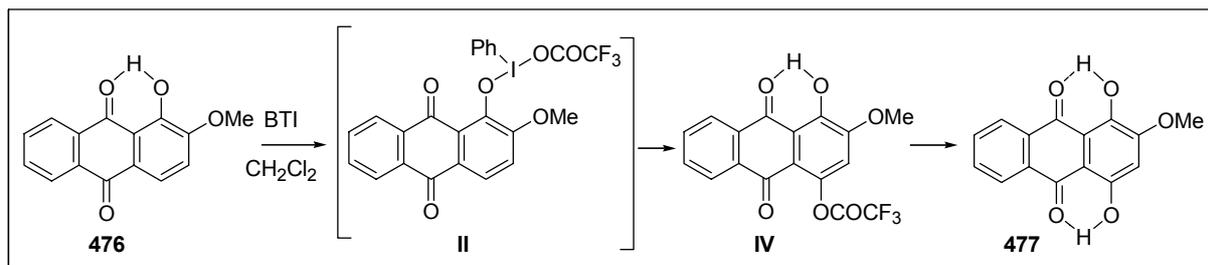
Nous avons pour la première fois, grâce à une méthodologie récemment mise au point au laboratoire, permettant d'effectuer la substitution nucléophile oxydante de 2-alcoxyarénols *via* la désaromatisation par un réactif de type λ^3 -iodane suivie *in situ* de l'attaque orientée d'un nucléophile carboné externe, synthétisé des **analogues**, présentant des cycles A à cinq chaînons, **du système tricyclique ABC de l'aquayamycine (4)** (5 étapes, 7%) **et de la SS-228Y (19)** (4 étapes, 4%) .



Une nouvelle approche basée sur une méthodologie, permettant de construire les cyclohexa-2,4-diénone grâce à une **réaction d'oxygénation sélective** d'alkylphénols *via* l'utilisation du SIBX, a dans un second temps été étudiée. Nous avons pu **valider cette stratégie sur des précurseurs avancés**, ouvrant ainsi la voie vers un accès rapide et original aux angucyclines cibles.



Enfin, une étude mécanistique a permis de comprendre, en mettant en évidence un intermédiaire trifluoroacétylé, pourquoi des réactions d'oxydation de phénols, menées dans des conditions anhydres strictes en présence de BTI, ont conduit à la formation de *p*-quinones. Cette étude nous a permis de mettre au point de nouvelles conditions de réactions permettant de préparer des naphta- et des quinizarines par oxydation directe de motif naphto- et anthraquinones.



Par conséquent, au terme de nos travaux nous pouvons considérer que les principaux objectifs que nous nous étions fixés ont été atteints. Certes, cette nouvelle approche synthétique basée sur l'utilisation de cyclohexa-2,4-diénone comme intermédiaires clés n'a pas abouti à la synthèse totale de l'un des composés ciblés, mais nous sommes confiants et espérons avoir ouvert suffisamment de portes pour que cette synthèse soit rapidement achevée.

TROISIÈME PARTIE : CARNET DE VOYAGE ...
PARTIE EXPÉRIMENTALE

I.1 – CONDITIONS EXPERIMENTALES GENERALES

Le tétrahydrofurane (THF) est purifié par distillation sur sodium-benzophénone, sous argon. Le dichlorométhane (CH_2Cl_2), est purifié par distillation sur hydrure de calcium, sous argon. Les réactions sont conduites sous atmosphère d'azote, en utilisant un montage à rampe vide/azote, et de la verrerie préalablement flammée. La température ambiante se situe entre 20 et 25°C. Les réactions à basses températures sont réalisés dans un bain de glace (0°C), dans un bain acétone/azote liquide (-80°C). La température mesurée est celle du bain. Pour les réactions nécessitant une durée plus importante, un cryostat est utilisé. Les évaporations sont réalisées sous pression réduite, à des températures inférieures à 50°C, sauf indications contraires. Les purifications sur colonnes chromatographiques sont réalisées sous pression positive d'air ou d'argon, avec de la silice Merck de granulométrie 40-63 μm sauf indications contraires ; les solvants d'élution sont indiqués en rapport de volume. Le suivi des purifications et des réactions se fait par chromatographie sur couche mince (CCM) sur gel de silice 60 F254 Merck et révélée sous UV puis par une solution alcoolique d'acide phosphomolybdique. Les rendements sont exprimés en pourcentages molaires (%) par rapport au produit de départ.

I.2 – TECHNIQUES D'ANALYSE

I.2.1 – Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

I.2.1.1 – RMN ^1H

Les spectres RMN du proton ont été enregistrés sur des appareils BRUKER AC-250, ou DPX-200, -300, -400. Dans tous les cas, le solvant est précisé lors de la description des spectres. Les déplacements chimiques sont exprimés en δ (ppm) relativement au solvant utilisé comme référence interne (CDCl_3 : δ 7,26 ppm pour la RMN ^1H et δ 77,00 ppm pour la RMN ^{13}C) ; les constantes de couplages (J) sont données en Hz. Les abréviations suivantes sont utilisées pour décrire la multiplicité des signaux : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (massif complexe ou multiplet).

I.2.1.2 – RMN ^{13}C

Les spectres RMN du carbone 13 ont été enregistrés sur des appareils BRUKER AC-250 (à 62,9 MHz) ou DPX-200 (à 50,3 MHz), -300 (à 75,5 MHz), -400 (à 100 MHz). La multiplicité

des carbones a été déterminée par expérience DEPT 135 ou J-MOD. Les abréviations suivantes sont utilisées pour désigner les pics : CQ (carbone quaternaire), CQ-O (carbone quaternaire lié à un atome d'oxygène), CHarom (CH aromatique).

I.2.1.3 – RMN 2D

Les expériences COSY ^1H - ^1H , COSY ^1H - ^{13}C , HMQC, HMBC, NOESY ont été enregistrées sur des appareils BRUKER DPX-200, -300, -400.

I.2.2 – Spectroscopie Infrarouge (IR)

Les spectres IR ont été enregistrés au moyen d'un spectromètre PERKIN-ELMER IRFT Paragon 1000 PC. Les échantillons liquides sont analysés sous forme de film de produit pur entre deux plaques de NaCl, et les solides sous forme de pastille de KBr. Les échantillons ayant l'aspect d'une gomme sont soit dissous dans du dichlorométhane et analysés sous forme de film, soit mélangés à du KBr et analysés sous forme de pastille.

I.2.3 – Spectrométrie de masse (SM)

I.2.3.1 - Les techniques utilisées sont :

- LSIMS (Liquid Secondary Ion Mass Spectrometry)
- EI (Electronic Impact)
- CI (Chemical Ionisation)

Les analyses EI basse résolution ont été réalisées sur un spectromètre Thermo Finnigan Trace MS. Les analyses LSIMS, basse et haute résolution (HRMS) ainsi que les analyses EI haute résolution ont été réalisées au CESAMO et au Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest, à Rennes.

I.2.3.2 - Spectrométrie de Masse (ESI-SM) (Chapitre V)

Les analyses ont été effectuées sur un spectromètre Finnigan LCQ Deca XP (ThermoFinnigan) ion trap mass avec une source electrospray à pression atmosphérique. Le logiciel d'acquisition était XCalibur. Les paramètres utilisés lors de l'ionisation étaient :

Détection : mode positif

Température du capillaire : 200 °C

Débit d azote de désolvatation : 60 L/h

Débit d azote de séchage : 10 L/h

Tension dans le capillaire : 2 kV

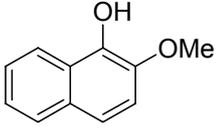
Tension de cône utilisée : 70 eV

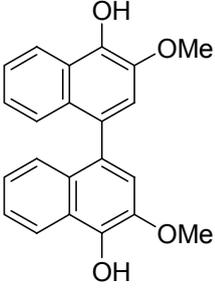
I.2.4 – Point de fusion (F)

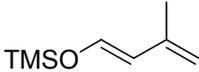
Les températures de fusion, mesurées sur un appareil à point de fusion digital "Electrothermal 9100", ne sont pas corrigées.

I.2.5 – Analyse élémentaire

Les analyses élémentaires ont été réalisées au Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest, à Rennes.

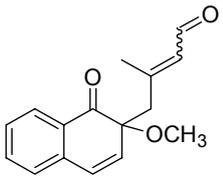
330b	2-méthoxy-1-naphtol
$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_2$ M = 174,1 g.mol⁻¹ CAS = [188841-1]	
<p>A une solution de 2-méthoxynaphtaldéhyde (347 ; 10,0 g ; 53,7 mmol) dans 100 mL d'AcOEt, refroidie à 0 °C, est ajouté goutte-à-goutte l'acide péracétique à 39% (18,5 mL ; 107,4 mmol). Après retour à température ambiante, le mélange devenu vert, est maintenu sous agitation pendant 16 heures. Le milieu réactionnel est lavé avec H₂O (140 mL), une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (80 mL), une solution aqueuse saturée en NaCl (80 mL), séché sur Na₂SO₄, filtré et évaporé sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est dissout dans 100 mL de MeOH et traité avec KOH solide (3,6 g ; 53,7 mmol) pendant 10 minutes à 0 °C. La solution est ensuite diluée dans 100 mL d'H₂O, acidifiée avec une solution aqueuse d'HCl à 10% et enfin extraite avec Et₂O (50 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en NaCl (80 mL), séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié sur colonne chromatographique éluee avec un mélange PET/Et₂O (3 :1) pour d'obtenir 5,4 g de 330b (58%) sous la forme d'un solide blanc.</p>	
<p>F 52-53 °C.</p> <p>IR (cm⁻¹, KBr) 3392.</p> <p>RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.97 (s, 3H), 6.09 (s, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.44 (m, 3H), 7.76 (dd, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 8.16 (dd, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H).</p> <p>RMN ¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 141.2 (CQ), 139.7 (CQ), 129.5 (CQ), 127.4 (CH), 125.3 (CH), 124.2 (CH), 123.9 (CQ), 121.2 (CH), 119.5 (C-H), 113.2 (C-H), 57.1 (OCH₃).</p> <p>EIMS <i>m/z</i> (%) 175 (MH⁺, 40), 174 (M⁺, 100), 159 ([M-Me]⁺, 100).</p>	

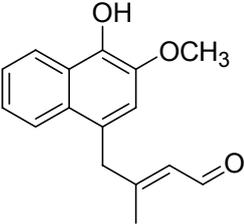
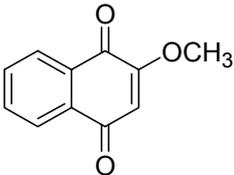
349	4,4'-Dihydroxy-3,3'-diméthoxy-1,1'-binaphtyl
<p>C₂₂H₁₈O₄ M = 346,4 g.mol⁻¹ CAS = [3919-64-0]</p>	
<p>F 263,3 – 263,9 °C</p> <p>IR (cm⁻¹, NaCl) 3391.</p> <p>RMN ¹H (DMSO <i>d</i>₆, 200 MHz) δ 3.91 (s, 6H), 7.11-7.13 (m, 4H), 7.34-7.40 (m, 4H), 8.16 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 9.36 (s, 2H).</p> <p>RMNR ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz) δ 141.5, 139.7, 128.9, 128.6, 125.7, 125.1, 124.6, 123.9, 121.6, 117.4, 57.2.</p> <p>EIMS <i>m/z</i> (%) 369 (MNa⁺, 9), 347 (MH⁺, 31), 346 (M⁺, 100).</p> <p>HRMS (EIMS) calculé pour C₂₂H₁₈O₄ 346.1205, trouvé 346.1199.</p>	

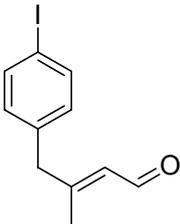
346	1-triméthylsilyloxy-3-méthylbuta-1,3-diène²⁰¹
$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{OSi}$ M = 156,1 g.mol⁻¹ CAS =	
<p>Un mélange de chlorure de zinc (400 mg ; 2,9 mmol) et de triéthylamine (25 mL) est agité à TA pendant 100 minutes. Le butéнал (8,0 g ; 95,2 mmol) en solution dans le benzène fraîchement distillé (45 mL) est ajouté, suivi par du chlorure de triméthylsilane (25,7 mL ; 192,0 mmol). Le mélange est agité à TA pendant 30 minutes puis chauffé à 40 °C pendant 24 heures. Après refroidissement la solution est versée sur Et₂O et filtrée sur Célite. Après concentration le résidu est à nouveau versé sur Et₂O, filtré sur Célite puis concentré sous pression réduite. La solution obtenue est distillée sous pression réduite conduisant à 9,3 g (63%) d'une huile incolore correspondant au composé 346.</p>	
<p>IR (cm⁻¹, NaCl) 2959, 1639.</p> <p>RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) δ 0.23 (s, 9H), 1.82 (s, 3H), 4.74 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 2H), 5.83 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H).</p> <p>RMNR ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz) δ 141.5 (CH), 139.0 (CQ), 116.5 (CH), 111.9 (CH₂), 18.9 (CH₃), -0.48 (OSiMe₃).</p> <p>EIMS <i>m/z</i> (%) 156 (M⁺, 40), 141 ([M-Me]⁺, 31), 73 ([SiMe₃]⁺, 100).</p>	

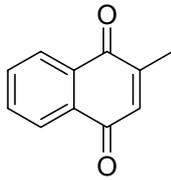
Substitution nucléophile oxydante du 2-méthoxynaphtol (**331b**) en présence du 1-triméthylsilyloxy-3-méthylbuta-1,3-diène (**346**)

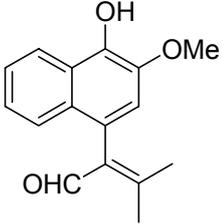
A un mélange de 2-méthoxy-1-naphtol (**330b** ; 1,0 g ; 5,7 mmol) et de 1-triméthylsilyloxy-3-méthylbuta-1,3-diène (**346** ; 2,6 g ; 16,6 mmol) en solution dans le CH₂Cl₂ (17 mL) refroidie à 0 °C, est additionné le BTI (4,4 g ; 10,2 mmol) sous forme solide. Après 2 heures d'agitation à TA le mélange est dilué avec 20 mL de CH₂Cl₂, lavé avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (2 × 20 mL), une solution aqueuse 1M d' H₃PO₄ (20 mL), une solution aqueuse saturée en NaCl (20 mL), séché sur Na₂SO₄, et évaporé sous pression réduite. L'huile brune résultante est purifiée par colonne chromatographique éluee avec un mélange PET/Et₂O (1:1), pour donner un mélange 1,3:1 des isomères *E/Z* de **345** (532 mg, 36%) sous la forme d'une huile rouge, **351** (192 mg, 13%) sous la forme d'une gomme jaune, **352** (216 mg, 20%) sous la forme d'un solide jaune pâle et **353** (32.8 mg, 2%) sous la forme d'une huile brune.

345	1,2-Dihydro-2-(3-formylprop-2-ényl)-2-méthoxy-1-oxonaphtalène
$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3$ $M = 256,3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$	
<p>IR (cm⁻¹, KBr) 2938, 1670, 1596, 1120.</p> <p>RMN ¹H</p> <p>(E)-5b : (CDCl₃, 200 MHz) δ 2.20 (s, 3H), 2.57 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 5.74 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 6.08 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 9.89 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H).</p> <p>(Z)-5b : (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.93 (s, 3H), 2.79 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 2.91 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 5.69 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.02 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 9.61 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H).</p> <p>RMN ¹³C</p> <p>(E)-5b : (CDCl₃, 62,9 MHz) δ 199.5, 190.8, 157.8, 136.9, 135.3, 134.8, 131.3, 129.8, 129.6, 128.7, 127.9, 127.2, 82.3, 53.7, 49.6, 19.7.</p> <p>(Z)-5b : (CDCl₃, 300 MHz) δ 199.4, 190.7, 156.8, 136.7, 135.3, 134.8, 131.3, 129.7, 129.5, 128.7, 127.9, 127.1, 82.0, 53.7, 41.3, 27.7.</p> <p>LSIMS <i>m/z</i> (%) 279 (MNa⁺, 58), 257 (MH⁺, 41), 256 (M⁺, 35), 225 (59).</p> <p>HMRS (LSIMS) calculé pour C₁₆H₁₆O₃ 256.1099 ; trouvé 256.1091.</p>	

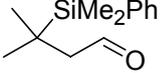
351	4-(<i>E</i>-3-formylprop-2-enyl)-2-méthoxynaphtol
$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3$ $M = 256,3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$	
<p>IR (cm^{-1}, KBr) 3292, 1649.</p> <p>RMN ^1H (CDCl_3, 200 MHz) δ 2.20 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 5.75 (br d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 9.98 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H).</p> <p>RMN ^{13}C (CDCl_3, 62.9 MHz) δ 191.4, 162.9, 140.6, 139.4, 131.9, 128.3, 127.9, 125.4, 124.8, 124.6, 123.6, 122.0, 115.6, 57.3, 43.7, 17.8.</p> <p>LSIMS m/z (%) 279 (MNa^+, 18), 256 (M^+, 100).</p> <p>HMRS (LSIMS) calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3$ 256.1099 ; trouvé 256.1098.</p>	
352	2-méthoxy-1,4-naphtoquinone
$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_3$ $M = 188 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ <i>CAS = 12937-15-2</i>	
<p>IR (cm^{-1}, NaCl) 1685, 1651.</p> <p>RMN ^1H (CDCl_3, 250 MHz) δ 3.91 (s, 3H), 6.18 (s, 1H), 7.71-7.76 (m, 2H), 8.07-8.15 (m, 2H).</p> <p>RMN ^{13}C (CDCl_3, 62.9 MHz) δ 184.8, 180.1, 160.4, 133.3, 132.0, 131.0, 126.1, 109.8, 56.4.</p> <p>EIMS m/z (%) 188 (M^+, 100), 174 (40).</p> <p>HMRS (EIMS) calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_3$ 188.0473 ; trouvé 188.0471.</p>	

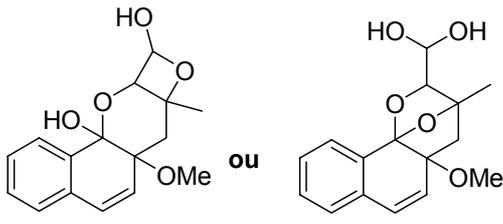
353	4-(4-Iodophenyl)-3-méthyl-but-2-enal
C₁₁H₁₁OI M = 286,1 g.mol⁻¹	
<p>IR (cm⁻¹, NaCl) 1670.</p> <p>RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.10 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 5.84 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.62 (q, $J = 1.5, 8.3$ Hz, 2H), 9.97 (q, $J = 1.5, 7.9$ Hz, 1H).</p> <p>RMN ¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 191.1, 161.2, 137.7, 136.5, 131.1, 128.6, 92.3, 46.2, 17.3.</p> <p>EIMS m/z (%) 286 (M⁺, 35), 159 (100).</p> <p>HMRS (EIMS) calculé pour C₁₁H₁₁OI 285,9855 ; trouvé 285,9851.</p>	

354	2-Méthyl-1,4-naphtoquinone (Ménadione)
$C_{11}H_8O_2$ $M = 172,2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ CAS =	
<p>A une solution de 2-méthyl-1-naphtol (330c ; 100 mg ; 0,63 mmol) dans le CH_2Cl_2 (5 mL) refroidie à 0 °C est additionnée une solution de BTI (408 mg ; 0,95 mmol) dans le CH_2Cl_2 (5 mL). Le mélange est agité à TA pendant 45 minutes, après quoi il est dilué avec 20 mL de CH_2Cl_2, lavé avec une solution aqueuse saturée en $NaHCO_3$ (2 × 20 mL), une solution d'H_3PO_4 1M (20 mL), une solution aqueuse saturée en $NaCl$ (20 mL), séché sur Na_2SO_4 et évaporé à TA. L'huile brune résultante est purifiée par colonne chromatographique éluee avec un mélange PET/Et_2O (1:1), pour donner 354 (87 mg, 80%) sous la forme d'un solide jaune.</p>	
<p>F 103-104 °C.</p> <p>IR (cm^{-1}, KBr) 1664.</p> <p>RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz) δ 2.17 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 6.82 (q, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.7-7.8 (m, 2H), 8.0-8.1 (m, 2H).</p> <p>RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50,3 MHz) δ 185.6, 185.0, 148.2, 135.7, 133.6, 133.6, 132.3, 132.2, 126.5, 126.1, 16.5.</p> <p>LSIMS m/z (%) 172 (M^+, 100).</p>	

362	2-(4-Hydroxy-3-méthoxynaphtalen-1-yl)-3-méthylbut-2-enal
$C_{16}H_{16}O_3$ $M = 256,3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$	
<p>Le chlorure de 3-benzyl-5-(2-hydroxyéthyl)-4-méthylthiazolium (356 ; 1,40 mg ; 0,005 mmol) et Et_3N (4 μL ; 0,03 mmol) sont ajoutés successivement à une solution de 345 (25 mg ; 0,098 mmol) dans l' EtOH absolu (2 mL). Le milieu réactionnel est chauffé à 80 °C pendant 2,5 heures, après quoi l'EtOH est évaporé. Le résidu est dilué avec 10 mL de CH_2Cl_2, lavé avec une solution aqueuse saturée en Na_2CO_3 (10 mL), une solution aqueuse saturée en NaCl (20 mL), séché sur Na_2SO_4 et évaporé. L'huile obtenue est purifiée sur colonne chromatographique éluee avec un mélange PET/Et_2O (1:1) pour donner 362 sous la forme d'une gomme rouge pâle (23 mg, 90%).</p>	
<p>IR (cm^{-1}, NaCl) 3408, 2928, 1694, 1350.</p> <p>RMN 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 1.71 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.03 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.42 (m, 2H), 8.17 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 10.36 (s, 1H).</p> <p>RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62.9 MHz) δ 190.7, 158.7, 140.8, 139.5, 137.1, 128.0, 125.8, 125.4, 124.8, 124.7, 124.3, 121.8, 115.0, 57.2, 25.3, 19.9.</p> <p>LSIMS m/z (%) 279 (MNa^+, 28); 256 (M^+, 100).</p> <p>HMRS (LSIMS) calculé pour $C_{16}H_{16}O_3$ 256,1099 ; trouvé 256,1101.</p>	

363	5-(2-Méthoxy-1-oxo-1,2-dihydro-naphtalèn-2-yl)-4-méthyl-triméthylsilanyloxy-pent-3-ènénitrile
$C_{20}H_{25}NO_3Si$ $M = 355,1 \text{ g.mol}^{-1}$	
<p>A une solution de 345 (150 mg ; 0,59 mmol), de KCN (3,0 mg ; 0,08 mmol) et d'éther couronne (18-couronne-6) (8,0 mg ; 0,05 mmol) dans le CH_2Cl_2 (6 mL) est ajouté à $0^\circ C$, goutte-à-goutte, Me_3SiCN (94 μl ; 0,71 mmol). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 45 minutes. Le produit brut est évaporé sous pression réduite et directement purifié sur colonne chromatographique éluée avec un mélange PET/Et_2O (2:1) conduisant à 363 (77 mg ; 37%) sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères non séparables.</p>	
<p>IR (cm^{-1}, NaCl) 2935, 2360, 1686.</p> <p>RMN 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 0.16 (s, 18H), 1.67 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 2.46 (s, 2H), 2.50 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 4.93 (d, $J = 8.5$, 1H), 4.99 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.26 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.09 (d, $J = 10.1$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 10.1$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.37 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.59 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 8.02 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H).</p> <p>RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62.9 MHz) δ 200.0, 137.1, 136.9, 135.0, 135.0, 134.9, 134.9, 129.9, 129.3, 129.1, 128.3, 126.9, 126.8, 125.8, 82.3, 57.9, 53.4, 48.6, 48.3, 18.7, 18.5, -0.4.</p> <p>EIMS m/z (%) 355 (M^+, 7), 173 (100).</p> <p>HMRS (EIMS) calculé pour $C_{20}H_{25}NO_3Si$ 355.1603 ; trouvé 355.1601.</p>	

367	3-(diméthyl-phényl-silanyl)-3-méthylbutanal
$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{OSi}$ $M = 220,4 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$	
<p>Un solution de (diméthylphénylsilyl)lithium dans le THF (0,48 M ; 2,3 mL ; 1,1 mmol) est additionné goutte-à-goutte à une suspension d'iodure de cuivre (105 mg ; 0,55 mmol) dans le THF (1 mL) à -78 °C. Le milieu réactionnel est agité à -25 °C pendant 30 minutes, puis replacé à -78 °C pour additionner l'oxyde de mésityle (366 ; 42 mg ; 0,5 mmol). Le mélange est agité pendant 2,5 heures à -60 °C, après quoi une solution aqueuse saturée de NH_4Cl (10 mL) est additionnée. Après séparation, la phase aqueuse est extraite avec Et_2O (2 × 10 mL) ; les fractions organiques combinées sont lavées avec une solution à 10% d'HCl (5 mL), une solution aqueuse saturée en NaCl (10 mL), séchées sur Na_2SO_4 et évaporées. L'huile obtenue est purifiée sur colonne chromatographique éluee avec un mélange PET/Et_2O (6:1) pour conduire au produit 367 (102 mg, 93%).</p>	
<p>IR (cm^{-1}, NaCl) 2958, 2866, 1717, 1468, 1111.</p> <p>RMN ^1H (CDCl_3, 250 MHz) δ 0.33 (s, 6H), 1.11 (s, 6H), 2.23 (d, $J = 3.3$ Hz, 2H), 7.38 (m, 3H), 7.48 (m, 2H), 9.78 (t, $J = 3.3$ Hz, 1H)</p> <p>RMN ^{13}C (CDCl_3, 62.9 MHz) δ 204.5, 134.5, 129.3, 127.7, 51.7, 23.4, -6.1.</p>	

370	
$C_{16}H_{18}O_5$ M = 290,3 g.mol⁻¹	370a 370b
<p>A une solution de 345 (160 mg ; 6,62 mmol) dans un mélange THF/H₂O (6:1, 7 mL) sont additionnés, à TA, l'OsO₄ (7,9 mg ; 0,03 mmol) et la NMO (210 mg ; 1,56 mmol). Après une journée d'agitation, le milieu réactionnel est traité avec une solution de Na₂S₂O₃ et le mélange est agité 40 minutes supplémentaires. Après séparation, la phase aqueuse est extraite avec EtOAc (2 × 10 mL) ; les fractions organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl (10 mL), séchées sur Na₂SO₄ et évaporées. L'huile obtenue est purifiée sur colonne chromatographique éluee avec un mélange PET/Acétone (2:1) pour fournir deux diastéréoisomères, non assignés : le premier élué 370α (69 mg ; 38%) et le second 370β (72mg ; 40%).</p>	
<p>370 α :</p> <p>IR (cm⁻¹, NaCl) 3420, 2930, 1469, 1064.</p> <p>RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) δ 1.34 (s, 3H), 2.10 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 1H), 2.62 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.48 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.62 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.73 (d, <i>J</i> = 9.7 Hz, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 9.7 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.89 (m, 1H).</p> <p>RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz) δ 200.0, 137.1, 136.9, 135.0, 135.0, 134.9, 134.9, 129.9, 129.3, 129.1, 128.3, 126.9, 126.8, 125.8, 82.3, 57.9, 53.4, 48.6, 48.3, 18.7, 18.5, -0.4.</p> <p>LSIMS <i>m/z</i> (%) 313 (MNa⁺, 100).</p> <p>HMRS (LSIMS) calculé pour C₁₆H₁₈O₅Na 313.1052; trouvé 313.1058.</p>	

370 β :

F 138 °C.

IR (cm⁻¹, KBr) 3414, 2926, 1706, 1066.

RMN ¹H (acetone-*d*₆, 250 MHz) δ 1.35 (s, 3H), 1.93 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 2.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.98 (s, 3H), 3.75 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 6.02 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.73 (m, 1H).

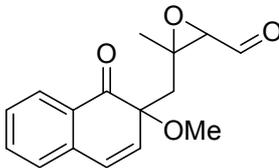
RMN ¹³C (acetone-*d*₆, 62.9 MHz) δ 135.1, 134.8, 132.0, 131.2, 129.8, 128.6, 127.3, 126.0, 108.5, 97.0, 87.2, 73.6, 67.6, 50.3, 44.1, 27.3

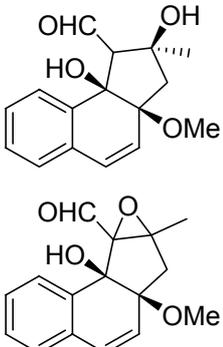
LSIMS *m/z* (%) 313 (MNa⁺, 100).

HMRS (LSIMS) calculé pour C₁₆H₁₈O₅Na 313.1052 ; trouvé 313.1059.

