

N° d'ordre : 4635



THÈSE

PRÉSENTÉE A

L'UNIVERSITÉ BORDEAUX 1

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

Par **Guillaume NATURALE**

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR

SPÉCIALITÉ : CHIMIE ORGANIQUE

APPROCHES RADICALAIRES POUR LA FONCTIONNALISATION DIRECTE DE QUINONES A VISEE ANTICANCEREUSE

Directeurs de recherche : Dr. Jean DESSOLIN et Pr. François-Xavier FELPIN

Soutenue le : 19 décembre 2012.

Devant la commission d'examen formée de :

M. FOUQUET Eric
M. COUTY François
M. WINUM Jean-Yves
M. DESSOLIN Jean
M. FELPIN François-Xavier

Professeur, Université Bordeaux 1
Professeur, Université de Versailles – St Quentin
Maître de conférences, Université de Montpellier
Chargé de Recherche CNRS, Université Bordeaux 1
Professeur, Université de Nantes

Président
Rapporteur
Rapporteur
Directeur de thèse
Co-directeur de thèse

Remerciements

Ce travail de thèse a été réalisé au sein de l'institut Européen de Chimie et Biologie (IECB) de Pessac dans le laboratoire de Chimie et Biologie des Membranes et Nanoobjets (CBMN). Je tiens à remercier, en premier lieu, les co-directeurs de l'IECB, le Dr. Jean-Jacques Toulmé et le Dr. Ivan Huc, ainsi que le Dr. Erick J. Dufourc, Directeur du CBMN, et le Dr. Laurent Servant, Directeur de l'Ecole Doctorale des Sciences Chimiques de l'Université Bordeaux 1, pour m'avoir permis de travailler dans les meilleures conditions.

Je souhaite exprimer ma plus profonde gratitude au Dr. Jean Dessolin et au Pr. François-Xavier Felpin pour m'avoir accordé leur confiance tout au long de notre collaboration. Leur complémentarité a été pour moi une source quotidienne d'épanouissement. Grâce à eux, ce travail de thèse a été l'objet d'un enchaînement d'expériences uniques, riches d'enseignements que je saurai mettre à profit à l'avenir.

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements au Pr. François Couty et au Dr. Jean-Yves Winum pour avoir accepté de juger ce travail en qualité de rapporteurs. Mes remerciements s'adressent également au Pr. Eric Fouquet pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury.

Je voudrais témoigner toute ma reconnaissance à Gilberte Chambaud, Directrice de l'Institut Chimie du CNRS, mais également à Georges Massiot, Directeur Adjoint Scientifique et Philippe Leconte, Délégué Régional, sans le soutien desquels je n'aurais pas eu la chance d'effectuer cette thèse à Bordeaux.

Je souhaite remercier chaleureusement toutes les personnes qui ont vivement contribué au bon déroulement de ce projet de recherche. Merci à Michel Laguerre pour m'avoir accueilli au sein de son équipe. Je pense, bien évidemment aussi, au Dr. Marc Lamblin qui a été un véritable compagnon de route ces dernières années. Travailler à ses côtés au laboratoire a été synonyme d'un réel plaisir. Je lui souhaite le meilleur pour la suite de sa carrière. Merci à Claude et Gosia Commandeur qui ont été là, dès les premiers jours, pour m'aider à trouver ma place au laboratoire. Je voudrais également adresser un clin d'œil amical à Antoine Sallustrau et Antoine Clément qui ont partagé notre quotidien pendant quelques mois. Merci à Yannick Chollet et à Axelle Grélard pour leurs précieux conseils en RMN. Merci à Claire Mouche pour sa gentillesse et sa disponibilité face à des analyses de masse toujours très urgentes.

Plus généralement, je voudrais dire un grand merci à chaque personne, étudiant ou permanent, que j'ai eu la chance de croiser ces dernières années. Tous ont, à leur façon, rendu les moments passés ensemble, au laboratoire ou en dehors, simplement inoubliables. Par leur amitié ou leur présence, chacun d'entre eux a contribué à faire de ces années bordelaises une expérience unique et très souvent heureuse. Malgré la rigueur du travail, je n'ai pas vu le temps passer et regrette déjà de devoir partir. Merci à Driss, Clément, Judith, Jean-Michel, Elisabeth, Tom, Santosh, Marissa, Stijn,

Charles, Céline C., Rémi, Mélanie M., Mélanie D., Emilie, Tony, Anna, Manu, Gloria, Séverine, Gaëlle, Juliette, Claire, Caterina, Céline, Karine, Neil, Lucile, Christel, Arnaud, Edith, Charlotte, Yann, Victor, Fred, Simon, Jone, Tiny, Kris, Christos, Partha, Srinivas, Michaël & Sébastien, Marine, Guillaume et Laure.

Je n'oublierai en aucun cas de saluer mes co-équipiers, et désormais amis, du club de tennis de Brivazac. A leurs côtés, j'ai eu la chance de porter les couleurs du CNRS au plus haut de la hiérarchie nationale. Que de grands moments passés ensemble aux quatre coins de la France ! Orléans, Deauville, Toulouse, Moulins (et Clermont), Cagnes-sur-Mer et enfin Saint-Malo. Ces aventures ont été une source d'équilibre personnel inestimable et représentent autant de souvenirs inaltérables. Merci du fond du cœur à Stéphane R., Marilyne, Christophe, Maryline, Stéphane G., Vincent, Guillaume, Jeff, Mathias, Marie-Louise, Corinne, Elisabeth, Nadine, Sylvie, Laurent, Sébastien, Fabio, Serge et Daniel. Grosses bises à nos plus jeunes supporters : Elisa, Nico, Clément et Léa.

Je remercie enfin mes parents et toute ma famille. Rien n'aurait été possible sans votre soutien quotidien. Même s'ils ont été perturbés par ce travail de thèse long et accaparant, nos projets communs n'en sont finalement qu'à leur envol et nous conduiront assurément à affronter de nouveaux défis avec le bonheur d'être ensemble.

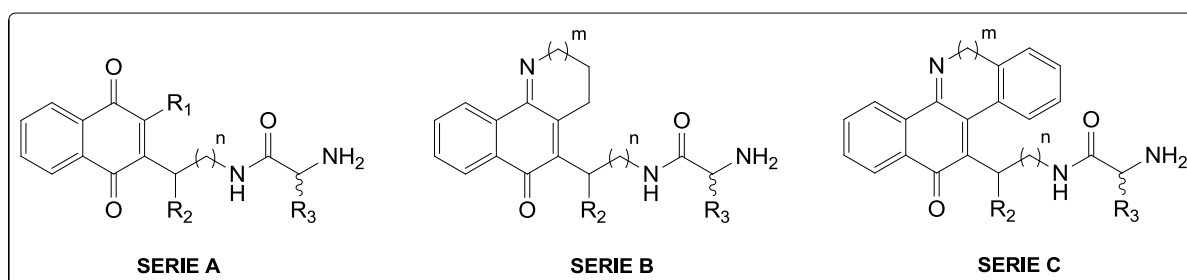
Table des matières

REMERCIEMENTS	5
TABLE DES MATIERES	9
RESUME	13
LEXIQUE DES ABREVIATIONS.....	17
GENERALITES.....	23
DESCRIPTION DU MANUSCRIT	25
PRODUCTION SCIENTIFIQUE	26
REMARQUES GENERALES	27
AVANT-PROPOS	29
CHIMIE MEDICINALE ET MOLECULES ANTICANCEREUSES : SUCCES, CHALLENGES ET PERSPECTIVES	31
CHAPITRE I : CONTEXTE BIOLOGIQUE.....	35
1. LES PROTEINES INHIBITRICES DE L' APOPTOSE.....	37
1.1. Mécanisme simplifié de l'apoptose	37
1.1.1. Le rôle des caspases.....	38
1.1.2. Déclenchement et régulation de l'apoptose.....	40
1.2. Conception de mimes de Smac	43
1.2.1. Interactions Smac / XIAP	43
1.2.2. Conception d'inhibiteurs non peptidiques.....	45
2. LES KINASES ET LES PHOSPHATASES	55
2.1. Les protéines kinases	56
2.1.1. Mécanisme de phosphorylation	56
2.1.2. Inhibiteurs de kinases	57
2.2. Les protéines phosphatases.....	60
2.2.1. Rôle et structure des phosphatases Cdc25	60
2.2.2. Inhibiteurs des Cdc25.....	63
2.3. Conception de nouveaux inhibiteurs potentiels.....	65
CHAPITRE II : INTRODUCTION DE CHAINES ALIPHATIQUES.....	67
1. ETAT DE L'ART.....	69
1.1. Introduction à la chimie radicalaire.....	69
1.1.1. Introduction	69
1.1.2. Considérations générales.....	71
1.2. Réactions radicalaires par catalyse métallique	76
1.2.1. Introduction	76
1.2.2. Réactions d'oxydation par transfert monoélectronique.....	77
1.3. Décarboxylation de Barton.....	83
1.3.1. Introduction	83
1.3.2. Présentation de la réaction.....	84
1.3.3. Exemples d'applications.....	86
1.4. Décarboxylation radicalaire de Kochi-Anderson.....	92
1.4.1. Introduction	92
1.4.2. Réaction de Minisci.....	92
1.4.3. Exemples d'applications.....	95
2. ETUDE METHODOLOGIQUE.....	99
2.1. Contexte de l'étude.....	99
2.1.1. Mécanisme de la réaction.....	99
2.1.2. Contours de l'étude méthodologique.....	101

2.2. Résultats préliminaires	106
2.2.1. Mode opératoire de référence	106
2.2.2. Préparation des acides aminés <i>N</i> -protégés	109
2.2.3. Premiers résultats	111
2.3. Optimisation des conditions	117
2.3.1. Méthode de double introduction	117
2.3.2. Etudes d'optimisation	122
2.4. Résultats et discussion	128
2.4.1. Introduction	128
2.4.2. Tableaux des résultats	128
2.4.3. Remarques générales	131
2.4.4. Stabilité et réactivité	134
2.4.5. Di-alkylation et sélectivité	142
2.4.6. Influence du groupement protecteur	149
2.5. Synthèse des cibles	153
2.5.1. Stratégies de synthèse	153
2.5.2. Introduction de chaînes dipeptidiques	155
2.5.3. Synthèse des iminoquinones tricycliques B	164
CHAPITRE III : INTRODUCTION DE CYCLES AROMATIQUES	177
1. ETAT DE L'ART.....	179
1.1. Les réactions d'arylation radicalaire	179
1.1.1. Introduction	179
1.1.2. Arylation de composés aromatiques	181
1.1.3. Arylation d'oléfines	187
1.1.4. Conclusion.....	190
1.2. Méthodes de formation des radicaux aryles	191
1.2.1. A partir des sels de diazonium	191
1.2.2. Autres sources de radicaux	200
1.2.3. Conclusion.....	205
1.3. Arylation des quinones	206
1.3.1. Premières découvertes	206
1.3.2. Développements.....	210
1.3.3. Conclusion.....	215
2. ARYLATION DIRECTE DE QUINONES	216
2.1. Contexte et résultats	216
2.1.1. Choix des réactifs	216
2.1.2. Optimisation	219
2.1.3. Addition des tétrafluoroborates de diazonium.....	222
2.1.4. Arylation des quinones à partir d'anilines	224
2.2. Considérations mécanistiques et perspectives	231
2.2.1. Remarques expérimentales et proposition de mécanisme	231
2.2.2. Applications et perspectives	235
CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	241
PARTIE EXPERIMENTALE	245
GENERALITES	247
CHAPITRE II	249
CHAPITRE III	388

Résumé

Dans le cadre d'un programme de recherche dédié à la découverte de petites molécules à visée anticancéreuse, nous avons envisagé de concevoir des composés originaux dérivés de quinones. Les structures de ces composés ont été déterminées en fonction de la nature des cibles biologiques impliquées. L'activation du processus d'apoptose dans les cellules tumorales défaillantes est une des voies principales suivies en oncologie. Elaborer des mimes non-peptidiques de la protéine Smac, dont la structure est rigidifiée par des contraintes conformationnelles, est en mesure de participer à relancer ce phénomène. Les résultats de nos études de modélisation moléculaire ont démontré que des naphtoquinones comportant une chaîne latérale aminoalkyle étaient susceptibles de pouvoir jouer ce rôle (série A). Par ailleurs, les inhibiteurs de protéines kinases sont particulièrement utilisés au niveau clinique comme composés antitumoraux. Ces protéines, associées aux phosphatases dans des rôles complémentaires de phosphorylation/déphosphorylation, sont omniprésentes dans les mécanismes biochimiques et contrôlent principalement le déroulement du cycle cellulaire. Dans le cas de cellules cancéreuses, interrompre ce dernier en agissant sur l'une ou l'autre de ces familles de protéines doit permettre d'arrêter la prolifération. Une étude attentive des inhibiteurs décrits de kinases et de phosphatases nous a permis de mettre en avant des analogies structurales fortes assorties de la redondance de certains motifs ou fonctions chimiques. Ces composés sont souvent aromatiques ou hétéroaromatiques et comportent des hétéroatomes qui interviennent dans les interactions électroniques avec la cible et assurent la biodisponibilité de la drogue. Sur ce modèle nous avons alors imaginé des motifs polycycliques fonctionnalisés de type iminonaphtoquinone (séries B et C) que nous nous proposons désormais de synthétiser.



La synthèse des molécules des séries A, B et C, ainsi établies, implique la formation de liaisons C-C sur les positions quinoniques des substrats de départ. Ces liaisons sont de type $C(sp^2) - C(sp^3)$ lorsque des chaînes aliphatiques sont introduites et de type $C(sp^2) - C(sp^2)$ lorsque des cycles aromatiques sont concernés. Dans ce domaine, la chimie organométallique est désormais traditionnellement envisagée pour effectuer ce type de transformations. Cependant, dans le cas des quinones, ces méthodes échouent bien souvent à cause de leurs propriétés électroniques particulières et de leur

tendance à jouer des rôles de ligands et d'oxydants avec les métaux de transition. C'est la raison pour laquelle des approches radicalaires ont été privilégiées dans le cadre de nos travaux.

L'introduction de chaînes latérales aliphatiques a été rendue aisément possible grâce au développement d'une méthodologie de décarboxylation radicalaire à partir d'acides aminés. Dans les conditions réactionnelles mises au point, le couple $\text{Ag(I)}/\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$ est utilisé comme initiateur radicalaire et autorise la génération de radicaux alkyles par décarboxylation d'acides aminés. Les radicaux ainsi formés s'additionnent directement sur la ou les position(s) quinonique(s) du substrat sans fonctionnalisation préalable. La réactivité des acides aminés dans de telles conditions est largement discutée dans ce manuscrit. Il apparaît que les acides α aminés sont les moins bien tolérés par la procédure. En revanche, lorsque la fonction amine est en β ou en γ du carbone portant le radical, les rendements d'addition observés sont meilleurs. Selon ce procédé, il a aussi été possible de réaliser l'introduction de chaînes dipeptides et ainsi de constituer une chimiothèque de composés de la série A. Plus encore, l'introduction de deux chaînes latérales a permis l'obtention d'iminoaphtoquinones fonctionnalisées selon le motif B.

Les conditions de la réaction d'arylation radicalaire de benzoquinones ont ensuite été mises au point. L'introduction directe de cycles aromatiques fonctionnalisés sur le noyau quinonique a été réalisée par l'intermédiaire de la génération de radicaux aryles issus de sels de diazonium stables ou d'anilines. Les procédés décrits dans ce manuscrit sont tolérants de diverses fonctions chimiques substituant le cycle aromatique. Celui réalisé à partir d'anilines se révèle particulièrement facile à mettre en œuvre dans la mesure où il ne fait intervenir ni base, ni métal, ni additif. Nous avons pu proposer certaines pistes pour expliciter un mécanisme qui n'avait jamais été clairement décrit. Cependant, une telle transformation chimique est relativement sensible à la nature du substrat quinonique. Ainsi, lorsqu'il est appliqué à des quinones substituées, les résultats obtenus sont plus aléatoires. Dans le cadre de la synthèse des composés de la série C, cette méthodologie est applicable à la formation de naphtoquinones substituées avec des rendements directement liés à la nature et à la position des groupements portés par l'aniline de départ. Des études complémentaires devront être cependant entreprises pour aboutir à la création d'une chimiothèque d'iminoaphtoquinones tétracycliques hautement fonctionnalisées.

Lexique des abréviations

Ac	Groupement acétyle	A
AcOH	Acide acétique	
Ac₂O	Anhydride acétique	
AIBN	Azobisisobutyronitrile	
APTS	acide <i>para</i> -toluène sulfonique	
<hr/>		
BAD	<i>Bcl-2-associated death promoter</i>	B
BAX	<i>Bcl-2-associated X protein</i>	
BBr₃	Tribromure de bore	
bcr-abl	<i>Breakpoint cluster region – abelson</i>	
BID	<i>BH3 interacting-domain death agonist</i>	
BIR	<i>Baculovirus Inhibitor of apoptosis protein Repeat</i>	
Bn	Groupement benzyle	
Boc	Groupement <i>tert</i> -butoxycarbonyle	
Boc₂O	Dicarbonate de di- <i>tert</i> -butyle	
BQ	1,4-benzoquinone	
Bu₃SnH	Hydrure de tributylétain	
<hr/>		
CAN	Nitrate d'ammonium cérique	C
calcd.	<i>Calculated</i>	
cat.	Catalytique	
CCM	Chromatographie sur couche mince	
CD95	Cluster of differentiation 95	
CDCl₃	Chloroforme deutéré	
Cdk/cycline	Kinase cycline-dépendante	
CH₃CN	Acétonitrile	
CPNPC	Cancer du poumon non à petites cellules	
<hr/>		
δ	Déplacement chimique en ppm par rapport au tétraméthylsilane	D
DCC	<i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide	
DCM	Dichlorométhane	
DIPEA	Diisopropyléthylamine	
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide	
DMSO	Diméthylsulfoxyde	
DSC	<i>Differential Scanning Calorimetry</i> (Calorimétrie différentielle à balayage)	
<hr/>		
EDC.HCl	Chlorhydrate de <i>N</i> -(3-Diméthylaminopropyl)- <i>N'</i> -éthylcarbodiimide	E-F-G
Et	Groupement éthyle	
EtOH	Éthanol	
FADD	<i>Fas-associated death domain protein</i>	
GABA	Acide γ -aminobutyrique	
GP	Groupe protecteur	
GSH	Glutathion	

HCl	Acide chlorhydrique	H-I-J-K
HIF	<i>Hypoxia Inducible Factors</i>	
HOBt	1-hydroxybenzotriazole	
IC₅₀	Concentration d'un composé inhibant 50 % de l'effet observé	
<i>i</i>Pr	Groupement isopropyle	
IR	Infrarouge	
J	Constante de couplage	
K_d	Constante de dissociation	
K_i	Constante d'inhibition	
M	Ménadione	M
Me	Groupement méthyle	
Me-β-Ala	Acide 3-amino-2-méthylpropanoïque	
Mn(OAc)₃	Acétate de manganèse	
MeOD	Méthanol deutéré	
MeOH	Méthanol	
MYC	<i>Myélocytomatosis</i>	
NADP	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate	N-P
NaOH	Hydroxyde de sodium	
NQ	1,4-naphtoquinone	
Pd/C	Palladium sur charbon	
Ph	Groupement Phényle	
pH	Potentiel d'hydrogène	
PKX	Protéine kinase X	
PTP	Protéines tyrosine phosphatases	
quant.	Quantitatif	Q-R-S
Rb	<i>Rétinoblastoma</i>	
Rdt	Rendement	
Rf	Rapport frontal	
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire	
RX	Rayons X	
S_H2	Substitution homolytique bimoléculaire	
Smac	<i>Second mitochondria-derived activator of caspase</i>	
t.a.	Température ambiante	T-U-X
TBAF	Fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium	
<i>t</i>-Bu	Groupement <i>tert</i> -butyle	
TFA	Groupement trifluoroacétyle ou acide trifluoroacétique	
TMS₃SiH	Tris(triméthylsilyl)silane	
TMS	Tétraméthylsilane	
TNFR1	<i>Tumor necrosis factor receptor 1</i>	
Troc	Groupement tricholoéthylcarbamate	
Troc-Cl	2,2,2-Trichloroethyl chloroformate	
UV	Ultraviolet	
XIAP	<i>X-linked inhibitor of apoptosis protein</i>	

Å	Angström	MHz	MégaHertz
°C	Température en degrés Celsius	min	Minute
équiv.	Equivalent	mL	Millilitre
g	Gramme	µL	Microlitre
h	Heure	mol	Mole
Hz	Hertz	mmol	Milimole
M	Molaire	µM	Micromolaire
mg	Milligramme	ppm	Partie par million

Acides aminés

Les acides aminés seront indifféremment désignés sous leur nom complet ou sous leur code à une ou trois lettres dont les correspondances pour les 20 acides aminés sont indiquées dans le tableau ci-dessous :

Nom complet de l'acide aminé	Code à trois lettres	Code à une lettre
Alanine	Ala	A
Arginine	Arg	R
Asparagine	Asn	N
Aspartate	Asp	D
Cystéine	Cys	C
Glutamate	Glu	E
Glutamine	Gln	Q
Glycine	Gly	G
Histidine	His	H
Isoleucine	Ile	I
Leucine	Leu	L
Lysine	Lys	K
Méthionine	Met	M
Phénylalanine	Phe	F
Proline	Pro	P
Sérine	Ser	S
Thréonine	Thr	T
Tryptophane	Trp	W
Tyrosine	Tyr	Y
Valine	Val	V

Généralités

Description du manuscrit

Ce manuscrit correspond à la description des travaux de recherche entrepris dans le cadre de ma thèse de doctorat effectuée au sein du groupe de recherche de Modélisation Moléculaire – Chimie Médicinale dirigé par le Dr. Michel Laguerre, Directeur de Recherche CNRS, appartenant à l'unité Chimie et Biologie des Membranes et Nano-objets (CBMN, UMR CNRS 5248), dirigée par Erick J. Dufourc. Ce travail s'est déroulé à l'Institut Européen de Chimie et Biologie (IECB) de Pessac (Gironde) et a été co-dirigé par le Dr. Jean Dessolin, Chargé de Recherche CNRS (CBMN), et le Pr. François-Xavier Felpin, Université de Nantes (CEISAM, UMR CNRS 6230).

Ce projet de recherche traite de diverses approches radicalaires pour la fonctionnalisation directe de quinones à visée anti-cancéreuse et sa description se décompose en trois chapitres :

- Le chapitre I situe mes travaux dans leur contexte biologique. Il s'attache à démontrer en quoi l'étude de la structure des protéines ciblées est un guide indispensable à la conception de nouveaux ligands. Grâce à la modélisation moléculaire et par analogies structurales, il a été possible de déterminer la structure chimique de trois familles d'inhibiteurs potentiellement capables d'interagir avec des protéines impliquées dans les mécanismes oncogéniques.
- Le chapitre II est consacré à la description de méthodes de fonctionnalisations radicalaires dédiées à la création de liaisons $C(sp^2) - C(sp^3)$. Un protocole optimisé de décarboxylation radicalaire a permis l'introduction directe de chaînes latérales aliphatiques sur des naphtoquinones. Une chimiothèque de composés cibles a été ensuite synthétisée par application de cette méthodologie.
- Le chapitre III traite de la création de liaisons $C(sp^2) - C(sp^2)$ par arylation directe de la benzoquinone à partir de sels de diazonium et d'anilines. L'approche ainsi proposée a permis d'apporter des éclaircissements sur le mécanisme de la réaction. Elle a ensuite été étendue à d'autres noyaux quinoniques, laissant présager d'un intérêt certain pour la construction des motifs polycycliques désirés.
- En partie expérimentale sont finalement détaillés modes opératoires et données analytiques de tous les composés synthétisés au cours de ces travaux.

Production scientifique

Ces travaux de recherche ont fait l'objet de :

- **Deux publications scientifiques**

« *Direct C–H Alkylation of Naphthoquinones with Amino Acids Through a Revisited Kochi–Anderson Radical Decarboxylation: Trends in Reactivity and Applications.* »

Guillaume Naturale, Marc Lamblin, Claude Commandeur, François-Xavier Felpin et Jean Dessolin, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 29, 5774-5788.

« *Direct C-H arylation of quinones with anilines* »

Marc Lamblin, Guillaume Naturale, Jean Dessolin et François-Xavier Felpin, *Synlett* **2012**, 23, 1621-1624.

- **Trois communications par affiche**

« *Virtual Screening, Drug Design, Organic Syntheses: a toolbox for medicinal chemistry* »

Marc Lamblin, Judith Elkaim, Guillaume Naturale and Jean Dessolin.

INTERBIO Meeting "Forging Partnerships", 18-21 janvier 2010, Valencia (Espagne).

« *Methods for C-C bond creation on the naphthoquinone scaffold: how to introduce chemical diversity and design original substrates* »

Guillaume Naturale, Marc Lamblin, Michel Laguerre, François-Xavier Felpin, Jean Dessolin, *poster*.

XIII^{ème} Journée de l'Ecole Doctorale des Sciences Chimiques de l'Université Bordeaux 1, 4 avril 2011, Talence.

« *Design and synthesis of naphthoquinone scaffold based Smac mimetics as pro-apoptosis compounds* »

Guillaume Naturale, Marc Lamblin, Michel Laguerre, François-Xavier Felpin et Jean Dessolin.

47^{ème} Rencontres Internationales de Chimie Thérapeutique, 6-8 juillet 2011, Lyon.

Remarques générales

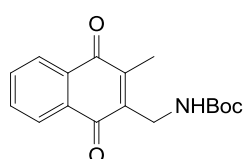
- Les figures de ce manuscrit sont numérotées d'une façon systématique qui fait apparaître le numéro du chapitre, indiqué en chiffres romains, suivi du numéro de la figure incrémenté dans l'ordre d'apparition dans le chapitre concerné. Ainsi le schéma 1 du chapitre I sera nommé « schéma I.1 ».

- La plupart des composés rapportés font l'objet d'une numérotation systématique, suivant leur ordre d'apparition dans ce manuscrit, qui est réinitialisée au début de chaque nouveau chapitre. D'autres sont désignés suivant des nomenclatures particulières. Ainsi, au chapitre II, les acides aminés utilisés sont affectés de la désignation AA (pour acide aminé) suivie d'un chiffre qui indique le type de son groupement protecteur puis d'une lettre en indice qui se réfère à la nature de la chaîne principale selon les correspondances indiquées dans les tableaux suivants. Ainsi l'acide aminé désigné par le terme **AA1_a** est la Boc-glycine.

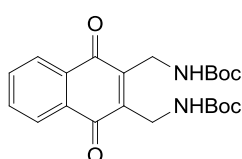
∅	1	2	3	4
Amine libre	Boc	Ac	TFA	Troc

a	b	c	d	e	f
Glycine	β-alanine	Acide γ-aminobutyrique	Alanine	Phénylalanine	Acide 3-amino-2-méthylpropanoïque

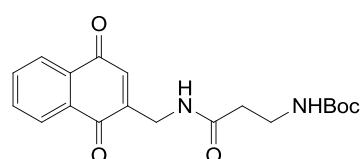
- Les quinones substituées apparaissant dans le chapitre II sont désignées par les lettres **M** (pour les dérivés de ménadione) ou **NQ** (pour les dérivés de 1,4-naphtoquinone). Les mêmes chiffres et lettres que pour les acides aminés suivent ces abréviations pour désigner la nature de la chaîne latérale décarboxylée. Lorsque le noyau naphtoquinonique est disubstitué par deux chaînes identiques, le couple chiffre/lettre est indiqué entre parenthèses et suivi d'un indice 2. Lorsque la chaîne latérale est de nature dipeptidique, les acides aminés à l'origine de sa formation sont indiqués en indice, séparés par une virgule, en commençant par celui lié au noyau quinonique.



M1_a



NQ(1_a)₂



NQ1_{a,b}

Avant-propos

Chimie médicinale et molécules anticancéreuses : succès, challenges et perspectives

La découverte et le développement de petites molécules anticancéreuses a connu une véritable révolution au cours de ces dix dernières années. Si, à côté de la chimiothérapie cytotoxique proprement dite, visant la destruction des cellules proliférantes et ayant pour cible la multiplication cellulaire dans son ensemble, étaient apparues l'hormonothérapie, jouant sur l'hormonodépendance de certains cancers (sein et prostate) et l'immunothérapie, visant au rétablissement de l'immunité anticancéreuse de l'individu, ce sont désormais les thérapeutiques qu'il est convenu d'appeler « ciblées », c'est-à-dire basées sur les mécanismes concourant à l'oncogénèse, qui apparaissent comme les plus étudiées. Dans le cadre de la chimiothérapie classique, une cinquantaine de médicaments pouvant être rangés en quatre classes mécanistiques sont disponibles. On distinguera : (a) les agents formant des adduits covalents avec l'ADN (agents alkylants, nitroso-urées, dérivés du platine), (b) les antimétabolites, inhibant la synthèse des constituants de l'ADN (analogues puriques, pyrimidiques ou foliques), (c) les poisons du fuseau mitotique (vinca-alcaloïdes, taxanes) ou encore (d) les inhibiteurs des topo-isomérases (camptothécines, anthracyclines). De manière assez remarquable, l'administration de ces composés cytotoxiques de manière systématique, faisant peu de cas de la pathologie concernée, laisse progressivement la place à une médecine personnalisée qui s'intéresse à la découverte et au développement de médicaments « sur-mesure », spécifiques de chaque lignée cellulaire. Cette mutation a été rendue possible par une constante progression dans la connaissance des mécanismes biologiques impliqués dans les cellules cancéreuses. Les protocoles à l'origine de telles découvertes suivent quatre étapes clés : (1) la sélection et la validation de la cible biologique, (2) la génération de « hits » et de « leads » chimiques, (3) l'optimisation des « leads » afin d'identifier un candidat-médicament, et enfin (4) la phase d'essais cliniques. Ces étapes sont toutes cruciales pour, qu'à partir de la séquence d'un gène, une drogue soit rapidement identifiée.

Les thérapies anticancéreuses ciblées connaissent un nombre grandissant de succès ayant un réel impact sur l'amélioration des conditions de vie de nombreux patients. Parmi ceux-ci, nous pouvons souligner le rôle pionnier que joua l'imatinib (Glivec[®]) **1**, inhibiteur de Abl, dans la validation du principe de conception de petites molécules spécifiques au traitement d'une population de patients bien définie, ici la leucémie myéloïde chronique, causée par une translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22 aboutissant à la formation du gène de fusion Bcr-abelson (Bcr-Abl), et pour laquelle les chances de survie ont considérablement été améliorées.¹ Par la suite, de nombreux

¹ B. J. Druker, F. Guilhot, S. G. O'Brien et coll., *N. Engl. J. Med.* **2006**, 355, 2408–2417.

autres exemples de petites molécules ont été commercialisés. Les inhibiteurs de EGFR (*epidermal growth factor receptor*) comme le gefitinib **2** et l'erlotinib **3** ont démontré leur efficacité dans le traitement des carcinomes du poumon non à petites cellules (CPNPC) ou comme le lapatinib **4** dans ceux du cancer du sein.

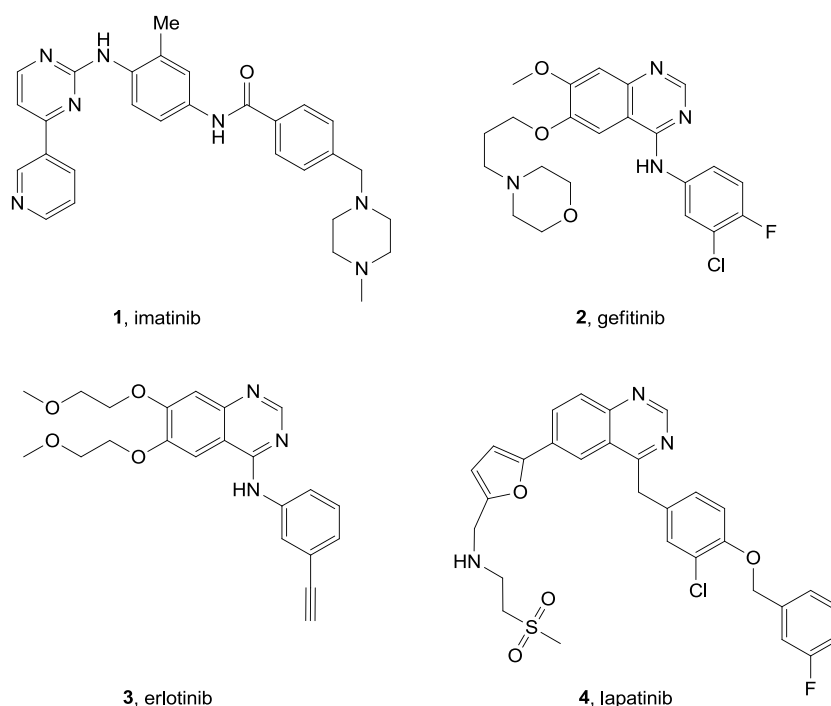


Schéma A.1 : Exemples de drogues anticancéreuses issues de la thérapie ciblée.

Les progrès réalisés dans le domaine de la thérapie anticancéreuse ciblée sont considérables. Pour certaines pathologies comme le CPNPC ou le mélanome, plusieurs options de traitement sont désormais disponibles. Pour de nombreux patients, les voies thérapeutiques restent cependant limitées par la difficulté que représente le développement du médicament adapté. Avant validation, ce dernier doit en effet franchir de nombreuses étapes et ainsi relever différents challenges (schéma A.2).

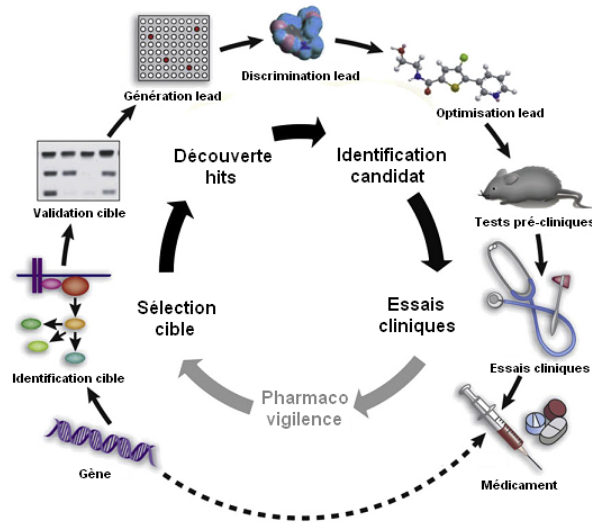


Schéma A.2 : Du gène au médicament²

Parmi ces défis nous pouvons évoquer, par exemple, les problèmes de « drugabilité » de cibles prometteuses. Même parfaitement identifiées et précisément liées à une pathologie, certaines protéines comme les protéines RAS (contraction de *Rat sarcoma*), mutées dans 25% des cancers humains, ou les facteurs de transcription MYC (*Myélocytomatosis*) ou HIF (*Hypoxia Inducible Factors*) sont très difficiles à cibler en utilisant des petites molécules.³ Identifier un candidat-médicament à soumettre aux tests cliniques peut alors prendre plusieurs années.⁴ Engagée dans cette ultime phase d'évaluation, et donc ayant démontré une réelle efficacité thérapeutique, cette drogue peut néanmoins être à l'origine de phénomènes de résistance. Des mutations de la cible elle-même ou l'activation de rétrocontrôles ont notamment été observés en présence de crizotinib⁵ (CPNPC) ou de vemurafenib.⁶

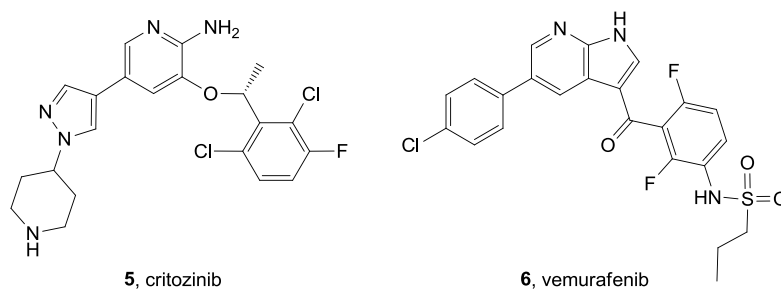


Schéma A.3 : Drogues anticancéreuses à l'origine de résistances.

² S. Hoelder, P. A. Clarke, P. Workman, *Mol. Oncol.* **2012**, *6*, 155–176.

³ G. L. Verdine, L. D. Walensky, *Clin. Cancer Res.* **2007**, *13*, 7264–7270.

⁴ S. M. Paul, D. S. Mytelka, S. R. Schacht et coll., *Nat. Rev. Drug Discov.* **2010**, *9*, 203–214.

⁵ T. Sasaki, J. Koivunen, S. J. Jänne et coll., *Cancer Res.* **2011**, *71*, 6051–6060.

⁶ P. I. Poulidakos, Y. Persaud, D.B. Solit et coll., *Nature* **2011**, *480*, 387–390.

Il y a cependant bon nombre de raisons d'être optimistes à propos de la découverte et du développement de nouveaux agents anticancéreux, et pas seulement grâce aux récentes avancées scientifiques ou technologiques. De nouveaux concepts⁷ comme « l'addiction non-oncogénique », correspondant à une activation continue de la cellule tumorale par des mécanismes ne faisant pas intervenir d'oncogènes, permettent d'étendre le spectre des cibles thérapeutiques considérées. Les chimistes médicaux, en collaboration étroite avec les biologistes, redoublent d'efficacité pour découvrir des candidats-médicaments actifs, aux effets secondaires limités et agissant sur de nouvelles cibles, repoussant un peu plus loin les frontières connues. Nous sommes bel et bien entrés dans l'ère de la médecine personnalisée qui assure à chaque patient d'être soigné par le bon médicament au bon moment. Ces avancées peuvent être illustrées par la récente mise sur le marché du vemurafenib, inhibiteur de B-Raf et indiqué dans le traitement de mélanomes en phase tardive, neuf ans seulement après l'observation des premières mutations de ce gène.⁸

La cancérologie est aujourd'hui à un stade où des succès extraordinaires ont été connus dans l'exploration du génome cancéreux et dans la compréhension des mécanismes biologiques associés aux tumeurs. Les questions pour l'instant sans réponses, à la fois nombreuses et parfois frustrantes, représentent néanmoins autant de défis à relever pour les chimistes médicaux et les cliniciens.

Notre programme de recherche, orienté vers la découverte de nouveaux agents anticancéreux, nous a conduits à envisager plus particulièrement l'apoptose, phénomène de mort cellulaire défailant chez les cellules tumorales. Réactiver ce processus, en agissant sur les protéines impliquées dans son mécanisme, constituerait une première approche thérapeutique. Les drogues présentées précédemment interagissent néanmoins avec d'autres cibles biologiques : les kinases. Ces protéines sont également des cibles à privilégier dans la conception de nouvelles molécules anticancéreuses. Elles interviennent, notamment dans le contrôle du cycle cellulaire, en phosphorylant des protéines et agissent de pair avec les phosphatases qui ont le rôle inverse. Cette étroite complémentarité fait des phosphatases une cible thérapeutique tout aussi intéressante mais peu étudiée. Le chapitre I de ce manuscrit évoque synthétiquement le rôle de ces diverses protéines et explique comment la connaissance de leur structure, ou de celles d'inhibiteurs décrits, nous a permis d'aboutir à la conception de nouveaux motifs d'inhibiteurs potentiels.

⁷ J. Luo, N. L. Solimini, S. J. Elledge, *Cell* **2009**, *136*, 823–837.

⁸ P. B. Chapman, A. Hauschild, G. A. McArthur, *N. Eng. J. Med.* **2011**, *364*, 2507–2516.

Chapitre I : Contexte biologique

1. Les Protéines Inhibitrices de l'Apoptose

1.1. Mécanisme simplifié de l'apoptose

Les organismes pluricellulaires ont souvent besoin d'éliminer certaines cellules en excès ou d'autres potentiellement dangereuses telles que les cellules tumorales. Elles mettent alors en œuvre un programme moléculaire dédié. Dans un rôle aussi important que celui de la division ou de la migration cellulaire, la mort cellulaire programmée permet à l'organisme de contrôler précisément le nombre de ses cellules et de se protéger du dérèglement qui menace l'homéostasie cellulaire. Découverte et redécouverte maintes fois, la mort cellulaire programmée a été affublée de divers noms au cours des deux derniers siècles.⁹ Finalement, c'est le terme d'apoptose qui a été adopté par Currie¹⁰ en 1972 pour décrire un processus commun de mort cellulaire, observé de manière répétée dans divers tissus et types de cellules. Les auteurs ont alors remarqué que ces cellules mourantes partageaient des caractéristiques morphologiques communes, distinctes de celles observées lors de morts nécrotiques ou pathologiques, devant résulter d'un processus endogène commun sous-jacent.

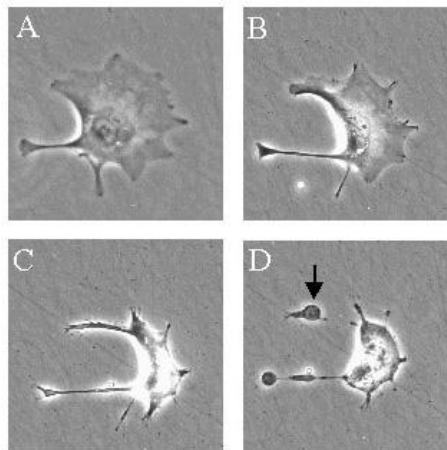


Schéma I.1 : Morphologie d'une cellule de trophoblaste observée par photomicrographie.¹¹

⁹ D. L. Vaux, S. J. Korsmeyer, *Cell* **1999**, 96,245–254.

¹⁰ J. F. Kerr, A. H. Wyllie, A. R. Currie, *Br. J. Cancer* **1972**, 26, 239–257.

¹¹ <http://www.reading.ac.uk/nitricoxide/intro/apoptosis/index.htm>

Durant le processus apoptotique, les cellules adoptent une morphologie spécifique (schéma I.1). Typiquement, elles commencent par rétrécir suite au clivage des filaments de type lamines et actines du cytosquelette, protéines essentielles à l'architecture cellulaire (schéma I.1, A). La détérioration de la chromatine dans le noyau conduit ensuite à la condensation de celui-ci et souvent à la forme en « fer à cheval » des cellules apoptotiques (schéma I.1, B). Poursuivant leur rétrécissement (schéma I.1, C), ces cellules prennent une forme globulaire et facilitent leur élimination par les macrophages en produisant des vésicules appelées « corps apoptotiques » (schéma I.1, D). A la différence de la nécrose, le contenu de la cellule n'est pas libéré dans le cytosol et ne provoque pas de phénomène inflammatoire. On parle alors de « mort propre ». Un tel processus fait intervenir un nombre important d'acteurs, parmi eux les caspases (*aspartic-acid-specific cystein proteases*) nous intéressent plus particulièrement.

1.1.1. Le rôle des caspases

Les caspases sont des protéines spécifiquement activées dans les cellules apoptotiques et responsables de la plupart des changements morphologiques associés à ce phénomène. Ces « protéases de la mort » sont homologues les unes aux autres et font partie d'une très large famille de protéines. Douze caspases ont été identifiées à ce jour chez l'Homme et près des deux tiers jouent un rôle dans l'apoptose.¹² Toutes les caspases connues possèdent un site catalytique composé d'un résidu cystéine et clivent les liaisons Asp-Xxx. Cette spécificité est déterminée par la séquence peptidique N-terminale de type QACXG (X = R, Q ou G) du site de clivage. L'activation des caspases n'est pas à l'origine de la dégradation de toutes les protéines cellulaires. Au contraire, elles clivent un nombre restreint de protéines cibles, souvent une seule et au mieux quelques positions de la séquence primaire. La plupart du temps la « chirurgie protéique » réalisée par les caspases conduit à l'inactivation de la protéine cible. Cependant, elles peuvent parfois jouer un rôle inverse en activant certaines protéines, soit directement, par clivage d'un domaine régulateur négatif, soit indirectement, en inactivant une sous-unité de régulation.

Comme pour la plupart des protéases, les caspases sont synthétisées en tant que pro-enzymes inertes composées de trois domaines : un pro-domaine N-terminal, une grande sous-unité (p20) contenant le site actif et une petite sous-unité (p10). Dans tous les cas étudiés, l'enzyme active est décrite sous la forme d'un hétéro-tétramère contenant deux p20/p10 hétéro-dimères et deux sites actifs. Trois mécanismes généraux sont décrits concernant l'activation des caspases (schéma I.2).

¹² Y. Shi, *Mol. Cell* **2002**, 9, 459–470.

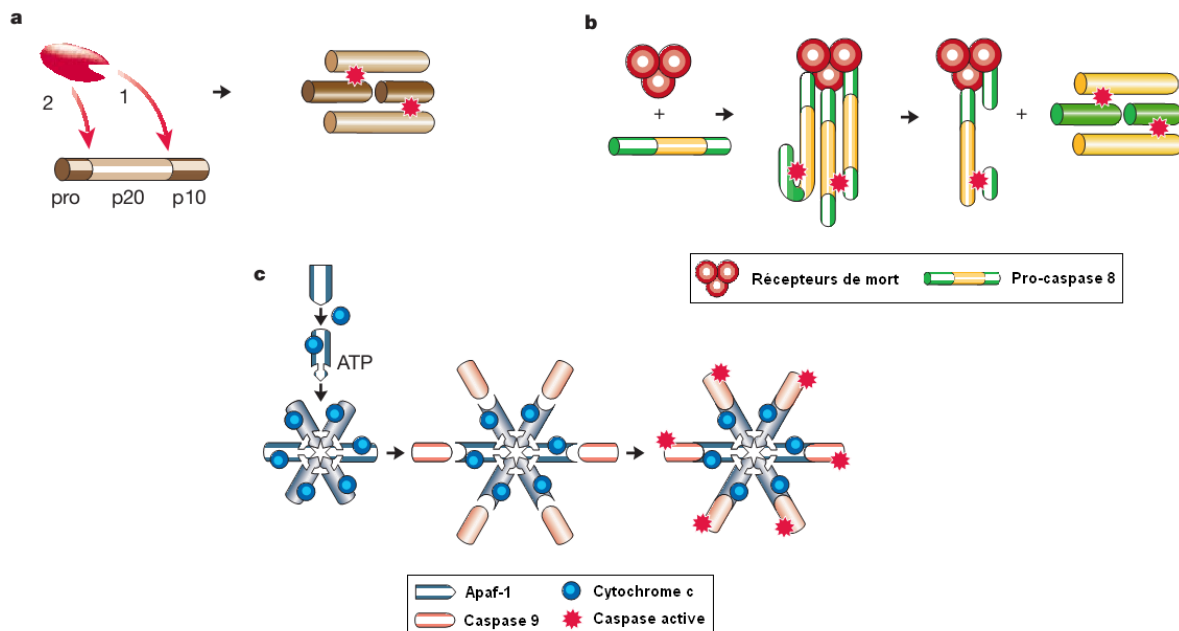


Schéma I.2 : Mécanismes d'activation des caspases.¹³

La plupart des caspases sont activées par un clivage protéolytique de la pro-caspase correspondante entre les domaines p10 et p20 ou entre le pro-domaine et le domaine p20. Ces positions correspondent à des sites de type Asp-X, suggérant la possibilité d'une activation autocatalysée.¹⁴ C'est la raison pour laquelle, la façon la plus directe d'activer une pro-caspase est de la mettre en présence d'une caspase préalablement activée (schéma I.2, a). Cette stratégie de « cascade des caspases » est intensivement utilisée par les cellules pour l'activation des caspases 3, 6 et 7. Ces caspases effectrices sont considérées comme les plus abondantes et les plus actives des caspases. Si la cascade des caspases est la voie privilégiée pour l'amplification du signal pro-apoptotique, elle ne permet cependant pas d'expliquer comment la première caspase de la cascade a été activée. Deux autres approches sont alors proposées. La première repose sur le principe que des complexes formés à partir de récepteurs membranaires (récepteurs de mort) sont capables de recruter plusieurs molécules de pro-caspase 8. Compte tenu de cette proximité, le faible potentiel d'activité protéolytique de la pro-caspase 8 est suffisant pour permettre le clivage de plusieurs pro-enzymes qui ensuite s'activent mutuellement (schéma I.2, b). Le mécanisme d'activation le plus complexe est celui suivi par la caspase 9 (schéma I.2, c). Contrairement aux autres caspases, la protéolyse de la pro-caspase 9 n'a que peu d'effet sur l'activité catalytique de l'enzyme. Pour pouvoir être activée, elle doit être associée à un cofacteur dédié, Apaf-1. Celui-ci n'est en réalité qu'une sous-unité d'un oligomère cytochrome c et ATP-dépendant appelé apoptosome dont la stœchiométrie est inconnue (représenté arbitrairement sous forme d'hexamère sur le schéma I.2). Cette holoenzyme autorise le

¹³ M. O. Hengartner, *Nature* **2000**, 407, 770–776.

¹⁴ N. A. Thornberry et coll., *J. Biol. Chem.* **1997**, 272, 17907–17911.

recrutement de la pro-caspase 9 et permet son activation par modification conformationnelle et non par protéolyse.

Si la régulation des interactions protéine-protéine est primordiale dans l'activation des caspases, elle l'est plus généralement dans le déclenchement et la régulation de l'apoptose où d'autres protéines sont également impliquées.

1.1.2. Déclenchement et régulation de l'apoptose

La famille des protéines Bcl-2 joue aussi un rôle clé dans la régulation de l'apoptose. Elle est divisée en trois groupes : les membres du groupe I possèdent des propriétés anti-apoptotiques, ceux des groupes II et III déclenchent la mort cellulaire. Ces protéines sont, la plupart du temps, impliquées dans la formation d'hétéro-dimères entre structures pro- et anti-apoptotiques.¹⁵ Ce comportement peut être considéré comme une forme de neutralisation mutuelle. En première approximation, le déclenchement de l'apoptose pourrait se résumer à comparer les niveaux respectifs de ces deux types de protéines : les cellules possédant un taux plus important de protéines pro-apoptotiques sont destinées à mourir, celles majoritaires en agents protecteurs restent viables. Le mécanisme d'action principal des Bcl-2 semble être lié à la régulation de la perméabilité de la membrane de la mitochondrie, contrôlant ainsi la libération de facteurs pro-apoptotiques tels que le cytochrome c dans le cytosol.

Le mécanisme de l'apoptose est gouverné par deux voies principales d'activation, l'une « extrinsèque » implique des récepteurs membranaires dits « récepteurs de mort », l'autre « intrinsèque » met en jeu la mitochondrie qui est alors régulée par les protéines Bcl-2 (schéma I.3). Ces deux voies conduisent à l'activation des caspases responsables des phénomènes morphologiques et biochimiques déjà évoqués et à l'élimination de la cellule.

¹⁵ J. M. Adams, S. Cory, *Science* **1998**, *281*, 1322–1326.

de la cellule. Une régulation peut être exercée par les molécules c-FLIP,¹⁶ des homologues dégénérés de la caspase 8 qui bloquent son activation.

La voie intrinsèque mitochondriale, représentée sur la droite du schéma I.3, est principalement utilisée en réponse à des signaux extracellulaires ou à des perturbations internes telles que l'altération de l'ADN.¹⁷ Les diverses voies de réponse convergent vers la mitochondrie, souvent par l'activation d'un membre pro-apoptotique de la famille des protéines Bcl-2. A l'inverse de la protéine Bcl-2 elle-même qui est liée aux membranes intracellulaires, d'autres membres de cette famille appartenant aux groupes II et III comme Bad (*Bcl-2-associated death promoter*), Bax (*Bcl-2-associated X protein*) ou Bid (*BH3 interacting-domain death agonist*) peuvent se déplacer parmi le cytosol et les organelles.¹⁸ Leur forme cytosolique est inactive mais le signal pro-apoptotique les redirige vers la mitochondrie où elles vont être activées. Cette activation peut résulter d'une protéolyse, d'une déphosphorylation mais probablement aussi de différents autres mécanismes. Protéines Bcl-2 pro- et anti-apoptotiques entrent en compétition à la surface de la mitochondrie pour réguler la libération de cytochrome c. Si les protéines pro-apoptotiques viennent à remporter cette « bataille », le cytochrome c, parmi d'autres molécules issues de la mitochondrie, peut s'associer avec Apaf-1 puis avec la pro-caspase 9 pour former l'apoptosome (schéma I.2, c).

Ces deux voies de signalisation sont très largement indépendantes. Elles communiquent néanmoins via la protéine Bid qui, une fois clivée par la caspase 8, subit une translocation vers la mitochondrie et participe à la libération de cytochrome c. Elles finissent également par converger vers l'activation de la caspase 3, caspase effectrice. Son activation est inhibée par une nouvelle grande famille de protéines, les IAP. Ces inhibiteurs des protéines de l'apoptose interagissent également avec d'autres caspases, qu'elles soient effectrices (caspases 3, 9 et 11) ou initiatrices (caspases 7, 8 et 9). L'action des IAP peut être elle-même inhibée par la protéine Smac (*second mitochondria-derived activator of caspase*), aussi appelée DIABLO (*direct IAP binding protein with low pI*), et libérée par la mitochondrie. Dans ce cas, la cascade des caspases subséquente à l'activation de la caspase 3 prend place, conduisant à la destruction et à l'élimination de la cellule. Les interactions protéine-protéine entre Smac et XIAP (*X-linked inhibitor of apoptosis protein*), l'un des IAP les mieux caractérisés, seront étudiées ici.

¹⁶ M. Irmeler et coll., *Nature* **1997**, 388, 190–195.

¹⁷ T. Rich, R. L. Allen, A. H. Wyllie, *Nature* **2000**, 407, 777–783.

¹⁸ a) A. Gross et coll., *J. Biol. Chem.* **1999**, 274, 1156–1163; b) H. Li, H. Zhu, C. J. Xu, J. Yuan, *Cell* **1998**, 94, 491–501; c) K. G. Wolter et coll., *J. Cell Biol.* **1997**, 139, 1281–1292.

1.2. Conception de mimes de Smac

1.2.1. Interactions Smac / XIAP

Les caspases possèdent la propriété de pouvoir cliver bon nombre de protéines essentielles à la cellule. Ainsi, une activation aberrante de la cascade des caspases conduit inévitablement à la mort cellulaire. Pour se protéger contre ce type d'événements irrémédiables, les cellules possèdent un système de rétrocontrôles dont les IAP sont un des acteurs majeurs. Parmi les motifs structuraux propres aux IAP,¹⁹ il en existe un commun à tous les membres de cette famille. Ce motif d'environ quatre-vingt acides aminés, riche en cystéines et en histidines, capable de chélater les ions zinc, est connu sous le nom de domaine BIR (*Baculovirus Inhibitor of apoptosis protein Repeat*).²⁰ Pas moins de huit IAP distincts ont été identifiés dans le génome humain et chacun d'entre eux contient entre un et trois domaines BIR. Ils sont situés dans la région *N*-terminale et participent à l'interaction avec les caspases mais aussi avec d'autres protéines.²¹ La plus étudiée des protéines de la famille des IAP est certainement XIAP. Elle contient trois domaines BIR grâce auxquels elle peut inhiber les caspases effectrices²² (domaine BIR2) mais aussi les caspases initiatrices²³ (domaine BIR3).

L'événement principal de la voie d'activation intrinsèque de l'apoptose est la libération dans le cytosol de protéines mitochondriales permettant l'activation des caspases. Smac est l'une de ses protéines,²⁴ et comporte 239 acides aminés. Les 55 premiers résidus de sa partie *N*-terminale correspondent à la séquence de reconnaissance avec la mitochondrie et sont éliminés par protéolyse. Ce clivage conduit à la mise au jour de quatre acides aminés hydrophobes (Ala-Val-Pro-Ile, AVPI) correspondant à la nouvelle extrémité *N*-terminale de l'enzyme mature. Ce térapeptide est un ligand connu des IAP. Co-cristallisé avec XIAP, Smac prend la forme d'un homo-dimère allongé (code PDB : 1G73).^{20b}

¹⁹ P. D. Mace et coll., *Cell Death Differ.* **2010**, *17*, 46–53.

²⁰ a) Z. Liu et coll., *Nature* **2000**, *408*, 1004–1008; b) G. Wu et coll., *Nature* **2000**, *408*, 1008–1012.

²¹ S. M. Srinivasula, J. D. Ashwell, *Mol. Cell* **2008**, *30*, 123–135.

²² F. L. Scott et coll., *EMBO J.* **2005**, *24*, 645–655.

²³ S. J. Riedl, Y. Shi, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2004**, *5*, 897–907.

²⁴ a) C. Du et coll., *Cell* **2000**, *102*, 33–42; b) A. M. Verhagen et coll., *Cell* **2000**, *102*, 43–53.

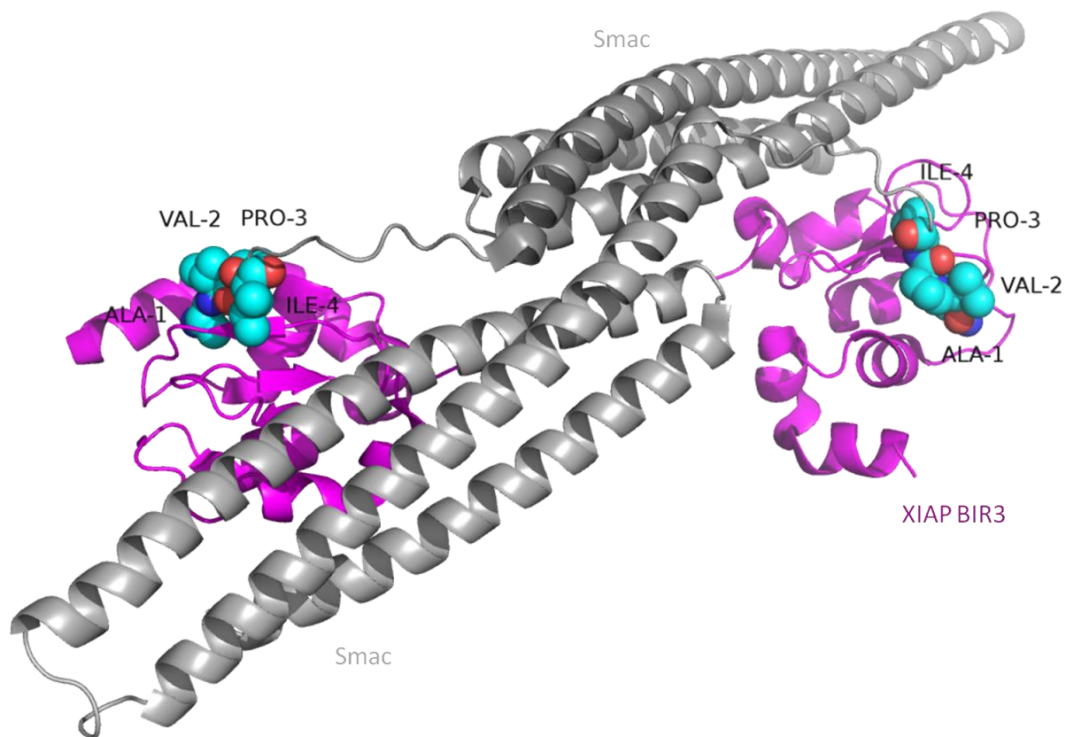


Schéma I.4 : Interaction Smac / BIR3 de XIAP par l'intermédiaire du térapeptide AVPI.

L'étude de cette structure cristalline, ou de celle déterminée par RMN en solution,^{20a} montre clairement qu'AVPI reconnaît et interagit avec une cavité spécifique de la surface du domaine BIR3 de XIAP. Un térapeptide similaire (Ala-Thr-Pro-Phe, ATPF) à l'extrémité *N*-terminale de la caspase 9, utilise le même site actif. La compétition entre ces deux ligands permet à Smac d'empêcher l'inhibition de cette caspase par XIAP. Avant le déclenchement du phénomène apoptotique, les IAP protègent la cellule d'une activation accidentelle de caspases initiatrices ou effectrices. Pendant l'apoptose, Smac est donc libérée et réactive la cascade des caspases en inhibant XIAP. Le fait que l'interaction entre Smac et le domaine BIR3 de XIAP se résume principalement à une séquence de quatre acides aminés fait de ce térapeptide une cible thérapeutique idéale. Des efforts considérables sont réalisés, tant au niveau académique²⁵ qu'au niveau industriel,²⁶ pour développer des petites molécules, mimes de Smac, ayant une potentielle activité anti-tumorale.

²⁵ a) E. C. LaCasse et coll., *Oncogene* **2008**, 27, 6252–6275; b) A. M. Hunter et coll., *Apoptosis* **2007**, 12, 1543–1568.

²⁶ a) S. Wang, H. Sun, Z. Nikolovska-Coleska, C.-Y. Yang, L. Xu, US Patent 7,932,382, **2005**; b) S. Wang, H. Sun, D. Qin, Z. Nikolovska-Coleska, J. Lu, S. Qiu, Y. Peng, Q. Cai, US Patent 8,202,902, **2008**.

1.2.2. Conception d'inhibiteurs non peptidiques

Description du site actif

Le site de reconnaissance du térapeptide AVPI correspond à une cavité à la surface de BIR3 de XIAP comportant 3 régions particulières (schéma I.5).

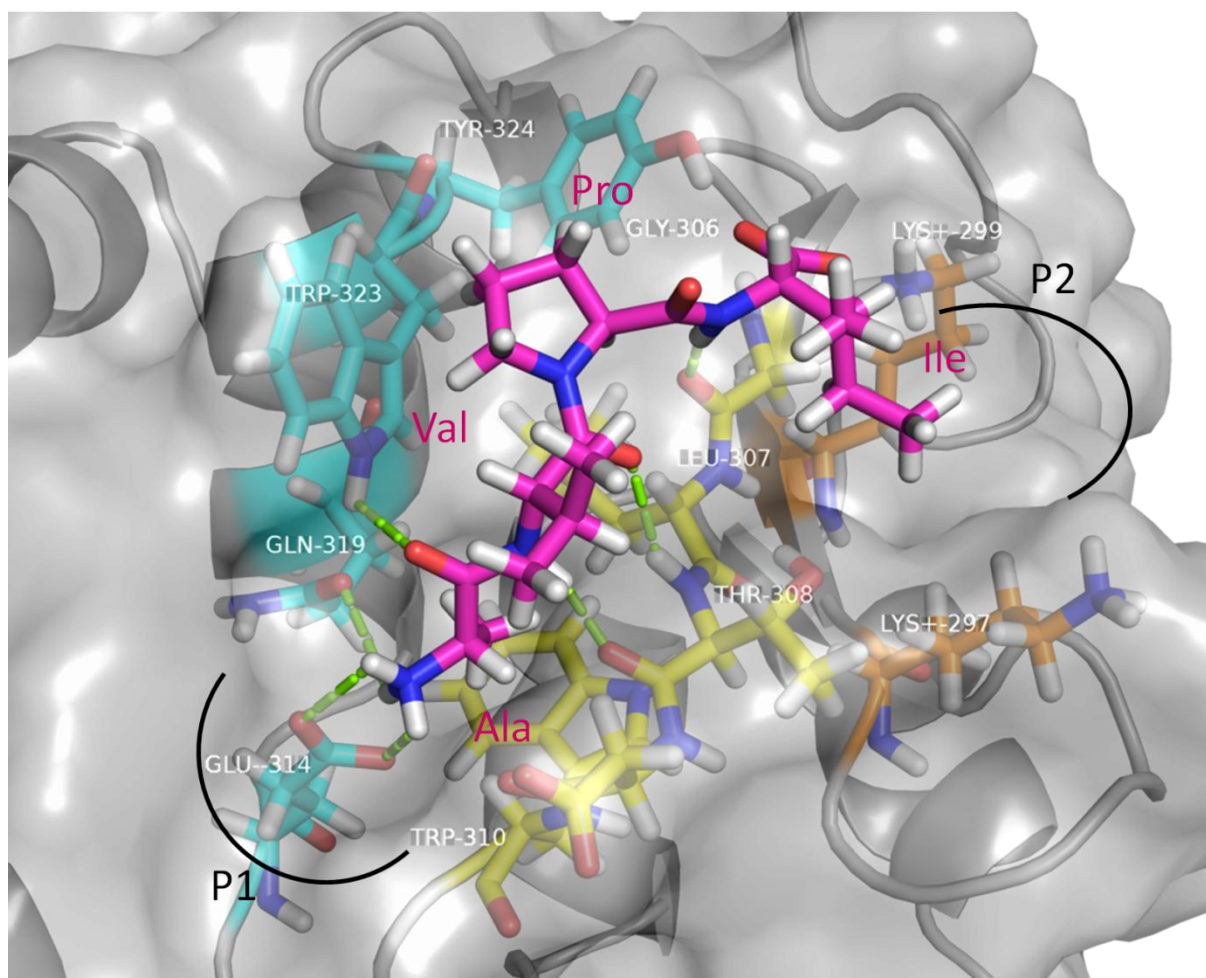


Schéma I.5 : Positionnement du térapeptide AVPI dans le site actif de BIR3 de XIAP (image réalisée avec le logiciel PyMOL v1.3).

La poche hydrophile P1 : cette région est constituée par les atomes d'oxygène de Glu314 et de Gln319, par le groupement NH du motif indole appartenant au résidu Trp323 et par les groupements carbonyles et amines de Thr308. Dans cette poche, l'amine libre de l'alanine du térapeptide AVPI forme des liaisons hydrogènes fortes (représentées par lignes vertes discontinues) avec Glu314 et Gln319 de BIR3 de XIAP.

La poche hydrophobe P2 : cette région correspond à une cavité hydrophobe relativement étroite constituée, d'une part, par les chaînes latérales de Leu292 et de Val298 (non représentés) et d'autre part, par les groupements alkyles des chaînes latérales de Lys297 et Lys299. Cette poche est en interaction hydrophobe avec les chaînes latérales de Ile4 du térapeptide.

Les poches **P1** et **P2** sont reliées par une vaste région hydrophobe formée par les chaînes latérales Trp323 et Tyr324. Le groupement isopropyle de Val2 et le cycle pyrrolidine de Pro3 entrent en interaction avec elles.

Ces trois régions peuvent être considérées comme les principaux pharmacophores nécessaires à l'affinité ligand-récepteur. Elles sont représentées par des plages grisées sur la structure du térapeptide (schéma I.6).

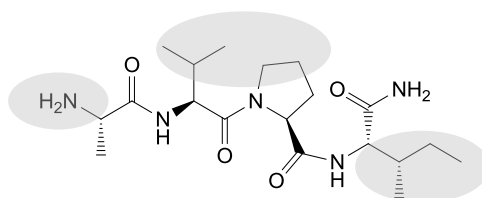


Schéma I.6 : Pharmacophores d'AVPI identifiés d'après la structure du site actif.

Inhibiteurs connus

Tenant compte des précédentes conclusions, nous avons envisagé la synthèse de petites molécules non peptidiques, donc stables vis-à-vis des protéases, mimant le térapeptide AVPI ($K_i = 0,58 \mu\text{M}$, constante d'inhibition mesurée par polarisation de fluorescence^{27a}). En suivant un raisonnement identique au nôtre, Wang^{27b} fut le premier à rapporter la synthèse de mimes de Smac comportant des contraintes conformationnelles. La structure de telles molécules a été dictée par différents constats structuraux. Si la chaîne latérale hydrophobe de Ile4 est un pharmacophore important, le groupement carbonyle de ce résidu ne semble pas engager d'interactions spécifiques avec le récepteur. Pour cette raison, il a été envisagé de remplacer ce résidu par une benzylamine (schéma I.7, étape A). Le nombre de degrés de liberté de la molécule a aussi été réduit en cyclisant les chaînes latérales de Val2 et Pro3 pour former un lactame bicyclique (schéma I.7, étape B). Compte tenu de la région hydrophobe de la protéine avec laquelle ces chaînes interagissent, la formation d'un motif cyclique ne semble pas introduire de modifications stériques ou électrostatiques défavorables à l'affinité ligand-protéine. Les diastéréoisomères **II** et **III** sont alors

²⁷ a) Z. Nikolovska-Coleska et coll., *Anal. Biochem.* **2004**, 332, 261–273; b) H. Sun, Z. Nikolovska-Coleska, C.-Y. Yang, L. Xu, Y. Tomita, Y. Yoshioka, K. Krajewski, P. P. Roller, S. Wang, *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 4147–4150.

susceptibles d'être formés. Les auteurs rapportent que des études de modélisation montrent que, si le composé **II** mime assez fidèlement le comportement du tétrapeptide dans le site actif ($K_i = 4,47 \mu\text{M}$), le composé **III** apparaît comme un mauvais ligand en termes d'interactions hydrophiles et hydrophobes ($K_i > 100 \mu\text{M}$).