372	9b-Hydroxy-3a-méthoxy-2-méthyl-3a,9b-dihydro-3H-cyclopenta[a]naphtalène-1-carbaldéhyde
$C_{16}H_{16}O_3$ $M = 256,3 \text{ g.mol}^{-1}$	
<p>Traitement de 345 avec le tetra-<i>n</i>-butylammonium oxido-λ_3-iodane (371).</p> <p>Le fluorure de tétrabutylammonium (270 μL dans le THF ; 0,3 mmol) est additionné à une suspension de 1-hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1<i>H</i>)-one (80 mg ; 0,3 mmol) dans le THF (2 mL). La solution incolore résultante est additionnée goutte-à-goutte, à température ambiante, à une solution de 345 (63 mg ; 0,25 mmol) dans le THF (2 mL). Le milieu réactionnel devient, peu à peu, bleu puis noir. Après 2 heures, le milieu est dilué avec 10 mL d'Et_2O, lavé avec une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (2×5 mL), une solution à 10% d'HCl (10 mL), une solution aqueuse saturée en NaCl (10 mL), séché sur Na_2SO_4, et évaporé. Le résidu est purifié sur colonne chromatographique, éluée avec un mélange PET/Acétone (4:1), pour donner 372 (20 mg ; 32%).</p> <p style="text-align: center;">Traitement de l'époxyde 374 avec du Zinc</p> <p>Une suspension de 374 (17 mg ; 0,06 mmol), de poudre de zinc (20 mg ; 0,31 mmol), et de chlorure d'ammonium (10 mg, 0,18 mmol) dans un mélange $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (4:1 ; 7 mL) est chauffée à 80 °C pendant 20 minutes. Le milieu réactionnel est ensuite filtré et rincé à l'Et_2O. Le filtrat est lavé avec une solution aqueuse saturée en NaCl (10 mL), séché sur Na_2SO_4 puis évaporé à température ambiante. Le résidu obtenu est purifié par chromatographique sur plaque préparative éluée avec un mélange PET/Et_2O (2:3) pour donner 372 (17 mg ; 14%).</p> <p style="text-align: center;">Traitement de l'époxyde 374 avec le SmI_2</p> <p>A une suspension de poudre de Sm (84 mg ; 0,55 mmol) et de tamis moléculaire 4 Å dans le THF (4 mL) est additionné, à température ambiante, le diiodométhane (30 μL ; 0,37 mmol). La solution vert olive obtenue est agitée pendant 2 heures, après quoi la solution bleu foncée de SmI_2 ainsi générée est refroidie à -90 °C et traitée avec une solution de 374 (100 mg ; 0,37 mmol) dans un mélange THF/MeOH (4:1 ; 2,5 mL). La réaction est placée sous agitation pendant 10 minutes à -90 °C, puis quenchée à cette température avec H_2O et laissée lentement remontée jusqu'à température. Le milieu est ensuite dilué dans 10 mL d'H_2O ; la phase aqueuse est extraite avec Et_2O (4×10 mL). Les fractions organiques combinées sont lavées avec une solution saturée de thiosulfate de sodium (5 mL) puis avec H_2O (2×5 mL), séchées sur Na_2SO_4 puis évaporées. Le résidu est purifié sur colonne chromatographique, éluée avec un mélange PET/ Et_2O (1:1), pour donner 372 (13 mg ; 14%).</p>	

372	9b-Hydroxy-3a-méthoxy-2-méthyl-3a,9b-dihydro-3H-cyclopenta[<i>a</i>]naphthalène-1-carbaldéhyde
<p>IR (cm⁻¹ ; KBr) 3430, 2930, 1680, 1608, 753.</p> <p>RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) δ 2.19 (s, 3H), 2.63 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.12 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.48 (s, 1H), 5.73 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.32-7.36 (m, 1H), 7.95 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 9.51 (s, 1H).</p> <p>RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz) δ 189.4, 160.9, 136.6, 136.3, 132.7, 130.4, 128.7, 128.1, 127.3, 127.1, 126.9, 80.9, 80.2, 52.3, 49.8, 16.4.</p> <p>EIMS <i>m/z</i> (%) 256 (M⁺, 55), 224 (100), 195 (73).</p> <p>HMRS (EIMS) calculé pour C₁₆H₁₆O₃ 256.1099, trouvé 256.1103.</p>	

374	3-[(2-Méthoxy-1-oxo-1,2-dihydronaphtalen-2-yl)méthyl]-3-méthylxirane-2-carbaldéhyde
$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4$ $M = 272,3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$	
<p>A une suspension de 345 (120 mg ; 0,47 mmol) et de Na_2CO_3 (49,8 mg ; 0,47 mmol) dans un mélange EtOH/H_2O (4:1 ; 7 mL) est additionné goutte-à-goutte, à 0 °C, une solution à 30% d'H_2O_2 (400 μL). Une fois l'addition terminée, le bain de glace est retiré et le milieu réactionnel agité à TA pendant 3 heures. Le solvant est ensuite évaporé et le résidu repris dans le CH_2Cl_2 (10 mL), lavé avec H_2O (10 mL), une solution aqueuse saturée en NaCl (10 mL), séché sur Na_2SO_4 puis évaporé. L'huile obtenue est purifiée sur colonne chromatographique, éluee avec un mélange PET/Et_2O (2:3), pour donner l'époxyde 374 sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères (85 mg ; 67%). Ces isomères ont pu être séparés par chromatographique sur plaque préparative éluee avec un mélange PET/Acétone (3:1).</p>	
<p>374a :</p> <p>RMN ^1H (CDCl_3, 250 MHz) δ 1.42 (s, 3H), 2.10 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 2.31 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 6.13 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.60 (t, $J = 1.5, 7.8$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 9.28 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H).</p> <p>EIMS m/z (%) 272 (M^+, 15), 157 (100).</p>	
<p>374b :</p> <p>RMN ^1H (CDCl_3, 250 MHz) δ 1.48 (s, 3H), 1.88 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 2.20 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 6.18 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.60 (t, $J = 1.5, 7.8$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 9.37 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H).</p> <p>EIMS m/z (%) 272 (M^+, 15), 157 (100).</p>	

376 et 377	β -Hydroxyaldehyde et β -Epoxyaldehyde
<p style="text-align: center;">376 $C_{16}H_{18}O_4$ $M = 274,3 \text{ g.mol}^{-1}$</p> <p style="text-align: center;">377 $C_{16}H_{16}O_4$ $M = 272,3 \text{ g.mol}^{-1}$</p>	
<p>NaBH₄ (38 mg ; 1,0 mmol) est additionné par petites quantités à une solution de diphényldiséléniure (160 mg ; 0,51 mmol) dans l'EtOH absolu (2 mL). Une fois le dégagement gazeux fini, la solution jaune est refroidie à 0 °C, traitée avec AcOH (9,8 μL) et additionnée à température ambiante à une solution de 374 (90 mg ; 0,33 mmol) dans l'EtOH (2 mL). Le milieu réactionnel devenu bleu est agité pendant 2,5 heures, après quoi il est dilué dans 5 mL d'EtOAc et balayé avec de l'oxygène gazeux pendant quelques minutes afin de convertir le réactif sélénié non consommé en (PhSe)₂. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en NaCl (10 mL), séchée sur Na₂SO₄ puis évaporée. L'huile résultante est purifiée sur colonne chromatographique, éluée avec un mélange PET/Acétone (3:1), pour donner 376 (42 mg ; 46%) et 377 (32 mg ; 35%)</p>	
<p>376 :</p> <p>IR (cm⁻¹ ; KBr) 3447, 2933, 1716.</p> <p>RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) δ 1.39 (s, 3H), 2.40 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 2.54 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 2.58 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.88 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 5.75 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.70 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 9.90 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H).</p> <p>RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz) δ 203.3, 137.7, 131.2, 129.9, 129.1, 128.6, 128.2, 127.8, 125.1, 82.4, 80.3, 78.1, 66.3, 54.8, 52.0, 28.2.</p> <p>LSIMS m/z (%) 297 (MNa⁺, 100).</p> <p>HMRS (LSIMS) calculé pour C₁₆H₁₈O₄Na 297.1103, trouvé 297.1106.</p>	

376 et 377	β -Hydroxyaldéhyde et β -Epoxyaldéhyde
<p>377 :</p> <p>F 129.0-130.0 °C</p> <p>IR (cm⁻¹ ; KBr) 3408, 2924, 1716.</p> <p>RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) δ 1.33 (s, 3H), 2.24 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 2.47 ((d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.03 (s, 3H), 3.35 (s, 1H), 5.61 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.80 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H)</p> <p>RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz) δ 193.9, 134.6, 133.1, 131.4, 130.0, 128.9, 127.6, 127.5, 125.4, 84.9, 77.5, 77.0, 72.3, 51.7, 46.1, 16.1.</p> <p>EIMS m/z (%) 272 (M⁺, 5), 174 (100).</p> <p>HMRS (EIMS) calculé pour C₁₆H₁₆O₄ 272.1048, trouvé 272.1052.</p>	

378	2-(4-Hydroxy-2-méthylbut-2enyl)-2-méthoxy-1,2-dihydronaphtalène-1-ol
$C_{16}H_{20}O_3$ $M = 260,3 \text{ g.mol}^{-1}$	
<p>A une solution de 345 (65 mg ; 0,25 mmol) dans le toluène (3 mL) est additionné goutte-à-goutte, à 0 °C, le DIBAL-H (1,0 mL, 1,26 mmol). Après 10 minutes d'agitation, 500 μL d'H_2O sont ajoutés. Le milieu est extrait à l'Et_2O, les fractions organiques combinées sont lavées avec H_2O, séchées sur Na_2SO_4 puis évaporées. L'huile obtenue est purifiée sur colonne chromatographique, éluee avec un mélange PET/EtOAc (1:1), pour donner 378 sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères non assignés : le premier élué 378a (28 mg ; 43%) et le second 378b (33mg ; 51%).</p>	
<p>378a :</p> <p>RMN ^1H (CDCl_3, 400 MHz) δ 1.77 (s, 3H), 2.18 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 2.72 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.66 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.84 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.21-7.29 (m, 2H), 7.56 (d, $J = 7$ Hz, 1H).</p> <p>RMN ^{13}C (CDCl_3, 100 MHz) δ 137.0 (CQ), 136.6 (CQ), 131.7 (CH), 131.3 (CQ), 129.4 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 127.6 (CH), 126.3 (CH), 125.1 (CH), 82.4 (CQ), 70.3 (CH), 58.2 (CH_2OH), 51.4 (OCH_3), 32.8 (CH_2), 23.6 (CH_3).</p> <p>LSIMS m/z (%) 283 (MNa^+, 100).</p> <p>HMRS (LSIMS) calculé pour $C_{16}H_{20}O_3$ 283.1310 ; trouvé 283.1309.</p>	

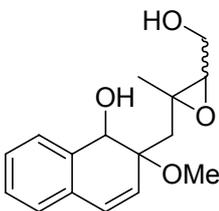
378a :

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.71 (s, 3H), 2.22 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 2.37 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 4.07 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 5.22 (s, 1H), 5.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.81 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.53 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 136.9 (CQ), 135.8 (CQ), 131.6 (CH), 129.1 (CQ), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 127.4 (CH), 126.2 (CH), 124.9 (CH), 82.8 (CQ), 70.7 (CH), 59.2 (CH₂OH), 51.3 (OCH₃), 40.4 (CH₂), 18.4 (CH₃).

LSIMS m/z (%) 283 (MNa⁺, 100).

HMRS (LSIMS) calculé pour C₁₆H₂₀O₃ 283.1310 ; trouvé 283.1306.

379	2-(3-Hydroxyméthyl-oxiranylméthyl)-2-méthoxy-1,2-dihydronaphtalèn-1-ol
$C_{16}H_{20}O_4$ $M = 276,3 \text{ g.mol}^{-1}$	
<p>A une solution de 378 (100 mg ; 0,38 mmol) dans le toluène (2 mL) est additionné goutte-à-goutte, à 0 °C, le <i>t</i>-BuOOH (116 µL, 0.58 mmol). Après 24 heures d'agitation à 0 °C, 500 µL d'une solution saturée de Na₂S₂O₃ sont ajoutés. Le milieu est extrait à l'Et₂O, les fractions organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur Na₂SO₄ puis évaporées. L'huile obtenue est purifiée sur colonne chromatographique, éluee avec un mélange Hexane/EtOAc (1:1), pour donner 379 sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères non assignés : le premier élué 379a (35 mg ; 33%) et le second 379b (36mg ; 34%).</p>	
<p>379a :</p> <p>RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.44 (s, 3H), 2.10 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H), 2.45 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.44-3.48 (m, 1H), 3.58-3.67 (m, 2H), 5.07 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 5.85 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 6.65 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 7.18-7.20 (m, 1H), 7.29-7.31 (m, 2H), 7.39-7.43 (m, 1H).</p> <p>RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 133.0, 131.0, 128.9, 128.7, 128.6, 128.3, 127.55, 82.9, 82.0, 79.6, 75.9, 62.9, 52.0, 48.8, 46.2, 22.8.</p> <p>LSIMS <i>m/z</i> (%) 299 (MNa⁺, 100).</p> <p>HMRS (LSIMS) calculé pour C₁₆H₂₀O₄Na 299.1259 ; trouvé 299.1264.</p>	

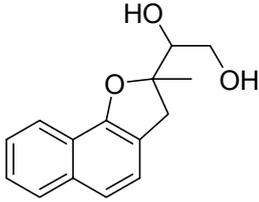
379b :

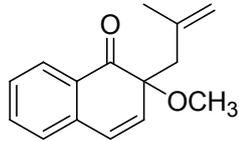
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.09 (s, 3H), 1.91 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 2.73 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.48-3.51 (m, 1H), 3.72-3.82 (m, 1H), 5.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 6.67 (, $J = 10$ Hz, 1H), 7.16-7.19 (m, 1H), 7.27-7.29 (m, 2H), 7.45-7.49 (m, 1H).

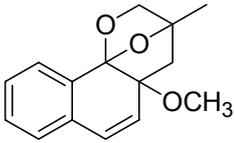
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 134.3, 130.7, 129.7, 128.7, 128.6, 128.3, 128.1, 127.4, 83.9, 83.3, 79.7, 63.5, 52.1, 49.0, 46.8, 24.3.

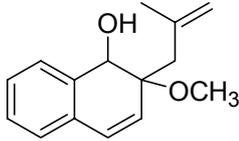
LSIMS m/z (%) 299 (MNa^+ , 100)

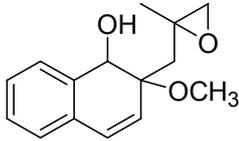
HMRS (LSIMS) calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Na}$ 299.1259 ; trouvé 299.1262.

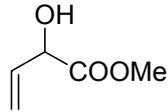
380	1-(2-Méthyl-2,3-dihydronaphto[1,2-b]furan-2-yl)- éthène-1,2-diol
$C_{15}H_{16}O_3$ $M = 244,3 \text{ g.mol}^{-1}$	
<p>A une solution de 379 (80 mg ; 0,29 mmol) dans le THF (2 mL) est additionné goutte-à-goutte, à 0 °C, le Red-Al (660 µL ; 1,16 mmol). Après 12 heures d'agitation à TA, 500 µL d'H₂O sont ajoutés. Le milieu est extrait à l'Et₂O, les fractions organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur Na₂SO₄ puis évaporées. Le résidu est purifié sur colonne chromatographique, éluée avec un mélange CHCl₃/MeOH (30:1), pour donner 380 (33mg ; 47%) sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères non séparables.</p>	
<p>IR (cm⁻¹, NaCl) 3394, 2970, 2930.</p> <p>RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.44 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 2.71 (s, 2H), 2.91 (d, <i>J</i> = 15.4 Hz, 1H), 2.99 (d, <i>J</i> = 15.4 Hz, 1H), 3.49 (d, <i>J</i> = 15.1 Hz, 1H), 3.53 (d, <i>J</i> = 14.9 Hz, 1H), 3.61 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 3.63 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 3.75-3.84 (m, 2H + 1H), 3.92-3.95 (m, 1H), 7.28 (s, 2H), 7.36-7.42 (m, 6H), 7.78-7.80 (m, 2H), 7.89-7.91 (m, 2H).</p> <p>RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 153.3 (CQ), 133.9 (CQ), 125.6 (CH), 125.6 (CH), 125.3 (CH), 125.2 (CH), 123.0 (CH), 122.9 (CH), 121.2 (CH), 121.1 (CH), 120.5 (CH), 120.4 (CH), 120.4 (CH), 120.3 (CH), 119.5 (CQ), 119.2 (CQ), 90.4 (CQ), 90.3 (CQ), 76.4 (CHOH), 76.2 (CHOH), 62.6 (CH₂OH), 62.6 (CH₂OH), 39.4 (CH₂), 38.2 (CH₂), 23.1 (CH₃), 22.9 (CH₃).</p> <p>EIMS <i>m/z</i> (%) 240 (M⁺, 100), 183 (99).</p> <p>HMRS (EIMS) calculé pour C₁₅H₁₆O₃ 299.1099 ; trouvé 299.1095.</p>	

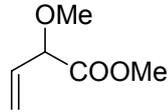
383	2-Méthoxy-2-(2-méthylallyl)-2H-naphthalèn-1-one
$C_{15}H_{16}O_2$ $M = 228,3 \text{ g.mol}^{-1}$	
<p>A un mélange de 2-méthoxy-1-naphtol (330b ; 1,5 g ; 8,6 mmol) et de métaallytriméthylsilane (384 ; 4,5 mL ; 25,8 mmol) en solution dans le CH_2Cl_2 (30 mL) refroidie à 0 °C est additionné une solution de BTI (5,6 g ; 12,9 mmol) dans le CH_2Cl_2 (20 mL). Après 3 heures d'agitation à TA le mélange est dilué avec 30 mL de CH_2Cl_2, lavé avec une solution aqueuse saturée en $NaHCO_3$ (2 × 20 mL), une solution aqueuse 1M d' H_3PO_4 (20 mL), une solution aqueuse saturée en $NaCl$ (20 mL), séché sur Na_2SO_4, et évaporé sous pression réduite. L'huile brune résultante est purifiée par colonne chromatographique d'alumine basique activité 3, éluée avec un mélange Cyclohexane/Et_2O (4:1), pour donner 383 (549 mg ; 28%) sous la forme d'une huile jaune pâle.</p>	
<p>RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.71 (s, 3H), 2.42 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.52 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 4.62 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 6.14 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.55 (td, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H).</p> <p>RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 200.5, 140.0, 137.2, 135.9, 134.8, 130.1, 128.7, 128.2, 127.6, 126.8, 115.7, 82.3, 53.4, 47.4, 24.4.</p> <p>EIMS m/z (%) 228.3 (M^+, 52), 213.1 (35).</p> <p>HMRS (EIMS) calculé pour $C_{15}H_{16}O_2$ 228.1150 ; trouvé 228.1159.</p>	

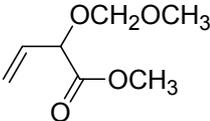
385	
$C_{15}H_{16}O_3$ $M = 244,3 \text{ g.mol}^{-1}$	
<p>A une solution de 383 (200 mg ; 0,88 mmol) dans le CH_2Cl_2 (8 mL) est additionné à 0 °C le <i>m</i>-CPBA (324 mg ; 1,31 mmol) sous forme solide en une fois. Le milieu est agité à 0 °C pendant 24 heures, après quoi une solution saturée de Na_2SO_3 (1 mL) est ajoutée, le mélange est dilué avec du CH_2Cl_2 (30 mL), lavé avec une solution aqueuse saturée en $NaHCO_3$ (20 mL), une solution aqueuse saturée en $NaCl$ (20 mL), séché sur Na_2SO_4, et évaporé. L'huile brune résultante est purifiée par colonne chromatographique d'alumine basique activité 3, éluee avec un mélange Cyclohexane/Et_2O (4:1), pour donner le produit de réarrangement 385 (111 mg ; 52%).</p>	
<p>IR (cm^{-1}, NaCl) 2933.</p> <p>RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.49 (s, 3H), 2.09 (s, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.73 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.75 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.88 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H).</p> <p>RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 133.3, 130.5, 129.9, 129.1, 128.8, 128.4, 127.4, 125.3, 105.4, 81.9, 81.0, 74.6, 52.0, 49.2, 17.6.</p> <p>EIMS m/z (%) 244 (M^+, 25), 213 (35).</p> <p>HMRS (EIMS) calculé pour $C_{15}H_{16}O_3$ 244.1099 ; trouvé 244.1106.</p>	

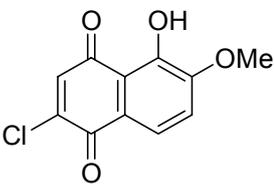
386	2-Méyhoxy-2-(2-méthylallyl)-1,2-dihydronaphtalène-1-ol
$C_{15}H_{18}O_2$ $M = 230,1 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$	
<p>A une solution de 383 (300 mg ; 1,31 mmol) dans le toluène (13 mL) est additionné goutte-à-goutte, à 0 °C, le DIBAL-H (3,2 mL ; 3,9 mmol). Après 4 heures d'agitation, 1 mL d'une solution aqueuse de Na₂SO₃ puis 1 mL d'une solution aqueuse d'HCl 1N sont ajoutés. Le milieu est extrait avec Et₂O (40 mL), les fractions organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse de NaCl saturée (20 mL), séchées sur Na₂SO₄ puis évaporées. L'huile obtenue est purifiée sur colonne chromatographique, éluee avec un mélange Cyclohexane/CH₂Cl₂ (1:1), pour donner 386 (151 mg ; 50%).</p>	
<p>IR (cm⁻¹, NaCl) 3439.</p> <p>RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) δ 2.18 (s, 3H), 2.59 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 5.00-5.01 (m, 1H), 5.19-5.22 (m, 1H), 5.60 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.43-7.46 (m, 1H), 7.59-7.64 (m, 2H), 7.91-7.94 (m, 1H).</p> <p>RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz) δ 142.6 (CQ), 136.9 (CQ), 131.8 (CH), 131.5 (CQ), 128.8 (CH), 127.9 (CH), 127.4 (CH), 126.2 (CH), 124.9 (CH), 114.6 (CH₂), 82.4 (CQ), 70.9 (CHOH), 51.3 (OCH₃), 38.7 (CH₂), 24.7 (CH₃).</p> <p>EIMS m/z (%) 229.2 (M-H⁺, 48), 198.3 (35).</p> <p>HMRS (EIMS) calculé pour C₁₅H₁₇O₂ 229.1228 ; trouvé 229.1228.</p>	

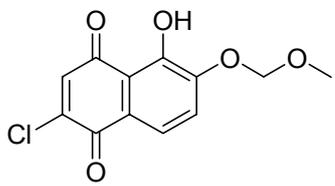
387	2-Méthoxy-2-(2-méthylloxiranylméthyl)-1,2-dihydronaphtalèn-1-ol
$C_{15}H_{18}O_3$ $M = 246,3 \text{ g.mol}^{-1}$	
<p>A une solution de 386 (220 mg ; 0,96 mmol) dans le toluène (10 mL) est additionné, à 0 °C, le <i>m</i>-CPBA (355 mg, 1,44 mmol). Après 6 heures d'agitation à 0 °C, 1 mL d'une solution saturée de Na₂SO₃ est ajouté. Le milieu est extrait à l'Et₂O, les fractions organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃, séchées sur Na₂SO₄ puis évaporées. L'huile obtenue est purifiée sur colonne chromatographique, éluée avec un mélange Cyclohexane/EtOAc (2:1), pour donner 387 (147 mg, 62%).</p>	
<p>RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.38 (s, 3H), 2.18 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 2.39 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.24 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 1H), 3.38 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 5.81 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 7.13-7.17 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.37-7.40 (m, 1H).</p> <p>RMN ¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 133.3 (CQ), 131.1 (CQ), 128.9 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 128.8 (CH), 128.3 (CH), 127.5 (CH), 82.8 (CQ), 80.7 (CQ), 79.5 (CHOH), 68.4 (CH₂), 52.0 (OCH₃), 47.4 (CH₂), 23.4 (CH₃).</p> <p>EIMS <i>m/z</i> (%) 215 ([M-OCH₃⁺], 100), 231 ([M-CH₃⁺], 7).</p> <p>HMRS (EIMS) calculé pour C₁₄H₁₅O₂ 215.1072 ; trouvé 215.1072.</p>	

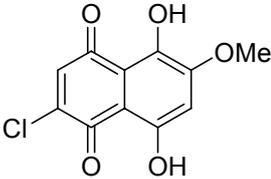
397	2-Hydroxybut-3-énoate de méthyle	
$C_5H_8O_3$ M = 116,12 g.mol⁻¹ CAS = [5837-73-0]		
<p>Une solution de 2-acétoxybut-3-ènenitrile (396) (5,0 g ; 40 mmol) dans le MeOH (35 mL) est chauffée à léger reflux. Le bain d'huile est ensuite retiré et un mélange de méthanol (35 mL) saturé avec HCl gazeux (bullage pendant 10 minutes) et avec une solution d'acide chlorhydrique concentrée (9 mL), est additionné progressivement de façon à maintenir le mélange en ébullition. Une fois la réaction exothermique terminée, le mélange est chauffé au reflux pendant 2 heures. La température est ramenée à TA et le chlorure d'ammonium formé dans le milieu est éliminé par filtration. La solution méthanolique est ensuite concentrée, diluée avec du CHCl₃ (20 mL) et lavée avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (80 mL). La phase organique obtenue par plusieurs extractions successives au CHCl₃ (6 × 30 mL) est lavée avec une solution aqueuse saturée en NaCl (80 mL), séchée sur Na₂SO₄ et filtrée. L'évaporation du solvant sous pression réduite donne le produit 397 (3,9 g ; 84%) sous la forme d'une huile légèrement colorée en jaune. Le produit brut est suffisamment propre (RMN ¹H) pour être utilisé sans purification.</p>		
<p>IR (cm⁻¹, NaCl) 3501, 2956, 1739, 1644.</p> <p>RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 3.25 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.62 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 5.18 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 5.41 (d, <i>J</i> = 17.0 Hz, 1H), 5.79-5.95 (m, 1H).</p> <p>RMN ¹³C (CDCl₃, 50.3 MHz) δ 173.4 (CQ), 134.1 (CH), 116.8 (CH₂), 71.4 (CH), 52.5 (OCH₃).</p> <p>EIMS <i>m/z</i> (%) 116 (M⁺, 0.5), 57 ([M-CO₂Me⁺], 100).</p>		

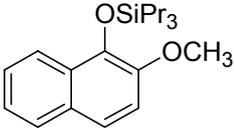
398a	2-Méthoxybut-3-énoate de méthyle	
<p style="text-align: center;">C₆H₁₀O₃ M = 130,14 g.mol⁻¹ CAS = [95393-63-8]</p>		
<p>Une solution de 2-hydroxybut-3-énoate de méthyle (397) (6,9 g ; 59,6 mmol), d'oxyde d'argent(I) (34,5 g ; 148,9 mmol) et d'iodure de méthyle (11,1 mL ; 178,8 mmol) dans le CHCl₃ (190 mL) est agitée pendant 48 heures à température ambiante. Le mélange est ensuite filtré sur Célite et concentré à l'évaporateur rotatif pour donner le produit 398a (7,4 g ; 95%) sous la forme d'une huile jaune. Le produit brut est suffisamment propre (RMN ¹H) pour être utilisé sans purification.</p>		
<p>IR (cm⁻¹, NaCl) 2953, 1752, 1643.</p> <p>RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 3.37 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.22 (ddd, <i>J</i> = 6.5 ; 1.5 ; 1.2 Hz, 1H), 5.30 (ddd, <i>J</i> = 10.3 ; 2.6 ; 1.5 Hz, 1H), 5.42 (ddd, <i>J</i> = 17.3 ; 2.6 ; 1.2 Hz, 1H), 5.81 (ddd, <i>J</i> = 17.3 ; 10.3 ; 6.5 Hz, 1H).</p> <p>RMN ¹³C (CDCl₃, 50.3 MHz) δ 170.3 (CQ), 132.2 (CH), 119.2 (CH₂), 81.3 (CH), 57.2 (OCH₃), 52.1 (CO₂CH₃).</p> <p>EIMS <i>m/z</i> (%) 130 (M⁺, 3), 71 ([M-CO₂Me⁺] ; 100).</p>		

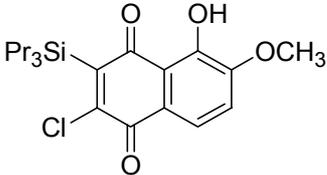
398b	Méthyl 2-méthoxyméthyl-3-buténoate
$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_4$ $M = 160,2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$	
<p>A une solution de méthyl-2-hydroxy-3-buténoate (397) (2,0 g ; 17,2 mmol) dans le THF (25 mL) est additionné à 0 °C la diisopropyléthylamine (6,6 mL ; 32,8 mmol) et le chlorométhylméthyléther (3,9 mL, 51,6 mmol). Après 6 jours d'agitation à TA, le mélange est dilué dans l'Et₂O (40 mL), lavé avec une solution d' HCl 0,1 M (30 mL), une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (30 mL), une solution aqueuse saturée en NaCl (20 mL), séché sur Na₂SO₄, et évaporé pour fournir 398b (2,2 g ; 80%) sous la forme d'une huile incolore utilisée sans purification supplémentaire.</p>	
<p>IR (cm⁻¹, NaCl) 2964, 2900, 2830, 1762.</p> <p>RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.4 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.64 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 5.32 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 5.46 (d, <i>J</i> = 17.9 Hz, 1H), 5.82-5.94 (m, 1H).</p> <p>RMN ¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 170.9, 132.3, 119.1, 95.0, 75.7, 55.8, 52.9.</p> <p>EIMS <i>m/z</i> (%) 160 (M⁺, 0.5), 101 (24), 45 (100).</p> <p>HMRS (EIMS) calculé pour C₇H₁₂O₄ 160,0735 ; trouvé 160,0738.</p>	

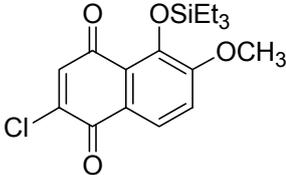
393a	2-chloro-5-hydroxy-6-méthoxynaphtoquinone²²¹
$C_{11}H_7ClO_4$ $M = 238,6 \text{ g.mol}^{-1}$	
<p>A une solution d'<i>i</i>-Pr₂NH (2,0 mL ; 1,1 mmol) dans le THF (5 mL) est additionné goutte-à-goutte à -78 °C du <i>n</i>-BuLi (6,24 mL ; 14,4 mmol). Après 40 minutes à cette température le mélange est placé à température ambiante pendant 10 minutes avant d'être à nouveau refroidi à -78 °C. A cette solution de LDA est additionné goutte-à-goutte le méthyl 2-méthoxyl-3-buténoate (398a ; 1,7 g ; 13 mmol) en solution dans le THF (10 mL). Après 40 minutes, une solution de TMSCl (793 µL ; 6,3 mmol) dans le THF (10 mL) est ajoutée et le mélange est agité pendant 1 heure à -78 °C. Le solvant est ensuite évaporé et remplacé par du pentane. La solution est filtrée sur Célite, puis concentrée pour fournir un mélange de 395a et de 398a 7:4 (estimation par RMN¹H). Une solution de ce mélange, dont il a été estimé par RMN¹H qu'elle contenait 1,4 g de 395a (7,1 mmol), dans le toluène (10 mL) est additionnée lentement à une solution de 2,5-dichlorobenzoquinone (394; 500 mg ; 2,82 mmol) dans le toluène (10 mL). Après 24 heures d'agitation à température ambiante, le solvant est évaporé, le résidu est dilué dans du CH₂Cl₂, adsorbé sur silice et agité pendant 6 heures. Après filtration et trituration du gel de silice au CH₂Cl₂, le solvant est évaporé conduisant à un solide rouge qui est purifié par colonne chromatographique éluee avec un mélange PET/Et₂O (4:1) pour donner 393a (316 mg ; 47%) sous la forme de paillettes rouges.</p>	
<p>F 207 - 208,5 °C</p> <p>IR (cm⁻¹, NaCl) 1666, 1634, 1582, 1281, 1254.</p> <p>RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) δ 4.01 (s, 3H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 12,27 (s, 1H).</p> <p>RMN ¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 188.2 (CQ), 176.11 (CQ), 154.8 (CQ), 152.1 (CQ), 148.1 (CQ), 135.5 (CH), 122.9 (CQ), 122.5 (CH), 115.0 (CH), 114.6 (CQ), 56.4 (OCH₃).</p> <p>EIMS <i>m/z</i> (%) 238 (M⁺, 100).</p>	

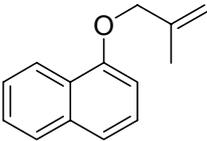
393b	2-chloro-5-hydroxy-6-méthoxy méthylnaphtoquinone
$C_{12}H_9ClO_5$ $M = 268,6 \text{ g.mol}^{-1}$	
<p>A une solution d'<i>i</i>-Pr₂NH (184 μL ; 1,4 mmol) dans le THF (1 mL) est additionné goutte-à-goutte à -78 °C du <i>n</i>-BuLi (576 μL ; 1,4 mmol). Après 40 minutes à cette température le mélange est placé à température ambiante pendant 10 minutes avant d'être à nouveau refroidi à -78 °C. A cette solution de LDA est additionné goutte-à-goutte le méthyl 2-méthoxyméthyl-3-buténoate (398b ; 200 mg ; 1,25 mmol) en solution dans le THF (1 mL). Après 40 minutes, une solution de TMSCl (793 μL ; 6,25 mmol) dans le THF (1 mL) est ajoutée et le mélange est agité pendant 1 heure à -78 °C. Le solvant est ensuite évaporé et remplacé par du pentane. La solution est filtrée sur Célite, puis concentrée pour fournir un mélange de 395b et de 398b 3:1 (estimation par RMN¹H). Une solution de ce mélange, dont il a été estimé par RMN¹H qu'elle contenait 114 mg de 395b (0,5 mmol), dans le toluène (2 mL) est additionnée lentement à une solution de 2,5-dichlorobenzoquinone (394; 44 mg ; 0,25 mmol) dans le toluène (1 mL). Après 24 heures d'agitation à température ambiante, le solvant est évaporé, le résidu est dilué dans du CH₂Cl₂, adsorbé sur silice et agité pendant 6 heures. Après filtration et trituration du gel de silice au CH₂Cl₂, le solvant est évaporé conduisant à un solide rouge qui est purifié par colonne chromatographique éluee avec un mélange PET/Et₂O (4:1) pour donner 393b (14,7 mg ; 22%).</p>	
<p>IR (cm⁻¹, NaCl) 1668, 1634, 1584.</p> <p>RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) δ 3.53 (s, 3H), 5.36 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 12.22 (s, 1 H).</p> <p>RMN ¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 188.2, 152.5, 152.3, 145.4, 135.6, 124.0, 122.3, 119.7, 119.2, 116.0, 95.1, 56.8.</p> <p>EIMS <i>m/z</i> (%) 268 (M⁺, 100), 237 (27).</p> <p>HMRS (EIMS) calculé pour C₁₂H₉O₅Cl 268,0138 ; trouvé 268,0140</p>	

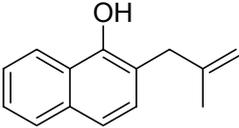
401	2-chloro-5,8-dihydroxy-6-méthoxynaphtoquinone
$C_{11}H_7ClO_5$ $M = 254,6 \text{ g.mol}^{-1}$	
<p>A une solution de 393a (100 mg ; 0,42 mmol) dans le CH_2Cl_2 (3 mL) est additionné à 0 °C le BTI solide (270 mg ; 0,63 mmol). Au bout de 10 minutes le bain de glace est retiré et le mélange est agité pendant 12 heures. Le milieu est ensuite dilué avec 20 mL de CH_2Cl_2, lavé avec une solution aqueuse saturée en $NaHCO_3$ (2×20 mL), une solution d'H_3PO_4 1M (20 mL), une solution aqueuse saturée en $NaCl$ (20 mL), séché sur Na_2SO_4 et évaporé à TA. Le résidu obtenu est dilué dans du CH_2Cl_2, adsorbé sur silice et agité pendant 12 heures. Après filtration et trituration du gel de silice au CH_2Cl_2, le solvant est évaporé conduisant à un solide orange qui est purifié par colonne chromatographique éluée avec un mélange $CHCl_3/MeOH$ (40:1) pour donner 401 (86 mg ; 80%).</p>	
<p>IR (cm^{-1}, NaCl) 2920, 2850, 1613, 1599, 113, 1249.</p> <p>RMN 1H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 3.96 (s, 3H), 6.20 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 12.09 (s, 1H), 13.20 (s, 1H).</p> <p>RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75.5 MHz) δ 187.2, 180.9, 160.7, 157.7, 153.3, 135.3, 126.9, 110.1, 109.3, 56.5.</p> <p>EIMS m/z (%) 254 (M^+, 100), 236 (49), 223 (21).</p> <p>HMRS (EIMS) calculé pour $C_{11}H_7O_5Cl$ 253.9989 ; trouvé 253.9982.</p>	

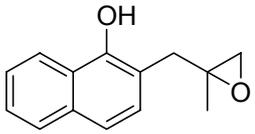
406	2-méthoxy-1-(tripropylsilyloxy)-naphtalène
$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$ $M = 330,2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$	
<p>A une solution de 2-méthoxy-1-naphtol 330b (500 mg ; 2,87 mmol) dans le CH_2Cl_2 (30 mL) est additionné goutte-à-goutte à 0 °C la triéthylamine (0,50 mL ; 3,37 mmol). Après 30 minutes d'agitation, Pr_3SiCl (609 mg ; 3,16 mmol) est additionné lentement à 0 °C. Après 100 minutes d'agitation à TA, le mélange est dilué avec du CH_2Cl_2 (20 mL), lavé avec une solution d'H_3PO_4 1 M (30 mL), H_2O (30 mL), séché sur Na_2SO_4, et évaporé sous pression réduite donnant quantitativement 406 pur (1,00 g).</p>	
<p>IR (cm^{-1}, KBr) 3062, 2952, 2865, 1626.</p> <p>RMN ^1H (CDCl_3, 300 MHz) δ 0.72 (m, 6H), 0.87 (m, 9H), 1.34 (m, 6H), 3.81 (s, 3H), 7.15 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.63 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 8.2, 1.1$ Hz, 1H).</p> <p>RMN ^{13}C (CDCl_3, 75,5 MHz) δ 145.4, 139.0, 129.8, 128.8, 127.5, 125.3, 123.8, 121.9, 121.1, 114.5, 56.3, 18.5, 17.6, 16.8.</p> <p>EIMS m/z (%) 330 (M^+, 41), 272 (100).</p> <p>HMRS (EIMS) calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$ 330.2015 ; trouvé 330.2012.</p>	

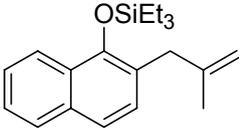
407	2-Chloro-5-hydroxy-6-méthoxy-3-tripropylsilanyl-[1,4]naphtoquinone
$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{SiCl}$ $M = 330,2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$	
<p>A une solution de naphtoquinone 393a (40 mg ; 0,17 mmol) dans le DMF (5 mL) est additionnée lentement, à 0°C, la triéthylamine (47 µL ; 0,34 mmol). Après 30 minutes d'agitation à 0°C, Pr₃SiCl (74 µL ; 0,34 mmol) est ajouté goutte-à-goutte. Le mélange est agité à TA pendant 90 minutes. La solution est lavée avec H₂O (20 mL). La phase aqueuse est extraite avec Et₂O (3 × 20 mL), les fractions organiques combinées sont séchées sur Na₂SO₄ puis évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié sur colonne chromatographique, avec un éluant Hexane/Et₂O (2:1), permettant d'isoler le composé 407 avec un rendement de 20% (13,3 mg).</p>	
<p>IR (cm⁻¹, NaCl) 408, 2925, 2854, 1668, 1632.</p> <p>RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 0.87 (m, 6H), 1.04 (m, 9H), 1.62 (m, 6H), 4.00 (s, 3H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 12.43 (s, 1H).</p> <p>RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz) δ 188.2, 176.1, 154.6, 152.4, 148.0, 144.9, 123.1, 121.9, 115.0, 114.5, 56.4, 29.8, 21.3, 14.3.</p> <p>EIMS <i>m/z</i> (%) 280 (M⁺, 100), 265 ([M-Pr₃]⁺, 65).</p>	

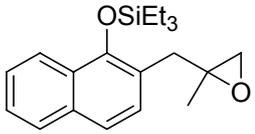
408	2-Chloro-6-méthoxy-5-triéthylsilanyloxy-[1,4]-naphthoquinone
$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{SiCl}$ $M = 352 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$	
<p>Une solution de naphthoquinone 393a (40,0 mg ; 0,17 mmol), d'Ag₂O (158 mg ; 0,26 mmol) et de Et₃SiCl (42,8 μL ; 0,26 mmol) dans CHCl₃ (5 mL) est portée à reflux pendant une nuit. Le mélange est ensuite filtré sur Célite et évaporé sous vide. La réaction est quantitative et conduit directement au produit 408 (71,0 mg) sans nécessiter de purification.</p>	
<p>RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.81 (m, 6H), 0.97 (m, 9H), 3.90 (s, 3H), 7.01 (s, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.7 24 Hz, 1H).</p> <p>RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz) δ 180.9, 175.5, 156.5, 145.4, 143.6, 136.7, 123.9, 122.1, 121.0, 113.1, 54.7, 5.7, 4.6.</p>	

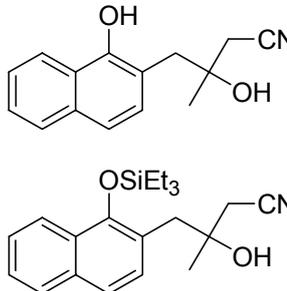
431	1-(2-méthallyloxy) naphthalène²²⁹
$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}$ $M = 198,3 \text{ g.mol}^{-1}$	
<p>Une solution de naphht-1-ol (429, 10.0 g, 69.4 mmol), de chlorure de β-métaallyle (16.0 mL, 166.5 mmol) et de K₂CO₃ (9.6 g, 69.4 mmol) dans l'acétone (180 mL) est chauffée à reflux pendant 3 jours. Le mélange est ensuite filtré sur Célite et évaporé sous vide. Le résidu est dilué avec Et₂O (30 mL) et la solution lavée à l'eau (3 x 30 mL). Les fractions organiques combinées sont séchées sur Na₂SO₄ puis évaporées sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée sur colonne chromatographique éluee avec un mélange Cyclohexane/Et₂O (4:1) pour donner 431b (12.8 g, 94%) sous la forme d'une huile brune.</p>	
<p>IR (cm⁻¹, NaCl) 3053, 1659, 1266.</p> <p>RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.04 (s, 3H, CH₃), 4.69 (s, 2H, CH₂), 5.18 (s, 1H, CH), 5.35 (s, 1H, CH), 6.90 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H, Har), 7.45 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H, Har), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H, Har), 7.60 (m, 2H, Har), 7.91-7.93 (m, 1H, Har), 8.48 (q, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H, Har).</p> <p>RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz) δ 154.3 (CQ), 140.7 (CQ), 134.5 (CQ), 127.4 (CHar), 126.2 (CHar, CQ), 125.7 (CHar), 125.0 (CHar), 122.0 (CHar), 120.2 (CHar), 112.4 (CHar), 104.9 (CH₂), 71.5 (CH₂), 19.4 (CH₃).</p> <p>EIMS <i>m/z</i> (%) 198 (M⁺, 100), 143 (70).</p>	

432	2-(2-méthylallyl)naphthalèn-1-ol²²⁹
C₁₄H₁₄O M = 198,3 g.mol⁻¹	
<p>Une solution de 429 (12,9 g ; 64,9 mmol) dans le DMF (160 mL) est chauffée à 156-160 °C pendant 6 heures. Après quoi le milieu réactionnel est lavé à l'eau (7 x 20 mL). La phase aqueuse est extraite avec de l'Et₂O (3 x 20 mL), les fractions organiques combinées sont séchées sur Na₂SO₄ puis évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu conduit directement à une huile rougeâtre, 432 (12,3 g ; 96%) sans nécessiter de purification</p>	
<p>IR (cm⁻¹, NaCl) 3539, 1671.</p> <p>RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 1.79 (s, 3H, CH₃), 3.57 (s, 2H, CH₂), 5.02 (d, <i>J</i> = 1 Hz, 2H, CH₂), 5.82 (s, 1H, OH), 7.22 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H, Har), 7.42-7.50 (m, <i>J</i> = 8.3 Hz, 3H, Har), 7.80 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1H, Har), 8.22 (dd, <i>J</i> = 0.8 Hz, 7.1 Hz, 1H, Har).</p> <p>RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 150.1 (CQ), 144.7 (CQ), 133.7 (CQ), 128.9 (CHar), 127.4 (CHar), 125.7 (CHar), 125.2 (CHar), 124.8 (CQ), 121.5 (CHar), 120.1 (CHar), 117.5 (CQ), 112.7 (CH₂), 40.7 (CH₂), 21.9 (CH₃).</p> <p>EIMS <i>m/z</i> (%) 198 (M⁺,100), 183 (77).</p>	

434	2-(2-méthyl-oxyranyl méthyl)-naphht-1-ol
$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2$ $M = 214,10 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$	
<p>A une solution de 432 (200 mg ; 1 mmol) dans le CH_2Cl_2 (10 mL) est additionné à 0 °C le <i>m</i>-CPBA (373 mg ; 1,5 mmol). Le mélange est agité à 0° C pendant 6 heures, après quoi une solution aqueuse saturée en Na_2SO_3 (2 mL) est additionnée. La phase aqueuse est extraite avec Et_2O (20 mL), les fractions organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (4 × 20 mL), une solution aqueuse saturée en NaCl (20 mL), séchées sur Na_2SO_4 puis évaporées. Le résidu obtenu est purifié sur colonne chromatographique éluée par un mélange Cyclohexane/Et_2O (3:1) pour donner 434 (133 mg ; 62%).</p>	
<p>IR (cm^{-1}, NaCl) 3308, 1297.</p> <p>RMN ^1H (CDCl_3, 400 MHz) δ 1.38 (s, 3H, CH_3), 2.87 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, CH_2), 2.88 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, CH_2), 2.96 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, CH_2), 3.28 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, CH_2), 7.18 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Har), 7.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Har), 7.49-7.52 (m, 2H, Har), 7.80 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, Har), 8.28 (s, 1H, OH), 8.39 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, Har).</p> <p>RMN ^{13}C (CDCl_3, 100 MHz) δ 151.4 (CQ), 134.1 (CQ), 129.4 (CHar), 127.1 (CHar), 125.9 (CHar), 125.6 (CQ), 125.0 (CHar), 122.4 (CHar), 119.5 (CHar), 116.0 (CQ), 60.0 (CQ), 55.6 (CH_2), 39.5 (CH_2), 20.2 (CH_3)</p> <p>EIMS m/z (%) 214 (M^+, 88), 156 (100).</p> <p>HMRS (EIMS) calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2$ 214.0994 ; trouvé 214.0999.</p> <p>Analyse élémentaire Calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2$: C, 78.48 ; H, 6.59. Trouvée : C, 78.20 ; H, 6.50.</p>	

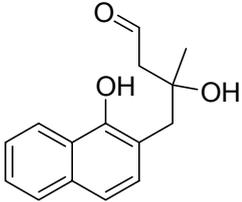
435	2-(2-Méthyl-allyl)-1-triéthylsilyloxy-naphtalène
$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{OSi}$ M = 312,19 g.mol⁻¹	
<p>A une solution de 432 (1,6 g ; 8 mmol) dans le CH₂Cl₂ (45 mL) est additionné goutte-à-goutte à 0 °C la triéthylamine (1,4 mL ; 10,4 mmol). Après 5 minutes d'agitation, Et₃SiCl (1,3 mL ; 8,8 mmol) est additionné lentement à 0 °C. Après 12 heures d'agitation à 0 °C, le mélange est dilué avec du CH₂Cl₂ (40 mL), lavé avec une solution d'H₃PO₄ 1 M (2 × 30 mL), une solution aqueuse saturée en NaCl (20 mL), séché sur Na₂SO₄, et évaporé sous pression réduite donnant quantitativement 435 pur (2,5 g).</p>	
<p>IR (cm⁻¹, NaCl) 2957, 2912, 2877.</p> <p>RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.89 (q, <i>J</i> = 7.8 Hz, 6H, OSiCH₂CH₃), 2.04 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 9H, OSiCH₂CH₃), 2.79 (s, 3H, CH₃), 3.58 (s, 2H, CH₂), 4.77 (s, 1H, CH₂), 4.93 (s, 1H, CH₂), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H, Har), 7.45-7.53 (m, 3H, Har), 7.83 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H, Har), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H, Har).</p> <p>RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 149.3 (CQ), 144.8 (CQ), 133.7 (CQ), 128.3 (CH), 128.2 (CQ), 127.6 (CH), 125.2 (CH), 125.0 (CH), 124.2 (CQ), 122.6 (CH), 121.3 (CH), 111.0 (CH₂), 38.4 (CH₂), 22.5 (CH₃), 6.8 (CH₃), 5.7 (CH₂).</p> <p>EIMS <i>m/z</i> (%) 312 (M⁺, 100), 284 (81).</p> <p>HMRS (EIMS) calculé pour C₂₀H₂₈OSi 312.1909 ; trouvé 312.1915.</p>	

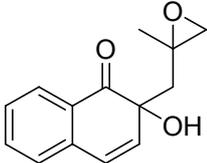
436	2-(2-Méthyl-oxyranylméthyl)-1-triéthylsilyloxy-naphtalène
$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}$ M = 328,2 g.mol⁻¹	
<p>A une solution de 435 (2,5 g ; 8 mmol) dans le CH₂Cl₂ (40 mL) est additionné à 0 °C le <i>m</i>-CPBA (3,0 g ; 12 mmol). Le mélange est agité à 0° C pendant 18 heures, après quoi une solution aqueuse saturée en Na₂SO₃ (10 mL) est additionnée. La phase aqueuse est extraite avec CH₂Cl₂ (20 mL), les fractions organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (4 × 30 mL), une solution aqueuse saturée en NaCl (20 mL), séchées sur Na₂SO₄ puis évaporées. Le résidu obtenu est purifié sur colonne chromatographique éluée par un mélange Cyclohexane/Et₂O (4:1) pour donner 436 (2,2 g ; 84%).</p>	
<p>IR (cm⁻¹, NaCl) 2958, 2877.</p> <p>RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.86 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 6H, OSiCH₂CH₃), 1.00 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 9H, OSiCH₂CH₃), 1.33 (s, 3H, CH₃), 2.62 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H, CH₂), 2.72 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H, CH₂), 3.04 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 1H, CH₂), 3.20 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 1H, CH₂), 7.39-7.79 (m, 4H, Har), 7.80 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H, Har), 8.10 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H, Har).</p> <p>RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 149.5 (CQ), 133.8 (CQ), 128.7 (CHar), 128.0 (CQ), 127.6 (CHar), 125.4 (CHar), 125.0 (CHar), 122.6 (CHar), 122.2 (CQ), 121.3 (CHar), 57.3 (CQ), 53.1 (CH₂), 36.8 (CH₂), 21.1 (CH₃), 6.7 (CH₃), 5.7 (CH₂).</p> <p>EIMS <i>m/z</i> (%) 328 (M⁺, 89%), 299 (93%).</p> <p>HMRS (EIMS) calculé pour C₂₀H₂₈O₂Si 328.18586; trouvé 328.1864.</p>	

437 et 438	Ouverture de l'époxyde 436 avec Et ₂ AlCN
<p style="text-align: center;">437 C₁₅H₁₅NO₂ M = 241,3 g.mol⁻¹</p> <p style="text-align: center;">438 C₂₁H₂₉NO₂Si M = 355,2 g.mol⁻¹</p>	
<p>A une solution de 436 (1,4 g ; 4,3 mmol) dans le toluène (30 mL) est additionné goutte à goutte à -40 °C Et₂AlCN (17 ml ; 17 mmol). Après 45 minutes d'agitation 3 mL d'une solution aqueuse d'HCl 1N sont ajoutés. L'agitation est prolongée à TA pendant 40 minutes. La phase aqueuse est extraite avec Et₂OAc (50 mL), les fractions organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse d'HCl 1N (2 × 30 mL), une solution aqueuse saturée en NaCl (20 mL), séchées sur Na₂SO₄ puis évaporées. Le résidu obtenu est purifié sur colonne chromatographique avec un éluant Cyclohexane/Et₂O (3:1) permettant d'isoler les composés 437 (395 mg ; 38%) et 438 (592 mg ; 39%).</p>	
<p>437 :</p> <p>IR (cm⁻¹, NaCl) 3285.</p> <p>RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.46 (s, 3H, CH₃), 2.08 (s, 1H, OH), 2.48 (d, J = 16.6 Hz, 1H, CH₂), 2.58 (d, J = 16.6 Hz, 1H, CH₂), 2.99 (d, J = 14.5 Hz, 1H, CH₂), 3.06 (d, J = 14.5 Hz, 1H, CH₂), 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Har), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Har), 7.45-7.47 (m, 2H, Har), 7.76-7.79 (m, 1H, Har), 8.28 (d, J = 9.3 Hz, 1H, Har).</p> <p>RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 151.1 (CQ), 134.1 (CQ), 129.8 (CHar), 127.3 (CHar), 126.1 (CHar), 125.7 (CQ), 125.2 (CHar), 122.2 (CHar), 119.9 (CHar), 117.3 (CQ), 116.0 (CQ), 74.2 (CQ), 43.6 (CH₂), 30.7 (CH₂), 26.4 (CH₃).</p> <p>EIMS m/z (%) 241 (83%), 223 (76%), 157 (100%)</p> <p>HMRS (EIMS) calculé pour C₁₅H₁₅NO₂ 241.1102; trouvé 241.1098.</p>	

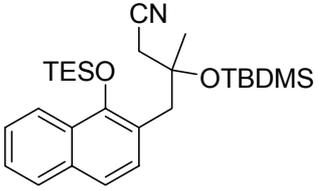
437 et 438

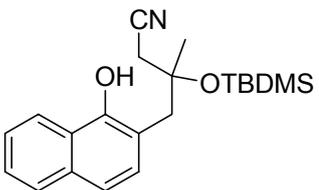
Ouverture de l'époxyde 399 avec Et_2AlCN **438 :****IR (cm^{-1} , NaCl)** 3479, 2958, 2878.**RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)** δ 0.87 (m, 6H, $\text{OSiCH}_2\text{CH}_3$), 0.97 (s, 9H, $\text{OSiCH}_2\text{CH}_3$), 1.41 (s, 3H, CH_3), 2.44 (s, 1H, CH_2), 2.46 (s, 1H, CH_2), 3.16 (s, 1H, CH_2), 3.17 (s, 1H, CH_2), 3.42 (s, 1H, OH), 7.31 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Har), 7.47-7.53 (m, 3H, Har), 7.81 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, Har), 8.05 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, Har).**RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz)** δ 149.9 (CQ), 134.2 (CQ), 129.5 (CHar), 127.9 (CQ), 127.7 (CHar), 126.0 (CHar), 125.5 (CHar), 122.4 (CHar), 122.2 (CHar), 121.3 (CQ), 117.9 (CQ), 72.7 (CQ), 42.2 (CH_2), 30.6 (CH_2), 27.2 (CH_3), 6.6 (CH_3), 5.6 (CH_2).**EIMS m/z (%)** 355 (M^+ , 77%).**HMRS (EIMS)** calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{Si}$ 355.1967; trouvé 355.1959.

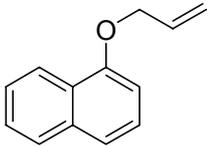
439	3-Hydroxy-4-(1-hydroxynaphtalène-2-yl)-3-méthylbutyraldéhyde
$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3$ $M = 244,3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$	
<p>A une solution de 437 dans le toluène (3 mL) est additionné, à $-60\text{ }^\circ\text{C}$, le DIBAL-H (2,5 mL ; 3,0 mmol). Après 1,5 heures d'agitation, 1 mL d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl et 2 mL d'une solution d'HCl 1N sont ajoutés et l'agitation est prolongée pendant 20 minutes. La phase aqueuse est extraite avec CH_2Cl_2 (20 mL), les fractions organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl (10 mL), séchées sur Na_2SO_4, puis évaporées. Le résidu obtenu est purifié sur colonne chromatographique avec un éluant Cyclohexane/Et_2O (2:1) permettant d'isoler les composés 439 (60 mg ; 33%).</p>	
<p>RMN ^1H (CDCl_3, 400 MHz) δ 1.42 (s, 3H), 2.69 (s, 2H), 2.88 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 3.03 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 3.9$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 8.6$, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.76 (s, 1H).</p> <p>RMN ^{13}C (CDCl_3, 100 MHz) δ 203.7, 151.8, 134.3, 130.4, 130.1, 127.4, 126.2, 125.3, 122.7, 119.6, 116.8, 75.6, 52.6, 45.3, 27.5.</p>	

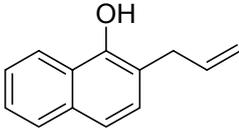
440	2-Hydroxy-2-(méthylloxiranylméthyl)-2H-naphtalèn-1-one
$C_{14}H_{14}O_3$ $M = 230,3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$	
<p>A une solution de 435 (60 mg ; 0.28 mmol) dans le THF (2 mL) est ajouté, à 0 °C, le SIBX (176 mg ; 0.31 mmol) directement sous forme solide. La suspension obtenue est agitée, à 0 °C, pendant 14 heures. Dans un erlenmeyer refroidi par un bain de glace, le milieu réactionnel est versé sur 2 mL d'H₂O. Une solution aqueuse de soude 1N est ajoutée lentement jusqu'à l'obtention d'un pH proche de 9. La phase aqueuse est extraite avec Et₂OAc (20 mL), les fractions organiques combinées sont lavées avec H₂O (20 mL), séchées sur Na₂SO₄ puis évaporées. Le composé 440, obtenu avec une pureté convenable, se présente sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères non séparables.</p>	
<p>IR (cm⁻¹, NaCl) 3428, 1716.</p> <p>RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.40 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.75 (d, <i>J</i> = 14.2 Hz, 1H), 1.88 (d, <i>J</i> = 14.2 Hz, 1H), 2.00 (d, <i>J</i> = 14.1 Hz, 1H), 2.17 (d, <i>J</i> = 14.4 Hz, 1H), 2.50 (s, 2H), 2.54 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 2.67 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.62 (s, 1H), 6.31-6.38 (m, 2H), 6.48-6.51 (m, 2H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 3.0, 7.1 Hz, 2H), 7.34 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.56 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.91 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H).</p> <p>RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 203.8 (CQ), 137.5 (CQ), 137.3 (CQ), 136.0 (CH), 135.8 (CH), 135.1 (CH), 135.1 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 127.5 (CQ), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 127.0 (CH), 124.8 (CH), 124.8 (CH), 74.4 (CQ), 54.9 (CQ), 54.6 (CQ), 54.4 (CH₂), 54.2 (CH₂), 48.3 (CH₂), 47.9 (CH₂), 22.9 (CH₃), 22.5 (CH₃).</p> <p>EIMS <i>m/z</i> (%) 230.2 (M⁺, 3), 213 (6), 131 (100).</p> <p>HMRS (EIMS) calculé pour C₁₄H₁₄O₃ 230.0943 ; trouvé 230.0951.</p>	

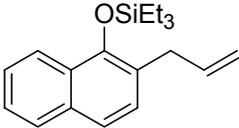
441	3-Hydroxy-3-méthyl-4-(1-triéthylsilanoxy-naphtalène-2-yl)méthylbutyraldéhyde
$C_{21}H_{30}O_3Si$ $M = 358.5 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$	
<p>A une solution de 438 (275 mg ; 0,77 mmol) dans le toluène (7 mL) est ajoutée, à -30 °C, le DIBAL-H (2,55 mL ; 3,09 mmol). Après 2 heures d'agitation, 15 mL d'une solution aqueuse d'HCl 1N et 3 mL d'EtOH sont ajoutés et l'agitation est prolongée pendant 30 minutes. La phase aqueuse est extraite avec CH₂Cl₂ (20 mL), les fractions organiques combinées sont lavées solution aqueuse d'HCl 1N (3 × 10 mL), avec une solution aqueuse saturée en NaCl (10 mL), séchées sur Na₂SO₄, puis évaporées. Le résidu obtenu est purifié sur colonne chromatographique élué avec un mélange CHCl₃/MeOH (80:1) permettant d'isoler le composé 441 (80 mg ; 30%) sous la forme d'une huile collante jaune pâle.</p>	
<p>RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.82-0.85 (m, 6 H), 0.93-0.98 (m, 9 H), 1.32 (s, 3 H), 2.44-2.55 (m, 2 H), 3.06-3.16 (m, 2 H), 3.37-3.44 (m, 1 H), 7.24-7.30 (m, 1 H), 7.46-7.49 (m, 3 H), 7.79 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 9.82 (s, 1 H).</p> <p>RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 203.4 (CQ), 150.0 (CQ), 134.1 (CQ), 130.0 (CH), 128.0 (CQ), 127.7 (CH), 125.8 (CH), 125.3 (CH), 122.6 (CH), 122.3 (CQ), 121.8 (CH), 73.5 (CQ), 58.9 (CH₂), 43.5 (CH₂), 27.9 (CH₃), 6.7 (CH₃), 5.7 (CH₂).</p>	