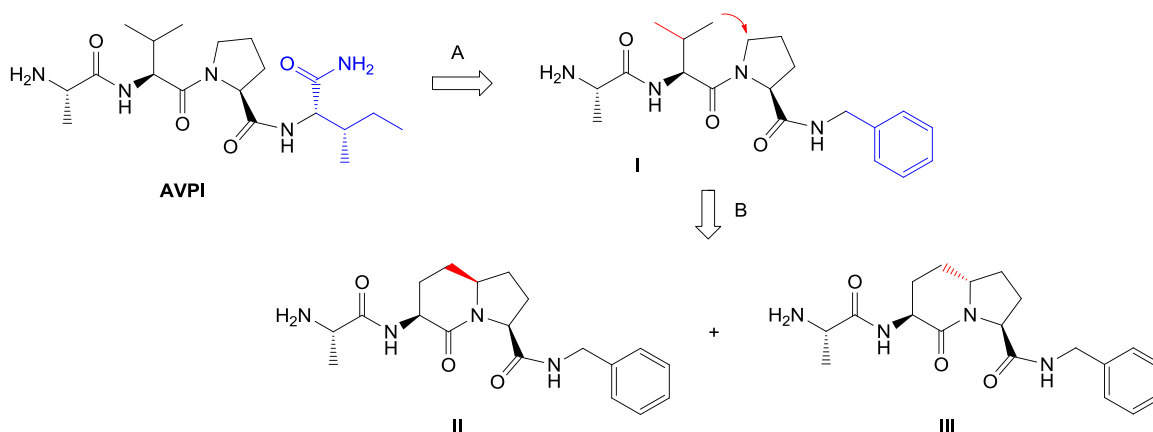


Schéma I.7 : Restrictions conformationnelles de AVPI proposées par Wang.

Le lactame bicyclique **II** a été ensuite utilisé comme modèle pour introduire des modifications structurales destinées à optimiser l'affinité des nouveaux inhibiteurs.²⁸ Ces variations concernent chacun des trois pharmacophores précédemment identifiés (schéma I.8).

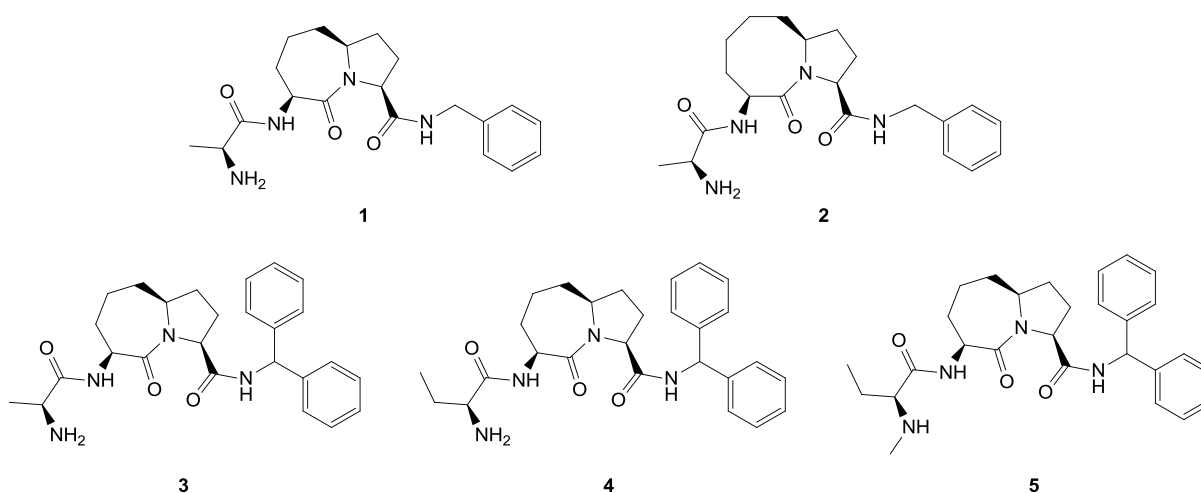


Schéma I.8 : Lactames bicycliques synthétisés par Wang.

²⁸ a) H. Sun, Z. Nikolovska-Coleska, C.-Y. Yang, L. Xu, M. Liu, Y. Tomita, H. Pan, Y. Yoshioka, K. Krajewski, P. P. Roller, S. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16686–16687; b) H. Sun, Z. Nikolovska-Coleska, J. Lu, S. Qiu, C.-Y. Yang, W. Gao, J. L. Meagher, J. A. Stuckey, S. Wang, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 7916–7920; c) H. Sun, J. A. Stuckey, Z. Nikolovska-Coleska, D. Qin, J. L. Meagher, J. Lu, C.-Y. Yang, N. G. Saito, S. Wang, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 7169–7180.

Le cycle à six chaînons a été étendu vers la synthèse d'homologues à sept et huit chaînons (schéma I.8, composés **1** et **2**) qui se sont avérés posséder une meilleure affinité pour le récepteur. Partant de ce constat, d'autres bicycles [7,5] ont été synthétisés pour déterminer l'encombrement stérique acceptable au niveau de la chaîne latérale de l'alanine et/ou de la benzylamine (schéma I.8, composés **3** et **4**). Les mesures d'affinité ont montré que tout groupement comportant plus de deux carbones situé en α de l'amine terminale était défavorable et que, par ailleurs, le groupement phényle ajouté ne contribuait que peu à la rigidification de la molécule à l'intérieur du site actif. Les faibles activités cellulaires relevées pour ces composés ont été imputées à la présence de l'amine primaire. Elle a alors été substituée et transformée en amine secondaire pour conduire à une meilleure affinité dans le cas du composé **5**.

Conception d'inhibiteurs quinoniques

Parmi d'autres²⁹ et bien qu'ayant démontré une réelle affinité pour le domaine BIR3 de XIAP, les composés proposés par Wang nous sont apparus comme comportant un trop grand nombre de degrés de liberté. De plus, les composés présentés précédemment sont souvent obtenus après plus de dix étapes de synthèse.²⁷ La présence de quatre centres asymétriques sur les molécules finales nuit aussi fortement à leur préparation. Pour contourner ces difficultés, nous avons imaginé des analogues de ces lactames bicycliques basés sur un motif comportant un minimum de carbones asymétriques et permettant une introduction aisée de chaînes latérales. Via une approche de « scaffold hopping », démarche qui consiste à modifier le motif central de dérivés actifs connus pour établir la structure de nouveaux composés, nous avons alors envisagé la synthèse de mimes non-peptidiques de Smac ayant un squelette de type 1,4-naphtoquinone (schéma I.9).

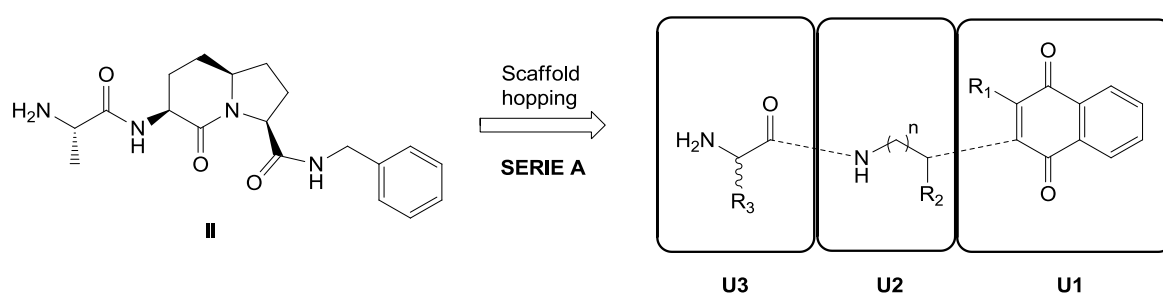


Schéma I.9 : Mimes de Smac quinoniques envisagés.

Les composés de la série A comportent trois sous-unités. Le motif principal est un squelette quinonique (**U1**), substitué ou non en position 2. On étudiera alors particulièrement le

²⁹ a) K. Zobel et coll., *ACS Chem. Biol.* **2006**, *1*, 525–534; b) E. Mastrangelo et coll., *J. Mol. Biol.* **2008**, *384*, 673–689.

comportement des dérivés 1,4-naphtoquinone (R = H) et ménadione (R = Me). **U1** a été pensé comme pouvant interagir avec la poche hydrophobe **P2** du site actif de BIR3 de XIAP. Une chaîne latérale aminoalkyle (**U2**), ramifiée ou non, substituée l'une des positions quinoniques de **U1** et joue le rôle de bras espaceur. Cette chaîne carbonée a pour but d'occuper la zone hydrophobe située entre les poches **P1** et **P2**. Enfin, le motif **U3** est un acide aminé chiral introduit en position terminale sur la chaîne latérale **U2**. Ainsi positionné, celui-ci, par l'intermédiaire de son amine libre, pourrait jouer le rôle de l'alanine du térapeptide AVPI en formant des liaisons hydrogènes avec les atomes donneurs des résidus constituant la poche hydrophile **P1**.

Suite à la mise en place de ces analogies structurales, nous avons souhaité valider notre concept au travers d'études complémentaires de modélisation moléculaire. Une base de données de centaines de molécules appartenant à la série A a été dockée sur le site actif de BIR3 de XIAP. Le schéma I.10 représente la molécule $M_{a,d}\text{-NH}_3^+$ positionnée dans le récepteur.

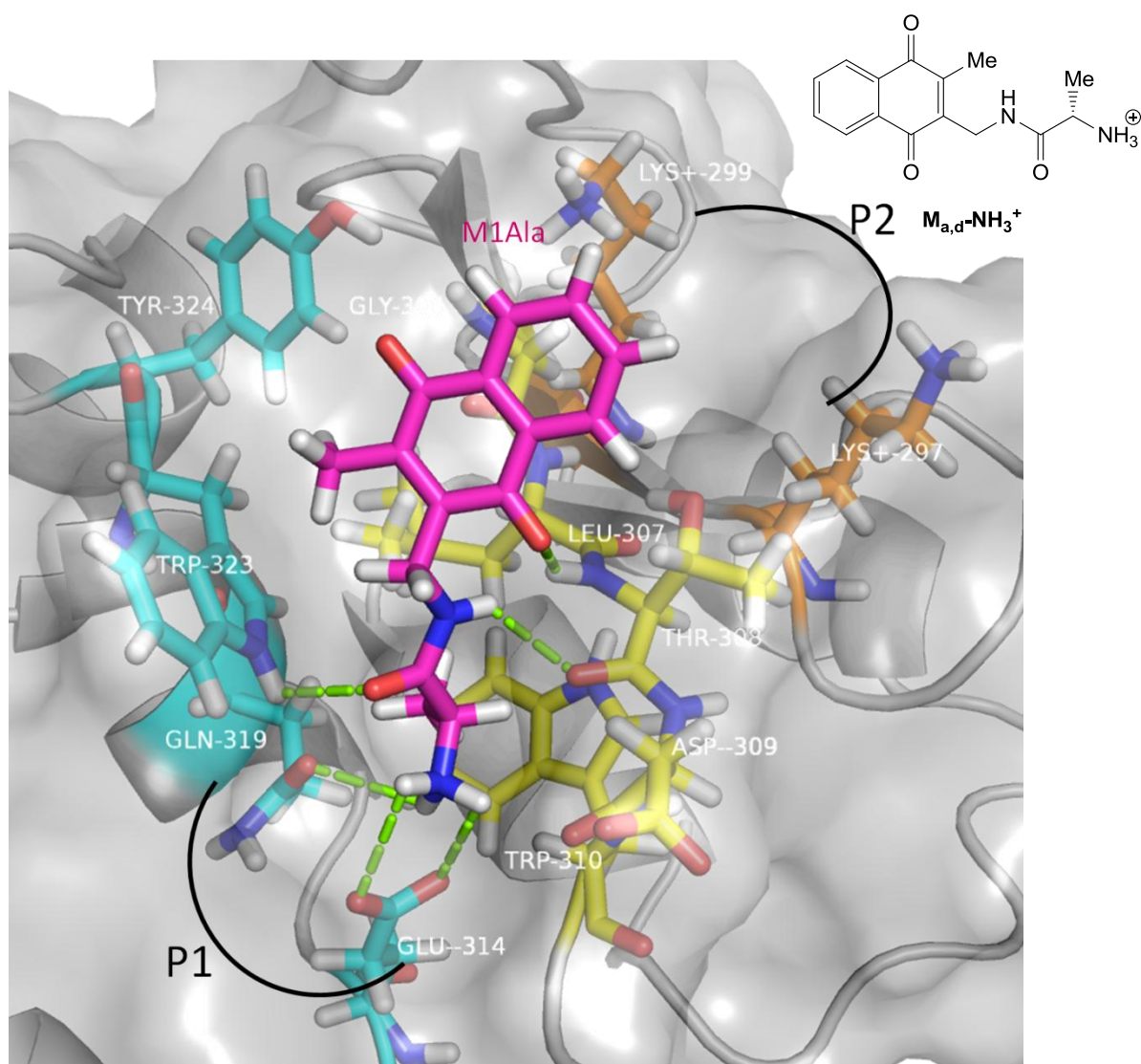


Schéma I.10 : Exemple de pose des composés de la série A dans le récepteur de BIR3 de XIAP (image réalisée avec le logiciel PyMOL v1.3).

On constate alors que nos hypothèses préliminaires sont en grande partie vérifiées. Le cycle aromatique du motif naphtoquinonique **U1**, orienté vers la poche hydrophobe **P2**, est plus précisément situé entre les chaînes latérales de Lys297 et Lys299. Le cycle quinonique de ce même motif est placé en début de région hydrophobe. Il nous semble possible qu'il soit stabilisé dans cette position par une liaison hydrogène avec le groupement NH de Thr308. Le groupement méthyle substituant le noyau quinonique ne paraît pas avoir d'influence particulière sur l'affinité du ligand pour le récepteur. Son caractère hydrophobe ne le rend néanmoins pas défavorable à l'association. La chaîne latérale aminoalkyle **U2** suit scrupuleusement le fond de la cavité et remplit parfaitement le rôle de bras espaceur. De nouvelles interactions stabilisantes notamment avec les résidus Thr308 et Trp323 pourraient intervenir. L'acide aminé chiral **U3**, qui constitue l'extrémité de cette chaîne, est alors bien positionné à l'intérieur de la poche hydrophile **P1**, aidé en cela par les multiples liaisons hydrogènes qu'il peut engager avec les atomes donneurs environnants des résidus tels que Glu314, Gln319 ou Trp323.

A la lecture de ces résultats *in silico*, il apparaît que certains paramètres, facilement modulables, pourraient être à l'origine d'une optimisation de l'affinité de nos composés. La longueur du bras espaceur **U2** semble jouer un rôle primordial. En utilisant des chaînes de tailles diverses (1, 2 ou 3 carbones), nous pensons pouvoir être en mesure de déterminer la longueur idéale correspondant le mieux à la distance **P1-P2**, tenant compte de possibles repliements des groupements méthylènes. L'influence de la nature de l'acide aminé terminal **U3** sera étudiée en introduisant indifféremment des acides aminés D ou L, plus ou moins polaires ou encombrés. Enfin, il conviendra de déterminer l'influence de la substitution du squelette quinonique **U1** de départ.

Quinones et chimie médicinale

Plus encore que pour de seules raisons structurales, le choix de synthétiser des dérivés de quinones a aussi été dicté par l'omniprésence de ces composés dans la nature et par les multiples propriétés biologiques développées par cette famille de composés. Entre autres, il leur est associé des activités antitumorales³⁰ mais aussi antibiotiques,³¹ antivirales,³² antidiabétiques,³³

³⁰ a) N. Pradidphol, N. Kongkathip, P. Sittikul, N. Boonyalai, B. Kongkathip, *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *49*, 253–270; b) M. W. Pertino, C. Theoduloz, J. A. Palenzuela, M. del Mar Afonso, E. Yesilada, F. Monsalve, P. González, D. Droguett, G. Schmeda-Hirschmann, *Molecules* **2011**, *16*, 8614–8628; c) K.-H. Kang, K.-H. Lee, M.-Y. Kim, K.-H. Choi, *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 24638–24644.

³¹ a) R. D. Charan, G. Schlingmann, V. S. Bernan, X. Feng, G. T. Carter, *J. Antibiot.* **2005**, *58*, 271–274; b) H. He, H. Y. Yang, S. W. Luckman, D. M. Roll, G. T. Carter, *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 1072–1075.

³² A. Sendl, J. L. Chen, S. D. Jolad, C. Stoddart, E. Rozhon, W. Nanakorn, M. Balick, M. Kernan, *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 808–811.

³³ a) S. Byström, S. James, C. Liljebris, U.S. Patent 6,498,182, **2002**; b) K. He, C.-B. Chan, X. Liu, Y. Jia, H.R. Luo, S. A. France, Y. Liu, W. D. Wilson, K. Ye, *J. Biol. Chem.* **2011**, *286*, 37379–37388.

antipaludéennes³⁴ ou encore préventives des maladies neurodégénératives.³⁵ Le motif quinonique se rencontre en effet dans de très nombreux produits naturels (schéma I.11).

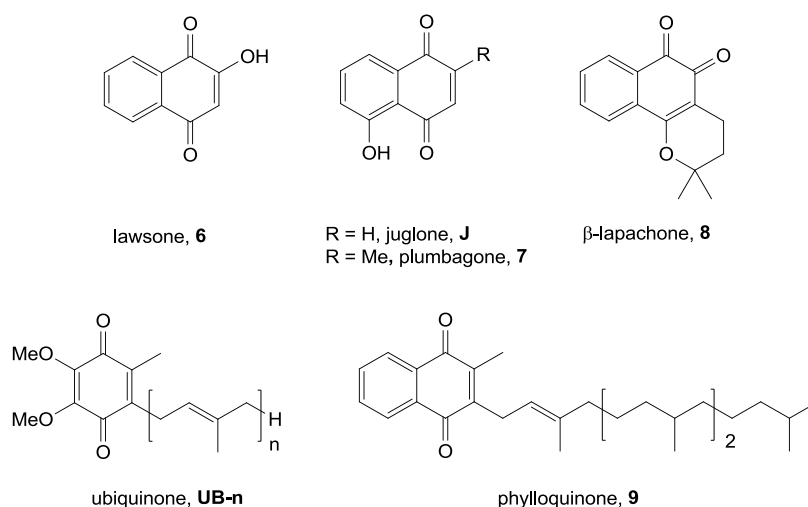


Schéma I.11 : Exemples de quinones naturelles.

La lawsone **6**, aussi connue sous le nom d'acide hennotannique, est un pigment rouge orangé présent dans les feuilles de henné (*Lawsonia inermis*). La juglone **J**, extraite du noyer noir (*Juglans nigra*), et la plumbagone **7**, isolée de la dentelaire (*Plumbago rosea*), sont des naphthoquinones pouvant être utilisées comme colorants mais qui présentent également des propriétés antibactériennes ou antifongiques. La β-lapachone **8** est une pyrano-*o*-naphthoquinone extraite de l'arbre lapacho (*Tabebuia avellanedae*) qui possède un large éventail de propriétés pharmacologiques. Elle est néanmoins particulièrement reconnue pour son action inhibitrice de croissance de diverses lignées tumorales (IC₅₀ de l'ordre du μM) et, combinée au taxol, elle se révèle efficace pour lutter contre les tumeurs ovariennes et prostatiques chez l'Homme.³⁶ Certaines quinones jouent un rôle important dans la biochimie des cellules. Les ubiquinones (ou coenzymes Q) **UB-n** sont des quinones isoprénoïdes et des cofacteurs essentiels qui interviennent dans la chaîne respiratoire aérobie en tant que transporteurs d'électrons et de protons.³⁷ La phylloquinone **9** (ou vitamine K₁) possède un rôle similaire chez les plantes où elle assure le transfert électronique pendant la photosynthèse.³⁸ Chez l'homme, la vitamine K₁ est connue pour servir de cofacteur à la

³⁴ J. P. Malerich, T. J. Maimone, G. I. Elliott, D. Trauner, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6276–6283.

³⁵ P. Bermejo-Bescós, S. Martín-Aragón, K. L. Jiménez-Aliaga, A. Ortega, M. T. Molina, E. Buxaderas, G. Orellana, A. G. Csáky, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2010**, *400*, 169–174.

³⁶ D. A. Boothman, S. Greer, A. B. Pardee, *Cancer Res.* **1987**, *47*, 5361–5366.

³⁷ G. Lenaz, R. Fato, G. Formigini, M.L. Genova, *Mitochondrion* **2007**, *7S*, S8–S33.

³⁸ B. Ke, *Advances of Photosynthesis*, Vol. 10, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **2001**.

γ -glutamyle carboxylase, une enzyme responsable de modifications post-traductionnelles de certaines protéines.³⁹

L'activité biochimique des quinones est ainsi très souvent liée à leurs propriétés électroniques particulières. Ce sont en effet des composés pouvant être facilement réduits, devenant alors de bons agents oxydants et déshydrogénants. La formation d'un système aromatique est la force motrice des réactions impliquant les quinones. Elles peuvent accepter un électron pour former un radical semi-quinonique **SQ**, puis un second pour donner l'hydroquinone **HQ** correspondante. Ce processus de réduction réversible des réactions biochimiques engagées par les quinones peut être mono- ou bi-électronique. Il est catalysé par des flavoenzymes utilisant NADPH (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate) comme source d'électrons (schéma I.12).

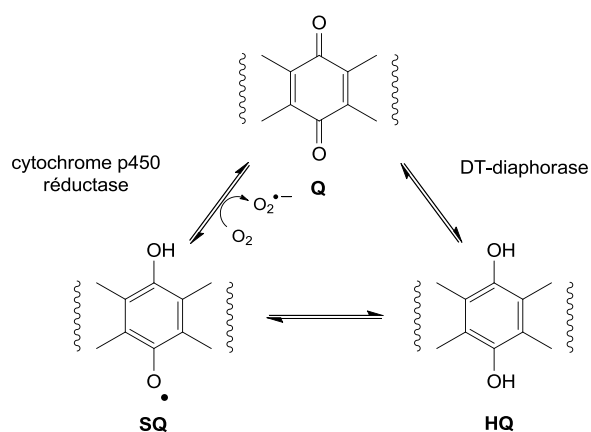


Schéma I.12 : Cycle d'oxydo-réduction biochimique des quinones.

En conditions aérobies, **SQ** peut être auto-oxydé en **Q** conduisant à la formation de radicaux-anions superoxydes ($O_2^{\cdot-}$). Ce cycle est oxygène-dépendant et se poursuit jusqu'à ce que le système devienne anaérobie. Les **HQ** sont des espèces moins facilement ré-oxydables, c'est pourquoi l'organisme peut les excréter après métabolisation par conjugaison, engageant ainsi un processus de détoxification cellulaire. En plus de leurs propriétés réductrices, l'activité biologique des quinones provient de leur capacité à réagir avec les nucléophiles hétéroatomiques (O, N, S) selon une addition de Michael de type 1,4.⁴⁰ A cause des taux intracellulaires élevés en nucléophiles soufrés comme le glutathion (GSH), l'addition réductrice des groupements thiols sur les quinones revêt une importance

³⁹ M. Van Winckel, R. De Bruyne, S. Van De Velde, S. Van Biervliet, *Eur. J. Pediatr.* **2009**, *168*, 127–134.

⁴⁰ K. T. Finley in *The chemistry of the quinoid compounds*, Ed. : S. Patai, John Wiley & Sons, London, **1974**, 877–1144.

particulière. Les quinones peuvent réagir spontanément ou de manière catalysée par les glutathion *S*-transférases, formant ainsi des conjugués GSH-HQ⁴¹ qui contribuent à la détoxification de la cellule.

Les quinones appartenant à la famille des anthracyclines font partie des agents antitumoraux les plus courants.⁴² La daunorubicine **10** et la doxorubicine **11** sont, sans doute, les membres les plus représentatifs de cette famille (schéma I.13). Ces drogues ont été largement utilisées au niveau clinique, la première permettant de lutter contre de nombreuses leucémies aigües, la seconde possédant un large spectre d'activités anticancéreuses contre diverses tumeurs solides.

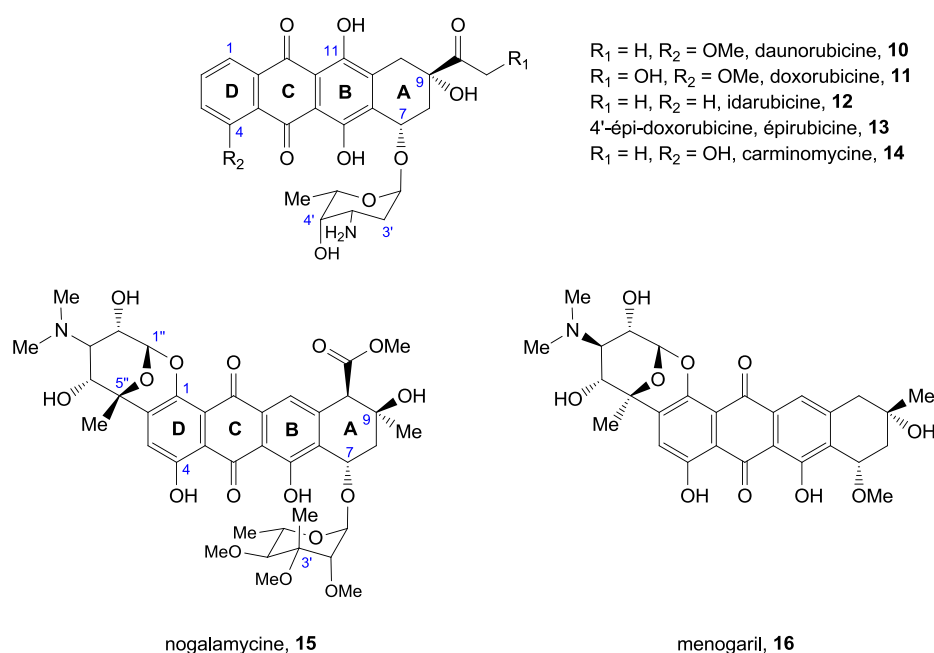


Schéma I.13 : Anthracyclines antitumorales.

Ces composés présentent cependant des effets non désirés et sont à l'origine de problèmes cardiovasculaires même longtemps après l'arrêt du traitement.⁴³ Par ailleurs, certaines tumeurs peuvent démontrer différents types de résistance aux anthracyclines.⁴⁴ Cette famille de drogues joue pourtant un rôle majeur en chimiothérapie anticancéreuse et de nombreux dérivés de ces deux composés naturels ont été développés afin d'en augmenter l'efficacité tout en minimisant la toxicité. L'idarubicine **12**, le dérivé 4-déméthoxylé de la daunorubicine, présente notamment une biodisponibilité orale satisfaisante.⁴⁵ L'épirubicine **13**, épimère de la doxorubicine en position 4', ou

⁴¹ W. B. Jakoby, D. M. Ziegler, *J. Biol. Chem.* **1990**, *265*, 20715–20719.

⁴² a) J. W. Lown in *Anthracycline and Anthracenedione-based Anticancer Agents*, Elsevier : New York, **1988**; b) R. B. Weiss, *Semin. Oncol.* **1992**, *19*, 670–686.

⁴³ K. Shan, A. M. Lincoff, J. B. Young, *Ann. Intern. Med.* **1996**, *125*, 47–58.

⁴⁴ R. Larsson, P. Nygren, *Cancer* **1994**, *74*, 2857–2862.

⁴⁵ F. Arcamone, L. Bernardi, P. Giardino, B. Patelli, A. Di Marco, A. M. Casazza, G. Pratesi, P. Reggiani, *Cancer Treat. Rev.* **1976**, *60*, 829–834.

la carminomycine **14**, analogue 4-hydroxylé de la daunomycine, sont également utilisées au niveau clinique. La nogalamycine **15** est un autre exemple intéressant d'anthracycline antitumorale qui comporte deux unités glycosidiques attachées aux cycles A et D. Si le développement de ce composé a été arrêté du fait de sa trop forte toxicité, des dérivés semi-synthétiques ont cependant vu le jour. C'est le cas du ménogaril **16** qui démontre une activité accrue ainsi qu'une toxicité faible. Il a alors été sélectionné pour entrer en phase d'essais cliniques⁴⁶ sans que ceux-ci n'aient néanmoins pu aboutir à sa mise sur le marché. Ces anthracyclines ont été tout d'abord décrites comme des agents intercalants de l'ADN, même si cette propriété n'explique pas à elle seule l'ensemble de leurs propriétés antitumorales. Après différentes études, il est désormais communément admis que leur rôle principal est celui d'inhibiteurs de la topoisomérase II.⁴⁷

⁴⁶ C. Obasaju, J. Manola, G. R. Hudes, J. D. Khandekar, D. L. Citrin, P. Carbone, *Am. J. Clin. Oncol.* **2001**, *24*, 150–154.

⁴⁷ a) P. D'Arpa, L. F. Liu, *Biochim. Biophys. Acta* **1989**, *989*, 163–177; b) F. Zunino, G. Capranico, *Anticancer Drug Des.* **1990**, *5*, 307–317.

2. Les kinases et les phosphatases

Les cellules sont exposées à divers signaux extérieurs simultanés. Afin de garantir la fidélité des systèmes de transduction intracellulaire, il est crucial de sélectionner les molécules effectrices nécessaires. Celles-ci doivent être finement régulées par des processus d'activation/désactivation qui correspondent, le plus souvent, à des états phosphorylés ou déphosphorylés des protéines impliquées. La phosphorylation d'une protéine est une modification post-traductionnelle réversible qui joue un rôle dans de nombreux procédés physiologiques et qui est souvent dérégulée dans des conditions pathologiques. L'équilibre entre activation et désactivation des voies de signalisation cellulaires repose donc à la fois sur des réactions de phosphorylation catalysées par les kinases mais aussi sur des phénomènes de déphosphorylation catalysés par les phosphatases (schéma I.14).

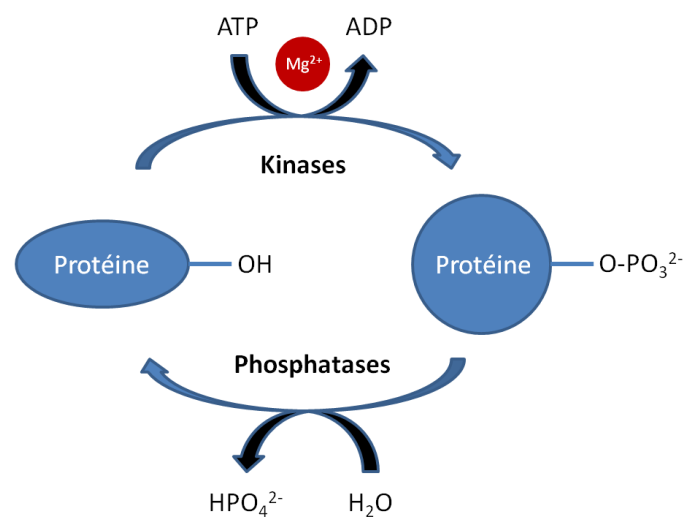


Schéma I.14 : Rôle des kinases et des phosphatases.

Ces réactions interviennent sur des résidus porteurs de groupements hydroxyles (sérines, thréonines et tyrosines) et servent d'interrupteurs moléculaires pour bon nombre de phénomènes de régulation cellulaires comme la division, la prolifération, la différenciation mais aussi l'apoptose. Dans le cadre de notre programme de recherche dédié à la synthèse de petites molécules anticancéreuses, il nous a donc paru indispensable de considérer également ces cibles potentielles.

2.1. Les protéines kinases

2.1.1. Mécanisme de phosphorylation

Les protéines kinases appartenant à une même superfamille, la structure de leur site actif et leur mécanisme de phosphorylation sont très semblables. Nous étudierons particulièrement la protéine kinase AMP cyclique-dépendante (ou plus simplement protéine kinase A) qui sera prise comme modèle de cette classe d'enzymes. Les protéines kinases partagent un domaine catalytique d'environ 290 résidus pour lequel le site actif est « pris en sandwich » entre un lobe *N*-terminal et un lobe *C*-terminal (schéma I.15).

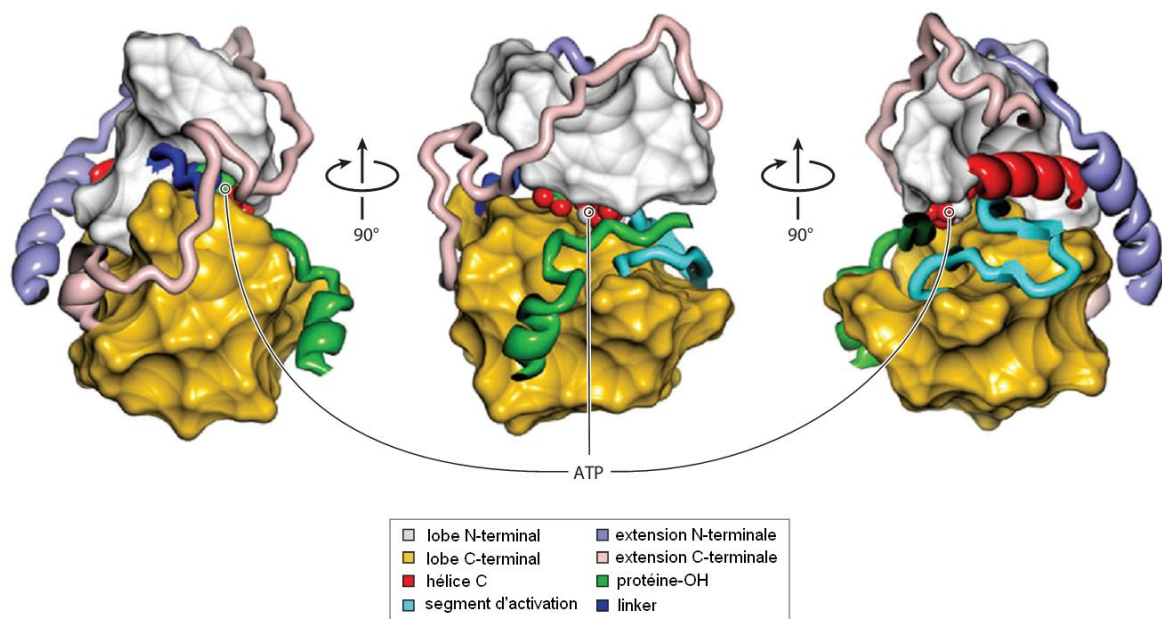


Schéma I.15 : Structure de la protéine kinase A (code PDB : 1ATP).⁴⁸

Le lobe *N*-terminal, composé d'un feuillet β et d'une hélice α (l'hélice C), est connecté par un linker à un lobe plus important, le lobe *C*-terminal, constitué principalement d'hélices α et incluant un segment d'activation. Chez certaines kinases, le domaine catalytique se prolonge par deux extensions qui peuvent être impliquées dans la régulation. En configuration active, l'hélice C est accolée au lobe

⁴⁸ J. A. Endicott, M. E. M. Noble, L. N. Johnson, *Annu. Rev. Biochem.* **2012**, *81*, 587–613.

N-terminal et l'aspartate 184 vient chélater un ion Mg^{2+} pour orienter la molécule d'ATP (schéma I.16).

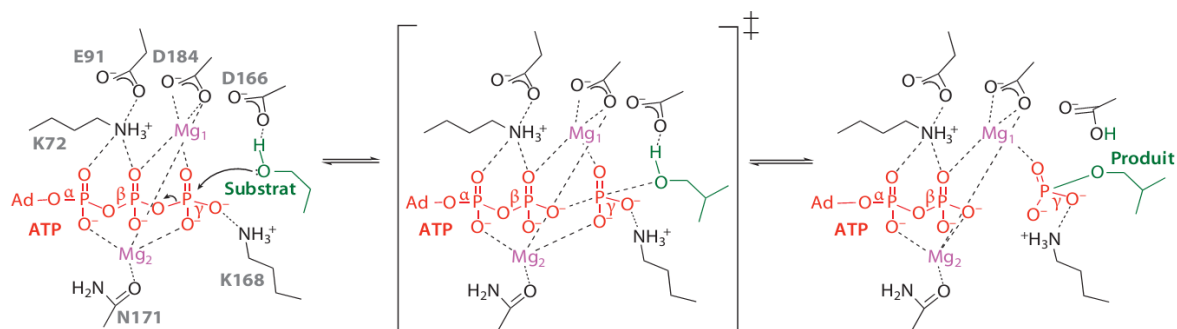


Schéma I.16 : Mécanisme catalytique simplifié de la protéine kinase A.

Le substrat forme, quant à lui, une liaison hydrogène avec l'Asp 166 de façon à ce qu'un doublet non-liant de l'oxygène soit aligné avec l'atome de phosphore γ de l'ATP et avec l'oxygène assurant la liaison β - γ . L'état de transition passe par un intermédiaire métaphosphate pour lequel la rupture de la liaison β - γ est presque effective et la création de la nouvelle liaison oxygène-phosphore tout juste commencée. La charge négative du phosphate γ est alors compensée par les ions Mg^{2+} ainsi que par la Lys168. Au fur et à mesure de la réaction, l'acidité du groupement OH du substrat augmente et lorsque son pKa devient inférieur à celui de l'Asp166, on observe un transfert de proton entre les deux fonctions. Ce proton est ensuite recapté par le produit phosphorylé et le site catalytique est ainsi régénéré.

2.1.2. Inhibiteurs de kinases

Les premiers inhibiteurs de protéines kinases ont été développés au début des années 1980 par Hidaka.⁴⁹ En remplaçant le motif naphthalène de certains de ses composés par une isoquinoline, il remarqua la perte de l'activité initiale (antagoniste de la calmoduline) au profit d'une activité inhibitrice de protéines kinases. L'un de ces composés, identifié sous le terme H8 **17**, se montra alors plutôt spécifique des kinases AMPcyclique-dépendantes. La découverte de la staurosporine **18**, un composé antifongique produit par les bactéries du genre *Streptomyces*, comme inhibiteur

⁴⁹ H. Hidaka, M. Inagaki, S. Kawamoto, Y. Sasaki, *Biochemistry* **1984**, *23*, 5036–5041.

nanomolaire des protéines kinases C (PKC)⁵⁰ a été à l'origine du développement de nombreux dérivés de type bisindoyle maléimide. La 7-hydroxystaurosporine **19** (UCN-01) présente non seulement une activité sur les PKC mais bloque aussi le cycle cellulaire en agissant comme inhibiteur de la kinase CHK1.⁵¹

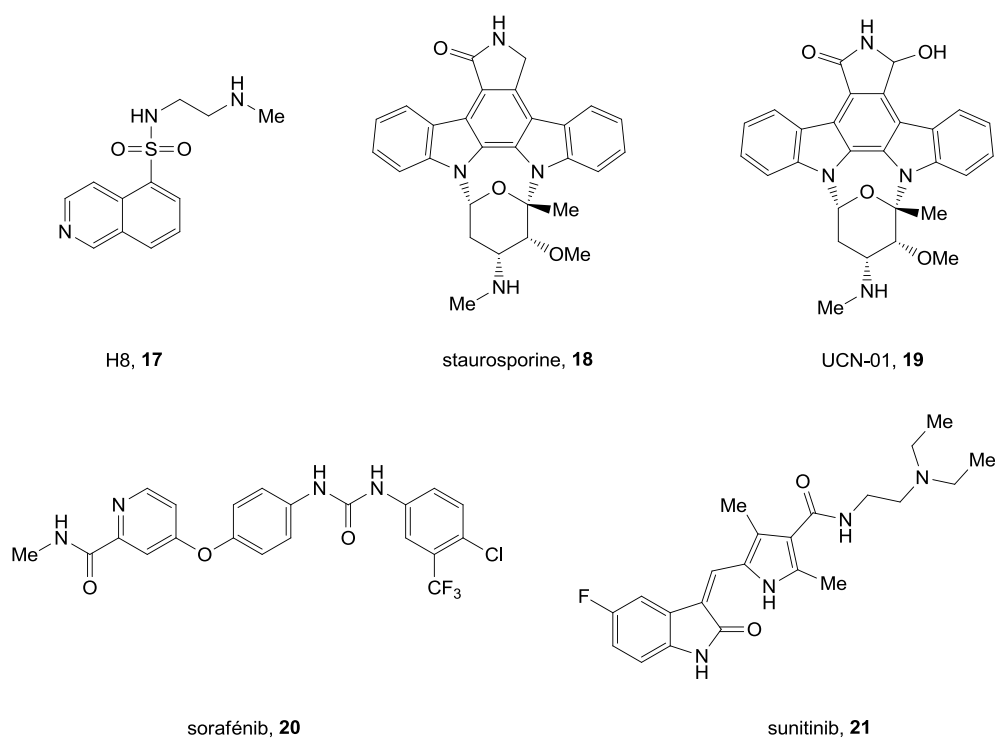


Schéma I.17 : Exemples d'inhibiteurs de protéines kinases.

Les inhibiteurs de kinases ont connu de larges développements dans le domaine de la cancérologie. La première drogue importante mise sur le marché comme inhibiteur de protéines kinases est sans doute le Glivec[®] (imatinib). Le programme dédié à la découverte d'inhibiteurs de la tyrosine kinase Abl fut engagé en 1986 par Novartis et conduisit à la mise au point de l'imatinib en 1992. Au cours de la phase d'essais cliniques, ce composé démontra une efficacité spectaculaire sur le traitement de la leucémie myéloïde chronique avec un minimum d'effets secondaires⁵² et fut ainsi très rapidement autorisé à être administré pour soigner ce type de pathologie. La structure tridimensionnelle de Abl sous forme de complexe avec l'imatinib révéla que ce dernier, en tant qu'inhibiteur compétitif de l'ATP, avait une meilleure affinité avec le site catalytique que la plupart de ses analogues.⁵³ En

⁵⁰ T. Tamaoki, H. Nomoto, I. Takahashi, Y. Kato, M. Morimoto, F. Tomita, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1986**, *135*, 397–402.

⁵¹ P. R. Graves, L. Yu, J. K. Schwarz, J. Gales, E. A. Sausville, P. M. O'Connor, H. Piwnicka-Worms, *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 5600–5605.

⁵² B. J. Drucker et coll., *N. Eng. J. Med.* **2001**, *344*, 1031–1037.

⁵³ T. Schindler, W. Bornmann, P. Pellicena, W. T. Miller, B. Clarkson, J. Kuriyan, *Science* **2000**, *289*, 1938–1942.

particulier, il enjambe la boucle d'activation *N*-terminale qui contrôle l'activité catalytique des protéines kinases. L'interaction avec l'imatinib engendre une modification de structure qui fait passer l'enzyme sous sa forme inactive. La spécificité de ce composé n'est néanmoins pas parfaite puisqu'il présente des activités inhibitrices similaires avec d'autres tyrosines kinases.⁵⁴ Suite au Glivec®, de nombreux autres inhibiteurs de tyrosine kinases ont été mis sur le marché. En avant-propos, nous avons déjà cité les inhibiteurs des tyrosines kinases EGFR gefitinib, erlotinib et lapatinib mais sorafénib **20** et sunitinib **21** ont également été approuvés pour traiter le cancer du rein.

Comme en témoigne la majorité des cas évoqués précédemment, une limitation de l'emploi de ces drogues réside dans leur manque de sélectivité. Agissant pour la plupart comme des inhibiteurs compétitifs de l'ATP, ils interfèrent avec un site actif dont les résidus sont extrêmement conservés quelle que soit la kinase considérée. Le schéma I.18 présente les profils de spécificité de certains des exemples décrits, les cercles rouges correspondent aux zones du kinome (l'ensemble des kinases) touchées par le composé en question, leur diamètre étant inversement proportionnel au K_d (constante de dissociation).

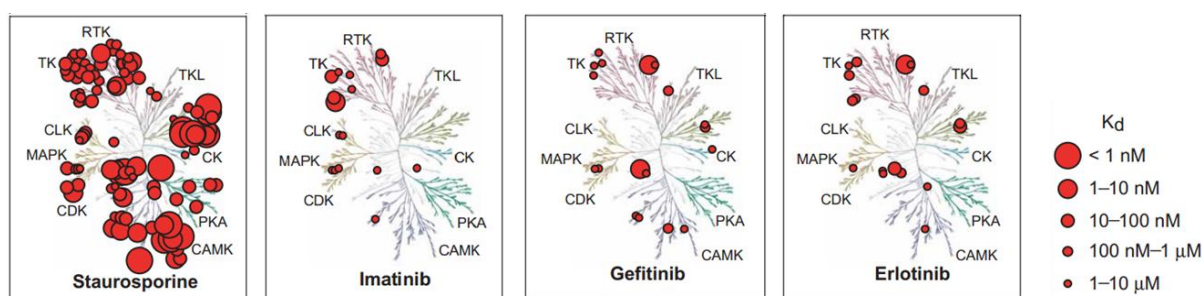


Schéma I.18 : Profils de spécificité de quelques inhibiteurs de protéines kinases.⁵⁵

On constate alors que la staurosporine peut être qualifiée de pan-inhibiteur de protéines kinases dans la mesure où elle possède une affinité élevée avec presque la totalité des familles de kinases. Les composés développés par la suite comme l'imatinib, l'erlotinib ou le gefitinib sont, par comparaison, beaucoup plus sélectifs. Aucun d'entre eux n'est pourtant totalement spécifique d'une cible biologique comme le voudrait le concept de thérapie ciblée abordé en introduction. C'est pourquoi il est nécessaire, encore aujourd'hui, de trouver de nouveaux inhibiteurs de protéines kinases toujours plus affins pour les cibles thérapeutiques considérées.

⁵⁴ E. Buchdunger et coll., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2000**, 295, 139–145.

⁵⁵ M. A. Fabian et coll., *Nature Biotechnology* **2005**, 23, 329–336.

2.2. Les protéines phosphatases

Si de nombreuses molécules inhibitrices des protéines kinases ont été développées, il n'en est pas de même concernant les protéines phosphatases. Les structures de ces protéines étant relativement mal établies, le nombre d'inhibiteurs connus est beaucoup plus restreint. Les molécules contrôlant le cycle cellulaire font partie des principales cibles visées par la recherche oncologique. Parmi elles, les kinases cycline-dépendantes (Cdk/cyclines) apparaissent comme des cibles privilégiées. Ces kinases jouent le rôle de régulateurs centraux du cycle cellulaire et sont impliquées à chaque étape de celui-ci. Les phosphatases Cdc25 sont des activateurs clés des Cdk/cyclines et représentent des cibles potentielles pour le développement de nouveaux agents anticancéreux. Nous nous intéresserons donc plus particulièrement à cette famille de protéines en décrivant leur rôle, leur structure et leurs inhibiteurs connus.

2.2.1. Rôle et structure des phosphatases Cdc25

Régulation du cycle cellulaire

Il existe trois isoformes de Cdc25. Les Cdc25A, Cdc25B et Cdc25C sont responsables de la déphosphorylation des Cdk/cyclines au niveau de leurs résidus Thr14 et/ou Tyr15. Cette déphosphorylation entraîne l'activation des Cdk/cyclines et ainsi la progression normale du cycle cellulaire (schéma I.19).

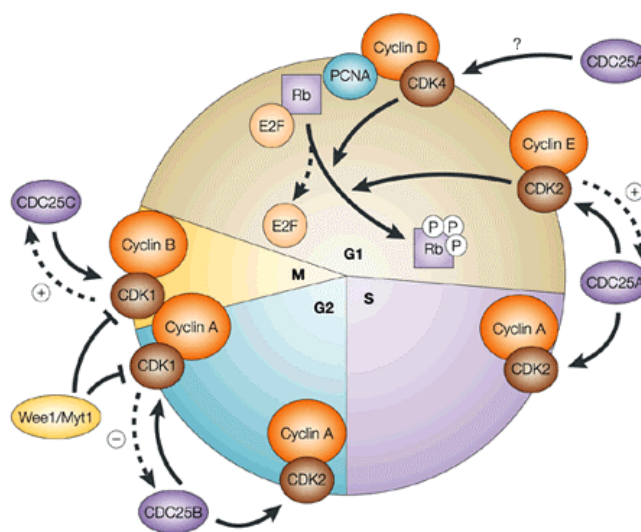


Schéma I.19 : Rôle des Cdc25 dans le cycle cellulaire.⁵⁶

⁵⁶ M. A. Lyon, A. P. Ducruet, P. Wipf, J. S. Lazo, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, *1*, 961–976.

Même si les différents mécanismes d'action des Cdc25 ainsi que leur succession dans le cycle cellulaire ne sont pas entièrement déterminés, certains rôles ont pu être indentifiés. Ainsi les Cdc25A sont préférentiellement impliquées dans le déroulement des phases G₁ et S. En interagissant avec les complexes Cdk2/cyclines, ces phosphatases permettent la transition entre les deux phases. Leur action dans l'activation de la phosphorylation des protéines Rb (rétinoblastoma), inhibitrices des facteurs de transcription de la famille E2F, est également suspectée en phase G₁ tardive. Les Cdc25B et les Cdc25C sont, quant à elles, régulatrices des phases G₂ et M. La concentration intracellulaire en Cdc25B augmente entre la fin de la phase S et le début de la phase G₂ pour atteindre un pic d'activité lors de la transition G₂/M. On leur prête un rôle de déclencheurs de la mitose par déphosphorylation et donc activation du complexe Cdk1/cycline B au niveau du centrosome. C'est finalement la coopération des différents isoformes de Cdc25 qui permet, entre autres mécanismes, la régulation de chaque étape du cycle cellulaire et qui participe au contrôle de sa progression vers la mitose.

Structure et mécanisme

Les Cdc25 sont des protéines qui comportent entre 300 et 600 résidus pouvant être séparés en deux régions distinctes. Les lobes *N*-terminaux sont des régions qui divergent fortement en termes de séquence d'un isoforme à l'autre, notamment par épissage alternatif. Elles contiennent différents sites de phosphorylation⁵⁷ ainsi que des séquences contrôlant la localisation intracellulaire des protéines (noyau ou cytoplasme).⁵⁸ Les lobes *C*-terminaux sont des régions nettement plus conservées, environ 60% des 200 résidus de la séquence sont identiques entre les différents isoformes. Le domaine catalytique des Cdc25, inclus dans cette séquence, est constitué de cinq feuillets β centraux autour desquels s'organisent trois hélices α sur la face supérieure et deux autres sur la face inférieure (schéma I.20).

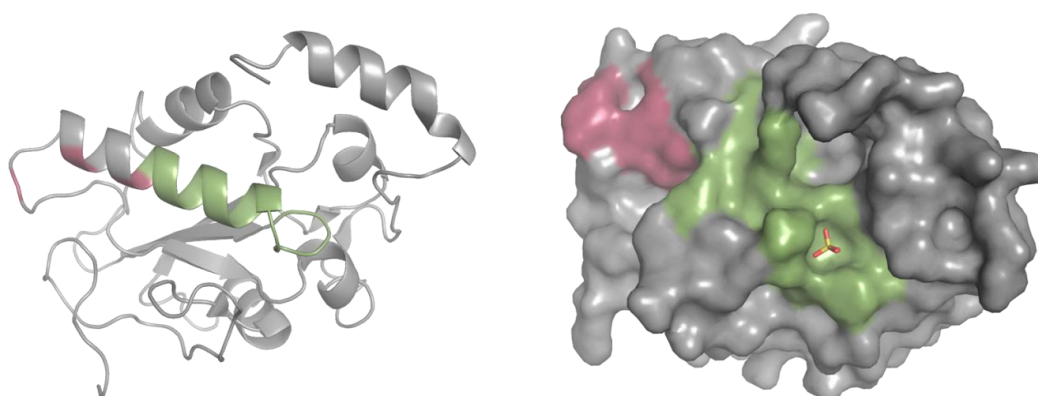


Schéma I.20 : Représentations du domaine catalytique de Cdc25b (code PDB : 1QB0).

⁵⁷ I. Hoffmann, G. Draetta, E. Karsenti, *EMBO J.* **1994**, *13*, 4302–4310.

⁵⁸ A. Lopez-Girona, B. Furnari, O. Mondesert, P. Russell, *Nature* **1999**, *397*, 172–175.

Ce domaine contient un motif récurrent de la forme HCX₅R où une histidine précède une cystéine, cinq résidus quelconques et enfin une arginine. Ce motif constitue, en réalité, le site actif de la protéine (en vert sur le schéma I.20), le résidu cystéine étant l'élément catalytique propre à l'ensemble des tyrosines phosphatases (PTP). La séquence catalytique des Cdc25 peut être parfaitement superposée avec celle de l'ensemble des PTP de structure connue. Ce site actif se situe à l'extrémité d'une longue hélice α dont l'influence électronique favorise la déprotonation de la cystéine catalytique par effet de dipôle induit. Les cinq résidus intermédiaires contribuent plus par leur chaîne principale que par leurs chaînes latérales à la conformation spatiale du site catalytique où siègent les réactions de déphosphorylation (schéma I.21).

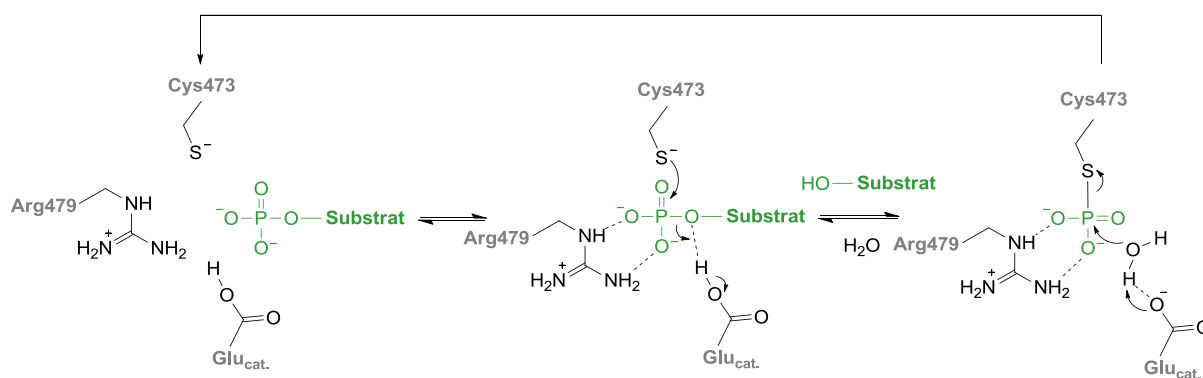


Schéma I.21 : Mécanisme de déphosphorylation des Cdc25.

Un mécanisme général de déphosphorylation est admis pour l'ensemble des PTP possédant un motif catalytique de type HCX₅R. Le site actif contient typiquement deux résidus clés, une cystéine déprotonnée (Cys473) et un acide catalytique protoné (Glu_{cat.}). Le groupement phosphoryle du substrat est complexé par les résidus du site catalytique, notamment par l'Arg479 avec laquelle il forme des liaisons hydrogènes. L'anion thiolate de la cystéine est alors très proche du groupement phosphoryle et, dans une première étape, attaque la liaison phosphore-oxygène. Le départ du substrat déphosphorylé, jouant le rôle de groupement partant, et la formation d'un intermédiaire phospho-cystéine sont favorisés par la présence d'un acide catalytique situé plus loin dans la séquence. Dans la seconde étape du mécanisme, une molécule d'eau intervient comme nucléophile pour hydrolyser le précédent intermédiaire. Cette réaction est assistée par le carboxylate qui joue alors le rôle de base et permet de régénérer le site catalytique.

Une des caractéristiques structurales les plus marquantes du domaine catalytique des Cdc25 est sans doute l'absence de site apparent de reconnaissance du substrat. Par analogie avec d'autres enzymes capables de reconnaître des protéines, on s'attendrait à trouver une cavité spécifique proche du site

de déphosphorylation. En réalité, le site actif des Cdc25 est une poche plutôt étroite totalement comblée par le groupement phosphoryle du substrat (schéma I.20). C'est pourquoi, la stratégie la plus favorable à la conception d'inhibiteurs de Cdc25 consisterait à perturber l'association substrat-récepteur en agissant sur une région proche du site de phosphorylation. Rudolph⁵⁹ a, dans ce sens, constaté que la mutation d'acides aminés « hotspots », Arg488, Arg492 et Tyr497 (représentés en rouge sur le schéma I.20), entraînait une inactivation de l'enzyme. Une inhibition allostérique générée par la fixation du substrat dans une région voisine des hotspots et du site actif semble donc être la voie à privilégier.

2.2.2. Inhibiteurs des Cdc25

Le lien fort existant entre Cdc25 et pathologies cancéreuses a été à l'origine du développement de divers inhibiteurs,⁶⁰ malgré les difficultés engendrées par la conformation du site actif et la haute réactivité de la cystéine catalytique. Ces inhibiteurs, de natures très diverses, ont été construits à partir de différentes classes chimiques et peuvent être rangés en 5 catégories (schéma I.22).

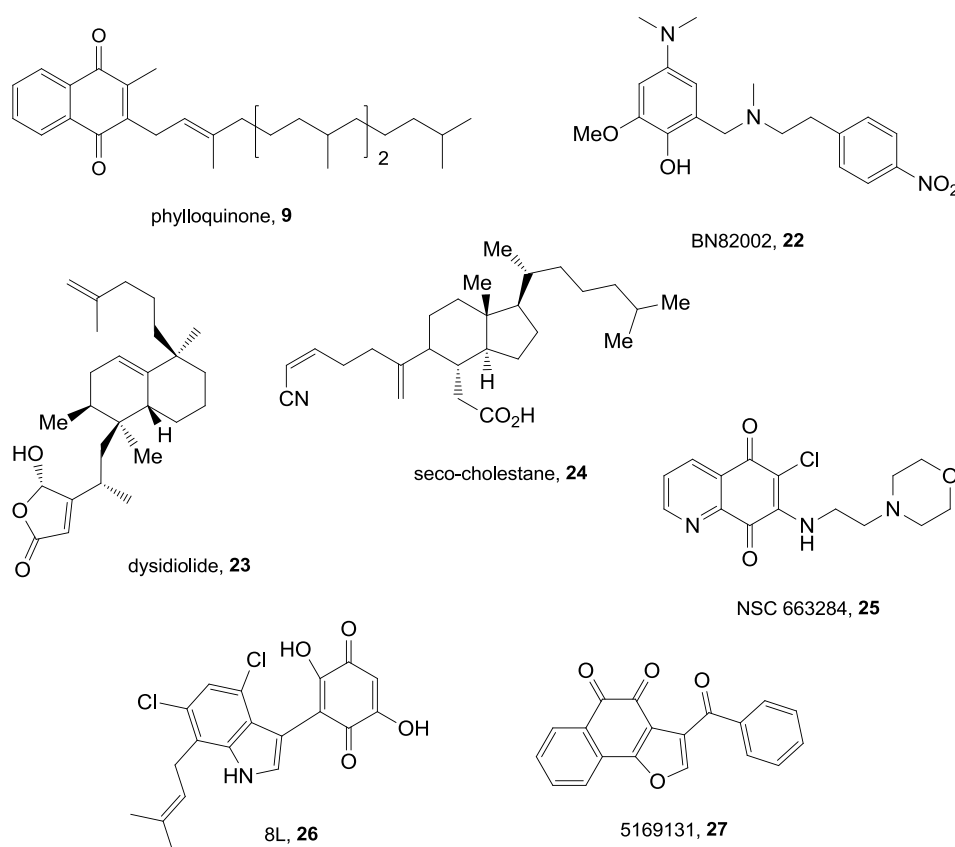


Schéma I.22 : Exemples d'inhibiteurs des phosphatases Cdc25.

⁵⁹ J. Rudolph, *Biochemistry* **2007**, *46*, 3595–3604.

⁶⁰ K. Kristjansdottir, J. Rudolph, *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 1043–1051; b) M.-O. Contour-Galcera, A. Sidhu, G. Prévost, D. Bigg, B. Ducommun, *Pharmacol. Ther.* **2007**, *115*, 1–12.

- Les produits naturels tels que la vitamine K₁ **9** sont souvent peu sélectifs des Cdc25 et possèdent une activité limitée (de l'ordre du micromolaire).
- Les inhibiteurs électrophiles suppriment l'activité de l'enzyme en formant une liaison covalente avec la fonction thiol du site catalytique. En particulier, BN82002 **22** permet d'arrêter le cycle cellulaire de cellules HeLa et possède une IC₅₀ de 5,4 μM.
- Les inhibiteurs compétitifs de phosphates ont de forts potentiels d'inhibition. Ils sont cependant la plupart du temps très hydrophiles et traversent difficilement les membranes cellulaires. La dysidiolide **23** et ses dérivés ont été largement étudiés.
- Les acides lipophiliques sont les inhibiteurs de Cdc25 les plus nombreux. Ils comprennent notamment tous les dérivés de stéroïdes tels que le séco-cholestane **24**.
- Les dérivés quinoniques sont également très représentés. La quinolindione NSC663284 **25** est particulièrement spécifique des Cdc25B et modifie leur site actif en formant une liaison covalente avec une sérine.⁶¹ Le composé 8L **26** est une indoyledihydroxyquinone inhibitrice compétitive des Cdc25B qui semble occuper la cavité adjacente au site actif évoquée par Rudolph. Enfin, la naphthofurandione 5169131 **31** fait partie d'une nouvelle famille de composés découverts par Lazo.⁶² Ces composés semblent également interagir avec la poche adjacente au site catalytique et permettent de bloquer les transitions G₁/S et G₂/M.

⁶¹ L. Pu, A. A. Amoscato, M. E. Bier, J. S. Lazo, *J. Biol. Chem.* **2002**, 277, 46877–46885.

⁶² M. Brisson, T. Nguyen, A. Vogt, J. Yalowich, A. M. Giorgianni, D. Tobi, I. Bahar, C. R. Stephenson, P. Wipf, J. S. Lazo, *Mol. Pharmacol.* **2004**, 66, 824–833.

2.3. Conception de nouveaux inhibiteurs potentiels

Afin de concevoir de nouveaux inhibiteurs potentiels de kinases ou de phosphatases, nous sommes partis du constat que l'une et l'autre famille de composés présentait des inhibiteurs ayant des motifs structuraux redondants.

Pour la plupart d'entre eux, les inhibiteurs de kinases :

- sont des molécules polycycliques qui disposent d'hétérocycles à 5, 6 ou 7 chaînons conférant une certaine rigidité à la structure.
- possèdent des cycles aromatiques leur permettant d'engager des interactions apolaires avec les résidus du récepteur.
- présentent de nombreux hétéroatomes (fonctions amines et amides) qui sont autant de donneurs ou d'accepteurs de liaisons hydrogènes stabilisantes.
- sont des petites molécules polaires substituées par des groupements solubilisants et capables de franchir les membranes cytoplasmiques.
- ont en commun des noyaux caractéristiques de type indole ou dérivés de l'indirubine.

Les inhibiteurs de phosphatases présentent également des caractéristiques communes :

- ce sont très souvent des quinones ou des bioisostères de quinones.
- ces motifs quinoniques sont substitués par des chaînes latérales aminoalkyles.
- ils présentent divers cycles aromatiques et hétéroaromatiques, notamment de type indole.
- ils possèdent de nombreux hétéroéléments (soufre, azote,...) afin d'assurer leur biodistribution.

L'ensemble de ces similitudes structurales, parfois communes aux deux classes d'inhibiteurs, nous a alors conduits à envisager deux séries de composés réunissant au mieux ces différents critères. Les composés des séries B et C sont respectivement des iminonaphtoquinones tricycliques et tétracycliques porteuses de chaînes latérales peptidiques (schéma I.23).

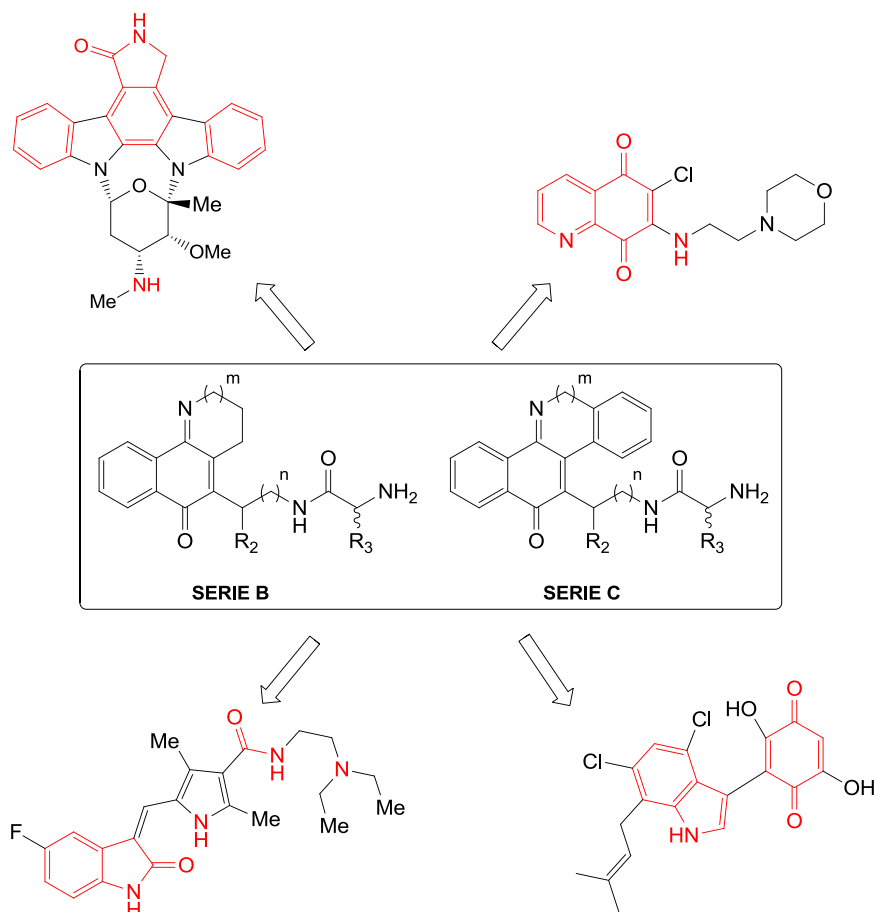


Schéma I.23 : Conception de nouveaux inhibiteurs potentiels par analogie structurale avec les inhibiteurs de kinases et de phosphatases.

Les stratégies de synthèse mises en place pour parvenir à la synthèse des composés des séries A, B et C seront décrites dans ce manuscrit de thèse. Elles mettent en jeu des réactions de fonctionnalisation radicalaire directe de noyaux quinoniques permettant la création de liaisons carbone – carbone. L'introduction de chaînes aliphatiques sera d'abord discutée au cours du chapitre II alors que celle de cycles aromatiques fera l'objet du chapitre III.

Chapitre II : Introduction de chaînes aliphatiques

1. Etat de l'Art

1.1. Introduction à la chimie radicalaire

1.1.1. Introduction

Il existe, en chimie, trois grandes catégories de réactions qui diffèrent par le nombre d'électrons formellement engagés dans le procédé. En chimie dite « ionique » les électrons réagissent de façon appariée, et siègent dans une orbitale où ils possèdent des spins d'orientation opposée conformément au principe d'exclusion de Pauli. Cette approche est de loin la plus courante et la plus développée, à la fois pour des raisons historiques et pratiques. Les réactions dites « concertées » constituent une deuxième classe de réactions chimiques. Elles se caractérisent par la création et la rupture de plusieurs liaisons chimiques au cours d'une même étape élémentaire et font intervenir également un nombre pair d'électrons mais, le plus souvent, ce nombre est supérieur à quatre. Enfin, certaines réactions suivent un processus « radicalaire ». Les espèces réactives alors mises en jeu sont bien particulières puisqu'elles possèdent un ou plusieurs électrons non appariés. Toutefois, les frontières entre ces différentes catégories peuvent apparaître comme relativement floues. La finesse de ces nuances est parfois à l'origine de discussions sur la nature plus ou moins ionique ou radicalaire d'une cycloaddition ou d'une ouverture de cycle. Il apparaît donc nécessaire de préciser dans cette introduction qu'une réaction sera considérée comme radicalaire dès lors qu'elle fait intervenir comme réactif, intermédiaire ou produit, une espèce possédant au moins un électron non apparié.