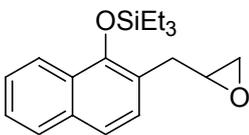
443	3-(<i>tert</i>-Butyldiméthylsilanyloxy)-3-méthyl-4-(1-triéthylsilanyloxy-naphtalèn-2-yl)-butyronitrile
C₂₇H₄₃NO₂Si₂ M = 469,8 g.mol⁻¹	
<p>A un mélange de 438 (74 mg ; 0,21 mmol) et de 2,6-lutidine (73 µL ; 0,62 mmol) dans le CH₂Cl₂ (4 mL) est ajouté, à 0 °C, le TBDMSOTf (143 µL ; 0,62 mmol). Le milieu est placé sous agitation pendant 3 heures à 0°C, puis 5 mL d'une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ sont additionnés. La phase aqueuse est extraite avec Et₂O (20 mL) ; les fractions organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl (20 mL), séchées sur Na₂SO₄ et évaporées. Le composé 443 (98 mg, quant.) obtenu est suffisamment propre (RMN ¹H) pour être utilisé sans purification.</p>	
<p>IR (cm⁻¹, NaCl) 2956, 2931, 2858, 2349.</p> <p>RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.15 (s, 3H), 0.21 (s, 3H), 0.83-0.86 (m, 6H), 0.94-0.97 (m, 18H), 1.41 (s, 3H), 2.37 (d, <i>J</i> = 16.6 Hz, 1H), 2.55 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 3.07 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1H), 3.20 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 7.34-7.37 (m, 1H), 7.44-7.50 (m, 3H), 7.78-7.81 (m, 1H), 8.05-8.08 (m, 1H).</p> <p>RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 150.1 (CQ), 134.0 (CQ), 129.8 (CH), 128.8 (CQ), 127.6 (CH), 125.7 (CH), 125.1 (CH), 122.7 (CH), 121.9 (CQ), 121.1 (CH), 118.2 (CQ), 75.5 (CQ), 43.5 (CH₂), 31.4 (CH₂), 26.7 (CH₃), 25.7 (CH₃), 18.1 (CQ), 6.7 (CH₃), 5.7 (CH₂), -2.0 (CH₃), -2.1 (CH₃).</p> <p>EIMS <i>m/z</i> (%) 469 (M⁺, 20), 412 (85), 271 (78), 257 (100).</p>	

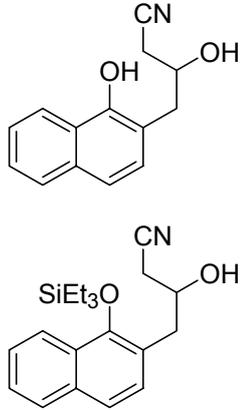
444	3-(<i>tert</i>-Butyldiméthylsilanyloxy)-4-(1-hydroxy-naphtalène-2-yl)-3-méthylbutyronitrile
$C_{21}H_{29}NO_2Si$ $M = 355.5 \text{ g.mol}^{-1}$	
<p>Une solution de 443 (44 mg, 0,09 mmol) dans un mélange THF/AcOH/H₂O (1:8:2 ; 11 mL) est placée sous agitation à température ambiante pendant 4 jours. Le milieu est ensuite extrait avec Et₂O ; les fractions organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃, séchées sur Na₂SO₄ et évaporées. Le composé 444 (36 mg ; quant.) obtenu est suffisamment propre (RMN ¹H) pour être utilisé sans purification.</p>	
<p>IR (cm⁻¹, NaCl) 3352, 2956, 2931, 2858, 2254.</p> <p>RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.14 (s, 3H), 0.22 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 1.56 (s, 3H), 2.61 (s, 2H), 3.09 (d, <i>J</i> = 14.7 Hz, 1H), 3.28 (d, <i>J</i> = 14.7 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.45-7.48 (m, 1H), 7.77-7.79 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.25-8.27 (m, 1H).</p> <p>RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 151.1 (CQ), 134.2 (CQ), 129.9 (CH), 127.3 (CH), 126.1 (CH), 125.3 (CH), 125.2 (CQ), 122.3 (CH), 119.8 (CH), 117.2 (CQ), 115.7 (CQ), 77.7 (CQ), 45.2 (CH₂), 31.0 (CH₂), 27.0 (CH₃), 25.9 (CH₃), 18.2 (CQ), -1.9 (CH₃), -2.1 (CH₃).</p> <p>EIMS <i>m/z</i> (%) 355 (M⁺,47), 298 (67).</p> <p>HMRS (EIMS) calculé pour C₂₁H₂₉NO₂Si 355.1976; trouvé 355.1992 ; calculé pour C₁₇H₂₀NO₂Si 298.1263; trouvé 298.1255.</p>	

456	1-(allyloxy)naphthalène²²⁹
$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}$ $M = 184,2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$	
<p>Une solution de naphth-1-ol (429, 10,0 g ; 69,4 mmol), de bromure d'allyle (6,7 mL ; 7,9 mmol) et de K_2CO_3 (9,6 g ; 69,4 mmol) dans l'acétone (180 mL) est chauffée à reflux pendant 17 heures. Le mélange est ensuite filtré sur Célite et évaporé sous vide. Le résidu est dilué avec Et_2O (30 mL) et la solution lavée avec H_2O (3 x 30 mL). Les fractions organiques combinées sont séchées sur Na_2SO_4 puis évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié sur colonne chromatographique éluee avec un mélange Cyclohexane/Et_2O (4:1) pour donner 56 (12,4 g ; 97%) sous la forme d'une huile.</p>	
<p>IR (cm^{-1}, NaCl) 3052, 1651, 1240.</p> <p>RMN ^1H (CDCl_3, 400 MHz) δ 4.78 (t, $J = 3.7$ Hz, 2H, CH_2), 5.43 (dd, $J = 1$ Hz, 9.5 Hz, 1H, CH), 5.61 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H, CH), 6.24-6.31 (m, 1H, CH), 6.87 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Har), 7.45-7.61 (m, 4H, Har), 7.90 (t, $J = 3.1$ Hz, 1H, Har), 8.47-8.49 (m, 1H, Har).</p> <p>RMN ^{13}C (CDCl_3, 62.9 MHz) δ 154.2 (CQ), 134.47 (CQ), 133.2 (CHar), 127.4 (CHar), 126.3 (CHar, CQ), 125.7 (CHar), 125.1 (CHar), 122.0 (CHar), 120.3 (CHar), 117.2 (CH_2), 104.9 (CH), 68.8 (CH_2).</p> <p>EIMS m/z (%) 184 (M^+, 100), 143 (68).</p>	

457	2-allylnaphtalén-1-ol²²⁹
$C_{13}H_{12}O$ M = 184,2 g.mol⁻¹	
<p>Le 1-(allyloxy)naphtalène (456 ; 12,4 g ; 67,4 mmol) dans le DMF (160 mL) est chauffé à 156-160 °C pendant 6 heures. Après quoi le milieu réactionnel est lavé avec H₂O (7 x 20 mL). La phase aqueuse est extraite avec Et₂O (3 x 20 mL), les fractions organiques combinées sont séchées sur Na₂SO₄ puis évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié sur colonne chromatographique, avec un éluant Cyclohexane/Et₂O (4:1), permettant d'isoler le composé 457 (11.9 g ; 96%) sous la forme d'huile rougeâtre.</p>	
<p>IR (cm⁻¹, NaCl) 3516, 1636.</p> <p>RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.59 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H, CH₂), 5.26-5.31 (m, 2H, CH₂), 5.59 (s, 1H, OH), 6.06-6.16 (m, 1H, CH), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H, Har), 7.44-7.53 (m, 3H, Har), 7.82 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H, Har), 8.21 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H, Har).</p> <p>RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz) δ 149.5 (CQ), 136.0 (CH), 133.7 (CQ), 128.4 (CHar), 127.5 (CHar), 125.7 (CHar), 125.2 (CHar), 124.8 (CQ), 121.2 (CHar), 120.3 (CHar), 117.8 (CQ), 116.9 (CH₂), 35.6 (CH₂).</p> <p>EIMS <i>m/z</i> (%) 184 (M⁺, 100), 127 (83).</p>	

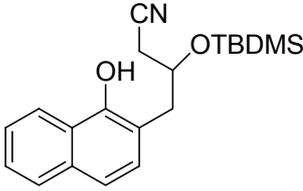
458	<i>O</i>-triéthylsilyl-2-allylnapht-1-ol
$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{OSi}$ M = 298,5 g.mol⁻¹	
<p>À une solution de 457 (6,4 g , 34,8 mmol) dans le CH₂Cl₂ (200 mL) est additionnée goutte-à-goutte à 0 °C la triéthylamine (6,3 mL ; 45,3 mmol). Après 5 minutes d'agitation, Et₃SiCl (6,4 mL ; 38,3 mmol) est additionné lentement à 0 °C. Après 12 heures d'agitation à température ambiante, le mélange est dilué avec du CH₂Cl₂, lavé avec une solution d'H₃PO₄ 1M (2 x 20 mL), une solution aqueuse saturée en NaCl (20 mL), séché sur Na₂SO₄, et évaporé sous pression réduite donnant une huile rougeâtre, 458 (10,2 g ; 98%).</p>	
<p>IR (cm⁻¹, NaCl) 2956, 2917, 2877.</p> <p>RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 0.92-0.97 (q, <i>J</i> = 7.8 Hz, 6H), 1.05-1.11 (q, <i>J</i> = 8.1 Hz, 9H), 3.67 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H, CH₂), 5.21-5.25 (m, 2H, CH₂), 6.07-6.21 (m, 1H, CH), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H, Har), 7.48-7.57 (m, 3H, Har), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H, Har), 8.18 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H, Har).</p> <p>RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 149.3 (CQ), 137.4 (CH), 134.2 (CQ), 128.7 (CHar), 128.6 (CQ), 128.1 (CHar), 125.7 (CHar), 125.5 (CHar), 124.9 (CQ), 122.9 (CHar), 121.9 (CHar), 116.3 (CH₂), 34.9 (CH₂), 7.3 (CH₃), 6.2 (CH₂).</p> <p>EIMS <i>m/z</i> (%) 298 (M⁺, 100), 217 (93).</p> <p>HMRS (EIMS) calculé pour C₁₉H₂₆OSi 298.1753; trouvé 298.1741.</p>	

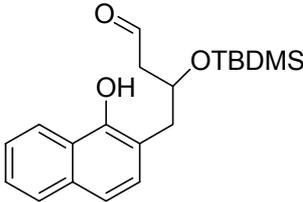
459	Triéthyl-(2-oxiranylméthyl)naphthalèn-1-yloxy)-silane
$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$ $M = 314,5 \text{ g.mol}^{-1}$	
<p>A une solution de 458 (5,0 g ; 16,8 mmol) dans le CH_2Cl_2 (150 mL) est additionné à 0 °C le <i>m</i>-CPBA (6,2 g ; 25,1 mmol). Le mélange est agité à 0° C pendant 3 jours, après quoi une solution aqueuse saturée en Na_2SO_3 (20 mL) est additionnée. La phase aqueuse est extraite avec CH_2Cl_2 (150 mL), les fractions organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (4 × 40 mL), une solution aqueuse saturée en NaCl (30 mL), séchées sur Na_2SO_4 puis évaporées. Le résidu obtenu est purifié sur colonne chromatographique éluee par un mélange Cyclohexane/Et_2O (10:1) pour donner 459 (1,1 g ; 20%) sous la forme d'une huile jaune.</p>	
<p>IR (cm⁻¹, NaCl) 2957, 2913, 2877.</p> <p>RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 0.82-0.86 (m, 6 H), 0.96-1.00 (m, 9H), 2.61 (dd, <i>J</i> = 4.9, 2.5 Hz, 1H), 2.80 (dd, <i>J</i> = 4.6, 4.2 Hz, 1H), 2.95 (dd, <i>J</i> = 14.4, 5.4 Hz, 1H), 3.16 (dd, <i>J</i> = 14.4, 5.4 Hz, 1H), 3.22-3.24 (m, 1H), 7.38-7.48 (m, 4H), 7.79 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H).</p> <p>RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 149.4 (CQ), 133.9 (CQ), 128.2 (CH), 128.1 (CQ), 127.7 (CH), 125.5 (CH), 125.2 (CH), 122.5 (CH), 122.1 (CQ), 121.6 (CH), 51.9 (CH), 47.0 (CH₂), 33.4 (CH₂), 6.8 (CH₃), 5.7 (CH₂).</p> <p>EIMS <i>m/z</i> (%) 314 (M⁺,85), 285 (36), 257 (89), 227 (92).</p> <p>HMRS (EIMS) calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$ 314.1702; trouvé 314.1711.</p>	

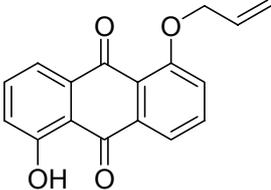
460 et 461	Ouverture de l'époxyde 459 avec Et ₂ AlCN
<p style="text-align: center;">460 C₁₄H₁₃NO₂ M = 227,3 g.mol⁻¹</p> <p style="text-align: center;">461 C₂₀H₂₇NO₂Si M = 341,5 g.mol⁻¹</p>	
<p>A une solution de 459 (675 mg ; 2,14 mmol) dans le toluène (20 mL) est additionné goutte-à-goutte à -40 °C Et₂AlCN (8,6 ml ; 5,6 mmol). Après 40 minutes d'agitation 1 mL d'une solution aqueuse d'HCl 1N est ajouté. L'agitation est prolongée à TA pendant 40 minutes. La phase aqueuse est extraite avec EtOAc (30 mL), les fractions organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse d'HCl 1N (2 × 10 mL), une solution aqueuse saturée en NaCl (20 mL), séchées sur Na₂SO₄ puis évaporées. Le résidu obtenu est purifié sur colonne chromatographique avec un éluant Cyclohexane/Et₂O (2:1) permettant d'isoler les composés 460 (156 mg ; 32%) et 461 (311 mg ; 43%).</p>	
<p>460 :</p> <p>IR (cm⁻¹, NaCl) 3372, 2952, 2257.</p> <p>RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.49 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 2.96-3.08 (m, 2H), 4.13 (s, 1H), 4.32-4.37 (m, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.45-7.47 (m, 2H), 7.75-7.78 (m, 1H), 8.23-8.25 (m, 1H).</p> <p>RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 151.0 (CQ), 134.1 (CQ), 129.2 (CH), 127.4 (CH), 126.2 (CH), 125.6 (CQ), 125.4 (CH), 122.1 (CH), 120.1 (CH), 117.6 (CQ), 116.2 (CQ), 69.5 (CH), 38.2 (CH₂), 25.2 (CH₂).</p> <p>EIMS <i>m/z</i> (%) 227 (M⁺ ; 100%), 210 (87%).</p> <p>HMRS (EIMS) calculé pour C₁₃H₁₃NO₂ 227.0946; trouvé 227.0955.</p>	

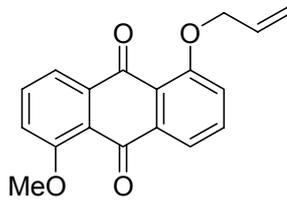
460 et 461	Ouverture de l'époxyde 459 avec Et ₂ AlCN
<p>461 :</p> <p>IR (cm⁻¹, NaCl) 2926, 2252.</p> <p>RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.89-0.96 (m, 6H), 1.03-1.07 (m, 9H), 2.52-2.63 (m, 2H), 2.83 (s, 1H), 3.13-3.25 (m, 2H), 4.30-4.36 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.52-7.58 (m, 3H), 7.86-7.89 (m, 1H), 8.10-8.13 (m, 1H).</p> <p>RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 150.0 (CQ), 134.2 (CQ), 128.6 (CQ), 128.0 (CH), 127.8 (CQ), 126.0 (CH), 125.5 (CH), 122.4 (CH), 122.3 (CH), 121.5 (CQ), 117.6 (CQ), 68.3 (CH), 38.2 (CH₂), 25.2 (CH₂), 6.7 (CH₃), 5.7 (CH₂).</p> <p>EIMS m/z (%) 341 (M⁺, 77%), 312 (66), 271 (96).</p> <p>HMRS (EIMS) calculé pour C₂₀H₂₇NO₂Si 341.1811; trouvé 341.1800.</p>	

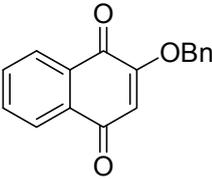
462	3-(<i>tert</i>-Butyldiméthylsilanyloxy)-4-(1-triéthylsilanyloxynaphtalèn-2-yl)-butyronitrile
$C_{26}H_{41}NO_2Si_2$ M = 455,8 g.mol⁻¹	
<p>A un mélange de 461 (74 mg ; 0,21 mmol) et de 2,6-lutidine (73 μL ; 0,62 mmol) dans le CH_2Cl_2 (4 mL) est ajouté, à 0 °C, le TBDMSOTf (143 μL ; 0,62 mmol). Le milieu est placé sous agitation pendant 3 heures à 0 °C, puis 5 mL d'une solution aqueuse saturée en $NaHCO_3$ sont additionnés. La phase aqueuse est extraite à l'Et_2O ; les fractions organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse saturée en $NaCl$, séchées sur Na_2SO_4 et évaporées. Le composé 443 (98 mg ; quant.) obtenu est suffisamment propre (RMN 1H) pour être utilisé sans purification.</p>	
<p>IR (cm⁻¹, NaCl) 2956, 2930, 2880, 2957, 2349.</p> <p>RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz) δ -0.14 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.82-0.89 (m, 18H), 0.93-0.99 (m, 6H), 2.35-2.48 (m, 2H), 3.00-3.11 (m, 2H), 4.21-4.26 (m, 1H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.44-7.47 (m, 3H), 7.78 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H).</p> <p>RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) δ 149.8 (CQ), 134.0 (CQ), 129.0 (CH), 128.1 (CQ), 127.7 (CH), 125.7 (CH), 125.2 (CH), 122.5 (CH), 122.0 (CQ), 121.6 (CH), 118.0 (CQ), 68.9 (CH), 38.7 (CH₂), 25.7 (CH₂), 25.6 (CH₃), 17.9 (CQ), 6.7 (CH₃), 5.7 (CH₂), -3.0 (CH₃), -4.9 (CH₃).</p> <p>HMRS (EIMS) calculé pour $C_{26}H_{41}NO_2Si_2$ 455.2676; trouvé 455.2654 ; calculé pour $C_{22}H_{32}NO_2Si_2$ 398.1972, trouvé 398.2000.</p>	

463	3-(<i>tert</i>-Butyldiméthylsilanyloxy)-4-(1-hydroxynaphtalen-2-yl)-butyronitrile
C₂₀H₂₇NO₂Si M = 341,2 g.mol⁻¹	
<p>Une solution de 462 (200 mg, 0,44 mmol) dans un mélange THF/AcOH/H₂O/EtOH (1:6:3:2 ; 22 mL) est placée sous agitation à température ambiante pendant jours. Le milieu est ensuite extrait à l'Et₂O ; les fractions organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃, séchées sur Na₂SO₄ et évaporées. Le résidu obtenu est purifié sur colonne chromatographique éluee avec un mélange Cyclohexane/Et₂O (3:1) conduisant au composé 463 (64 mg ; 43%).</p>	
<p>IR (cm⁻¹, NaCl) 3289, 2955, 2929, 2857, 2252.</p> <p>RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.07 (s, 3H), 0.18 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 1.44 (s, 1H), 2.46 (s, 2H), 3.13-3.24 (m, 2H), 4.45 (s, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.37-7.40 (m, 1H), 7.47 (d, 4.8 Hz, 1H), 7.77-7.78 (m, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H).</p> <p>RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 151.1 (CQ), 134.2 (CQ), 129.4 (CH), 127.3 (CH), 126.1 (CH), 125.4 (CQ), 125.2 (CH), 122.2 (CH), 120.0 (CH), 116.9 (CQ), 115.2 (CQ), 70.4 (CH), 39.1 (CH₂), 25.7 (CH₃), 24.7 (CH₂), 18.0 (CQ), -4.9 (CH₃).</p> <p>HMRS (EIMS) calculé pour C₂₀H₂₇NO₂Si 341.1811; trouvé 341.1812.</p>	

464	3-(<i>tert</i>-Butyldiméthylsilanyloxy)-4-(1-hydroxynaphtalèn-2-yl)-butyraldéhyde
$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Si}$ $M = 344.5 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$	
<p>A une solution de 463 (51 mg ; 0,149 mmol) dans le toluène (2 mL) est ajoutée, à -40 °C, le DIBAL-H (0,50 mL ; 0,60 mmol). Après 2,5 heures d'agitation, 4 mL d'une solution aqueuse d'HCl 1N et l'agitation est prolongée pendant 50 minutes. La phase aqueuse est extraite avec EtOAc (20 mL), les fractions organiques combinées sont lavées solution aqueuse d'HCl 1N (3 × 5 mL), avec une solution aqueuse saturée en NaCl (10 mL), séchées sur Na₂SO₄, puis évaporées. Le résidu obtenu est purifié sur colonne chromatographique élué avec un mélange Cyclohexane/Et₂O (8:1) permettant d'isoler le composé 441 (25 mg ; 47%) sous la forme d'une huile collante jaune pâle.</p>	
<p>IR (cm⁻¹, NaCl) 3274, 2828, 2856, 1723.</p> <p>RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.09 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 2.6-2.69 (m, 2H), 3.07 (d, <i>J</i> = 15.0 Hz, 1H), 3.23 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 7.31-7.34 (m, 1H), 7.45-7.46 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.71 (s, 1H).</p> <p>RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 200.3 (CH), 151.2 (CQ), 134.1 (CQ), 129.7 (CH), 127.2 (CH), 125.9 (CH), 125.5 (CQ), 125.0 (CH), 122.4 (CH), 119.5 (CH), 116.1 (CQ), 69.5 (CH), 49.6 (CH₂), 39.6 (CH₃), 25.7 (CH₃), 18.0 (CQ), -4.9 (CH₃), -5.0 (CH₃).</p>	

469	1-allyloxy-5-hydroxyanthracène-9,10-dione
$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_4$ $M = 280,3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$	
<p>Une solution d'anthrarufine (221, 3,3 g, 13,8 mmol), de bromure d'allyle (2,2 g, 18,2 mmol) et de K_2CO_3 (8,0 g, 58,0 mmol) dans le DMF (150 mL) est chauffée à 70 °C pendant 8 heures. Le mélange est ensuite filtré sur Célite, le filtrat est lavé à l'acétone et évaporé sous pression réduite (en chauffant à 80 °C). La poudre obtenue est purifiée sur colonne chromatographique éluée avec un mélange Cyclohexane/CH_2Cl_2 (3:2) pour donner 469 (1,3 g, 35%) sous la forme de paillettes jaunes.</p>	
<p>IR (cm⁻¹, NaCl) 3427, 1672.</p> <p>RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.77 (t, $J = 2.9$ Hz, 2H, CH₂), 5.39 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, CH), 5.66 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, CH), 6.09-6.19 (m, 1H, CH), 7.23 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H, Har), 7.35 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Har), 7.64-7.72 (m, 2H, Har), 7.78 (q, $J = 4.3$ Hz, 1H, Har), 7.97 (q, $J = 4.3$ Hz, 1H, Har), 12.48 (s, 1H, OH).</p> <p>RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 188.6 (CQ), 181.5 (CQ), 161.9 (CQ), 159.5 (CQ), 136.9 (CHar), 135.4 (CQ), 135.0 (CHar), 134.9 (CQ), 131.9 (CHar), 122.9 (CHar), 121.8 (CQ), 120.0 (CHar), 119.6 (CH), 119.3 (CHar), 118.3 (CH₂), 115.6 (CQ), 70.0 (CH₂).</p>	

470	1-méthoxy-5-(prop-2'-enyloxy)anthraquinone
$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_4$ $M = 294,3 \text{ g.mol}^{-1}$	
<p>À une solution de 469 (1,0 g ; 3,6 mmol) et de K_2CO_3 (4,9 g ; 35,7 mmol) dans l'acétone (140 mL) est additionné goutte-à-goutte le diméthylsulfate (1,7 mL ; 17,9 mmol). Le mélange est chauffé à reflux pendant 18 heures, après quoi le solvant est évaporé jusqu'à obtention d'une pâte. Cette pâte est ensuite versée sur de la glace. Le précipité résultant est filtré, lavé à l'eau puis dissous dans du CH_2Cl_2. Le solvant est évaporé pour donner le composé 470 (1,0 g ; 98%) sous la forme de paillettes jaunes.</p>	
<p>IR (cm^{-1}, NaCl) 3467, 1664, 1263.</p> <p>RMN ^1H (CDCl_3, 400 MHz) δ 4.02 (s, 3H, CH_3), 4.75 (t, $J = 1.7 \text{ Hz}$, 2H, CH_2), 5.36 (d, $J = 10.5 \text{ Hz}$, 1H, CH), 5.63 (d, $J = 17.1 \text{ Hz}$, 1H, CH), 6.09-6.16 (m, 1H, CH), 7.23-7.27 (m, 2H, Har), 7.63-7.70 (m, 2H, Har), 7.88-7.91 (m, 2H, Har).</p> <p>RMN ^{13}C (CDCl_3, 100 MHz) δ 188.6 (CQ), 181.5 (CQ), 161.9 (CQ), 159.5 (CQ), 136.9 (CHar), 135.4 (CQ), 135.0 (CHar), 134.9 (CQ), 131.9 (CHar), 122.9 (CHar), 121.8 (CQ), 120.0 (CHar), 119.6 (CH), 119.3 (CHar), 118.3 (CH_2), 115.6 (CQ), 70.0 (CH_2), 56.5 (CH_3).</p>	

475	2-Benzyloxy-[1,4]-naphtoquinone ²⁶²
$C_{17}H_{12}O_3$ M = 264,3 g.mol⁻¹ <i>CAS = [5700-011]</i>	
<p>A une solution de 2-benzyloxy-1-naphtol (330d¹⁰⁸ ; 100 mg ; 0,40 mmol) dans le CH₂Cl₂ (4 mL) refroidie à 0 °C est additionnée le BTI (258 mg ; 0,60 mmol) sous forme solide. Le mélange est agité à TA pendant 12 heures, après quoi il est dilué avec 10 mL CH₂Cl₂, lavé avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (2 × 10 mL), une solution d'H₃PO₄ 1M (10 mL), une solution aqueuse saturée en NaCl (10 mL), séché sur Na₂SO₄ et évaporé à TA. L'huile brune résultante est purifiée par colonne chromatographique éluee avec un mélange Cyclohexane/Et₂O (1:1), pour donner 354 (70 mg, 70%).</p>	
<p>IR (cm⁻¹, NaCl) 1683, 1653.</p> <p>RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.14 (s, 2H), 3.22 (s, 1H), 7.38-7.42 (m, 5H), 7.72-7.74 (m, 2H), 8.06-8.14 (m, 2H).</p> <p>RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 184.8 (CQ), 179.9 (CQ), 159.1 (CQ), 134.1 (CH), 134.0 (CH), 133.2 (CQ), 131.8 (CQ), 131.0 (CH), 128.7 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 128.6 (CH), 127.5 (CH), 125.5 (CH), 126.0 (CH), 111.0 (CQ), 71.0 (CH₂).</p> <p>EIMS m/z (%) 264 (M⁺, 50%), 173 (45), 91 (100).</p>	

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Ortholand, J.-Y.; Ganessian, A. Natural Products and Combinatorial Chemistry: Back to the Future. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2004**, *8*, 212-280.
- (2) Lau, J.; Frykman, S.; Regentin, R.; Ou, S.; Tsuruta, H. et al. Optimizing the Heterologous Production of Epothilone D in *Myxococcus xanthus*. *Biotechnol. Bioeng.* **2002**, *78*, 280-288.
- (3) Schreiber, S. L. Target-Oriented and Diversity-Oriented Organic Synthesis in Drug Discovery. *Science* **2000**, *287*, 1964-1969.
- (4) Burke, M. D.; Berger, E. M.; Schreiber, S. L. Generating Diverse Skeletons of Small Molecules Combinatorially. *Science* **2003**, *302*, 613-617.
- (5) Burke, M. D.; Schreiber, S. L. A Planning Strategy for Diversity-Oriented Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 46-58.
- (6) Fergus, S.; Bender, A.; Spring, D. R. Assessment of structural diversity in combinatorial synthesis. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, *9*, 304-305.
- (7) Lee, D.; Sello, J. K.; Schreiber, S. L. Pairwise Use of Complexity-Generating Reactions in Diversity-Oriented Organic Synthesis. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 709-712.
- (8) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A. Chasing Molecules That Were Never There: Misassigned Natural Products and the Role of Chemical Synthesis in Modern Structure Elucidation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1012-1044.
- (9) Nicolaou, K. C.; Vourloumis, D.; Winssinger, N.; Baran, P. S. The Art and Science of Total Synthesis at the Dawn of the Twenty-first Century. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 44-122.
- (10) Dann, M.; Lefemine, D. V.; Barbatschi, F.; Shu, P.; Kunstmann, M. P. et al. Tetrangomycin, a New Quinone Antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother* **1965**, 832-835.
- (11) Kunstmann, M. P.; Mitscher, L. A. The Structural Characterization of Tetrangomycin and Tetrangulol. **1966**, *31*, 2920-2925.
- (12) Sezaki, M.; Hara, T.; Ayukawa, S.; Takeuchi, T.; Okami, Y. et al. Studies on a New Antibiotic Pigment, Aquayamycin. *J. Antibiot.* **1968**, *21*, 91-97.
- (13) Nagatsu, T.; Ayukawa, S.; Umezawa, K. Inhibition of Dopamine β -Hydrolase by Aquayamycin. *J. Antibiotics* **1968**, *21*, 354-357.
- (14) Sezaki, M.; Kondo, S.; Maeda, K.; Umezawa, H.; Ohno, M. The Structure of Aquayamycin. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 5171-5190.
- (15) Liu, W.-C.; Parker, W. L.; Slusarchyk, D. S.; Greenwood, G. L.; Graham, S. F. Isolation, Characterization, and Structure of Rabelomycin, a New Antibiotic. *J. Antibiot.* **1970**, *23*, 437-441.
- (16) Rohr, J.; Thiericke, R. Angucycline Group Antibiotics. *Nat. Prod. Rep.* **1992**, *9*, 103-137.
- (17) Krohn, K.; Rohr, J. Angucyclines: Total Synthesis, New Structures, and Biosynthetic Studies of an Emerging New Class of Antibiotics. *Top. Curr. Chem.* **1997**, *188*, 127-195.
- (18) Drautz, H.; Zähler, H.; Rohr, J.; Zeeck, A. Metabolic Products of Microorganisms. 234. Urdamycins, New Angucycline Antibiotics from *Streptomyces Fradiae*. I. Isolation, Characterization and Biological Properties. *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 1657-1669.
- (19) Robinson, R. LXIII.—A synthesis of tropinone. *J. Chem. Soc.* **1917**, *111*, 762-768.
- (20) Shen, B. Biosynthesis of Aromatic Polyketides. *Top. Curr. Chem.*; Springer-Verlag: Berlin, 2000; pp 1-51.
- (21) Imamura, N.; Kakinuma, K.; Ikekawa, N. Biosynthesis of Vineomycins A₁ and A₂. *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 602-608.

- (22) Rohr, J.; Beale, J. M.; Floss, H. G. Urdamycins, New Angucycline Antibiotics From *Streptomyces Fradiae* IV. Biosynthetic Studies of Urdamycins A-D. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1151-1157.
- (23) Seaton, P. J.; Gould, S. J. Origin of the Cyanamide Carbon of the Kinamycin Antibiotics. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5912-5914.
- (24) Gould, S. J.; Cheng, X.-C.; Halley, K. A. Biosynthesis of Dehydrorabelomycin and PD 116740: Prearomatic Deoxygenation as Evidence for Different Polyketide Synthases in the Formation of Benz[*a*]anthraquinone. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10066-10068.
- (25) Tsuda, T.; Sato, H.; Tanaka, Y.; Yazawa, K.; Mikami, Y. et al. Brasiliquinones A-C, New Cytotoxic Benz[*a*]anthraquinones with an Ethyl Group at C-3 from Actionmycetes *Nocardia brasiliensis*. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 1773-1175.
- (26) Yang, K.; Han, L.; Ayer, S. W.; Vining, L. C. Accumulation of the Angucycline Antibiotic Rabelomycin after Disruption of an Oxygenase Gene in the Jadomycin B Biosynthetic Gene Cluster of *Streptomyces venezuelae*. *Microbiology* **1996**, *142*, 123-132.
- (27) Seaton, P. J.; Gould, S. J. Kinamycin biosynthesis. Derivation by Excision of an Acetate Unit from a Single-Chain Decaketide Intermediate. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5282-5384.
- (28) Rix, U.; Wang, C.; Chen, Y.; Lipata, F. M.; Remsing Rix, L. L. et al. The Oxidative Ring Cleavage in Jadomycin Biosynthesis: A Multistep Oxygenation Cascade in a Biosynthetic Black Box. *ChemBioChem* **2005**, *6*, 838-845.
- (29) Rohr, J.; Schönewolf, M.; Udvarnoki, G.; Eckardt, K.; Schumann, G. et al. Investigations on the Biosynthesis of the Angucyclines Group Antibiotics Aquayamycin and the Urdamycins A and B. Results from the Structural Analysis of Novel Blocked Mutant Products. *J. Org. Chem* **1993**, *58*, 2547-2551.
- (30) Gerlitz, M.; Udvarnoki, G.; Rohr, J. Biosyntheses of Novel Emycins from the Mutant Strain *Streptomyces cellulosa* ssp. *griseoincarnatus* 1114-2. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1617-1621.
- (31) Okazaki, T.; Kitahara, T.; Okami, Y. Studies on Marine Microorganisms. IV. A New Antibiotic SS-228Y Produced by *Chainia* Isolated From Shallow Sea Mud. *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 176-184.
- (32) Kitahara, T.; Naganawa, H.; Okazaki, T.; Okami, Y.; Umezawa, H. The Structure of SS-228Y, an Antibiotic from *Chainia* Sp. *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 280-285.
- (33) Igarashi, M.; Sasao, C.; Yoshida, A.; Naganawa, H.; Takeuchi, T. Ochracenomicins A, B and C, New Benz[*a*]anthraquinone Antibiotics from *Amicolatopsis* Sp. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 335-337.
- (34) Nagasawa, T.; Fukao, H.; Irie, H.; Yamada, H. Sakyomicins A, B, C and D: New Quinone-Type Antibiotics Produced by a Strain of *Nocardia* – Taxonomy, Production, Isolation and Biological Properties. *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 693-699.
- (35) Irie, H.; Mizuno, Y.; Kouno, I.; Nagasawa, T.; Tani, Y. et al. Structures of New Antibiotic Substances, Sakyomicin A, B, C and D; X-Ray Crystal and Molecular Structures of Sakyomicin A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, *4*, 174-175.
- (36) Tanaka, N.; Okabe, T.; Tanaka, N.; Take, K.; Inouye, Y. et al. Inhibition by Sakyomicin A of Avian Myeloblastosis Virus Reverse Transcriptase and Proliferation of AIDS-associated virus (HTLV V-III/LAV). *Jpn. J. Cancer. Res.* **1986**, *77*, 324-326.
- (37) Gould, S. J.; Halley, K. A. Biosynthesis of the Benz[*a*]anthraquinone Antibiotic PD 116198: Evidence for a Rearranged Skeleton. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5092-5093.

- (38) Sasaki, T.; Gomi, S.; Sezaki, M.; Takeuchi, T.; Kodama, Y. et al. New Antibiotics SF2315A and B Produced by an *Excellorspora* Sp. I. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 843-848.
- (39) Sasaki, T.; Yoshida, J.; Itoh, M.; Gomi, S.; Shomura, T. et al. New Antibiotics SF2315A and B Produced by an *Excellorspora* Sp. I. Taxonomy of the strain, Isolation and Characterization of Antibiotics. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 835-842.
- (40) Tsuchida, T.; Iinuma, H.; Kinoshita, N.; Ikada, T.; Sawa, T. et al. Azicemicins A and B, New Antimicrobial Agents Produced by *Amycolatopsis* I. Taxonomy, Isolation and Characterization and Biological Activities. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 217-221.
- (41) Tsuchida, T.; Sawa, R.; Takashi, Y.; Iinuma, H.; Sawa, T. et al. Azicemicins A and B, New Antimicrobial Agents Produced by *Amycolatopsis* II. Structure determination. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 1148-1152.
- (42) Bringmann, G.; Lang, G.; Maksimenka, K.; Hamm, A.; Gulder, T. A. M. et al. Gephyromycin, the First Bridged Angucyclinone, from *Streptomyces griseus* strain NTK 14. *Phytochemistry* **2005**, *66*, 1366-1373.
- (43) Nozaki, M.; Okuno, S.; Fujisawa, H. The Mechanism of Inhibition of Tryptophan 2,3-Dioxygenase by Aquayamycin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1971**, *44*, 1109-1116.
- (44) Hayaishi, O.; Okuno, S.; Fujisawa, H. Inhibition of Brain Tryptophan 5-Monooxygenase by Aquayamycin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1970**, *39*, 643-650.
- (45) Omura, S.; Nakagawa, A.; Fukamachi, N.; Miura, S.; Takahashi, Y. et al. OM-4842, A New Platelet Aggregation Inhibitor From *Streptomyces*. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 812-813.
- (46) Hayakawa, Y.; Iwakiri, T.; Imamura, K.; Seto, H.; Otake, N. Studies on the Isotetracenone Antibiotics. III. A New Isotetracenone Antibiotic, Gyncamycin. *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 1785-1787.
- (47) Uchida, T.; Imoto, M.; Watanabe, Y.; Miura, K.; Dobashi, T. et al. Saquayamycins, New Aquayamycin-group Antibiotics. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 1171-1181.
- (48) Henkel, T.; Zeeck, A. Derivatives of Saquayamycin A and B Regio- and Diastereoselective addition of alcohols to the L-acylose moiety. *J. Antibiotics* **1990**, *43*, 830-837.
- (49) Sekisawa, R.; Iinuma, H.; Naganawa, H.; Hamada, S.; Takeuchi, T. et al. Isolation of Novel Saquayamycins as Inhibitor of Farnesyl-Protein Transferase. *J. Antibiotics* **1996**, *49*, 487-490.
- (50) Alvi, K. A.; Baker, D. D.; Stienecker, V.; Hosken, M.; Nair, B. G. Identification of Inhibitors of Inductible Nitric Oxide Synthase from Microbial Extracts. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 496-501.
- (51) Hayakawa, Y.; Furihata, K.; Seto, H.; Otake, N. The Structures of new Isotetracenone Antibiotics, Kerriamycins A, B and C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3475-3478.
- (52) Kawashima, A.; Kishimura, Y.; Tamai, M.; Hanada, K. New Platelet Aggregation Inhibitors. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 3429-3431.
- (53) Chu, M.; Horan, A. C.; A., M. J.; Patel, M. G.; (Schering Corporation) Glycosides of 3'-Deoxyaquayamycin Antibiotics. In *Patent US 5420261 A 199550530*, 1995.
- (54) Sawa, R.; Matsuda, N.; Uchida, T.; Ikeda, T.; Sawa, T. et al. Dioxamycin, a New Benz[*a*]anthraquinone Antibiotic. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 396-402.
- (55) Uesato, S.; Tokunaga, T.; Takeuchi, K. Novel Angucyclines Compound with Both Antigastrin- and Gastric Mucosal Protective Activities. *Bioorg. Med. Chem. Lett* **1998**, *8*, 1969-1972.
- (56) Uesato, S.; Tokunaga, T.; Mizuno, Y.; Fujioka, H.; Kada, S. et al. Absolute Stereochemistry of Gastric Antisecretory Compounds P371A1 and its congener P371A2 from Species P371. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 787-792.

- (57) Henkel, T.; Ciesiolka, T.; Rohr, J.; Zeeck, A. Urdamycins, New Angucycline Antibiotics From *Streptomyces Fradiae* V. Derivatives of Urdamycin A. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 299-311.
- (58) Angle, S. R.; Rainier, J. D.; Woytowicz, C. Synthesis and Chemistry of Quinone Methide Models for the Anthracycline Antitumor Antibiotics. *J. Org. Chem* **1997**, *62*, 5884-5892.
- (59) Brown, P. M.; Thomson, R. H. Naturally Occuring Quinones. Part XXVI. A Synthesis of Tetrangulol (1,8-Dihydroxy-3-methylbenz[*a*]anthracene-7,12-quinone). *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1976**, *9*, 997-1000.
- (60) Jacobsen, N.; Torssell, K. Synthesis of Naturally Occurring Quinones. *Alkylation with the Silver Ion-Peroxydisulphate-Carboxylic Acid System. Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 3211-3216.
- (61) Carreño, C. M.; Urbano, A. Recent Advances in the Synthesis of Angucyclines. *Synlett* **2005**, *1*, 1-25.
- (62) Kelly, T. R.; Whiting, A.; Chandrakumar, N. S. Rationally Designed, Chiral Lewis Acid for the Symmetric Induction of some Diels-Alder Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3512-3513.
- (63) Guingant, A.; Barreto, M. M. A New Route for the Efficient Synthesis of (+/-)Ochromycine, a Naturally Occuring Benz[*a*]Anthraquinone. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3107-3110.
- (64) Larsen, D. S.; O'Shea, M. D. A Streoselective Approach to the Angucyclinone Antibiotics: A Total Synthesis of (+/-)-Rubiginone B1. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3769-3772.
- (65) Larsen, D. S.; O'Shea, M. D. Synthetic Approaches to the Angucycline Antibiotics: the Total Synthesis of (+/-)-Rubiginone B1 and B2, (+/-)-Emycin A, and Related Analogues. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1995**, *8*, 1019-1028.
- (66) Valderrama, J. A.; Araya-Maturana, R.; Gonzalez, M. F.; Tapia, R.; Farina, F. et al. Studies on Quinones. Part 21. Regioselective Synthesis of Tetracyclic Quinones Related to Rabelomycin. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1991**, *8*, 555-559.
- (67) Larsen, D. S.; O'Shea, M. D. A Streoselective Approach to the Angucyclinone Antibiotics: A Total Synthesis of the C1 Epimer of (+/-)-Rubiginone B1. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1373-1376.
- (68) Krohn, K.; Micheel, J.; Zukowski, M. Total Synthesis of Angucyclines. Part 15: A Short Synthesis of (+/-)-6-Deoxybrasiliquinone B. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4753-4758.
- (69) Krohn, K.; Ballwanz, F.; W., B. Synthesis of a Daunomycine - Rabelomycin Hybrid. *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 911-913.
- (70) Larsen, D. S.; O'Shea, M. D.; Brooker, S. Total Syntheses of the Angucyclinone Antibiotics (+)-Emycin A and (+)-Ochromycinone. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, *2*, 203-204.
- (71) Landells, J. S.; Larsen, D. S.; Simpson, J. Remote Stereochemical Control in Asymmetric Diels-Alder Reactions: Synthesis of the Angucycline Antibiotics, (-)-Tetrangomycin and MM 47755. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5193-5196.
- (72) Boyd, V. A.; Sulikowski, G. A. Total Synthesis of the Angucyclin Antibiotics Urdamycinone B and 104-2 via a Common Synthetic Intermediate. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8472-8473.
- (73) Carreño, C. M. Applications of Sulfoxides to Asymmetric Synthesis of Biologically Active Compounds. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1717-1760.
- (74) Carreño, C. M.; Urbano, A.; Di Vitta, C. Short and Efficient Enantioselective Total Synthesis of Angucyclinone Type Antibiotics (+)-Rubiginone B2 and (+)-Ochromycinone. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1999**, 817-818.

- (75) Collet, S. C.; Rémi, J.-F.; Cariou, C.; Laïb, S.; Guingant, A. Y. et al. A Hetero Diels–Alder Approach to the Synthesis of the First Angucyclinone and Angucycline 5-aza-Analogues. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4911-4915.
- (76) Matsumoto, T.; Sohma, T.; Yamaguchi, H.; Kurata, S.; Suzuki, K. Total Synthesis of Antibiotic C104: Benzyne-Furan Cycloaddition Approach to the Angucyclines. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7347-7360.
- (77) Kraus, G. A.; Zhang, N.; Melekhov, A.; Jensen, J. H. Regiochemical Control by Remote Substituents. A direct Synthesis of Tetrangulol. *Synlett* **2001**, *4*, 521-522.
- (78) Katsuura, K.; Snieckus, V. Directed *ortho* Metalation Reactions. Convergent Synthesis of Angular Anthracyclines Ochromycinone and X-14881 C. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 124-130.
- (79) Patil, M. L.; Borate, H. B.; Ponde, D. E.; Deshpande, V. H. Total synthesis of (±)-Brasiliquinone B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6615-6620.
- (80) Mal, D.; Roy, H. N.; Hazra, N. K.; Adhikari, S. A Rapid Access to Hydroxylated Benz[a]anthraquinones: Hypervalent Iodine Oxydation of β-Naphthols. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2177-2184.
- (81) Mal, D.; Roy, H. N. A Concise Total Synthesis of Brasiliquinones B and C and 3-deoxyrabelomycin. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1999**, *1*, 3167-3171.
- (82) Kalogerakis, A.; Groth, U. Synthesis of the Benz[a]anthraquinone Core of Angucycline Antibiotics. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 843-844.
- (83) Krohn, K. Biomimetic Synthesis of Deca- and Dodecaketide-Derived Quinone Antibiotics. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1351-1362.
- (84) Yamaguchi, M.; Okuma, T.; Horiguchi, A.; Ikeura, C.; Minami, T. Total Synthesis of (-)-Urdamycinone B through Polyketide Condensation. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1647-1649.
- (85) Krohn, K.; Böker, N.; Flörke, U.; Freund, C. Synthesis of Angucyclines. 8. Biomimetic-Type Synthesis of Rabelomycin, Tetrangomycin, and Related Ring B Aromatic Angucyclinones. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2350-2356.
- (86) Flemming, I.; Henning, R.; Plaut, H. The Phenyldimethylsilyl Group as a Masked form of the Hydroxy Group. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 29-31.
- (87) Krohn, K.; Khanbabaee, K. First Total Synthesis of (+/-) Rabelomycin. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 99-100.
- (88) Boyd, V. A.; Drake, B. E.; Sulikowski, G. A. Preparation of 2-Deoxy-β-C-aryl glycosides and C-aryl glycols from Carbohydrate Lactones. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3191-3193.
- (89) Andrews, F. L.; Larsen, D. S. Synthetic Approaches to the Angucycline Antibiotics: Synthesis of the C-Glycosidic CD Ring System. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8693-8696.
- (90) Andrews, F. L.; Larsen, D. S.; Larsen, L. Synthetic Approaches to the Angucycline Antibiotics. A Route to C-glycosidic Benz[a]anthraquinones. *Aust. J. Chem.* **2000**, *53*, 15-24.
- (91) Matsumoto, T.; Katsuki, M.; Suzuki, K. New Approach to C-Aryl Glycosides Starting from Phenol and Glycosyl Fluoride. Lewis Acid-Catalysed Rearrangement of O-Glycoside to C-Glycoside. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6935-6938.
- (92) Toshima, K.; Matsuo, G.; Ishizuka, T.; Ushiki, Y.; Nakata, M. et al. Aryl and Allyl C-Glycosylation Methods Using Unprotected Sugars. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2307-2313.
- (93) Matsuo, G.; Miki, Y.; Nakata, M.; Matsumura, S.; Toshima, K. Total Synthesis of C-Glycosylangucycline, Urdamycinone B, Using an Unprotected Sugar. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7101-7106.

- (94) Kim, K.; Reibenspies, J.; Sulikowski, G. A. Synthetic Studies of the Angucycline Antibiotics. Reaction of a Quinone Methide produced from a Benz[*a*]anthracene with Molecular Oxygen. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5557-5559.
- (95) Kim, K.; Guo, Y.; Sulikowski, G. A. Synthetic Studies of the Angucycline Antibiotics. Stereocontrolled Assembly of the SF 2315B Ring System. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6866-6871.
- (96) Kim, K.; Sulikowski, G. A. Total synthesis of Natural (+)-SF 2315A and Determination of the Absolute Configuration. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2396-2398.
- (97) Krohn, K.; Khanbabaee, K.; Jones, P. G. Hydroaromatic Angucyclines of the SF-2315 Type. *Liebigs Ann.* **1995**, 1981-1985.
- (98) Nicolas, T. E.; Franck, R. W. Bradsher Cycloaddition of 4-Alkoxyisoquinolinium Salts as a Route to a Fully Functionalized B Ring of the Angucycline Antibiotics. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6904-6911.
- (99) Kraus, G. A.; Wan, Z. Synthesis of Angularly-Fused Aromatic Antibiotics. Preparation of the ABC Ring System of Aquayamycin. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6509-6512.
- (100) Krohn, K.; Flörke, U.; Freund, C.; Hayat, N. Total Syntheses of Angucyclines, 12: Biomimetic-Type Synthesis of the Racemic Non-Aromatic Angucyclinones of the SF 2315 and SS 228Y Types. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1627-1632.
- (101) Krohn, K.; Micheel, J. Total Synthesis of Angucyclinones, 10. Oxygenation of Diels-Alder Products to Non-Aromatic Angucyclinones of the SF-2315 and Tetrangomycin Types. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4827-4838.
- (102) Krohn, K.; Frese, P.; Flörke, U. Total Syntheses of Angucyclines, Part 14: Biomimetic Synthesis of the Racemic Angucyclinones of the Aquayamycin and WP 3688-2 Types. *Chem. Eur. J.* **2000**, 3887-3896.
- (103) Krohn, K.; Frese, P.; Freund, C. Total Synthesis of Angucyclines. Part 13: Biomimetic-type Approach to a Potential Precursor of the Landomycinone Angucyclinone. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1193-1196.
- (104) Matsumoto, T.; Yamaguchi, H.; Hamura, T.; Tanabe, M.; Kuriyama, Y. et al. Synthetic Study of Aquayamycin. Part 1: Synthesis of 3-(phenylsulfonyl)phtalides possessing a β -C-olivoid. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8383-8387.
- (105) Yamaguchi, H.; Konegawa, T.; Tanabe, M.; Nakamura, T.; Matsumoto, T. et al. Synthetic Study of Aquayamycin. Part 2: Synthesis of the AB Ring Fragment. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8389-8392.
- (106) Matsumoto, T.; Yamaguchi, H.; Tanabe, M.; Yasui, Y.; Suzuki, K. Synthetic Study of Aquayamycin. Part 3: First Total Synthesis. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8393-8396.
- (107) Matsumoto, T.; Konegawa, T.; Yamaguchi, H.; Nakamura, T.; Sugai, T. et al. Lipase-Catalyzed Asymmetrization of Diacetate of Meso-2-(2-Propynyl)cyclohexane-1,2,3-triol toward the Total Synthesis of Aquayamycin. *Synlett* **2001**, 1650-1652.
- (108) Quideau, S.; Pouységu, L.; Oxoby, M.; Looney, M. 2-Alkoxyarenol-derived orthoquinols in carbon-oxygen, carbon-nitrogen and carbon-carbon bond-forming reactions. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 319-329.
- (109) Quideau, S.; Looney, M. A.; Pouységu, L. Oxidized Arenol Intermediates in Intermolecular Carbon-Carbon Bond Formation. Naphtoid Cyclohexa-2,4-dienones via Oxidative Nucleophilic Substitution. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1651-1654.
- (110) Nicolaou, K. C.; Vassilikogiannakis, G.; Simonsen, K. B.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L. et al. Biomimetic Total Synthesis of Bisorbicillinol, Bisorbibutenolide, Trichodimerol, and Designed Analogues of the Bisorbicillinoids. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3071-3079.

- (111) Barnes-Seeman, D.; Corey, E. J. A Two-Step Total Synthesis of the Natural Pentacycle Trichodimerol, a Novel Inhibitor of TNF- α Production. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1503-1504.
- (112) Quideau, S.; Pouységu, L. Synthetic Uses of Orthoquinone Monoketals and Their Orthoquinol Variants. A Review. *Org. Prep. Proc. Int.* **1999**, *31*, 617-680.
- (113) Quideau, S.; Pouységu, L.; Deffieux, D. Chemical and Electrochemical Oxidative Activation of Arenol Derivatives for Carbon-Carbon Formation. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 113-148.
- (114) Quideau, S. Oxidative Conversion of Arenols into *ortho*-Quinols and *ortho*-Quinone Monoketals - A Useful Tactic in Organic Synthesis. *Modern Arene Chemistry*; Wiley-VCH: Weinheim, 2002; pp 539-573.
- (115) Magdziak, D.; Meek, S. J.; Pettus, T. R. R. Cyclohexadienone Ketals and Quinols: Four Building Blocks Potentially Useful for Enantioselective Synthesis. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1383-1429.
- (116) Gao, S.-Y.; Ko, S.; Lin, Y.-L.; Peddinti, R. K.; Liao, C.-C. Inverse-electron-demand Diels-Alder Reactions of Masked *o*-benzoquinones with Enol Ethers and Styrene. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 297-308.
- (117) Pouységu, L.; Avellan, A.-V.; Quideau, S. Iodine(III)-Mediated Generation of Nitrogen-Tethered Orthoquinol Acetates for the Construction of Oxygenated Indole, Quinoline and Phenanthridine Alkaloid Motifs. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3425-3436.
- (118) Quinkert, G.; Scherer, S.; Reichert, D.; Nestler, H.-P.; Wennemers, H. et al. Stereoselective Ring Opening of Electronically Excited Cyclohexa-2,4-dienones: Cause and Effect. *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 1683-1772.
- (119) Liao, C.-C.; Wei, C.-P. Photochemistry of Masked *o*-Benzoquinones. A Novel Entry to Cyclopentenone Derivatives. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4553-4556.
- (120) Henton, D. R.; Anderson, K.; Manning, M. J.; Swenton, J. S. Chemistry of Quinone Derivatives. Quinone Monoketals via Hydrolysis of Electrochemically Derived Quinone Bisketals. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3422-3433.
- (121) Dolson, M. G.; Swenton, J. S. Product and Mechanistic Studies of the Anodic Oxidation of Methoxylated Naphthalenes. The EECrCp Mechanism. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2361-2371.
- (122) Swenton, J. S. Chemistry of Quinone Bis- and Monoketals. *The Chemistry of Quinonoid Compounds*; John Wiley: New York, 1988; pp 899-962.
- (123) Deffieux, D.; Fabre, I.; Titz, A.; Leger, J.-M.; Quideau, S. Electrochemical Synthesis of Dimerizing and Nondimerizing Orthoquinone Monoketals. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8731-8738.
- (124) Quideau, S.; Fabre, I.; Deffieux, D. First Asymmetric Synthesis of Orthoquinone Monoketal Enantiomers via Anodic Oxidation. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4571-4573.
- (125) Torii, S. Electrooxidation of Aromatic Nucleus. *Electroorganic Syntheses: Methods and Applications. Part I: Oxidations*; VCH: Tokyo, 1984; pp 97-152.
- (126) Eickhoff, H.; Jung, G.; Rieker, A. Oxidative Phenol Coupling. Tyrosine Dimers and Libraries Containing Tyrosyl Peptide Dimers. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 353-364.
- (127) Yamamura, S.; Shizuri, Y.; Shigemori, H.; Okuno, Y.; Ohkubo, M. Natural Products Syntheses Using Anodic Oxidation of Phenols as a Key Step. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 635-644.
- (128) Nishiyama, A.; Eto, H.; Terada, Y.; Iguchi, M.; Yamamura, S. Anodic Oxidation of 4-Hydroxycinnamic Acids and Related Phenols. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 2845-2852.

- (129) Deffieux, D.; Fabre, I.; Courseille, C.; Quideau, S. Electrochemically-Induced Spirolactonization of alpha-(Methoxyphenoxy)alkanoic Acids into Quinone Ketals. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4458-4465.
- (130) Becker, H.-D. Oxidative Trimerization of 2,4-Diphenylphenol. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2027-2028.
- (131) Wessely, F.; Sinwel, F. Zur Kenntnis von o-Chinolen. Über die Einwirkung von Bleitetraacetat auf Phenole II. *Monatsh. Chem.* **1950**, *81*, 1055-1070.
- (132) Andersson, G. Periodate Oxidation of Phenols. XIX. Nondimerizing o-Quinols, o-Quinol Ethers, and o-Quinone Ketals. *Acta Chem. Scand.* **1976**, *B 30*, 64-70.
- (133) Hecker, E.; Lattrell, R. Bortrifluorid-katalysierte Darstellung von p-Chinol-äthern. *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 652.
- (134) McKillop, A.; Perry, D. H.; Edwards, M.; Antus, S.; Farkas, L. et al. Thallium in Organic Synthesis. XLII. Direct Oxidation of 4-Substituted Phenols to 4,4-Disubstituted Cyclohexa-2,5-dienones using Thallium(III) Nitrate. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 282-287.
- (135) Krohn, K.; Brüggmann, K.; Döring, D.; Jones, P. G. Oxygenation of ortho-Alkylated α - and β -Naphthols to α -Ketols. *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 2439-2442.
- (136) Krohn, K.; Rieger, H.; Khanabee, K. A New Synthesis of ortho-quinones by Transition-Metal-Mediated Oxygenation of Phenols with tert-butylhydroperoxyde and the Mimoun Oxodiperoxo Molybdenum Complex [Mo(O₂)₂O].Py.HMPT. *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 2323-2330.
- (137) Barton, D. H. R.; Ley, S. V.; Magnus, P. D.; Rosenfeld, M. N. Experiments on the Synthesis of Tetracycline. Part 15. Oxidation of Phenols and Ring A Model Phenols to o-Hydroxy-dienones with Benzeneselenic Anhydride. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 567-572.
- (138) Adler, E.; Andersson, G.; Edman, E. Periodate Oxidation of Phenols; XVII. Oxidation of 2-Methylphenols with Aqueous and Methanolic Periodic and Iodic Acids. *Acta Chem. Scand.* **1975**, *B 29*, 909-920.
- (139) Adler, E.; Brasen, S.; Miyake, H. Periodate Oxidation of Phenols. IX. Oxidation of o-(ω -Hydroxyalkyl)phenols. *Acta Chem. Scand.* **1971**, *25*, 2055-2069.
- (140) Adler, E.; Holmberg, K.; Ryrfors, L.-O. Periodate Oxidation of Phenols. XV. Oxidation of 3,5-Dimethyl- and 2,5-Dimethyl-4-hydroxybenzyl Alcohols. *Acta Chem. Scand.* **1974**, *B 28*, 888-894.
- (141) Adler, E.; Junghahn, L.; Lindberg, U.; Berggren, B.; Westin, G. Periodate Oxidation of Phenols. V. 2,4-Dimethylphenol. *Acta Chem. Scand.* **1960**, *14*, 1261-1273.
- (142) Adler, E.; Magnusson, R. Periodate oxidation of phenols. I. Monoethers of Pyrocatechol and hydroquinone. *Acta Chem. Scand.* **1959**, *13*, 505-516.
- (143) Tamura, Y.; Yakura, T.; Haruta, J.-i.; Kita, Y. Hypervalent Iodine Oxidation of p-Alkoxyphenols and Related Compounds: A General Route to p-Benzoquinone Monoacetals and Spiro Lactones. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3927-3930.
- (144) Lewis, N.; Wallbank, P. Formation of Quinol Ethers using (Diacetoxyiodo)benzene. *Synthesis* **1987**, 1103-1106.
- (145) Pelter, A.; Elgendy, S. Phenolic Oxidation with (Diacetoxyiodo)benzene. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 677-680.
- (146) Hwang, J.-T.; Liao, C.-C. Synthesis of Angularly and Linearly Fused Triquinanes via the Common Intramolecular Diels-Alder Adduct of a Masked o-Benzoquinone. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6583-6586.
- (147) Mitchell, S. A.; Russell, R. A. Oxidations of Substituted Phenols with Hypervalent Iodine : Applications to the Phthalide Annulation Route to Anthraquinones. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 545-548.