Historiquement, c'est en 1900 que Gomberg⁶³ mit en évidence l'existence d'un radical pour la première fois : le radical triphénylméthyle **2**. En désirant synthétiser l'hexaphényléthane par un couplage de Wurtz à partir du chlorure de triphénylméthane **1** (Schéma II.1), il constata que le « produit attendu » était en équilibre avec un radical libre qui, au contact de l'oxygène de l'air (biradical), conduisait à la formation du peroxyde **3**. Cette découverte signa le début d'une ère nouvelle en chimie organique. Considérés comme incontrôlables et imprévisibles, les radicaux ont longtemps été redoutés. De plus, la tendance de vouloir expliquer nombre de réactions à l'aide de la

⁶³ M. Gomberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, *22*, 757–771.

chimie ionique ralentit considérablement leur essor. Ainsi il faudra patienter jusqu'aux années 1930 pour que Kharash⁶⁴ et coll. ne rationalisent la régiosélectivité de type *anti*-Markovnikov lors de l'addition de l'acide bromhydrique sur les alcènes, en proposant un premier mécanisme radicalaire. Depuis lors, la compréhension des paramètres propres aux réactions radicalaires a permis le développement de méthodes précieuses pour les chimistes organiciens, notamment dans la réalisation de nombreux procédés industriels (synthèse de solvants,⁶⁵ polymères,⁶⁶...).

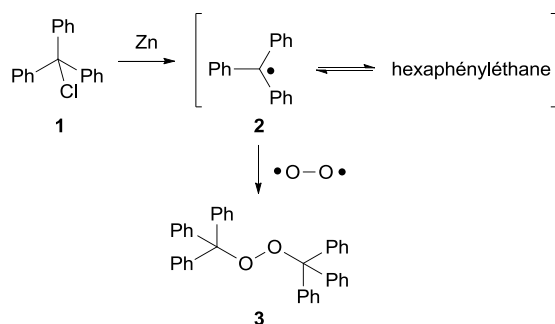


Schéma II.1 : Mise en évidence du radical triphénylméthane par Gomberg en 1900.

Les radicaux possèdent la particularité notable d'être complémentaires de leurs homologues ioniques, à savoir les carbocations (électrophiles) et les carbanions (nucléophiles), et de tolérer la présence de nombreux groupements fonctionnels. Cette chimiosélectivité donne tout son sens à cette complémentarité lorsqu'il est impossible d'effectuer une transformation chimique similaire par l'emploi classique d'électrophiles ou de nucléophiles. La chimie radicalaire est devenue un outil suffisamment puissant pour pouvoir envisager des étapes complexes, avec formation contrôlée de liaisons carbone-carbone et carbone-hétéroatome, en particulier lors de la synthèse totale de produits naturels d'intérêt biologique. Ainsi les synthèses de l'épi-illudol par Malacria⁶⁷ ou de la 13-déoxyserratine par Zard⁶⁸ sont des exemples de la place unique des radicaux en synthèse organique fine.

⁶⁴ a) M. S. Kharasch, F. R. Mayo, *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 2468–2496; b) M. S. Kharasch, E. T. Margolis, F. R. Mayo *J. Org. Chem.* **1936**, *1*, 393–404; c) F. R. Mayo, *J. Chem. Ed.* **1986**, *63*, 97–98.

⁶⁵ 90% de la production mondiale d'acétone et de phénol est issue du procédé d'autoxydation du cumène en hydroperoxyde de cumène.

⁶⁶ W. A. Waters in *The Chemistry of Free Radicals*, Clarendon Press : Oxford, **1946**.

⁶⁷ M. Rychlet Elliott, A.-L. Dhimane, M. Malacria, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3427–3428.

⁶⁸ J. Cassayre, F. Gagosz, S. Z. Zard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1783–1785.

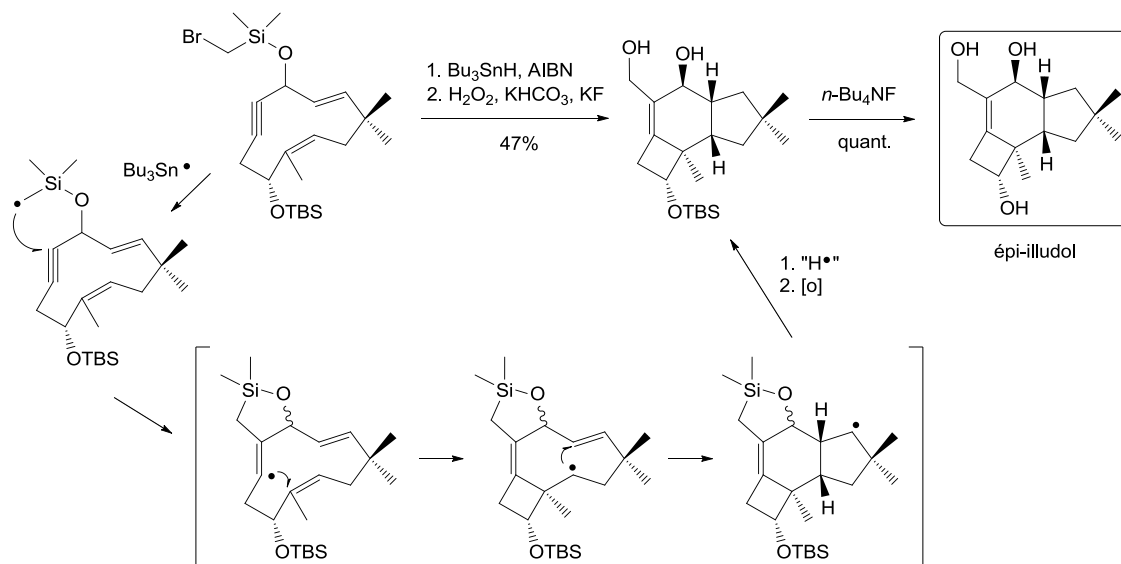


Schéma II.2a : Chimie radicalaire et synthèse totale de l'épi-illudol par Malacria.

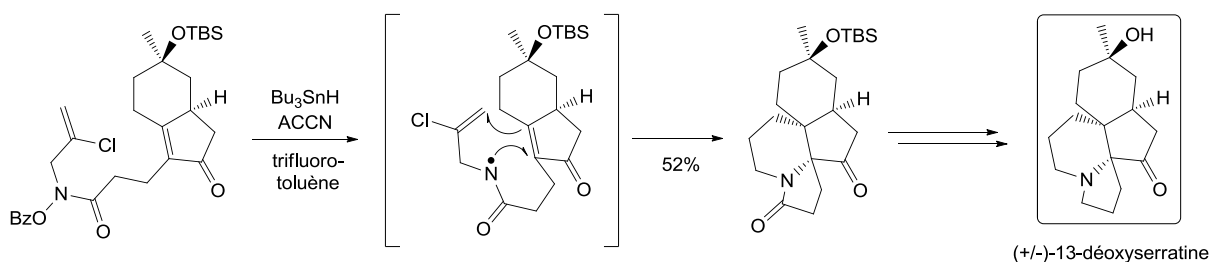


Schéma II.2b : Chimie radicalaire et synthèse totale de la 13-déoxyserratine par Zard.

1.1.2. Considérations générales

Structure des radicaux

Suite aux conclusions de la partie introductive, un radical est défini comme une molécule ayant un électron non-apparié. Le schéma II.3 présente différentes espèces réactives. L'éthane **4**, composé de deux groupements méthyles connectés par une liaison covalente, est une molécule très stable. Les anions et cations méthyles (respectivement **5** et **6**) possèdent une liaison ionique entre l'atome de carbone et leur contre-ion. Ce sont des espèces plutôt stables également, même si certaines sont sensibles à l'humidité. Le radical méthyle **7** est, quant à lui, une espèce extrêmement instable et réactive car la règle de l'octet n'est pas respectée sur l'atome de carbone. C'est également une espèce neutre qui présente l'avantage d'être moins sensible aux effets de solvants que ses homologues ioniques.

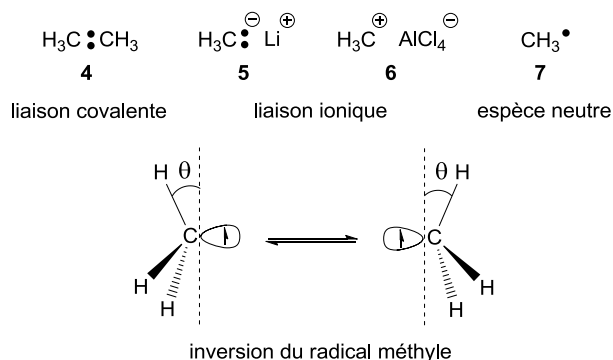


Schéma II.3 : Les radicaux comme espèces réactives.

A la différence des carbocations qui adoptent, de manière générale, un état d'hybridation sp^2 et une géométrie triangulaire plane (120°) et des carbanions, dont l'atome de carbone possède une hybridation sp^3 et une géométrie tétragonale ($109,5^\circ$), les carboradicaux acceptent des déviations par rapport au plan moyen de la molécule ($\theta = 5-10^\circ$) au travers d'une structure pyramidale intermédiaire qui, par ailleurs, est sujette à une inversion rapide, même à basse température.

Réactions radicalaires

Dans le cas des réactions ioniques, les électrons réagissant de manière appariée, la formation ou la rupture des liaisons chimiques a donc lieu de manière hétérolytique alors que dans celui des réactions radicalaires, les déplacements sont mono-électroniques (schéma II.4).

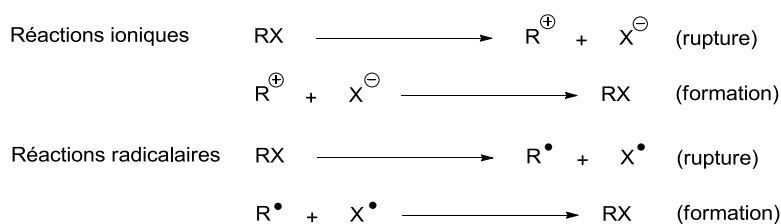
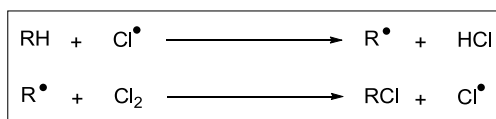


Schéma II.4 : Formation et rupture de liaisons chimiques.

Il existe deux principaux types de réactions radicalaires : les réactions de substitution et les réactions d'addition. Le schéma II.5 indique, à titre d'exemple, le mécanisme général d'une substitution radicalaire ainsi que celui, plus détaillé, de la chloration du méthane via un processus de transfert de chaîne comportant classiquement une étape d'initiation, une étape de propagation et une étape de

terminaison. Il conduit alors à la formation du chlorure de méthyle par substitution homolytique bimoléculaire (S_H2), réaction radicalaire fondamentale.



Mécanisme

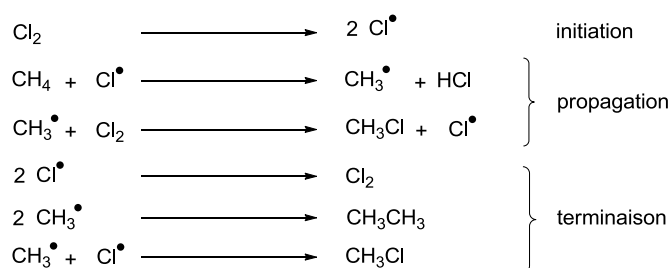
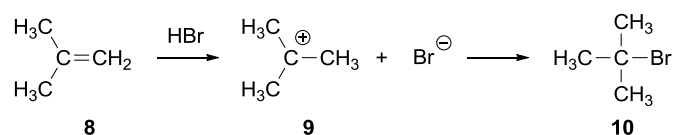


Schéma II.5 : Réaction de substitution radicalaire intermoléculaire.

Le schéma II.6 présente un exemple de réaction d'addition, celle de l'acide bromhydrique (HBr) sur l'isobutène, dans des conditions ioniques et radicalaires. Des stéréochimies inverses sont observées. D'un côté, suivant la règle de Markovnikov, le proton de l'acide s'additionne en premier sur le carbone sp² terminal de l'isobutène **8** pour former le cation *tert*-butyle **9** (le plus stable). Il va ensuite réagir avec le contre-ion bromure pour donner le bromure de *tert*-butyle **10**. De l'autre, il y a tout d'abord abstraction de l'atome d'hydrogène de HBr par l'initiateur radicalaire (ici PhCO₂). Le radical brome résultant s'additionne ensuite sur le carbone sp² terminal de l'isobutène pour former le radical le plus stable (β-bromo *tert*-butyle **11**). Ce dernier réagit avec HBr pour former le bromure d'isobutyle **12** et un nouveau radical Br•. La régiosélectivité *anti*-Markovnikov de ce composé est bel et bien l'opposé de celle observée dans des conditions ioniques.

Addition ionique



Addition radicalaire

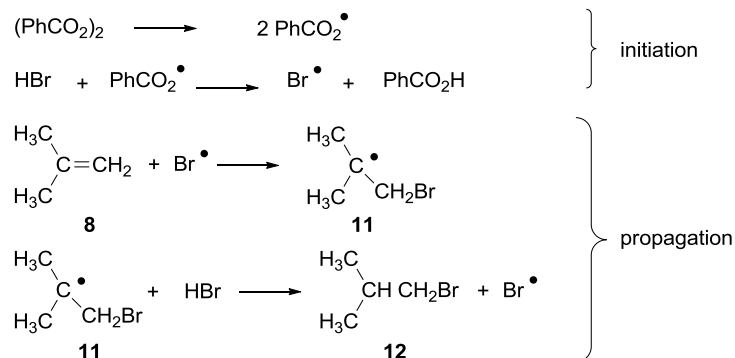


Schéma II.6 : Réactions d'additions ioniques et radicalaires.

La meilleure stabilité du radical *tert*-butyle s'explique à la fois par l'addition des effets inductifs donateurs des trois groupements méthyles qui l'entourent, mais aussi par le phénomène d'hyperconjugaison décrit ci-dessous (schéma II.7).

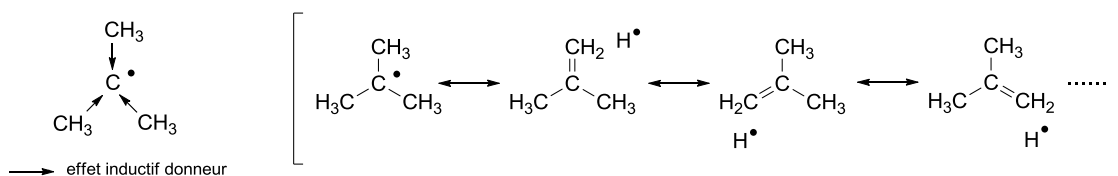


Schéma II.7 : Stabilisation du radical *tert*-butyle par effet inductif et hyperconjugaison.

Génération des radicaux

Il est possible de générer des radicaux de différentes façons. Une méthode bien connue consiste à effectuer la thermolyse de peroxydes ou de dérivés azoïques. Ces composés sont même utilisés comme initiateurs radicalaires et le couple $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$ est le système le plus répandu en synthèse organique radicalaire. Aussi, l'irradiation photochimique des groupements carbonyles engendre une transition électronique (de type $n-\pi^*$ ou $\pi-\pi^*$) et la formation d'une espèce excitée. Il s'en suit alors une scission de la liaison carbone-carbone située soit en α (Norrish I) soit en β (Norrish II) et la formation de radicaux (schéma II.8).

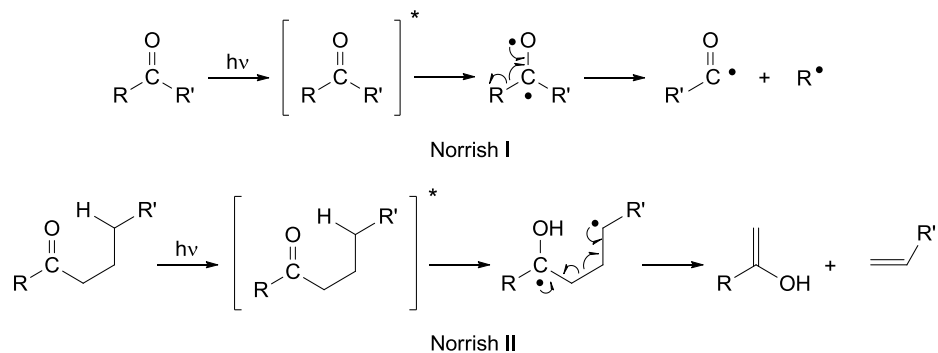


Schéma II.8 : Formation de radicaux par excitation photochimique des groupements carbonyles.

Enfin, deux autres voies sont susceptibles d'être envisagées. La formation de radicaux peut en effet avoir lieu dans les conditions oxydantes ou réductrices générées par une catalyse métallique. On utilisera alors des oxydants comme Mn(III) ou Ce(IV) et des réducteurs comme Fe(II), Cu(I) ou encore Sm(II). La décarboxylation d'acides carboxyliques permet également de former facilement des radicaux dans la mesure où la force motrice de la réaction est la formation de dioxyde de carbone, espèce stable. Kolbe puis Barton ont notamment popularisé ce type d'approche. Ces méthodologies de synthèse seront développées dans la suite de ce chapitre, apportant un éclairage indispensable sur le contexte de nos travaux.

1.2. Réactions radicalaires par catalyse métallique

1.2.1. Introduction

Comme nous l'avons énoncé rapidement en introduction, les méthodes les plus utilisées pour la production de carboradicaux impliquent la rupture de liaisons carbone-hétéroatome par un radical tributylétain généré *in situ* à partir de l'hydruure de tributylétain. Cette approche présente l'inconvénient de conduire à la formation des produits de réduction par transfert d'hydrogène depuis l'espèce stannique et donc à la perte de fonctionnalité. C'est la raison pour laquelle ces dernières décennies ont connu l'émergence des réactions radicalaires assistées par des métaux de transition. Les travaux de Kharasch,⁶⁹ Kochi⁷⁰ ou encore Minisci⁷¹ ont montré les premiers que des carboradicaux pouvaient être induits par des composés organométalliques. L'addition conjuguée des dérivés organocupriques sur les énones⁷² constitue assurément l'une des réactions de ce type les plus utilisées. Depuis lors, les exemples d'application de cette méthodologie se sont grandement diversifiés et la formation de nouvelles liaisons carbone-carbone a pu être réalisée par l'intermédiaire de réactions radicalaires faisant intervenir le titane, le manganèse, le fer, le cérium, le cobalt, le cuivre ou encore le ruthénium. Il convient cependant de distinguer alors deux catégories de réactions. Lorsque le métal joue le rôle de réducteur, la génération des radicaux est assurée par un transfert électronique depuis le complexe métallique vers le précurseur radicalaire. Lorsqu'il joue celui d'oxydant, le processus est inverse (schéma II.9).

⁶⁹ a) M. S. Kharasch, F. S. Arimato, W. Nudenberg, *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 1556–1565; b) M. S. Kharasch, F. Kawahara, W. Nudenberg, *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 1977–1990.

⁷⁰ J. K. Kochi in *Free Radicals*, John Wiley & Sons, Inc.: New York, **1973**.

⁷¹ F. Minisci, *Top. Curr. Chem.* **1976**, *62*, 1–48.

⁷² a) H. O. House, W. L. Respess, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3128–3141; b) H. O. House, *Acc. Res. Chem.* **1976**, *9*, 59–67.

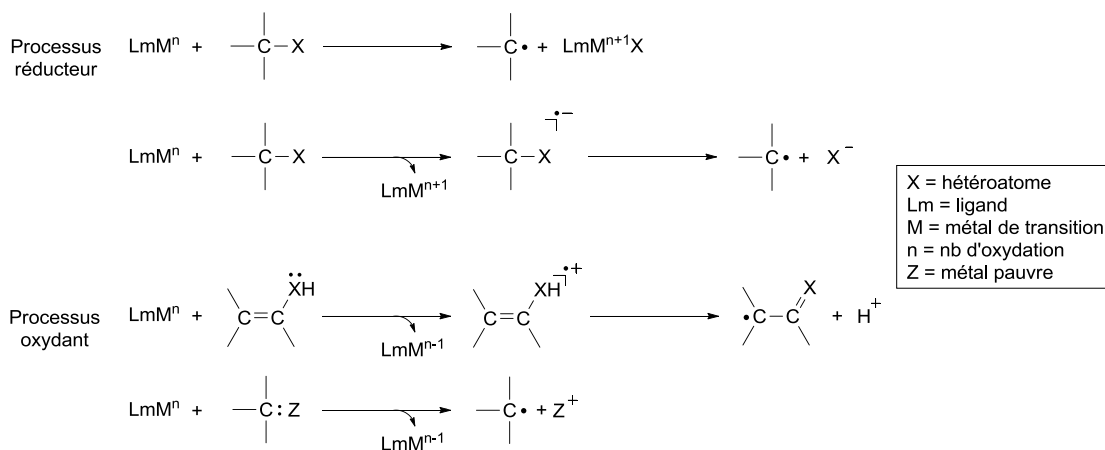


Schéma II.9 : Génération des radicaux par voies réductrice et oxydante.

Nous nous limiterons ici à la seule présentation des cas qui ont éclairé notre approche. Ils concernent la formation radicalaire de liaisons carbone-carbone par oxydations monoélectroniques catalysées au cérium et au manganèse.

1.2.2. Réactions d'oxydation par transfert monoélectronique

Les procédés redox basés sur les transferts électroniques tiennent une place importante parmi les principales méthodes développées pour générer des radicaux. Dans le cas des réactions d'oxydation, les métaux de valence élevée tels que Mn(III), Ce(IV) ou encore Cu(II) et Ag(I) sont le plus souvent utilisés. Parmi eux, c'est le manganèse qui est le plus fréquemment rencontré dans la littérature. Il apparaît alors comme l'oxydant de choix pour accomplir notamment des réactions de cyclisation.⁷³

L'addition oxydante de l'acide acétique sur les alcènes, décrite par Heiba⁷⁴ et Bush⁷⁵ en 1968 (schéma II.10), pose les bases d'une approche générale des cyclisations radicalaires oxydatives. Chauffer à reflux l'acétate de manganèse (Mn(OAc)₃) dans l'acide acétique **13** permet de générer le radical carboxyméthyle **14**. Après addition sur l'alcène **15**, le nouveau radical **16** est obtenu avant d'être immédiatement oxydé par un second équivalent de Mn(OAc)₃ et former la γ -lactone **17**.

⁷³ a) B. B. Snider, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 339-364. b) G. G. Melikyan in *Organic Reactions*, John-Wiley & Sons: New York, **1997**, Vol. 49, Chapter 3, 429-670.

⁷⁴ E. I. Heiba, R. M. Dessau, W. J., Jr. Koehl, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5905-5906.

⁷⁵ J. B., Jr. Bush, H. Finkbeiner, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5903-5904.

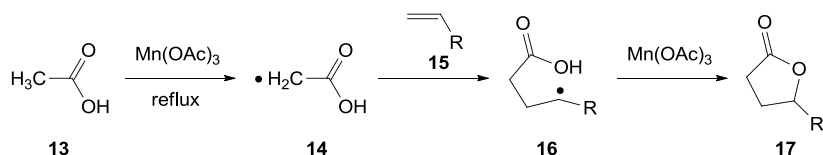


Schéma II.10 : Addition oxydante de l'acide à acétique sur les alcènes en présence de $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ selon Heiba et Bush.

Cette séquence réactionnelle combine donc la génération d'un radical via un processus oxydant à partir de l'acide acétique avec la création d'une liaison carbone-carbone et la formation d'un synthon d'intérêt synthétique par oxydation d'un carboradical. Ce type de réaction a largement été repris et étendu par la suite. Ainsi Fristad et Peterson⁷⁶ ont obtenu une grande variété de γ -lactones selon ce procédé (Tableau II.1).

Entrée	Alcène	Produit	Rdt	Cis : trans
1			60	1 : 33
2			75	1 : 24
3			63	-
4			82	1 : 26

Tableau II.1 : γ -lactones obtenues par cyclisation radicalaire avec l'acide acétique.

En 1974, Heiba et Dessau⁷⁷ ont aussi montré que les β -céto esters et autres composés β -dicarboxylés produisaient des radicaux en milieu acide acétique et à température comprise entre 25 et 70°C.

⁷⁶ W.E. Fristad, J. R. Peterson, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 10–18.

⁷⁷ E. I. Heiba, R. M. Dessau, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 3456–3457.

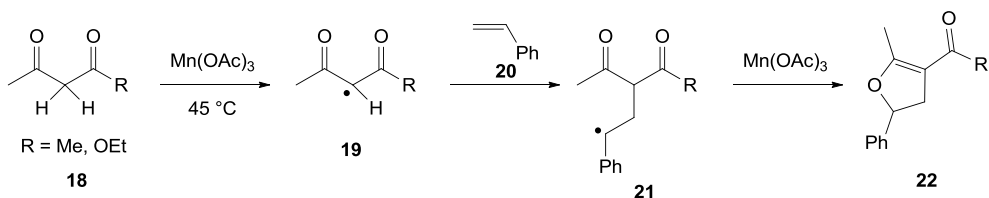


Schéma II.11 : Addition oxydante de composés β-dicarbonylés sur les alcènes selon Heiba et Dessau.

Comme le décrit, à titre d'exemple, le schéma II.11, l'oxydation des composés β-dicarbonylés **18** en présence de styrène **20** conduit à la formation du dihydrofurane **22** via la formation des intermédiaires radicalaires **19** puis **21**.

Ces dernières années, de nombreux auteurs se sont intéressés aux réactions de cyclisation radicalaires oxydantes, parmi eux nous pouvons citer Snider⁷⁸, Bertrand⁷⁹, Citterio⁸⁰, Cossy⁸¹ ou encore Chuang. Ce dernier a consacré ses travaux de recherche à la réactivité des quinones dans de telles conditions. Il a montré que les radicaux électrophiles générés par l'oxydation à l'acétate de manganèse de composés carbonylés s'additionnaient facilement sur la double liaison quinonique de diverses naphtoquinones substituées.⁸² Dans le but de synthétiser des modèles tétracycliques de type hydroxynaphthacenedione **27** (schéma II.12), la réaction entre la 2-benzoyl-1,4-naphtoquinone **23** et des composés 1,3-dicarbonylés **24** a été envisagée en présence de Mn(III).⁸³ De manière surprenante, le dérivé de type naphtofurandione **26** est obtenu majoritairement.

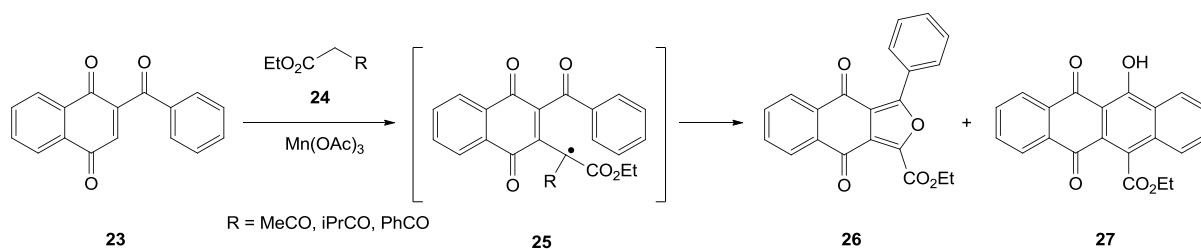


Schéma II.12 : Addition oxydante de composés dicarbonylés sur la 2-benzoyl-1,4-naphtoquinone.

⁷⁸ a) B. B. Snider, M. A. Dombroski, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5487–5489; b) D. P. Curran, T. M. Morgan, C. E. Schwartz, B. B. Snider, M. A. Dombroski, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6607–6617; c) B. B. Snider, S. O'Neil, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12983–12994.

⁷⁹ a) H. Oumar-Mahamat, C. Moustrou, J.-M. Surzur, M. P. Bertrand, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5684–5688; b) I. De Riggi, S. Gastaldi, J.-M. Surzur, M. P. Bertrand, A. Virgili, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6118–6125.

⁸⁰ a) A. Citterio, R. Santi, T. Fiorani, S. Strologo, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2703–2712; b) A. Citterio, D. Fancelli, C. Finzi, L. Pesce, R. Santi, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2713–2718; c) R. Santi, F. Bergamini, A. Citterio, R. Sebastiano, M. Nicolini, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4250–4255.

⁸¹ a) J. Cossy, *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 1883–1888; b) J. Cossy, A. Bouzide, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5583–5586.

⁸² a) M.-C. Jiang, C.-P. Chuang, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5409–5412; b) Y.-L. Wu, C.-P. Chuang, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1717–1719; c) Y.-L. Wu, C.-P. Chuang, P.-Y. Lin, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5543–5549; d) A.-I. Tsai, Y.-L. Wu, C.-P. Chuang, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7829–7837; e) C.-M. Tseng, Y.-L. Wu, C.-P. Chuang, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 12249–12260; f) H.-L. Chen, C.-Y. Lin, Y.-C. Cheng, A.-I. Tsai, C.-P. Chuang, *Synthesis* **2005**, 977–985.

⁸³ C.-Y. Lin, Y.-C. Cheng, A.-I. Tsai, C.-P. Chuang, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1097–1103.

Cette régiospécificité s'explique par le déficit électronique induit par le groupement benzoyle qui défavorise la cyclisation intramoléculaire du radical intermédiaire **25** sur le cycle aromatique. La réaction concurrente d'oxydation poussée de **25** en carbocation correspondant est donc prépondérante et la formation d'un cycle à 5 chaînons par création de liaison C-O avec le groupement carbonyle plus fréquemment observée.

L'addition de composés 1,3-dicarbonylés a également été réalisée sur des naphthoquinones portant une chaîne latérale aminoalkyle.⁸⁴ Par exemple, la réaction du composé dicarbonylé **29** sur la 2-méthylamino-1,4-naphtoquinone **28** fournit, en présence d'acétate de manganèse, la benzo[f]indole **31** comme le montre le schéma II.13.

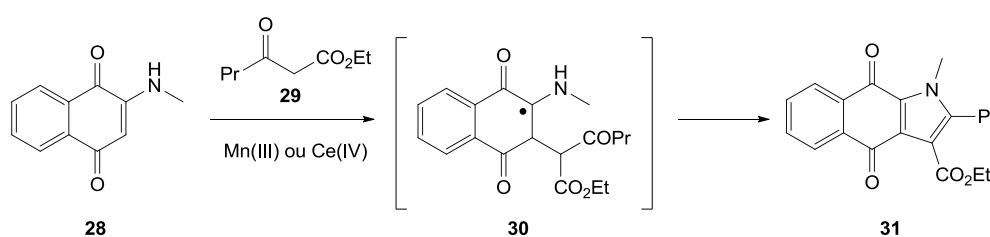


Schéma II.13 : Addition oxydante d'un composé dicarbonylé sur la 2-méthylamino-1,4-naphtoquinone.

L'oxydation du β -céto ester par l'acétate de manganèse génère le radical correspondant qui s'additionne sur le noyau naphtoquinonique pour former **30**. Une nouvelle étape d'oxydation, suivie de la condensation du carbonyle le moins encombré sur l'amine secondaire, permet d'obtenir le produit attendu **31** comme composé majoritaire avec un rendement de 54%. Cette même réaction est également possible en remplaçant le sel de manganèse par un sel de cérium.⁸⁵ Ici le sulfate de cérium permet d'améliorer le rendement de la transformation (64%) tout en garantissant sa régiosélectivité en limitant les réactions parallèles de suroxydation.

Même si elle a été moins souvent décrite, l'utilisation des sels de Ce(IV) apparaît comme une alternative intéressante aux sels de manganèse pour la génération de carboradicaux. En 1971, Heiba et Dessau⁸⁶ ont également été les premiers à illustrer l'intérêt de ces oxydants en réalisant l'addition de l'acétone **32** sur le 1-octène **33** (schéma II.14). Trois produits sont alors obtenus. La cétone saturée **35** provient de l'abstraction d'un hydrogène du solvant par le radical alkyle **34**. Les produits

⁸⁴ M.-C. Jiang, C.-P. Chuang, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5409–5412.

⁸⁵ C.-C. Tseng, Y.-L. Wu, C.-P. Chuang, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7625–7633.

⁸⁶ E. I. Heiba, R. M. Dessau, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 524–527.

37 et **38** sont, quant à eux, issus du carbocation **36** résultant de l'oxydation par $\text{Ce}(\text{OAc})_4$ de ce même radical.

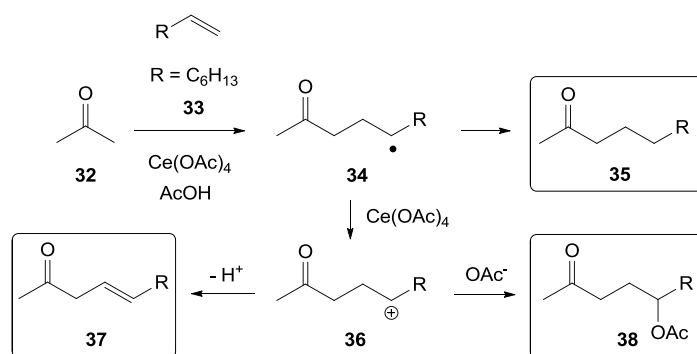


Schéma II.14 : Addition radicalaire de l'acétone sur le 1-octène catalysée par l'acétate de cérium selon Heiba et Dessau.

Le nitrate d'ammonium cérique (CAN) a aussi été très largement utilisé pour créer des liaisons carbone-carbone par voie radicalaire.⁸⁷ Parmi d'autres avantages, le CAN présente la particularité d'être soluble dans divers solvants organiques (méthanol, acétonitrile...) et se distingue par sa faible toxicité. A l'image de l'acétate de manganèse, le CAN permet l'addition de composés 1,3-dicarbonylés sur les alcènes.⁸⁸ Selon cette méthodologie, il est ainsi également possible d'aboutir à des structures cycliques de type furane ou dihydrofurane (schéma II.15).

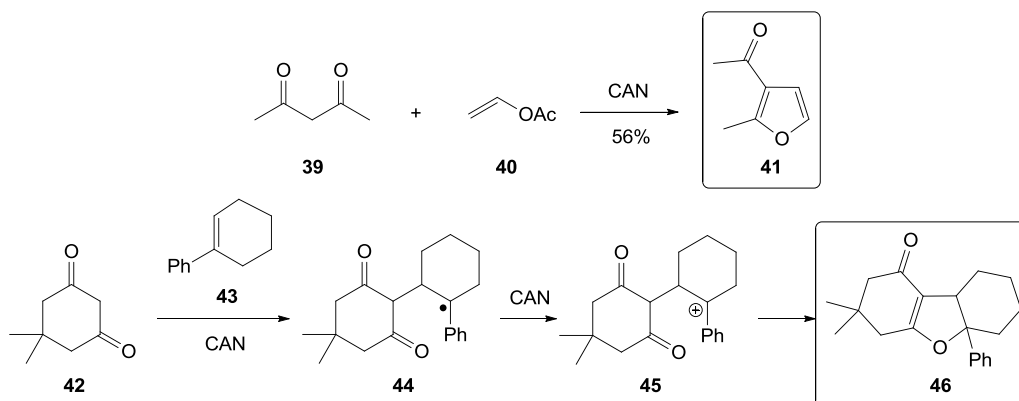


Schéma II.15 : Additions radicalaires de composés 1,3-dicarbonylés catalysées par le $\text{Ce}(\text{IV})$.

Ce protocole se révèle être applicable à de nombreux composés dicarbonylés et alcènes dont les dérivés exocycliques fournissent aisément les spirodihydrofuranes correspondants.⁸⁹

⁸⁷ a) V. Nair, J. Mathew, J. Prabhakaran, *Chem. Soc. Rev.* **1997**, 127-132; b) V. Nair, L. Balgopal, R. Rajan, J. Mathew, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 21-30.

⁸⁸ a) E. Baciocchi, G. Civatarese, R. Ruzziconi, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5357-5360. b) E. Baciocchi, R. Ruzziconi, *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 1841-1846. c) V. Nair, J. Mathew, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 187-188.

⁸⁹ V. Nair, J. Mathew, S. Alexander, *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 3981-3991.

Comme énoncé précédemment, l'emploi de Ce(IV) est compatible avec les noyaux naphthoquinoniques. Le cas particulier de la réaction de la 2-hydroxynaphtoquinone **47** sur différents diènes en présence de CAN représente une voie d'accès simple à la formation du motif furanonaphtoquinone.⁹⁰ Le schéma II.16 décrit la réaction sur le cyclopentadiène **48**.

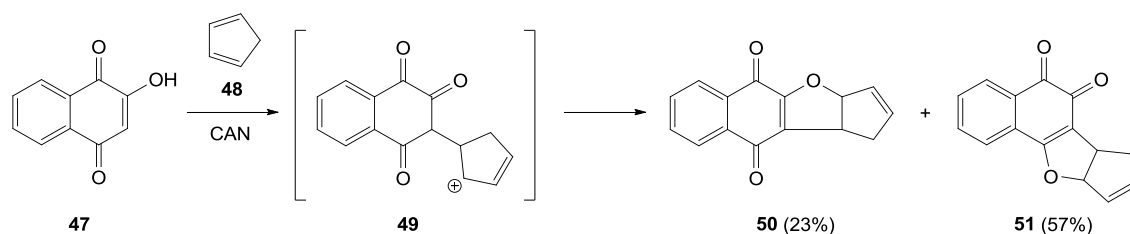


Schéma II.16 : Addition radicalaire de la 2-hydroxynaphtoquinone sur le cyclopentadiène en présence de CAN.

Les dérivés *para* (**50**) et *ortho* (**51**) quinone sont obtenus. Le mécanisme étant analogue à celui décrit pour les composés dicarbonylés, l'obtention conjointe de ces deux composés provient des deux formes réarrangées possibles du carbocation intermédiaire **49** (forme énol du carbonyle en position 2 ou de celui en position 4).

L'ensemble des réactions décrites jusqu'à présent repose sur la faculté de composés riches en électrons à piéger des carboradicaux électrophiles générés par oxydation au Ce(IV). Cependant, ces radicaux sont aussi susceptibles d'intervenir dans des réactions de dimérisation. Par exemple, Nicolaou⁹¹ exploite cette propension pour synthétiser l'hybocarpone **54** (schéma II.17), produit naturel ayant des propriétés cytotoxiques, par l'intermédiaire d'une séquence dimérisation-hydratation de la naphazarine **52** catalysée au CAN, suivie par l'épimérisation de l'isomère *trans-cis* et la déprotection des groupements méthoxyles.

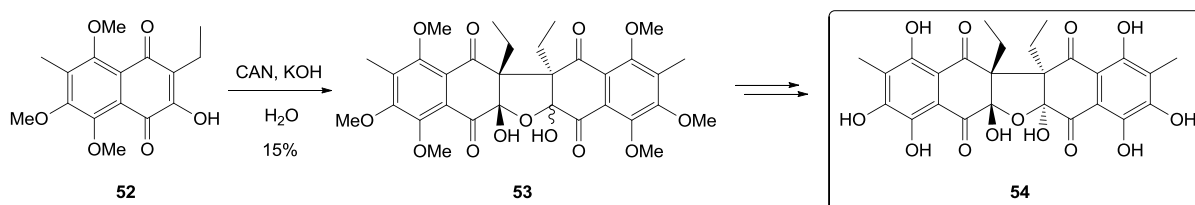


Schéma II.17 : Synthèse de l'hybocarpone par Nicolaou.

⁹⁰ V. Nair, P. M. Treesa, D. Maliakal, N. P. Rath, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7705–7710.

⁹¹ K. C. Nicolaou, D. Gray, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 761–763.

1.3. Décarboxylation de Barton

1.3.1. Introduction

Parallèlement aux voies oxydantes ou réductrices, la décarboxylation d'acides carboxyliques apparaît comme l'un des procédés privilégié pour générer des radicaux en synthèse organique. Historiquement, la première réaction de décarboxylation d'acides carboxyliques a été mise au point par H. Kolbe⁹² en 1849, quelques années après les premiers constats de Faraday réalisés suite à l'électrolyse de solutions aqueuses de sels d'acétate (1834).⁹³ L'électrolyse de Kolbe (schéma II.18) consiste en l'oxydation anodique du carboxylate **55** issu du sel correspondant pour fournir l'alcane **58**. Un électron est transféré du carboxylate vers l'anode pour former le radical carboxyle **56**. Après décarboxylation, le radical alkyle **57** est obtenu. En guise d'étape finale, deux radicaux s'associent pour conduire au dimère **58**. Bien qu'ayant connu des développements⁹⁴ et applications⁹⁵ plus récents, cette méthode est très sensible aux conditions opératoires utilisées^{94d} et n'est notamment pas compatible avec des acides carboxyliques aliphatiques substitués en position α .

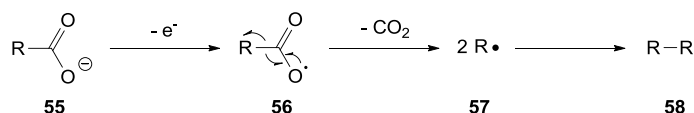


Schéma II.18 : Mécanisme de l'électrolyse de Kolbe.

La réaction de Hunsdiecker⁹⁶ est à rapprocher de l'électrolyse de Kolbe dans la mesure où elle suit un mécanisme radicalaire en chaîne faisant intervenir la formation de radicaux carboxyles comme intermédiaires réactionnels (schéma II.19). Elle consiste en la décarboxylation de carboxylates d'argent en présence de dibrome pour conduire à la formation de bromures d'alkyle. Dans un premier temps le dibrome réagit avec le carboxylate d'argent **59** pour former du bromure d'argent insoluble et un intermédiaire instable de type hypobromate d'acyle **60**. Ce dernier se décompose par rupture homolytique de la liaison O-Br pour donner à la fois un radical brome et un radical carboxyle

⁹² a) H. Kolbe, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1849**, 69, 257–294; b) H. Kolbe, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1860**, 113, 125–127; c) H. Kolbe, *J. Prakt. Chem.* **1874**, 10, 89–111.

⁹³ M. Faraday, *Pogg. Ann. Phys. Chem.* **1834**, 33, 438.

⁹⁴ a) A. K. Vijh, B. E. Conway, *Chem. Rev.* **1967**, 67, 623–664; b) H. J. Schäfer, *Angew. Chem.* **1981**, 93, 978–1000; c) H. J. Schäfer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 911–934; d) H. J. Schäfer, *Top. Curr. Chem.* **1990**, 152, 91–151.

⁹⁵ W. Seidel, H. J. Schäfer, *Chem. Ber.* **1981**, 113, 451–456.

⁹⁶ a) H. Hunsdiecker, C. Hunsdiecker, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1942**, 75, 291–297; b) C. V. Wilson, *Org. React.* **1957**, 9, 332–387.

61. Celui-ci va subir une décarboxylation et fournir un radical alkyle **62** qui va lui-même enfin réagir avec l'hypobromate d'acyle **60** et générer le bromure d'alkyle **63** désiré ainsi qu'un nouveau radical carboxyle. A la différence de l'électrolyse de Kolbe, tous les carboxylates aliphatiques sont tolérés ce qui confère plus de flexibilité à la réaction. Cependant, l'une et l'autre de ces deux approches ne sont pas, ou peu, compatibles avec les espèces aromatiques.

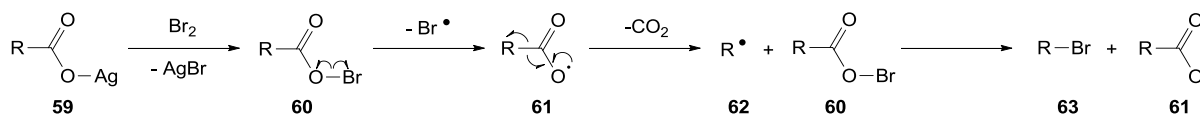


Schéma II.19 : Mécanisme de la réaction de Hunsdiecker.

En guise de complément à la réaction de Hunsdiecker, il existe d'autres procédés de décarboxylation d'acides carboxyliques qui permettent de synthétiser les chlorures d'alkyles correspondants. Même s'ils sont moins souvent décrits, la réaction de Kochi⁹⁷ ou la méthode proposée par Grob⁹⁸ mettent en œuvre une catalyse au tétraacétate de plomb combinée respectivement au chlorure de lithium ou au *N*-chlorosuccinimide utilisés comme agents chlorants.

Ces dernières décennies, les réactions décrites jusqu'ici ont laissé leur place dans la littérature à une autre méthode de décarboxylation radicalaire mise au point par Sir Derek H. R. Barton, Prix Nobel de Chimie en 1969 pour ses travaux sur l'analyse conformationnelle, faisant intervenir comme intermédiaire clé de synthèse des esters thiohydroxamiques (ou esters de Barton).

1.3.2. Présentation de la réaction

La décarboxylation de Barton est la réaction de décarboxylation radicalaire d'acides carboxyliques la plus utilisée en chimie organique. Elle a pour but de remplacer la fonction acide carboxylique d'une molécule organique par un autre groupement fonctionnel au travers d'une séquence réactionnelle commençant par la conversion d'un acide carboxylique en ester thiohydroxamique *O*-acylé et se poursuivant par une rupture homolytique de liaison chimique pour générer des radicaux. Après sa mise au point par le groupe de Barton⁹⁹ en 1983, cette réaction a

⁹⁷ a) J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3265–3271; b) R. A. Sheldon, J. K. Kochi, *Org. React.* **1972**, *19*, 279–421.

⁹⁸ K. B. Becher, M. Geisel, C. A. Grob, F. Kuhnen, *Synthesis* **1973**, 493–495.

⁹⁹ a) D. H. R. Barton, D. Crich, W. B. Motherwell, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 939–941; b) D. H. R. Barton, D. Crich, W. B. Motherwell, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4979–4982.

connu plusieurs développements¹⁰⁰ et s'est imposée, par son incroyable flexibilité dans la génération contrôlée de radicaux, comme l'un des axes majeurs de la chimie des acides thiohydroxamiques, auparavant limitée à la sphère des mécanismes ioniques.¹⁰¹ Son spectre d'applications est alors très large puisque cette réaction permet la formation d'une grande variété de nouvelles liaisons chimiques telles que les liaisons carbone-carbone, carbone-oxygène, carbone-soufre, carbone-sélénium ou encore carbone-halogène. Il apparaît donc cohérent de retrouver cette méthode à l'origine de la synthèse de divers composés d'intérêt biologique comme les hydrates de carbone,¹⁰² les acides aminés¹⁰³ ou les vitamines.¹⁰⁴

Le schéma II.20 fait état de la préparation des esters thiohydroxamiques. L'*O*-acyl thiohydroxamate **67** est directement préparé à partir de la *N*-hydroxypyridine-2-thione **66** et d'un dérivé acyle activé **65** qui est le plus fréquemment un chlorure d'acyle.^{99a, 105} Une stratégie alternative de préparation consiste en un couplage de l'acide carboxylique **64** avec **66** par l'intermédiaire de *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC), utilisé comme agent de couplage.¹⁰⁵

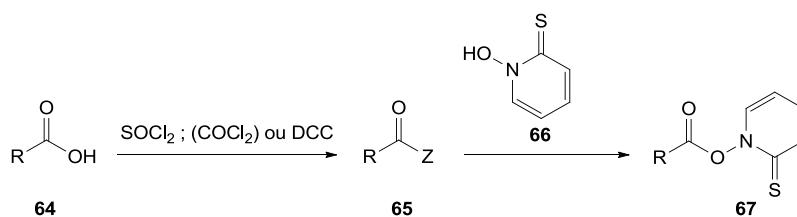


Schéma II.20 : Préparation des esters de Barton.

Mis au reflux du benzène ou du toluène, ou par irradiation avec une lampe au tungstène à température ambiante, l'ester de Barton **67** subit une rupture homolytique de sa liaison azote-oxygène (schéma II.21).¹⁰⁶ Un radical 2-pyridylthiyle (PyS•) **69** ainsi qu'un radical acyloxy (RCOO•) **68** sont formés. Le radical alkyle (R•) **70** est alors généré par décarboxylation du radical acyloxy, en présence d'une espèce de type X-Y **72**, où l'atome ou groupement X piège le radical alkyle pour

¹⁰⁰ a) D. Crich, *Aldrichimica Acta* **1987**, *20*, 35; b) D. H. R. Barton, S. Z. Zard, *Pure Appl. Chem.* **1986**, *58*, 675; c) D. H. R. Barton, W. B. Motherwell, *Heterocycles* **1984**, *21*, 1; For selected reviews see : c) D. Crich, L. Quintero, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1413–1432; d) M. F. Saraiva, M. R. C. Couri, M. Le Hayric, M. V. De Almeida, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3563–3572.

¹⁰¹ a) W. Walter, E. Schaumann, *Synthesis* **1971**, 111–130; b) S. R. Sandler, W. Kato, In *Org. Funct. Group Prepr.*; Academic Press: New York **1972**, Vol. 3, p 433.

¹⁰² a) D. H. R. Barton, W. Liu, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 367–370; b) A. Sadeghi-Khomami, A. J. Blake, C. Wilson, N. R. Thomas, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4891–4894; c) D. H. R. Barton, M. V. De Almeida, W. Liu, T. Shinada, J. Cs. Jaszberenyi, H. F. Dos Santos, M. Le Hayric, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8767–8771; d) D. Crich, T. J. Ritchie, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1461–1463; e) D. Crich, J.–T. Hwang, H. Yuan, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6189–6198.

¹⁰³ a) M. E. Attardi, M. Taddei, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3519–3522; b) P. Ciapetti, F. Soccolini, M. Taddei, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1167–1176; c) M. J. Thompson, A. Mekhafia, D. L. Jakeman, S. E. V. Phillips, K. Phillips, J. Porter, G. M. Blackburn, *Chem. Commun.* **1996**, 791–792; d) D. H. R. Barton, J. A. Ferreira, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9367–9386.

¹⁰⁴ A. Kutner, M. Chodynski, M. Masnyk, J. Wicha, *Org. Process Res. Dev.* **1998**, *2*, 290–293.

¹⁰⁵ D. H. R. Barton, D. Crich, W. B. Motherwell, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3901–3924.

¹⁰⁶ B. M. Aveline, I. E. Kochevar, R. W. Redmond, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9699–9708.

former un composé de type R-X **73** et où le radical thiophilique Y• **74** assure la propagation de chaîne par addition sur le groupement thiocarbonyle avec formation d'une liaison S-Y.

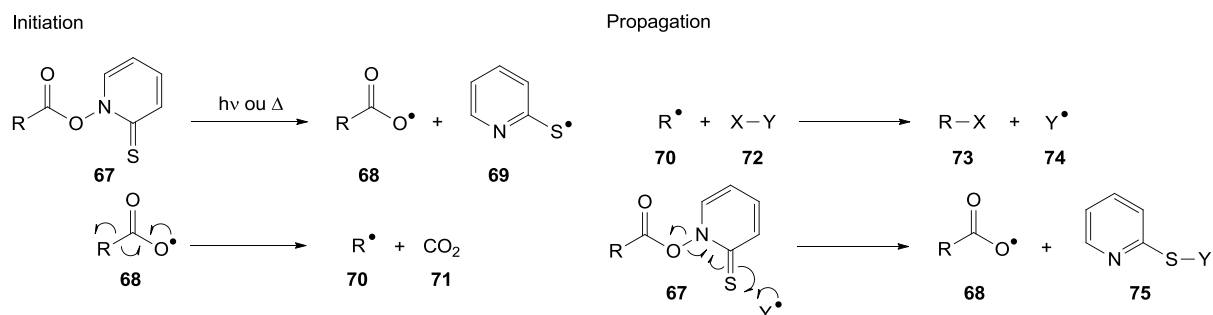


Schéma II.21 : Mécanisme général de la décarboxylation radicalaire de Barton.

Lorsque le piège à radicaux est de la forme X-CCl₃ avec X = Cl, Br ou I, l'halogénéation décarboxylante de Barton apparaît comme une alternative intéressante à la traditionnelle réaction de Hunsdiecker dans la mesure où ni sels de métaux lourds ni espèces fortement électrophiles ne sont requis. Vogel¹⁰⁷ puis Barton¹⁰⁸ ont multiplié les exemples d'applications aux acides vinyliques et même aromatiques.

1.3.3. Exemples d'applications

Décarboxylation réductrice

La décarboxylation radicalaire de Barton sous sa forme réductrice est une séquence réactionnelle qui, après transformation d'un acide carboxylique en ester thiohydroxamique, fait réagir ce dernier avec un donneur d'hydrure adéquat tel que l'hydrure de tributylétain (Bu₃SnH), le tris(triméthylsilyl)silane (TMS₃SiH) ou encore le *tert*-butyl mercaptan (*t*-BuSH). Cette réaction trouve de nombreux exemples dans la littérature en s'appliquant à des substrats très variés¹⁰⁹ comme les sucres, les stéroïdes ou les peptides. Le groupe de Shuto¹¹⁰ a notamment utilisé la décarboxylation réductrice de Barton comme étape clé pour la synthèse énantiosélective d'analogues de l'halopéridol **81**, un neuroleptique de la classe des butyrophénones ayant des propriétés antipsychotiques (schéma II.22). L'étape centrale de cette voie de synthèse, à savoir la construction des structures

¹⁰⁷ E. Vogel, T. Schieb, W. H. Schultz, K. Schmidt, H. Schmick-Len, J. Lex, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 723.

¹⁰⁸ D. H. R. Barton, B. Lacher, S. Z. Zard, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4321–4328.

¹⁰⁹ a) P. Garner, J. T. Anderson, S. Dey, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5732–5733; b) D. H. R. Barton, Y. Herve, P. Potier, J. Thierry, *Chem. Commun.* **1984**, 1298–1299; c) D. H. R. Barton, Y. Herve, P. Potier, J. Thierry, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5479–5486; d) A. V. Cross, S. Bory, M. Gaudy, A. Marquet, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1799–1802; e) N. M. Garrido, D. Diez, S. H. Dominguez, M. Garcia, R. Sanchez, S. G. Davies, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2183–2186.

¹¹⁰ K. Yamaguchi, Y. Kazuta, H. Abe, A. Matsuda, S. Shuto, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9255–9262.

chirales de type *cis*- et *trans*-cyclopropane, est alors accomplie de manière stéréosélective par décarboxylation réductrice de l'acide phenylcyclopropanecarboxylique **77**. Le schéma II.22 décrit le plan de synthèse adopté pour la préparation du (1*S*,2*R*) *cis*-cyclopropane **80** à partir de la (*S*)-épichlorohydrine **76**. L'intermédiaire clé **79** est obtenu par le traitement de **77** avec la 2,2'-dithiobis-(pyridine N-oxide), la tributylphosphine et TMS₃SiH pour former l'ester thiohydroxamique **78**, suivi d'une décarboxylation radicalaire générée *in situ* lors de l'addition d'un initiateur (AIBN) et d'une étape de déprotection au TBAF. L'isomère *cis* est alors obtenu de façon majoritaire (75% pour 3 étapes, ratio *cis/trans* = 11 : 1), l'attaque de l'hydrure sur le radical cyclopropyle ayant lieu préférentiellement en anti du groupement encombrant silyloxyméthyle. Le composé final **80** est alors facilement obtenu après passage par l'acide carboxylique, couplage peptidique et enfin réduction du carboxamide. La synthèse du *cis*-cyclopropane de stéréochimie (1*R*,1*S*) est réalisée de la même façon en partant de la (*R*)-épichlorohydrine.

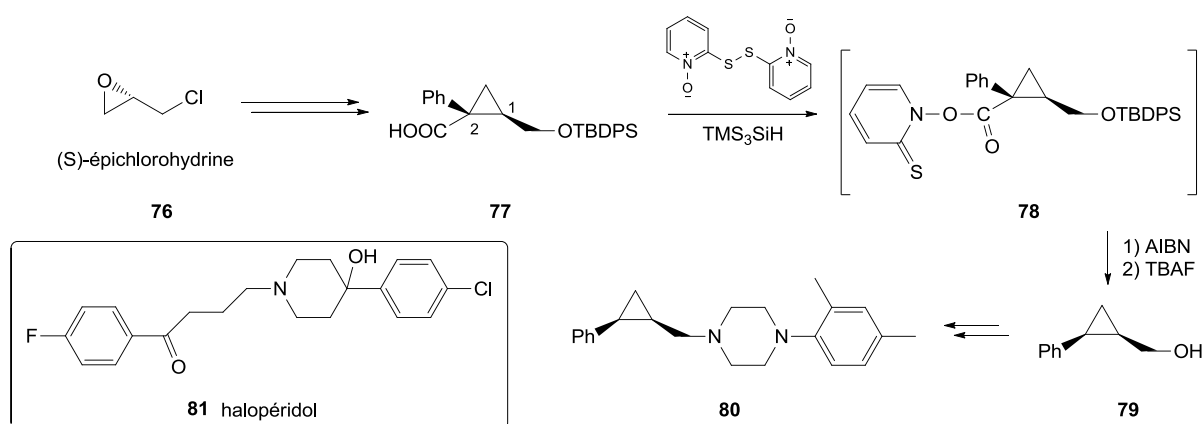


Schéma II.22 : Synthèse stéréocontrôlée d'analogues contraints de l'halopéridol par décarboxylation réductrice de Barton.

Formation de liaisons carbone-carbone

Comme évoqué précédemment, une grande variété de composés peut être préparée suivant l'estérification de Barton et l'association des radicaux issus de décarboxylation conduisant à la formation de nouvelles liaisons chimiques. La formation de liaisons carbone-carbone se produit lorsque la rupture homolytique de la liaison N-O d'un ester thiohydroxamique est réalisée *in situ* en présence d'un composé allylique ou vinylique. Le transfert de chaîne ne passe alors plus par l'abstraction d'un atome d'hydrogène mais par l'attaque du radical alkyle, issu de décarboxylation, sur le groupement thiocarbonyle, entraînant ainsi la formation d'une liaison C-S¹¹¹ et la création d'un

¹¹¹ D. H. R. Barton, D. Crich, G. Kretzschmar, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 39.

centre asymétrique dont la stéréochimie a fait l'objet de diverses études.¹¹² Le résidu thiopyridyle peut être éliminé soit par oxydation jusqu'au sulfoxyde suivie d'une *syn*-élimination soit, le plus souvent, par une réduction avec le nickel de Raney ou le Bu₃SnH.

A propos de la formation de liaisons carbone-carbone à partir d'alcènes terminaux appauvris en électrons, Corvo et Pereira¹¹³ ont notamment démontré l'efficacité de cette réaction en utilisant des acrylates et des acrylamides comme pièges à radicaux et l'ont appliquée à la synthèse de l'indolizidine 167B (schéma II.23). L'acide carboxylique **82** est transformé en ester thiohydroxamique correspondant selon la procédure standard. L'ester de Barton **83** est ensuite irradié en présence de l'énantiomère *S* du *N*-(1-phenylethyl)acrylamide **84** pour fournir le produit d'addition **85** en tant que mélange de diastéréoisomères (purifiable par chromatographie sur colonne). Après cyclisation au BBr₃, désulfurisation par réduction au nickel de Raney et hydrogénation au Pd/C, l'indolizidine **86** est obtenue.

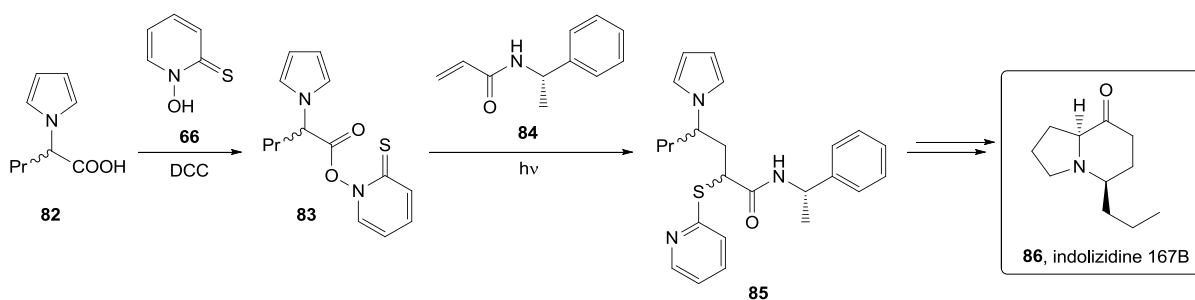


Schéma II.23 : Synthèse de l'indolizidine 167B via addition de Barton sur les acrylamides.

Dans la littérature, de nombreuses synthèses de dérivés d'anhydrides substitués basées sur la décarboxylation de Barton ont aussi été rapportées.¹¹⁴ Samadi¹¹⁵ a, par exemple, décrit la synthèse monotopie de la tyromicine A **92** (schéma II.24) via l'addition de bi-radicaux sur l'insaturation non terminale, mais particulièrement activée, de l'anhydride citraconique **90**. Selon cette méthodologie, le diacide **87** est traité avec le 2,2'-dithiobis-(pyridine *N*-oxide) **88** pour donner le diester thiohydroxamique **89**. Son irradiation *in situ* en présence de l'anhydride citraconique produit l'intermédiaire **91** qui, après *syn* élimination sur silice, conduit à la tyromicine A. La stéréochimie finale du composé obtenu est le résultat de l'addition de type *trans* du radical sur l'anhydride citraconique.

¹¹² a) D. Crich, J. W. Davies, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4205–4208; b) D. H. R. Barton, A. Gateau-Olesker, S. D. Gero, B. Lacher, C. Tachdjian, S. Z. Zard, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1790; c) D. H. R. Barton, S. D. Gero, B. Quiclet-Sire, M. Samadi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1372.

¹¹³ M. C. Corvo, M. M. A. Pereira, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 455–458.

¹¹⁴ a) M. Denancé, E. Banaszak, M. Samadi, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7409–7411; b) S. Poigny, M. Guyot, M. Samadi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2175–2177; c) L. Brault, M. Denancé, E. Banaszak, S. El Maadidi, E. Battaglia, D. Bagrel, M. Samadi, *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 42, 243–247.

¹¹⁵ S. Poigny, M. Guyot, M. Samadi, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1342–1343.

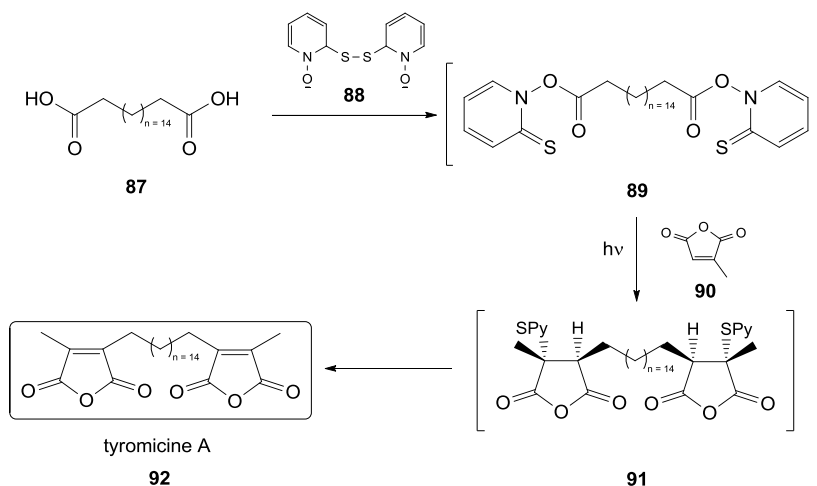


Schéma II.24 : Synthèse de la tyromicine A par décarboxylation de Barton par Samadi.

Réaction sur les quinones

En 1987, Barton étendit le spectre d'application de la décarboxylation radicalaire à la synthèse de quinones substituées.¹¹⁶ Le concept général reste identique (schéma II.25). La génération de radicaux est basée sur le passage par un composé photosensible de type ester thiohydroxamique. Ces radicaux sont ensuite piégés par une quinone **93** alimentant ainsi le mécanisme de propagation de chaîne. Par tautomérisation, l'intermédiaire semiquinone nouvellement formé **94** est transformé en hydroquinone **95**, évitant de cette façon que la seconde double liaison de la semiquinone ne subisse une nouvelle attaque radicalaire. Une oxydation lente de **94** ou **95** en présence d'un excès de quinone permet d'obtenir le produit d'addition désiré **96**.

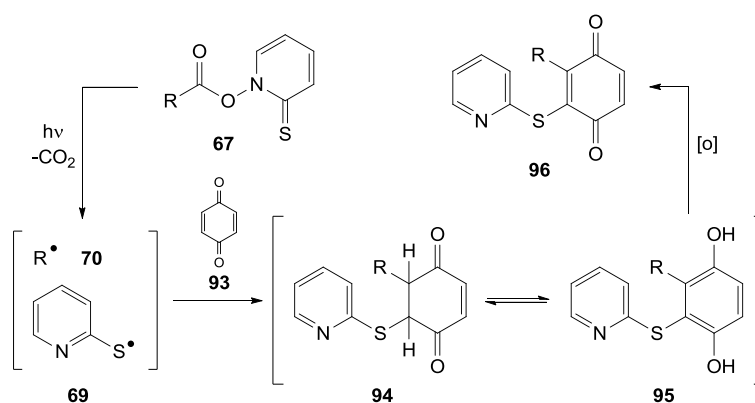


Schéma II.25 : Mécanisme général de décarboxylation radicalaire et d'addition sur les quinones.

¹¹⁶ a) S. I. Parekh, D. H. R. Barton in *Half a Century of Free Radical Chemistry* (Eds.: L. A. Radicati, D. Brozolo), Cambridge University Press, Cambridge, **1993**, pp. 46–90; b) D. H. R. Barton, D. Bridon, S. Z. Zard, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5307–5314; c) D. H. R. Barton, W. Sas, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3419–3430.

Cette stratégie trouve en particulier des applications dans la synthèse de quinones sesquiterpènes.¹¹⁷ Ces composés dérivent pour la plupart de voies biosynthétiques exclusives aux organismes marins. La famille dont l'avarol **102**,¹¹⁸ l'avarone²⁸ **103** ou l'ilimaquinone¹¹⁹ **104** font partie en est un parfait exemple. Elle est entièrement constituée de molécules comportant un cycle de type *trans*-décaline auquel est connecté un motif quinonique. La décarboxylation de Barton est utilisée pour créer la liaison entre les carbones C₁₅ et C₁₆. Le schéma II.26 présente la voie de synthèse générale suivie par Théodorakis.¹²⁰ Classiquement, l'ester de Barton **98** est formé à partir de l'acide carboxylique **97**. La décarboxylation photochimique de ce dérivé et l'association entre les radicaux générés et la quinone désirée **99** conduit à l'obtention du produit d'addition **100**. Après désulfurisation et fonctionnalisation complémentaire du noyau quinonique, cette méthodologie donne accès aux produits naturels ciblés.

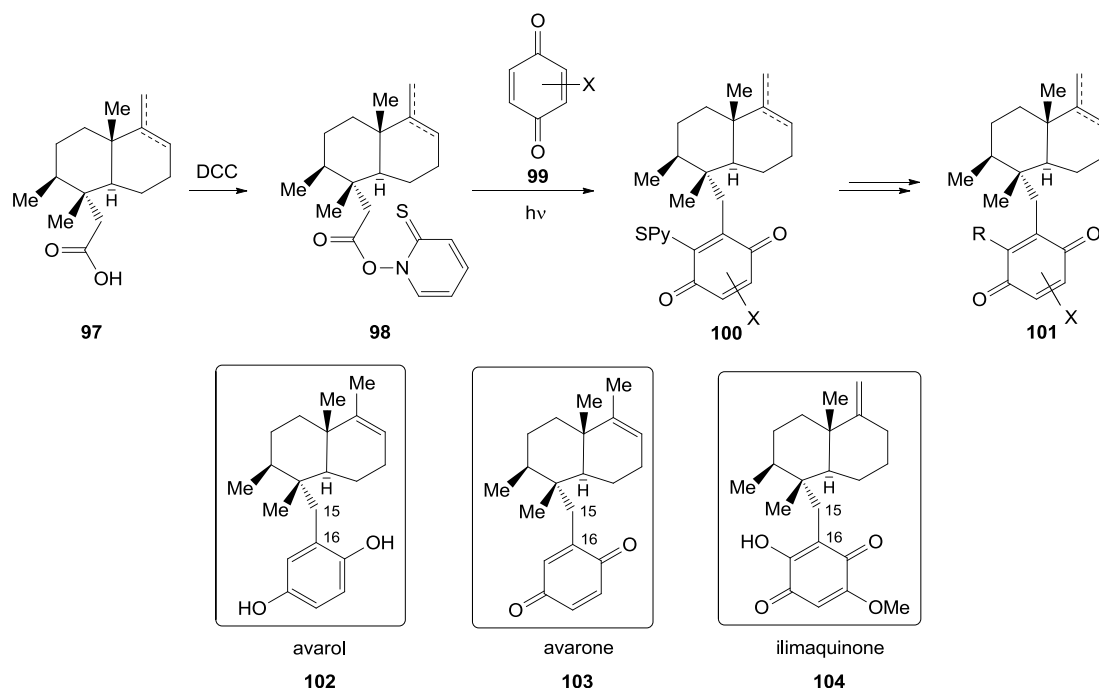


Schéma II.26 : Obtention de quinones sesquiterpènes par décarboxylation de Barton par Théodorakis.