- (148) Deslongchamps, P.; Bélanger, A.; Berney, D. J. F.; Borschberg, H.-J.; Brousseau, R. et al. The Total Synthesis of (+)-Ryanodol. Part I. General Strategy and Search for a Convenient Diene for the Construction of a Key Tricyclic Intermediate. *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 115-126.
- (149) Deslongchamps, P.; Bélanger, A.; Berney, D. J. F.; Borschberg, H.-J.; Brousseau, R. et al. The Total Synthesis of (+)-Ryanodol. Part II. Model Studies for Rings B and C of (+)-anhydroryanodol. Preparation of a Key Pentacyclic Intermediate. *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 127-152.
- (150) Deslongchamps, P. Synthetic Studies Towards Ryanodine. *Pure and Appl. Chem.* **1977**, *49*, 1329-1359.
- (151) Bélanger, A.; Berney, D. J. F.; Borschberg, H.-J.; Brousseau, R.; Doutheau, A. et al. Total Synthesis of Ryanodol. *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 3348-3354.
- (152) Nicolaou, K. C.; Simonsen, K. B.; Vassilikogiannakis, G.; Baran, P. S.; Vidali, V. P. et al. Biomimetic Explorations Towards the Bisorbicillinoids: Total Synthesis of Bisorbicillinol, Bisorbibutenolide, and Trichodimerol. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 3555-3559.
- (153) Abe, N.; Sugimoto, O.; Tanji, K.-i.; Hirota, A. Identification of the Quinol Metabolite "Sorbicillinol", a Key Intermediate Postulated in Bisorbicillinoid Biosynthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12606-12607.
- (154) Graening, T.; Schmalz, H.-G. Total Syntheses of Colchicine in Comparison: A Journey through 50 Years of Synthetic Organic Chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 3230-3256.
- (155) Banwell, M. G.; Lambert, J. N.; Mackay, M. F.; Greenwood, R. J. A Biomimetic and Fully Regiocontrolled Total Synthesis of (±)-Colchicine. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 974-975.
- (156) Banwell, M. G. Cyclopropyl Compounds as Chemical Building Blocks: Total Syntheses of the Alkaloids (-)-Colchicine, Imerubine and Grandirubine. *Pure & Appl. Chem.* **1996**, *68*, 539-542.
- (157) Cabal, M. P.; Coleman, R. S.; Danishefsky, S. J. Total Synthesis of Calicheamicinone: A Solution to the Problem of the Elusive Urethane. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3253-3255.
- (158) Churcher, I.; Hallet, D.; Magnus, P. Synthesis of the Antitumor Agent Aglycon (±)-Calicheamicinone Using an *o*-Quinone Monoketal Strategy. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10350-10358.
- (159) Saito, S.; Tanaka, N.; Fujimoto, K.; Kogen, H. Absolute Configuration of Scyphostatin. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 505-506.
- (160) Tanaka, M.; Nara, N.; Suzuki-Konagai, K.; Hosoya, T.; Ogita, T. Structural Elucidation of Scyphostatin, an Inhibitor of Membrane-Bound Neutral Sphingomyelinase. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7871-7872.
- (161) Runcie, K. A.; Taylor, R. J. K. A Short and Efficient Route to Novel Scyphostatin Analogues. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3237-3239.
- (162) Willgerodt, C. Ueber Einige Aromatische Jodidchloride. *J. Prakt. Chem.* **1886**, *33*, 154-160.
- (163) Koser, G. F. Hypervalent Halogen Compounds. *The Chemistry of Functional Groups*; Wiley: New York, 1983; pp 721-811.
- (164) Varvoglis, A. Polyvalent Iodine Compounds in Organic Synthesis. *Synthesis* **1984**, 709-726.
- (165) Moriarty, R. M.; Prakash, O. Hypervalent Iodine in Organic Synthesis. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 244-250.

- (166) Moriarty, R. M.; Vaid, R. K. Carbon-Carbon Bond Formation via Hypervalent Iodine Oxidations. *Synthesis* **1990**, 431-447.
- (167) Varvoglis, A. Chemical Transformations Induced by Hypervalent Iodine Reagents. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1179-1255.
- (168) Varvoglis, A.; Spyroudis, S. Hypervalent Iodine Chemistry: 25 Years of Development at the University of Thessaloniki. *Synlett* **1998**, 221-232.
- (169) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. Recent Developments in the Chemistry of Polyvalent Iodine Compounds. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2523-2584.
- (170) Wirth, T.; Hirt, U. H. Hypervalent Iodine Compounds: Recent Advances in Synthetic Applications. *Synthesis* **1999**, 1271-1287.
- (171) Kitamura, T.; Fujiwara, Y. Recent Progress in the Use of Hypervalent Iodine Reagents in Organic Synthesis. A Review. *Org. Prep. Proc. Int.* **1997**, *29*, 409-458.
- (172) Stang, P. J.; Zhdankin, V. V. Organic Polyvalent Iodine Compounds. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1123-1178.
- (173) Wirth, T.; Ochiai, M.; Varvoglis, A.; Zhdankin, V. V.; Koser, G. F. et al. *Modern Developments in Organic Synthesis*; Springer-Verlag, 2002.
- (174) Wirth, T. Hypervalent Iodine Chemistry in Synthesis: Scope and New Directions. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 3656-3665.
- (175) Tohma, H.; Kita, Y. Hypervalent Iodine Reagents for the Oxidation of Alcohols and Their Application to Complex Molecule Synthesis. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 111-124.
- (176) Lewis, G. N. The Atom and the Molecule. *J. Am. Chem. Soc.* **1916**, *38*, 762-785.
- (177) Musher, J. The Chemistry of Hypervalent Molecules. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 54-68.
- (178) Perkins, C. W.; Martin, J. C.; Arduengo, A. J.; Lau, W.; Alegria, A. et al. An Electrically Neutral .Sigma.-Sulfuranyl Radical from the Homolysis of a Perester with Neighboring Sulfenyl Sulfur: 9-S-3 Species. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7753-7759.
- (179) Barret, R.; Daudon, M. Oxidation of Phenols to Quinones by Bis(trifluoroacetoxy)iodobenzene. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4871-4872.
- (180) Reed, A. E.; Schleyer, P. v. R. Chemical Bonding in Hypervalent Molecules. The Dominance of Ionic Bonding and Negative Hyperconjugation over d-orbital Participation. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1434-1445.
- (181) Pimentel, G. C. The Bonding of Trihalide and Bifluoride Ions by the Molecular Orbital Method. *J. Chem. Phys.* **1951**, *19*, 446-448.
- (182) Hach, R. J.; Rundle, R. E. The Structure of Tetramethylammonium Pentaiodide. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4321 - 4324.
- (183) Okuyama, T.; Takino, T.; Sueda, T.; Ochiai, M. Solvolysis of Cyclohexenyliodonium Salt, a New Precursor for the Vinyl Cation: Remarkable Nucleofugality of the Phenyliodonio Group and Evidence for Internal Return from an Intimate Ion-Molecule Pair. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3360-3367.
- (184) Finet, J.-P. *Ligand Coupling Reactions With Heteroatomic Compounds*; Elsevier Science Ltd, 1998.
- (185) Akiba, K.-Y. *Chemistry of Hypervalent Compounds*; Wiley-VCH ed.: New-York, 1999.
- (186) Dess, D. B.; Martin, J. C. A Useful 12-I-5 Triacetoxyperiodinane (the Dess-Martin Periodinane) for the Selective Oxidation of Primary or Secondary Alcohols and a Variety of Related 12-I-5 Species. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277-7287.
- (187) Dess, D. B.; Martin, J. C. Readily Accessible 12-I-5 Oxidant for the Conversion of Primary and Secondary Alcohols to Aldehydes and Ketones. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156.

- (188) Wirth, T. IBX - New Reactions with an Old Reagent. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 2812-2814.
- (189) Ozanne, A.; Pouységu, L.; Depernet, F.; François, B.; Quideau, S. A Stabilized Version of IBX (SIBX) for Safe Oxidation Reactions Including a New Oxidative Demethylation of Phenolic Methyl Aryl Ethers. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2903-2906.
- (190) Depernet, D.; François, B.; (Simafex) Stabilized o-Iodoxybenzoic Acid Compositions and Process for the Preparation Thereof. In *Patent WO 02/057210 A1, PCT/FR02/00189, US 2002/0107416; Chem. Abstr.* **2002**; pp 109-123.
- (191) Kürti, L.; Herczegh, P.; Visy, J.; Simonyi, M.; Antus, S. et al. New Insights into the Mechanism of Phenolic Oxidation with Phenyliodonium(III) Reagents. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 379-380.
- (192) Pelter, A.; Ward, R. S. Two-electron Phenolic Oxidations using Phenyliodonium Dicarboxylates. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 273-282.
- (193) Quideau, S.; Pouységu, L.; Deffieux, D.; Ozanne, A.; Gagnepain, J. et al. Iodane-Mediated and Electrochemical Oxidative Transformations of 2-Methoxy- and 2-Methylphenols. *Arkivoc* **2003**, *6*, 106-119.
- (194) Kita, Y.; Takada, T.; Ibaraki, M.; Gyoten, M.; Mihara, S. et al. An Intramolecular Cyclization of Phenol Derivatives Bearing Aminoquinones Using a Hypervalent Iodine Reagent; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 223 -227.
- (195) Büchi, G.; Mak, C.-P. Biomimetic Syntheses of the Neolignans Guianin, Burchellin, 2-Epi,3a-epiburchellin. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8073-8075.
- (196) Takuwa, A.; Naruta, Y.; Soga, O.; Maruyama, K. Reactions of 1,2-Naphthoquinones with Allyltrialkyltins. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1857-1864.
- (197) Maruyama, K.; Kusukawa, T.; Mashino, T.; Nishinaga, A. Co(salen)-Catalyzed *tert*-Butyl Hydroperoxide Oxidation of *tert*-Butylphenols Bearing an Unsaturated Side Chain. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3342-3349.
- (198) Zhdankin, V. V.; Mullikin, M.; Tykwinski, R.; Berglund, B.; Caple, R. et al. Carbon-Carbon Bond Formation in Reactions of PhIO.HBF₄/Silyl Enol Ether Adducts with Alkenes or Silyl Enol Ethers. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2605-2608.
- (199) Swenton, J. S. *Chemistry of quinone Bis-and Monoketals*: New York, 1988; pp 899.
- (200) Coutts, I. G. C.; Humphreys, D. J.; Schofield, K. 1,3-Benzodioxole-2-spirocyclohexadien-4'-one and Some of its Derivatives. *J. Chem. Soc., (C)* **1969**, 1982-1986.
- (201) Colvin, E. W.; Thom, I. G. A Synthetic Approach To The Trichothecene Deoxynivalenol. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3137-3146.
- (202) Gaonac'h, O.; Maddaluno, J.; Chauvin, J.; Duhamel, L. Unexpected Behavior of Dienol Thio Ethers Gives Versatile Access to a Large Set of Functionalized Dienes. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4045-4048.
- (203) Stetter, H. Catalyzed Addition of Aldehydes to Activated Double Bonds - A new Synthetic Approach. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 639-712.
- (204) Hachishu, Y.; Bode, J. W.; Suzuki, K. Catalytic Intramolecular Crossed Aldehyde-Ketone Benzoin Reactions: A Novel Synthesis of Functionalized Preanthraquinones. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8432-8433.
- (205) Miller, B.; Lin, W.-O. Rearrangements of Allyl-Substituted Naphthalenones with Oxygen at the Migration Origin. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4441-4446.
- (206) Miller, B.; Saidi, M. R. Allyl and Benzyl Migrations in the Rearrangements of Naphthalenones. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 2227-2238.
- (207) Krohn, K.; Bernhard, S. Transition Metal Catalyzed Oxidation; 8: 4-Allyl-Substituted 1,2-Naphthoquinones via Tandem *ortho*-Phenol Oxygenation and Oxy-Cope Rearrangement. *Synthesis* **1996**, 699-701.

- (208) Li, J.; Lan, J.; Liu, Z.; Li, Y. Studies on the Synthesis of Elean-Type Linear Diterpenes : The Efficient Total Synthesis of Eleanolone, Eleanolone Acetate, Eleanol, Eleanolone, and Apoxyeleanolone. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 92-95.
- (209) Tietze, L. F.; Weigand, B.; Wulff, C. A Mild and Efficient Method for the Preparation of 1,3-Dithianes from Aldehydes and Ketones. *Synthesis* **2000**, *1*, 69-71.
- (210) Ager, D. J.; Flemming, I.; Patel, S. K. The Conjugated Addition of a Silyl Group to Enones and its Removal with Copper(II) Bromide : A Protecting Group for the α,β -Unsaturation of α,β -Unsaturated Ketones. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 2520-2526.
- (211) Still, W. C. Conjugate Addition of Trimethylsilyllithium. A Preparation of 3-Silyl Ketones. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3063-3064.
- (212) Ochiai, M.; Nakanishi, A.; Suefuji, T. Unprecedented Direct Oxygen Atom Transfer from Hypervalent Oxido- λ^3 -iodanes to a α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds: Synthesis of α,β -Epoxy Carbonyl Compounds. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2923-2926.
- (213) Miyashita, M.; Suzuki, T.; Hoshino, M.; Yoshikoshi, A. The Organoselenium-Mediated Reduction of α,β -Epoxy Ester, and Their Congeners to β -hydroxy Carbonyl Compounds : Novel Methodologies for the Synthesis of Aldols and Their Analogues. *Tetrahedron* **1997**, *33*, 12469-12486.
- (214) Girard, P.; Namy, J. L.; Kagan, H. B. Divalent Lanthanide Derivatives in Organic Synthesis. 1. Mild Preparation of SmI₂ and YbI₂ and Their Use as Reducing or Coupling Agents. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693-2698.
- (215) Molander, G. A.; Hahn, G. Lanthanides in Organic Synthesis. 4. Reduction of α,β -Epoxy Ketones with Samarium Diiodide. A Route to Chiral, Nonracemic Aldols. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2596-2599.
- (216) Sharpless, K. B.; Michaelson, R. C. High Stereo- and Regioselectivities in the Transition Metal Catalyzed Epoxidations of Olefinic Alcohols by *tert*-Butyl Hydroperoxide. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6136-6137.
- (217) Viti, S. M. Regioselective Reductions of 2,3-Epoxy Alcohols. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4541-4544.
- (218) Finan, J. M.; Kishi, Y. Reductive Opening of Allyl-Alcohol Epoxides. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2719-2722.
- (219) Benedetti, F.; Berti, F.; Norbedo, S. Ring-Opening of Epoxyalcohols by Diethylaluminium cyanide. Regio and Stereoselective Synthesis of 1-Cyano-2,3-diols. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1041-1044.
- (220) Oxoby, M. Etudes sur la Synthèse Totale des Antibiotiques Naturels de la Famille des Angucyclinones. In *Ecole Doctorale des Sciences Chimiques*; Université Bordeaux 1: Talence, 2002; pp 211.
- (221) Savard, J.; Brassard, P. Reactions of Ketene Acetals -14. The Use of Simple Mixed Vinylketene Acetals in the Annulation of Quinones. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 3455-3464.
- (222) Palm, R.; Ohse, H.; Cherdron, H. Polymers Containing Lactone Groups. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 994-1000.
- (223) Guay, V.; Brassard, P. Reactions of Ketene Acetals 15. Regiospecific Synthesis of Erythrolaccin and "7-Hydroxyerythrolaccin". *Tetrahedron* **1984**, *40*, 5039-5045.
- (224) Kita, Y.; Tohma, H.; Inagaki, M.; Hatanaka, K.; Yakura, T. Total Synthesis of Discorhabdin C: A General Aza Spiro Dienone Formation from O-Silylated Phenol Derivatives Using a Hypervalent Iodine Reagent. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2175-2180.

- (225) McKillop, A.; L., M.; Taylor, J. K. A Simple And Efficient Procedure For The Preparation of *p*-Quinols by Hypervalent iodine of Phenols and Phenol Tripropylsilyl Ethers. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 2047-2048.
- (226) Matsumoto, T.; Sohma, T.; Yamaguchi, H.; Kurata, S.; Suzuki, K. Benzyne-Furan Cycloaddition Approach to the Angucyclines: First Total Synthesis of Antibiotic C104. *Synlett* **1995**, 263-266.
- (227) Krohn, K.; Rieger, H.; Brüggmann, K. Transition Metal Catalyzed Oxidations; 4. Improved Method for Oxidation of 1- and 2-Naphthols to 1,2-Naphthoquinones. *Synthesis* **1990**, 1141-1143.
- (228) Magdziak, D.; Rodriguez, A. A.; Van De Water, R. W.; Pettus, T. R. R. Regioselective Oxidation on Phenols to *o*-Quinones with *o*-iodobenzoic Acide (IBX). *Org. Lett.* **2002**, 4, 285-288.
- (229) Kongkathip, N.; Kongkathip, B.; Siripong, P.; Sangma, C.; Luangkamin, S. et al. Potent Antitumor Activity of Synthetic 1,2-Naphthoquinones and 1,4-Naphthoquinones. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 3179-3191.
- (230) Lattanzi, A.; Scettri, A. VO(acac)₂/TBHP Catalysed Epoxidation of 2-(2-Alkenyl)phenols. Highly Regio- and Diastereoselective Oxidative Cyclisation to 2,3-dihydrobenzofuranols and 3-Chromanols. *Synlett* **2002**, 6, 942-946.
- (231) Molander, G. A.; Wolfe, C. N. Intramolecular Ketone-Nitrile Reductive Coupling Reactions Promoted by Samarium. *J.Org.Chem.* **1998**, 63, 9031-9036.
- (232) Kraus, G. A.; Sy, J. O. A Synthetic Approach to Rocaglamide via Reductive Cyclisation of δ -KetoNitrile. *J.Org.Chem.* **1989**, 54, 77-83.
- (233) Bercich, M. D.; Cambie, R. C.; Rutledge, P. S. Experiments Directed Towards the Synthesis of Anthracyclines. XXXII. Synthesis of Anthraquinone Aldehydes. *Aust. J. Chem.* **1999**, 52, 241-257.
- (234) Akai, S.; Kita, Y. Recent progress in the Synthesis of *p*-Quinones and *p*-Dihydroquinones Through Oxidation of Phenol Derivatives. A Review. *Org. Prep. Proc. Int.* **1998**, 30, 605-629.
- (235) Kato, N.; Sugaya, T.; Mimura, T.; Ikuta, M.; Kato, S. et al. Facile and Efficient Synthesis of 7,10-dihydro-6H-pyrazolo[4,5,1-de]acridin-6-one via hypervalent iodine Oxidation. *Synthesis* **1997**, 625-627.
- (236) Barret, R.; Daudon, M. An Efficient Synthesis of Juglone. *Synth. Comm.* **1990**, 20, 2907-2912.
- (237) Saitz, B. C.; Valderrama, J. A.; Tapia, R.; Farina, F.; Paredes, C. Synthesis of 3,4-dihydro-4-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-5,8-dione. A Potential Key Intermediate for the Preparation of Naphtho[2,3- β]pyranoquinones. *Synth. Comm.* **1992**, 22, 955-960.
- (238) Bergeron, D.; Brassard, P. Naturally Occurring Naphthazarins; Synthesis of (\pm)-Ventiloquinones C, D, E and G. *Heterocycles* **1992**, 34, 1835-1845.
- (239) Pelter, A.; Elgendy, S. M. A. Phenolic Oxidations with Phenyliodonium Diacetate. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 1891-1896.
- (240) Thomson, R. H. *Naturally Occurring Quinones IV, Recent Advances*; 4th ed.; Chapman and Hall: London, 1997.
- (241) Huang, S.-T.; Kuo, H.-S.; Hsiao, C.-L.; Lin, Y.-L. Efficient Synthesis of 'Redox-Switched' Naphthoquinone Thiol-Crown Ethers and Their Biological Activity Evaluation. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 1947-1952.
- (242) You, Y.-J.; Kim, Y.; Song, G.-Y.; Ahn, B.-Z. (*E*)-6-(1-alkyloxyiminoalkyl)-5,8-dimethoxy-1,4-naphthoquinones: Synthesis, Cytotoxic Activity and Antitumor Activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett* **2000**, 10, 2301-2303.

- (243) Tandon, V. K.; Chhor, R. B.; Singh, R. V.; Rai, S.; Yadav, D. B. Design, Synthesis and Evaluation of Novel 1,4-naphthoquinone Derivatives as Antifungal and Anticancer Agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett* **2004**, *14*, 1079-1083.
- (244) Song, G.-Y.; Kim, Y.; You, Y.-J.; Cho, H.; Kim, S.-H. et al. Naphthazarin Derivatives (VI): Synthesis, Inhibitory Effect on DNA Topoisomerase-I and Antiproliferative Activity of 2- or 6-(1-Oxyiminoalkyl)-5,8-dimethoxy-1,4-naphthoquinones. *Arc. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2000**, *333*, 87-92.
- (245) Song, G.-Y.; Kim, Y.; Zheng, X.-G.; You, Y.-J.; Cho, H. et al. Naphthazarin Derivatives (IV): Synthesis, Inhibition of DNA Topoisomerase I and cytotoxicity of 2- or 6-acyl-5,8-dimethoxy-1,4-naphthoquinones. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 291-298.
- (246) Inbaraj, J. J.; Chignell, C. F. Cytotoxic Action of Juglone and Plumbagin: A Mechanistic Study Using HaCaT Keratinocytes. *Chem. Res. Toxicol.* **2004**, *17*, 55-62.
- (247) Huang, L.-J.; Chang, F.-C.; Lee, K.-H.; Wang, J.-P.; Teng, C.-M. et al. Synthesis and Antiplatelet, Antiinflammatory, and Antiallergic Activities of Substituted 3-chloro-5,8-dimethoxy-1,4-naphthoquinone and Related Compounds. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 2261-2269.
- (248) Srivastava, I. K.; Rottenberg, H.; Vaidya, A. B. Atovaquone, a Broad Spectrum Antiparasitic Drug, Collapses Mitochondrial Membrane Potential in a Malarial Parasite. *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 3961-3966.
- (249) Couladouros, E. A.; Strongilos, A. T. Synthesis of Hydroxylated Naphthoquinone Derivatives. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3341-3350.
- (250) Papageorgiou, V. P.; Couladouros, E. A.; Nicolaou, K. C. Review; The Chemistry and Biology of Alkannin, Shikonin, and Related Naphthazarin Natural Products. *Angew. Chem. Int. Ed* **1999**, *38*, 270-300.
- (251) Nicolaou, K. C.; Gray, D. L. F. Total Synthesis of Hypocarpone and Analogues Thereof. A Facile Dimerization of Naphthazarins to Pentacyclic Systems. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 607-612.
- (252) Berg, A.; Gorls, H.; Dorfelt, H.; Walther, G.; Schlegel, B. et al. Aureoquinone, a New Protease Inhibitor from *Aureobasidium sp.* *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 1293-1295.
- (253) Chai, C. L. L.; Elix, J. A.; Moore, F. K. E. An Expedient and Efficient Synthetic Route to Some Naturally Occurring Polyfunctional Naphthazarins. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8915-8917.
- (254) Tamura, Y.; Yakura, T.; Tohma, H.; Ki-kuchi, K.; Kita, Y. Hypervalent Iodine Oxidation of p-Alkoxy- and Related Phenols: A Facile and Efficient Synthesis of p-Quinones. *Synthesis* **1989**, 126-127.
- (255) Bodajla, M.; Jones, G. R.; Ramsden, C. A. A Stereoselective Intramolecular Retro-Ene Reaction Catalysed by Aluminium Chloride. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2573-2576.
- (256) Chang, C.-Y.; Yang, T.-K. Synthesis of Optically Active α -aminobenzolactam via an Oxidative-Cyclisation Reaction. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2081-2085.
- (257) Morris, M. R.; Waring, A. J. Stereospecific Photoisomerisations of 6-Acetoxy-2,3,4,5,6-pentamethylcyclohexa-2,4-dienone. *J. Chem. Soc. (C)* **1971**, 3269-3274.
- (258) Fujimoto, K.; Maekawa, H.; Tokuda, Y.; Matsubara, Y.; Mizuno, T. et al. Selective Monohydroxylation of Benzene by Anodic Oxydation. *Synlett* **1995**, 661-662.
- (259) Fujimoto, K.; Tokuda, Y.; Maekawa, H.; Matsubara, Y.; Mizuno, T. et al. Selective and One-Pot Formation of Phenols by Anodic Oxydation. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3889-3896.
- (260) Silva Jr, L. F.; Lopes, N. P. A Study on the Species Present in Solutions of Hypervalent Iodine (III) Reagents by Electrospray Ionization Mass Spectrometry. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6023-6027.

- (261) Ozanne-Beaudenon, A.; Quideau, S. Regioselective Hypervalent Iodine(III)-Mediated Dearomatizing Phenylation of Arenols via Direct Ligand Coupling. *Angew. Chem. Int. Ed* **2005**, *In Press*.
- (262) Lien, J.-C.; Huang, L.-J.; Teng, C.-M.; Wang, J.-P.; Kuo, S.-C. Synthesis of 2-Alkoxy 1,4-naphthoquinone Derivatives as Antiplatelet Antiinflammatory, and Antiallergic Agents. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 672-674.

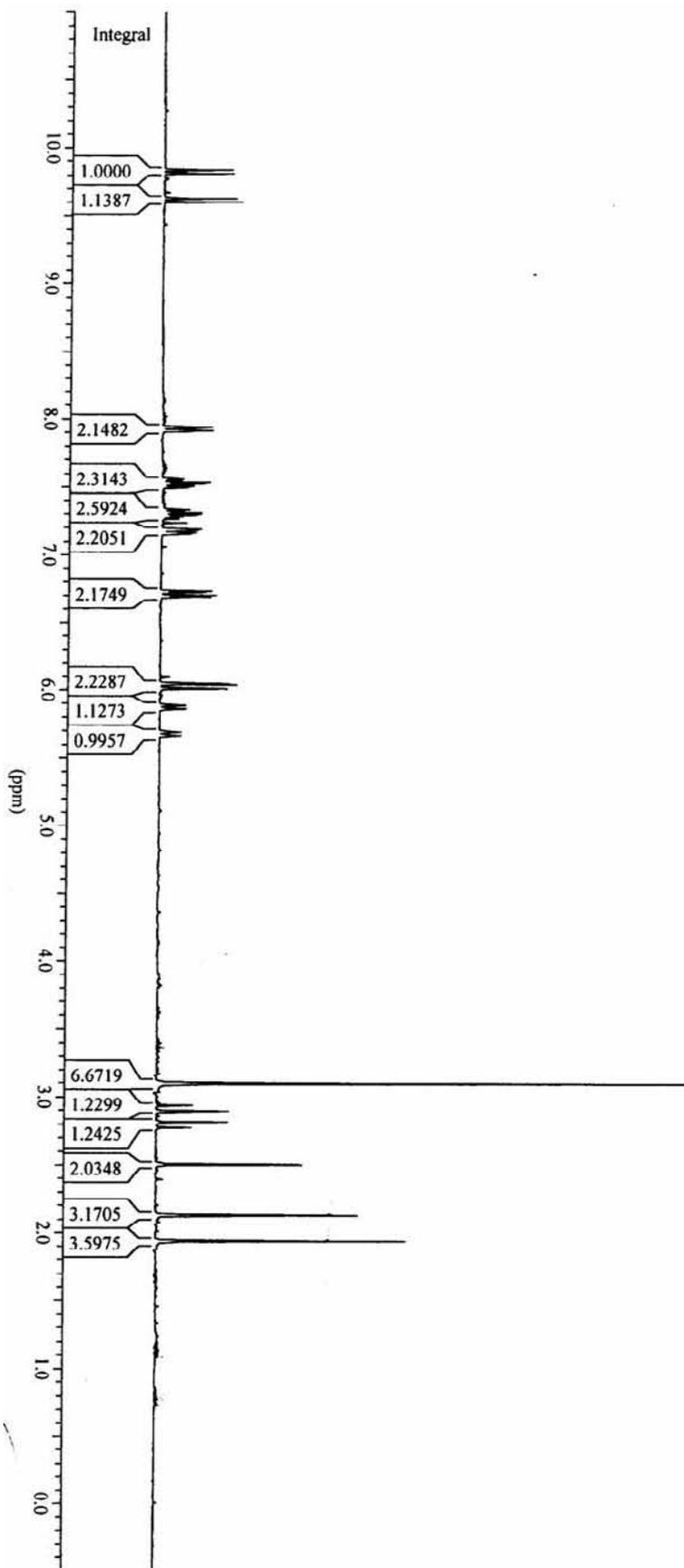
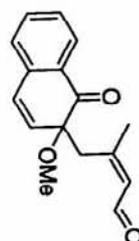
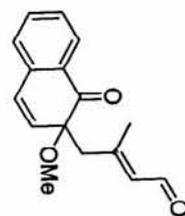
ANNEXES

Spectres RMN ^1H et RMN ^{13}C de **345**

Spectres RMN ^1H et RMN ^{13}C et NOESY de (*E*)-**345**

Spectres RMN ^1H et RMN ^{13}C de **372**

Spectres RMN ^1H et RMN ^{13}C et NOESY de (*E*)-**376**



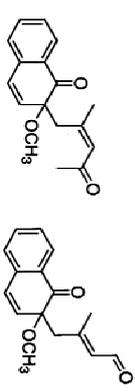
Peak List

Date: 10.11.2002

Time: 16:

File Name : B:\SEPT\2409024\001001.1R
 Peak Results saved in file :
 Nucleus : off
 SF : 300.130013 MHz
 OFFSET : 19.7385 ppm
 SW_p : 6172.84 Hz
 SI : 16384

Peak Picking Parameter
 Peak constant PC = 1.00
 Noise = 103
 Sens. level = 414



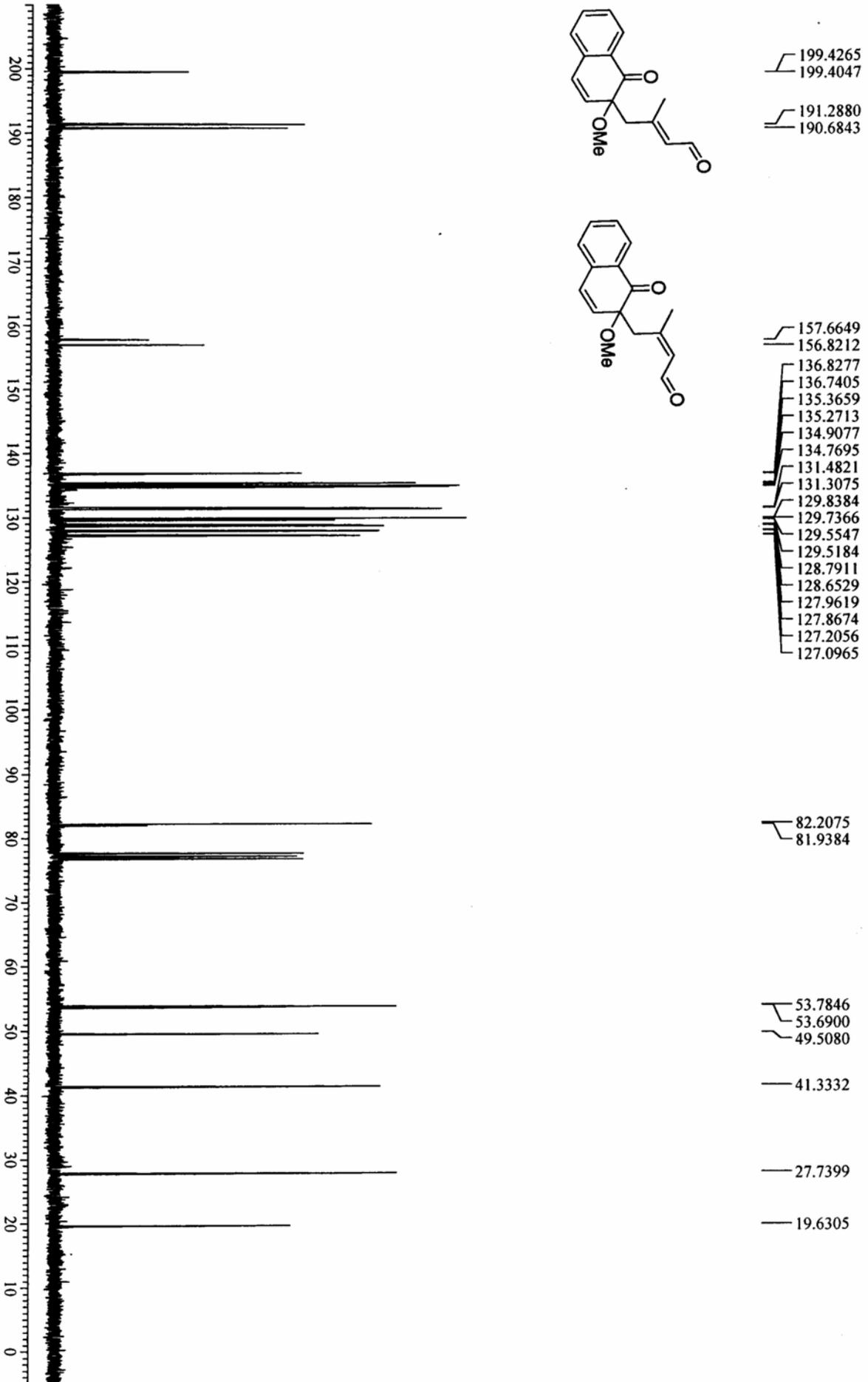
Peak Picking region

Start(ppm/Hz)	End(ppm/Hz)	MI (%)	MAXI (%)
10.68/ 3203.9	9.32/ 2798.1	3.44	30.81
8.21/ 2463.2	7.81/ 2342.6	8.09	14.80
7.63/ 2291.4	7.49/ 2246.6	6.71	13.08
7.42/ 2225.8	7.13/ 2138.4	6.71	11.19
7.21/ 2164.1	7.15/ 2145.2	4.99	10.67
6.81/ 2044.2	6.64/ 1993.0	6.88	15.32
6.33/ 1899.9	5.89/ 1767.7	11.01	25.47
5.92/ 1776.4	5.51/ 1654.3	2.06	10.15
3.99/ 1198.4	2.88/ 863.5	65.06	144.58

Peak Picking results

Peak Nr.	Data Point	Frequency	PPM	Intensity	%Int.
1	7885	2953.37	9.8403	30331	13.0
2	7906	2945.46	9.8139	30859	13.2
3	8054	2889.70	9.6282	32190	13.8
4	8075	2881.79	9.6018	34574	14.8
5	9401	2382.20	7.9372	21864	9.3
6	9421	2374.67	7.9121	22419	9.6
7	9724	2260.51	7.5318	21388	9.1
8	9728	2259.00	7.5267	18960	8.1
9	9733	2257.12	7.5205	18734	8.0
10	9737	2255.61	7.5154	18154	7.8
11	9904	2192.69	7.3058	17832	7.6
12	9907	2191.56	7.3020	17785	7.6
13	9999	2156.90	7.1866	17685	7.6
14	10019	2154.26	7.1778	15868	6.8
15	10019	2149.36	7.1614	15527	6.6
16	10026	2146.73	7.1527	13895	5.9
17	10362	2020.14	6.7309	22744	9.7
18	10370	2017.12	6.7208	19942	8.5
19	10388	2010.34	6.6982	24540	10.5
20	10396	2007.33	6.6882	22130	9.5
21	10908	1814.42	6.0455	30675	13.1
22	10914	1812.16	6.0379	34162	14.6
23	10935	1804.25	6.0116	28158	12.0
24	10940	1802.37	6.0053	30101	12.9
25	11034	1766.95	5.8873	11458	4.9
26	11037	1765.82	5.8835	11192	4.8

27	11055	1759.04	5.8609	11749	5.0
28	11059	1757.53	5.8559	10937	4.7
29	11190	1708.18	5.6915	9333	4.0
30	11192	1707.42	5.6889	9141	3.9
31	11194	1706.67	5.6864	9466	4.0
32	11215	1698.76	5.6601	9486	4.1
33	13255	930.17	3.0992	233852	100.0
34	13258	929.04	3.0955	203625	87.1
35	13385	881.19	2.93607	16195	6.9
36	13420	868.00	2.8921	32436	13.9
37	13481	845.02	2.8155	31813	13.6
38	13516	831.83	2.7716	15713	6.7
39	13730	751.21	2.5029	64673	27.7
40	14026	639.69	2.1314	89393	38.2
41	14030	638.18	2.1263	87032	37.2
42	14178	582.42	1.9406	110218	47.1
43	14182	580.91	1.9355	103704	44.3



199.4265
199.4047

191.2880
190.6843

157.6649
156.8212
136.8277
136.7405
135.3659
135.2713
134.9077
134.7695
131.4821
131.3075
129.8384
129.7366
129.5547
129.5184
128.7911
128.6529
127.9619
127.8674
127.2056
127.0965

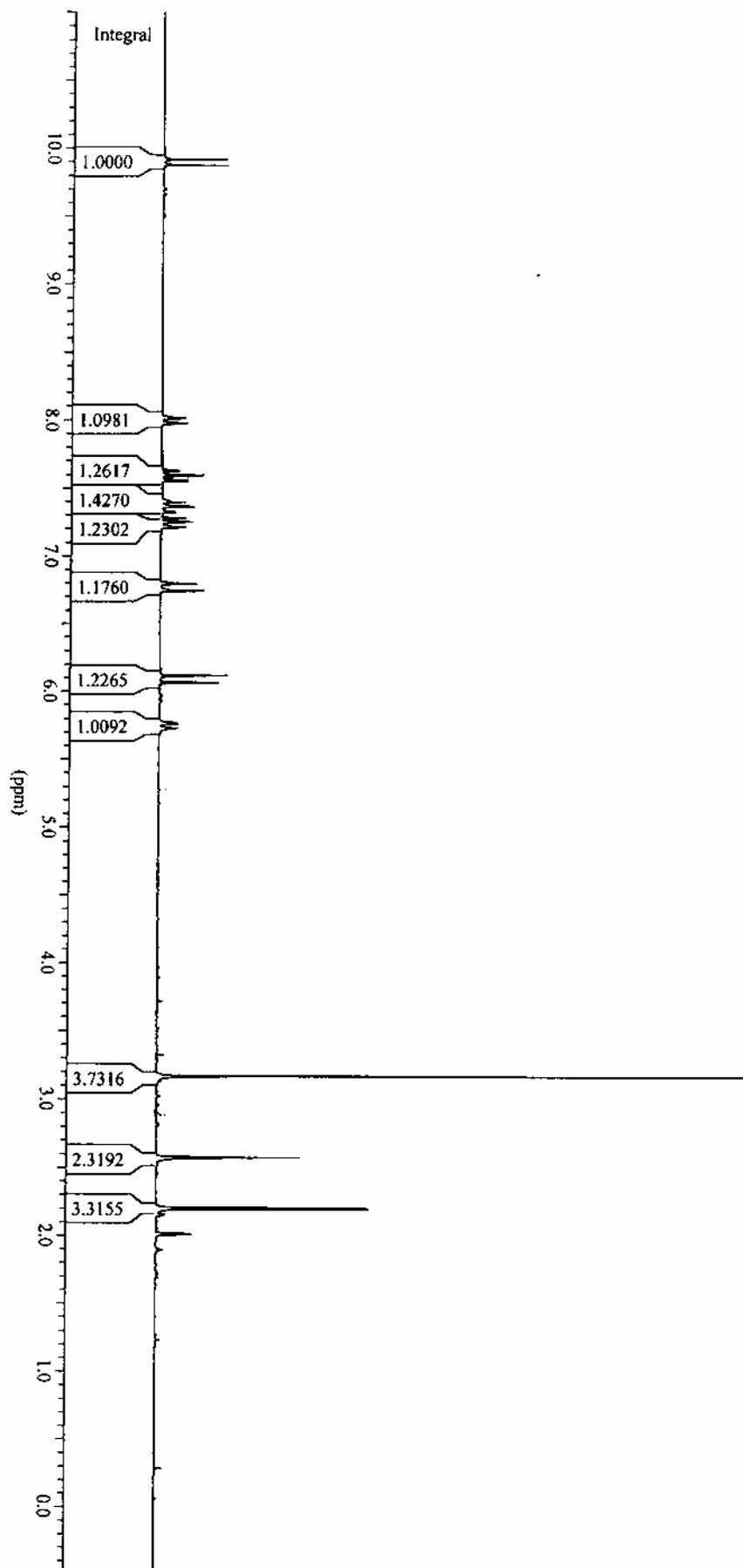
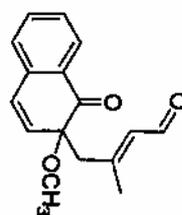
82.2075
81.9384

53.7846
53.6900
49.5080

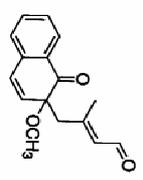
41.3332

27.7399

19.6305



File Name : C:\WINID\SPC\ASP3000\FE18\112001.1R
 Peak Results saved in File :
 nucleus : 1H
 FFSRT : 200.132338 MHz
 I_p : 15.6278 ppm
 : 4032.26 Hz
 : 16384



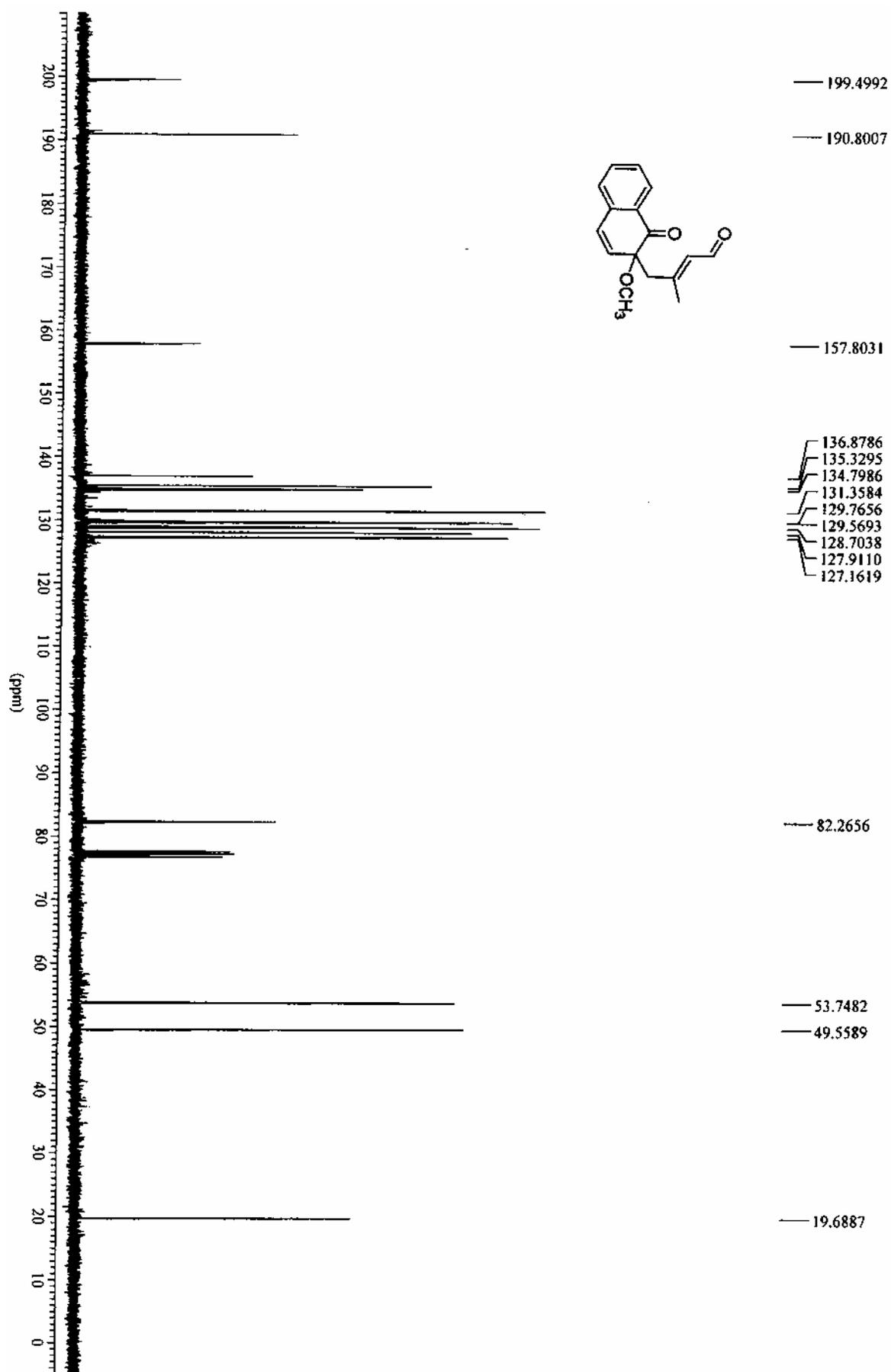
Peak Picking Parameter
 Peak constant PC = 1.00
 Rise = 1
 Ins. level = 5

Peak Picking region

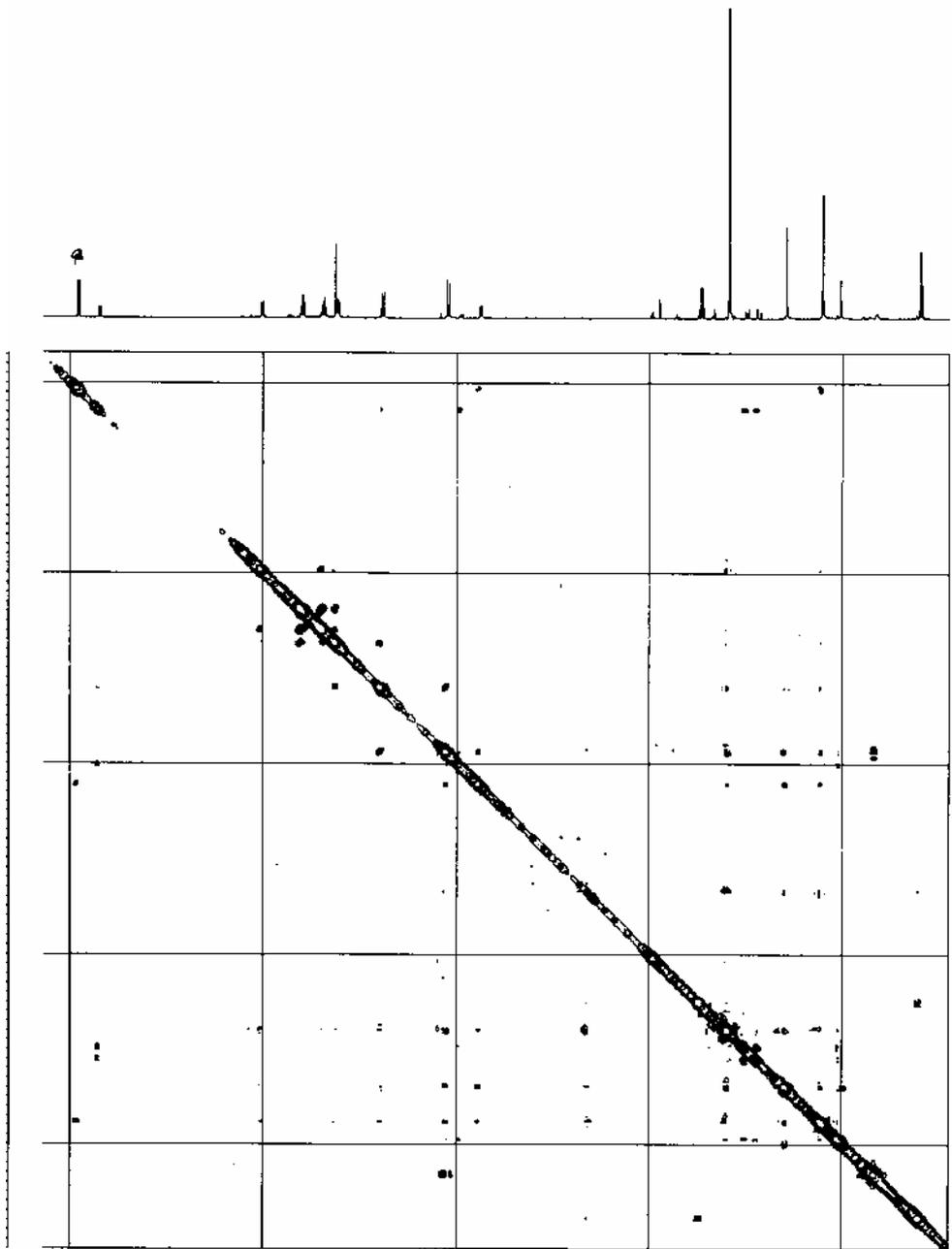
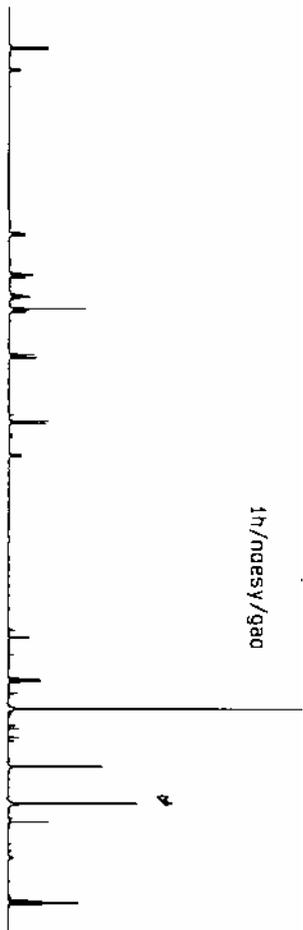
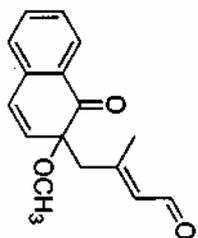
Start (ppm/Hz)	End (ppm/Hz)	MI (%)	MAXI (%)
9.91/ 1983.5	9.86/ 1972.4	14.09	14.94
10.02/ 2004.9	9.61/ 1922.9	5.94	13.57
8.16/ 1632.3	7.93/ 1586.2	3.54	8.69
7.72/ 1545.6	7.51/ 1502.1	6.28	9.71
7.47/ 1495.2	7.34/ 1469.3	3.11	7.40
7.29/ 1458.3	7.17/ 1434.6	4.83	6.88
7.22/ 1445.7	7.17/ 1434.6	3.63	5.34
6.97/ 1394.3	6.62/ 1325.6	6.11	9.11
3.28/ 656.4	2.89/ 578.9	71.76	121.14

Peak Picking results

Peak Nr.	Data Point	Frequency	PPM	Intensity	%Int.
1	4645	1984.44	9.9156	2055	10.8
2	4677	1976.56	9.8763	2067	10.8
3	6191	1603.96	8.0145	770	4.0
4	6194	1603.22	8.0108	715	3.8
5	6197	1602.48	8.0071	700	3.7
6	6222	1596.33	7.9764	843	4.4
7	6225	1595.59	7.9727	782	4.1
8	6228	1594.85	7.9690	787	4.1
9	6536	1519.05	7.5902	1369	7.2
10	6542	1517.57	7.5828	1296	6.8
11	6692	1480.65	7.3984	705	3.7
12	6697	1479.42	7.3922	781	4.1
13	6723	1473.02	7.3603	1007	5.3
14	6728	1471.79	7.3541	1080	5.7
15	6814	1450.63	7.2483	1014	5.3
16	6845	1443.00	7.2102	788	4.1
17	7185	1359.32	6.7921	1176	6.2
18	7226	1349.23	6.7417	1396	7.3
19	7737	1223.47	6.1133	2206	11.6
20	7778	1213.38	6.0629	1901	10.0
21	8025	1152.59	5.7591	611	3.2
22	8052	1145.95	5.7259	600	3.2
23	10137	632.81	3.1619	19062	100.0
24	10619	514.18	2.5692	4648	24.4
25	10622	513.44	2.5655	4636	24.3
26	10920	440.10	2.1991	6743	35.4



1h/ndesy/gao



Current Data Parameters
 NAME ga.1h
 EXPGNO 2
 PRONG 1

F2 - Acquisition Parameters
 DATE_ 20020418
 TIME 16.33
 INSTRUM spect
 PROBR0 5 mm Multinuc1
 PULPROG zgpg30
 TD 2048
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 16
 SWH 4789.272 Hz
 FIDRES 2.336112 Hz
 AQ 0.2136612 sec
 RG 80
 DW 504.400 usec
 DE 6.50 usec
 TE 300.0 K
 D0 0.00000000 sec
 D1 2.00000000 sec
 DB 0.00000001 sec
 UNO 0.00010040 sec

***** CHANNEL f1 *****
 NUC1 1H
 P1 7.00 usec
 PL1 2.00 dB
 SFO1 400.1318634 MHz

F1 - Acquisition Parameters
 NO 2
 TD 256
 SFO1 400.13 MHz
 FIDRES 18.706094 Hz
 SW 41.989 ppm
 FWHM 0.419 ppm
 UNDE underlined

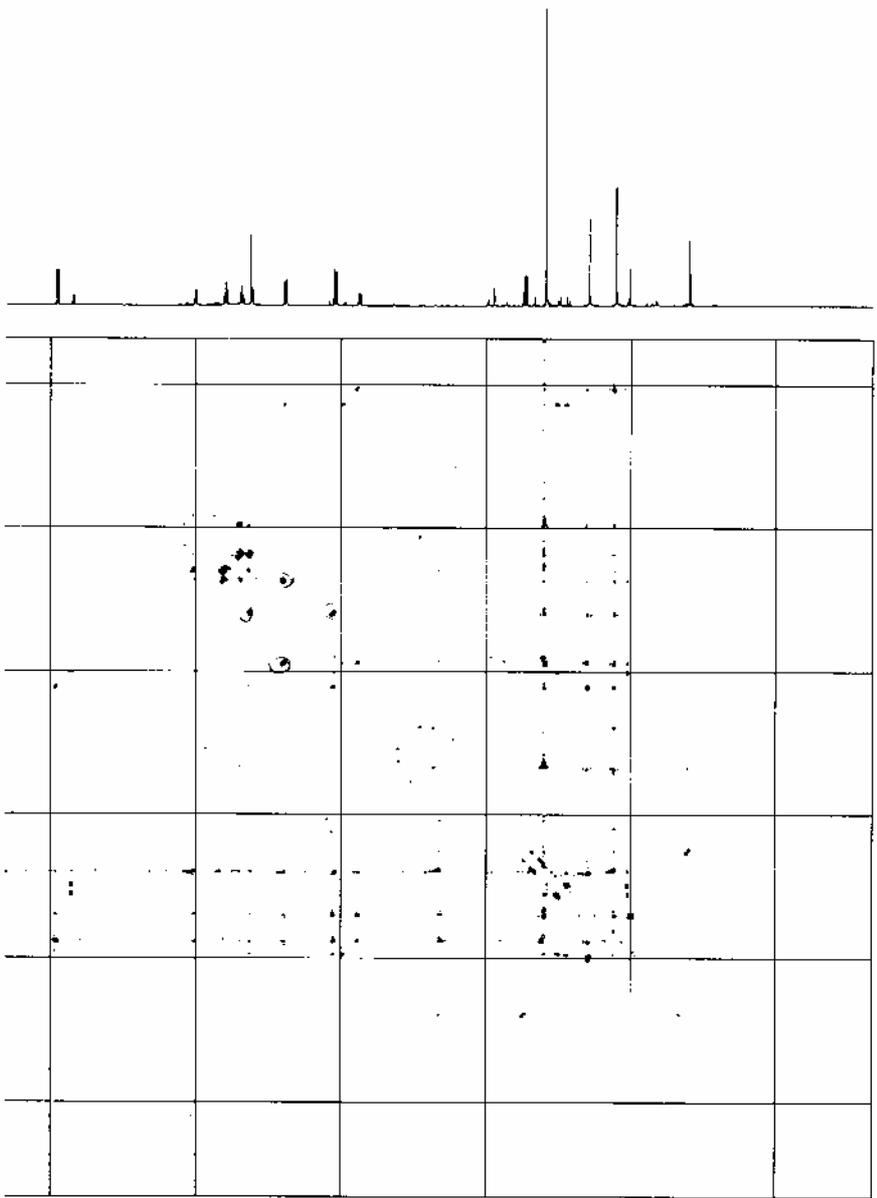
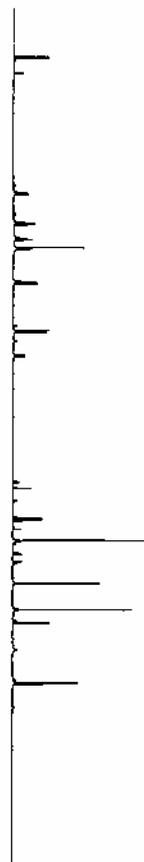
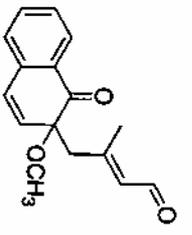
F2 - Processing Parameters
 SI 1024
 SF 400.1295987 MHz
 MCN 05LINE
 SSB 2
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 0.50

F1 - Processing Parameters
 SI 1024
 MC2 1951
 SF 400.1291904 MHz
 NDM 05LINE
 SSB 2
 LB 0.00 Hz
 GB 0

2D NMR plot parameters
 CK2 13.00 cm
 CK1 13.00 cm
 FPLD 10.318 ppm
 FALD 4128.34 Hz
 FPHI 0.895 ppm
 FPHI 356.66 Hz
 FPLD 10.275 ppm
 FALD 4111.28 Hz
 FPHI 0.500 ppm
 FPHI 360.29 Hz

SI 1024
 MC2 1951
 SF 400.1291904 MHz
 NDM 05LINE
 SSB 2
 LB 0.00 Hz
 GB 0

1h/ndesy/gao



Current Data Parameters
 NAME 300.1h
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 DATE_ 20030418
 TIME 18:33
 INSTRUM spect
 PULPROG 5 mm hqnutzmc1
 PALPROG noneyld
 TD 2048
 SFO1 400.1362614 MHz
 SOLVENT cdcl3
 NS 16
 DS 16
 SFO2 4789.272 Hz
 SFO3 2.138512 Hz
 AQ 0.2138512 sec
 RG 80
 DW 104.400 uMHC
 DE 6.50 uSEC
 TE 300.0 K
 D0 9.00000000 sec
 D1 2.00000000 sec
 D8 0.00000001 sec
 LNO 0.0010440 sec

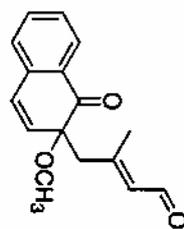
***** CHANNEL f1 *****
 NUC1 1H
 P1 7.00 uSEC
 PL 2.00 dB
 SFO1 400.1362614 MHz

F1 - Acquisition Parameters
 NUC 2
 TD 256
 SFO1 400.13 MHz
 FIDRES 18.7090964 Hz
 SN 11.969 ppm
 FREQZC undefined

F2 - Processing Parameters
 SI 1024
 SF 400.1299187 MHz
 KHZ 400.1299187 MHz
 NUD 051K
 SSB 2
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 0.50

F1 - Processing Parameters
 SI 1024
 KHZ 400.1299187 MHz
 NUD 051K
 SSB 2
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 DB 0

2D NMR Plot Parameters
 CX2 13.00 CM
 CX1 13.00 CM
 F20.0 10.845 PPM
 F21.0 4299.30 Hz
 F2P0.1 -1.325 PPM
 F2P1.1 -529.97 Hz
 F2P1.0 10.837 PPM
 F11.0 4266.24 Hz
 F1P0.1 -1.332 PPM
 F1P1.1 -533.03 Hz
 F1P1.0 0.92071 PPM/CM



Current Data Parameters
 NAME 930.1h
 EXNO 2
 SMOCKO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20020419
 Time 18.33
 INSTRM spect
 PROBO 5 mm MLI/Incl
 PULPROG neesyftd
 TD 2048
 SOLVENT cdc13
 NS 16
 DS 15
 SM 4789.272 Hz
 FIDRES 2.338512 Hz
 AQ 0.2138812 sec
 RG 80
 ON 104.400 usec
 OE 8.50 usec
 TE 300.0 K
 D0 0.00000000 sec
 D1 2.00000000 sec
 D8 0.90000001 sec
 INJ 0.00010440 sec

***** CHANNEL f1 *****

NUC1 1H
 P1 7.00 usec
 PL1 2.00 dB
 SF01 400.1318334 MHz

F1 - Acquisition Parameters

NO 2
 LO 256
 SF01 400.13 MHz
 FIDRES 18.708064 Hz
 SW 11.969 ppm
 FWHMDE undefrned

F2 - Processing Parameters

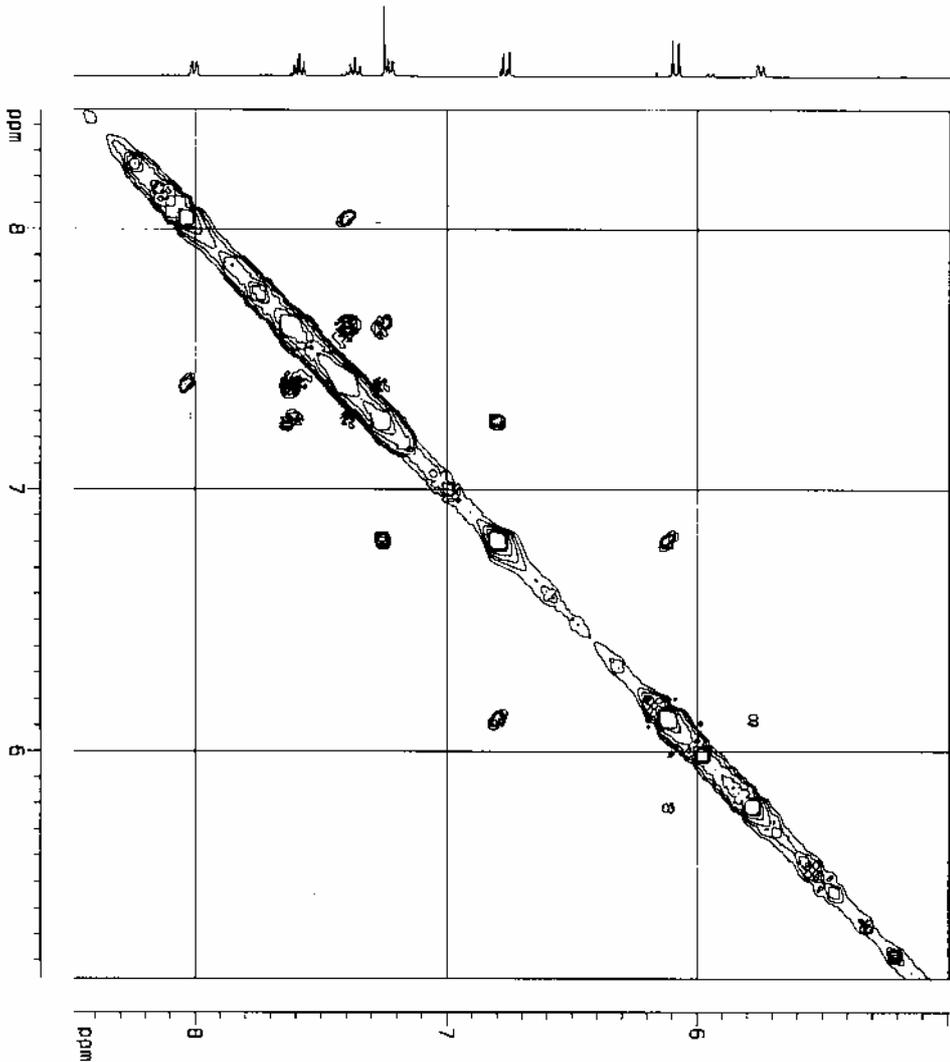
SF 400.1299987 MHz
 WDW HANN
 SSB 2
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 0.50