¹¹⁷ a) T. Ling, A. X. Xiang, E. A. Theodorakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3089–3091; b) T. Ling, E. Poupon, E. J. Rueden, E. A. Theodorakis, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 819–822.

¹¹⁸ a) L. Minale, R. Ricio, G. Sodano, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *38*, 3401-3404; b) S. DeRosa, L. Minale, R. Riccio, G. Sodano, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 1408-1414; c) R. Puliti, S. DeRosa, C. A. Mattia, *Acta Crystallogr., Sect. C* **1994**, *C50*, 830-833; d) M. Stewart, P. M. Fell, J. W. Blunt, M. H. G. Munro, *Aust. J. Chem.* **1997**, *50*, 341-347.

¹¹⁹ a) R.T. Luibrand, T.R. Erdman, J. J. Vollmer, P. J. Scheuer, J. Finer, J. C. Clardy, *Tetrahedron* **1979**, *35*, 609-612; b) R. J. Capon, J. K. MacLeod, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5059-5060; c) B. Carté, C. B. Rose, D. J. Faulkner, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2785-2787.

¹²⁰ T. Ling, E. Poupon, E. J. Rueden, S. H. Kim, E. A. Theodorakis, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12261–12267.

Poupon¹²¹ et son équipe ont, quant à eux et pour la première fois, mis en œuvre cette séquence réactionnelle dans le domaine de l'hémisynthèse et la constitution d'une chimiothèque d'hybrides quinoniques de squamocine ou autres analogues. La squamocine **112**, composé de la classe des acétogénines, est un produit naturel connu pour son importante cytotoxicité¹²² et ses propriétés pro-apoptotiques.¹²³

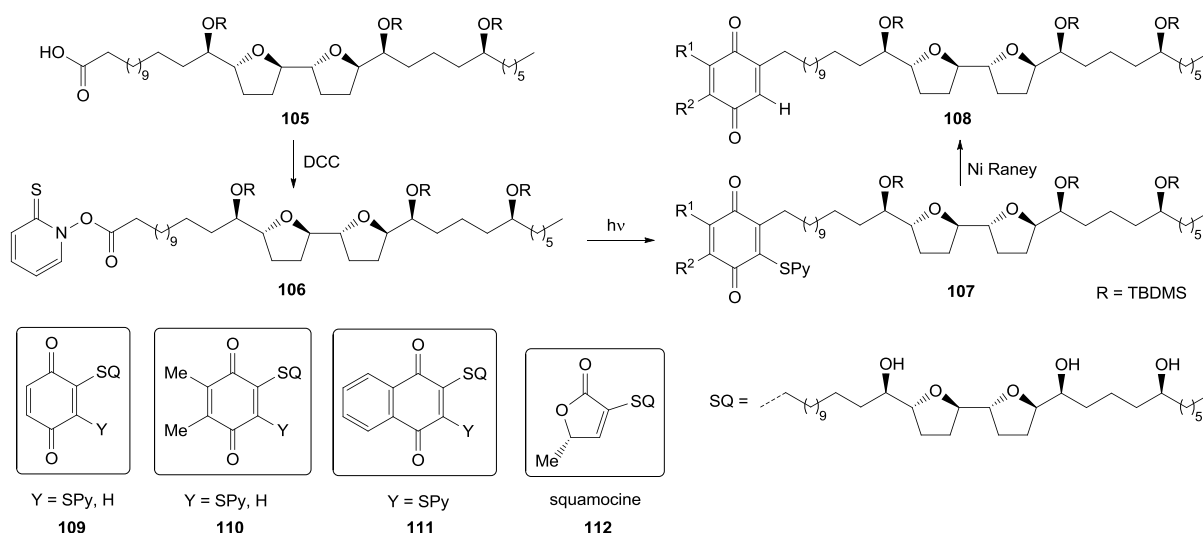


Schéma II.27 : Synthèse d'hybrides quinoniques de squamocine par décarboxylation de Barton

Comme le décrit le schéma II.27, cette hémisynthèse a été réalisée en utilisant différents types de noyaux quinoniques. Outre l'utilisation de 1,4-benzoquinone et de 2,3-diméthyl-1,4-benzoquinone qui conduit à l'obtention des produits attendus, respectivement **109** et **110**, les auteurs ont également réalisé l'addition sur la 1,4-naphtoquinone. Malgré de multiples tentatives, la désulfuration du composé **111** n'a pas été possible dans les conditions opératoires étudiées (Ni de Raney). Nous faisons donc face ici à une sévère limitation de cette méthodologie qui, bien qu'ayant une flexibilité indéniable en terme de substrats tolérés, semble difficilement applicable à la chimie des naphtoquinones.

¹²¹ S. Debré, R. Duval, G. Roué, A. Garofano, E. Poupon, U. Brandt, S. A. Susin, R. Hocquemiller, *Chem. Med. Chem.* **2006**, *1*, 118–129.

¹²² a) S.-S. F. Yuan, H.-L. Chang, H.-W. Chen, F.-C. Kuo, C.-C. Liaw, J.-H. Su, Y.-C. Wu, *Life Sciences* **2006**, *78*, 869-874; b) S. Raynaud, F. Nemat, L. Miccoli, P. Michel, M.-F. Poupon, C. Fourneau, A. Laurens, R. Hocquemiller, *Life Sciences* **1999**, *65*, 525-533.

¹²³ a) C.-C. Lee, Y.-H. Lin, W.-H. Chang, P.-C. Lin, Y.-C. Wu, J.-G. Chang, *BMC Cancer* **2011**, *11*, 58 ; b) X.-F. Zhu, Z.-C. Liu, B.-F. Xie, Z.-M. Li, G.-K. Feng, H.-H. Xie, S.-J. Wu, R.-Z. Yang, X.-Y. Wei, Y.-X. Zeng, *Life Sciences* **2002**, *70*, 1259-1269.

1.4. Décarboxylation radicalaire de Kochi-Anderson

1.4.1. Introduction

Bien que la décarboxylation de Barton soit une méthode très répandue pour générer des radicaux à partir d'acides carboxyliques, il en existe d'autres. En particulier, Anderson et Kochi¹²⁴ ont été les premiers, en 1969, à souligner l'intérêt d'une catalyse par des sels d'argent lors de réactions de décarboxylation oxydante au persulfate (schéma II.28).

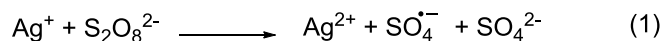


Schéma II.28 : Rôle des ions argent dans la décarboxylation au persulfate d'acides carboxyliques.

Les études menées sur les acides pivalique, isobutyrique et *n*-butyrique ont démontré clairement que l'utilisation du couple Ag(I)/S₂O₈²⁻ permettait un accroissement de la cinétique de la réaction de décarboxylation. Ces conditions réactionnelles ont été, dans un premier temps, démocratisées largement par Minisci lorsqu'il a développé une méthodologie dédiée aux additions radicalaires sur les bases hétérocycliques aromatiques.

1.4.2. Réaction de Minisci

Les additions radicalaires sur les systèmes aromatiques ont été étudiées dès les années 1890 avec les réactions de radicaux aryles sur la pyridine. Plus d'un demi-siècle plus tard, Lynch¹²⁵ a établi que l'utilisation de systèmes protonés ou de formes *N*-oxydes permettait d'accroître la régiosélectivité de telles transformations. Minisci confirma ces conclusions¹²⁶ et contribua largement

¹²⁴ J. M. Anderson, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1651–1659.

¹²⁵ a) B. M. Lynch, H. S. Chang, *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 617–620; b) B. M. Lynch, H. S. Chang, *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 2965–2968; c) H. J. M. Dou, B. M. Lynch, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 897–901.

¹²⁶ F. Minisci, R. Galli, M. Cecere, V. Malatesta, T. Caronna, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 5609–5612.

à apporter les développements nécessaires¹²⁷ qui font aujourd'hui des additions radicalaires sur les bases hétérocycliques aromatiques un outil de fonctionnalisation très efficace. Ainsi l'alkylation de ces modèles est facilement accessible et trouve de nombreuses applications en chimie médicinale.

La synthèse de plusieurs analogues de camptothécine, composés utilisés dans le traitement de nombreux cancers en tant qu'inhibiteurs de la topoisomérase I, fait appel à la réaction de Minisci. Par exemple, Sawada¹²⁸ utilise cette stratégie pour introduire un groupement éthyle sur la 20(S)-camptothécine **113**. Le précurseur radicalaire étant le propanal **114**, la génération du radical éthyle est effectuée après oxydation et décarboxylation de l'aldéhyde en présence de Fe. L'irinotecan **116** est alors obtenu après 3 étapes de synthèse à partir de l'intermédiaire alkylé **115**.

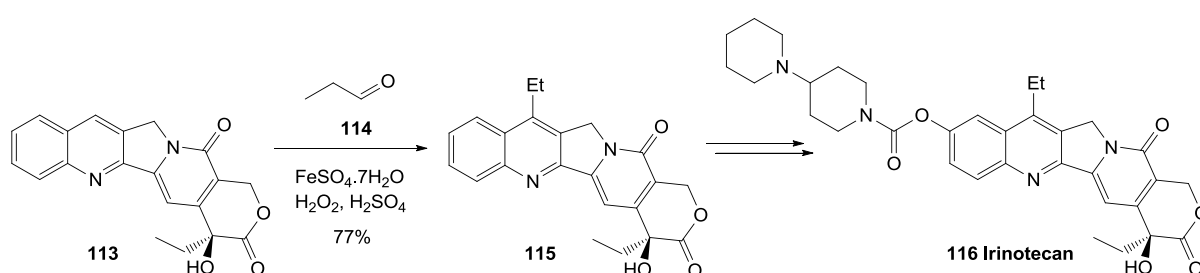


Schéma II.29 : Alkylation de la camptothécine par réaction de Minisci selon Sawada.

Lorsque le précurseur radicalaire est un acide carboxylique, les conditions de Kochi et Anderson sont préférées pour réaliser efficacement la génération des radicaux (schéma II.30). Ainsi, il a été rapporté la synthèse de dérivés de quinoline ayant des propriétés anti-tuberculeuses¹²⁹ par addition, sur la lépidine **117**, d'un radical cyclopentyle généré en présence du couple $\text{Ag(I)}/\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$ à partir de l'acide carboxylique correspondant (schéma II.30, réaction 1). De la même façon, Carling et coll.¹³⁰ ont synthétisé des agonistes GABA_A $\alpha 2/\alpha 3$ sélectifs, notamment le TPA0023 **122**, en introduisant un groupement *tert*-butyle sur le noyau pyridazine (schéma II.30, réaction 2).

¹²⁷ a) F. Minisci, R. Bernardi, F. Bertini, R. Galli, M. Perchinummo, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 3575–3579 ; b) F. Minisci, E. Visamara, F. Fontana, G. Morini, M. Serravalle, C. Giordano, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 730–736; c) C. Giordano, F. Minisci, E. Visamara, S. Levi, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 536–537; d) E. Visamara, M. Serravalle, F. Minisci, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3187–3190; e) F. Minisci, *Synthesis* **1973**, 1–24; f) F. Minisci, E. Vismara, F. Fontana, *Heterocycles* **1989**, *28*, 489–519; g) F. Minisci, F. Fontana, G. Pianese, Y. M. Yan, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4207–4211.

¹²⁸ S. Sawada, S. Okijima, R. Aiyama, K. Nokata, T. Furuta, T. Yokokura, E. Sugino, K. Yamaguchi, T. Miyasaka, *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 1446–1454.

¹²⁹ R. Jain, B. Vaitilingam, A. Nayyar, P. B. Palde, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1051–1054.

¹³⁰ R. W. Carling, A. Madin, A. Guiblin, M. G. N. Russell, K. W. Moore, A. Mitchinson, B. Sohal, A. Pike, S. M. Cook, I. C. Regan, R. M. McKernan, K. Quirk, P. Ferris, G. Marshall, S. A. Thompson, K. A. Wafford, G. R. Dawson, J. R. Attack, T. Harrison, J. L. Castro, L. J. Street, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7089–7092.

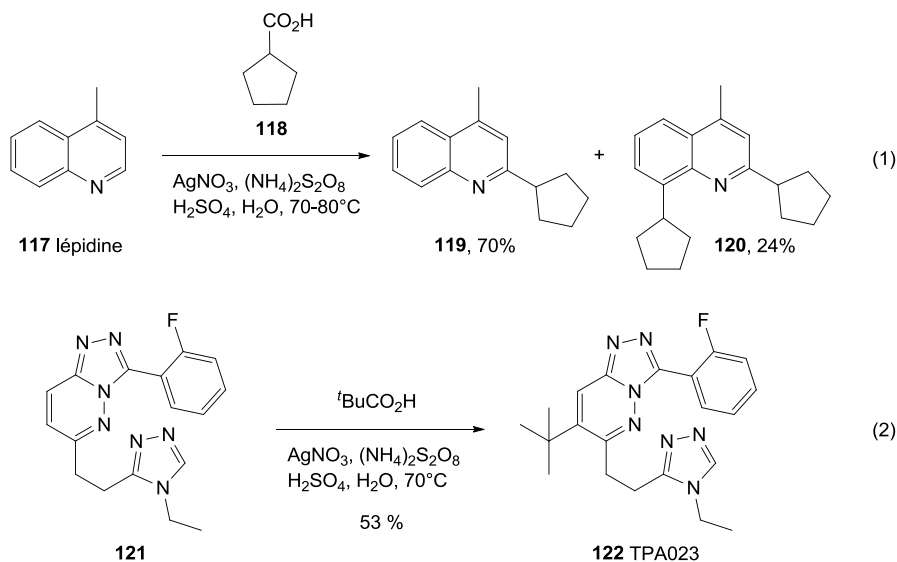


Schéma II.30 : Réactions de Minisci utilisant les conditions de Kochi-Anderson pour la décarboxylation d'acides carboxyliques.

Malgré son large spectre d'applications, la réaction de Minisci laisse transparaître plusieurs limitations majeures. Lorsque le composé aromatique possède plusieurs positions réactives, on obtient alors le plus souvent un mélange de régioisomères. C'est effectivement le cas lors de la réaction de l'acide cyclopentanoïque sur la lépidine où le rendement en produit mono-substitué est de 70% et celui en produit di-substitué est de 24%. Les rendements observés sont la plupart du temps relativement modestes (rarement supérieurs à 50%). La lépidine substituée par des chaînes aliphatiques (C3 à C6) est ainsi obtenue avec des rendements compris entre 32 et 45%. En effet, cette méthode de synthèse présente la particularité de conduire à des réactions dont la conversion est rarement totale, l'ajout de réactifs ou la prolongation de la durée de chauffage n'ayant que peu d'influence sur ce paramètre. Ces remarques conduisent alors à souligner que les milieux réactionnels obtenus après réaction de Minisci contiennent à la fois du réactif de départ mais aussi plusieurs régioisomères. La purification de chacun de ces composés peut s'avérer difficile et altérer d'autant le rendement en produit isolé.

Par analogie avec les réactions de Minisci, la décarboxylation radicalaire de Kochi-Anderson sera donc définie comme l'addition sur les quinones de radicaux alkyles issus de la décarboxylation d'acides carboxyliques par catalyse $\text{Ag(I)}/\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$.

1.4.3. Exemples d'applications

Attribuer le nom de Kochi-Anderson à la réaction d'addition radicalaire d'acides carboxyliques sur les quinones est, en réalité, un peu abusif. En effet, si comme nous l'avons évoqué précédemment, Kochi et Anderson ont mis au point la méthode de décarboxylation des acides carboxyliques par catalyse $\text{Ag(I)}/\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$, Jacobsen et Torssell,¹³¹ en 1972, ont été les premiers à appliquer ces conditions à l'alkylation des quinones. En faisant réagir la 1,4-benzoquinone ou la 1,4-naphthoquinone avec un excès d'acide (1,5 équivalent) en présence de nitrate d'argent et de persulfate d'ammonium, ils ont obtenu les quinones aliphatiques correspondantes avec des rendements intéressants (schéma II.31).

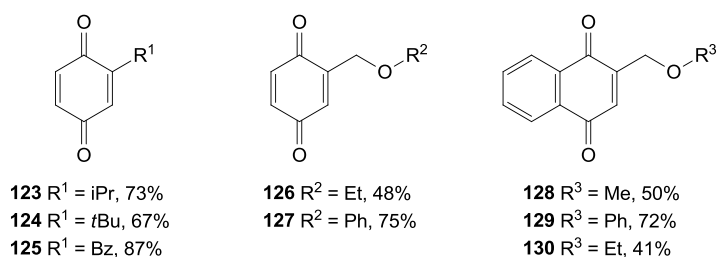


Schéma II.31 : Premières quinones obtenues par décarboxylation de Kochi-Anderson.

Ils ont ensuite développé cette approche¹³² et ont notamment montré qu'elle permettait aussi de réaliser des réactions d'allylation.¹³³ Des voies de synthèse directes vers des quinones naturelles telles que le lapachol et ses dérivés ont pu être établies (schéma II.32).

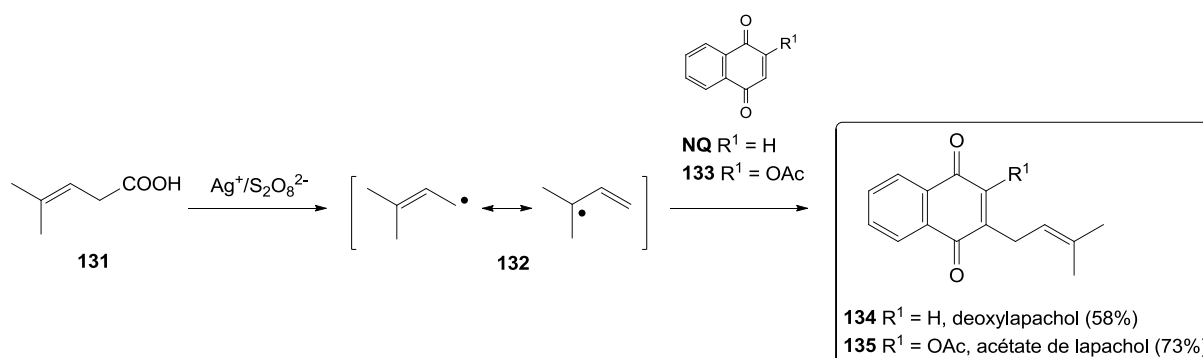


Schéma II.32 : Intérêt de l'allylation des quinones dans la synthèse de dérivés du lapachol.

¹³¹ N. Jacobsen, K. Torssell, *Liebigs Ann. Chem.* **1972**, 763, 135–147.

¹³² a) N. Jacobsen, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1979**, 5, 569–571; b) N. Jacobsen, S. C. Sharma, K. Torssell, *Acta Chem. Scand.* **1979**, 7, 499–502; c) K. Bock, N. Jacobsen, B. Terem, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 4, 659–664.

¹³³ N. Jacobsen, K. Torssell, *Acta Chem. Scand.* **1973**, 27, 3211–3216.

On remarque alors que seule la forme mésomère de type radical primaire est réactive. Les auteurs n'ont, en effet, jamais observé la α,α -diméthylallylquinone. Même si au cours de ces dernières décennies la réaction de Kochi-Anderson est restée quelque peu confidentielle, les groupes de Brimble¹³⁴ ou De Kimpe¹³⁵ ont encore utilisé récemment cette approche pour effectuer l'allylation de noyaux naphtoquinoniques et aboutir à la synthèse de composés de type pyranonaphtoquinone possédant, le plus souvent, des propriétés antibiotiques (schéma II.33).

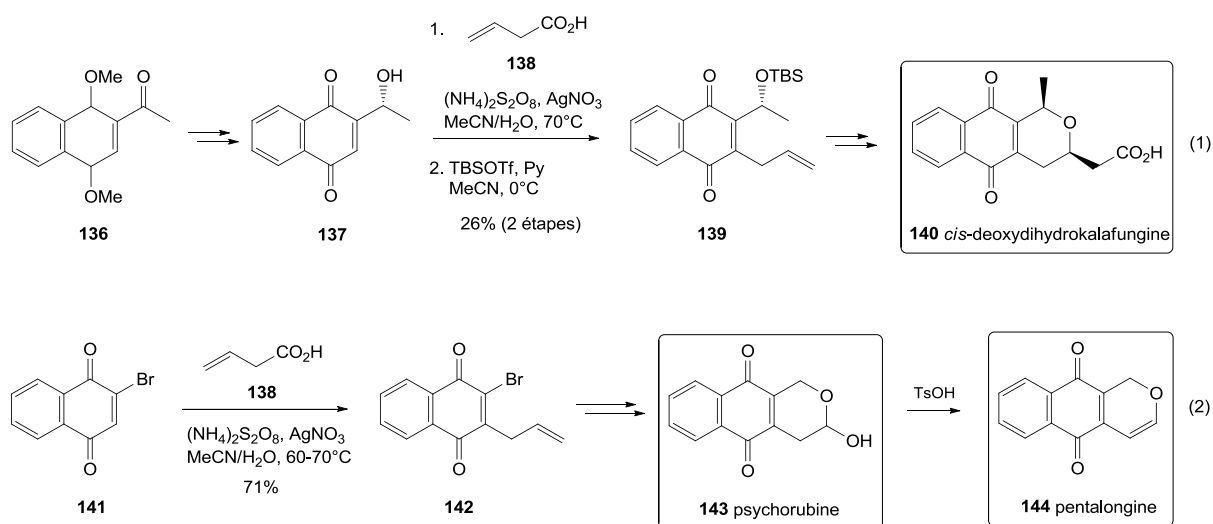


Schéma II.33 : Synthèse de pyranonaphtoquinones par allylation radicalaire dans les conditions de Kochi-Anderson.

Comme le montrent les exemples ci-dessus, les conditions de décarboxylation de Kochi-Anderson sont compatibles avec des substrats naphtoquinoniques fonctionnalisés. L'addition d'une chaîne allyle sur l'hydroxyéthylnaphtoquinone **137** permet de construire rapidement le cycle hydropyrane désiré à partir de la naphtoquinone di-substituée **139** (schéma II.33, réaction 1). Si la réaction de l'éther silylé dérivé du composé **137** ne fournit pas la quinone alkylée souhaitée, la protection de la fonction hydroxyle, réalisée après addition radicalaire, permet de conduire au produit **140** en trois étapes de synthèse supplémentaires. De la même façon, la réaction de l'acide vinylacétique **138** sur la bromonaphtoquinone **141** permet d'introduire efficacement une chaîne allyle, l'échange lithium-brome suivi de la condensation du cyanofomate de méthyle permettent de fonctionnaliser plus avant le noyau quinonique (schéma II.33, réaction 2).

¹³⁴ a) P. A. Hume, J. Sperry, M. A. Brimble, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5423–5430; b) M. A. Brimble, P. Bachu, J. Sperry, *Synthesis* **2007**, *18*, 2887–2893.

¹³⁵ B. Kesteleyn, N. De Kimpe, L. Van Puyvelde, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1173–1179.

Si la décarboxylation radicalaire de Kochi-Anderson permet d'introduire des chaînes carbonées sur des quinones fonctionnalisées, elle permet également l'addition de diverses chaînes aliphatiques pouvant être elles-mêmes déjà fonctionnalisées (schéma II.34). L'exemple le plus simple consiste à réaliser la méthylation d'une quinone par réaction avec l'acide acétique (schéma II.34, réaction 1), comme le démontre Kraus¹³⁶ lors de la synthèse de la déliquinone. De cette façon il est aussi possible d'introduire des sous-unités portant des fonctions carbonylées utiles à la diversification chimique des produits obtenus.

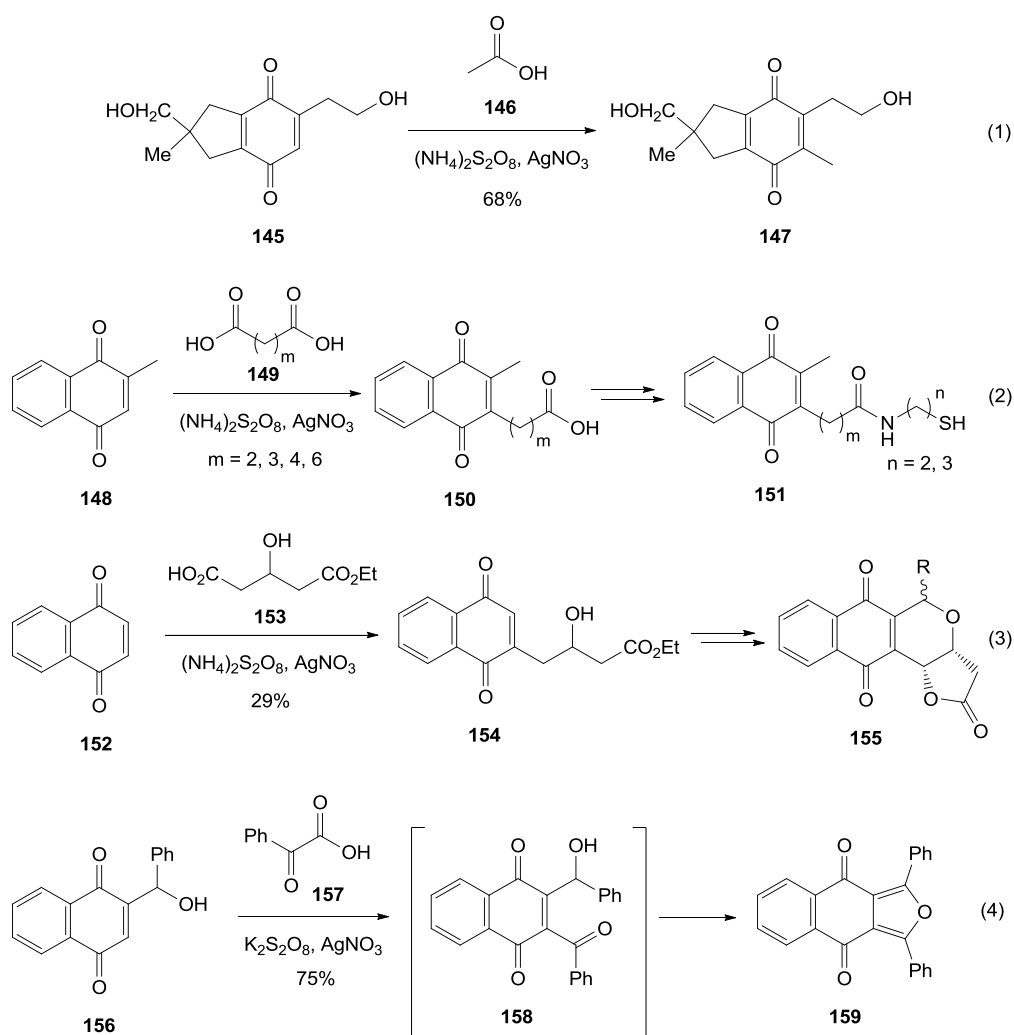


Schéma II.34 : Introduction de diverses chaînes aliphatiques par réaction de Kochi-Anderson.

Ainsi, des chaînes aliphatiques portant des fonctions acide¹³⁷, alcool¹³⁸ ou ester⁷⁷ sont additionnées sur le noyau quinonique. Elles autorisent, par exemple dans le premier cas (schéma II.34, réaction 2),

¹³⁶ G. A. Kraus, P. K. Choudhury, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5857–5859.

¹³⁷ M. Kazemkaite, A. Bulovas, Z. Talaikyte, V. Railaite, G. Niaura, E. Butkus, V. Razumas, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6212–6216.

la création de fonctions amides et l'allongement de la chaîne latérale. Dans le second (schéma II.34, réaction 3), la fonction hydroxyle introduite sert de base à la constitution du cycle tétrahydropyrane. L'addition d'un aldéhyde (RCHO) sur la seconde position réactive est réalisée sur la quinone réduite, le produit d'addition s'oxyde alors spontanément avec l'oxygène de l'air pour fournir la pyranoquinone. La fonction ester éthylique, après hydrolyse acide, permet une cyclisation spontanée et la formation du nouveau cycle dihydrofuranone. La stéréochimie du composé obtenu dépend alors de la nature du groupement R. Si celui-ci est de type alkyle, un mélange des isomères *cis* et *trans* est observé, s'il est de type aryle, seul l'isomère *cis* est obtenu. Enfin, ayant pour objectif de synthétiser des naphtofurandiones, Chuang envisage l'addition d' α -cétoacides sur les hydroxyalkylnaphtoquinones¹³⁹ (schéma II.34, réaction 4). La formation du radical acyle à partir de l'acide oxophénylacétique **157** en présence de persulfate de potassium et de nitrate d'argent permet la réaction d'addition sur la 2-hydroxybenzylnaphtoquinone **156**. L'intermédiaire réactionnel formé **158** subit une réaction de condensation intramoléculaire pour donner la naphtofurandione attendue **159**.

Notre groupe a été le premier à développer l'introduction de chaînes latérales aminoalkyles sur les quinones par décarboxylation radicalaire d'acides aminés dans les conditions de Kochi-Anderson. Encouragés par des résultats préliminaires¹⁴⁰ qui ont validé la pertinence de cette méthode, nous avons décidé d'explorer plus en détails cette approche. Les découvertes réalisées au cours d'une étude méthodologique préliminaire ainsi que leurs principales applications vers la synthèses des motifs des séries A et B seront énoncées dans la suite de ce chapitre.

¹³⁸ E. J. Salaski, G. Krishnamurthy, W.-D. Ding, K. Yu, S. S. Insaf, C. Eid, J. Shim, J. I. Levin, K. Tabei, L. Toral-Barza, W.-G. Zhang, L. A. McDonald, E. Honores, C. Hanna, A. Yamashita, B. Johnson, Z. Li, L. Laakso, D. Powell, T. S. Mansour, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 2181–2184.

¹³⁹ Z.-Y. Lin, Y.-L. Chen, C.-S. Lee, C.-P. Chuang, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3876–3882.

¹⁴⁰ C. Commandeur, C. Chalumeau, J. Dessolin, M. Laguerre, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3045–3052.

2. Etude méthodologique

2.1. Contexte de l'étude

Comme évoqué dans le chapitre I, notre premier objectif est de synthétiser des petites molécules, appartenant à la série A, qui comportent un motif naphtoquinone substitué par une chaîne latérale aminoalkyle. Suite à une fonctionnalisation ultérieure plus avancée, de telles structures pourraient conduire à la découverte de substrats originaux. En suivant le raisonnement énoncé au cours du paragraphe précédent, nous avons choisi d'appliquer la réaction de décarboxylation radicalaire de Kochi-Anderson à divers acides aminés en présence de quinones. Des résultats préliminaires contrastés nous ont conduits à entreprendre une étude méthodologique pour fiabiliser notre approche et mieux appréhender la réactivité de nos substrats dans le cadre de cette fonctionnalisation radicalaire. Les différentes étapes de ces travaux, du contexte de l'étude aux résultats obtenus, vont ainsi être présentées dans la suite de ce manuscrit.

2.1.1. Mécanisme de la réaction

Cette réaction met en jeu l'ion persulfate $S_2O_8^{2-}$, un oxydant assez peu utilisé en synthèse organique malgré sa facilité de manipulation et son faible coût. Le potentiel standard d'oxydo-réduction élevé du couple $S_2O_8^{2-}/SO_4^{2-}$ en fait pourtant un oxydant puissant (schéma II.35, équation 1). La haute valeur de l'énergie d'activation de sa réaction de décomposition homolytique peut expliquer sa faible utilisation à des températures modérées (schéma II.35, équation 2).

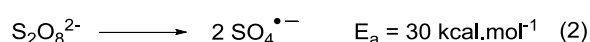
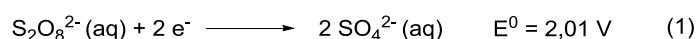


Schéma II.35 : Constantes physico-chimiques de l'ion persulfate.

Il a alors été montré qu'une catalyse par des métaux de transition permettait d'abaisser cette barrière énergétique et d'accroître la cinétique de la réaction. L'utilisation du couple persulfate/métal présente alors le double avantage d'autoriser une dégradation à une température moindre mais entraîne également la formation d'ions métalliques à un état d'oxydation plus élevé, ces derniers pouvant présenter des propriétés oxydantes intéressantes.

Dans le cas de la réaction de décarboxylation radicalaire de Kochi-Anderson, le couple mis en jeu est le couple $S_2O_8^{2-}/Ag^+$.

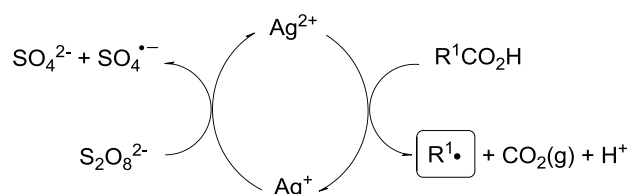


Schéma II.36 : Rôle des ions argent.

La décomposition homolytique de l'ion persulfate catalysée par Ag(I) ne fournit pas deux radicaux sulfates mais par le transfert d'un électron depuis l'atome d'argent ce sont un radical sulfate, un anion sulfate et un cation Ag(II) qui sont formés. La nouvelle espèce oxydante ainsi créée, en présence de l'acide carboxylique, va d'abord permettre la formation d'un radical carboxylate puis, après décarboxylation, la formation du radical alkyle désiré (schéma II.36).

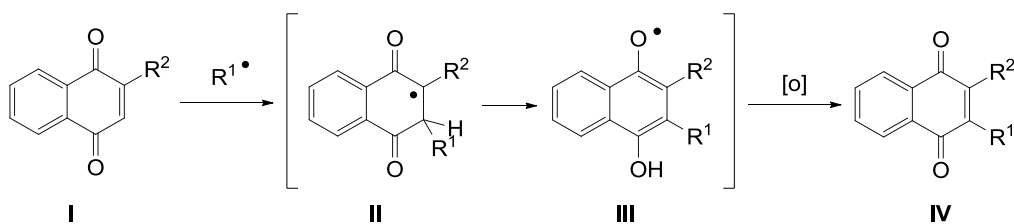


Schéma II.37 : Mécanisme d'addition radicalaire sur les naphtoquinones.

L'addition nucléophile de ce radical sur la double liaison appauvrie en électrons de la naphtoquinone I conduit à la formation d'une nouvelle liaison carbone-carbone. Le produit alkylé désiré IV est alors obtenu après réaromatisation du radical semi-quinone II et oxydation de sa forme réarrangée III (schéma II.37).

2.1.2. Contours de l'étude méthodologique

Nous allons étudier le comportement et la réactivité d'acides aminés dans des conditions de décarboxylation radicalaire en présence de naphtoquinones. Il convient donc de définir les limites de cette étude en sélectionnant les substrats étudiés.

Choix des naphtoquinones

En ce qui concerne les motifs quinoniques et afin de ne pas multiplier les paramètres considérés, nous avons choisi de réaliser cette étude sur deux modèles de naphtoquinones : la 1,4-naphtoquinone (**NQ**) et la 2-méthyl-1,4-naphtoquinone ou ménadione (**M**) (schéma II.38).

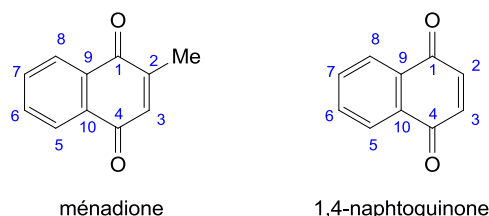


Schéma II.38 : Naphtoquinones étudiées.

La ménadione pourra être considérée comme notre substrat de référence dans la mesure où son étude est simplifiée par la présence d'une seule position réactive (position 3). Les résultats obtenus seront alors conditionnés par la présence du groupement méthyle en position 2 qui pourra intervenir tant au niveau stérique en encombrant la quinone qu'au niveau électronique en influant sur la stabilité du radical semi-quinone **II** présenté précédemment. Ces tendances ne pourront être vérifiées que par comparaison des résultats avec ceux obtenus dans le cadre de l'étude menée sur le substrat non-substitué. La réaction de décarboxylation radicalaire appliquée à la naphtoquinone sera néanmoins singulière puisque, compte tenu des deux positions quinoniques libres, il semblerait que ce motif puisse être sujet à la fois à des réactions de mono et de di-addition (schéma II.39).

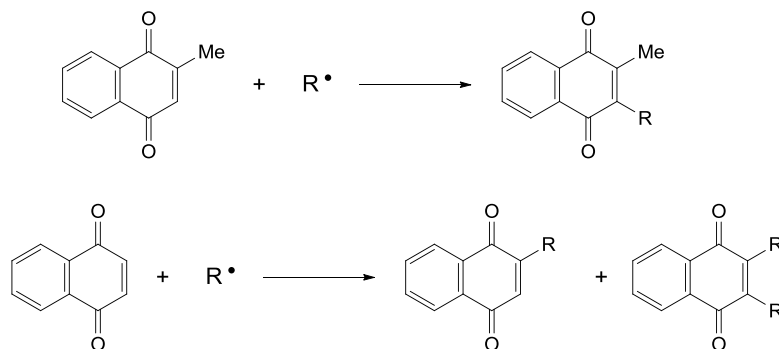


Schéma II.39 : Comportements envisagés de M et NQ en présence de radicaux alkyles.

Choix des acides aminés

Le choix des acides aminés étudiés respecte différents critères. Nous avons décidé, dans un premier temps, de travailler avec des acides α , β et γ aminés linéaires : la glycine, la β -alanine et l'acide γ -aminobutyrique (GABA) (schéma II.40). L'un des objectifs dicté par les considérations biologiques entourant la synthèse de nos molécules cibles étant d'introduire un bras espaceur sur le noyau naphtoquinonique, ce choix permet d'envisager des chaînes comportant 1, 2 et 3 carbones. De plus, d'un point de vue purement méthodologique, cette variété d'acides aminés est en mesure de nous fournir des informations quant à la réactivité de substrats précurseurs de radicaux primaires comportant un atome d'azote en position α , β et γ .

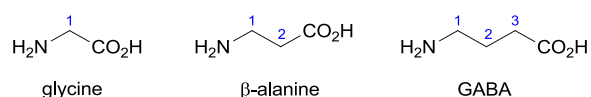


Schéma II.40 : Acides aminés linéaires considérés.

Pour compléter notre étude nous avons souhaité y inclure des acides aminés précurseurs de radicaux secondaires (schéma II.41). Ainsi, la D,L-alanine jouera le rôle d'acide α aminé précurseur de radicaux secondaires peu encombrés et la D,L-phénylalanine celui de précurseur de radicaux plus encombrés. Le carbone asymétrique (carbone α) étant porteur du radical après décarboxylation, l'information stéréochimique n'est pas conservée. Ainsi la stéréochimie de l'acide aminé de départ n'a pas d'influence sur la réaction et, par souci d'économie, nous sommes partis des acides aminés racémiques. Le cas de l'acide D,L-3-amino-2-méthylpropanoïque sera aussi envisagé comme celui d'un acide β aminé précurseur de radicaux secondaires.

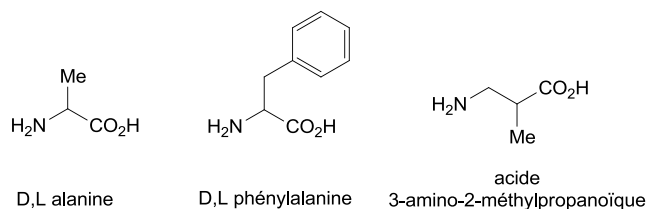


Schéma II.41 : Acides aminés ramifiés considérés.

Choix des groupements protecteurs

Les acides aminés ainsi déterminés doivent être sous leur forme *N*-protégée afin d'éviter toute réaction concurrente non désirée mettant en jeu la fonction amine libre (schéma II.42).

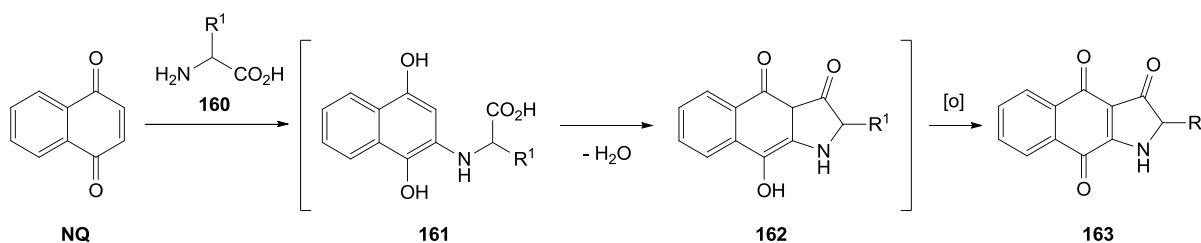


Schéma II.42 : Addition et cyclisation intramoléculaire concurrentes dans le cas d'acides aminés non-protégés.

En effet, en présence d'une amine libre, on assiste préférentiellement à la réaction d'addition de Michael de type 1, 4 et à la création d'une liaison carbone-azote¹⁴¹. Une cyclisation intramoléculaire spontanée est parfois observée et conduit à la formation de la benzoindoletrione **163** après réoxydation.

Les groupements protecteurs de la fonction amine sont nombreux. Nous en avons choisi quatre parmi les plus représentatifs, deux de type amide et deux de type carbamate (schéma II.43).

¹⁴¹ S. Bittner, S. Gorohovsky, O. Paz-Tal, J. Y. Becker, *Amino Acids* **2002**, 22, 71–93.

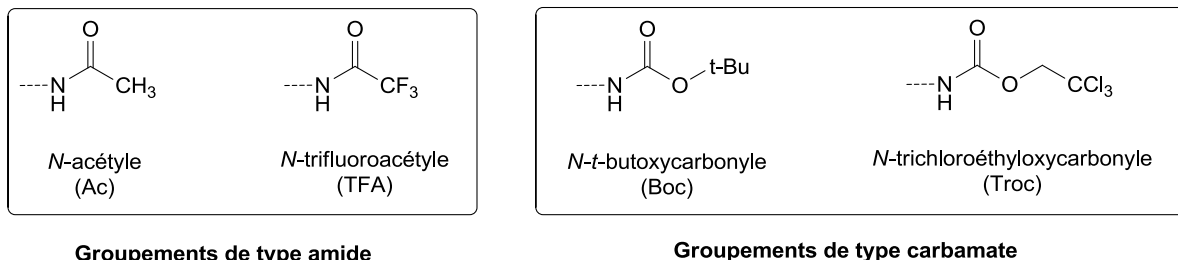


Schéma II.43 : Groupements protecteurs de la fonction amine sélectionnés.

Avant tout, ces groupements protecteurs ont la propriété d'être stables dans les conditions réactionnelles considérées.¹⁴² Ils sont insensibles aux oxydants, stables à des pH modérés et n'interfèrent pas dans les processus radicalaires. Ce sont des groupements fréquemment utilisés, leur introduction sur une fonction amine ou leur élimination sont largement décrites et s'effectuent généralement avec de très bons rendements.²

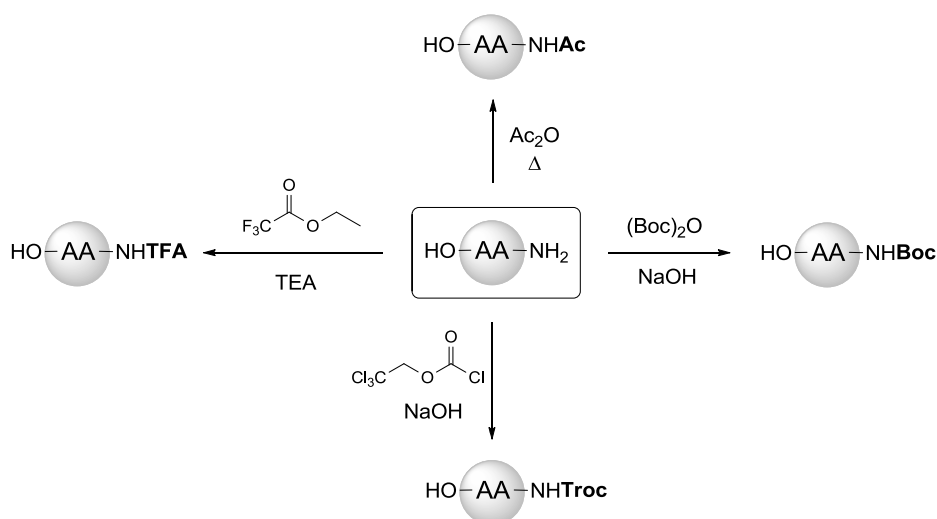


Schéma II.44 : Conditions de *N*-protection des acides aminés.

Ce choix se justifie aussi par le fait que, pris deux à deux, ces groupements nous permettent, à stabilité équivalente, de comparer l'influence d'effets électroniques distincts. D'une part, l'électronégativité très élevée des atomes de fluor confère au groupement TFA un caractère inductif attracteur qui diffère de celui inductif donneur du méthyle du groupement Ac et, d'autre part, le caractère inductif attracteur du CCl₃ du groupement Troc diffère de celui très fortement donneur du *tert*-butyle du groupement Boc.

¹⁴² T. W. Green, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, **1999**, 510–511, 518–525, 550–555, 556–558, 736–739 et 740–743.

Conclusion

Le schéma ci-dessous expose de façon synthétique l'ampleur donnée à l'étude méthodologique ainsi mise en place.

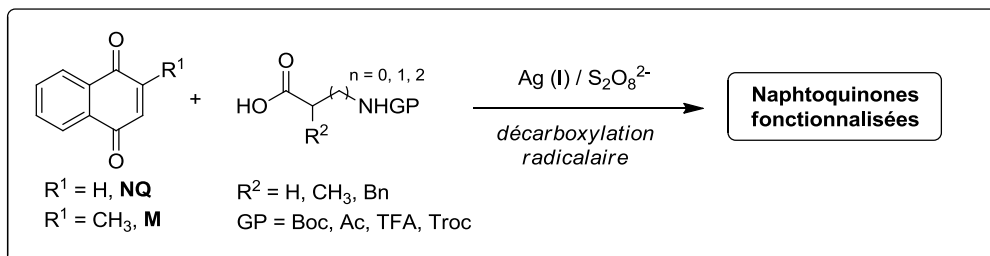


Schéma II.45 : Cadre de l'étude méthodologique.

Il est désormais nécessaire de déterminer les conditions réactionnelles optimales dans lesquelles effectuer la réaction de décarboxylation radicalaire.

2.2. Résultats préliminaires

2.2.1. Mode opératoire de référence

Afin de mettre au point les conditions opératoires qui permettront de réaliser notre étude méthodologique, il est apparu nécessaire de réaliser un rapide état de l'art pour déterminer s'il existait un mode opératoire « standard » efficacement applicable aux substrats sélectionnés.

Similitudes

Les paramètres réactionnels entrant en jeu dans la décarboxylation radicalaire de Kochi-Anderson sont nombreux. Il est en effet possible de jouer sur la quantité de matière des différents réactifs : l'acide carboxylique, la source d'Ag(I) et celle de persulfate. Sur ce point certains consensus peuvent être mis en avant. L'acide carboxylique est toujours introduit en excès par rapport à la quinone, entre 1,5 et 3 équivalents. A notre connaissance, seuls les travaux de Kraus concernant la synthèse d'acylhydroquinones¹⁴³ préconisent l'emploi d'un très large excès de quinone (5 équiv.) pour réaliser l'addition radicalaire d' α -cétoacides sur la benzoquinone. La source d'argent à l'état d'oxydation I la plus répandue étant le sel de nitrate, l'ensemble des publications étudiées rapportent son usage. Le nitrate d'argent est alors introduit en quantité catalytique (de 0,2 à 0,5 équivalents). Enfin, si l'utilisation de persulfate d'ammonium est la plus fréquente, il est cependant parfois remplacé par le sel de potassium sans que ce changement n'ait de conséquence sur la réaction. Les proportions de persulfate varient peu et restent comprises entre 1,2 et 1,8 équivalents. A l'image des conditions opératoires décrites lors des travaux pionniers de Kochi et Anderson d'une part, et de Jacobsen et Torssell d'autre part, les conditions de température et de solvant utilisées sont très uniformisées. Les réactifs sont dissous dans un mélange monophasique homogène eau/acétonitrile intéressant par sa polarité. La proportion respectée correspond, dans la plupart des cas, à un mélange équimolaire. Elle est toutefois amenée à varier en fonction des substrats considérés, pouvant être indifféremment majoritaire en eau ou en acétonitrile. La température de réaction est souvent comprise entre 60 et 80°C, l'énergie apportée paraissant alors suffisante pour conduire à la décomposition des ions persulfates.

¹⁴³ G. A. Kraus, A. Melekhov, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3957–3960.

Divergences

Quelques paramètres divisent néanmoins la communauté des chercheurs. La nature radicalaire de la réaction de décarboxylation de Kochi-Anderson lui confère une sensibilité particulière à la manière dont les ions persulfates sont introduits dans le milieu réactionnel. Deux écoles s'affrontent alors (schéma II.46). Certains modes opératoires décrivent l'ajout du sel de persulfate dans sa totalité dès le début de la réaction. D'autres préconisent son introduction lente (entre 30 min et 2 h) par addition goutte à goutte d'une solution aqueuse, afin de contrôler la formation des radicaux alkyles et de limiter les réactions parasites d'association dimérisante.

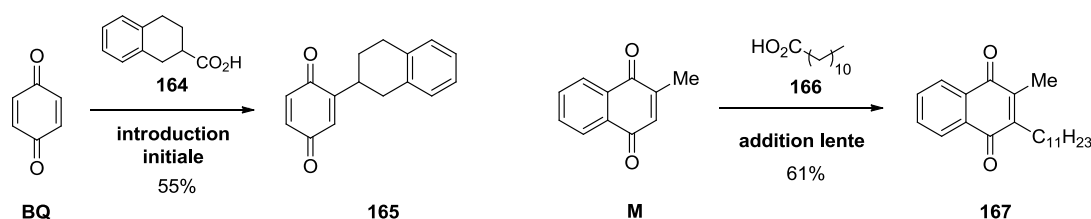


Schéma II.46 : Alternatives possibles dans l'introduction du sel de persulfate.

Ainsi, Kraus¹⁴⁴ réalise l'addition d'acides alicycliques sur la 1,4-benzoquinone (**BQ**) en chauffant à 70°C un mélange de quinone, d'acide tétrahydronaphtoïque **164** (1,5 équiv.), de nitrate d'argent (0,2 équiv.) et de persulfate d'ammonium (1,5 équiv.). A l'inverse, Schmidt¹⁴⁵ envisage la synthèse de dérivés de la vitamine K par introduction d'acides gras (ici l'acide dodécanoïque **166**) sur la ménadione **M**. L'addition de persulfate est effectuée par introduction au pousse-seringue d'une solution aqueuse de persulfate d'ammonium au débit contrôlé de 5 mL.min⁻¹. Dans ce cas de figure, l'ajustement du débit semble avoir un impact sur le comportement de la réaction. Il est néanmoins possible de rencontrer des procédures là encore très variées. En considérant des volumes de solution similaires, la vitesse d'introduction est parfois très rapide (15 min) ou très lente (2 h). De la même façon, la période d'introduction de la solution de persulfate peut être suivie ou non d'une période où le milieu réactionnel est maintenu à la température de travail. Cette durée d'agitation est alors plus ou moins longue suivant la réaction considérée (de 10 min à 7h). Parmi les exemples de réactions d'allylation de naphthoquinones exposés en introduction, il est même surprenant de trouver des procédures très différentes appliquées à des transformations chimiques très similaires (schéma II.47).

¹⁴⁴ G. A. Kraus, I. Kim, *Tetrahedron* **2003**, 59, 7935–7937.

¹⁴⁵ R. Schmid, F. Goebel, A. Warnecke, A. Labahn, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1999**, 1199–1202.

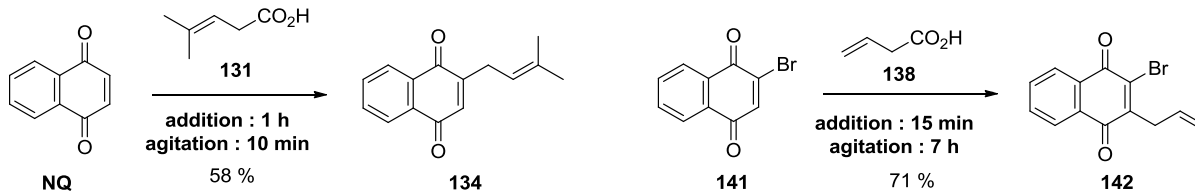


Schéma II.47 : Approches distinctes de l'allylation des naphtoquinones par Jacobsen et De Kimpe.

Enfin, la concentration du milieu réactionnel est un paramètre qui nous apparaît comme crucial et qui pourtant fait l'objet de fluctuations importantes dans la littérature. Si cette valeur est facile à apprécier dans le cas de figure où le sel de persulfate est introduit en début de réaction, elle est forcément variable lorsque celui-ci est ajouté goutte à goutte dans le milieu réactionnel. Cependant le rapport entre les volumes respectifs (milieu réactionnel et solution de persulfate) n'est jamais suffisamment important pour modifier considérablement l'ordre de grandeur de la concentration finale. Pour cette raison, ce paramètre pourra être étudié en ne tenant compte que de la concentration initiale. Évaluée par rapport à la quinone, la concentration du milieu réactionnel peut être comprise entre 0,035 M et 0,35 M. Le rapport de dix qui existe entre ces valeurs limites nous laisse penser qu'une attention particulière devra être portée à l'optimisation de ce paramètre.

Conclusion

Malgré de nombreux points communs, les modes opératoires décrits dans la littérature pour réaliser la décarboxylation radicalaire de Kochi-Anderson varient sous certains aspects. Ainsi ils semblent devoir être adaptés à chaque substrat considéré. Afin de maximiser nos chances de succès, nous avons souhaité baser notre étude, dans une première approximation, sur les conditions réactionnelles suivies par Davioud-Charvet lors de ses travaux entrepris sur la synthèse de naphtoquinones substituées comme inhibiteurs de la trypanothione réductase.¹⁴⁶ Certains de ces modèles provenant de la réaction d'acides aminés *N*-bocylés sur la ménadione, l'analogie avec une partie de notre étude nous garantissait d'obtenir certains composés désirés.

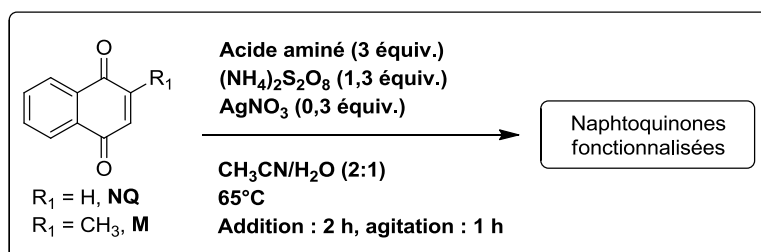


Schéma II.48 : Conditions réactionnelles initialement retenues.

¹⁴⁶ L. Salmon-Chemin, E. Buisine, V. Yardley, S. Kohler, M.-A. Debreu, V. Landry, C. Sergheraert, S. L. Croft, R. L. Krauth-Siegel, E. Davioud-Charvet, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 548-565.

2.2.2. Préparation des acides aminés *N*-protégés

Les acides aminés nécessaires à la réalisation de cette étude n'étant pas tous commerciaux, il convient de procéder à leur préparation en suivant les conditions opératoires classiques évoquées au paragraphe II.2.1. et détaillées ci-dessous.

Acides aminés *N*-Boc protégés

La plupart des acides aminés *N*-Boc protégés sont des produits commerciaux. Il nous a néanmoins été nécessaire de préparer, pour des raisons économiques, les dérivés bocylés de l'acide 3-amino-2-méthylpropanoïque (Boc-MeβAla-OH, **AA_c**) et de l'acide γ-aminobutyrique (Boc-GABA-OH, **AA_c**) (schéma II.49).

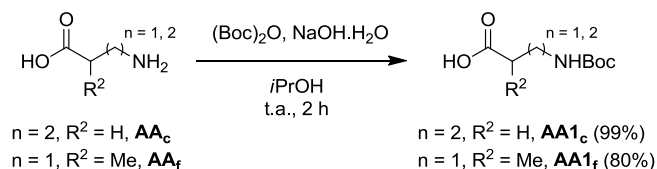


Schéma II.49 : Synthèse des acides aminés *N*-Boc.

La réaction de protection est effectuée dans des conditions largement décrites dans la littérature.¹⁴⁷ La fonction amine de l'acide aminé réagit avec le Boc anhydride en présence d'une base, ici la soude, pour conduire à une réaction d'addition nucléophile dont le mécanisme est explicité ci-dessous.

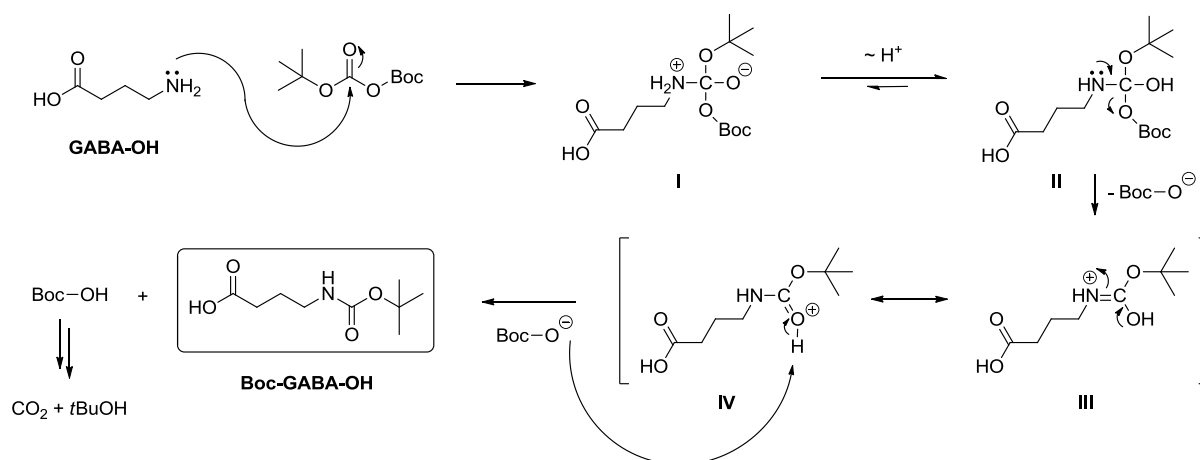


Schéma II.50 : Mécanisme de la réaction de bocylation de l'acide γ-aminobutyrique.

¹⁴⁷ R. Dahiya, *Chemical Papers* **2008**, 62, 527–535.

Après addition du doublet non-liant de l'atome d'azote de la fonction amine sur le carbone de l'un des carbonyles du Boc anhydride, l'intermédiaire réactionnel **I** formé est soumis à un équilibre prototropique. Le départ du groupement *tert*-butyle carbonate conduit à la formation de l'iminium **III** qui, après réarrangement en carbonyle oxonium **IV**, est déprotoné pour fournir l'acide aminé bocylé désiré.

Acides aminés N-Ac protégés

Les acides aminés acétylés ont été préparés par mise en solution dans le méthanol et chauffage au reflux en présence d'anhydride acétique.¹⁴⁸ Le mécanisme est analogue à celui présenté pour la réaction de bocylation. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau II.2.

$ \begin{array}{ccc} \text{R}^2 = \text{H, CH}_3, \text{Bn} & \text{HO}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{R}^2)-\text{CH}_2-\text{NH}_2 & \xrightarrow[\text{MeOH, reflux, 6 h}]{\text{Ac}_2\text{O}} & \text{HO}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{R}^2)-\text{CH}_2-\text{NHAc} & \text{R}^2 = \text{H, CH}_3, \text{Bn} \\ \text{AA}_a - \text{AA}_f & n = 0, 1, 2 & & n = 0, 1, 2 & \text{AA2}_a - \text{AA2}_f \end{array} $						
Acide aminé, Cp	Gly-OH, AA_a	β -Ala-OH, AA_b	GABA-OH, AA_c	Ala-OH, AA_d	Phe-OH, AA_e	Me β Ala-OH, AA_f
Rdt. protection (%), Cp	quant., AA2_a	quant., AA2_b	75, AA2_c	73, AA2_d	86, AA2_e	44, AA2_f

Tableau II.2 : Préparation des acides aminés N-Ac.

Acides aminés N-TFA protégés

Les acides aminés trifluoroacétylés ont été préparés selon la procédure décrite par Chambers.¹⁴⁹ Les composés protégés sont obtenus par une mise en solution des acides aminés dans le méthanol en présence de trifluoroacétate d'éthyle et après 24 h de réaction à température ambiante. L'addition nucléophile sur la fonction ester se déroule de la même façon que précédemment. C'est la triéthylamine qui joue ici le rôle de base. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau II.3.

¹⁴⁸ C. Simons, J. G.E. van Leeuwen, R. Stemmer, I. W.C.E. Arends, T. Maschmeyer, R. A. Sheldon, U. Hanefeld, *J. Mol. Catal. B Enzym.* **2008**, 54, 67–71.

¹⁴⁹ J. J. Chambers, D. M. Kurrasch-Orbaugh, M. A. Parker, D. E. Nichols, *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 1003–1010.

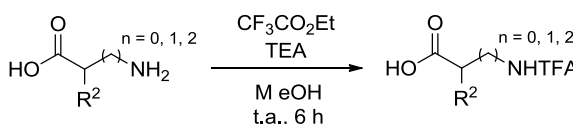
$R^2 = H, CH_3, Bn$ $AA_a - AA_f$  $R^2 = H, CH_3, Bn$ $AA3_a - AA3_f$						
Acide aminé, Cp	Gly-OH, AA _a	β-Ala-OH, AA _b	GABA-OH, AA _c	Ala-OH, AA _d	Phe-OH, AA _e	MeβAla-OH, AA _f
Rdt. protection (%), Cp	54, AA _{3a}	82, AA _{3b}	89, AA _{3c}	68, AA _{3d}	95, AA _{3e}	81, AA _{3f}

Tableau II.3 : Préparation des acides aminés *N*-TFA.

Acides aminés *N*-Troc protégés

La réaction de *N*-Troc protection des acides aminés a été réalisée via l'utilisation de chloroformate de trichloroéthyle (Troc-Cl). Ce dernier a été ajouté goutte à goutte sur une solution alcaline aqueuse d'acide aminé portée à 0°C selon la méthode de Kamenecka.¹⁵⁰ Après 1 h d'agitation à cette température et 1,5 h supplémentaire en laissant le milieu revenir à température ambiante, les composés désirés sont obtenus. De la même façon que lors des synthèses précédentes, le chloroformate subit une addition nucléophile de l'amine libre selon un mécanisme analogue à celui déjà détaillé. Les résultats des synthèses menées sont regroupés dans le tableau II.4.

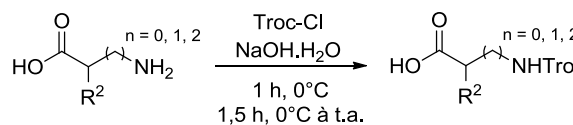
$R^2 = H, CH_3, Bn$ $AA_a - AA_f$  $R^2 = H, CH_3, Bn$ $AA4_a - AA4_f$						
Acide aminé, Cp	Gly-OH, AA _a	β-Ala-OH, AA _b	GABA-OH, AA _c	Ala-OH, AA _d	Phe-OH, AA _e	MeβAla-OH, AA _f
Rdt. protection (%), Cp	89, AA _{4a}	80, AA _{4b}	83, AA _{4c}	79, AA _{4d}	89, AA _{4e}	68, AA _{4f}

Tableau II.4 : Préparation des acides aminés *N*-Troc.

2.2.3. Premiers résultats

Remarques sur la réactivité

Afin de valider notre approche, nous avons entrepris de réaliser l'addition radicalaire de certains des acides aminés sélectionnés sur la ménadione et la naphtoquinone dans les conditions réactionnelles précédemment définies. La réaction a donc été menée à la température de 65°C et en

¹⁵⁰ T. M. Kamenecka, S. J. Danishefsky, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 41–63.

ajoutant la solution de persulfate d'ammonium goutte à goutte sur une période de 2 h. Cette solution a, par ailleurs, été réalisée dans un mélange eau/acétonitrile de proportions identiques à celles du milieu réactionnel afin de ne pas modifier ces dernières au cours de l'introduction. Une période d'agitation d'une heure à 65°C est respectée après la fin de l'introduction. Quelques résultats significatifs obtenus sont présentés dans le tableau II.5.

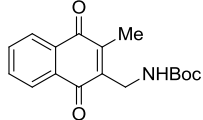
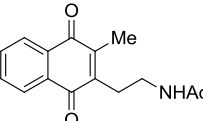
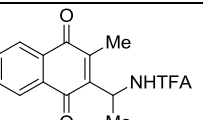
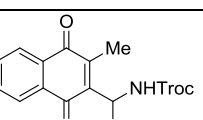
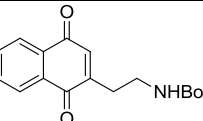
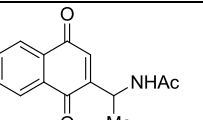
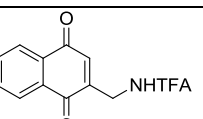
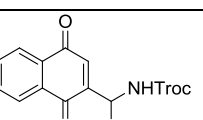
Entrée	Quinone	Acide aminé	Produit obtenu, désignation	Rdt (%), (Conv.)
1	M	Boc-Gly-OH (AA1_a)	 M1_a	37 (46)
2		Ac-β-Ala-OH (AA2_b)	 M2_b	12 (37)
3		TFA-Ala-OH (AA3_d)	 M3_d	15 (54)
4		Troc-Phe-OH (AA4_e)	 M4_e	0 (7)
5	NQ	Boc-β-Ala-OH (AA1_b)	 NQ1_b	27 (48)
6		Ac-Ala-OH (AA2_d)	 NQ2_d	17 (26)
7		TFA-Gly-OH (AA3_a)	 NQ3_a	21 (32)
8		Troc-Phe-OH (AA4_e)	 NQ4_e	21 (48)

Tableau II.5 : Sélection de résultats suite à l'application du mode opératoire initial.

A la lecture de ces résultats, la tendance affichée est clairement à l'obtention de rendements réactionnels au mieux corrects (37%, tableau II.5, entrée 1) et principalement faibles (12-27%,

tableau II.5, entrées 2, 3, 5, 7 et 8). Certaines réactions sont même impossibles (tableau II.5, entrée 4). Ces rendements décevants sont étroitement liés à des taux de conversion eux-mêmes très modestes qui attestent que, dans la majorité des cas, moins de la moitié de la quantité initiale de quinone a été consommée. On constate aussi que ces résultats mitigés ne sont pas spécifiques à un substrat en particulier. Ils accompagnent en effet les réactions effectuées sur **M** ou sur **NQ**. Ils concernent l'addition d'acides aminés α ou β , linéaires ou ramifiés. L'ensemble des groupements protecteurs étudiés est enfin également impliqué. De façon générale, de mauvais rendements sont obtenus. Par ailleurs il a été établi que, dans le même temps, les trois équivalents d'acide aminé ont presque totalement été consommés (schéma II.51).

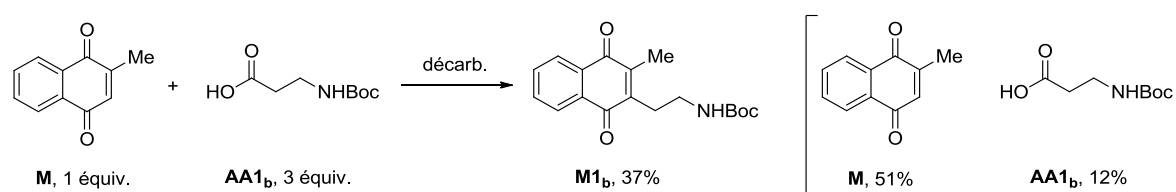


Schéma II.51 : Bilan de matière de la décarboxylation radicalaire.

Si près de 0,5 équivalent de quinone a donc été consommé, 2,64 équivalents d'acide aminé l'ont été également et, parmi eux, seulement un peu moins de 15% ($0,37 : 2,64 = 14\%$) ont effectivement réagi pour donner la naphtoquinone substituée attendue **M1b**. Ce rapide constat nous a alors immédiatement amenés à considérer le devenir des radicaux alkyles formés à partir des acides aminés et à étudier leurs éventuelles voies de dégradation.

Devenir des radicaux alkyles

Notre attention a tout d'abord été attirée par les cas de figure où les conditions réactionnelles suivies ne permettent pas d'obtenir le produit d'addition désiré. Les réactions des acides aminés Boc-Ala-OH et Boc-Phe-OH sur **M** ne permettent pas d'obtenir les naphtoquinones aminoalkylées attendues bien qu'une grande partie des acides aminés introduits au départ ait pourtant réagi. Le produit majoritaire obtenu après purification sur colonne de silice a été identifié comme étant le *tert*-butyle carbamate **D1** (schéma II.52).

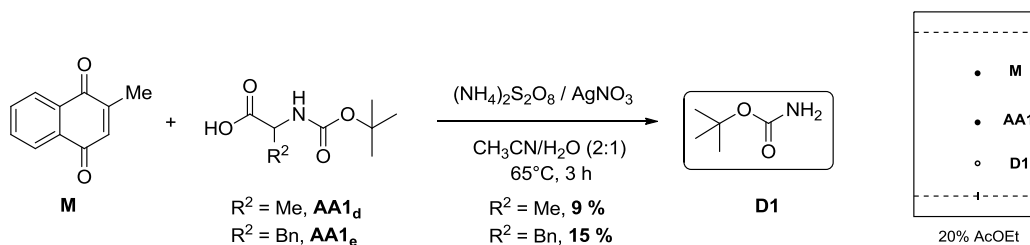


Schéma II.52 : Condition de formation du *tert*-butyle carbamate.

Ce sous-produit de dégradation a été également détecté lors des réactions mettant en jeu les substrats *N*-trocylés avec **NQ** ou **M** (schéma II.53). Parallèlement au produit d'addition attendu, il est alors observé de façon majoritaire lorsque le rendement de la réaction est faible (Troc-Ala-OH sur **M**) et de façon équivalente lorsque celui-ci est modéré (Troc-Ala-OH sur **NQ**).

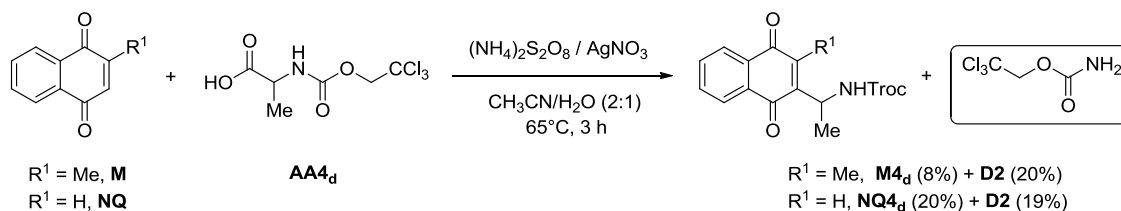
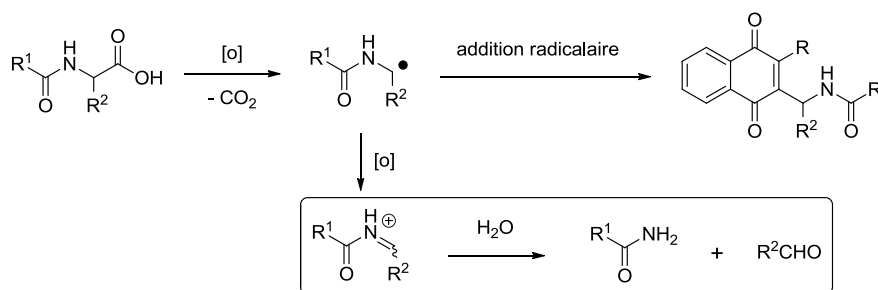


Schéma II.53 : Co-formation de produit secondaire par addition d'acide aminé trocylé.

Pour tenter de rationaliser ces observations répétées, nous pensons qu'après décarboxylation, les radicaux générés ont la possibilité d'être piégés de deux façons distinctes (schéma II.54).



mécanisme de dégradation proposé

Schéma II.54 : Comportement des radicaux alkyles générés par décarboxylation radicalaire.

En effet, lorsque les conditions réactionnelles le permettent, le radical alkyle s'additionne sur la double liaison appauvrie en électrons de la naphtoquinone pour former le produit désiré. Dans certaines circonstances non précisément déterminées, cette réaction d'addition est difficile voire impossible. Le milieu oxydant de la transformation s'y prêtant parfaitement, les radicaux n'ayant pas réagi sur la quinone vont être facilement transformés en iminiums correspondants. L'hydrolyse de ces derniers explique la formation des carbamates observés. Les aldéhydes formés parallèlement sont souvent des molécules volatiles qui, dans notre cas, ont probablement été éliminées lors de la phase de traitement du milieu réactionnel. Décrite dans un contexte différent¹⁵¹, cette voie de dégradation semble donc s'appliquer ici et l'amélioration des rendements de synthèse de naphtoquinones substituées ne pourra avoir lieu qu'en trouvant les conditions qui permettront de s'en affranchir.

Voie de dégradation des quinones

Les radicaux aminoalkyles ne sont pas les seuls à être impliqués dans des voies de synthèse non désirées qui nuisent à la réaction d'addition. De la même façon, dans certains cas de figure où cette réaction principale ne peut se dérouler de manière suffisamment efficace, il nous a été possible d'identifier le sous-produit de réaction issu de la dimérisation de la quinone (schéma II.55).

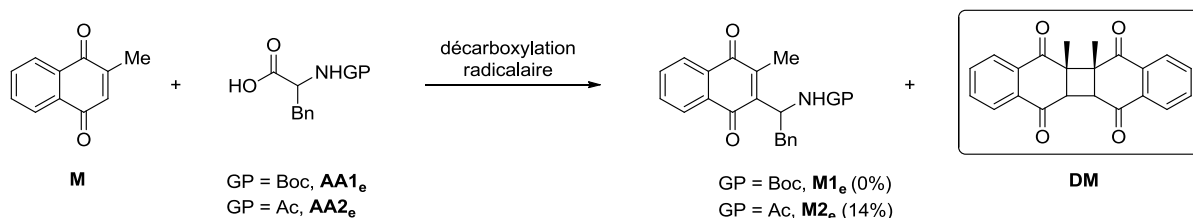


Schéma II.55 : Formation du dimère de ménadione.

Si sa polarité proche de celle de la ménadione n'a pas permis de parfaitement quantifier sa formation, ce sous-produit de réaction a néanmoins pu être pleinement caractérisé et sa structure élucidée par diffractions des rayons X. Il s'agit d'un dimère de la ménadione issu d'un processus de cycloaddition [2+2]. Nous pensons que sa formation a pu être catalysée par le sel d'argent présent dans le milieu réactionnel (schéma II.56).

¹⁵¹ W. Chao, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9199–9204.

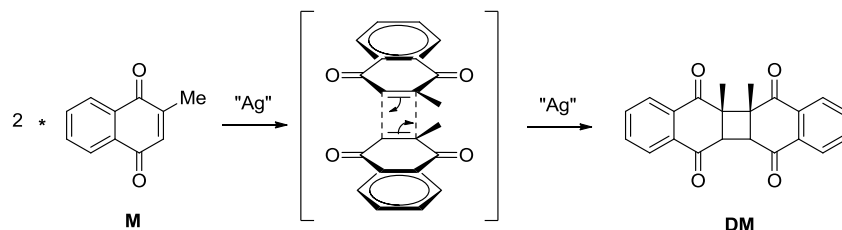


Schéma II.56 : Formation du dimère de ménadione par cycloaddition [2+2] hypothétiquement catalysée par l'argent.

Bien que confirmée par analyse de diffraction des rayons X, la stéréochimie de ce dimère dite en *cis* - tête-à-tête (considération de la position relative des deux groupements méthyles) reste surprenante car, dans la littérature,¹⁵² il est présenté comme moins stable que le stéréoisomère dit « tête-à-queue » et, quoi qu'il en soit, est souvent obtenu par un très lent processus photochimique.

Conclusion

Bien que le mode opératoire adopté permette l'introduction directe de chaînes fonctionnalisées sur le noyau naphthoquinonique, il souffre néanmoins de sévères limitations. Même si par un processus radicalaire il est difficile d'obtenir des rendements quantitatifs, ceux mis en avant ici sont généralement faibles. Le taux de conversion associé, peu élevé également, est cependant gage d'espoir. En effet, il est raisonnable de penser qu'en optimisant les conditions réactionnelles il sera possible d'accroître la quantité de quinone impliquée dans la réaction et donc d'améliorer le rendement en limitant les voies concurrentes de dégradation des espèces engagées. Les paramètres contrôlant la réaction de décarboxylation radicalaire sont nombreux. Ainsi, la prise en considération méthodique de chacun d'eux est nécessaire à la détermination de conditions optimisées. Les travaux décrits sur ce sujet sont exposés dans la suite de ce chapitre.

¹⁵² a) M. Yoshizawa, Y. Takeyama, T. Kusakawa, M. Fujita, *Angew. Chem. Int Ed.* **2002**, *41*, 1347–1349; b) F. J. C. Martin, A. M. Viljoen, P. L. Wessels, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 225–234.

2.3. Optimisation des conditions

2.3.1. Méthode de double introduction

Considérations générales

Bien que les conditions opératoires mises en œuvre dans le cadre de la décarboxylation radicalaire de Kochi-Anderson aient été largement évoquées au cours du paragraphe précédent, un examen des travaux les plus récents basés sur cette réaction nous laisse entrevoir une approche alternative. Nos premières expériences ont clairement identifié le faible taux de conversion généralement observé comme étant une limitation majeure de cette transformation. Certains auteurs proposent de pallier ce problème par la mise en place d'un double procédé. C'est la méthode effectivement suivie par Brimble (schéma II.57) pour effectuer la réaction d'allylation de la 2-hydroxyéthylnaphtoquinone déjà présentée précédemment (schéma II.33).

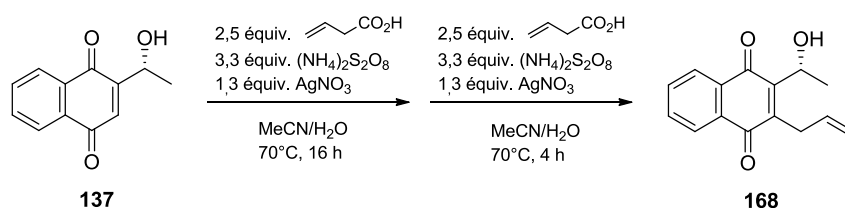


Schéma II.57 : Double mode opératoire selon Brimble.

Une solution de quinone et de nitrate d'argent est tout d'abord préparée. A celle-ci une solution aqueuse de persulfate d'ammonium et l'acide vinylacétique sont ajoutés. Le milieu est alors chauffé à 70°C pour une période de 16 h. A la fin de cette première partie de la réaction et après refroidissement jusqu'à température ambiante, l'ensemble des réactifs précédemment décrits, mis à part la quinone, sont de nouveau ajoutés. La température est de la même façon fixée à 70°C mais cette fois-ci pour une période de 4 h seulement. Au total 5 équivalents d'acide, 6,6 de persulfate d'ammonium et 2,6 de nitrate d'argent sont nécessaires à une réaction d'une durée de 20 h.

Pour servir de base à la synthèse totale de la mollugine, De Kimpe¹⁵³ a adapté le mode opératoire décrit par Jacobsen et Torsell pour l'addition de l'acide 4-méthyl-3-pentenoïque sur la **NQ** (§ II.1.4., schéma II.32) en appliquant également une double procédure (schéma II.58). Ici, seuls l'acide carboxylique et le persulfate d'ammonium ont fait l'objet d'un nouvel ajout. Le temps total de réaction est alors de 6 h (2 x 2 h d'introduction + 2 x 1 h d'agitation).

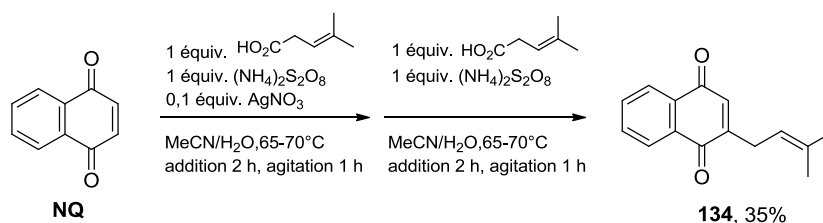


Schéma II.58 : Double mode opératoire selon De Kimpe (1).

De manière surprenante, le rendement obtenu en quinone alkylée selon cette approche reste faible (35%) et dans tous les cas inférieur à celui obtenu par Torsell (58%) après un protocole plus court (1 h d'introduction et 10 min d'agitation).

Probablement alerté par ce type de constat, Kraus a souhaité évaluer l'intérêt de ce double mode opératoire dans le cadre de la synthèse de la bauhinoxépine J.¹⁵⁴ La dernière étape de synthèse consiste en la construction d'un cycle dihydroxépine par décarboxylation radicalaire intramoléculaire (schéma II.59).

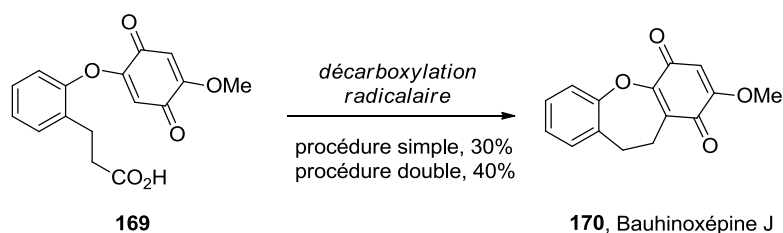


Schéma II.59 : Comparaison des deux approches par Kraus.

Après utilisation d'une procédure classique mettant en jeu persulfate d'ammonium et nitrate d'argent dans des proportions équivalentes et obtention d'un rendement de 30%, les auteurs sont

¹⁵³ S. Claessens, B. Kesteleyn, T. Nguyen Van, N. De Kimpe, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8419–8424.

¹⁵⁴ G. A. Kraus, A. Thite, F. Liu, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5303–5304.

parvenus à améliorer la proportion de produit formé en appliquant une procédure double qui, après deux cycles identiques et 7 h de réaction, a permis d'isoler 40% de bauhinoxépine J **170**. Contrairement au cas précédent, ce dernier exemple témoigne du net intérêt de favoriser le taux de conversion de la réaction par des ajouts successifs de réactifs et des temps réactionnels plus importants. Ainsi chaque substrat étudié semble donc avoir un comportement qui lui est propre.

Décarboxylation d'acides aminés

Il convient donc de déterminer si, dans notre cas, la mise en place d'une telle procédure peut nous permettre d'accroître les rendements obtenus. Sur ce point la littérature nous donne un exemple encourageant. Ayant pour objectif d'établir une nouvelle voie de synthèse de benzoisindolédiones, De Kimpe a eu l'occasion de faire réagir toute une variété d'acides aminés *N*-TFA protégés sur **NQ**.¹⁵⁵ Cette double procédure est une nouvelle fois bien particulière dans la mesure où elle ne comprend qu'un second ajout à mi-réaction de nitrate d'argent et de persulfate d'ammonium (schéma II.60).

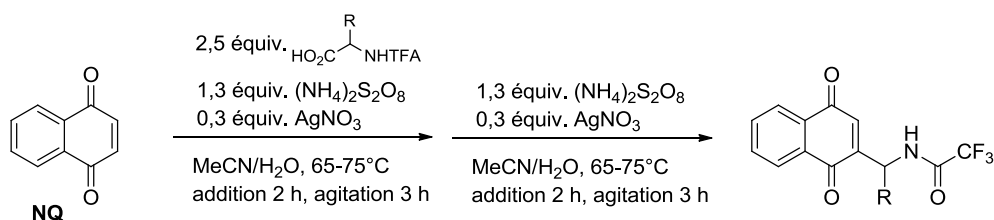


Schéma II.60 : Double mode opératoire selon De Kimpe (2).

Il est alors aisé de comparer les rendements des composés qui nous intéressent avec ceux précédemment obtenus par application de notre mode opératoire de référence (65°C, addition 2 h, agitation 1 h, § II.2.2., schéma II.48).

¹⁵⁵ J. Deblander, S. Van Aeken, J. Jacobs, N. De Kimpe, K. Abbaspour Tehrani, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4882–4892.

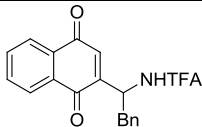
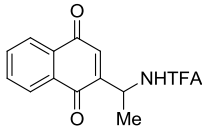
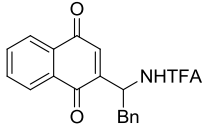
Entrée	Quinone	Acide aminé	Produit obtenu, désignation	Procédure de réf., Rdt (%)	Procédure « De Kimpe », Rdt (%)
1	NQ	TFA-Gly-OH (AA3_a)	 NQ3_a	21	49
2		TFA-Ala-OH (AA3_d)	 NQ3_d	19	45
3		TFA-Phe-OH (AA3_e)	 NQ3_e	18	32

Tableau II.6 : Intérêt d'une double procédure dans le cas d'acides aminés *N*-TFA protégés.

Les trois cas présentés dans le tableau II.6 font état de rendements en moyenne doublés entre notre procédure de référence et celle mise au point par De Kimpe. Une augmentation des quantités de persulfate d'ammonium et de nitrate d'argent, combinée à un prolongement du temps de réaction, permet donc de favoriser largement la formation d'aminoalkylnaphtoquinones *N*-TFA protégées. Encouragés par ce résultat mais néanmoins toujours prudents, nous avons souhaité démontrer sa validité en ce qui concerne l'addition sur différentes quinones d'acides aminés porteurs d'autres groupements protecteurs. Pour cette raison nous avons mis en place des expériences de suivi par RMN du taux de conversion des additions radicalaires de Boc- β -Ala-OH sur **NQ** et de Ac-Gly-OH sur **M**.

Le tableau II.7 fait état des réactions menées. Il indique, pour chacun des deux cas de figure considérés, les rendements obtenus par l'une et l'autre des procédures, le taux de conversion calculé à partir de la quantité de quinone récupérée après purification (indiqué entre parenthèses) et leur associe un graphique de suivi réactionnel de la procédure dite « De Kimpe ». Ces courbes décrivent, quant à elles, le taux de conversion calculé par RMN tout au long des expériences. Les valeurs finales observées diffèrent donc de celles évoquées précédemment qui, du fait des pertes de matière durant les purifications, sont forcément surestimées. Les plages grisées représentées sur ces mêmes graphiques correspondent aux périodes d'introduction de la solution de persulfate d'ammonium.

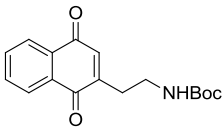
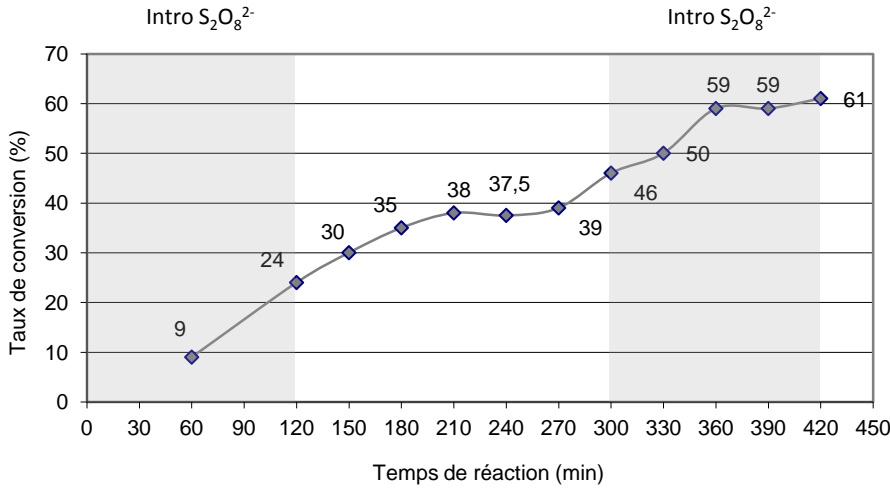
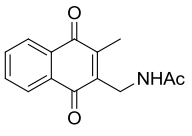
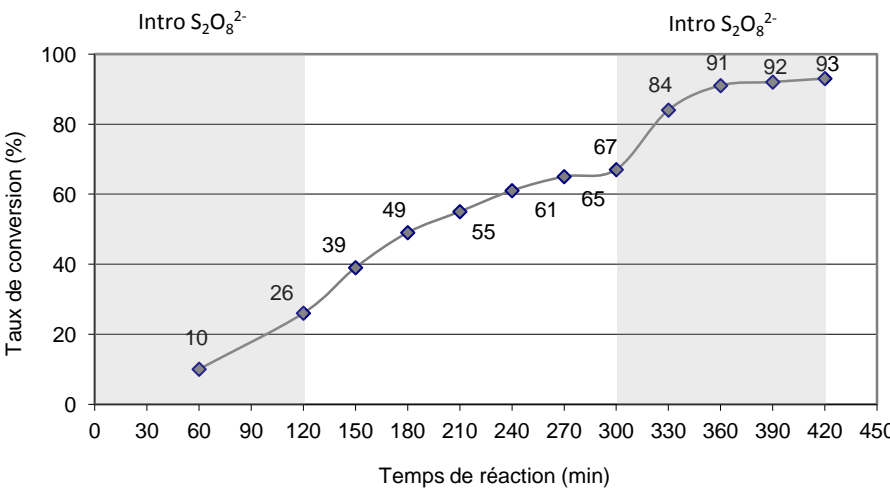
Entrée	Quinone	Acide aminé	Produit obtenu, désignation	Rendement (conversion) (%)	
				Procédure de ref.	Procédure « De Kimpe »
1	NQ	Boc-β-Ala-OH (AA1_b)	 NQ1_b	27 (48)	30 (66)
Suivi RMN					
					
2	M	Ac-Gly-OH (AA2_a)	 M2_a	36 (54)	40 (94)
Suivi RMN					
					

Tableau II.7 : Intérêt d'une double procédure dans le cas d'acides aminés *N*-Boc et *N*-Ac protégés.

Les résultats obtenus indiquent clairement que la double procédure a une influence sur la réaction. Dans les deux cas, le taux de conversion estimé par RMN est proche d'être multiplié par deux entre les temps $t = 180$ min (fin de réaction pour la procédure de référence, entrée 1 : 35%, entrée 2 : 49%) et $t = 420$ min (fin de la seconde introduction de persulfate pour la procédure « De Kimpe », entrée 1 : 61%, entrée 2 : 93%). Il doit être en effet souligné que la procédure « De Kimpe » n'a pas été conduite au terme des 10 h de réaction mais a été interrompue dès l'obtention d'un palier de conversion. Dans les deux cas étudiés, la naissance de ce palier correspond approximativement à la fin de la seconde introduction de persulfate. La méthode de double introduction selon De Kimpe semble donc permettre de favoriser l'avancement de la réaction. Cependant, les rendements en produits désirés constatés dans le cadre de l'une et l'autre des procédures sont presque identiques. Malgré la présence d'un excès d'acide carboxylique dans le milieu, la quinone qui réagit lors de la seconde moitié de la réaction n'est pas convertie en produit désiré. Pour autant nous n'avons pas identifié d'autres produits d'addition.

Les résultats contradictoires relevés ici ne permettent donc pas de démontrer un intérêt général à l'approche basée sur une double introduction de réactifs. Dans le cas de la décarboxylation d'acides aminés, si celle-ci apparaît comme très avantageuse pour des substrats *N*-TFA protégés, elle l'est nettement moins lorsque d'autres groupements protecteurs sont impliqués. Le gain de rendement de 3 à 4% observé avec les acides aminés bocylés et acétylés ne justifie alors plus l'utilisation de cette procédure consommatrice de grandes quantités de réactifs et relativement fastidieuse compte tenu du temps total de réaction. Pour cette raison, nous avons choisi de baser notre étude méthodologique sur un mode opératoire ne comprenant qu'une seule période d'addition de persulfate et dont les paramètres seront optimisés.

2.3.2. Etudes d'optimisation

Conscients de la diversité structurale des substrats impliqués dans notre étude, le choix préalable d'un modèle de réaction a été nécessaire. La réaction de la β -alanine *N*-bocylée sur **M** a été alors préférée. L'utilisation de ménadione présente l'avantage de nous assurer de la formation d'un seul produit d'addition et ainsi simplifie l'interprétation des résultats. Par ailleurs, Boc- β -Ala-OH est un acide aminé précurseur de radicaux primaires stables et réactifs doté d'un groupement protecteur couramment utilisé et intéressant d'un point de vue synthétique.

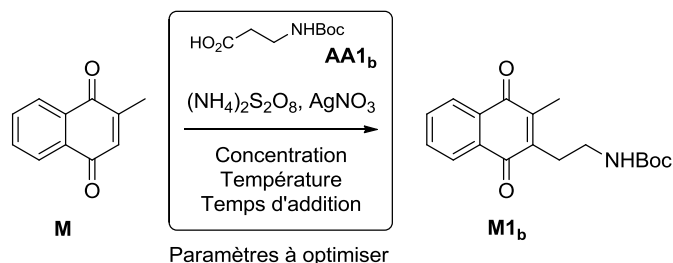


Schéma II.61 : Modèle de réaction pour l'étude d'optimisation.

Quantité de matière des réactifs

Si, comme il l'a été énoncé au paragraphe II.2.2., les quantités de matière de chacun des réactifs semblent être bien établies dans la littérature, nous avons néanmoins souhaité débiter notre optimisation du protocole de décarboxylation radicalaire par l'étude de leurs influences respectives sur le devenir de la réaction. En effet, à notre connaissance, aucune publication ne fait état de cette question. Les résultats les plus pertinents des expériences menées dans cette optique sont regroupés dans le tableau II.8. Les conditions de température (65°C), de concentration (0,1 M) et de temps d'addition (2 h) sont, dans un premier temps, maintenues constantes et identiques à celles du mode opératoire de référence.

Entrée	Equiv. acide aminé	Equiv. nitrate d'argent	Equiv. persulfate	Rendement (%)
1	3	0,3	1,3	37
2	1,3	0,3	1,3	17
3	6	0,3	1,3	33
4	3	0,3	1,6	50
5	3	0,6	1,6	53
6	3	0,15	1,3	12
7 ^[a]	3	0,3	1,3	13

[a] réalisé à l'abri de la lumière

Tableau II.8 : Optimisation des quantités de matière des réactifs.

Si l'acide carboxylique est traditionnellement ajouté en excès par rapport à la quinone, nous avons tout d'abord évalué l'influence de cet excès. Tout autre paramètre maintenu constant, le passage de 3 à 1,3 équivalent d'acide entraîne une forte diminution du rendement qui se trouve alors plus que réduit de moitié (17% pour 37%, tableau II.8, entrée 2). De la même façon, l'utilisation d'un très large excès d'acide aminé (la quantité de matière est doublée et correspond à 6 équivalents) a un impact

négalif sur le rendement. Celui-ci, bien que restant du même ordre de grandeur, est néanmoins inférieur au rendement obtenu dans les conditions initiales (tableau II.8, entrée 3). Dans ce cas, une proportion importante de sous-produits de dégradation est inhabituellement observée. L'introduction de 3 équivalents d'acide semble donc être la quantité de matière nécessaire et suffisante au déroulement optimal de la réaction.

Le mécanisme de la réaction de Kochi-Anderson, détaillé au paragraphe II.2.1., établit que le nombre minimum d'équivalents de persulfate devant être introduits est égal à $n+1$, où n représente le nombre d'équivalents de nitrate d'argent utilisé. En effet, $[Ag^+]$ et $[S_2O_8^{2-}]$ réagissent de façon équimolaire pour fournir $[Ag^{2+}]$ tandis que, pour assurer l'étape d'oxydation finale du radical semiquinonique, il en est de même entre $[S_2O_8^{2-}]$ et la quinone de départ. C'est ainsi que dans les conditions initiales la valeur de 1,3 équivalent de persulfate avait été déterminée. En introduisant 1,6 équivalent de persulfate, nous avons cependant montré qu'il était possible de favoriser grandement la réaction d'addition radicalaire. Le rendement obtenu s'élève alors à 50% (tableau II.8, entrée 4).

Enfin, en tant qu'espèce clé pour la génération des radicaux, nous avons aussi déterminé l'incidence de la quantité d'ions argent introduits via l'utilisation de son sel de nitrate. L'augmentation de cette proportion à 0,6 équivalent, accompagnée de l'ajustement de la quantité de persulfate pour satisfaire les considérations mécanistiques venant d'être évoquées, permet un accroissement majeur du rendement réactionnel comparé à celui obtenu dans les conditions initiales (53%, tableau II.8, entrée 5). A l'inverse, la diminution de la quantité d'argent introduite (0,15 pour 0,3 équivalent) provoque une chute très marquée de l'efficacité de la réaction dans la mesure où le rendement observé n'est plus que de 12% (tableau II.8, entrée 6). Enfin, pour étudier la stabilité des espèces en solution, nous avons réalisé une expérience supplémentaire respectant les proportions initiales en réactifs mais conduite à l'abri de la lumière (tableau II.8, entrée 7). Le rendement de 13% observé alors est bien inférieur à celui de 37% faisant référence. Il témoigne non seulement du fait que les ions argent et persulfates, ainsi que les radicaux générés, ne semblent pas être sensibles à la lumière mais aussi que cette dernière apparaît comme nécessaire à l'accomplissement de la réaction d'une manière qu'il est difficile de rationaliser.

Conditions opératoires

L'influence des proportions de chacun des réactifs entrant en jeu ayant été évaluée, il est désormais nécessaire de s'intéresser aux conditions de concentration et de température de la réaction mais aussi à la vitesse d'introduction du persulfate qui semblent avoir un rôle critique dans l'efficacité de la transformation. Dans un premier temps et par respect pour le mode opératoire de

référence, les quantités de réactifs seront fixées à 3, 0,3 et 1,3 équivalents respectivement pour l'acide, le nitrate d'argent et le persulfate. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau II.9.

Entrée	Temps d'addition (h)	Concentration (mol.L ⁻¹)	Température (°C)	Rendement (%)
1	2	0,1	65	37
2	2	0,3	65	25
3	5	0,1	65	12
4	0,5	0,1	65	7

Tableau II.9 : Influence de la concentration et du temps d'addition dans les conditions initiales.

Dans ces conditions, on constate tout d'abord qu'une augmentation de la concentration du milieu réactionnel de départ est à l'origine d'une plus faible transformation. Le rendement obtenu (25%, tableau II.9, entrée 2) est sensiblement inférieur à celui établi par application des conditions standards (37%, tableau II.9, entrée 1). Il n'a pas été non plus possible d'améliorer les rendements observés par variation du temps d'addition de la solution de persulfate. En effet, lorsque celui-ci est prolongé jusqu'à 5 h, nous n'obtenons que 12% de produit attendu. Dans le cas contraire, lorsque le temps d'addition est raccourci à 30 min, la chute de rendement est encore plus marquée (tableau II.9, entrée 4). Cette série d'expériences n'ayant pas permis de dégager de résultats positifs, nous avons alors naturellement envisagé de tester ces différents paramètres en appliquant les premières conclusions de notre étude. Les expériences décrites dans le tableau II.10 font donc état de réactions ayant été menées en utilisant 3 équivalents d'acide aminé, 0,6 équivalent de nitrate d'argent et 1,6 équivalent de persulfate d'ammonium.

Entrée	Temps d'addition (h)	Concentration (mol.L ⁻¹)	Température (°C)	Rendement (%)
1	2	0,1	65	53
2	0,5	0,1	65	54
3	0,5	0,1	100	51
4	0,5	0,015	100	58
5 ^[a]	0,5	0,015	100	37

[a] réalisé avec 1,3 équivalent d'acide aminé.

Tableau II.10 : Détermination des conditions réactionnelles optimales.

Compte tenu des proportions de réactifs utilisées, la réaction de décarboxylation radicalaire démontre un comportement tout autre vis-à-vis de la vitesse d'introduction de la solution de persulfate. En effet, si précédemment une introduction rapide était synonyme de baisse très significative du rendement obtenu, ce n'est plus le cas lorsque nitrate d'argent et persulfate d'ammonium sont introduits à hauteur de 0,6 et 1,6 équivalent. La réaction témoigne d'une efficacité similaire pour des durées d'introduction de 2 h ou de 30 min (tableau II.10, entrées 1 et 2). Ce résultat est d'une importance capitale. Il va permettre de réduire considérablement le temps de réaction et ainsi de simplifier grandement le mode opératoire (d'autant plus si l'on considère les modes opératoires envisageant une double addition et leurs temps réactionnels pouvant atteindre 20 heures).

Forts de ces résultats prometteurs, nous avons été surpris de découvrir récemment dans la littérature un nouvel exemple de décarboxylation radicalaire qui, sans faire état de la mise au point du protocole, adoptait des conditions expérimentales extrêmement proches de celles déterminées par nos études d'optimisation. En effet, Mal et Ray¹⁵⁶ réalisent la méthylation de diméthoxyanthraquinones par décarboxylation radicalaire de Kochi-Anderson et utilisent alors environ 3 équivalents d'acide (3,2 en réalité), 0,6 de nitrate d'argent (0,55) et 1,6 de persulfate d'ammonium (1,63) qu'ils additionnent au milieu réactionnel en 30 min.

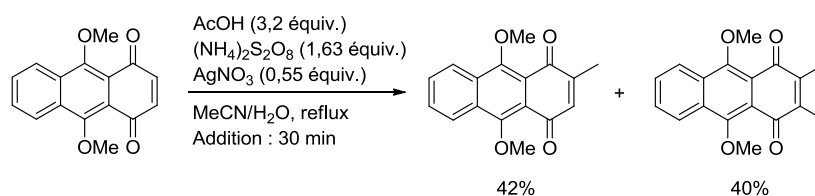


Schéma II.62 : Conditions de décarboxylation selon Mal et Ray.

Si la réaction de méthylation des quinones par décarboxylation radicalaire est décrite comme relativement efficace (§ II.1.4.), les conditions décrites au travers de cet exemple, le sont particulièrement dans la mesure où 82% de la quinone de départ est transformée en produit d'addition (mélange mono- et di-alkylé, schéma II.62). Suite à ce constat, nous avons souhaité déterminer si les conditions de température et de concentration associées à ce protocole pouvaient également convenir à nos substrats. Augmenter la température de 65°C à 100°C ne suffit pas à lui seul à améliorer le rendement de la réaction (tableau II.10, entrée 3). Cependant, le fait de combiner température élevée et milieu réactionnel plus dilué (0,015 M pour 0,1 M), à l'image des conditions de

¹⁵⁶ D. Mal, S. Ray, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3014–3020.

Mal et Ray, permet d'observer notre meilleur rendement pour la réaction d'addition de la Boc- β -alanine sur la ménadione (58%, tableau II.10, entrée 4). Compte tenu de la performance de ce protocole nous avons finalement cherché à déterminer si le large excès d'acide était toujours nécessaire. En réduisant la quantité d'acide à 1,3 équivalent nous avons observé une diminution nette du rendement (tableau II.10, entrée 5) qui retombe dans l'ordre de grandeur de celui observé avant optimisation. Ce point ne sera pas pour autant un handicap pour la réalisation de notre étude puisque les acides aminés protégés utilisés sont facilement accessibles à partir de produits commerciaux et peuvent donc être synthétisés en quantité suffisante pour un coût acceptable.

Conclusion

Les nombreuses expériences réalisées dans l'optique d'optimiser les conditions opératoires de la décarboxylation radicalaire de Kochi-Anderson d'acides aminés protégés nous ont d'ores et déjà permis de mettre en avant des tendances en terme de réactivité. La réaction n'a lieu dans des conditions optimales que lorsque l'acide carboxylique est en large excès et que le couple argent/persulfate est ajouté dans de justes proportions. Le rendement de la réaction est alors relativement indépendant de la température (dans la mesure où elle dépasse 65°C) et de la vitesse d'addition de la solution de persulfate. Par souci d'efficacité, nous choisirons de travailler à une température de 100°C et avec une vitesse d'addition rapide (30 min). La concentration du milieu réactionnel sera égale à 0,015 M à l'image des conditions décrites dans la littérature qui, après quelques optimisations complémentaires mineures non rapportées ici, se sont avérées fournir les meilleurs rendements observés pour nos substrats. Les conditions opératoires retenues à l'issue de cette phase d'optimisation sont regroupées sur le schéma II.63, reprenant en détails l'étendue de l'étude méthodologique.

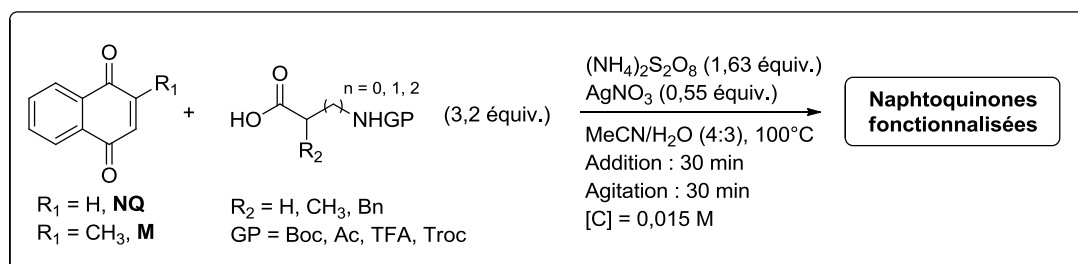


Schéma II.63 : Conditions adoptées pour l'étude méthodologique.

2.4. Résultats et discussion

2.4.1. Introduction

Au cours des précédents paragraphes, nous nous sommes attachés à définir les contours de cette étude méthodologique. Les motifs quinoniques ont été choisis. La ménadione ne possédant qu'une position réactive ne pourra faire l'objet que de réactions de mono-alkylation. A l'inverse, la naphtoquinone et ses deux positions réactives fourniront des produits d'addition à la fois mono- et di-alkylés. Les acides aminés introduits comme chaînes latérales ont été sélectionnés et possèdent des structures variées, tant au niveau de la longueur et de la ramification de leurs chaînes carbonées qu'en termes de groupements protecteurs de la fonction amine. Ces différents éléments serviront de base à la discussion sur leur réactivité. Enfin, la mise au point de conditions opératoires optimales, établies sur un modèle de réaction, nous autorisent désormais à entreprendre la synthèse des composés cibles. L'ensemble de ces données est regroupé sur le schéma II.64.

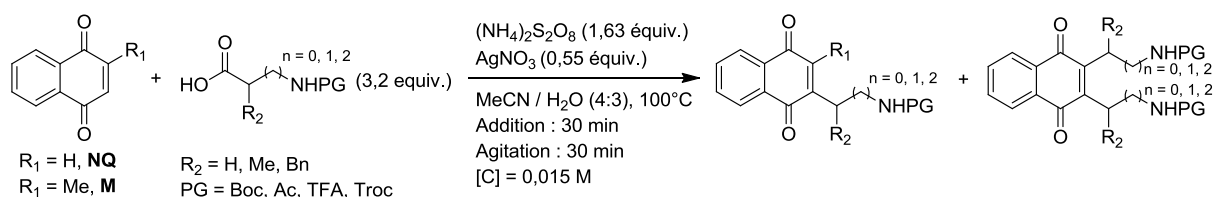
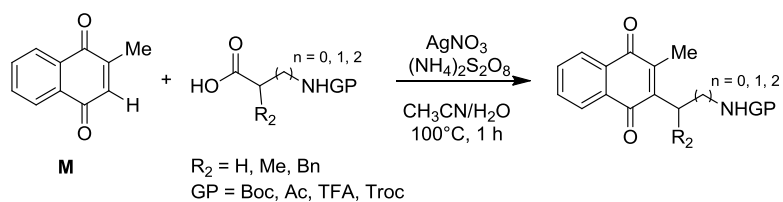


Schéma II.64 : Paramètres détaillés de l'étude méthodologique.

2.4.2. Tableaux des résultats

L'ensemble des résultats obtenus au cours de cette étude est présenté dans les deux tableaux ci-dessous (tableau II.11 et tableau II.12). Le premier concerne les réactions d'addition sur la ménadione, le second celles sur la naphtoquinone. Les données indiquées entre parenthèses correspondent aux valeurs obtenues par application du mode opératoire initial,¹⁵⁷ non optimisé. Ils sont donnés à titre indicatif pour permettre au lecteur de s'y rapporter si nécessaire. Leur analyse détaillée est effectuée dans la suite de ce manuscrit.

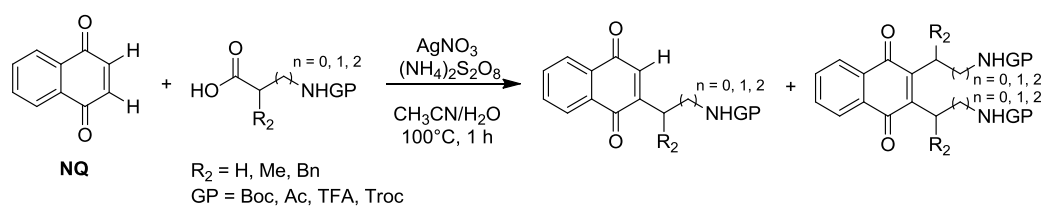
¹⁵⁷ 3 équiv. d'acide, 1,3 équiv. de persulfate d'ammonium, 0,3 équiv. de nitrate d'argent, chauffage à 65°C, concentration = 0,1 M, temps d'addition du persulfate : 2 h, temps d'agitation : 1 h (schéma II.48)



Entrée	Acide aminé	Groupe protecteur	Produit	Conversion (%) ^[a]	Rendement (%)
1		Boc	M1_a	74 (46)	40 (37)
		Ac	M2_a	98 (54)	49 (36)
		TFA	M3_a	100	42
		Troc	M4_a	89	58
2		Boc	M1_b	96 (57)	58 (37)
		Ac	M2_b	57 (37)	13 (12)
		TFA	M3_b	100 (26)	51 (9)
		Troc	M4_b	100	42
3		Boc	M1_c	88	61
		Ac	M2_c	75	54
		TFA	M3_c	98	53
		Troc	M4_c	86	60
4		Boc	M1_d	0 (20)	0 (0)
		Ac	M2_d	29	16
		TFA	M3_d	92 (54)	27 (15)
		Troc	M4_d	35	18
5		Boc	M1_e	0 (15)	0 (0)
		Ac	M2_e	24	24
		TFA	M3_e	64	29
		Troc	M4_e	42 (7)	34 (0)
6		Boc	M1_f	100	50
		Ac	M2_f	93	57
		TFA	M3_f	100	39
		Troc	M4_f	100	55

[a] calculée à partir de la quantité de quinone récupérée après purification.

Tableau II.11 : Addition radicalaire des acides aminés sur la ménadione.



Entrée	Acide aminé	Groupement protecteur	Conversion ^[a] (%)	Produit monoalkylé		Produit dialkylé	
				Désignation	Rendement (%)	Désignation	Rendement (%)
1		Boc	79 (52)	NQ1_a	37 (47)	NQ(1_a)₂	18 (0)
		Ac	83	NQ2_a	23	NQ(2_a)₂	0
		TFA	74 (32)	NQ3_a	38 (21)	NQ(3_a)₂	0 (0)
		Troc	100	NQ4_a	11	NQ(4_a)₂	29
2		Boc	96 (48)	NQ1_b	46 (27)	NQ(1_b)₂	0 (0)
		Ac	51 (38)	NQ2_b	26 (7)	NQ(2_b)₂	0 (0)
		TFA	70 (32)	NQ3_b	43 (25)	NQ(3_b)₂	9 (0)
		Troc	74 (61)	NQ4_b	50 (25)	NQ(4_b)₂	13 (2)
3		Boc	85	NQ1_c	42	NQ(1_c)₂	20
		Ac	68	NQ2_c	36	NQ(2_c)₂	18
		TFA	96	NQ3_c	39	NQ(3_c)₂	19
		Troc	87	NQ4_c	40	NQ(4_c)₂	22
4		Boc	38	NQ1_d	11	NQ(1_d)₂	0
		Ac	36 (26)	NQ2_d	19 (17)	NQ(2_d)₂	0 (0)
		TFA	85 (34)	NQ3_d	34 (19)	NQ(3_d)₂	8 (0)
		Troc	53	NQ4_d	31	NQ(4_d)₂	0
5		Boc	68	NQ1_e	23	NQ(1_e)₂	0
		Ac	38	NQ2_e	32	NQ(2_e)₂	0
		TFA	96 (52)	NQ3_e	22 (18)	NQ(3_e)₂	2 (0)
		Troc	62 (48)	NQ4_e	46 (21)	NQ(4_e)₂	0 (0)
6		Boc	100	NQ1_f	63	NQ(1_f)₂	11
		Ac	98	NQ2_f	51	NQ(2_f)₂	0
		TFA	96	NQ3_f	57	NQ(3_f)₂	14
		Troc	100	NQ4_f	73	NQ(4_f)₂	0

[a] calculée à partir de la quantité de quinone récupérée après purification.

Tableau II.12 : Addition radicalaire des acides aminés sur la naphthoquinone.

2.4.3. Remarques générales

Intérêt des conditions réactionnelles optimisées

Si des efforts certains ont été déployés pour optimiser les conditions réactionnelles utilisées, ces études préliminaires n'ont été basées que sur un modèle de réaction, celui de l'addition de la Boc-β-alanine sur la ménadione. Même si celui-ci a été choisi comme étant le plus représentatif, rien ne garantissait a priori qu'il soit effectivement plus efficace lorsqu'à la fois l'acide aminé, son groupement protecteur ou encore la nature de la quinone variaient. Cependant, une sélection d'exemples, extraits des tableaux II.11 et II.12, et regroupés dans le tableau II.13, permet de valider nos premiers résultats. Le mode opératoire avant optimisation est alors désigné par le terme « méthode A », celui après optimisation par le terme « méthode B ».

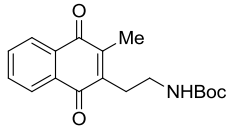
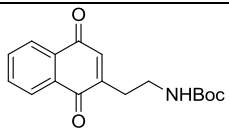
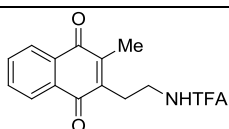
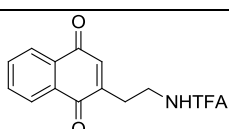
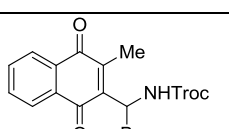
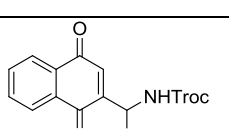
Entrée	Acide aminé	Quinone	Produit obtenu, désignation	Méthode	Rendement (%), (Conversion)	
1	Boc-β-Ala-OH (AA1 _b)	M		M1_b	A	37 (57)
2					B	58 (96)
3		NQ		NQ1_b	A	29 (48)
4					B	46 (96)
5	TFA-β-Ala-OH (AA3 _b)	M		M3_b	A	9 (26)
6					B	51 (100)
7		NQ		NQ3_b	A	25 (32)
8					B	43 (70)
9	Troc-Phe-OH (AA4 _e)	M		M4_e	A	0 (7)
10					B	34 (42)
11		NQ		NQ4_e	A	21 (48)
12					B	46 (62)

Tableau II.13 : Sélection de réactions dans les conditions A et B.

Avant toute chose, on constate que les conditions réactionnelles optimisées permettent en effet la synthèse des naphtoquinones substituées désirées. Si le composé **M1_b** est obtenu conformément aux travaux d'optimisation (tableau II.13, entrée 2), il en est de même pour la naphtoquinone portant une chaîne latérale identique (**NQ1_b**, tableau II.13, entrée 4). Les conditions opératoires s'appliquent quelle que soit la quinone impliquée. La synthèse des motifs **M3_b** et **NQ3_b**, substitués par le radical issu de la β-alanine *N*-TFA protégée, est possible (tableau II.13, entrées 6 et 8). Ces conditions tolèrent donc aussi l'emploi des groupements protecteurs de type amide et se révèlent être ainsi très polyvalentes.

Plus encore, elles contribuent largement à une meilleure conversion et à l'obtention de rendements isolés très souvent supérieurs à ceux obtenus via la procédure initiale. Les différents exemples de l'addition de la β-alanine *N*-Boc et *N*-TFA protégée sur **M** et **NQ** montrent que, dans de très nombreux cas, le taux de conversion observé devient quasi quantitatif. Par conséquent, les rendements en produits désirés associés sont sensiblement améliorés (tableau II.13, entrées 1-2, 3-4, 7-8). Cette augmentation est d'autant plus flagrante dans les cas où la réaction était difficile selon la méthode A. Le composé **M3_b**, précédemment obtenu avec un rendement très faible (9%, tableau II.13, entrée 5) a ainsi pu être synthétisé à hauteur de 51% (tableau II.13, entrée 6) en utilisant la méthode B.

Enfin, nous pouvons également remarquer que l'application des conditions réactionnelles optimisées permet l'accès à des structures dont la synthèse était impossible jusqu'alors. La formation du composé **M4_e** par addition de la Troc-phénylalanine (**AA4_e**) sur **M** a pu être effectuée selon la méthode B avec un rendement honorable (tableau II.13, entrée 10). Dans les conditions initiales, cette même réaction ne fournissait pas le produit désiré, la quinone de départ ayant à peine été consommée (tableau II.13, entrée 9). Si ce manque de réactivité a pu être contourné ici, il n'en a cependant pas été systématiquement de même pour l'addition de certains acides aminés *N*-bocylés.

Réactivité des acides aminés N-bocylés ramifiés.

L'addition des acides aminés *N*-bocylés ramifiés sur la ménadione apparaît comme singulière dans notre étude. Les réactions de la Boc-alanine (**AA1_d**) et de la Boc-phénylalanine (**AA1_e**) sont, en effet, les deux seuls cas de figure dans lesquels les produits attendus **M1_d** et **M1_e** ne sont jamais obtenus (tableau II.14, entrées 1-4). Le radical secondaire porteur à la fois d'un groupement alkyle et d'un groupement carbamate semble donc particulièrement instable et/ou peu réactif.

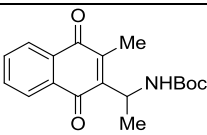
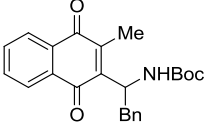
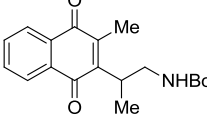
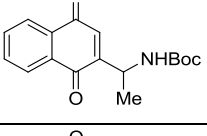
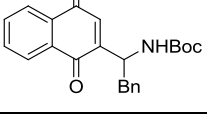
Entrée	Quinone	Acide aminé	Produit obtenu, désignation	Méthode	Rendement (%), (Conversion)
1	M	Boc-Ala-OH (AA1 _d)		A	0 (20)
2				B	0 (0)
3		Boc-Phe-OH (AA1 _e)		A	0 (15)
4				B	0 (0)
5		Boc-Me-β-Ala-OH (AA1 _f)		B	50 (100)
6	NQ	Boc-Ala-OH (AA1 _d)		B	11 (38)
7		Boc-Phe-OH (AA1 _e)		B	23 (68)

Tableau II.14 : Comportement des acides aminés *N*-bocylés ramifiés.

Cette limitation dans le spectre d'application de la réaction de décarboxylation radicalaire a néanmoins pu être surmontée avec la mise en jeu de l'acide 3-amino-2-méthylpropanoïque *N*-bocylé (Boc-Me-β-Ala-OH, AA1_f). Celui-ci permet de synthétiser la naphthoquinone substituée M1_f avec un rendement de 50% (tableau II.14, entrée 5). Cette valeur est clairement favorisée par une conversion qui est, quant à elle, quantitative. Par comparaison avec la Boc-alanine non réactive, ce résultat nous suggère que l'allongement de la chaîne carbonée, et donc l'augmentation de la distance entre la fonction amine protégée et le carbone porteur du radical après décarboxylation, pourrait avoir une nette influence sur la stabilité et la réactivité de ce radical secondaire. Cette question sera abordée de manière plus approfondie par la suite. Néanmoins, à ce jour, la formation du composé M1_f constitue le premier exemple d'addition radicalaire de Kochi-Anderson d'un acide β aminé *N*-bocylé substitué sur M.

Si elles sont impossibles sur M, les réactions de AA1_d et AA1_e ont tout de même permis d'obtenir les naphthoquinones NQ1_d et NQ1_e (tableau II.14, entrées 6-7). Ainsi, la différence d'encombrement stérique entre les deux motifs quinoniques, à savoir la substitution de la position 2 par un groupement méthyle, et par là même, la stabilité subséquente de l'intermédiaire radicalaire semi-

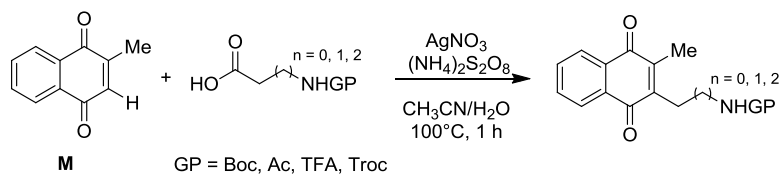
quinonique avancé par le mécanisme, joue un rôle dans le devenir de la réaction d'addition. Les rendements obtenus pour ces deux transformations restant relativement faibles (11% et 23% respectivement), ce rôle n'apparaît pas comme étant prépondérant par rapport à la stabilité intrinsèque, dans les conditions réactionnelles, du radical secondaire généré. En effet, une meilleure accessibilité de la double-liaison quinonique et l'absence de l'effet électro-donneur du méthyle ne suffisent pas à contrebalancer le défaut de réactivité du radical alkyle. Néanmoins, compte tenu du faible encombrement stérique et du faible effet électronique du groupement méthyle, il semble quelque peu déraisonnable de penser pouvoir énoncer une tendance générale quant à l'influence d'un substituant sur la stabilité du radical semi-quinonique. Pour évaluer ce problème, une étude analogue à celle-ci mais jouant sur la nature de la quinone plutôt que sur celle des acides aminés pourrait être envisagée.

2.4.4. Stabilité et réactivité

Stabilité et réactivité des radicaux sont deux notions étroitement liées. Une étude approfondie des résultats obtenus lors de l'addition radicalaire des acides aminés sur la ménadione nous a permis de dégager certaines tendances et d'éclairer ainsi notre perception du comportement des radicaux générés par décarboxylation de Kochi-Anderson. Comme pressenti précédemment, ces observations concernent à la fois l'influence de la distance entre l'atome d'azote de la fonction amine protégée et le carbone porteur du radical après décarboxylation mais aussi, et surtout, le degré de substitution même de ce radical. Nous avons tâché également d'évaluer les interactions entre ces deux aspects.

Distance carboradical-azote

Afin d'étudier l'influence de la distance entre l'atome de carbone porteur du radical après décarboxylation de l'acide aminé et l'atome d'azote de la fonction amine protégée, nous nous proposons de comparer les résultats obtenus avec les acides aminés glycine (**AAX_a**), β -alanine (**AAX_b**) et acide γ -aminobutyrique (**AAX_c**). Ces trois exemples nous permettent de considérer des distances carboradical-azote égales à 0, 1 et 2 carbones, l'atome d'azote étant en position α , β ou γ du radical.



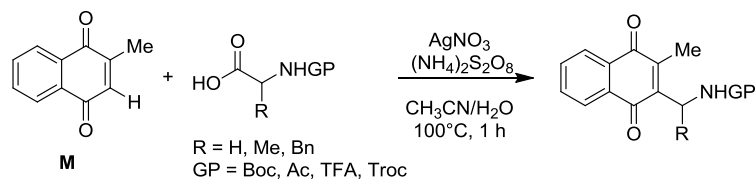
Entrée	Acide aminé	n	Produit obtenu, désignation	Rendement (%)
1	Boc-Gly-OH (AA1 _a)	0		40
2	Boc-β-Ala-OH (AA1 _b)	1		58
3	Boc-GABA-OH (AA1 _c)	2		61
4	Ac-Gly-OH (AA2 _a)	0		49
5	Ac-β-Ala-OH (AA2 _b)	1		13
6	Ac-GABA-OH (AA2 _c)	2		54
7	TFA-Gly-OH (AA3 _a)	0		42
8	TFA-β-Ala-OH (AA3 _b)	1		51
9	TFA-GABA-OH (AA3 _c)	2		53
10	Troc-Gly-OH (AA4 _a)	0		58
11	Troc-β-Ala-OH (AA4 _b)	1		42
12	Troc-GABA-OH (AA4 _c)	2		60

Tableau II.15 : Influence de la distance carboradical-azote.

Dans tous les cas de figure rencontrés, le rendement obtenu lorsque l'atome d'azote est situé en γ du carbone porteur du radical, c'est-à-dire par addition d'une chaîne GABA (tableau II.15, entrées 3, 6, 9, 12) est supérieur à celui observé lorsque ces deux atomes sont contigus (tableau II.15, entrées 1, 4, 7, 10). Cet écart est alors parfois conséquent, pour les acides aminés bocylés (tableau II.15, entrées 1 et 3), ou parfois infime, pour les acides aminés trocylés (tableau II.15, entrées 10 et 12). De plus, le gain de rendement n'est pas directement proportionnel à l'éloignement de l'atome d'azote. En effet, les rendements obtenus par addition des β -alanines sont indifféremment inférieurs (tableau II.15, entrées 5 et 11) ou supérieurs (tableau II.15, entrées 2 et 8) à ceux relevés pour les réactions concernant les glycines. Enfin, mis à part l'étonnamment faible réactivité du radical issu de Ac- β -Ala-OH (13%, tableau II.15, entrée 5), l'ensemble des composés répertoriés dans le tableau II.15 sont obtenus avec des rendements équivalents, oscillants entre 40 et 60%. C'est la raison pour laquelle il nous est possible d'affirmer que, considérée seule, la distance entre l'atome d'azote et le carboradical généré par décarboxylation des acides aminés n'a pas d'influence notable sur la réaction d'addition.

Substitution du carboradical

Compte tenu des conclusions précédentes et dans le but d'expliquer les différences de réactivités observées au cours de notre étude, nous nous proposons désormais d'évaluer l'influence du degré de substitution du radical sur le devenir de la réaction. Pour cela, il convient de comparer les rendements obtenus avec les acides aminés glycine (**AAX_a**) et alanine (**AAX_d**). Ces deux exemples nous permettent de différencier la réactivité de radicaux primaires et secondaires. La nature de la substitution peut aussi être étudiée par comparaison des résultats fournis par les réactions des dérivés alanine et phénylalanine (**AAX_e**). Il sera alors possible d'estimer l'impact du remplacement d'un groupement méthyle (Me) par un groupement benzyle (Bn).



Entrée	Acide aminé	R	Produit obtenu, désignation	Rendement (%)
1	Boc-Gly-OH (AA1 _a)	H	M1_a	40
2	Boc-Ala-OH (AA1 _d)	Me	M1_d	0
3	Boc-Phe-OH (AA1 _e)	Bn	M1_e	0
4	Ac-Gly-OH (AA2 _a)	H	M2_a	49
5	Ac-Ala-OH (AA2 _d)	Me	M2_d	16
6	Ac-Phe-OH (AA2 _e)	Bn	M2_e	24
7	TFA-Gly-OH (AA3 _a)	H	M3_a	42
8	TFA-Ala-OH (AA3 _d)	Me	M3_d	27
9	TFA-Phe-OH (AA3 _e)	Bn	M3_e	29
10	Troc-Gly-OH (AA4 _a)	H	M4_a	58
11	Troc-Ala-OH (AA4 _d)	Me	M4_d	18
12	Troc-Phe-OH (AA4 _e)	Bn	M4_e	34

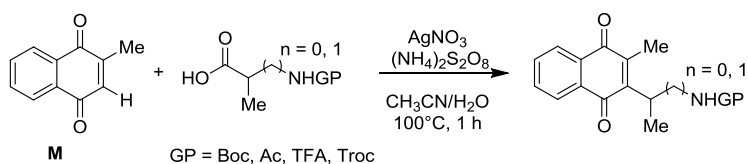
Tableau II.16 : Influence de la substitution du carboradical.

A la lecture de ces résultats il apparaît clairement que la réaction d'addition radicalaire est beaucoup plus efficace lorsque les acides aminés entrant en jeu sont précurseurs de radicaux primaires. Les rendements obtenus à partir des glycines sont systématiquement les meilleurs (tableau II.16, entrées 1, 4, 7, 10). Le cas déjà évoqué précédemment des acides aminés *N*-bocylés témoigne à l'extrême de cette tendance, les composés **M1_d** et **M1_e** n'étant pas obtenus. Elle reste tout de même vraie lorsque d'autres groupements protecteurs sont impliqués. La formation des composés **M2_d** et **M4_d** (tableau II.16, entrées 5 et 11), issus de la réaction des alanines *N*-Ac et *N*-Troc protégées, est notamment effectuée avec un rendement (respectivement 16% et 18%) trois fois inférieur à celui correspondant à l'obtention de leurs analogues de type glycine **M2_a** et **M4_a** (respectivement 49% et 58%, tableau II.16, entrées 4 et 10). Ces différents constats confirment nos précédentes observations. Loin de se limiter au cas des acides aminés *N*-bocylés, c'est d'une manière générale que les radicaux substitués à la fois par un groupement méthyle et par un groupement carbamate ou amide sont instables. Les données exposées dans le tableau II.16 montrent néanmoins qu'il est possible de compenser ce défaut de stabilité. En effet, on constate qu'à groupement protecteur identique, les rendements des composés **MX_e** obtenus par réaction des acides aminés de type phénylalanine (tableau II.16, entrées 6, 9, 12) sont toujours plus élevés que ceux obtenus à partir d'alanines **MX_d** (tableau II.16, entrées 5, 8, 11). Le remplacement d'un substituant méthyle par un benzyle engendre donc un gain de stabilité du radical qui devient moins sensible à la dégradation par oxydation déjà évoquée. Ce gain reste cependant relatif dans la mesure où l'écart avec la performance de la réaction des dérivés glycine n'est qu'en partie comblé. Le cas de figure le plus probant est alors celui de la formation du composé **M4_e**, obtenu à hauteur de 34% (tableau II.16, entrée 12) alors que son analogue de type alanine **M4_d** ne peut être synthétisé qu'avec un rendement maximal de 18% (tableau II.16, entrée 11).

Le degré de substitution du carboradical généré par décarboxylation apparaît donc comme un élément critique de la réaction d'addition radicalaire. Dans le cas des acides α aminés, le passage d'un radical primaire à un radical secondaire entraîne une chute importante des rendements réactionnels. D'une part, il semble alors possible de jouer sur la nature du substituant pour favoriser stabilité et réactivité. Une étude complémentaire pourrait effectivement être entreprise en ce sens pour voir jusqu'à quel point cette limitation peut être compensée par cette approche. D'autre part, nous pensons que la variation de la longueur de la chaîne carbonée principale de l'acide aminé peut aussi contribuer à une meilleure stabilité du radical formé et à une plus grande efficacité de la réaction.

Relations distance-substitution

Au cours des deux paragraphes précédents nous avons établi, d'une part, que la distance entre le carboradical et l'atome d'azote de la fonction amine n'avait pas d'influence intrinsèque sur la réaction, et que, d'autre part, le degré de substitution de ce carboradical avait un impact défavorable majeur. Aussi nous proposons de déterminer ici si ce premier paramètre pourrait pallier le problème engendré par le second. En comparant les résultats obtenus avec les acides aminés alanine (**AA_d**) et acide 3-amino-2méthylepropanoïque (**AA_f**) nous cherchons à établir l'influence de l'éloignement de l'atome d'azote sur la stabilité d'un radical secondaire. Dans le premier cas de figure cet atome d'azote est contigu au radical, dans le second il occupe la position β.

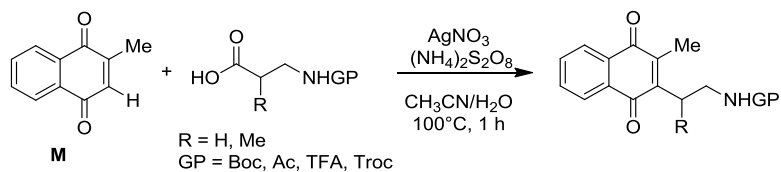


Entrée	Acide aminé	n	Produit obtenu, désignation	Rendement (%)
1	Boc-Ala-OH (AA1_d)	0		0
2	Boc-Me-β-Ala-OH (AA1_f)	1		50
3	Ac-Ala-OH (AA2_d)	0		16
4	Ac-Me-β-Ala-OH (AA2_f)	1		57
5	TFA-Ala-OH (AA3_d)	0		27
6	TFA-Me-β-Ala-OH (AA3_f)	1		39
7	Troc-Ala-OH (AA4_d)	0		18
8	Troc-Me-β-Ala-OH (AA4_f)	1		55

Tableau II.17 : Influence de la distance carboradical-azote pour les radicaux secondaires.

Les rendements des réactions sélectionnées et indiquées dans le tableau II.17 permettent à nouveau de dégager une tendance nette. Les additions entreprises à partir d'acides aminés de type Me- β -Ala-OH *N*-protégés (**AAX_f**) fournissent les composés alkylés correspondants avec des rendements intéressants qui, dans la grande majorité des cas, atteignent ou dépassent les 50% (tableau II.17, entrées 2, 4, 6, 8). De la même façon que précédemment, la comparaison de ces valeurs avec celles obtenues dans le cadre d'une décarboxylation d'alanines est poussée à l'extrême dans le cas des substrats *N*-bocylés, le composé **M1_d** n'étant pas obtenu. Cependant, en ce qui concerne les autres groupements protecteurs étudiés, l'écart de réactivité est tout aussi conséquent. L'utilisation de groupements de type Ac ou de type Troc entraîne notamment la formation des dérivés **M2_f** et **M4_f** (tableau II.17, entrées 4 et 8) avec des rendements plus de trois fois supérieurs à ceux constatés dans le cas des alanines analogues (tableau II.17, entrées 3 et 7). Il apparaît donc clairement que, dans le cas des radicaux secondaires, la position de l'atome d'azote possède un rôle important. Situé en position α il contribue à la faible stabilité du radical. Lorsqu'il est déplacé en position β , les rendements observés sont bien supérieurs. Ce constat corrobore nos observations préliminaires exposées en partie II.1.2.2. En effet, si l'azote est placé en position β , la voie de dégradation des radicaux proposée précédemment, qui conçoit le passage par un intermédiaire iminium, n'est alors plus envisageable. Il semble donc cohérent d'observer à cette occasion des réactions d'addition à l'efficacité accrue.

Finalement, nous souhaitons évaluer dans quelle mesure le déplacement de l'atome d'azote de la position α à la position β entraîne un gain en stabilité et en réactivité pour le radical concerné. Pour cela il est possible de comparer l'efficacité des réactions mettant en jeu d'un côté des radicaux secondaires dont l'azote est positionné en β et de l'autre leurs analogues primaires (tableau II.18). Les acides aminés correspondants sont alors Me- β -Ala-OH et β -Ala-OH.



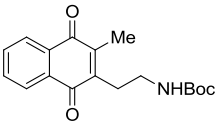
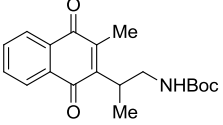
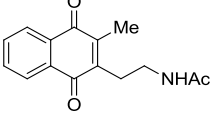
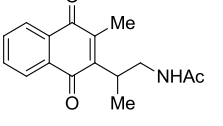
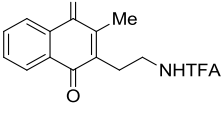
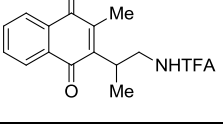
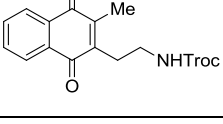
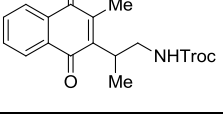
Entrée	Acide aminé	R	Produit obtenu, désignation	Rendement (%)
1	Boc-β-Ala-OH (AA1 _b)	H	 M1_b	58
2	Boc-Me-β-Ala-OH (AA1 _f)	Me	 M1_f	50
3	Ac-β-Ala-OH (AA2 _b)	H	 M2_b	13
4	Ac-Me-β-Ala-OH (AA2 _f)	Me	 M2_f	57
5	TFA-β-Ala-OH (AA3 _b)	H	 M3_b	51
6	TFA-Me-β-Ala-OH (AA3 _f)	Me	 M3_f	39
7	Troc-β-Ala-OH (AA4 _b)	H	 M4_b	42
8	Troc-Me-β-Ala-OH (AA4 _f)	Me	 M4_f	55

Tableau II.18 : Comparaison de la réactivité des radicaux ayant l'atome d'azote en position β.