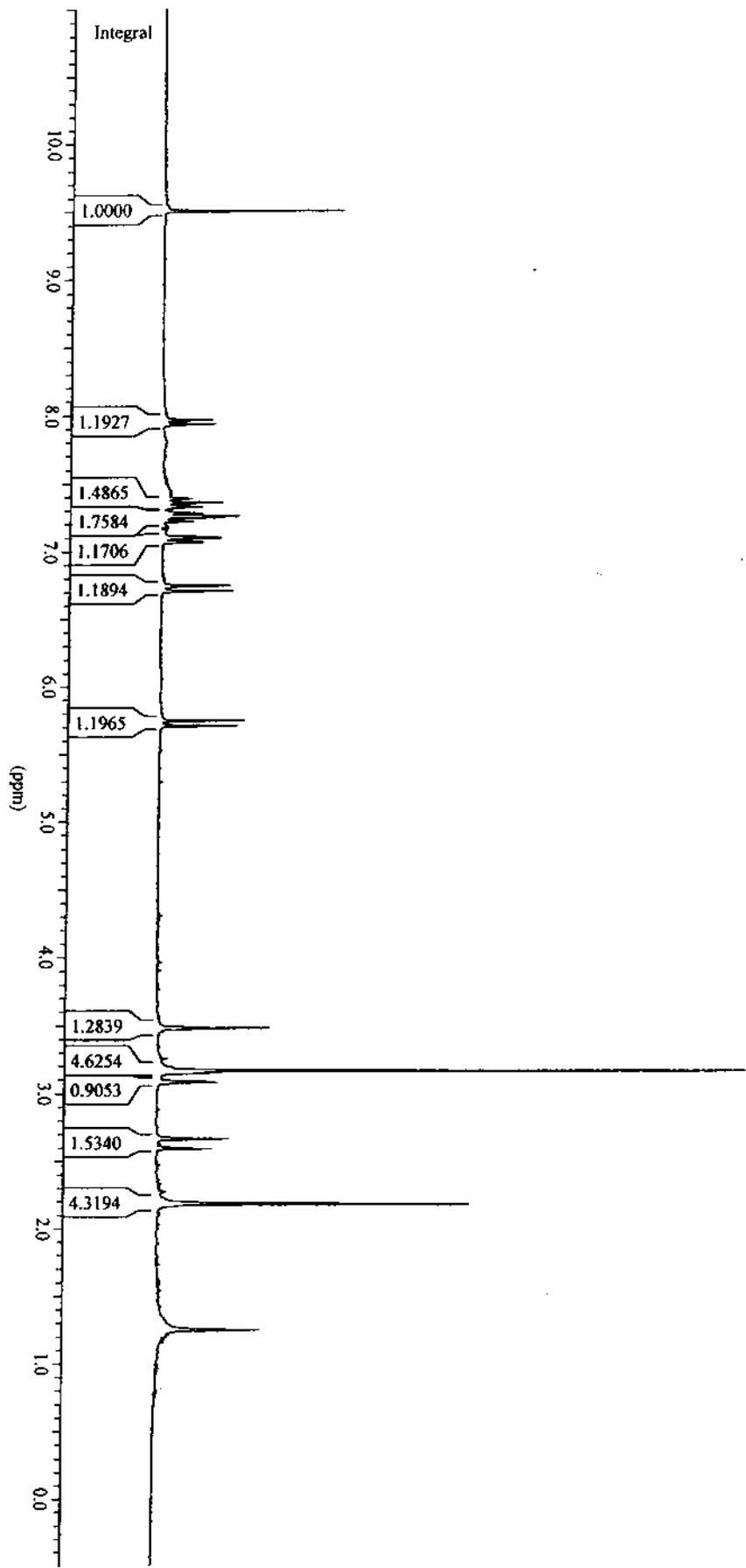
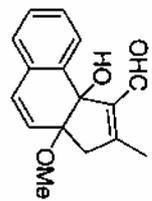
F1 - Processing Parameters

SF 400.1299987 MHz
 WDW HANN
 SSB 2
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 0.50

(2) NMR plot parameters

CH2 13.00 cm
 CH1 13.00 cm
 F20.0 8.485 ppm
 F2.0 3384.70 Hz
 F20H1 5.128 ppm
 F2H1 20911.74 Hz
 F19.0 8.486 ppm
 F1.0 3395.67 Hz
 F19H1 4.982 ppm
 F1H1 19971.24 Hz
 EXPNO 0.28025 ppm/cm
 F2HZ0 102.53479 Hz/cm
 F2HZ0M 0.28084 ppm/cm
 F1HZ0 107.57159 Hz/cm





Peak List

Date: 10.11.2002 Time: 12:1.

File Name : B:\SEPT\SE06\148.1R
Peak Results saved in File :
Nucleus : 1H
SF : 250.132761 MHz
OFFSET : 15.7781 ppm
SW_p : 5000.00 Hz
SI : 16384

Peak Picking Parameter

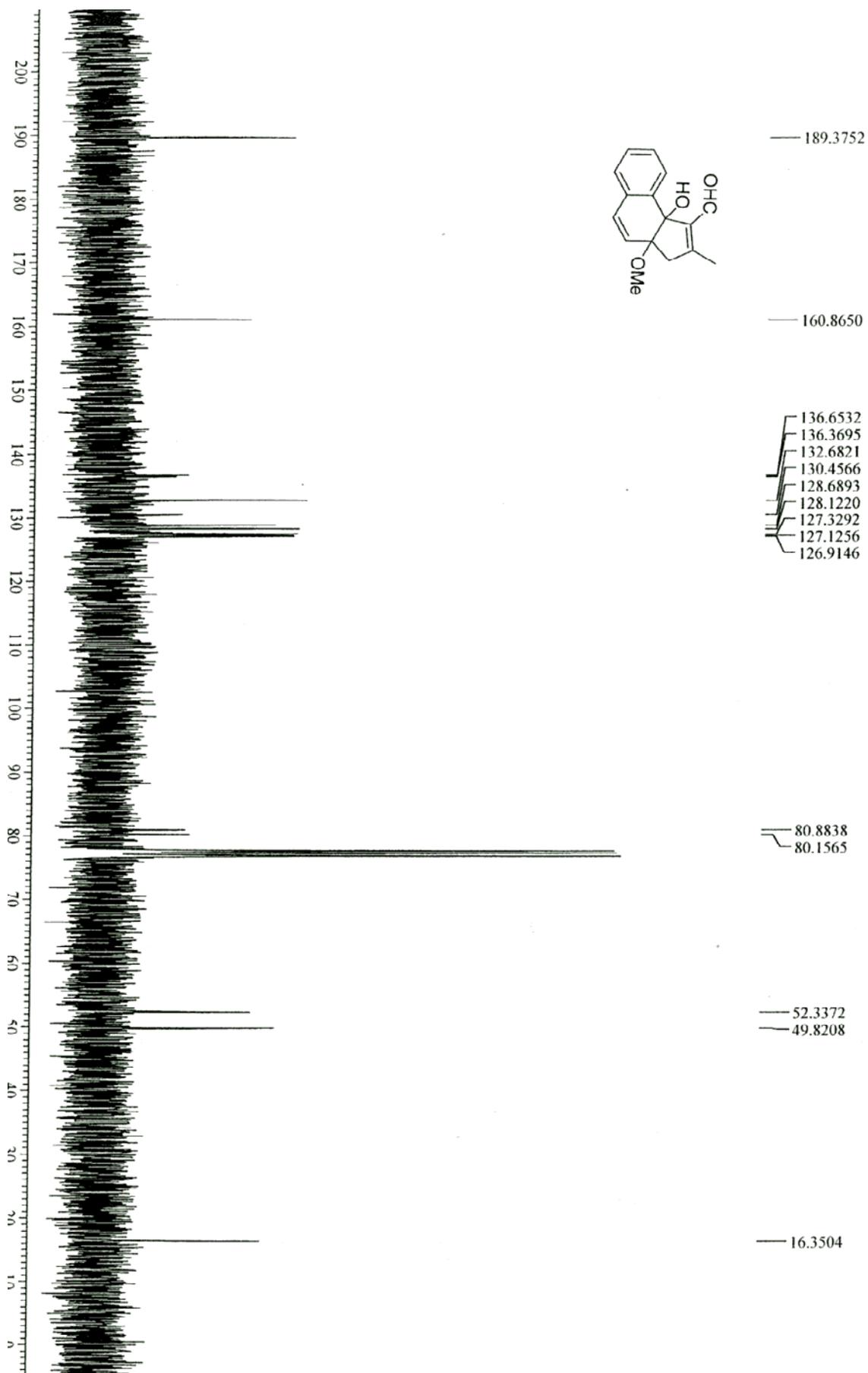
Peak constant PC = 1.00
Noise = 3
Sens. level = 12

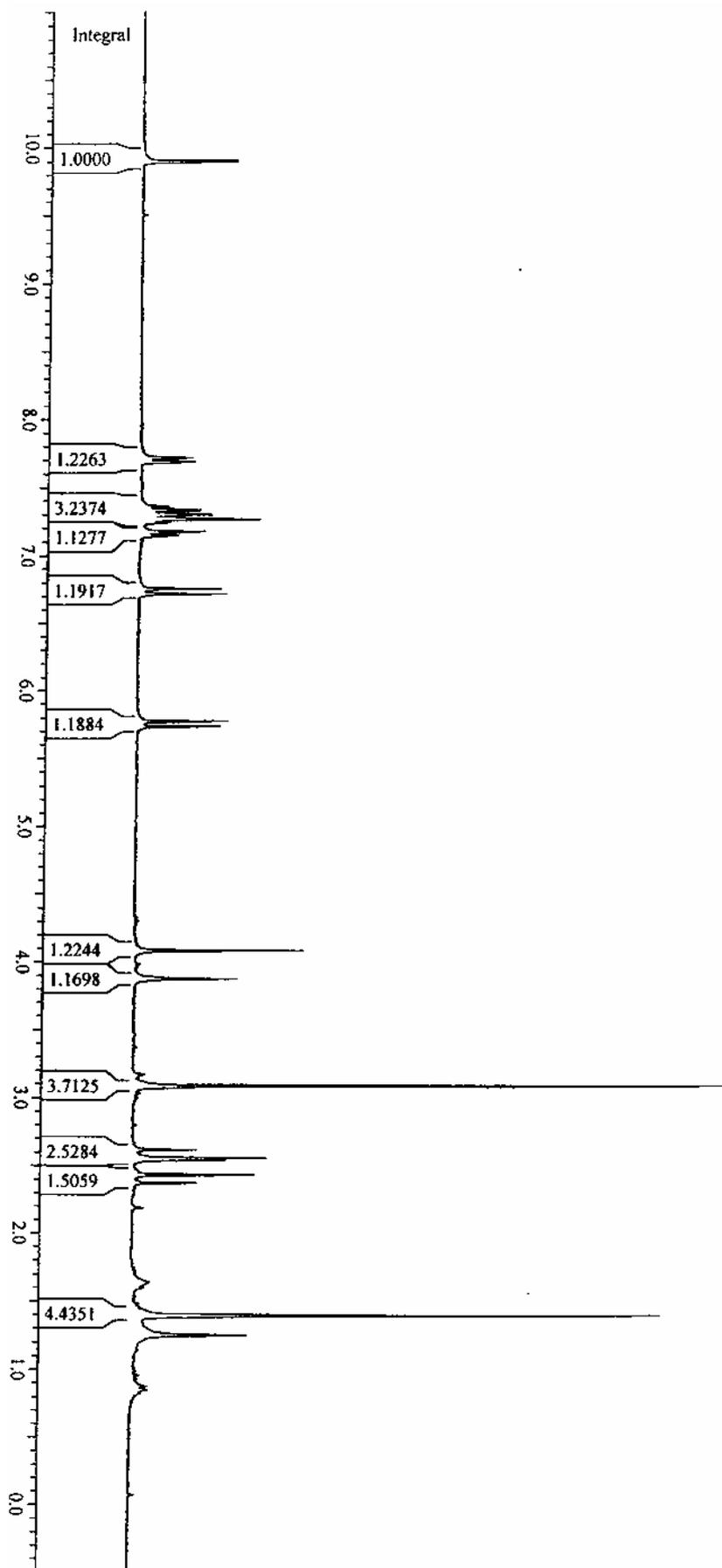
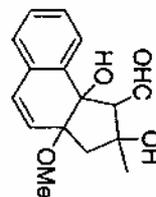
Peak Picking region

Start (ppm/Hz)	End (ppm/Hz)	MI (%)	MAXI (%)
11.57/ 2894.4	8.48/ 2120.4	18.60	50.44
8.32/ 2081.4	7.88/ 1970.0	6.38	14.98
7.79/ 1947.7	6.47/ 1619.3	8.27	17.05
6.12/ 1530.2	5.36/ 1340.7	9.13	18.94
7.16/ 1791.8	6.87/ 1719.4	5.52	13.26
3.98/ 995.6	3.38/ 845.4	8.62	25.31
3.91/ 978.8	2.13/ 533.5	70.58	109.13
3.20/ 801.5	2.99/ 748.7	4.31	13.78
2.25/ 562.2	2.07/ 518.9	42.35	65.41

Peak Picking results

Peak Nr.	Data Point	Frequency	PPM	Intensity	%Int.
1	5140	2378.01	9.5070	2763	30.0
2	6404	1992.26	7.9648	749	8.1
3	6429	1984.63	7.9343	799	8.7
4	6901	1840.59	7.3585	923	10.0
5	6979	1816.79	7.2633	1185	12.9
6	6984	1815.26	7.2572	1148	12.5
7	6989	1813.74	7.2511	955	10.4
8	7112	1776.20	7.1010	907	9.8
9	7136	1768.88	7.0717	634	6.9
10	7400	1688.31	6.7497	1050	11.4
11	7432	1678.54	6.7106	1098	11.9
12	8219	1438.37	5.7504	1306	14.2
13	8251	1428.60	5.7114	1182	12.8
14	10079	870.74	3.4811	1749	19.0
15	10333	793.23	3.1712	9221	100.0
16	10343	790.18	3.1590	953	10.3
17	10347	788.96	3.1541	892	9.7
18	10400	772.78	3.0895	773	8.4
19	10405	771.26	3.0834	941	10.2
20	10746	667.19	2.6673	1127	12.2
21	10803	649.80	2.5978	875	9.5
22	11138	547.56	2.1891	4903	53.2





Peak List

Date: 10.11.2002

Time: 12:00

27 10984 593.74 2.3737 525 10.8
28 11788 348.37 1.3928 4346 89.7

File Name : B:\MAY\MA03\121.1R
Peak Results saved in File :
Nucleus : 1H
SF : 250.132854 MHz
OFFSET : 15.7748 ppm
SW_p : 5000.00 Hz
SI : 16384

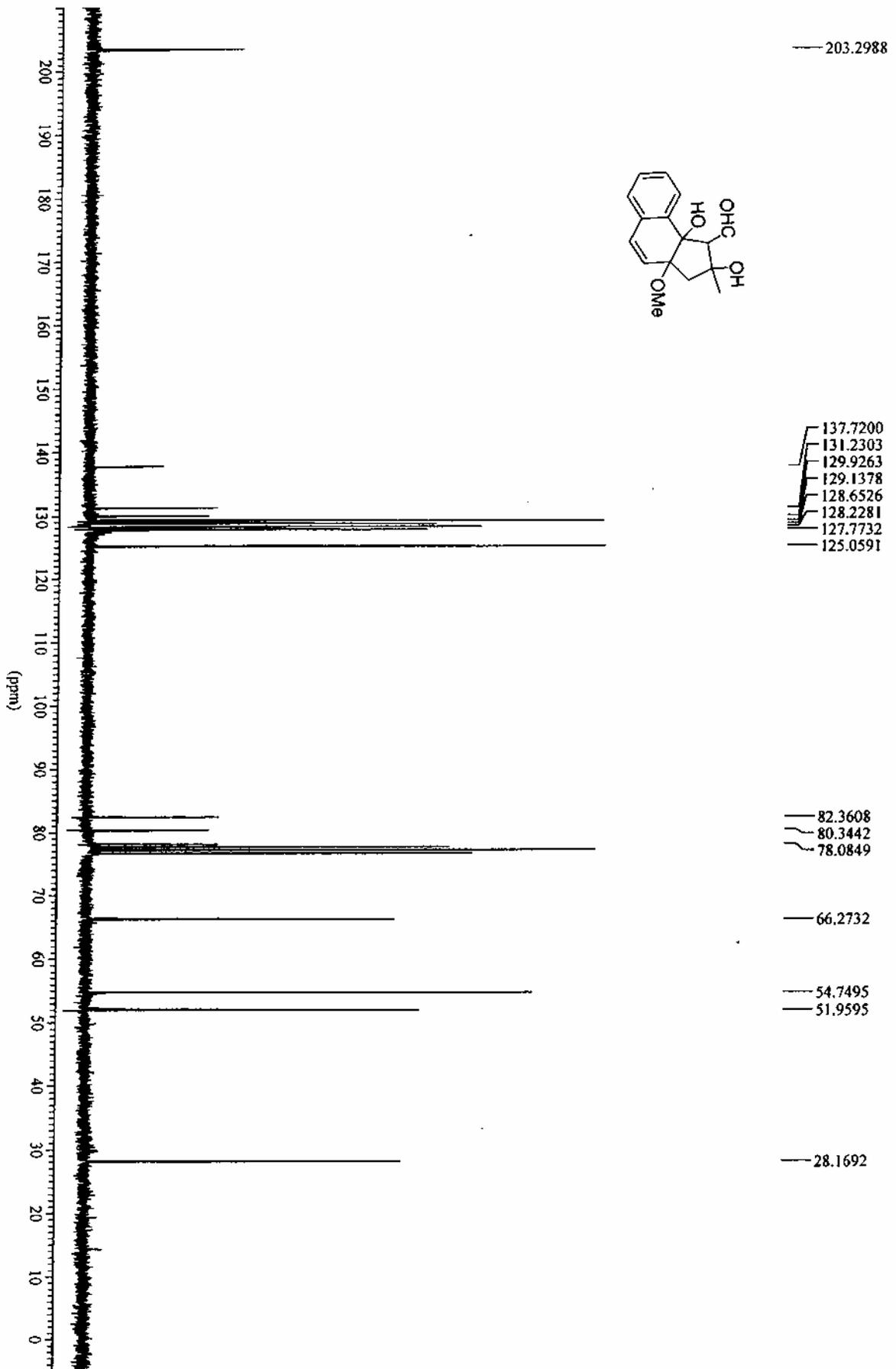
Peak Picking Parameter
Peak constant PC = 1.00
Noise = 2
Sens. Level = 10

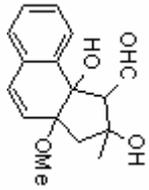
Peak Picking region

Start (ppm/Hz)	End (ppm/Hz)	MI (%)	MAXI (%)
9.94/ 2485.5	9.87/ 2469.7	14.82	18.00
8.04/ 2011.0	7.58/ 1896.8	7.88	16.49
7.51/ 1877.3	7.29/ 1824.5	10.12	15.12
7.37/ 1844.0	7.23/ 1807.7	13.05	28.20
7.47/ 1869.1	7.32/ 1830.0	8.06	13.05
7.21/ 1802.2	7.08/ 1771.4	5.30	12.88
6.83/ 1707.6	6.70/ 1676.8	6.68	25.10
6.10/ 1526.7	5.46/ 1364.9	6.85	22.00
5.12/ 1281.6	1.14/ 284.9	49.85	150.42

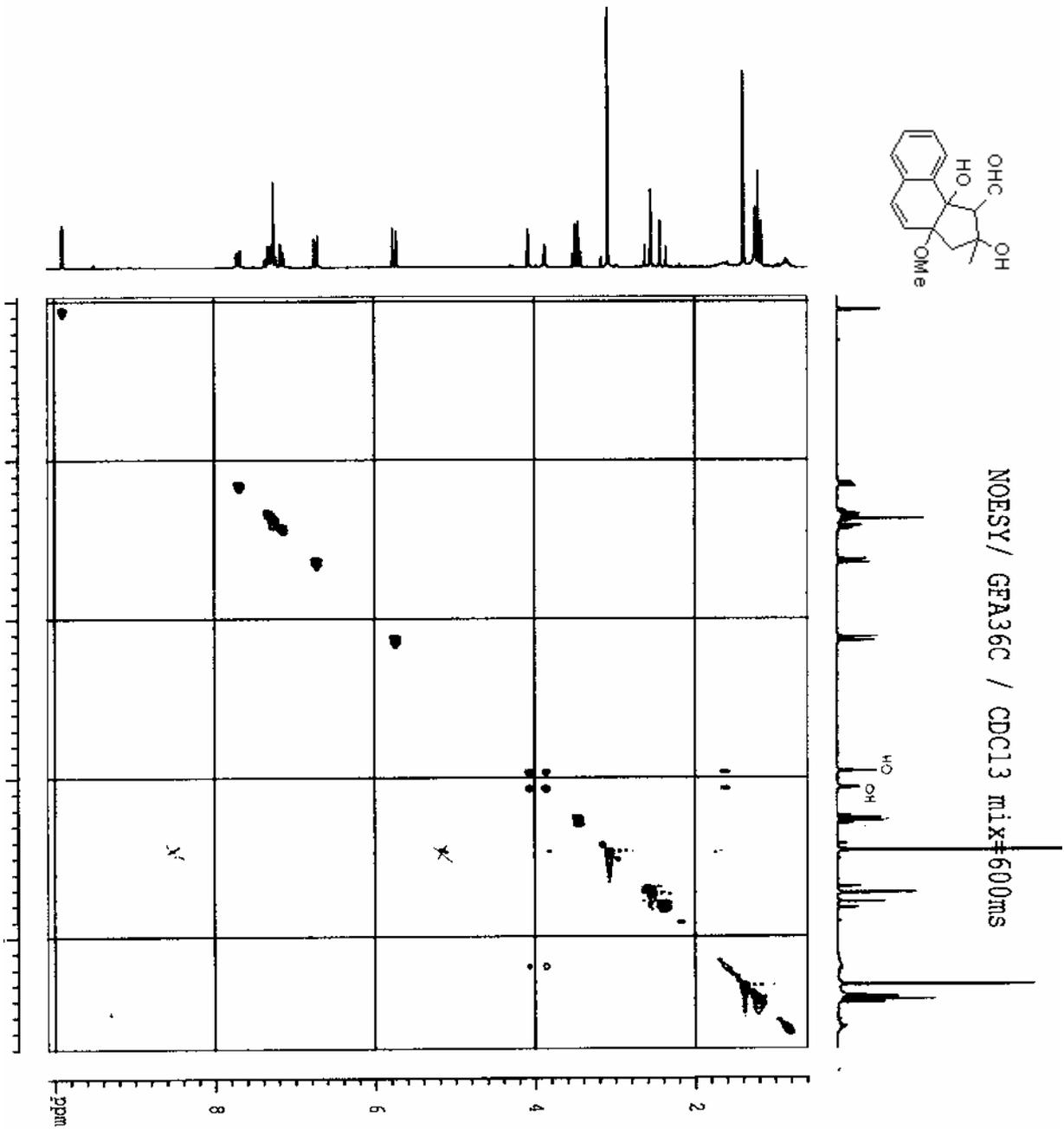
Peak Picking results

Peak Nr.	Data Point	Frequency	PPM	Intensity	%Int.
1	4812	2477.28	9.9039	757	15.6
2	4819	2475.14	9.8953	756	15.6
3	6605	1930.10	7.7163	417	8.6
4	6628	1923.08	7.6882	436	9.0
5	6631	1922.17	7.6846	443	9.2
6	6922	1833.36	7.3295	490	10.1
7	6944	1826.65	7.3027	556	11.5
8	6947	1825.73	7.2990	581	12.0
9	6979	1815.96	7.2600	975	20.1
10	6982	1815.05	7.2563	758	15.7
11	7050	1794.30	7.1734	524	10.8
12	7073	1787.28	7.1453	307	6.3
13	7395	1689.01	6.7525	668	13.8
14	7427	1679.25	6.7134	709	14.6
15	8198	1443.96	5.7728	731	15.1
16	8230	1434.19	5.7337	668	13.8
17	9583	1021.29	4.0830	1366	28.2
18	9752	969.71	3.8768	836	17.2
19	10399	772.26	3.0874	4844	100.0
20	10403	771.04	3.0825	4438	91.6
21	10783	655.08	2.6189	522	10.8
22	10834	639.51	2.5567	1091	22.5
23	10839	637.99	2.5506	823	17.0
24	10843	636.77	2.5457	716	14.8
25	10846	635.85	2.5420	751	15.5
26	10935	608.69	2.4335	998	20.6





NOESY / GFA36C / CDCl3 mix 600ms



Current Data Parameters
 NAME KJ24-NAVALIN
 EXPNO 4
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20020524
 Time 10.18
 INSTRUM spect
 PROBO 5 mm HLLTlm
 PULPROG zgpg30
 TD 1024
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 16
 SM 2185.315 Hz
 FIDRES 2.134096 Hz
 AQ 0.2343412 sec
 RG 143.7
 DM 228.800 usec
 DE 7.50 usec
 TE 300.0 K
 D1 0.00000000 sec
 D2 1.00000000 sec
 TNO 0.00000002 sec
 TRO 0.00022880 sec

CHANNEL F1
 NU1 1H
 P1 7.70 usec
 PL1 -6.00 dB
 SFO1 200.1610376 MHz

F1 - Acquisition Parameters
 NU0 256
 TD 2
 SFO1 200.161 MHz
 FIDRES 0.236386 Hz
 SFO2 10.919 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 1024
 SF 200.160093 MHz
 NDM 5M
 SSB 0
 LB 3.00 Hz
 GB 0

F1 - Processing parameters
 SI 1024
 SF 200.160093 MHz
 NDM 5M
 SSB 4
 LB 0.00 Hz
 GB 0

2D NMR plot parameters
 CZ2 23.00 cm
 CY1 13.00 cm
 F2FID 10.653 ppm
 F2D0 2014.28 Hz
 F2FEL1 0.583 ppm
 F2FEL2 117.07 Hz
 F1FID0 10.085 ppm
 F1FID1 2018.55 Hz
 F1FID2 0.585 ppm
 F1H1 117.07 Hz
 F2PRGCM 0.72911 ppm/cm
 F2RCK 145.93936 Hz/cm

Résumé : Les Angucyclines constituent une importante classe d'antibiotiques naturels présentant un large spectre d'activités biologiques. Leur architecture unique en fait des cibles très attractives pour les chimistes organiciens. La difficulté synthétique majeure réside actuellement dans l'introduction des fonctions hydroxyles en positions angulaires présentes dans les Angucyclines du type aquayamycine. En outre, ces composés *cis*-oxygénés à la jonction des cycles A et B possèdent des activités biologiques remarquables, notamment une activité anticancéreuse vis-à-vis de lignées de cellules leucémiques devenues résistantes aux traitements thérapeutiques classiques. Dans ce contexte, nous avons cherché à développer une nouvelle voie synthétique visant un accès rapide et efficace à ces composés. Deux nouvelles méthodologies basées sur l'utilisation d'une réaction de désaromatization régiosélective oxydante d'arénols par l'utilisation de réactifs iodés hypervalents ont ainsi été testées. Nous avons pu, grâce à cette approche, préparer des analogues du système tricyclique ABC de l'aquayamycine présentant des cycles A à cinq chaînons ainsi que des intermédiaires avancés du type cyclohexa-2,4-diénone. Parallèlement à ces travaux, une nouvelle voie d'accès à des composés du type 1,4-naphtoquinones a été développée.

Mots clés : Angucyclines, aquayamycine, cyclohexa-2,4-diénone, iode hypervalent, oxydation de phénols, 1,4-naphtoquinones.

Title : Hypervalent Iodine-Mediated Arenols Dearomatization. Application to the Synthesis of Angularly-Oxygenated Angucyclinone Antibiotics.

Abstract : Angucyclines constitute an important class of microbial antibiotics exhibiting a large variety of biological activities. Their structural diversity has provided organic chemists with attractive targets for the development of various synthetic methodologies. Until now, most synthetic efforts have been directed toward angucyclines with aromatic B cycle. Angucyclines bearing two hydroxy groups in a *cis*-configuration at the AB ring junction, as exemplified by aquayamycin, remains a challenge for chemists. In this context, we decided to develop a novel and concise approach to the polycyclic core of aquayamycin-type Angucyclines. The oxidative dearomatization of arenols using hypervalent iodine compounds constitutes an efficient access to highly functionalized naphthoid cyclohexa-2,4-dienones. These synthons can serve as valuable intermediates in the construction of the angularly-oxygenated benz[*a*]naphthalene ABC ring system of aquayamycin-type antibiotic Angucyclines. This methodology led to the elaboration of five-membered A ring-containing analogues of this ABC tricyclic unit. In addition, a novel access to 1,4-naphthoquinone compounds is described.

Keywords: Angucyclines, aquayamycin, cyclohexa-2,4-dienones, hypervalent iodine, phenol oxidation, 1,4-naphthoquinones.