L'analyse de ces résultats ne nous permet pas de conclure en faveur de l'un ou l'autre des substrats étudiés. En effet, mis à part le rendement inexplicablement faible de formation du composé **M2_b**, l'ensemble des autres valeurs obtenues sont comprises entre 40% et 60%. A groupement protecteur équivalent, les écarts de rendement sont de l'ordre d'une dizaine de points et ainsi ne marquent pas

de réelle tendance. Qui plus est, cet écart est indifféremment en faveur du radical primaire (groupements Boc et TFA, tableau II.18, entrées 1-2, 5-6) ou du radical secondaire (groupements Ac et Troc, tableau II.18, entrées 3-4, 7-8). Ce constat ne nous surprend pas pour autant dans la mesure où la position β de l'atome d'azote excluant une dégradation rapide du radical secondaire correspondant, il semble logique qu'il observe une réactivité similaire à son analogue primaire.

Conclusion

Bien qu'écartant toute règle générale, les tendances relevées au cours de ces différentes études nous ont permis de dégager quelques relations structure-réactivité très intéressantes. La distance carboradical-azote considérée seule n'a pas d'influence particulière sur la réaction (tableau II.15). Cependant, elle joue un rôle capital pour faciliter l'addition de radicaux secondaires. En effet, si l'azote est en α du carboradical les rendements constatés sont toujours très faibles (tableau II.16). Cet intermédiaire est en fait rapidement dégradé. En revanche, en le déplaçant en position β (tableau II.17), les radicaux correspondants retrouvent une réactivité équivalente à celle de leurs analogues primaires (tableau II.18). Les rendements obtenus alors sont souvent très bons compte tenu de la nature radicalaire de la réaction.

2.4.5. Di-alkylation et sélectivité

Nous pensons qu'un examen attentif du résultat des réactions d'addition réalisées sur le motif naphthoquinone peut apporter un autre éclairage que celui exposé précédemment sur le comportement de nos substrats. A la différence de la ménadione, l'addition de radicaux sur la naphthoquinone est en mesure de fournir à la fois les produits mono- et di-alkylés. Pour cette raison il nous semble intéressant de déterminer les conditions dans lesquelles l'un et l'autre de ces produits sont préférentiellement formés. On pourra alors s'interroger sur la façon d'influer sur la spécificité de la réaction ou même de la rendre spécifique de la formation d'un seul de ces deux adduits.

Conditions de di-alkylation

En guise de remarque générale, l'analyse des résultats obtenus nous montre que le produit de dialkylation n'est jamais obtenu seul. Il est en réalité issu de deux additions radicalaires successives ou, en d'autres mots, formé par addition d'un nouveau radical sur le dérivé mono-substitué. Il est également obtenu de façon minoritaire par rapport au produit de mono-addition

dans la très grande majorité des cas. L'addition de Troc-Gly-OH est en fait la seule exception sur les 24 cas étudiés. Le tableau II.19 regroupe les exemples de réactions fournissant les proportions de produit di-alkylé les plus importantes.

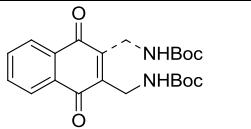
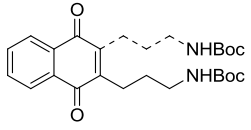
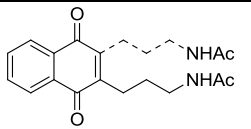
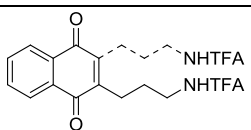
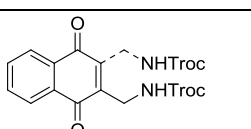
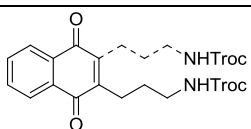
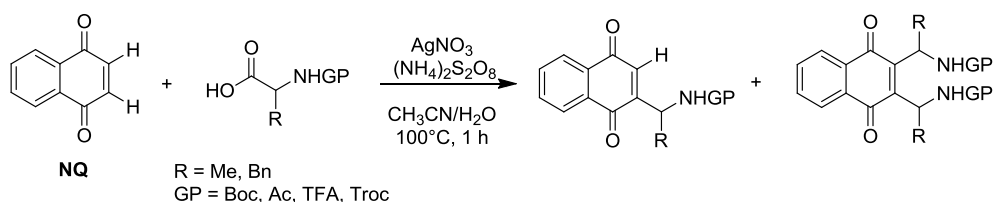
Entrée	Acide aminé	Produits obtenus, désignation	Produit monoalkylé, rendement (%)	Produit dialkylé, rendement (%)
1	Boc-Gly-OH (AA1 _a)	 NQ1_b NQ(1_b)₂	37	18
2	Boc-GABA-OH (AA1 _c)	 NQ1_c NQ(1_c)₂	42	20
3	Ac-GABA-OH (AA2 _c)	 NQ2_c NQ(2_c)₂	36	18
4	TFA-GABA-OH (AA3 _c)	 NQ3_c NQ(3_c)₂	39	19
5	Troc-Gly-OH (AA4 _a)	 NQ4_a NQ(4_a)₂	11	29
6	Troc-GABA-OH (AA4 _c)	 NQ4_c NQ(4_c)₂	40	22

Tableau II.19 : Substrats favorisant la réaction de di-alkylation.

Ces divers exemples ont la particularité de ne concerner que des acides aminés linéaires possédant des chaînes carbonées à 1 et 3 atomes. Mis à part le cas de la formation des composés **NQ4_a** et **NQ(4_a)₂** dont nous ne saurons expliquer les proportions respectives, l'ensemble des substrats impliqués dans une réaction de dialkylation favorable ont une réactivité équivalente. En effet, que la longueur de la chaîne carbonée soit égale à 1 carbone (tableau II.19, entrée 1) ou à 3 carbones (tableau II.19, entrées 2-6) ou quelle que soit la nature du groupement protecteur utilisé, les rendements observés sont du même ordre de grandeur à la fois en ce qui concerne la formation du produit de mono-addition (36-42%) ou celle du produit de di-addition (18-22%). La substitution du noyau naphthoquinonique par des chaînes latérales de type GABA (tableau II.19, entrées 2, 3, 4, 6)

retient particulièrement notre attention. Il s'agit du seul acide aminé dont l'addition sur la naphthoquinone entraîne systématiquement la formation de produit di-substitué. Pour s'en rendre compte, le lecteur pourra se référer au tableau II.12. En effet, concernant l'ensemble des autres acides aminés, la sélection du groupement protecteur peut toujours permettre de s'affranchir de la formation du produit di-alkylé. Dans le cas de l'acide γ -aminobutyrique *N*-protégé, ce sous-produit est, qui plus est, isolé en quantité importante. Cette propension à favoriser la double addition nous apparaît alors probablement liée au faible encombrement stérique des chaînes aliphatiques non ramifiées qui facilite la double approche de la double liaison quinonique réactive.

Pour vérifier cette hypothèse, nous nous proposons désormais de comparer les résultats obtenus par réaction des alanines (substituées par un groupement méthyle) et des phénylalanines (substituées par un groupement benzyle) *N*-protégées.



Entrée	Acide aminé	Produits obtenus, désignation	Produit monoalkylé, rendement (%)	Produit dialkylé, rendement (%)
1	Boc-Ala-OH (AA1 _d)	 NQ1 _d M(1 _d) ₂	11	0
2	Boc-Phe-OH (AA1 _e)	 NQ1 _e NQ(1 _e) ₂	23	0
3	Ac-Ala-OH (AA2 _d)	 NQ2 _d NQ(2 _d) ₂	19	0
4	Ac-Phe-OH (AA2 _e)	 NQ2 _e NQ(2 _e) ₂	32	0
5	TFA-Ala-OH (AA3 _d)	 NQ3 _d NQ(3 _d) ₂	34	8
6	TFA-Phe-OH (AA3 _e)	 NQ3 _e NQ(3 _e) ₂	22	2

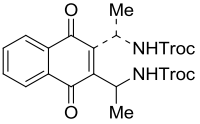
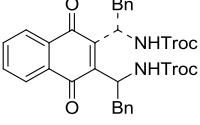
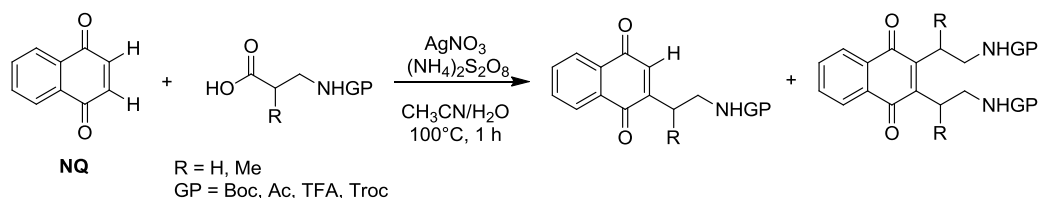
7	Troc-Ala-OH (AA _{4d})		NQ _{4d} NQ(4 _d) ₂	31	0
8	Troc-Phe-OH (AA _{4e})		NQ _{4e} NQ(4 _e) ₂	46	0

Tableau II.20 : Di-alkylation dans le cas de radicaux secondaires.

Les résultats obtenus alors sont pour le moins concordants. L'addition d'alanines ou de phénylalanines *N*-protégées sur la naphthoquinone n'entraîne presque jamais la formation de produit di-alkylé. Les acides aminés *N*-TFA protégés semblent faire exception (tableau II.20, entrées 5 et 6). Cependant, parallèlement à la formation des produits **NQ_{3d}** et **NQ_{3e}**, les sous-produits correspondants **NQ(3_d)₂** et **NQ(3_e)₂** ne sont isolés qu'à l'état de traces (8% et 2%). Il est aussi notable que cette absence de produit di-substitué est indépendante de la quantité de produit monosubstitué correspondant formé. En effet, la synthèse du produit **NQ_{1d}** par addition d'une chaîne Boc-alanine est réalisée avec un rendement de 11% (tableau II.20, entrée 1). Celle du produit **NQ_{4e}** l'est avec un rendement bien supérieur de 46% (tableau II.20, entrée 8) alors qu'il n'est pas non plus possible d'isoler de sous-produit di-alkylé. Finalement, cette étude ne nous permet pas de conclure quant à l'influence de l'encombrement stérique du radical. Cependant, les alanines étant substituées par un groupement méthyle, la gêne stérique correspondante, la plus faible soit-elle, suffit à rendre la réaction impossible. C'est pourquoi nous pensons raisonnablement que ce paramètre n'est pas prépondérant. En revanche, les résultats présentés ici représentent les cas de figure les plus défavorables à la formation de produit de di-addition. Ils concernent l'addition d'acides aminés précurseurs de radicaux secondaires possédant un atome d'azote en α du carbone porteur du radical. Les conclusions de nos précédentes études les présentaient alors comme les radicaux les moins stables et par conséquent les moins réactifs parmi ceux considérés. Il est donc très probable qu'à nouveau, les aspects soulevés lors des considérations concernant l'addition radicalaire sur la ménadione gouvernent la réaction de di-alkylation de la naphthoquinone.

A l'image de ce qui a été réalisé pour l'étude des réactions sur la ménadione et afin de confirmer ces tendances, il convient désormais d'étudier les cas de figure intermédiaires. Les additions des Me- β -Ala-OH et β -Ala-OH *N*-protégés sont donc envisagées.



Entrée	Acide aminé	Produits obtenus, désignation	Produit monoalkylé, rendement (%)	Produit dialkylé, rendement (%)
1	Boc-β-Ala-OH (AA1 _b)	 NQ1 _b NQ(1 _b) ₂	46	0
2	Boc-Me-β-Ala-OH (AA1 _f)	 NQ1 _f NQ(1 _f) ₂	63	11
3	Ac-β-Ala-OH (AA2 _b)	 NQ2 _b NQ(2 _b) ₂	26	0
4	Ac-Me-β-Ala-OH (AA2 _f)	 NQ2 _f NQ(2 _f) ₂	51	0
5	TFA-β-Ala-OH (AA3 _b)	 NQ3 _b NQ(3 _b) ₂	43	9
6	TFA-Me-β-Ala-OH (AA3 _f)	 NQ3 _f NQ(3 _f) ₂	57	14
7	Troc-β-Ala-OH (AA4 _b)	 NQ4 _b NQ(4 _b) ₂	50	13
8	Troc-Me-β-Ala-OH (AA4 _f)	 NQ4 _f NQ(4 _f) ₂	73	0

Tableau II.21 : Réactivité de β-Ala-OH et Me-β-Ala-OH sur NQ.

Sans surprise les résultats obtenus sont très contrastés. Les réactivités de ces deux acides aminés ne peuvent être discriminées dans la mesure où elles sont assez équivalentes. A chacun des groupements protecteurs considérés correspond un comportement distinct. En effet, dans les cas

des groupements de type carbamate Boc et Troc, seul l'un des deux acides aminés ne fournit pas de produit di-alkylé. Il s'agit alternativement de Me- β -Ala-OH et β -Ala-OH (tableau II.20, entrées 1-2, 7-8). Protégés par un groupement Ac, aucun des deux types de chaîne n'autorise de double introduction (tableau II.20, entrée 3-4). A l'inverse, si c'est un groupement TFA qui est impliqué, les composés **NQ(3_b)₂** et **NQ(3_f)₂** sont obtenus simultanément. Lorsqu'ils sont isolés, ces produits de di-addition sont formés dans des proportions très voisines (9-14%) quels que soient les substrats considérés. Ces valeurs sont intermédiaires par rapport à celles relevées dans les tableaux II.19 (cas favorables) et II.20 (cas défavorables). Ces données confirment par ailleurs que l'encombrement stérique du radical a une influence mineure. La comparaison des entrées 2 et 5 ou 6 et 7 montre clairement que la proportion de produit de double addition peut être équivalente dans le cas de radicaux primaires ou secondaires. En revanche, cette réactivité équivalente observée ici est à rapprocher de nouveau avec celle observée dans le cadre des réactions avec la ménadione.

Finalement, bien que supposée être basée sur des considérations d'encombrement stérique des radicaux engagés, la réaction de di-alkylation de la naphtoquinone semble suivre précisément les tendances dégagées lors de l'étude de la mono-alkylation de la ménadione. Au travers de cette autre réaction, nous avons pu mettre en avant des principes de réactivité semblables. Ils sont pour la plupart liés à la stabilité des radicaux. Celle précaire des radicaux de nature secondaire comportant un atome d'azote contigu n'autorise pas de double addition. Au contraire, lorsque ceux-ci sont primaires ou stabilisés par un éloignement de cet atome d'azote, des produits di-alkylés peuvent être isolés en quantité proportionnelle à la réactivité des radicaux. Notre objectif premier, au travers de la mise au point de conditions optimisées, était de favoriser cette réactivité or elle semble désormais être liée à la formation de produits secondaires pouvant être considérés comme non-désirés. C'est pourquoi il nous apparaît maintenant nécessaire d'estimer dans quelle mesure le fait de favoriser la réaction d'addition peut être une limitation à sa sélectivité.

Sélectivité de la réaction de di-alkylation

Au cours du paragraphe consacré aux remarques générales, nous avons en effet montré que l'application des conditions réactionnelles optimisées à la réaction d'addition radicalaire sur la naphtoquinone était à l'origine d'une augmentation des rendements en produit monoalkylé isolé. Nous souhaitons désormais évaluer l'impact d'une meilleure réactivité de nos substrats sur la sélectivité de la réaction en examinant le ratio entre les produits de mono- et de di-alkylation obtenus dans différents cas avant (méthode A) et après (méthode B) optimisation (tableau II.22).

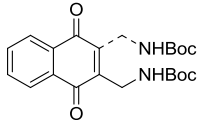
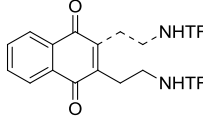
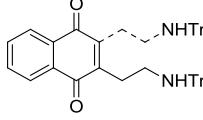
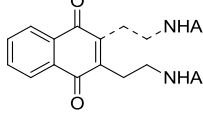
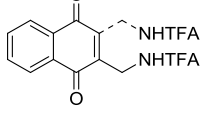
Entrée	Acide aminé	Produit obtenu, désignation	Méthode	Mono-alkylé, rdt (%)	Di-alkylé, rdt (%)	Ratio di/mono
1	Boc-Gly-OH	 NQ1_a NQ(1_a)₂	A	47	0	0
2	(AA1 _a)		B	37	18	0,49
3	TFA-β-Ala-OH	 NQ3_b NQ(3_b)₂	A	25	0	0
4	(AA3 _b)		B	43	9	0,21
5	Troc-β-Ala-OH	 NQ4_b NQ(4_b)₂	A	25	2	0,08
6	(AA4 _b)		B	50	13	0,26
7	Ac-β-Ala-OH	 NQ2_b NQ(2_b)₂	A	7	0	0
8	(AA2 _b)		B	26	0	0
9	TFA-Gly-OH	 NQ3_a NQ(3_a)₂	A	21	0	0
10	(AA3 _a)		B	38	0	0

Tableau II.22 : Sélectivité de la réaction de di-alkylation.

Les données présentées ici décrivent l'ensemble des comportements possibles. La réaction de la Boc-glycine (tableau II.22, entrées 1-2) constitue le cas de figure où le ratio di/mono est le plus impacté par le changement de conditions opératoires. Selon le procédé A, seul le produit mono-alkylé était observé avec un rendement de 47%. Après application des conditions optimisées, le rendement en produit mono-alkylé n'est alors plus que de 37% tandis que le produit di-alkylé est, dans ce cas, formé dans des proportions importantes (18%). Même si la quantité de produit désiré est moindre, le procédé B est bel et bien à l'origine d'une réactivité accrue puisque 55% (37 + 18) de « substitution » (contre 47%) ont été constatés. Le ratio di/mono atteint alors environ 0,5 et témoigne de l'effet le plus défavorable rencontré. Cette tendance est également vraie pour la réaction de la TFA-β-alanine (tableau II.22, entrées 3-4). Elle est cependant observée dans une moindre mesure puisque seulement 9% de produit di-substitué est isolé. La formation des adduits de Troc-β-alanine conduit également à une perte de sélectivité. Le ratio di/mono passe, en effet, de 0,08 à 0,26 (tableau II.22, entrée 5-6). Le contexte est, en revanche, quelque peu différent étant donné que la formation du produit di-alkylé était déjà observée selon la méthode A. L'augmentation de la réactivité se traduit encore différemment concernant la formation des composés **NQ2_b**, **NQ(2_b)₂** (tableau II.22, entrées 7-8) et **NQ3_a**, **NQ(3_a)₂** (tableau II.22, entrées 9-10). Dans ces cas de figure, si le rendement en produit

mono-alkylé est amélioré comme souhaité, la formation de produits de di-addition n'est observée dans aucune des conditions réactionnelles employées. La sélectivité de la réaction reste donc parfaitement contrôlée. Ces différences de comportements nous apparaissent alors comme indépendantes des acides aminés considérés, tant au niveau de la structure de leur chaîne carbonée qu'au niveau du groupement protecteur de la fonction amine. Elles ne constituent que très rarement une limitation à l'application des conditions optimisées puisque, la plupart du temps, le rendement en produit désiré mono-alkylé est nettement amélioré et qu'il est aisément séparable de son analogue di-alkylé par chromatographie.

Conclusion

La réaction de di-alkylation de la naphthoquinone suit fidèlement les tendances de réactivité générales exposées précédemment. Les substrats les moins réactifs correspondent à l'alanine ou à la phénylalanine et génèrent des radicaux facilement dégradés. L'encombrement stérique intrinsèque du radical n'a pas d'influence prépondérante. A l'inverse, les acides aminés linéaires sont propices à la formation de produits de di-addition. Dans la plupart des cas il est possible de s'affranchir de la formation de ces sous-produits en choisissant convenablement le groupement protecteur de la fonction amine. Les dérivés de l'acide γ -aminobutyrique font cependant exception à cette règle du fait de leur haute réactivité. D'une manière plus générale, la sélectivité mono/di de la réaction d'addition radicalaire n'apparaît pas comme une limitation à son utilisation. Même dans les cas où elle peut être défavorisée, la formation très majoritaire du produit de mono-addition conjuguée à sa purification aisée confirment tout l'intérêt synthétique de cette réaction.

2.4.6. Influence du groupement protecteur

Cette étude méthodologique a été réalisée en prenant en compte un panel représentatif de divers groupements protecteurs de la fonction amine avec l'objectif d'établir leur influence sur la réaction d'addition radicalaire. A la lecture des données regroupées dans les tableaux II.11 et II.12 et à celle des différentes conclusions tirées au cours de ce paragraphe, il apparaît que leur nature (de type carbamate ou amide) ne gouverne pas directement le devenir de la réaction. En effet, les différents phénomènes ou tendances observés semblent y être relativement indépendants. En terme de réactivité générale, si dans le cas de la génération de radicaux peu réactifs (Ala et Phe) le groupement Boc semble défavoriser un peu plus l'addition au point de la rendre impossible, dans les autres cas plus favorables, il a tendance, tout comme son analogue de type carbamate Troc, à fournir

les meilleurs rendements réactionnels. Ceci n'est donc pas étranger au fait de relever nos résultats les plus probants lors des réactions sur **NQ** des acides aminés Boc-Me-β-Ala-OH (63% mono + 11% di) et Troc-Me-β-Ala-OH (73% mono). Pour autant, aucune règle générale ne peut être clairement établie à partir de ces résultats. Nous pensons alors que les différences de perturbations électroniques générées par les groupements sélectionnés sont trop faibles pour conditionner la réaction.

C'est pourquoi nous avons entrepris de compléter notre étude par la synthèse de nouveaux substrats. Pour décrire plus spécifiquement l'influence des effets électroniques induits par le groupement protecteur de la fonction amine, nous avons choisi de réaliser la synthèse d'acides aminés di-acétylés. Par comparaison aux résultats obtenus concernant l'addition radicalaire des dérivés mono-acétylés, il semble possible d'évaluer une tendance plus marquée. Cette synthèse comporte trois étapes qui sont décrites par le schéma II.65.

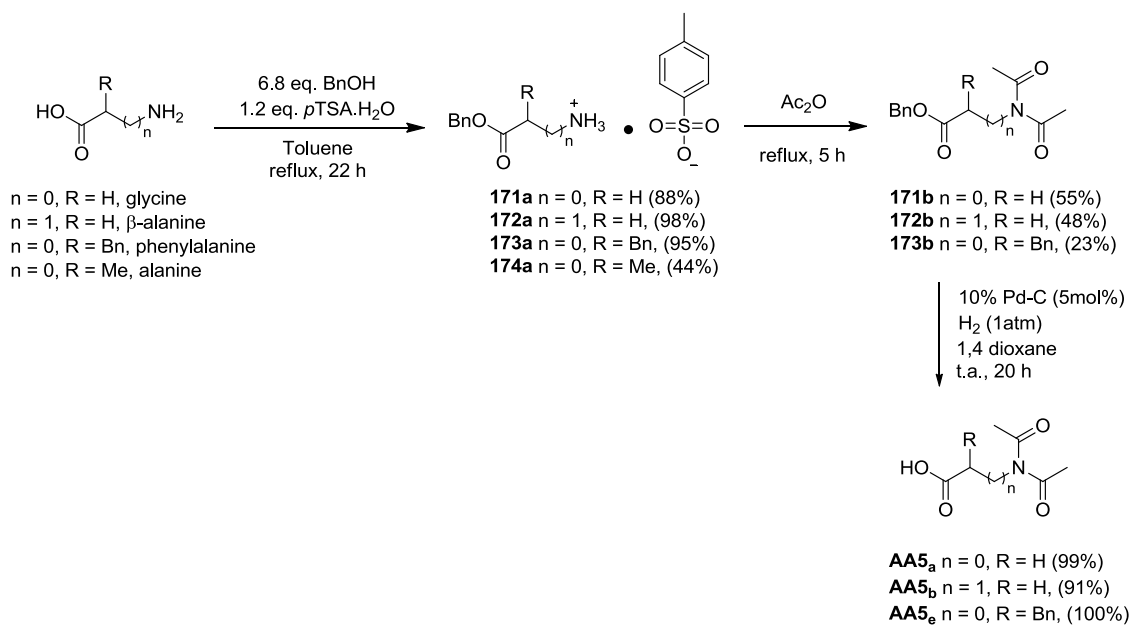
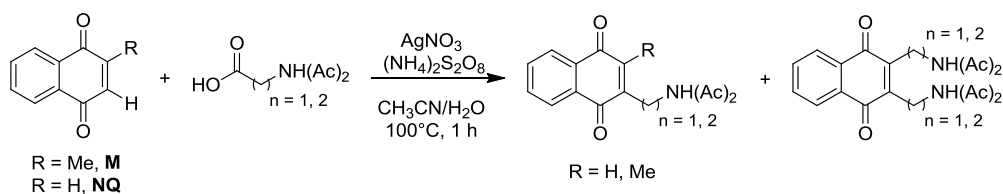


Schéma II.65 : Synthèse des acides aminés di-acétylés.

La fonction acide carboxylique des acides aminés naturels de départ est tout d'abord *O*-benzylée par réaction dans le toluène à reflux en présence d'acide *p*-toluènesulfonique et d'un large excès d'alcool benzylique. Après filtration, les sels correspondants **171a-174a** sont obtenus pour la plupart avec des rendements quasi quantitatifs (88-98%), seul le dérivé de l'alanine présente une plus faible réactivité (44%). Lors de l'étape suivante de di-acétylation par réaction de l'anhydride acétique à reflux, ce composé ne permettra d'ailleurs pas la formation du produit désiré et sera complètement dégradé. Les dérivés di-acétylés de la glycine, de la β-alanine et de la phénylalanine sont en revanche obtenus après purification sur colonne de silice et engagés dans l'étape finale de dé-benzylation. L'hydrogénation catalytique est alors suivie par RMN et, après 20h de réaction et filtration du catalyseur palladié, les acides aminés di-acétylés **AA5_a-AA5_e** sont obtenus avec, à nouveau, des

rendements quasi quantitatifs (91-100%). On remarque cependant que la diacétylphénylalanine est particulièrement instable. Même conservée à -18°C elle se dégrade spontanément en dérivé mono-acétylé correspondant et en acide acétique.

Les premiers résultats à notre disposition, concernant la décarboxylation radicalaire d'acide aminés di-acétylés, impliqueront seulement les dérivés de la glycine et de l'alanine. Ils sont répertoriés dans le tableau II.23 pour comparaison avec leurs analogues mono-acétylés.



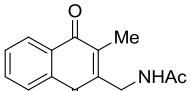
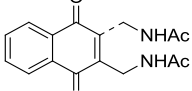
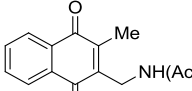
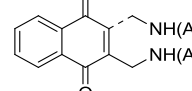
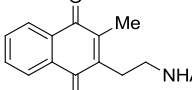
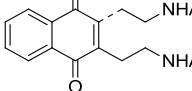
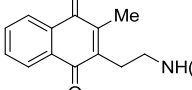
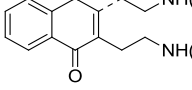
Entrée	Acide aminé	Quinone	Produit obtenu, désignation	Produit monoalkylé, rendement (%)	Produit dialkylé, rendement (%)
1	Ac-Gly-OH (AA2 _a)	M	 M2_a	49	N/A
2		NQ	 NQ2_a NQ(2_a)₂	23	0
3	Ac ₂ -Gly-OH (AA5 _a)	M	 M5_a	11	N/A
4		NQ	 NQ5_a NQ(5_a)₂	8	0
5	Ac-β-Ala-OH (AA2 _b)	M	 M2_b	13	N/A
6		NQ	 NQ2_b NQ(2_b)₂	26	0
7	Ac ₂ -β-Ala-OH (AA5 _b)	M	 M5_b	56	N/A
8		NQ	 NQ5_b NQ(5_b)₂	41	3

Tableau II.23 : Influence de l'effet électronique du groupement protecteur de l'amine.

A l'image des constats effectués à propos de la réactivité des acides aminés portant les groupements protecteurs initialement sélectionnés, les données du tableau II.23 témoignent du comportement versatile des dérivés mono- et di-acétylés. La réaction est parfois défavorisée par une diminution de la densité électronique de l'atome d'azote, comme dans le cas de l'addition de la diacétylglycine (tableau II.23, entrées 1-4). Les rendements sont alors largement impactés (11% pour 49% avec **M**, 8% pour 23% avec **NQ**). A l'inverse, cette même réaction est favorisée par une modification électronique semblable si ce sont des dérivés de la β -alanine qui sont impliqués (tableau II.23, entrées 5-8). Les composés **M5_b** et **NQ5_b** sont alors isolés avec de bien meilleurs rendements (56% et 41% respectivement). Il est également notable que lors des réactions des acides aminés di-acétylés sur la **NQ**, le produit di-alkylé est obtenu dans des proportions nulles ou très faibles (tableau II.23, entrées 6, 8). Il est donc possible d'évaluer facilement l'efficacité de la transformation par comparaison des rendements en produits mono-substitués. On constate alors que ces effets électroniques n'ont pas de lien avec la nature de la quinone. Si les acides de type glycine s'additionnent plus facilement sur la ménadione, cette tendance n'est pas vraie pour les analogues de type β -alanine. En effet le composé **NQ2_b** (26%) est obtenu préférentiellement par rapport au composé **M2_b** (13%) alors que **M5_b** est formé avec un rendement supérieur à **NQ5_b** (56% et 41% respectivement).

Ces résultats contrastés conjugués à certaines difficultés de synthèse (compte tenu de la faible stabilité de certains dérivés) ne nous ont pas encouragés à étendre nos investigations. Les cas analysés nous sont apparus comme suffisamment nombreux pour pouvoir établir que, s'il existe une influence du groupement protecteur de la fonction amine sur le devenir de la réaction d'addition radicalaire sur les quinones, celle-ci reste mesurée et, quoi qu'il en soit, difficilement rationalisable.

2.5. Synthèse des cibles

2.5.1. Stratégies de synthèse

L'étude méthodologique dont le contexte et les résultats ont été discutés précédemment nous a confortés dans le choix de la réaction de décarboxylation radicalaire de Kochi-Anderson comme outil indispensable à la synthèse de nos molécules cibles. Selon cette méthode, l'introduction de chaînes aminoalkyles sur les naphthoquinones s'avère particulièrement facile et tolérante d'une grande variété de substrats.

C'est la raison pour laquelle cette approche semble pouvoir s'appliquer à la synthèse de nos molécules cibles appartenant aux séries A et B. Elle n'est cependant pas en mesure, à elle seule, d'apporter la complexité chimique nécessaire pour parvenir aux composés visés. Dans le cas de la série A, les naphthoquinones désirées comportent un bras espaceur à l'extrémité duquel est attaché un acide aminé chiral. Si l'introduction du bras espaceur sur le motif quinonique pourra être aisément envisagée par addition radicalaire d'un acide aminé linéaire de longueur variable, sa connexion avec l'acide aminé terminal proviendra d'une réaction de couplage peptidique (schéma II.66).

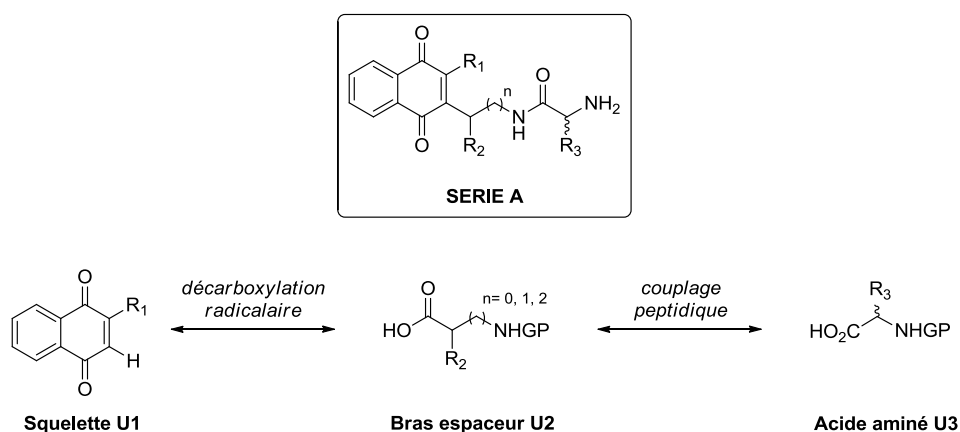


Schéma II.66 : Stratégie de synthèse des naphthoquinones cibles de la série A.

La combinaison de ces deux types de réaction peut avoir lieu selon deux approches distinctes. Nous envisagerons tout d'abord la possibilité de réaliser l'étape de décarboxylation radicalaire dans un premier temps. Certains de la faisabilité de cette première étape, il conviendra donc de s'assurer que

le couplage peptidique d'un nouvel acide aminé sur la naphtoquinone porteuse d'une chaîne latérale est aussi possible. L'introduction de la chaîne dipeptidique se ferait alors de manière linéaire. Si la réaction de couplage peptidique était, à l'inverse, réalisée en premier lieu, elle conduirait à la formation du dipeptide correspondant par l'intermédiaire de méthodes de synthèse qui laissent de grandes latitudes quant au choix des réactifs de couplage. Cependant, la réaction de décarboxylation radicalaire n'a jamais encore été envisagée dans le cas de dipeptides et son efficacité reste à prouver.

La réaction de Kochi-Anderson nous ouvre également des portes vers la synthèse des iminoquinones tricycliques de la série B. En effet, si la chaîne latérale peut être construite de la même façon que précédemment, elle peut être additionnée sur un motif tricyclique plutôt que sur une naphtoquinone. Le cycle supplémentaire, de type dihydropyrrole ou dihydropyridine, serait alors construit par cyclisation intramoléculaire d'une chaîne aminoalkyle préalablement introduite par décarboxylation radicalaire d'un acide aminé linéaire sur l'autre position réactive de la naphtoquinone (schéma II.67).

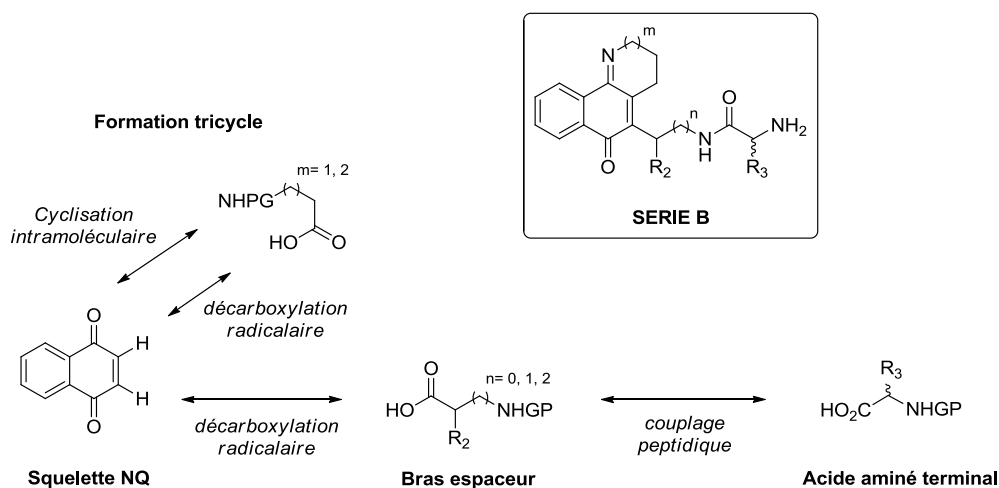


Schéma II.67 : Stratégie de synthèse des iminonaphtoquinones tricycliques cibles de la série B.

La stratégie exacte adoptée pour atteindre ce type de structures reste à définir en fonction du mode d'introduction de la chaîne latérale retenu. Il conviendra tout de même d'établir s'il est préférable de considérer la formation de l'hétérocycle avant ou après introduction de cette chaîne latérale. Si, en effet, il semble possible, par analogie avec la réaction de di-alkylation fréquemment observée sur la naphtoquinone, de réaliser deux décarboxylations radicalaires successives sur le noyau naphtoquinonique, ce type de réaction n'a jamais encore été tenté sur un substrat de type iminonaphtoquinone.

2.5.2. Introduction de chaînes dipeptidiques

Approche linéaire

L'approche linéaire de l'introduction d'une chaîne latérale fonctionnalisée sur un motif de type quinone a été expérimentée sur la ménadione. Elle consiste à réaliser tout d'abord l'addition radicalaire d'un premier acide aminé *N*-protégé qui jouera le rôle de bras espaceur. Les résultats de modélisation moléculaire plaident en faveur de la création d'une chaîne linéaire, c'est pourquoi les exemples concernant des dérivés de glycine, β -alanine et GABA seront traités en priorité. Cependant, l'introduction de diversité chimique peut être aussi envisagée par ramification de ce bras. Le groupement Boc a été choisi comme groupement protecteur de la fonction amine car il a été montré précédemment que sa présence n'altérerait pas l'efficacité de la réaction d'addition dans les cas de figure considérés. De plus, les conditions nécessaires à sa déprotection ne sont pas en mesure d'affecter la stabilité de nos substrats.

La seconde étape de synthèse consiste donc à déprotéger la fonction amine terminale de la chaîne latérale afin de réaliser par la suite la réaction de couplage peptidique nécessaire à l'introduction d'un nouvel acide aminé chiral en bout de chaîne. Les conditions opératoires décrites par la littérature¹⁵⁸ pour effectuer ce type de réaction sont aussi nombreuses que les réactifs de couplage disponibles. Pour éviter toute réaction d'épimérisation du centre asymétrique introduit, nous avons évité d'utiliser des agents de couplages de type carbodiimides (DCC, DIC), trop réactifs, et nous avons opté pour la méthode faisant intervenir l'uronium HBTU en présence du triazole HOBt et de la base de Hünig (DIEA). Le mécanisme général de formation de l'ester activé d'HOBt et de couplage sur la ménadione substituée est décrit par le schéma II.68.

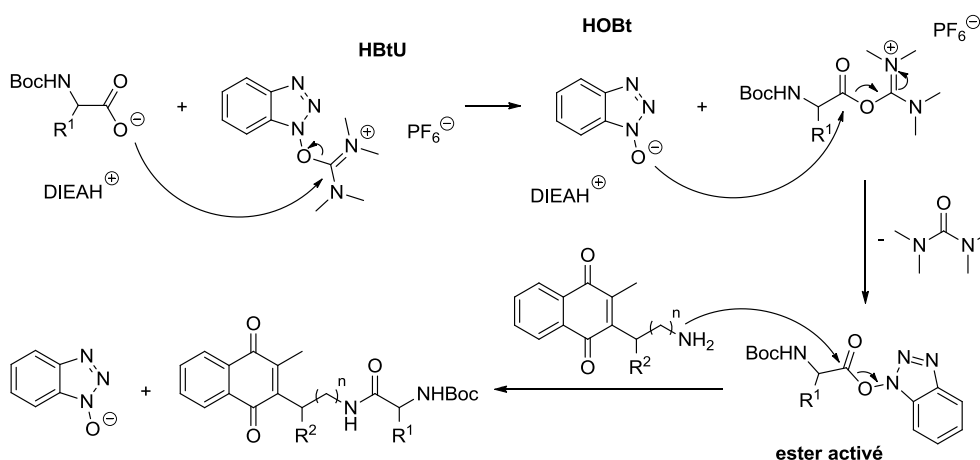
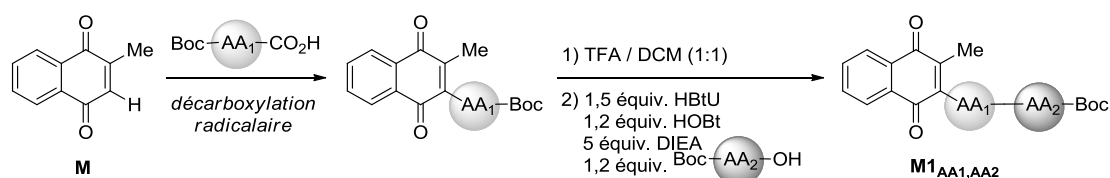


Schéma II.68 : Mécanisme de la réaction de couplage peptidique.

¹⁵⁸ S.-Y. Han, Y.-A. Kim, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2447–2467.

La fonction acide carboxylique déprotonée en milieu basique réagit avec HBTU pour former le dérivé uronium de l'acide aminé de départ. Celui-ci, après attaque nucléophile de HOBT et perte de tétraméthylurée, conduit à la formation de l'ester de benzotriazole activé. Cette espèce va permettre la réaction de couplage avec la ménadione substituée et la création de la liaison peptidique. Les premiers résultats obtenus par application de ce mode opératoire sont regroupés dans le tableau II.24.



Ent.	Boc-AA ₁ -CO ₂ H	Produit de décarboxylation, désignation	Rdt (%)	Boc-AA ₂ -OH	Produit de couplage, désignation	Rdt (%)	Rdt global (%)
1	Boc-Gly-OH (AA _{1a})	M1_a	40	Boc-(L)-Ala-OH	M1_{a,d}	40	16
2	Boc-β-Ala-OH (AA _{1b})	M1_b	58	Boc-(L)-Ala-OH	M1_{b,d}	53	31
3	Boc-GABA-OH (AA _{1c})	M1_c	61	Boc-(L)-Ala-OH	pas de produit désiré	-	-
4	Boc-Me-β-Ala-OH (AA _{1f})	M1_f	50	Boc-(L)-Phe-OH	pas de produit désiré	-	-

Tableau II.24 : Synthèse linéaire des naphtoquinones fonctionnalisées cibles A.

La synthèse des composés **M1_{a,d}** et **M1_{b,d}** est relativement efficace en suivant cette approche. La première étape déjà décrite de décarboxylation radicalaire sur la ménadione suivie d'une déprotection quantitative du groupement Boc et d'un couplage peptidique de la L-alanine sur le sel de trifluoroacétate correspondant en présence des réactifs de couplage HBTU et HOBT permettent d'obtenir des rendements globaux intéressants de 16% et 30% respectivement (tableau II.24, entrées 1 et 2). Cette approche n'est cependant pas valable de manière générale. En effet, lorsque la longueur du bras espaceur - autrement dit la chaîne carbonée de l'acide aminé introduit par décarboxylation - est de trois carbones, aucun produit de couplage n'est obtenu (tableau II.24,

entrée 3). De la même façon, aucune trace de produit désiré n'est détectée lorsque le couplage est envisagé sur un chaîne ramifiée à deux carbones (tableau II.24, entrée 4). Cette différence de réactivité par rapport à celle observée lors de l'introduction préalable d'une β -alanine protégée n'a pas pu être expliquée. Dans ces deux derniers cas de figure, le produit majoritaire observé et caractérisé est, en réalité, le composé issu de la cyclisation intramoléculaire de l'amine libre sur le carbonyle quinonique le plus proche (schéma II.69). Les rendements obtenus ne sont alors que peu reproductibles.

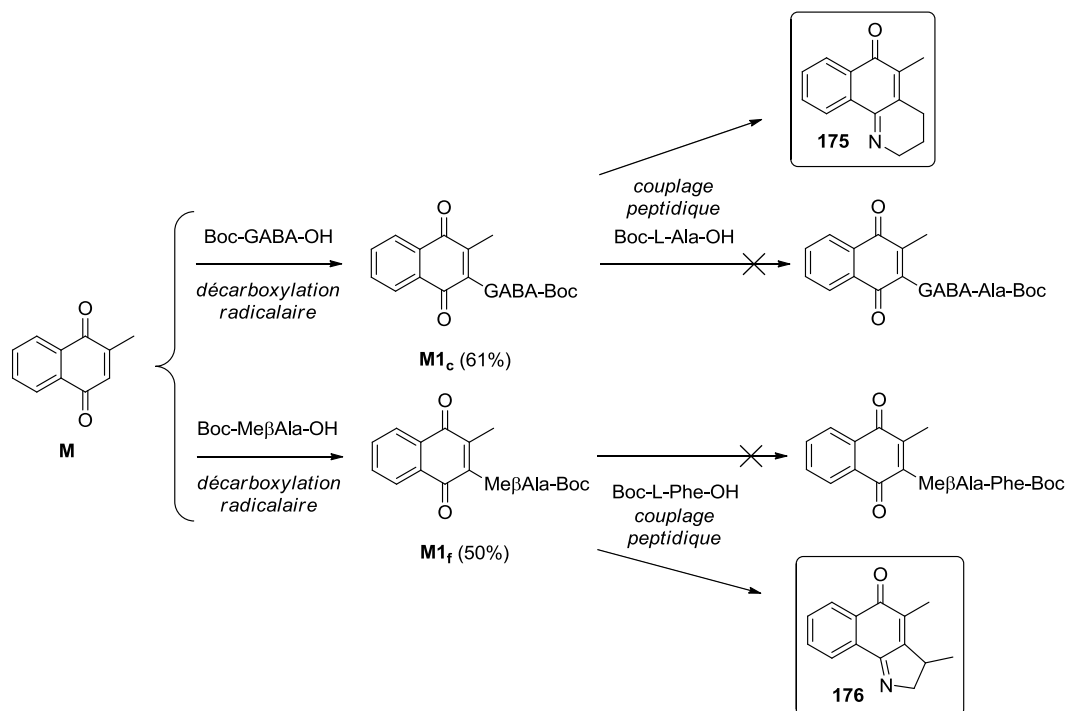


Schéma II.69 : Produits de cyclisation observés.

Ces résultats contrastés nous ont logiquement conduits à chercher une voie d'accès plus générale aux composés désirés. Afin de contourner les problèmes rencontrés nous pensons qu'il est possible d'adopter une stratégie plus convergente qui consiste à préparer la chaîne latérale préalablement à son introduction sur le motif quinonique.

Approche convergente

Considérée de manière indépendante, la synthèse d'une chaîne dipeptidique est facilement réalisable en mettant en œuvre des réactions fréquemment rencontrées en chimie organique. La procédure exacte adoptée est décrite par le schéma II.70.

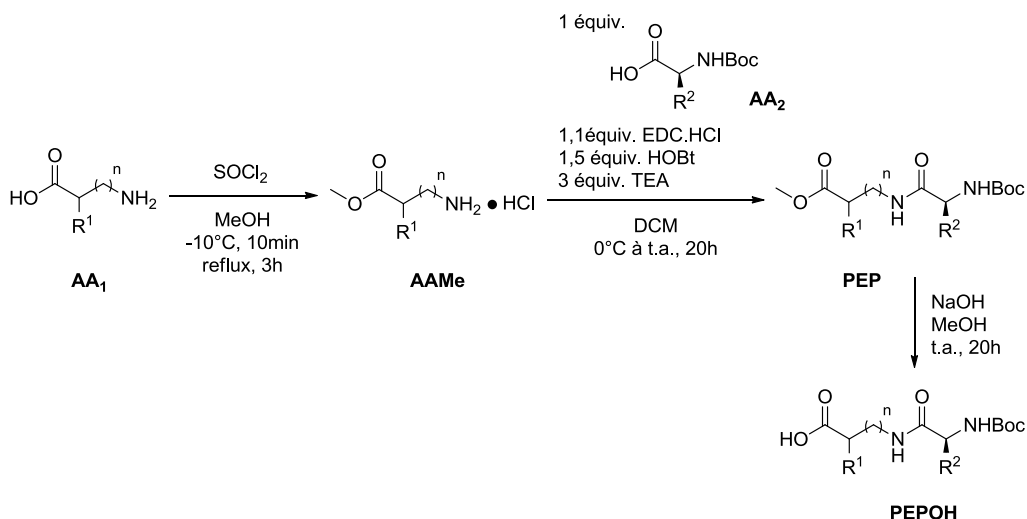


Schéma II.70 : Voie de synthèse des chaînes dipeptidiques.

L'acide aminé de départ **AA₁**, en suspension dans le méthanol, est traité par ajout goutte à goutte de chlorure de thionyle. Le milieu réactionnel, initialement maintenu à -10°C , est ensuite porté à reflux pendant 3 h pour fournir, après évaporation sous vide, l'ester méthylique correspondant **AAMe** sous sa forme de chlorhydrate. Les conditions réactionnelles du couplage de l'acide aminé chiral **AA₂** sur l'intermédiaire **AAMe** ont été adaptées. L'utilisation du couple de réactifs EDC.HCl / HOBT est alors préférée pour sa facilité de mise en œuvre. EDC est en effet un carbodiimide particulièrement soluble en phase aqueuse. Il est également à l'origine de sous-produits de réaction (urées) eux-mêmes solubles dans l'eau. La purification des produits de couplage sera uniquement assurée par les lavages aqueux de fin de manipulation. Toute purification supplémentaire par chromatographie sur colonne de silice ne sera alors pas nécessaire. Le mécanisme d'activation de la fonction acide diffère de celui rencontré dans le cas d'HBtU (schéma II.71).

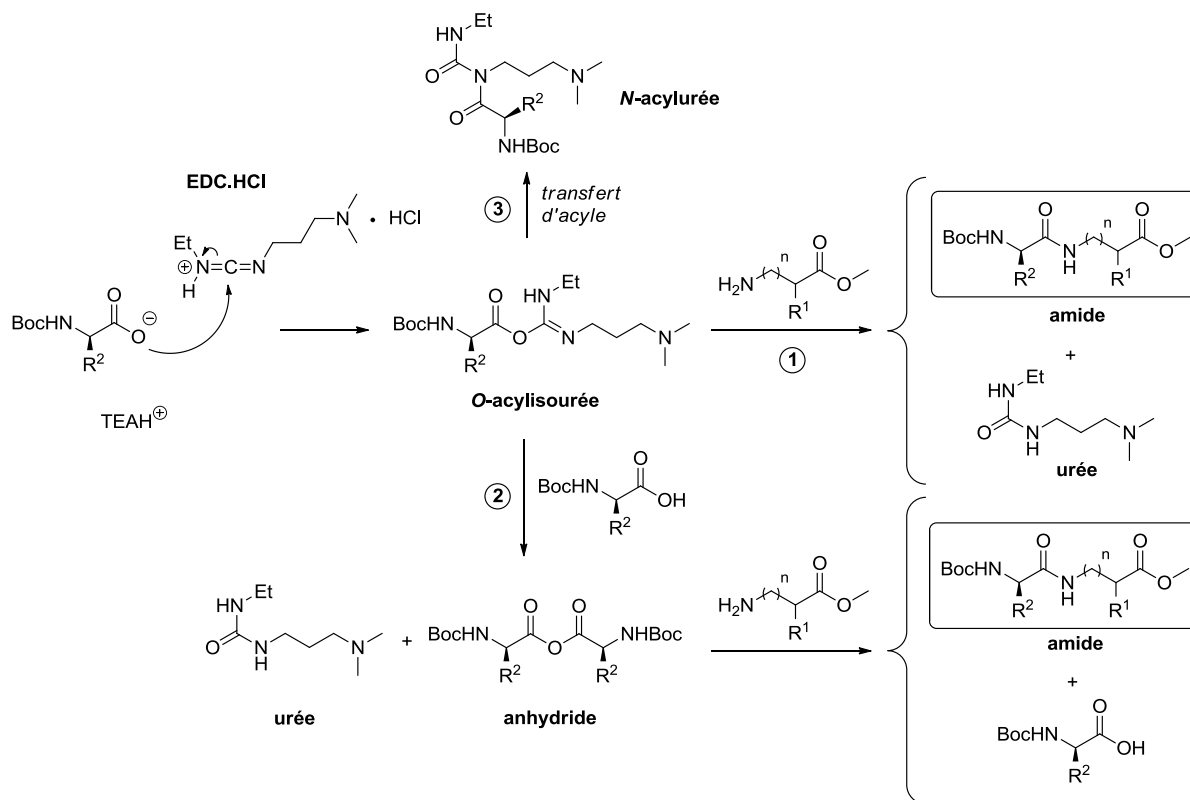


Schéma II.71 : Activation de la fonction acide carboxylique par EDC.

La fonction acide carboxylique de l'acide aminé *N*-protégé est déprotonée en milieu basique (TEA) pour conduire à la formation de l'intermédiaire clé de type *O*-acylisourée par réaction sur la fonction carbodiimide de EDC. Cette acylisourée joue le rôle d'ester activé et peut à son tour réagir selon trois voies principales. Associée à l'amine libre d'un second acide aminé (schéma II.71, voie 1), elle permet de générer une fonction amide et conduit à la formation du dipeptide désiré. Le sous-produit de réaction est alors de type urée. Elle peut également réagir avec un second équivalent d'acide carboxylique pour aboutir à la synthèse d'un nouvel intermédiaire du type anhydride (schéma II.71, voie 2). Cette espèce demeure néanmoins toujours réactive et l'attaque nucléophile de l'amine permet l'obtention du produit désiré. De manière concurrente à ces deux transformations, l'*O*-acylisourée est susceptible de subir un réarrangement intramoléculaire qui consiste au transfert du groupement acyle pour former une *N*-acylurée (schéma II.71, voie 3). Cette dernière n'étant pas réactive, sa formation apparaît comme une réaction parallèle non-désirée et pour la limiter on choisira de travailler avec un solvant de constante diélectrique faible comme le DCM ($\epsilon_R = 8,9$) plutôt que le DMF ($\epsilon_R = 36,7$) par exemple. Le problème de l'épimérisation du centre asymétrique de l'acide aminé chiral est aussi à prendre en compte. L'activation de la fonction acide carboxylique par EDC peut occasionner le passage par un intermédiaire de type oxazolone,¹⁵⁹ conduisant à une acidification de l'hydrogène porté par le carbone α et à un changement de la configuration de ce

¹⁵⁹ F. Albericio, L. A. Carpino, *Methods Enzymol.* **1997**, *289*, 104–126.

carbone (schéma II.72). L'ajout d'HOBt dans le milieu réactionnel a pour but de limiter cette inversion.

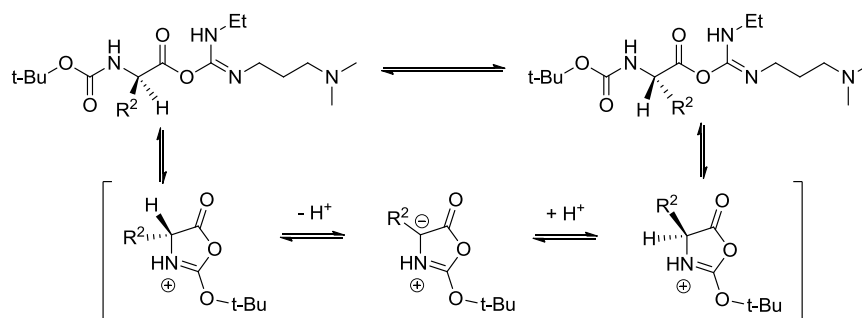


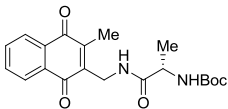
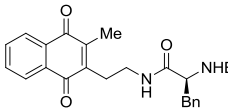
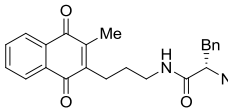
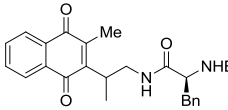
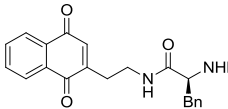
Schéma II.72 : Epimérisation du carbone α de l'ester activé par EDC.

Le couplage peptidique ayant été réalisé dans les conditions réactionnelles décrites, l'étape finale pour obtenir les chaînes dipeptidiques désirées **PEPOH** consiste à déprotéger la fonction acide carboxylique par saponification de l'ester méthylique des composés **PEP** en présence de soude. Après acidification et extraction du milieu réactionnel, les dipeptides sont obtenus sous forme de solides cristallins incolores. Le tableau II.25 regroupe des exemples de molécules synthétisées. Les rendements globaux obtenus sont très satisfaisants et varient entre 65% et 70% après les trois étapes de synthèse. Parmi elles, la réaction d'estérification est particulièrement efficace avec des rendements très souvent quantitatifs. Le choix des conditions de couplage est également validé par ces résultats dans la mesure où les rendements observés sont également très bons (75-85%).

Ent.	AA ₁	Produit d'estérification (désignation, rdt (%))	AA ₂	Produit de couplage (désignation, rdt (%))	Produit de saponification (désignation, rdt (%))	Rdt global (%)
1	Gly-OH	AAMe_a , quantitatif	Boc-(L)-Ala-OH	PEP_{a,d} , 85	PEPOH_{a,d} , 80	68
2	β -Ala-OH	AAMe_b , quantitatif	Boc-(L)-Phe-OH	PEP_{b,e} , 75	PEPOH_{b,e} , 86	65
3	GABA-OH	AAMe_c , 97	Boc-(L)-Phe-OH	PEP_{c,e} , 82	PEPOH_{c,e} , 88	70
4	Me- β -Ala-OH	AAMe_f , commercial	Boc-(L)-Phe-OH	PEP_{f,e} , 75	PEPOH_{f,e} , 89	67

Tableau II.25 : Préparation des chaînes latérales dipeptidiques.

Ainsi préparées, nous souhaitons désormais tester la réactivité de ces chaînes latérales dans les conditions de décarboxylation radicalaire. Leur addition a été envisagée à la fois sur la ménadione et sur la naphtoquinone. Les dipeptides considérés ont été sélectionnés pour évaluer l'efficacité de cette réaction sur des substrats à l'origine de la formation de chaînes latérales pourvues de bras espaceurs de différentes longueurs. Quelques exemples représentatifs des résultats obtenus sont regroupés dans le tableau II.26.

Entrées	Quinone	Dipeptide	Produit obtenu, désignation	Rdt (%)	Rdt global (%) ^[a]
1	M	Boc-(L)-Ala-Gly-OH (PEPOH _{a,d})	 M1_{a,d}	18	12
2	M	Boc-(L)-Phe-β-Ala-OH (PEPOH _{b,e})	 M1_{b,e}	35	23
3	M	Boc-(L)-Phe-GABA-OH (PEPOH _{c,e})	 M1_{c,e}	51	36
4	M	Boc-(L)-Phe-Me-β-Ala-OH (PEPOH _{f,e})	 M1_{f,e}	59	39
5	NQ	Boc-(L)-Phe-β-Ala-OH (PEPOH _{b,e})	 NQ1_{b,e}	37	24

[a] : tient compte du rendement de préparation du dipeptide.

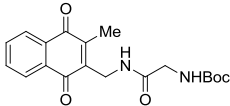
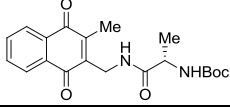
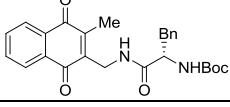
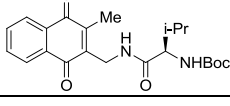
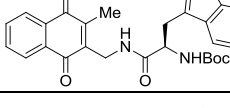
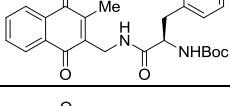
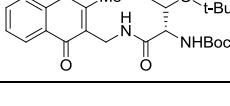
Tableau II.26 : Addition radicalaire de chaînes dipeptidiques sur les quinones.

Ces résultats indiquent que, dans les conditions de décarboxylation radicalaire, des chaînes dipeptidiques s'additionnent sur les quinones de manière similaire aux simples acides aminés. Les rendements observés restent modestes (18-59%) tout en étant du même ordre de grandeur que ceux habituellement constatés. Cette réaction permet l'introduction d'une grande diversité de substrats. On démontre ici qu'il est possible de synthétiser des molécules possédant des bras espaceurs de longueur 1, 2 (tableau II.26, entrées 1 et 2) mais également 3 carbones, là où l'approche linéaire ne le permettait pas. Le composé **M1_{c,e}** est alors obtenu avec un rendement global de 36% (tableau II.26, entrée 3). De la même façon, les naphtoquinones comportant un bras espaceur ramifié sont accessibles (tableau II.26, entrée 4). Cette approche convergente n'est pas toujours en mesure de favoriser les rendements globaux de synthèse. Le composé **M1_{a,d}** est ici obtenu à hauteur de 12% (tableau II.26, entrée 1) alors que la construction linéaire de la chaîne

latérale permettait sa synthèse avec un rendement supérieur égal à 16% (tableau II.24, entrée 1). Cependant, le gain de convergence associé au déplacement de l'étape critique de réaction (décarboxylation radicalaire) en fin de synthèse justifie pleinement l'utilisation de cette nouvelle approche. De plus, l'addition radicalaire de chaînes dipeptidiques est tolérée à la fois sur **M** et **NQ** sans que l'efficacité n'en soit altérée (tableau II.26, entrées 2 et 5). Il est également remarquable de constater que dans le cas de la réaction sur la naphtoquinone, la formation de produit di-alkylé n'est pas observée. La gêne stérique générée par la taille de la chaîne latérale semble ici jouer un rôle défavorable pour l'addition.

Chimiothèque

L'une et l'autre de ces approches ont été développées dans le but de constituer une chimiothèque de composés cibles. Les différentes molécules synthétisées suivant l'approche linéaire (L) et/ou l'approche convergente (C) sont répertoriées dans le tableau suivant.

Entrées	Quinone	AA ₁	AA ₂	Méthode	Produit	Rendement (%)
1	M	Gly	Gly	L		M1_{a,a} 7
2	M	Gly	L-Ala	L		16
				C		12
3	M	Gly	L-Phe	C		M1_{a,e} 17
4	M	Gly	D-Val	L		M1_{a,g} 27
5	M	Gly	D-Trp	L		M1_{a,h} 28
6	M	Gly	D-Tyr(Bn)	L		M1_{a,i} 15
7	M	Gly	L-Thr(tBu)	L		M1_{a,j} 36

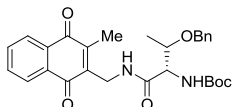
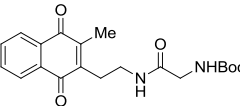
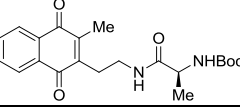
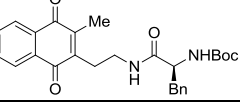
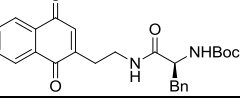
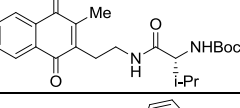
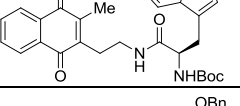
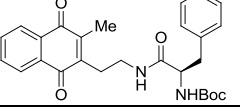
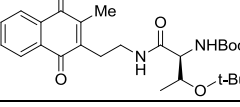
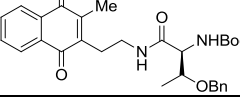
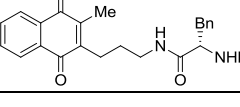
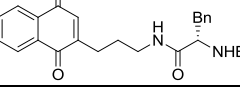
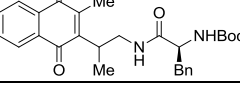
8	M	Gly	L-Thr(Bn)	L		M1_{a,k}	10
9	M	β -Ala	Gly	L		M1_{b,a}	41
10	M	β -Ala	L-Ala	L		M1_{b,d}	31
11	M	β -Ala	L-Phe	C		M1_{b,e}	23
12	NQ	β -Ala	L-Phe	C		NQ1_{b,e}	24
13	M	β -Ala	D-Val	L		M1_{b,g}	23
14	M	β -Ala	D-Trp	L		M1_{b,h}	41
15	M	β -Ala	D-Tyr(Bn)	L		M1_{b,i}	32
16	M	β -Ala	L-Thr(tBu)	L		M1_{b,j}	34
17	M	β -Ala	L-Thr(Bn)	L		M1_{b,k}	26
18	M	GABA	L-Phe	C		M1_{c,e}	31
19	NQ	GABA	L-Phe	C		NQ1_{c,e}	27
20	M	Me- β -Ala	L-Phe	C		M1_{f,e}	39

Tableau II.27 : Chimiothèque de naphthoquinones cibles A.

2.5.3. Synthèse des iminoquinones tricycliques B

Stratégies de synthèse

La synthèse d'iminoquinones tricycliques de la série B nécessite la construction d'un hétérocycle supplémentaire sur le motif naphtoquinonique auquel on souhaite également, tel qu'évoqué précédemment, ajouter une chaîne latérale aminoalkyle. Cette question peut être alors abordée selon deux approches distinctes. D'une part, il semble possible de procéder par addition directe de la chaîne latérale sur le noyau tricyclique via une réaction de décarboxylation radicalaire. Cette méthode qui présente l'avantage de traiter indépendamment construction de cycle et addition de la chaîne soulève cependant la question de la réactivité de l'iminoquinone dans de telles conditions réactionnelles. D'autre part, les deux aspects de la fonctionnalisation de nos molécules cibles peuvent être envisagés de manière simultanée en effectuant, dans un premier temps, les substitutions des deux positions réactives de la naphtoquinone. Il est alors nécessaire d'introduire deux chaînes latérales portant des groupements protecteurs orthogonaux. Leur déprotection sélective permettra l'utilisation de l'une des deux chaînes à des fins de cyclisation, l'autre pouvant être sujette à une fonctionnalisation plus avancée par couplage peptidique d'un acide aminé chiral. Ces deux stratégies sont illustrées par le schéma II.73.

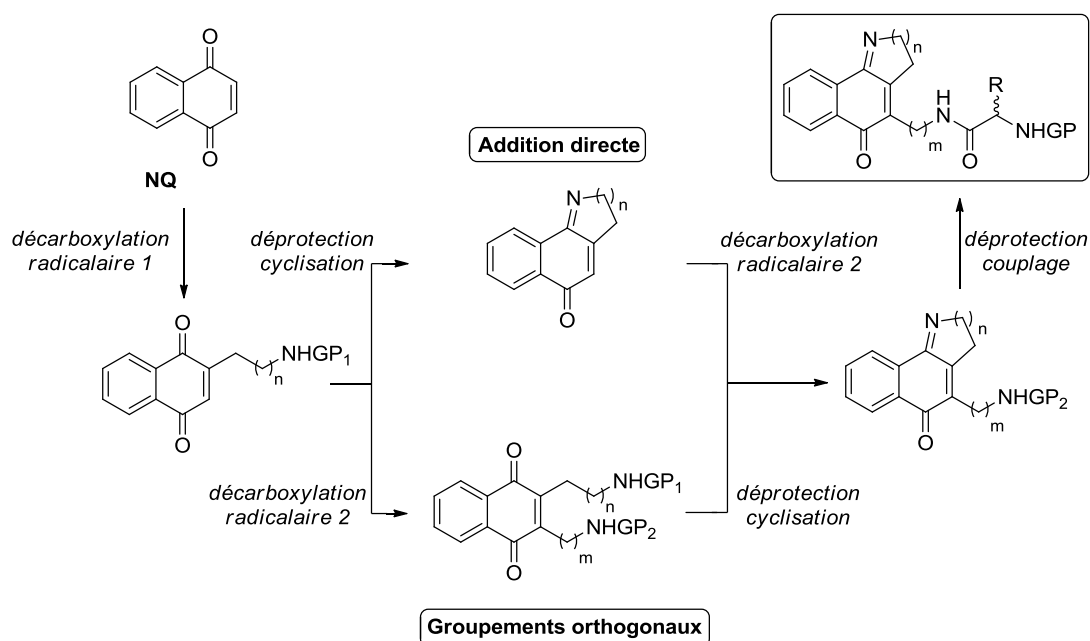


Schéma II.73 : Stratégies de synthèse des iminoquinones tricycliques fonctionnalisées de la série B.

Méthode d'addition directe

Nous avons tout d'abord envisagé la synthèse des iminonaphtoquinones par addition directe. Pour vérifier l'efficacité de cette approche, nous nous sommes proposés de réaliser la synthèse de dihydrobenzoindolones selon le schéma II.74.

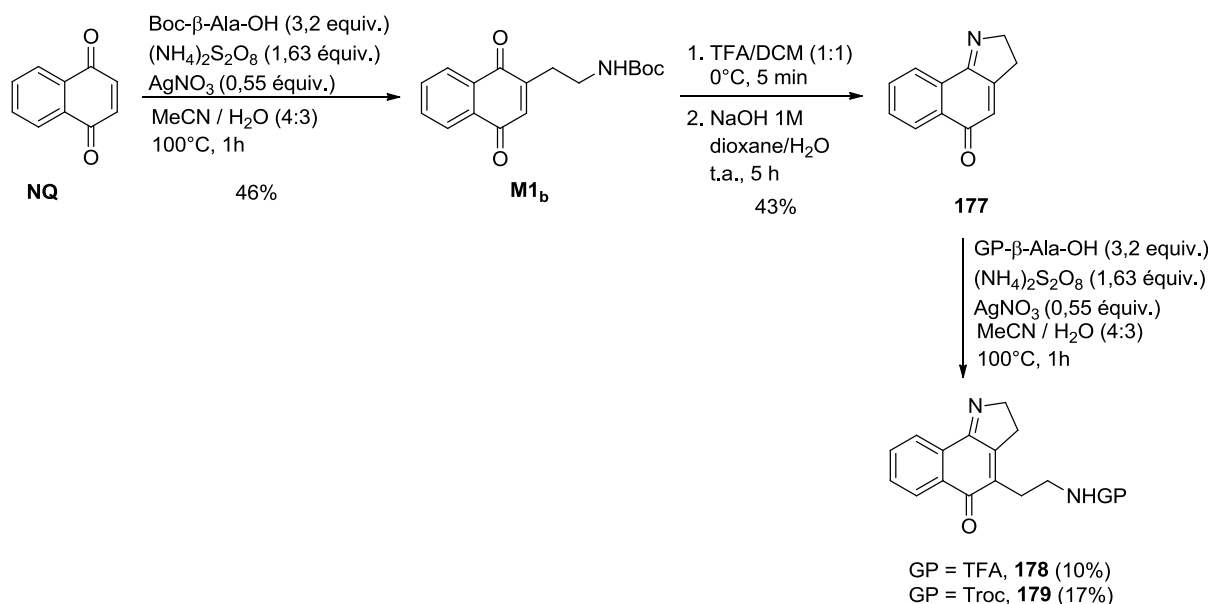
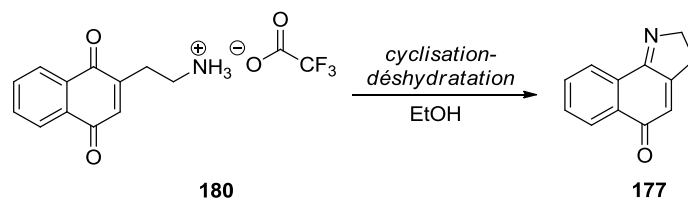


Schéma II.74 : Synthèse directe de dihydrobenzoindolones.

La première étape de synthèse consiste donc à réaliser l'addition radicalaire décarboxylante d'un acide aminé linéaire protégé, ici la Boc-β-alanine. La déprotection de la fonction amine terminale, assurée par débocylation en présence de TFA, est ensuite effectuée de manière quantitative. L'étape clé de cette synthèse est la construction du cycle dihydropyrrole par une séquence de cyclisation-déshydratation intramoléculaire. Les conditions réactionnelles utilisées pour réaliser cette étape ont fait l'objet d'une mise au point scrupuleuse.

Des recherches bibliographiques ont révélé que ce type de réaction sur les quinones avait déjà été décrit dans la littérature. Dans le but de synthétiser des alcaloïdes d'origine marine possédant une activité anti-tumorale, Rives et coll.¹⁶⁰ sont parvenus à former des pyrroloiminoquinones par cyclisation de la fonction amine terminale à reflux de l'éthanol en présence de tamis moléculaire 4 Å, utilisé comme agent déshydratant. C'est ce mode opératoire qui a été retenu comme référence pour une première phase d'optimisation de la réaction. L'influence de la température et du temps de réaction a été tout d'abord étudiée (tableau II.28, entrées 1-3).

¹⁶⁰ A. Rives, B. Le Calve, T. Delaine, L. Legentil, R. Kiss, E. Delfourne, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 343–351.



Entrée	Solvant	Base	Agent déshydratant	Température (°C)	Temps réaction (min)	Rendement (%)
1	EtOH	TEA	Tamis 4 Å	78	240	20
2	EtOH	TEA	Tamis 4 Å	25	240	45
3	EtOH	TEA	Tamis 4 Å	25	15	40
4	MeCN	TEA	MgSO ₄	25	240	-
5	MeCN	Na ₂ CO ₃	MgSO ₄	25	240	-
6	dioxane/H ₂ O	NaOH	-	0 à 25	240	89
7 ^[a]	dioxane/H ₂ O	NaOH	-	0 à 25	240	-

[a] purification sur colonne d'alumine

Tableau II.28 : Optimisation de la réaction de cyclisation.

L'entrée 1 du tableau II.28 correspond à l'application du mode opératoire de la littérature à notre substrat. Il est à noter que, partant de l'amine libre, les auteurs n'utilisent pas de base pour effectuer la réaction. Dans notre cas, un équivalent de base est systématiquement ajouté pour générer cette amine à partir de son sel de trifluoroacétate. Dans ces conditions initiales et après filtration du trifluoroacétate de triéthylamine, évaporation du solvant et purification par chromatographie sur colonne de silice, le produit cyclisé désiré n'est obtenu qu'avec un rendement de 20%. Ce résultat nous est apparu comme inférieur à ce que nous étions en mesure d'attendre pour une telle transformation chimique. Pour cette raison nous avons souhaité optimiser ces conditions en diminuant tout d'abord la température de réaction. A température ambiante, le produit de cyclisation est également obtenu et son rendement est alors nettement amélioré (45%, tableau II.28, entrée 2). Un suivi RMN de la réaction nous a aussi prouvé que la formation de l'iminoquinone avait lieu de façon relativement rapide. En réduisant le temps de réaction à 15 minutes il nous a en effet été possible d'isoler le produit désiré à hauteur de 40% (tableau II.28, entrée 3). Cependant, compte tenu de sa bonne stabilité dans les conditions réactionnelles, nous avons préféré conserver le temps de réaction défini initialement afin de s'assurer d'une conversion totale. L'influence d'autres solvants et bases a aussi été étudiée. En présence de sulfate de magnésium, l'utilisation d'un solvant aprotique comme l'acétonitrile entraîne la formation de diverses impuretés (tableau II.28, entrée 4). Il en est de même si la triéthylamine est remplacée par une base minérale comme le carbonate de

sodium (tableau II.28, entrée 5). En revanche si la réaction est conduite dans un mélange dioxane/eau, l'utilisation d'une base forte telle que la soude permet de favoriser largement la transformation et prévient l'hydrolyse de l'imine pour fournir un rendement très élevé (89%, tableau II.28, entrée 6). Cette réaction concurrente est susceptible d'avoir lieu durant la purification, au contact de l'acidité de la silice. Pour cela nous avons envisagé de purifier ce composé sur une colonne d'alumine (tableau II.28, entrée 7) mais les résultats obtenus n'ont pas été probants. L'iminoquinone n'a pas pu être isolée et seuls des produits de dégradation ont été observés en sortie de colonne, sans pouvoir être caractérisés.

L'étape de cyclisation a été finalement réalisée dans des conditions permettant l'obtention d'un rendement très satisfaisant. L'addition par décarboxylation radicalaire de la chaîne latérale sur l'iminoaphtoquinone **177** a pu être ensuite envisagée. Deux exemples ont été développés, ceux concernant les acides aminés TFA- β -Alanine et Troc- β -Alanine. Bien que parmi les plus réactifs lors de la réaction sur la ménadione (produits **M3_b** et **M4_b** obtenus avec des rendements de 51% et 42% respectivement), ces substrats le sont beaucoup moins sur le motif tricyclique, les produits d'addition **178** et **179** n'étant formés qu'à hauteur de 10% et 17% respectivement. Ces résultats décevants nous ont alors amenés à revoir notre stratégie de synthèse et privilégier la substitution du noyau aphtoquinonique par deux chaînes dissymétriques.

Utilisation de groupements protecteurs orthogonaux

Une alternative à la préparation des iminoaphtoquinones cibles consiste en effet à débiter leur synthèse par une succession de deux additions radicalaires décarboxylantes. L'une des deux chaînes introduite servira à construire l'hétérocycle, l'autre jouera le rôle de chaîne latérale aminée fonctionnalisable. Cependant, pour pouvoir discriminer le rôle de chacune de ces chaînes, il est nécessaire d'attribuer à la fonction amine un groupement protecteur pouvant être déprotégé sélectivement, ces groupements sont alors qualifiés d'orthogonaux. Le Boc sera choisi en priorité compte tenu de la facilité de sa déprotection plusieurs fois évoquée dans ce manuscrit. En effet le clivage d'un tel carbamate est réalisé par un traitement acide, classiquement avec de l'HCl 3 M ou du TFA, à température ambiante et parfois en quelques minutes.¹⁶¹ Les trois autres groupements protecteurs utilisés lors de l'étude méthodologique de la réaction de décarboxylation, à savoir Ac, TFA et Troc, présentent la particularité d'être orthogonaux à Boc. Cependant, s'il est aussi nécessaire de se placer en milieu acide (HCl 1,2 M) pour déprotéger une fonction amine acétylée, la rupture de la liaison amide ne s'effectuera qu'à reflux après plusieurs heures de chauffage.¹⁶² Ces conditions

¹⁶¹ a) G. L. Stahl, R. Walter, C. W. Smith, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2285–2286; b) B. F. Lundt, N. L. Johansen, A. Volund, J. Markussen, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1978**, *12*, 258–268.

¹⁶² G. A. Dilbeck, L. Field, A. A. Gallo, R. J. Gargiulo, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4593–4596.

réactionnelles dures, susceptibles de menacer la stabilité de nos substrats en favorisant en particulier l'hydrolyse de la fonction imine des molécules tricycliques, ne nous ont pas encouragés à retenir ce groupement. En revanche, le clivage de la fonction amide lorsque l'atome d'azote est substitué par un groupement de type trifluoroacétyl se déroule dans des conditions plus douces. Cette déprotection est le plus couramment réalisée en présence d'une base minérale faible, K_2CO_3 ou Na_2CO_3 , dans un mélange MeOH/H₂O à température ambiante.¹⁶³ Les amines bocylées étant stables dans ces conditions réactionnelles, le groupement TFA apparaît comme un groupement orthogonal intéressant. Il en est de même pour Troc qui peut être déprotégé en milieu acide et réducteur, plus précisément par utilisation de zinc dans un mélange THF/H₂O.^{163a,164} Le pH est généralement maintenu entre 4 et 7 ce qui assure l'orthogonalité avec Boc. En effet, si le milieu devenait plus acide, le groupement *t*-butyle carbamate serait également clivé.¹⁶⁵

En tenant compte de ces considérations, quelques exemples d'iminoquinones ont été obtenus en suivant la voie de synthèse présentée ci-dessous (schéma II.75).

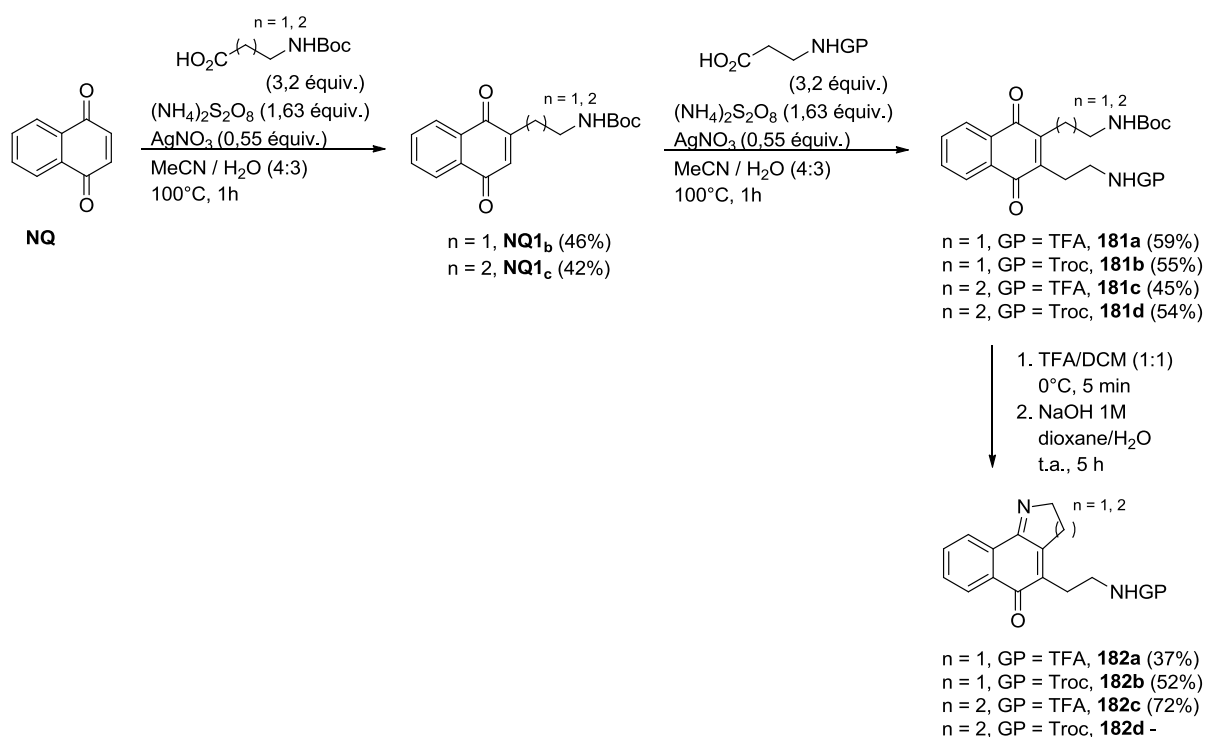


Schéma II.75 : Synthèse orthogonale d'iminoquinones.

¹⁶³ a) R. J. Bergeron, J. J. McManis, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3108–3111; b) J. Quick, C. Meltz, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 573–578; c) M. A. Schwartz, B. F. Rose, B. Vishnuvajjala, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 612–613.

¹⁶⁴ G. Just, K. Grozinger, *Synthesis* **1976**, 457–458.

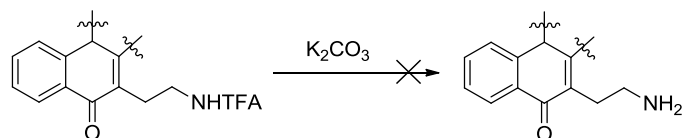
¹⁶⁵ T. W. Green, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, **1999**, 737.

Après une première addition radicalaire d'une chaîne aminoalkyle *N*-Boc protégée fournissant les composés **NQ1_b** et **NQ1_c**, l'originalité de cette approche réside donc dans le fait de procéder à l'ajout subséquent d'une seconde chaîne latérale portant un groupement protecteur orthogonal par le même type de transformation chimique. Les dérivés *N*-TFA et *N*-Troc de la β -alanine ont ainsi été introduits sur des naphthoquinones porteuses de chaînes bocylées de longueur deux et trois carbones pour conduire à la formation des quinones di-alkylées correspondantes **181a-d**. De façon intéressante, les rendements obtenus (45-59%) sont légèrement supérieurs à ceux constatés lors de l'introduction des mêmes acides aminés sur **M** (51% et 42% respectivement pour TFA- β -Ala-OH et Troc- β -Ala-OH). Un traitement avec l'acide trifluoroacétique permet de déprotéger sélectivement la chaîne bocylée. Le sel de trifluoroacétate ainsi obtenu est ensuite placé dans les conditions optimales de cyclisation établies précédemment. Les résultats se révèlent être contrastés.

Si les dihydrobenzoindolones **182a** et **182b** sont formées, leurs rendements de synthèse apparaissent comme faibles (respectivement 37% et 52%) par rapport à ceux concernant la cyclisation de la quinone monosubstituée (89%). Par ailleurs, si la formation d'un cycle à 6 chaînons est plutôt favorisée lorsque la seconde chaîne latérale porte un groupement TFA (**182c**, 72%), elle est impossible lorsque c'est un groupement Troc qui est impliqué. Bien que cette cyclisation ait été envisagée en présence de soude et de TEA/tamis moléculaire 4 Å, dans les deux cas de figure le produit désiré a été observé majoritairement dans le brut réactionnel mais en mélange avec de nombreuses impuretés qui nous empêchent de l'isoler. L'intérêt de cette méthode n'est cependant pas remis en cause. Dans le cas de la synthèse des molécules comportant un cycle dihydropyrrole, les rendements globaux obtenus ici (respectivement 10% et 13% pour les dérivés TFA et Troc) sont nettement supérieurs à ceux constatés via l'approche directe (respectivement 4% et 7%).

Nous avons ensuite cherché à coupler un acide aminé chiral sur la chaîne latérale des composés tricycliques. Pour cela il a tout d'abord fallu envisager la déprotection des fonctions TFA et Troc portées par l'amine terminale. Cette question nous a valu plusieurs déconvenues car, conduites sur les composés **182a-c**, ces réactions effectuées dans les conditions standards décrites par la littérature¹⁶⁶ ne nous ont pas permis d'aboutir aux amines désirées. Un traitement en milieu basique pour cliver les groupements TFA conduit en effet à la formation de milieux réactionnels non purifiables (tableau II.29, entrées 1 et 2). Pour tenter de contourner ce problème, des conditions réactionnelles plus douces ont été appliquées à des substrats simplifiés (tableau II.29, entrées 3-8).

¹⁶⁶ T. W. Green, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, **1999**, 557.

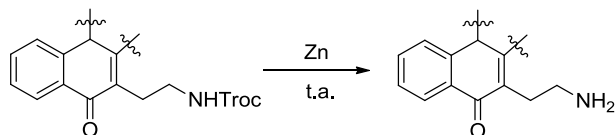


Entrée	Substrat	Solvant	Température	Temps réaction (h)
1	182a	MeOH/H ₂ O	reflux	2
2	182c	MeOH/H ₂ O	reflux	2
3	M3_a	MeOH/H ₂ O	t.a.	2
4	M3_b	MeOH/H ₂ O	t.a.	2
5	M3_c	MeOH/H ₂ O	t.a.	2
6	M3_a	MeCN	t.a.	2
7	M3_b	MeCN	t.a.	2
8	M3_c	MeCN	t.a.	2
9	181a	MeOH/H ₂ O	t.a.	2
10	181c	MeOH/H ₂ O	t.a.	2

Tableau II.29 : Conditions de déprotection de la fonction TFA envisagées.

L'ensemble des conditions opératoires testées se sont soldées par un échec. Observant des résultats négatifs à la fois concernant les substrats tricycliques et les dérivés de ménadione **M3_x**, on peut cependant penser que cette réactivité incontrôlée n'est pas imputable à la présence de l'hétérocycle. La longueur de la chaîne latérale n'a pas non plus d'influence. Des réactions parasites de cyclisation intramoléculaire étant envisageables, la déprotection d'une chaîne glycine, hypothétique précurseur d'un improbable hétérocycle contraint à 4 chaînons, devait les limiter. Dans ce cas de figure, le milieu réactionnel possède pourtant le même profil d'impuretés que celui observé lors des réactions similaires avec des substrats portant des chaînes latérales plus longues (tableau II.29, entrées 3/6, 4/7, 5/8). Enfin, ni la diminution de la température de réaction (t.a.) ni l'utilisation d'un solvant aprotique (MeCN) ne permettront d'observer les produits déprotégés. Un ultime essai de déprotection a alors été mené sur les naphthoquinones di-substituées **181a** et **181c** (tableau II.29, entrées 9 et 10), afin d'utiliser la chaîne *N*-TFA pour former le troisième cycle, malheureusement sans plus de succès.

La déprotection de la fonction Troc a également connu son lot d'infortunes. Classiquement réalisée en présence de zinc et en milieu légèrement acide¹⁶⁷, cette réaction, malgré les différents cas considérés, n'a pas permis d'accéder aux produits désirés en quantités suffisamment significatives.



Entrée	Substrat	Acide	Solvant	Temps réaction (h)	Rendement (%)
1	182b	Tampon acétate pH = 4,2	THF	0,5	-
2	182b	Tampon phosphate pH = 5,6	THF	18	-
3	M4_a	AcOH	-	18	-
4	M4_b	AcOH	-	18	25 [a]
5	M4_c	AcOH	-	18	-
6	182b	AcOH	-	18	-
7	181b	AcOH	-	18	traces

[a] produit cyclisé

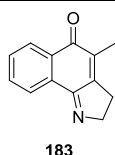


Tableau II.30 : Réactions de déprotection de la fonction Troc envisagées.

L'utilisation de zinc et d'un tampon acétate à pH = 4,2 dans le THF pendant 30 min n'a pas suffi à déprotéger la fonction amine, seul le produit de départ ayant été retrouvé après réaction (tableau II.30, entrée 1). Un tampon phosphate, de pH très légèrement supérieur, appliqué pendant un temps plus important (18 h, tableau II.30, entrée 2), semble en mesure de cliver le groupement Troc bien que la formation d'un mélange complexe de différents composés ait été observée. Par la suite et à la manière de la démarche employée avec la fonction TFA, nous avons envisagé la déprotection de dérivés de ménadione, utilisés comme modèles simplifiés (tableau II.30, entrées 3-5). L'acide acétique a été retenu pour jouer les rôles concomitants d'acide et de solvant. Dans le cas de composés portant des chaînes à 1 et 3 carbones, respectivement **M4_a** et **M4_c**, aucun des produits

¹⁶⁷ T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition*, Wiley-Interscience, New York, 1999, 510–511.

obtenus n'a pu être caractérisé mis à part le produit de départ n'ayant pas réagi. En revanche, la déprotection du dérivé à chaîne β -alanine **M4_b**, conduit à la formation de l'iminoquinone correspondante par cyclisation intramoléculaire de la chaîne latérale déprotégée (tableau II.30, entrée 4). Encouragés par ce résultat, nous avons ensuite appliqué ces conditions opératoires au composé **182b** (tableau II.30, entrée 6) mais malheureusement le milieu réactionnel n'a pas pu être purifié. Les conditions réactionnelles Zn/AcOH apparaissent cependant intéressantes pour générer des iminoquinones. C'est pourquoi elles ont été enfin soumises au composé di-protégé **181b** dans le but d'utiliser la chaîne trocylée à des fins de cyclisation (tableau II.30, entrée 7). Cette idée s'est révélée en partie judicieuse, le produit attendu ayant été effectivement observé. Sa formation s'est néanmoins limitée à des proportions trop faibles pour rendre cette approche exploitable d'un point de vue synthétique. Au sujet de la réactivité des quinones en présence de zinc, la littérature envisage de possibles réactions de réduction expliquant ainsi les divers problèmes rencontrés ici. Si elles sont habituellement décrites dans des conditions particulières favorables telles que l'utilisation d'ultrasons¹⁶⁸ ou d'une température élevée¹⁶⁹, ces réactions semblent, dans notre cas, intervenir spontanément à température ambiante et multiplier les sources de dégradation.

Face à ces désagréments nous nous devons alors de revoir notre approche de la synthèse des iminonaphtoquinones cibles en considérant d'un nouvel œil la voie de synthèse directe et si besoin envisager une nouvelle stratégie.

Nouvelles perspectives

Les faibles rendements obtenus nous avaient conduits à nous désintéresser de la méthode d'addition directe de chaînes latérales sur la dihydrobenzoindolone **177**. Les problèmes de déprotection rencontrés par la suite dans un autre contexte confirment aussi que l'introduction de chaînes *N*-TFA et *N*-Troc protégées ne permettent pas d'accéder aux structures désirées. Cependant, l'introduction d'une chaîne bocylée sur ce composé tricyclique semble être un moyen efficace de contourner simultanément ces deux difficultés. Le groupement Boc présente en effet le double avantage d'être, d'une part, déprotégeable dans des conditions compatibles avec nos substrats et d'autre part, de fournir de bons rendements lors de l'addition de chaînes linéaires sur les naphtoquinones substituées (§ II.2.4.2., tableau II.11, entrées 1-3). La synthèse des iminonaphtoquinones cibles, envisagée dans ce sens, est décrite par le schéma II.76.

¹⁶⁸ A. P. Marchand, G. M. Reddy, *Synthesis* **1991**, 198–200.

¹⁶⁹ D. S. Tarbell, D. K. Fukushima, H. Dam, *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 1643–1644.

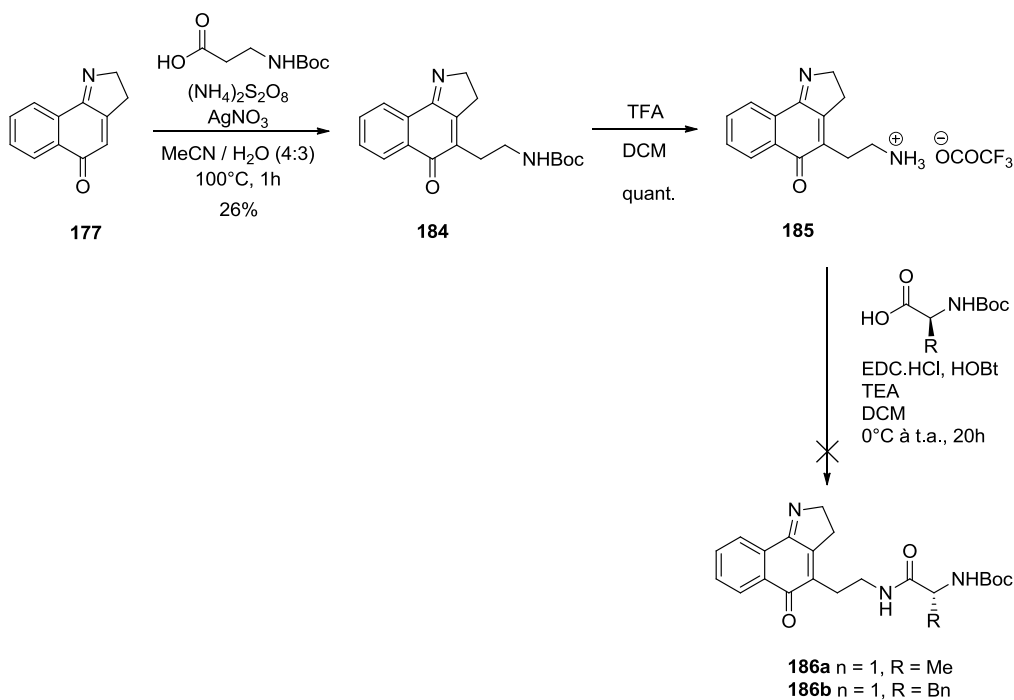


Schéma II.76 : Alternative envisagée pour la synthèse directe d'imino-naphtoquinones.

L'introduction de la chaîne latérale bocylée portant deux groupements méthylènes sur le motif tricyclique est réalisée avec un rendement amélioré (26%) par rapport aux précédents exemples faisant intervenir ses analogues *N*-TFA et *N*-Troc protégées (schéma II.76, 10% et 17% respectivement). Sa déprotection au TFA est alors effectuée de manière quantitative pour fournir le trifluoroacétate correspondant **185**. En revanche, l'étape finale n'a pas rencontré le succès escompté. Le couplage des acides aminés L-Ala-OH et L-Phe-OH n'a pas pu être accompli dans des conditions standards et les produits finaux **186a** et **186b** n'ont pas été obtenus. Des variations dans la longueur du bras espaceur ou dans la nature de l'acide aminé terminal auraient alors peut être été en mesure de résoudre une partie des problèmes soulignés ici. Cependant notre souhait de mettre au point une méthode générale de synthèse nous a plutôt conduits à envisager l'introduction directe d'un dipeptide, par analogie avec les démarches entreprises pour la substitution de **M** et **NQ**.

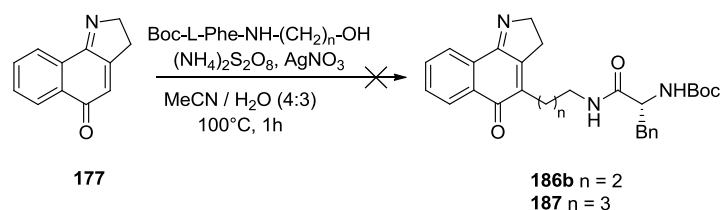


Schéma II.77 : Introduction convergente de dipeptide sur les imino-naphtoquinones.

Le schéma II.77 décrit les expériences menées concernant l'introduction convergente de chaînes latérales fonctionnalisées sur les iminonaphtoquinones. Si cette démarche avait été fructueuse sur des substrats plus simples ce n'est malheureusement pas le cas ici, les essais de substitution de la dihydrobenzoindolone **177** par **PEPOH_{b,e}** et **PEPOH_{c,e}** n'ayant pas permis d'observer les produits attendus. Si la variation de la nature de l'acide aminé terminal n'avait pas modifié le cours de la réaction dans le cadre de l'approche alternative linéaire (schéma II.76), celle de la longueur du bras espaceur n'a pas plus d'influence ici. Les différentes tentatives pour trouver une alternative à l'approche directe de synthèse n'ont finalement pas été couronnées de succès. Sur la base des constats précédents, il semble néanmoins encore possible de reconsidérer l'approche faisant intervenir la substitution des deux positions de la quinone avant cyclisation.

La déprotection sélective de groupements orthogonaux n'ayant pu être accomplie, nous nous orientons alors vers une stratégie plus symétrique (schéma II.78). Le groupement protecteur Boc, facilement clivable, est choisi pour protéger l'une et l'autre des chaînes latérales introduites. Par application des conditions réactionnelles adéquates les deux fonctions amines seront donc restituées. La réaction de cyclisation intramoléculaire ne pourra intervenir que si la formation du cycle correspondant est favorable. Par opposition à la chaîne dipeptidique, dans le cas des substrats considérés, la chaîne cyclisante sera donc celle ne portant que 2 ou 3 groupements méthylènes.

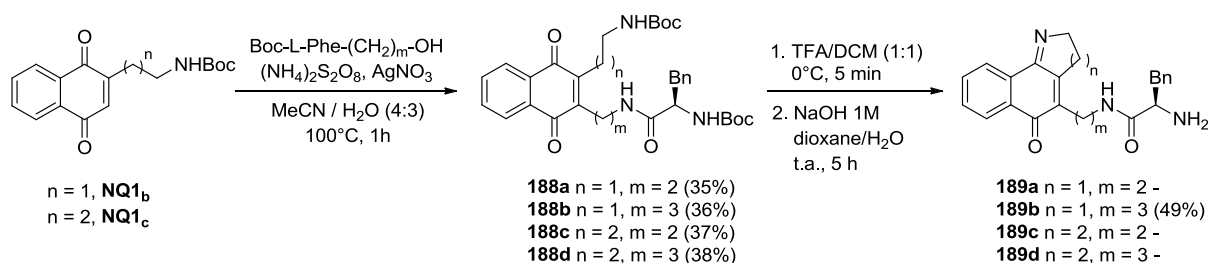


Schéma II.78 : Approche symétrique pour la synthèse d'imino-naphtoquinones.

Alors qu'elle était impossible sur les motifs tricycliques (schéma II.77), l'introduction d'une chaîne dipeptidique est réalisée sur les composés **NQ1_b** et **NQ1_c**, naphtoquinones substituées par une première chaîne aminoalkyle protégée. A l'image des résultats obtenus pour la même transformation sur **M** et **NQ** (tableau II.26), les rendements obtenus (35-38%) sont de l'ordre de grandeur de ceux observés lors de l'addition d'acides aminés simples. La déprotection des composés **188a-d** conduit quantitativement à la formation des sels de trifluoroacétate correspondants. Ces derniers sont alors engagés dans les conditions optimales de cyclisation. Si le dérivé comportant un cycle dihydropyrrole et un bras espaceur à deux carbones **189b** est obtenu avec un rendement de 49% sans nécessiter d'étape de purification, le brut réactionnel de la cyclisation des autres dérivés laisse apparaître

quelques sous-produits de réaction. Leur purification par précipitation du chlorhydrate correspondant s'avérant difficile compte tenu des quantités engagées, ils ont été purifiés sur colonne de silice. Malgré toute l'attention portée à la purification de composés polaires, les iminonaphtoquinones **189a**, **189c** et **189d** ont été dégradées et n'ont pu être isolées. Faute de temps, la synthèse de plus grandes quantités de produits et l'optimisation des conditions de purification n'ont pu être réalisées.

2.5.4. Conclusion

La réaction de décarboxylation radicalaire de Kochi-Anderson trouve de nombreuses applications directes dans le cadre de la synthèse de composés d'intérêt biologique. Les molécules cibles, désignées modélisation moléculaire comme potentiels inhibiteurs d'IAP, ont pu être synthétisées selon différentes approches. Les méthodes d'introduction directe ou convergente de chaînes dipeptidiques sur des squelettes quinoniques se sont révélées être des outils efficaces comme en témoigne la construction de la chimiothèque associée. Pour mettre à jour de nouvelles perspectives via la formation de composés plus complexes, ce type de stratégie a été étendu à la synthèse d'iminoaphtoquinones fonctionnalisées. L'introduction directe de chaînes dipeptidiques s'est alors révélé impossible et nous a contraints à chercher le moyen de contourner ces difficultés. Si l'approche symétrique mise au point permet parfois d'obtenir les composés désirés, une méthode de purification fiable reste à déterminer. Pour s'affranchir de ces contraintes supplémentaires, l'utilisation de groupements protecteurs orthogonaux semble pouvoir encore apporter des solutions. Pour être efficace elle demande néanmoins un travail d'exploration exhaustif dans le choix des groupements adéquats qui dépasse le cadre des études menées ici.

Chapitre III : Introduction de cycles aromatiques

1. Etat de l'Art

1.1. Les réactions d'arylation radicalaire

1.1.1. Introduction

Suite à ses travaux publiés en 1866, concernant la formation d'iodobenzène à partir de sels de phényldiazonium et de diiode, Peter Griess¹⁷⁰ est considéré comme l'un des pionniers dans le domaine de la chimie radicalaire aromatique. Ses découvertes sont en effet antérieures de près de trente-quatre ans à la naissance officielle de la chimie radicalaire elle-même et à la mise en évidence du radical triphénylméthyle par Gomberg, déjà évoquée précédemment (§ II.1.1.1.). Il constata que le remplacement du groupement diazonium (N_2^+) par un brome ou un chlore était plus difficile que par un iode et nécessitait des conditions réactionnelles plus dures, assorties de la formation majoritaire de phénols en milieu aqueux.¹ L'obtention des produits désirés ne s'avérait compétitive que lorsque les sels d'halogénures étaient présents dans de très larges excès.¹⁷¹ Pour pallier ce désagrément, Traugott Sandmeyer¹⁷² découvrit, en 1884, que l'utilisation de chlorure ou de bromure de cuivre(I) favorisait la réaction de chloro- ou bromo-dédiazotation la rendant plus intéressante d'un point de vue synthétique. Ces réactions d'halodédiazotation, ou réactions de Sandmeyer, ont été par la suite réalisées en présence d'autres catalyseurs, principalement les sels de cuivre(II).¹⁷³ Ces observations ont été à l'origine de nombreuses interrogations concernant le mécanisme exact de cette transformation. Si seul le passage par un intermédiaire réactionnel comportant une liaison covalente cuivre-azote a tout d'abord été décrit,¹⁷⁴ ce n'est qu'à partir de 1934 que Grieve et Hey¹⁷⁵ ont clairement évoqué la formation de radicaux aryles au cours de la réaction de dédiazotation. Un premier pas majeur a été réalisé dans la compréhension de ce mécanisme lorsque Waters¹⁷⁶ déterminait que les ions cuivre(I) jouaient le rôle d'agents réducteurs en permettant le transfert mono-électronique vers le diazonium pour former le radical aryle (schéma III.1, équation 1). Près de

¹⁷⁰ P. Griess, *Liebigs Ann.* **1866**, *137*, 39–91.

¹⁷¹ P. Griess, *Chem. Ber.* **1885**, *18*, 961–965.

¹⁷² a) T. Sandmeyer, *Chem. Ber.* **1884**, *17*, 1633–1635; b) T. Sandmeyer, *Chem. Ber.* **1884**, *17*, 2650–2653.

¹⁷³ J. S. P. Blumberger, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1930**, *49*, 267–275.

¹⁷⁴ a) E. Lellmann, A. Remy, *Chem. Ber.* **1886**, *19*, 810–811; b) A. Hantzsch, *Chem. Ber.* **1895**, *28*, 1734–1753.

¹⁷⁵ W. S. M. Grieve, D. H. Hey, *J. Chem. Soc.* **1934**, 1797–1806.

¹⁷⁶ W. A. Waters, *J. Chem. Soc.* **1942**, 266–270.

quinze ans plus tard, Kochi¹⁷⁷ compléta la description du mécanisme de la réaction de Sandmeyer en établissant qu'à l'état d'oxydation II, les ions cuivriques étaient à la base d'un transfert de ligand vers le radical aryle pour former l'halogénure d'aryle (schéma III.1, équation 2). Le double rôle du cuivre, ainsi mis en avant, est désormais majoritairement accepté.¹⁷⁸ Néanmoins, des visions contradictoires¹⁷⁹ s'affrontent toujours, montrant que la description d'un mécanisme général pour de telles réactions chimiques est particulièrement complexe.

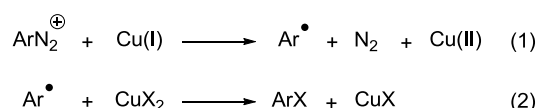


Schéma III.1 : Contributions de Waters et Kochi à la description du mécanisme de la réaction de Sandmeyer.

Au-delà de la seule halodéiazotation de Sandmeyer, trois autres réactions majeures constituent les fondements de la chimie radicalaire aromatique. En 1896, c'est tout d'abord Pschorr¹⁸⁰ qui posa les bases de la réaction intramoléculaire d'arylation de composés aromatiques à partir de sels de diazonium, connue désormais sous le nom de *cyclisation de Pschorr*. Cette méthodologie a été développée avec et sans catalyse cuprique. En 1924, ce sont Gomberg et Bachmann¹⁸¹ qui donnèrent conjointement leurs noms à une variante intermoléculaire de la réaction de Pschorr permettant de synthétiser des biaryles dissymétriques en milieu biphasique arène/solution aqueuse basique. Enfin, Meerwein¹⁸² décrit en 1939 l'arylation d'oléfines appauvries en électrons à partir de sels de diazonium et en présence de chlorure de cuivre(II), réaction fortement apparentée à la réaction de Sandmeyer.

Les réactions d'arylation radicalaire par dédiazotation de sels de diazonium apparaissent donc comme des transformations classiques en chimie organique. Si certaines sont à l'origine de la création de liaisons C(sp²) – halogène (Sandmeyer), d'autres permettent la formation de liaisons C(sp²) – C(sp²) de façon intra- ou intermoléculaire (Pschorr, Gomberg-Bachmann et Meerwein) et vont retenir particulièrement notre attention. Une brève présentation de chacune d'elles, au travers d'exemples d'applications sélectionnés, précèdera une description des différentes méthodes de

¹⁷⁷ J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2942–2948.

¹⁷⁸ a) G. H. Williams, *Homolytic Aromatic Substitution*, Pergamon : London, **1960**; b) H. Zollinger, H. *Diazo and Azo Chemistry*, Interscience : New York, **1961**.

¹⁷⁹ W. A. Cowdrey, D. S. Q. Davies, *Rev. Chem. Soc.* **1952**, *6*, 358–379.

¹⁸⁰ R. Pschorr, *Chem. Ber.* **1896**, *29*, 496–501.

¹⁸¹ M. Gomberg, W. E. Bachmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1924**, *46*, 2339–2343.

¹⁸² H. Meerwein, E. Buchner, K. van Emster, *J. Prakt. Chem.* **1939**, *152*, 237–266.

génération des radicaux aryles, principalement à partir de sels de diazonium, dans la suite de ce manuscrit.

1.1.2. Arylation de composés aromatiques

Cyclisation de Pschorr

En 1894, plusieurs groupes de chimistes ont découvert, de manière indépendante, une nouvelle réaction de cyclisation faisant intervenir les sels de diazonium. Fischer et Schmidt¹⁸³ d'une part, et Graebe et Ullmann¹⁸⁴ d'autre part, ont respectivement constaté la formation de fluorène **2** et de fluorénone **4** à partir des chlorures de 2-benzyl- et 2-benzoyle-benzènediazonium (**1** et **3**), chauffés en solution aqueuse (schéma III.2).

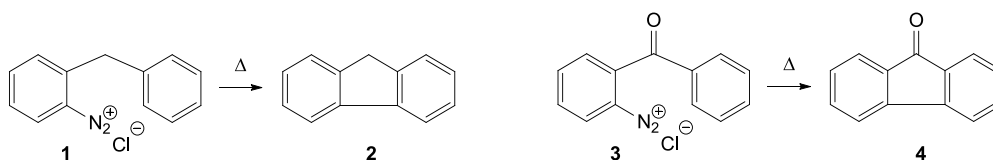


Schéma III.2 : Premiers exemples d'arylation intramoléculaire.

Deux années plus tard, Robert Pschorr appliqua cette réaction de cyclisation à la synthèse de l'acide 9-phénanthrèncarboxylique **7** par diazotation de l'acide *o*-amino- α -phénylcinnamique **5** en présence de nitrite de sodium et d'acide chlorhydrique. Le chlorure de diazonium correspondant **6** a ensuite été traité par catalyse au cuivre en milieu acide fort pour fournir le phénanthrène désiré (schéma III.3). Bien que n'ayant pas été le premier à utiliser cette réaction, Pschorr en décrit néanmoins de nombreuses applications quant à la synthèse de dérivés de phénanthrènes et particulièrement ceux correspondant aux produits de dégradation de la morphine.

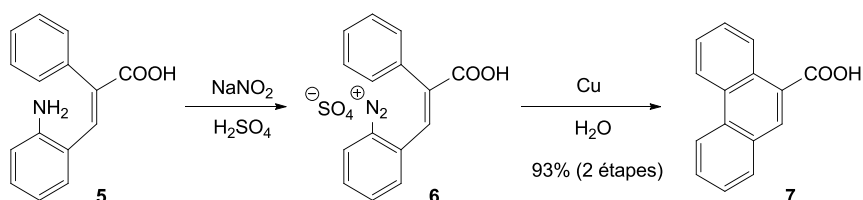


Schéma III.3 : Conditions originales de la réaction de Pschorr.

¹⁸³ O. P. Fischer, H. Schmidt, *Chem. Ber.* **1894**, 27, 2786–2790.

¹⁸⁴ C. Graebe, F. Ullman, *Chem. Ber.* **1894**, 27, 3483–3484.

L'intérêt d'une telle transformation chimique a été rapidement souligné par la communauté scientifique qui eu l'occasion de rapporter les synthèses de divers composés polycycliques aromatiques et hétéroaromatiques via l'utilisation de cette méthodologie tels que le dihydrophénantrène **8**,¹⁸⁵ le fluoranthène **9**,¹⁸⁶ divers dérivés de fluorènes comportant des hétéroatomes (**10a-d**)¹⁸⁷ mais aussi la roémérine **11**,¹⁸⁸ une aporphine (alcaloïde de la famille des quinolines) comportant un cycle dioxolane (schéma III.4).

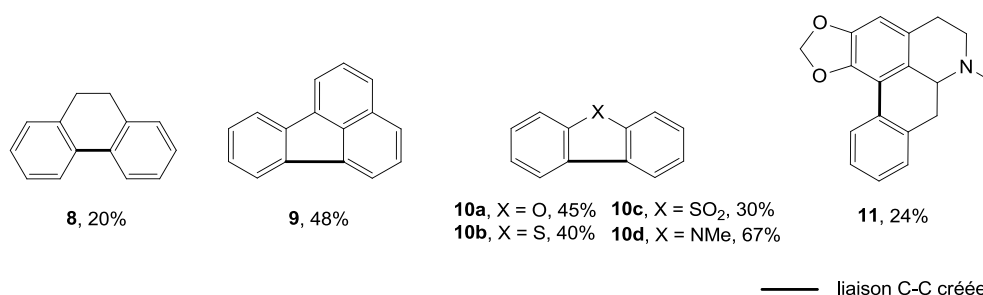


Schéma III.4 : Exemples de composés polycycliques obtenus par la réaction de Pschorr.

Plus d'un siècle après sa découverte, cette réaction d'arylation intramoléculaire reste toujours largement utilisée. De nombreux produits naturels d'intérêt biologique comportent un motif phénanthrène ou un analogue réduit. Cependant, depuis les travaux initiaux de Pschorr, différentes conditions expérimentales ont été appliquées dans le but d'améliorer l'efficacité de cette transformation vis-à-vis des nouveaux substrats considérés. Il a notamment été établi que la présence de groupements méthoxyles avait un impact défavorable sur la cyclisation. Pour pallier cette difficulté, Chauncy et Gellert¹⁸⁹ ont montré que le remplacement de la catalyse au cuivre par l'utilisation d'iodure sous forme de son sel de sodium permettait d'accroître le rendement en produit polyméthoxylé désiré. Ceci n'est cependant pas général dans la mesure où, lorsque le substrat est celui étudié historiquement par Pschorr, c'est l'effet inverse qui se produit (schéma III.5, les rendements indiqués entre parenthèses correspondent à ceux obtenus dans les conditions de Pschorr).

¹⁸⁵ a) P. Ruggli, A. Staub, *Helv. Chim. Acta.* **1936**, *19*, 1288–1292; b) P. Ruggli, A. Staub, *Helv. Chim. Acta.* **1937**, *20*, 37–52.

¹⁸⁶ J. Forrest, S. H. Tucker, *J. Chem. Soc.* **1948**, 1137–1141.

¹⁸⁷ a) D. F. De Tar, S. Sagmanli, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 965–969; b) N. M. Cullinane, A. G. Rees, C. A. J. Plummer, *J. Chem. Soc.* **1939**, 151–153; c) D. H. Hey, R. D. Mulley, *J. Chem. Soc.* **1952**, 2276–2279.

¹⁸⁸ L. Marion, V. Grassie, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1290–1292.

¹⁸⁹ B. Chauncy, E. Gellert, *Aust. J. Chem.* **1969**, *22*, 993–995.

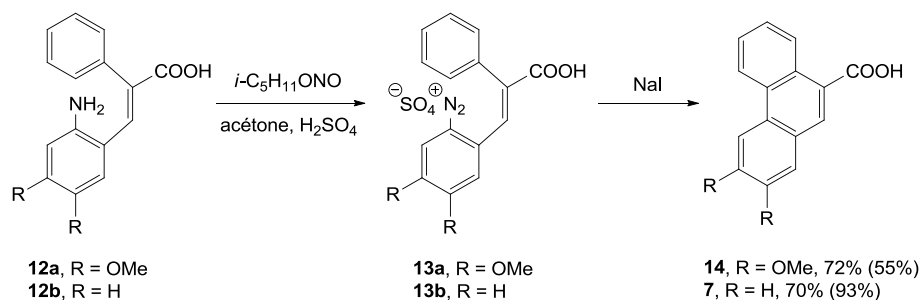
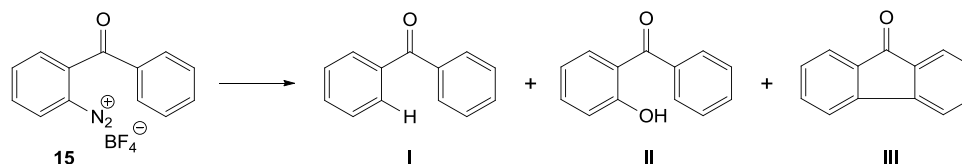


Schéma III.5 : Intérêt de l'utilisation d'iodure dans le cas d'un composé diméthoxylé.

Les conditions réactionnelles permettant la dédiazotation préliminaire à la cyclisation de Pschorr ne sont donc pas uniques. L'usage de cuivre n'apparaît pas comme indispensable et un simple chauffage du milieu réactionnel, l'utilisation d'iodure de sodium ou d'autres méthodes encore, qui seront évoquées dans la suite de ce chapitre, peuvent permettre de s'en affranchir. Cette remarque laisse alors penser qu'il n'existe pas un unique mécanisme réactionnel pouvant décrire la réaction d'arylation intramoléculaire. Plus encore, Lewin et Cohen¹⁹⁰ ont constaté qu'elle pouvait à la fois avoir des origines homolytiques ou hétérolytiques en fonction des conditions réactionnelles employées. La synthèse de la fluorénone **III** a servi de base à ces conclusions (tableau III.1).



Conditions réactionnelles	Rendement (%)		
	I	II	III
(a) 45°C, H ₂ O, 0,1 M H ₂ SO ₄	-	32	68
(b) 25°C, H ₂ O, Cu ₂ O	3	4	93
(c) 25°C, H ₂ O, Cu ₂ O, Cu(NO ₃) ₂	1	88	11
(d) 25°C, dioxane, Cu ₂ O	100	-	-

Tableau III.1 : Synthèse de la fluorénone par Lewin et Cohen.

Le tétrafluoroborate de diazonium de la benzophénone **15** a été placé successivement dans les conditions réactionnelles décrites par le tableau III.1 (a-d). En milieu acide (a), les auteurs mettent en évidence le caractère hétérolytique de la réaction en observant la formation majoritaire du produit d'arylation intramoléculaire électrophile **III** accompagnée d'une forte proportion de produit de

¹⁹⁰ A. H. Lewin, T. Cohen, *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 3844–3850.

solvolyse II. Dans des conditions neutres (b), la réaction de dédiazotation est catalysée par des sels de cuivre(I), ici Cu_2O . Elle suit alors un processus homolytique dans la mesure où il est observé presque uniquement la formation du produit d'arylation radicalaire III. Les sous-produits d'hydrodédiazotation II et de réduction par abstraction d'un radical H^\bullet du solvant I ne sont décelés qu'en très faibles quantités. Dans des conditions similaires, l'ajout de sels de cuivre(II) (c) ne modifie pas le caractère homolytique de la transformation mais fait prévaloir le transfert de ligands $-\text{OH}$ depuis le solvant (H_2O). C'est pour cette raison que l'hydroxybenzophénone II est le produit majoritaire de réaction. Enfin, l'utilisation d'un solvant donneur de H^\bullet tel que le dioxane (d), lorsque la transformation est conduite dans des conditions favorisant le procédé homolytique, conduit sans surprise à la formation exclusive de la benzophénone I, produit de réduction.

D'une manière générale, il est admis qu'en milieu acide les sels de diazonium sont présents sous forme ionique. Leur réaction implique donc un processus polaire et, lorsqu'ils se clivent, engendrent un cation aryle (schéma III.6, équation 1). A l'inverse, en milieu neutre ou basique, ils sont à l'origine de la formation de composés covalents et produisent des radicaux aryles par dédiazotation (schéma III.6, équation 2).

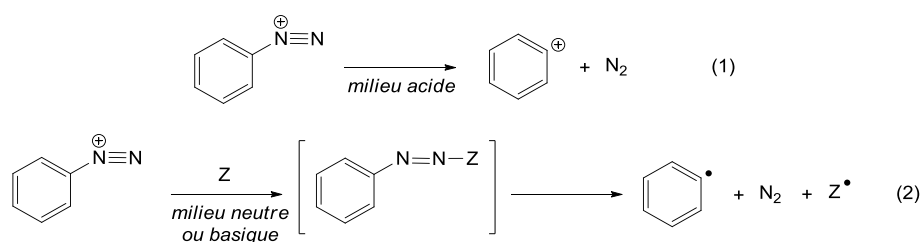


Schéma III.6 : Voies hétérolytique et homolytique de dédiazotation des sels de diazonium.

Si l'exemple rapporté par Lewin et Cohen permet de souligner les différents mécanismes adoptés, il n'est néanmoins pas représentatif du comportement de l'ensemble des substrats. En effet, engagés dans un procédé de Pschorr, la plupart d'entre eux conduisent à la formation du produit d'arylation intramoléculaire. Si l'on considère à nouveau la méthode proposée par Chauncy et Gellert (schéma III.5) et la synthèse du composé **14**, il apparaît en effet que, même si le transfert mono-électronique est assuré par les ions iodures, le produit de iodo-dédiazotation (l'acide 2-iodo-4,5-diméthoxy- α -phénylcinnamique) n'est parallèlement isolé qu'à hauteur de 7%. Cette tendance est à lier directement avec le caractère intramoléculaire de la transformation et à la proximité des atomes concernés par la cyclisation. S'il existait une réaction intermoléculaire analogue à la cyclisation de Pschorr, elle serait concurrencée par de nombreuses réactions parasites. C'est la raison pour laquelle Gomberg et Bachmann ont développé leur propre réaction d'arylation aromatique intermoléculaire.

Réaction de Gomberg-Bachmann

Comme évoqué précédemment, la réaction de Gomberg-Bachmann est une variante intermoléculaire de la réaction de Pschorr utilisée pour la synthèse de biaryles dissymétriques. Par analogie, elle se compose de deux étapes de synthèse. La première consiste en la diazotation d'une aniline selon la procédure classique, la seconde en la conversion du sel de diazonium ainsi formé en hydroxydiazène correspondant, par ajout d'une solution aqueuse de soude et couplage de ce dernier avec un composé aromatique. La première réaction de ce type, développée par Gomberg et Bachmann, concernait la synthèse du *p*-bromobiphényle **18** à partir de *p*-bromoaniline **16** et de benzène (schéma III.7).

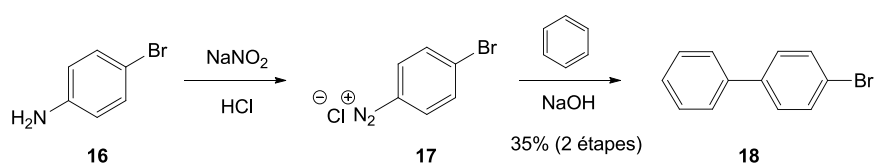


Schéma III.7 : Conditions originales de la réaction de Gomberg-Bachmann.

Par la suite, cette méthodologie a été développée pour conduire à la synthèse de divers motifs biphényliques. Parmi eux, les composés portant des groupements nitro (NO_2) se sont avérés avoir des réactivités contrastées. Hey¹⁹¹ a alors démontré que le remplacement de la soude par l'acétate de sodium favorisait les réactions impliquant ces substrats. Le schéma III.8 présente quelques exemples des motifs obtenus selon la procédure de Gomberg-Bachmann et fait figurer le rendement de leur préparation. Les valeurs indiquées entre parenthèses se réfèrent, quant à elles, aux rendements de synthèse suivant la procédure modifiée faisant intervenir l'acétate de sodium.

¹⁹¹ J. Elks, J. W. Haworth, D. H. Hey, *J. Chem. Soc.* **1940**, 1284–1286.

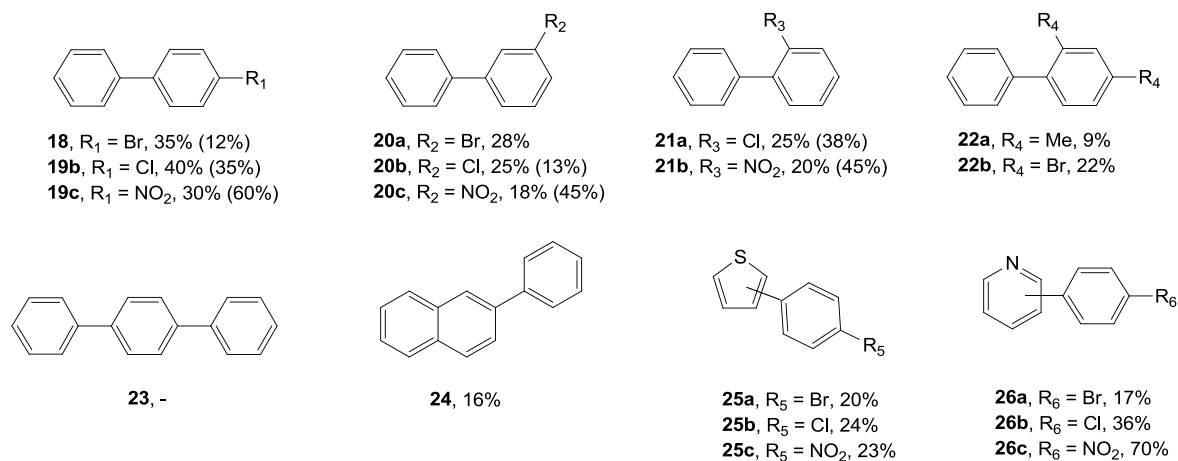


Schéma III.8 : Exemples de différents motifs synthétisés par réaction de Gomberg-Bachmann.

Même si cette réaction paraît moins ergonomique que la cyclisation de Pschorr, pour des raisons évidentes de régiosélectivité, elle s'applique néanmoins à une grande variété de substrats et permet l'accès à différents motifs. Elle a été notamment développée vers la synthèse de biphényles *ortho*-, *meta*- et *para*-substitués (**18**, **19b-c**, **20a-c**, **21a-b**). La réaction d'arylation avec le benzène a également été effectuée sur des composés di-substitués (**22a-b**), des biphényles (**23**, rendement non déterminé) ou des naphthalènes (**24**). L'arylation d'hétérocycles aromatiques se révèle être aussi possible (**25a-c**, thiophènes ; **26a-c**, pyridines) cependant l'addition de groupements aryles substitués entraîne la formation de plusieurs régioisomères qui n'ont pas été séparés par les auteurs de la publication de référence.

Pour décrire le mécanisme suivi par cette réaction d'arylation intermoléculaire, il a été rapidement suggéré un processus homolytique faisant intervenir un intermédiaire réactionnel de type hydroxydiazénate d'aryle (ArN=NO⁻). Cependant, et notamment concernant la réaction analogue mettant en jeu les ions acétates, les points de vue exposés dans la littérature divergent. En particulier, Hey¹⁹² proposa un mécanisme de génération des radicaux aryles à partir des acétates de diazonium analogue à celui de la décomposition des hydroxydiazénates d'aryle. Celui-ci supposait la formation de radicaux carboxylates. Peu après, les travaux de Rüchardt¹⁹³ publiés en 1965 vinrent unifier les avis autant que les mécanismes en proposant une description en partie commune de ceux suivis par les deux réactions analogues. Il établit que dans chacun des cas, un intermédiaire réactionnel de type hydroxydiazénate, en équilibre avec une forme anhydride diazoïque, permettait de former les radicaux aryles (schéma III.9).

¹⁹² D. H. Hey, J. Peters, *J. Chem. Soc.* **1960**, 79–88.

¹⁹³ C. Rüchardt, B. Freudenberg, E. Merz, *Spec. Publ.- Chem. Soc.* **1965**, No. 19, 154.

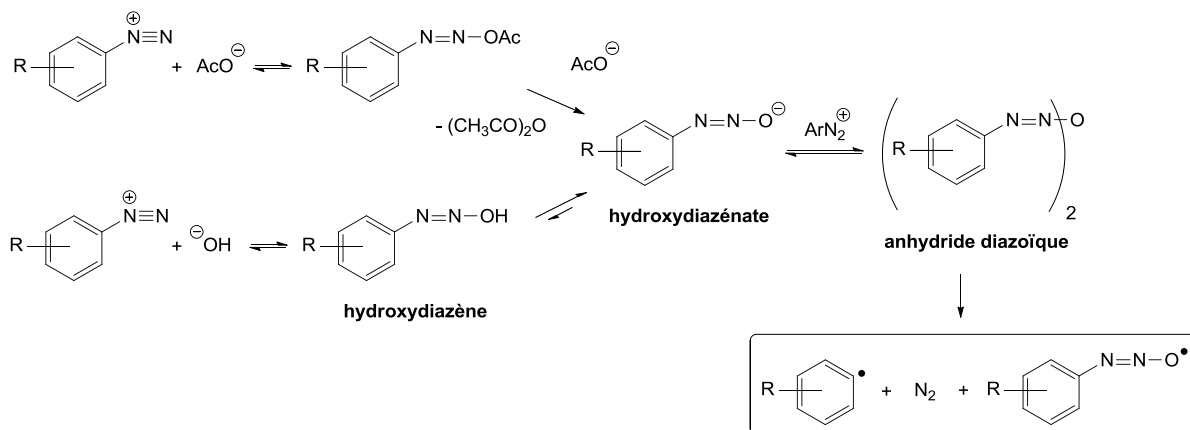


Schéma III.9 : Mécanismes de dédiazotation homolytique dans les conditions de Gomberg-Bachmann selon Rüchardt.

1.1.3. Arylation d'oléfines

L'arylation d'oléfines à partir de sels de diazonium est bien connue sous le nom d'arylation de Meerwein (schéma III.10). En 1939, cette réaction a été initialement décrite sur des oléfines activées, c'est-à-dire portant un groupement électroattracteur (Z), à partir de chlorures d'arènediazonium et catalysée par le chlorure de cuivre(II). Ces conditions permettent la dédiazotation du diazonium et conduisent à la possible formation des produits d'arylation (addition) et de chloroarylation (substitution). Le groupement aryle s'additionne sur le carbone β de la double-liaison substituée et le chlorure sur le carbone α . L'élimination d'HCl est alors fonction de la nature de l'oléfine et du diazonium. Souvent, elle se produit dans les conditions réactionnelles de Meerwein mais peut également résulter d'une étape supplémentaire.

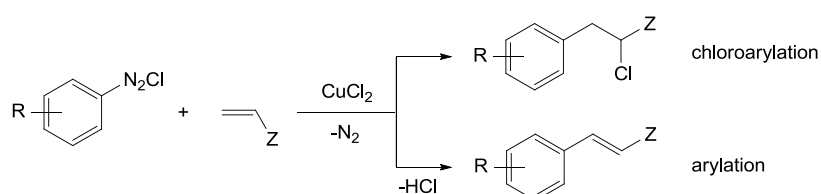


Schéma III.10 : Arylation de Meerwein d'oléfines activées à partir de chlorures de diazonium.

A l'image des réactions apparentées, le mécanisme de l'arylation de Meerwein a fait l'objet de nombreuses interprétations. Dans ses travaux initiaux, Meerwein en proposa une version

hétérolytique qui envisageait la dédiazotation du cation diazonium et la formation d'un cation aryle « sous l'influence polarisante du composé insaturé ». Cette éventualité a cependant été abandonnée et la grande majorité des études réalisées ont conclu que, par analogie à la réaction de Sandmeyer, l'arylation d'oléfines activées était de nature radicalaire et catalysée par les sels de cuivre(I). En effet, les études menées par Kochi, et déjà évoquées en introduction, permirent d'établir qu'une partie des ions cuivriques étaient réduits par l'acétone, utilisée comme solvant, pour donner des ions cuivreux puis autoriser le transfert mono-électronique et générer le radical aryle (schéma III.11, équation 1). Ce dernier s'additionne sur la double liaison de l'oléfine **I** en fournissant un nouveau radical alkyle aromatique **II** (schéma III.11, équation 2). Un transfert de ligand conduit au produit de substitution **III** qui, après élimination d'HCl, fournit le composé d'addition **IV** (schéma III.11, équation 3). Au cours du procédé l'espèce réductrice CuCl est régénérée ce qui justifie l'utilisation de quantités catalytiques de CuCl₂.

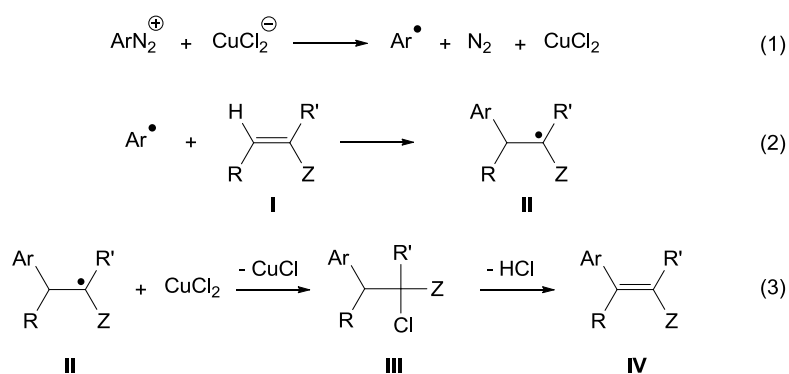
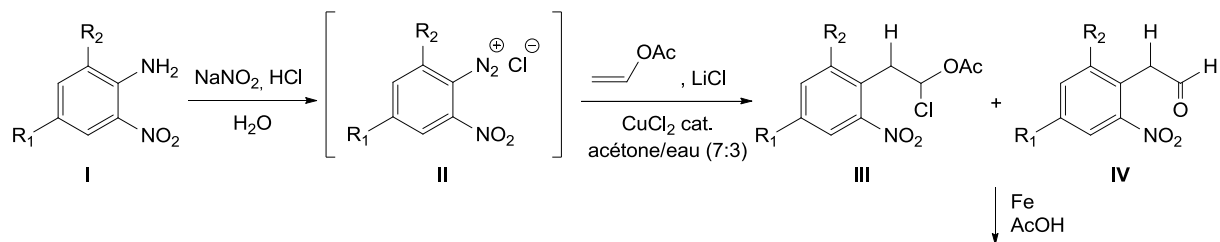


Schéma III.11 : Mécanisme de la réaction de Meerwein.

L'arylation de Meerwein est un outil particulièrement intéressant pour le chimiste organicien dans la mesure où cette réaction est compatible avec des substrats facilement accessibles ou peu coûteux, à la fois en ce qui concerne les anilines mais aussi les oléfines. Les aldéhydes, cétones ou acides α,β insaturés, les oléfines non-conjuguées, les acétylènes, les styrènes ou encore les diènes conjugués réagissent dans les conditions de Meerwein. Plus encore, cette transformation a été appliquée à la synthèse d'hétérocycles d'intérêt pour le chimiste médicinal. En effet, Raucher et Koolpe¹⁹⁴ ont montré qu'il était possible d'accéder facilement à des structures de type indole à partir de chlorures d'*o*-benzènediazonium et d'acétate de vinyle (tableau III.2).

¹⁹⁴ S. Raucher, G. A. Koolpe, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2066–2069.



Entrées	R ₁	R ₂	Rendement (%)	
			III + IV	V
1	H	H	79	90
2	MeO	H	66	83
3	Cl	H	53 ^a	74
4	H	Me	41	76
5	H	Br	49 ^a	51

[a] : réalisé à partir de bisulfate de diazonium

Tableau III.2 : Synthèse d'indoles par arylation de Meerwein selon Raucher et Koolpe.

La réaction de Meerwein est effectuée selon la procédure classique. L'aniline de départ **I** est transformée en chlorure de diazonium correspondant **II** par utilisation de nitrite de sodium et d'HCl. En présence d'un catalyseur au cuivre, d'un piège à radicaux (LiCl) et d'acétate de vinyle, le produit de chloroarylation **III** est observé, accompagné du produit d'hydrolyse acide **IV**. Les rendements d'arylation indiqués correspondent à la formation conjointe de ces deux composés. Ils varient alors en fonction des substituants portés par l'aniline et participent systématiquement à une diminution de l'efficacité de la réaction. En position *para*, la présence d'un groupement donneur (tableau III.2, entrée 2) sera moins pénalisante que celle d'un groupement attracteur (tableau III.2, entrée 3). En position *ortho* c'est le constat inverse qui est fait (tableau III.2, entrées 4 et 5). Pris indépendamment et soumis aux conditions de réduction, les composés **III** et **IV** conduisent au même produit de cyclisation, à savoir l'indole désiré **V**. La réaction en présence de fer a pu être menée directement à partir de leur mélange et conduit à la formation du composé hétérocyclique substitué avec des rendements élevés.

Les travaux de Doyle et al.¹⁹⁵ ont permis de donner encore plus d'ergonomie à cette transformation en mettant au point une variante « one-pot » consistant en la déamination d'anilines en présence de nitrite d'alkyle et de sels de cuivre(II). Le schéma III.12 envisage l'exemple de réactions mettant en jeu le nitrite de *tert*-butyle, le chlorure de cuivre(II) et le styrène, utilisé comme co-solvant avec l'acétonitrile.

¹⁹⁵ M. P. Doyle, B. Siegfried, R. C. Elliott, J. F. Jr. Dellaria, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2431–2436.

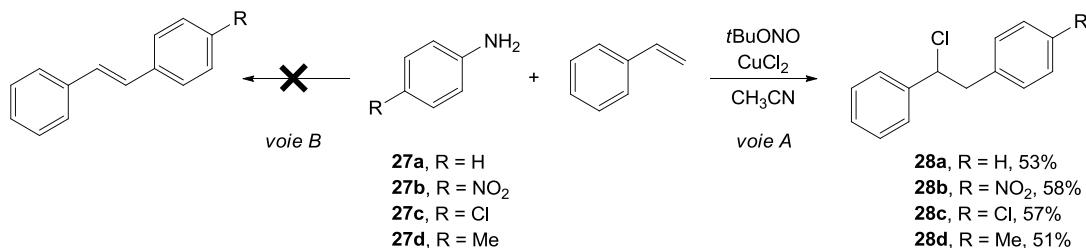


Schéma III.12 : Variante de l'arylation de Meerwein selon Doyle.

Contrairement à la procédure à deux étapes de Meerwein qui, à propos de substrats identiques, rapportait la formation des stilbènes¹⁹⁶ correspondants (schéma III.12, voie B), cette méthode permet la formation des seuls produits de chloroarylation (schéma III.12, voie A). Les rendements alors obtenus sont intéressants (51-58%) et, à titre de comparaison, supérieurs à ceux des stilbènes précédemment observés (23-41%).²⁶ Cette approche présente également l'avantage de limiter la réaction concurrente de dédiazotation substitutive et donc la formation d'adduits de Sandmeyer (<5%). Il en est de même si le styrène est remplacé par une oléfine plus réactive telle que l'acrylonitrile. Cette procédure est cependant très peu économique en termes de quantités de réactifs puisque chacun de ces deux alcènes doit être introduit dans de très larges excès afin de maximiser les rendements (17,5 équiv. pour le styrène et 30 équiv. pour l'acrylonitrile).

1.1.4. Conclusion

Même si les mécanismes des réactions d'arylation présentées ici ont parfois fait l'objet de diverses interprétations, il apparaît que chacune d'elles suit, dans des conditions réactionnelles définies, un processus radicalaire. Historiquement, les sels de cuivre ont été les premiers à démontrer leur efficacité pour initier le transfert mono-électronique et générer des radicaux aryles à partir de sels de diazonium. Comme nous l'avons évoqué et à l'image de l'utilisation des ions iodures par exemple, d'autres types de catalyse sont possibles. De la même manière, des substitués aux sels de diazonium ont également été développés. La suite de ce manuscrit sera consacrée à détailler ces aspects pour compléter notre vision d'ensemble de ces transformations.

¹⁹⁶ W. H. Brunner, J. Kustatscher, *Monatsch. Chem.* **1951**, *82*, 100–106.

1.2. Méthodes de formation des radicaux aryles

1.2.1. A partir des sels de diazonium

Introduction

Les réactions concernant les sels d'arènediazonium et leur mécanisme de dédiazotation ont aiguisé la curiosité de la communauté scientifique dès les premières heures. Les différents cas de figure étudiés au cours de la partie précédente montrent que si l'intermédiaire réactionnel est parfois un cation aryle, cette espèce réactive n'est pas favorisée d'un point de vue énergétique¹⁹⁷ et c'est une rupture homolytique de la liaison C-N qui est la plus fréquemment observée. Le processus homolytique à l'origine de la formation de radicaux aryles présente un très large intérêt en synthèse organique. Ces radicaux peuvent en effet être engagés dans différents types de réactions (schéma III.13).

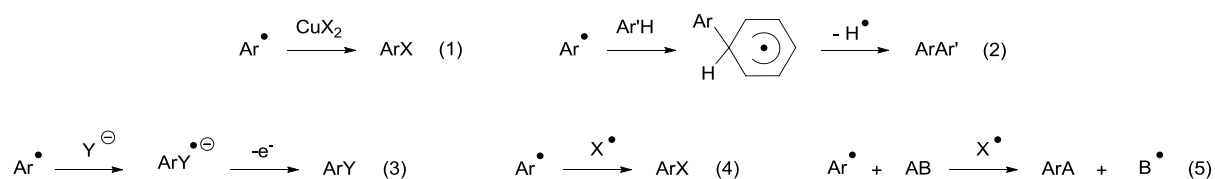


Schéma III.13 : Transformations impliquant un radical aryle.

Nous avons déjà fait état des réactions de transfert de ligand depuis les sels de cuivre (Sandmeyer ; schéma III.13, équation 1) et des réactions d'addition sur des doubles-liaisons ou sur des composés aromatiques (Pschorr, Gomberg-Bachmann, Meerwein ; schéma III.13, équation 2). Le radical aryle peut aussi être engagé dans des réactions de couplage avec un nucléophile (schéma III.13, équation 3) ou avec un autre radical (schéma III.13, équation 4). Enfin il peut participer à des réactions de transfert d'atome (schéma III.13, équation 5). Les méthodes de génération de ces radicaux par réduction de sels d'arènediazonium sont également très variées. Des exemples de dédiazotation par voie électrochimique ou photochimique, par l'intermédiaire de cations métalliques ou d'anions, vont être donnés. Il conviendra aussi de s'interroger si les sels d'arènediazonium sont les seuls ou les meilleurs précurseurs de radicaux aryles.

¹⁹⁷ D. H. Hey, W. A. Waters, *Chem. Rev.* **1937**, *21*, 169–208.

La voie électrochimique de génération des radicaux aryles est sûrement la méthode la plus directe. Lorsqu'à la surface d'une électrode un sel de diazonium gagne un électron, il se forme un radical diazényle qui, suite à la perte de diazote, permet de former le radical aryle (schéma III.14).

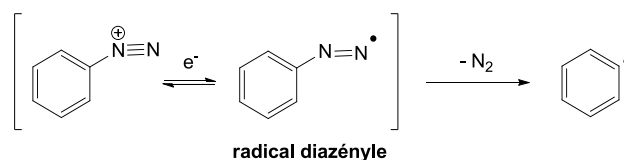


Schéma III.14 : Génération électrolytique de radicaux aryles.

Les sels de diazonium ont la particularité d'être des espèces qu'il est facilement possible de réduire. Elofson et Gadallah¹⁹⁸ ont notamment mesuré le potentiel de demi-vague ($E_{1/2}$) du tétrafluoroborate de benzènediazonium dans le sulfolane qui s'élève à 0,295 V. Ils ont également montré que la présence d'un substituant (en position *para*) sur le noyau aromatique avait une influence sur cette valeur. En effet, lorsque celui-ci est électroattracteur, la valeur de $E_{1/2}$ augmente (*p*-NO₂, $E_{1/2} = 0,45$ V) favorisant la réduction du diazonium et donc sa dédiazotation. A l'inverse, lorsqu'il est électrodonneur, cette valeur diminue (*p*-OMe, $E_{1/2} = 0,14$ V). Ces tendances peuvent être expliquées par des effets de stabilisation électronique, du radical diazényle dans le cas de groupements électroattracteurs (EA, schéma III.15, équation 1) et du diazonium dans le cas de groupements électrodonneurs (ED, schéma III.15, équation 2).

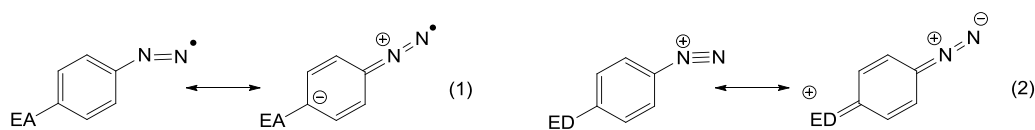


Schéma III.15 : Stabilisation des espèces réactives substituées.

Elofson et Gadallah ont appliqué cette méthodologie à la réaction de Pschorr et la synthèse de phénanthrènes¹⁹⁹ (schéma III.16, équation 1) et de fluorénones²⁰⁰ (schéma III.16, équation 2). Les rendements obtenus par dédiazotation électrochimique ont été alors comparés avec ceux décrits

¹⁹⁸ R. M. Elofson, F. F. Gadallah, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 854–857.

¹⁹⁹ R. M. Elofson, F. F. Gadallah, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1769–1771.

²⁰⁰ F. F. Gadallah, A. A. Cantu, R. M. Elofson, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2386–2393.

dans les conditions réactionnelles classiques (H_2SO_4 , Cu), par Pschorr^{11,201} pour les phénanthrènes et par les auteurs eux-mêmes pour les fluorénones, et sont indiqués entre parenthèses.

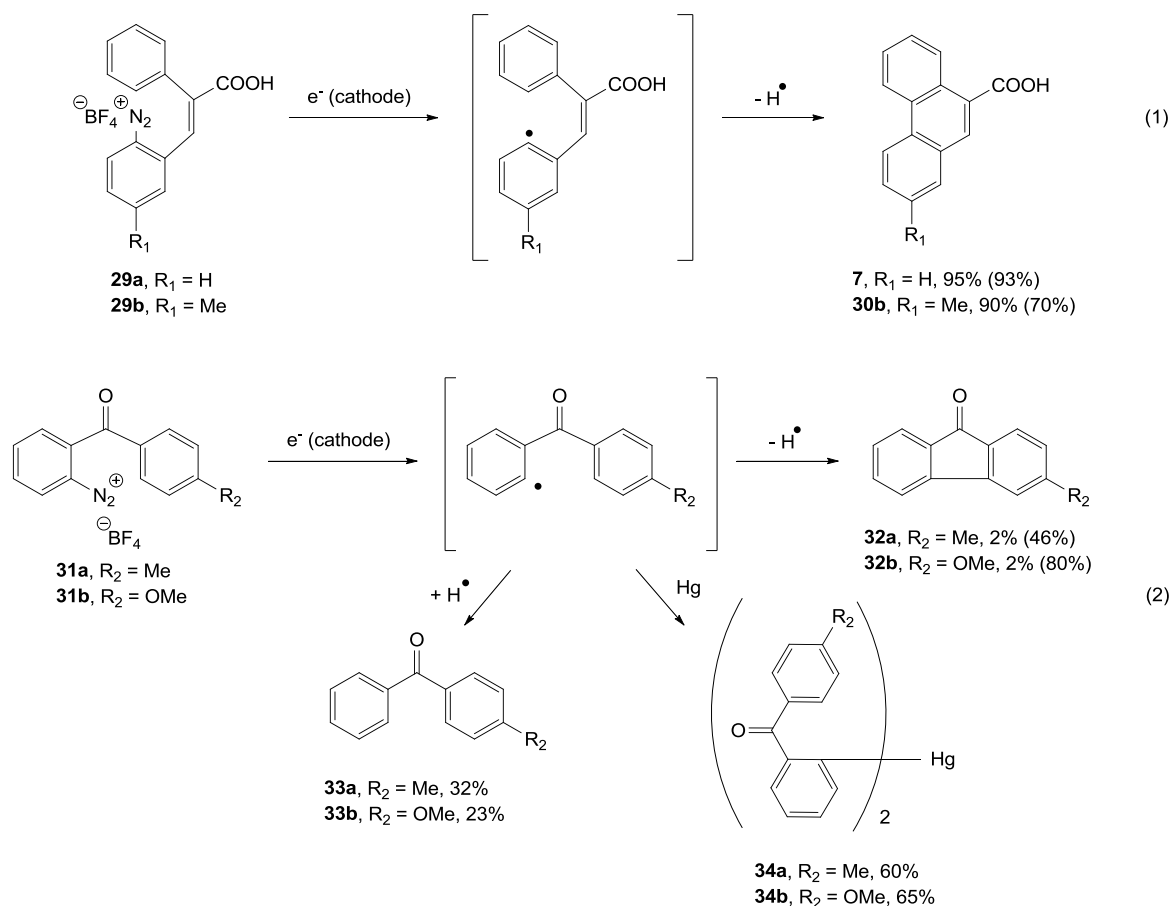


Schéma III.16 : Synthèse électrochimique de phénanthrènes et de fluorénones.

S'ils semblent équivalents dans le cas de la synthèse du phénanthrène non-substitué **7** (95% pour 93%), ils sont nettement plus favorables à l'approche électrochimique lorsque celui-ci est substitué en position 4 par un groupement méthyle (90% pour 70%). Cependant, cette méthode apparaît comme étant très sensible vis-à-vis des substrats considérés. La formation de fluorénones via cette méthodologie n'est ainsi possible qu'à l'état de traces (2%), quelle que soit la nature des substituants. Les produits majoritaires observés correspondent alors aux produits de réduction par abstraction d'hydrogène (**33a-b**) et aux dérivés mercuriques issus de l'attaque de l'électrode elle-même (**34a-b**).

²⁰¹ R. Pschorr, H. Tappan, R. Hoffman, F. Quade, M. Schütz, J. Popovici, *Chem. Ber.* **1906**, *39*, 3106–3124.

Voie photochimique

La décomposition photochimique est une seconde méthode de génération de radicaux aryles à partir de sels de diazonium. La scission homolytique de la liaison C-N a été décrite comme étant induite par le contre-ion.²⁰² L'excitation photochimique du complexe de transfert de charge formé par l'anion X^- et le cation arènediazonium ArN_2^+ rend possible le transfert mono-électronique et la formation du radical aryle (schéma III.17, équation 1). Cette méthode étant le plus souvent conduite dans des solvants protiques (EtOH par exemple), c'est le produit d'hydrodédiazotation qui est généralement observé (schéma III.17, équation 2). Parallèlement, lorsque les sels de diazonium impliqués sont des tétrafluoroborates, la réaction de Schiemann homolytique photoinduite est observée²⁰² et conduit à la formation de fluorures d'aryle (schéma III.17, équation 3).

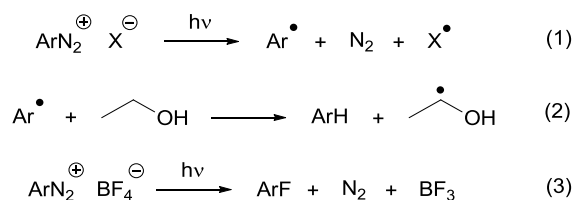


Schéma III.17 : Mécanismes de dédiazotation photochimique.

Si la réaction de Schiemann peut être considérée comme sans intérêt pour la formation de liaisons carbone-carbone, elle a néanmoins été mise à profit par Kirk²⁰³ pour la synthèse d'hétérocycles fluorés (schéma III.18). L'amidoimidazole **35** est engagé dans une étape de diazotation-fluorodédiazotation photochimique pour conduire de façon « one-pot » au fluoroimidazole **36**. Ce dernier, après chauffage, est converti en trimère tricyclique correspondant **37**.

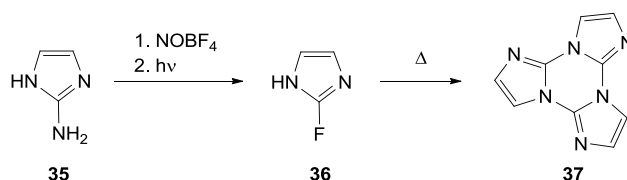


Schéma III.18 : Application de la réaction de fluorodédiazotation de Schiemann par Kirk.

²⁰² W. Ando, in *The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups*, S. Patai, Ed. Wiley : New York, **1978**.

²⁰³ J. Heredia-Moya, K. L. Kirk, *J. Fluor. Chem.* **2007**, *128*, 674-678.

Pour exploiter cette stratégie de formation des radicaux aryles dans le cadre de la formation de liaisons C-C, l'emploi de catalyseurs photorédox a très récemment été décrit. König²⁰⁴ a tout d'abord montré qu'en présence d'éosine Y, l'arylation d'hétéroarènes à partir de tétrafluoroborates de diazonium avait lieu à température ambiante (schéma III.19, équation 1). Suivant la même idée, mais en mêlant catalyse palladiée et photocatalyseur au ruthénium, Sandford et coll.²⁰⁵ ont, quant à eux, réalisé l'arylation directe de 2-arylpyridines (schéma III.19, équation 2).

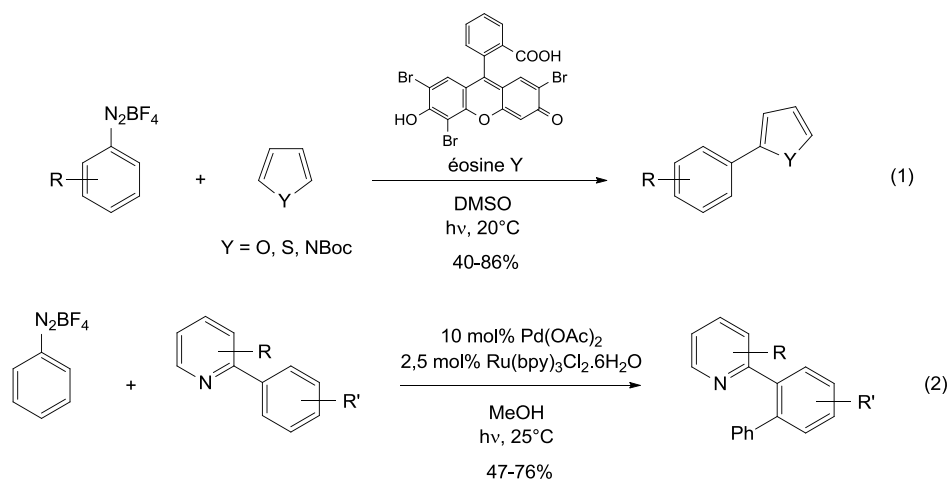


Schéma III.19 : Arylation photocatalysée d'hétéroarènes.

Réduction par cations métalliques

La dédiazotation induite par réduction des sels de diazonium en présence de cations métalliques est sûrement la méthode de génération des radicaux aryles la plus utilisée. Parmi eux et comme il l'a été précédemment décrit, les sels de cuivre(I) ont trouvé les plus nombreuses applications grâce à un potentiel rédox (0,16 V) permettant le transfert d'un électron vers l'arènediazonium. Il a été également démontré que d'autres cations métalliques tels que Sn(II),²⁰⁶ Cr(II),²⁰⁷ ou V(II)²⁰⁷ possédaient la même propriété et pouvaient intervenir avec succès dans la réaction de dédiazotation. Heinrich²⁰⁸ a, pour sa part, popularisé l'utilisation de chlorure de titane(III) comme agent réducteur. Selon cette approche et parmi d'autres exemples, le couplage entre le chlorure de 4-phényldiazonium **38** et le chlorhydrate de 1,4-phényldiamine **39a** ou la 1,4-hydroquinone **39b** ont été décrits (schéma III.20, équation 1). Ce procédé peut aussi s'appliquer à la

²⁰⁴ D. P. Hari, P. Schroll, B. , *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2958–2961.

²⁰⁵ D. Kalyani, K. B. McMurtrey, S. R. Neufeldt, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18566–18569.

²⁰⁶ C. Galli, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1981**, 1459–1461.

²⁰⁷ A. Citterio, F. Minisci, A. Albinati, S. Bruckner, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2909–2910.

²⁰⁸ A. Wetzels, V. Ehrhardt, M. R. Heinrich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9130–9133.

synthèse de dérivés de la tyramine **41**,²⁰⁹ inhibiteurs potentiels de BACE-1, protéine cible dans le traitement de la maladie d'Alzheimer (schéma III.20, équation 2).

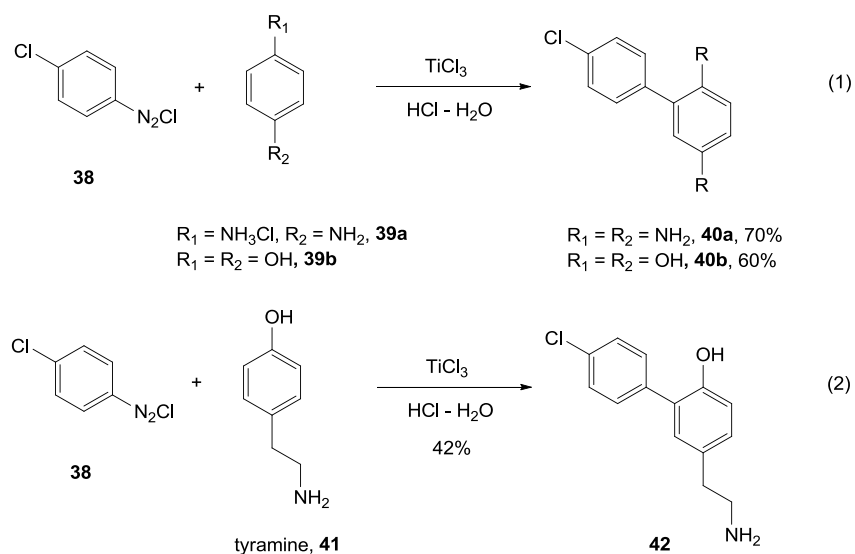
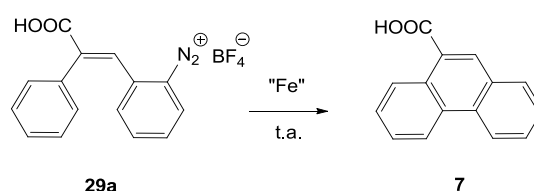


Schéma III.20 : Synthèse d'amino- et d'hydroxybiphényles par catalyse au Ti(III) selon Heinrich.

Wassmundt et Kiesman²¹⁰ ont développé une variante plus performante de la cyclisation de Pschorr mettant en œuvre des catalyseurs à base de fer (tableau III.3). Ils ont en effet envisagé la synthèse du phénanthrène **7** à partir du tétrafluoroborate de diazonium **29a** catalysée par différents sels de fer afin d'étudier leur influence sur la vitesse et le rendement de réaction.



entrée	catalyseur	E° (V)	solvant	temps de réaction	rendement (%)
1	aucun	-	H ₂ O	> 56 h	50
2	FeSO ₄	- 0,77	H ₂ O	> 90 min	49
3	FeSO ₄ / H ₃ PO ₄	- 0,44	H ₂ O	45 min	64
4	K ₄ Fe(CN) ₆	- 0,36	H ₂ O	45 min	87
5	20 mol% Fc	- 0,40	acétone	5 min	94

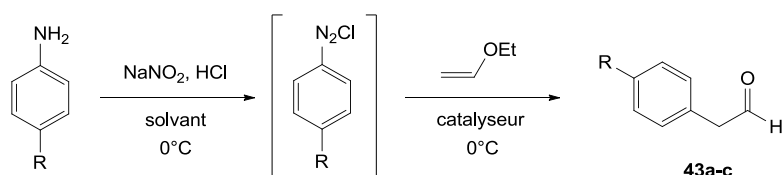
Tableau III.3 : Cyclisation de Pschorr catalysée par le fer selon Wassmundt et Kiesman.

²⁰⁹ S. K. Fehler, G. Pratsch, W. Huber, A. Gast, R. Hochstrasser, M. Hennig, M. R. Heinrich, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2189–2194.

²¹⁰ F. W. Wassmundt, W. F. Kiesman, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 196–201.

Si l'usage de catalyseur ne permet pas d'améliorer systématiquement les rendements observés, il permet néanmoins de réduire considérablement le temps de réaction (tableau III.3, entrées 1, 2). Tirer des conclusions à partir de corrélations effectuées entre l'efficacité du catalyseur et son potentiel d'oxydation est parfois hasardeux, principalement à cause de différences de solubilité et de nature du milieu réactionnel. Cependant, en solution aqueuse, les sels de fer(II) semblent suivre une tendance intéressante. En effet, la comparaison des résultats obtenus lors des utilisations respectives de FeSO_4 ($E^\circ = -0,77 \text{ V}$), $\text{FeSO}_4 / \text{H}_3\text{PO}_4$ ($E^\circ = -0,44 \text{ V}$) et $\text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6$ ($E^\circ = -0,36 \text{ V}$) révèle que, lorsque le potentiel d'oxydation du catalyseur augmente, la cinétique de la réaction mais aussi son rendement augmentent (tableau III.3, entrées 2, 3, 4). Si les meilleurs résultats sont obtenus avec le ferrocyanate de potassium, les auteurs ont, par ailleurs, montré que son utilisation n'était pas compatible avec des substrats substitués. Ils ont enfin envisagé cette cyclisation de Pschorr dans l'acétone en présence de ferrocène (Fc, tableau III.3, entrée 5). Ce dernier est à l'origine d'une transformation à la fois efficace (rendement 94%), rapide (5 min) et tolérante de divers groupements substituants (Me, OMe, Cl, Br).

Très récemment Buchwald²¹¹ a lui aussi souligné l'intérêt du ferrocène comme catalyseur de la réaction de Meerwein (tableau III.4). Suivant cette approche, il a été possible de décrire la synthèse de différents acétaldéhydes monoarylés à partir d'anilines et d'éthylvinyléther, le ferrocène (tableau III.4, entrée 3) se montrant plus efficace que le sulfate de fer (tableau III.4, entrée 2) ou qu'une classique catalyse cuprique (tableau III.4, entrée 1). Les composés obtenus ont fait l'objet d'une synthèse suivant un procédé en flux continu, particulièrement intéressant pour contrôler la formation du diazonium et pouvoir transposer ce protocole à plus grande échelle.



entrée	catalyseur [mol%]	solvant	R	composé	rendement (%)
1	CuCl [5]	MeCN/H ₂ O	Cl	43a	32
2	FeSO ₄ ·7H ₂ O [10]	acetone/H ₂ O	Cl	43a	32
3	Cp ₂ Fe [10]	acetone/H ₂ O	Cl	43a	80
4	Cp ₂ Fe [10]	acetone/H ₂ O	Br	43b	69
5	Cp ₂ Fe [10]	acetone/H ₂ O	CN	43c	72

Tableau III.4 : Synthèse d'arylacétaldéhydes selon Buchwald.

²¹¹ N. Chernyak, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12466–12469.

Une question reste néanmoins sans réponse concernant le mécanisme de génération des radicaux aryles par l'intermédiaire de cations métalliques. Il n'est aujourd'hui toujours pas établi clairement si, dans ce cas, la dédiazotation est induite par un transfert mono-électronique direct depuis le métal ou si celui-ci a lieu via la formation d'un arènediazénate, l'arènediazonium jouant alors le rôle de ligand pour le métal. L'électron serait transféré par l'intermédiaire de ce pont pour finalement former le radical aryle (schéma III.21).

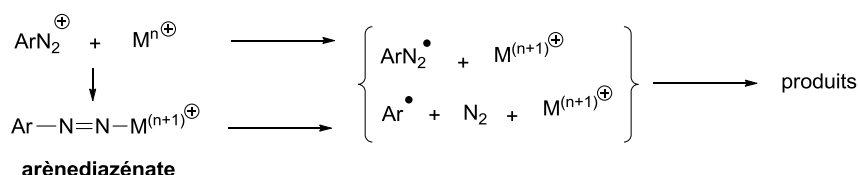


Schéma III.21 : Mécanismes de dédiazotation avec les cations métalliques.

Si de nombreux moyens²¹² ont été mis en œuvre pour déterminer la structure de possibles complexes diazonium-métal, le transfert électronique direct apparaît comme étant le plus favorable,²¹³ notamment avec l'emploi de bons réducteurs. Cette tendance est même incontestable lorsque la dédiazotation est induite par un métal dont la sphère de coordination est saturée ($\text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$, ferrocène,...), le complexe intermédiaire ne pouvant alors se former.

Dédiazotation induite par les anions

De la même façon que dans le cas des cations, la réaction de dédiazotation induite par les anions est gouvernée par le potentiel rédox de l'espèce réductrice (schéma III.22). Le nucléophile, présent en tant que contre-ion du diazonium ou ajouté à cet effet en solution, est soit en mesure de transférer directement un électron à l'arènediazonium, soit capable de former un adduit covalent avec ce cation par l'intermédiaire d'interactions électrostatiques favorables. La distinction entre ces deux phénomènes est rendue d'autant plus difficile par le fait qu'un même nucléophile peut être à l'origine de l'un et l'autre des deux mécanismes.

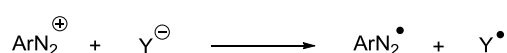


Schéma III.22 : Dédiazotation catalysée par les anions.

²¹² J.B. Moffat, in *The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups*, S. Patai, Ed. Wiley : New York, **1978**.

²¹³ M. P. Doyle, J. K. Guy, K. C. Brown, S. N. Mahapatro, C. M. VanZyl, J. R. Pladziewicz, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1536–1540.

L'ion iodure et son potentiel rédox de -0,54 V est le représentant le plus utilisé d'une classe de nucléophiles par lesquels un transfert électronique direct semble être favorisé.²¹⁴ Son intérêt comme catalyseur de la cyclisation de Pschorr a déjà été évoqué (§ III.1.1.2.). Ainsi, Duclos et al.²¹⁵ ont appliqué la méthodologie de Chauncy et Gellert à la synthèse de substrats toujours plus substitués, tels que les phénanthrènes poly-oxygénés (schéma III.23).

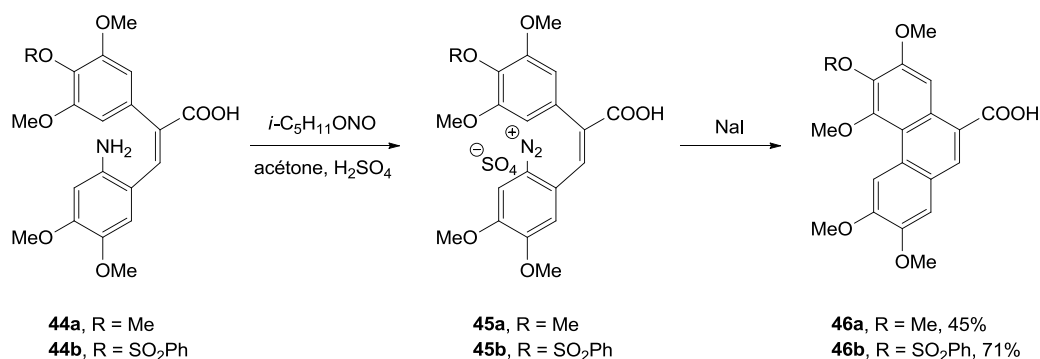


Schéma III.23 : Synthèse de phénanthrènes poly-oxygénés par Duclos.

Parmi les autres nucléophiles rapportés pour donner un transfert électronique direct, il est possible de citer les ions xanthates²¹⁶ (ROCS₂⁻) ou hypophosphites²¹⁷ (H₂PO₂⁻). Il a été montré que les ions arèthioliates²¹⁸ (ArS⁻) catalysaient aussi la réaction de dédiazotation. Meijs et Beckwith²¹⁹ ont utilisé cette propriété pour réaliser la synthèse de dihydrobenzofuranes fonctionnalisés par réaction de Meerwein intramoléculaire (schéma III.24). Ce sont les produits de substitution qui sont alors observés.

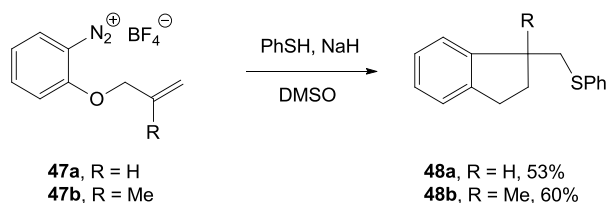


Schéma III.24 : Synthèse de dihydrobenzofuranes par Meijs et Beckwith.

²¹⁴ a) A. N. Abeywickrema, A. L. J. Beckwith, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2568–2571; b) A. L. J. Beckwith, G. F. Meijs, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1922–1930.

²¹⁵ R. I. Jr. Duclos, J. S. Tung, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 5243–5246.

²¹⁶ D. S. Wulfman, in *The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups*, S. Patai, Ed. Wiley : New York, **1978**.

²¹⁷ N. Kornblum, G. D. Cooper, J. E. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 3013–3021.

²¹⁸ C. C. Price, S. Tsunawaki, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1867–1868.

²¹⁹ G. F. Meijs, A. L. J. Beckwith, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5890–5893.

L'ion hydroxyde (OH⁻) peut être considéré, quant à lui, comme représentatif du comportement d'un second groupe de nucléophiles qui comprend les nucléophiles oxygénés comme les alkoxydes et les carboxylates, la pyridine et les hydroxylamines *N,N*-disubstituées. Ils sont décrits comme n'autorisant pas le transfert direct d'un électron à l'arènediazonium mais formant a contrario un composé covalent avec lui. La réaction originale de Gomberg-Bachmann est un parfait exemple de ce phénomène. Les détails mécanistiques la concernant (passage par des intermédiaires hydroxydiazène et anhydride diazoïque) ont d'ores et déjà été évoqués au paragraphe III.1.1.2.

1.2.2. Autres sources de radicaux

Les halogénures d'aryle

Bien que les sels de diazonium constituent une source privilégiée de radicaux aryles, la littérature récente a tendance à leur préférer les halogénures d'aryle. L'intérêt grandissant pour de tels composés est à lier directement avec la multiplication des premiers exemples d'applications de réaction radicalaires impliquant des stannanes qui furent notamment rapportés au cours des années 1960.²²⁰ L'utilisation d'hydrure de tributylétain (Bu₃SnH) permet de faire des bromo- et des iodoarènes des précurseurs particulièrement intéressants de radicaux aryles.

La synthèse d'aporphines, déjà évoquée dans ce manuscrit en tant qu'exemple incontournable de cyclisation de Pschorr, a été ré-envisagée selon cette voie par Orito et al²²¹ (schéma III.25). La transformation des bromobenzyl-dihydroisoquinolines de départ **49a-b** par traitement avec Bu₃SnH en présence d'AIBN a permis de former les dihydroaporphines substituées désirées **50a-b**.

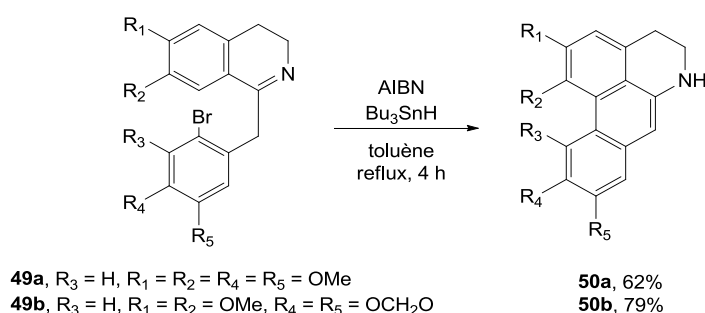


Schéma III.25 : Synthèse de dihydroaporphines par Orito.

²²⁰ G. J. M. van der Kerk, J. G. Noltes, J. G. A. Luijten, *J. Appl. Chem.* **1957**, 7, 366–369.

²²¹ K. Orito, S. Uchiito, Y. Satoh, T. Tatsuzawa, R. Harada, M. Tokuda, *Org. Lett.* **2000**, 2, 307–310.

Plus récemment encore, Harrowven²²² appliqua cette procédure de synthèse radicalaire de biaryles, catalysée par un hydrure d'étain, à une élégante étude de préparation d'hélicènes. Les réactions présentées décrivent une double formation de liaisons C(sp²) – C(sp²). En particulier, le dérivé diiodé **51** permet de fournir l'hélicène à 7 cycles **52** en présence de Bu₃SnH et de VAZO (schéma III.26).

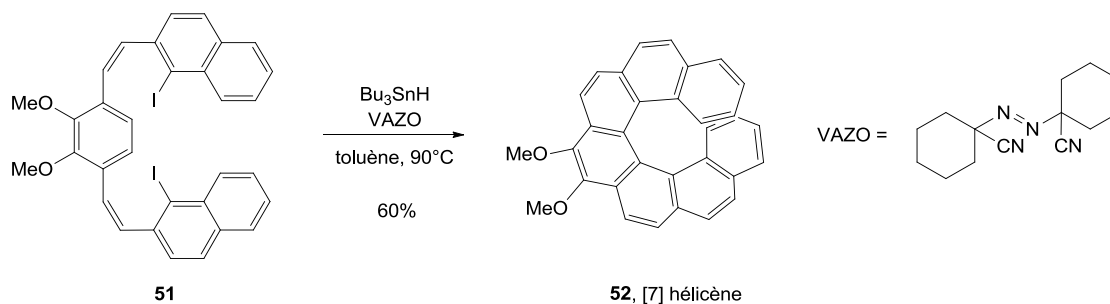


Schéma III.26 : Synthèse du [7] hélicène par Harrowven.

La réaction de Meerwein a également été adaptée à l'utilisation de nouveaux précurseurs radicalaires. Réalisée de façon intramoléculaire, elle constitue parfois une étape clé dans la synthèse de produits naturels. Tamura et coll.²²³ ont, en effet, utilisé cette méthodologie pour réaliser la synthèse totale de la (-)-aphanorphine, un alcaloïde d'origine marine (schéma III.27).

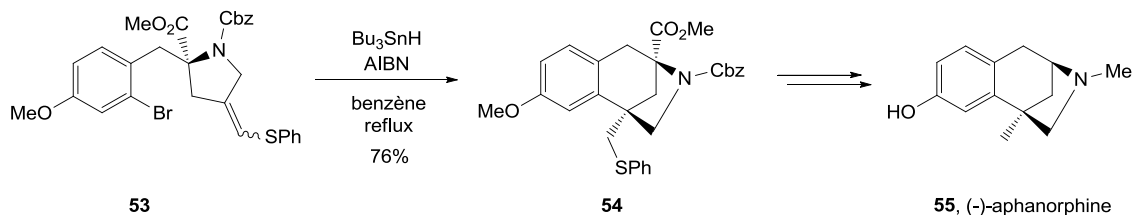


Schéma III.27 : Synthèse de la (-)-aphanorphine par Tamura.

En substituant l'alcène terminal du composé bromé **53** par un groupement thiophényle, la cyclisation en dérivé tricyclique **54** n'est possible que suivant un processus 6-exo. Aucun produit issu de l'abstraction d'un hydrogène allylique n'est alors observé. Cette régiosélectivité particulière est à

²²² D.C. Harrowven, I. L. Guy, L. Nanson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1946**, *45*, 2242–2245.

²²³ O. Tamura, T. Yanagimachi, T. Kobayashi, H. Ishibashi, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2427–2429.

associer à la stabilité accrue du radical résultant de l'étape de cyclisation sous l'influence de l'atome de soufre.

Si ces procédures permettent d'explorer des voies de synthèses très judicieuses, l'utilisation de catalyseurs à base d'étain n'est pas sans conséquences. En effet, d'un point de vue économique tout d'abord, leur utilisation en large excès (jusqu'à 5 équivalents pour les exemples présentés précédemment) entraîne la mise en œuvre de coûts importants. De plus, la purification des composés obtenus par l'application de telles méthodes s'avère souvent difficile.²²⁴ Enfin, des principes actifs, médicaments ou encore additifs alimentaires contaminés par des traces d'étain sont impropres à la consommation. C'est pourquoi des efforts importants ont été entrepris pour tenter de trouver de nouvelles conditions opératoires permettant de s'affranchir de l'utilisation de ce type de sels. Il a été montré que l'étain pouvait être remplacé par le samarium, qui est lui-même le plus souvent utilisé sous la forme $\text{SmI}_2(\text{II})$. Curran²²⁵ a généré ainsi des radicaux à partir d'iodures d'aryle substitués par un groupement cyclobutényle pour former le système cyclique BCD de pénitrèmes (schéma III.28). Après cyclisation 6-*exo*, l'iodure de samarium joue le rôle de réducteur et fournit l'intermédiaire **58**. Ce dernier réagit sur l'acétone pour donner, après hydrolyse, le synthon désiré **59**.

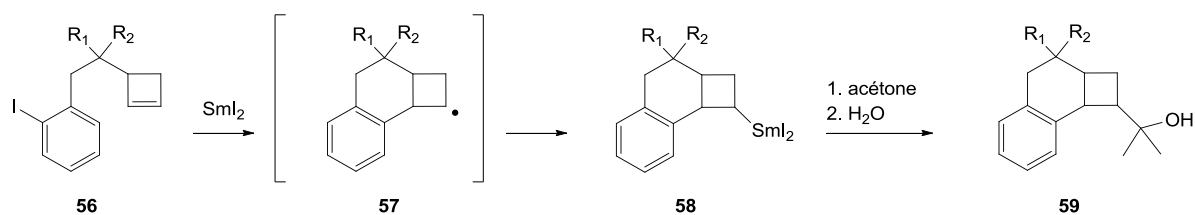


Schéma III.28 : Réaction de Meerwein intramoléculaire catalysée au samarium selon Curran.

Des composés alternatifs non-métalliques à base de silicium se sont également révélés efficaces pour catalyser ce type de transformation. Le plus représentatif d'entre eux est le tris(triméthylsilyl)silane ($(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$ ou TTMSS) qui, après avoir été inutilisé pendant près de vingt ans depuis sa découverte en 1965 par Gilman, est désormais couramment employé comme agent réducteur. Murphy²²⁶ en rapporte une utilisation élégante dans le cadre la synthèse totale de la vindoline (schéma III.29).

²²⁴ a) J. M. Berge, S. M. Roberts, *Synthesis* **1979**, 471–472 ; b) J. E. Liebner, J. Jacobus, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 449–450.

²²⁵ A. Rivkin, T. Nagashima, D. P. Curran, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 419–422.

²²⁶ S. Zhou, S. Bommeziijn, J. A. Murphy, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 443–445.

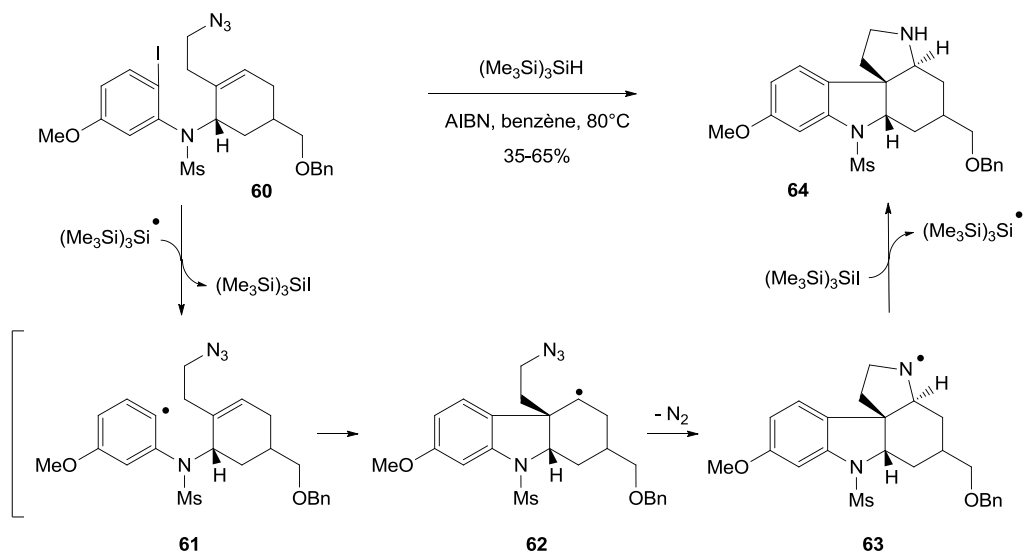


Schéma III.29 : Réaction de Meerwein intramoléculaire catalysée au silicium selon Murphy.

L'étape clé de la synthèse du précurseur **64** est une cyclisation radicalaire de type 5-*exo*. L'abstraction de l'atome d'iode de l'iodure d'aryle de départ **60** par un radical silyle, conduit à la formation du radical **61** et autorise la réaction de cyclisation de Meerwein. Le radical **61** ainsi formé réagit en cascade avec le groupement azoture pour induire le cycle pyrrolidine du radical **63**. Ce dernier peut être enfin réduit par l'iodure de TTMSS et permettre la régénération de l'espèce réductrice.

Autres précurseurs

Outre les halogénures d'aryle, il existe d'autres molécules ou fonctionnalités permettant de générer facilement des radicaux aryles. Certains auteurs ont notamment montré qu'il était possible de travailler avec des sels de diazonium « masqués ». Par exemple, Smalius et Naidan²²⁷ ont réalisé la chloroarylation de butadiènes à partir d'aryltriazènes (schéma III.30). En comparant leurs résultats avec ceux obtenus pour des transformations identiques, mais réalisées directement à partir des chlorures de diazonium (rendements indiqués entre parenthèses), ils ont démontré les avantages de leur procédure.

²²⁷ V. V. Smalius, V. M. Naidan, *Russ. J. Gen. Chem.* **2006**, *76*, 1295–1298.

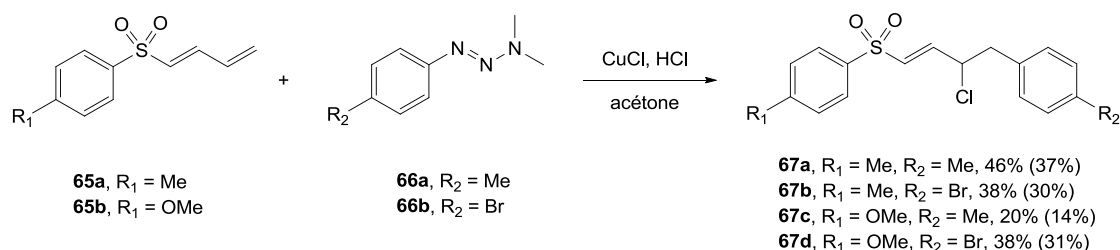


Schéma III.30 : Chloroarylation de Meerwein à partir d'aryltriazènes selon Smalius.

Demir et al.²²⁸ ont, quant à eux, entrepris la synthèse de biaryles selon une variante de la réaction de Gomberg-Bachmann mettant en jeu des phénylhydrazines pour réaliser des couplages avec le benzène (schéma III.31). Ces transformations ont été réalisées en présence d'acétate de manganèse(III), espèce dont nous avons déjà souligné les propriétés électroniques propices à la génération de radicaux (§ II.1.1.2).

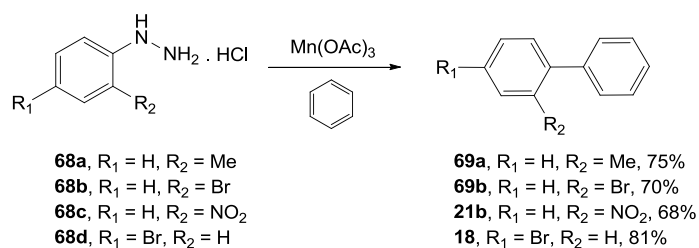


Schéma III.31 : Arylation de Gomberg-Bachmann à partir d'hydrazines selon Demir.

Les mêmes auteurs ont aussi montré que cette synthèse était possible en utilisant comme précurseurs les acides boroniques²²⁹ correspondants. A reflux dans le benzène, les composés **18** et **69b** sont obtenus après 30 min avec des rendements améliorés et presque quantitatifs (90% et 80% respectivement).

²²⁸ A. S. Demir, O. Reis, E. Ozgül-Karaaslan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 3042–3045.

²²⁹ A. S. Demir, O. Reis, M. Emrullahoglu, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 578–580.

1.2.3. Conclusion

Les derniers développements en matière de réactions d'arylation radicalaire mettent de côté l'utilisation de sels de diazonium au profit d'autres précurseurs dont la mise en œuvre semble plus aisée, notamment en termes de stabilité intrinsèque des composés. L'utilisation de catalyseurs à base de métaux permet d'élargir le spectre des transformations chimiques accessibles mais pose d'importants problèmes de purification liés à la toxicité de ces dérivés. Des alternatives ont été trouvées mais, quoi qu'il en soit, elles restent des solutions économiquement peu viables compte tenu du prix et des quantités de réactifs engagés. C'est la raison pour laquelle les sels de diazonium nous apparaissent comme les composés ayant le meilleur rapport prix/efficacité. De plus, comme il en a été question ici, ils offrent de très nombreuses possibilités de génération de radicaux aryles ainsi qu'une vraie souplesse d'utilisation. Ils correspondent, par ailleurs, au moyen le plus couramment utilisé pour réaliser l'arylation des quinones, motifs qui vont nous intéresser plus particulièrement dans la suite de ce manuscrit.

1.3. Arylation des quinones

1.3.1. Premières découvertes

Borsche²³⁰ fut le premier à rapporter, en 1899, la synthèse d'arylbenzoquinones (schéma III.32). La procédure suivie alors consistait, tout d'abord, à faire réagir le *p*-nitrosophénol **70** en milieu basique avec un large excès de chlorure de benzènediazonium **71**. Les produits de mono- et de bis-arylation, obtenus à l'issue d'une étape de purification complexe, étaient ensuite réduits en aminophénols correspondants. L'oxydation de ces derniers fournissait les benzoquinones arylées **BQ_k** et **73b** avec des rendements presque insignifiants.

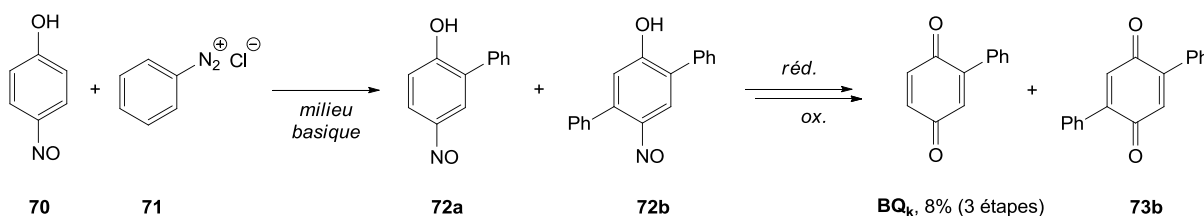


Schéma III.32 : Synthèse des premières arylbenzoquinones par Borsche.

En 1924, Günther²³¹ décrit la préparation de cinq arylbenzoquinones à partir de sels de diazonium et de 1,4-benzoquinone, en solution éthanol/eau et en présence d'un excès d'acétate de sodium. Par la suite, Kvalnes²³² reprit et adapta cette méthode dans le but d'élargir un peu plus le spectre des composés accessibles (schéma III.33). Ainsi, la synthèse de diverses benzoquinones arylées a pu être conduite, les sels de diazonium utilisés comme précurseurs pouvant être porteurs de groupements alkyles, aryles, halogènes, hydroxyles, carbonyles... Leur position n'est toutefois pas sans conséquence dans la mesure où seuls les dérivés *para* ou *mé*ta sont obtenus. Si les produits décrits sont variés, aucun rendement ne leur est directement associé. Kvalnes n'indique qu'une fourchette de 55 à 85% concernant la préparation des produits bruts.

²³⁰ W. Borsche, *Chem. Ber.* **1899**, 32, 2935–2940.

²³¹ F. Günther, US Patent 1.735.432, **1929**.

²³² D. E. Kvalnes, *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, 56, 2478–2481.

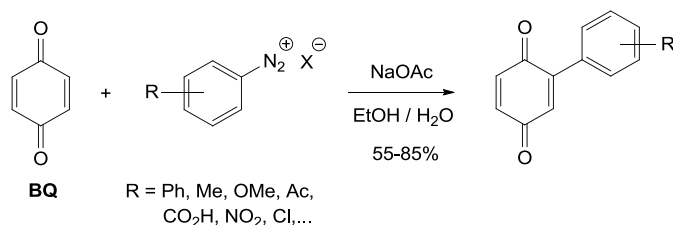


Schéma III.33 : Synthèse d'arylbenzoquinones selon Kvalnes.

En 1950, Schimmelschmidt²³³ fut à l'origine d'une contribution significative dans le domaine de l'arylation des quinones. En travaillant en milieu aqueux avec le bicarbonate de sodium, il montra que « *si une trace d'hydroquinone est présente* (dans le milieu réactionnel) » la cinétique de la réaction était largement améliorée et qu'il était possible d'obtenir des composés *ortho*-phényl substitués, jamais encore isolés, avec de très bons rendements (toujours non spécifiés, schéma III.34).

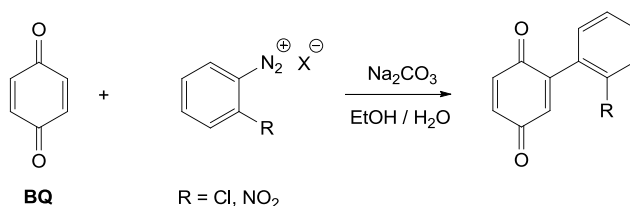


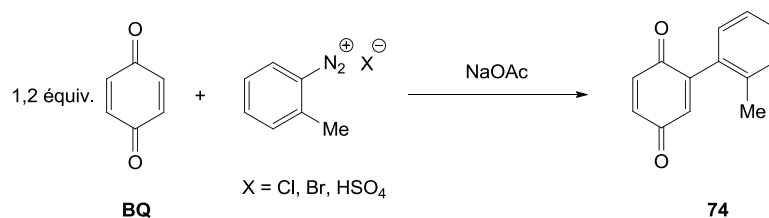
Schéma III.34 : Exemples d'*ortho*-arylbenzoquinones synthétisées par Schimmelschmidt.

D'autres auteurs²³⁴ ont réalisé la réaction d'arylation de quinones à partir de sels de diazonium en utilisant diverses conditions réactionnelles. Si la majorité d'entre eux ont effectué cette transformation en milieu aqueux ou éthanolique et à un pH proche de la neutralité, certains ont préféré se placer en milieu acide fort et utiliser une catalyse au cuivre, par analogie avec la réaction de Meerwein. Brassard et L'Ecuyer²³⁵ ont, quant à eux, tenté de rationaliser les procédures en optimisant la réaction d'arylation de la benzoquinone. Ils ont été les premiers à faire état de rendements en composés purifiés. En prenant comme modèle la synthèse de l'*o*-tolylbenzoquinone **74**, l'influence des différents paramètres de la réaction sur son efficacité a été étudiée (tableau III.5).

²³³ K. Schimmelschmidt, *Liebigs Ann.* **1950**, 566, 184–206.

²³⁴ a) G. B. Marini-Bettolo, *Gazz. Chim. Ital.* **1941**, 71, 627; b) G. B. Marini-Bettolo, *Gazz. Chim. Ital.* **1950**, 80, 76; c) S. Malinowski, *Roczniki Chem.* **1955**, 29, 47.

²³⁵ P. Brassard, P. L'Ecuyer, *Can. J. Chem.* **1958**, 36, 700–708.



Entrée	Solvant	Equiv. NaOAc	Température (°C)	Diazonium (X)	Rendement (%)
1	H ₂ O	2,2	25	Cl	62
2	H ₂ O / EtOH (4 :1)	2,2	25	Cl	41
3	H ₂ O	2,5	25	Cl	53
4	H ₂ O	5	25	Cl	30
5	H ₂ O	2,2	20	Cl	60
6	H ₂ O	2,2	30	Cl	43
7	H ₂ O	2,2	25	Br	60
8	H ₂ O	2,2	25	SO ₄	61

Tableau III.5 : Optimisation de la synthèse de l'*o*-tolylbenzoquinone par Brassard et L'Ecuyer.

A propos du rôle du solvant, les auteurs ont souligné que l'emploi d'un milieu aqueux était préférable à l'introduction d'une certaine proportion d'éthanol (tableau III.5, entrées 1, 2). Si la benzoquinone n'est pas soluble dans de telles conditions, une agitation mécanique énergique autorise néanmoins la réaction à procéder de manière hétérogène. La quantité d'acétate de sodium optimale à son bon déroulement a été déterminée comme étant de 2,2 équivalents. Une augmentation de cette proportion jusqu'à 5 équivalents conduit à la formation d'impuretés supplémentaires et donc à une baisse du rendement (tableau III.5, entrées 1, 3, 4). La température de réaction semble également avoir un impact sur la quantité de produit désiré obtenue. En refroidissant légèrement le milieu réactionnel, les auteurs ont observé l'apparition de sous-produits phénoliques (tableau III.5, entrée 5). A l'inverse, autoriser le milieu à atteindre 30°C entraîne l'apparition de goudrons (tableau III.5, entrée 6). Il a été aussi montré que la nature du contre-ion du diazonium n'avait que peu d'influence sur le devenir de la réaction. Les chlorures, bromures ou sulfates de diazonium sont, en effet, dotés d'une réactivité équivalente (tableau III.5, entrées 1, 7, 8). La question du bénéfice d'une catalyse au cuivre(II) a enfin été abordée. Les auteurs ne donnent pas de détails sur les résultats obtenus mais concluent d'une manière générale que, dans le cas de l'arylation de la benzoquinone, l'utilisation de CuCl₂ était défavorable.

Cette méthode a été ensuite étendue à la synthèse de divers motifs ayant pour précurseurs des sels de diazonium portant indifféremment des substituants en position *ortho*, *meta* ou *para*. Tous sont compatibles avec les conditions opératoires retenues par les auteurs qui constatent néanmoins que,

pour un même groupement, le dérivé substitué en *para* est plus réactif que celui substitué en *ortho* (schéma III.35, **75a**, **77a**). Ceci est particulièrement vrai pour les groupements fortement électronégatifs ou fortement électropositifs avec lesquels une proportion plus importante de sous-produits de réaction est généralement observée (schéma III.35, **77b**, **77c**).

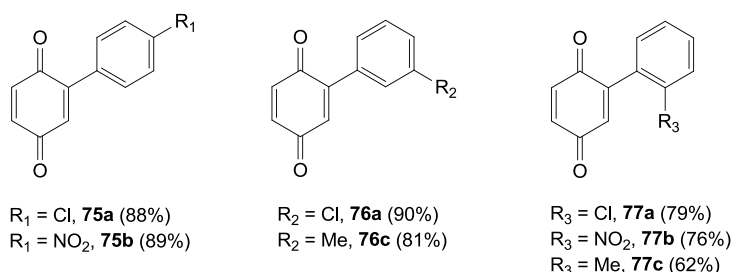


Schéma III.35 : Exemples d'arylbenzoquinones substituées synthétisées par Brassard.

Si la benzoquinone constitue certainement le substrat le plus étudié, Fieser et Leffler²³⁶ ont aussi porté leur attention sur la réactivité du noyau naphthoquinonique. Au cours de travaux sur la synthèse de composés antipaludiques, ils ont en effet choisi de décrire l'arylation de la 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (lawsone, **L**) au travers de la comparaison de diverses procédures (schéma III.36).

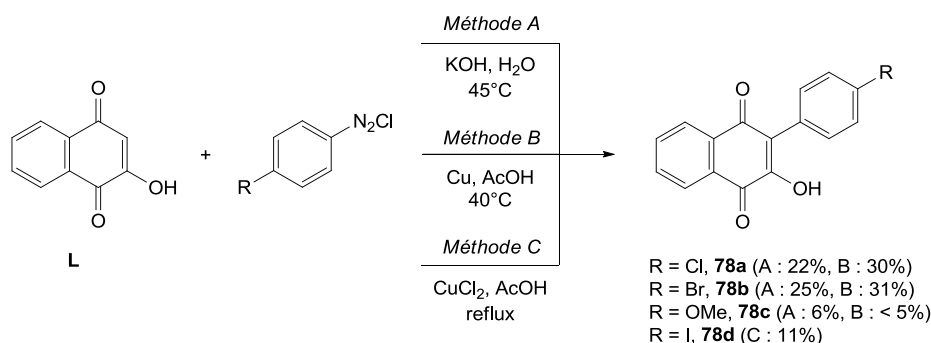


Schéma III.36 : Synthèse d'arylnaphtoquinones par Fieser.

Quelles que soient les conditions opératoires utilisées, milieu basique ou acide, présence de cuivre ou non, les rendements d'arylation à partir de sels de diazonium *para*-substitués sont toujours faibles. Ils le sont particulièrement lorsque le groupement impliqué est électrodonneur (schéma III.36, **78c**). Si une catalyse au cuivre semble favorable dans le cas des composés halogénés,

²³⁶ L. F. Fieser, M. T. Leffler, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3203–3205.

son utilisation ne permet pas une amélioration du rendement dans le cas d'un substituant de type méthoxyle (schéma III.36, **78a-c**). Compte-tenu de la faible réactivité de la lawsone, les auteurs n'ont pas été en mesure de rapporter avec précision les rendements trop faibles en arylhydroxynaphtoquinones *ortho*-substituées.

Comme nous l'avons montré ici, les conditions expérimentales d'arylation des quinones sont extrêmement variées. Il apparaît donc que cette réaction semble régie par plusieurs mécanismes. Par analogie avec la réaction de Meerwein, Schimmelschmidt en vient à dire que « l'arylation des quinones adopte probablement un comportement identique. En l'absence de cuivre, en milieu basique ou neutre, le mécanisme est sans doute similaire à celui de l'arylation des composés aromatiques ». Cependant et depuis lors, cette supposition n'a pu être vérifiée par manque d'études complémentaires. En effet, cette voie de synthèse des arylquinones a été largement mise de côté, probablement à cause de l'utilisation de sels de diazonium réputés trop instables. A l'image des récents développements de la réaction de Meerwein, de nouveaux catalyseurs, principalement des dérivés de métaux de transition, ont été privilégiés pour réaliser cette transformation.

1.3.2. Développements

Les multiples développements dont la chimie organométallique a fait l'objet ces dernières décennies ont notamment fait des réactions de couplage de Heck et de Suzuki des méthodes incontournables permettant la création de liaisons C-C à partir de composés α,β insaturés. La plupart du temps, la fonctionnalisation directe des quinones par l'intermédiaire de ce type de procédé échoue à cause de leurs propriétés électroniques singulières. C'est pourquoi des stratégies alternatives ont été envisagées, en commençant par privilégier l'utilisation de substrats pré-halogénés. En décrivant la synthèse totale de la leucomelone **82**, Gan²³⁷ a montré qu'il était possible de générer de cette façon un motif terphénylquinone à partir de la diméthoxybenzoquinone disubstituée **79** grâce à une séquence mettant en jeu deux couplages successifs (schéma III.37).

²³⁷ X. Gan, W. Jiang, W. Wang, L. Hu, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 589–592.

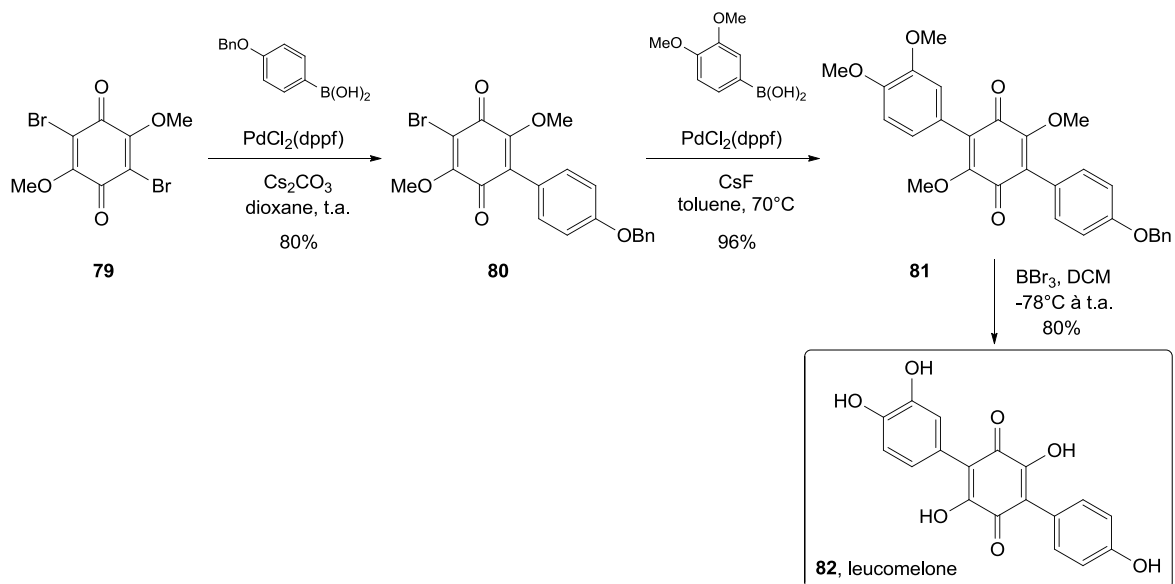


Schéma III.37 : Synthèse de la leucomelone par Gan.

En choisissant avec attention les conditions opératoires de chacune des deux étapes clés (catalyseur, solvant, base...), les auteurs ont mis au point un protocole permettant d'aryler sélectivement la dibromobenzoquinone symétrique de départ. Cet exemple n'est néanmoins pas représentatif du cas général. En effet, la plupart du temps, une pré-fonctionnalisation sélective des positions 2 ou 3 de la quinone de départ est requise. Dans ce cadre, Echavarren²³⁸ a largement développé l'emploi de stannanes. Il s'est principalement intéressé à la réactivité des bromonaphtoquinones en présence de palladium et de cuivre dans le cadre d'études concernant la synthèse de composés antibiotiques (schéma III.38).

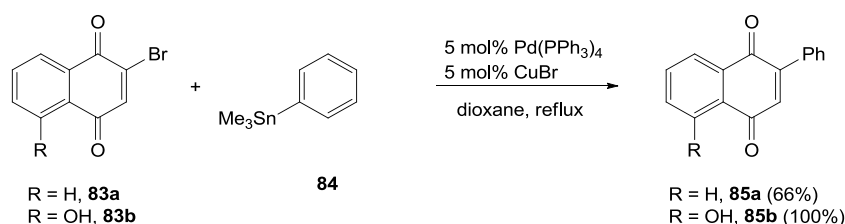


Schéma III.38 : Arylation de bromonaphtoquinones selon Echavarren.

Compte-tenu de la chimiosélectivité et de la régiosélectivité souvent peu contrôlables des réactions d'halogénéation, la synthèse des précurseurs **83a-b** n'est souvent pas triviale, particulièrement dans

²³⁸ N. Tamayo, A. M. Echavarren, M. C. Paredes, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6488–6491.

le cas de quinones dissymétriques, et met en évidence une limitation non négligeable de l'application de telles méthodologies.

Outre la préparation des substrats, l'arylation des quinones par couplage organométallique est aussi rendue aléatoire par les rôles de ligand ou d'oxydant que ces dernières peuvent jouer avec les métaux de transition. Néanmoins, il est parfois possible de tirer partie de ces propriétés. Par exemple, la benzoquinone est souvent utilisée de pair avec l'acétate de palladium pour favoriser la formation de liaisons C-C lors de diverses réactions de couplage. Bäckvall²³⁹ a mis en évidence ce double rôle en étudiant les réactions de diacétoxylation de diènes conjugués (schéma III.39).

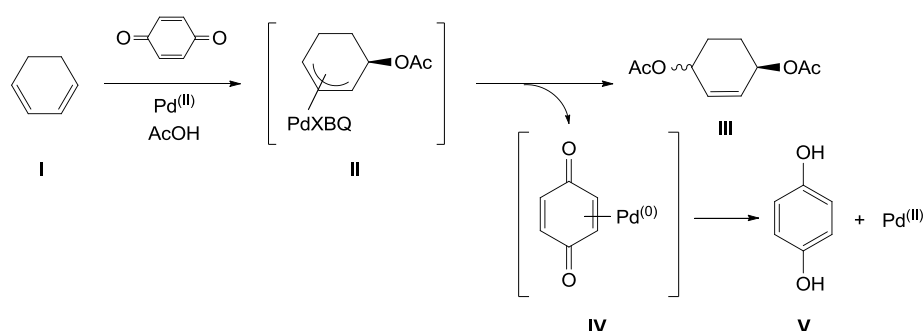


Schéma III.39 : Interactions benzoquinone-palladium.

Il a été démontré par RMN que la benzoquinone entrait en coordination avec le palladium au sein d'un complexe de type π -allylpalladium (II). L'attaque nucléophile de l'acide acétique sur ce dernier conduit au cyclohexène diacétylé III. Parallèlement, la formation d'un nouveau complexe impliquant le Pd(0) est suggérée (IV). En milieu acide, ce complexe est alors engagé dans un processus d'oxydo-réduction et permet de régénérer le Pd(II). En l'absence d'autres oxydants dans le milieu, un second équivalent de benzoquinone sera utilisé pour ré-oxyder l'hydroquinone obtenue (V). Cette méthode a notamment permis à Boele et coll.²⁴⁰ de réaliser le couplage oxydatif de divers anilides substitués avec l'acrylate de *n*-butyle (schéma III.40). L'activation de la position *ortho* de l'anilide est donc réalisée sans pré-fonctionnalisation et à température ambiante.

²³⁹ H. Grennberg, A. Gogoll, J.-E. Bäckvall, *Organometallics* **1993**, *12*, 1790–1793.

²⁴⁰ M. D. K. Boele, G. P. F. van Strijdonk, A. H. M. de Vries, P. C. J. Kamer, J. G. de Vries, P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1586–1587.

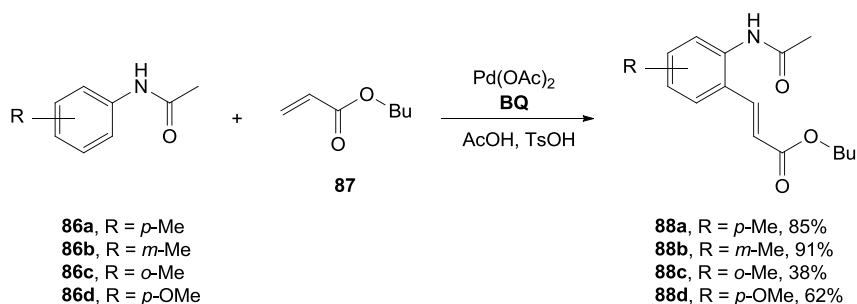


Schéma III.40 : Réaction de Heck catalysée par la benzoquinone selon Boele.

Si ces propriétés particulières des quinones peuvent être exploitées favorablement, il est nécessaire de constater que, dans la majorité des cas, elles rendent les réactions de couplages organométalliques incertaines. Après avoir échoué dans leurs tentatives d'arylation directe de la 3,5-diméthoxy-1,4-benzoquinone, De Oliveira et coll.²⁴¹ ont, comme d'autres,²⁴² envisagé des voies de synthèse mettant en jeu des dihydroquinones protégées. Engagées dans des réactions d'arylation de Suzuki, ces dernières peuvent à la fois jouer le rôle d'acide boronique (schéma III.41, équation 1) ou celui de dérivé halogéné (schéma III.41, équation 2).

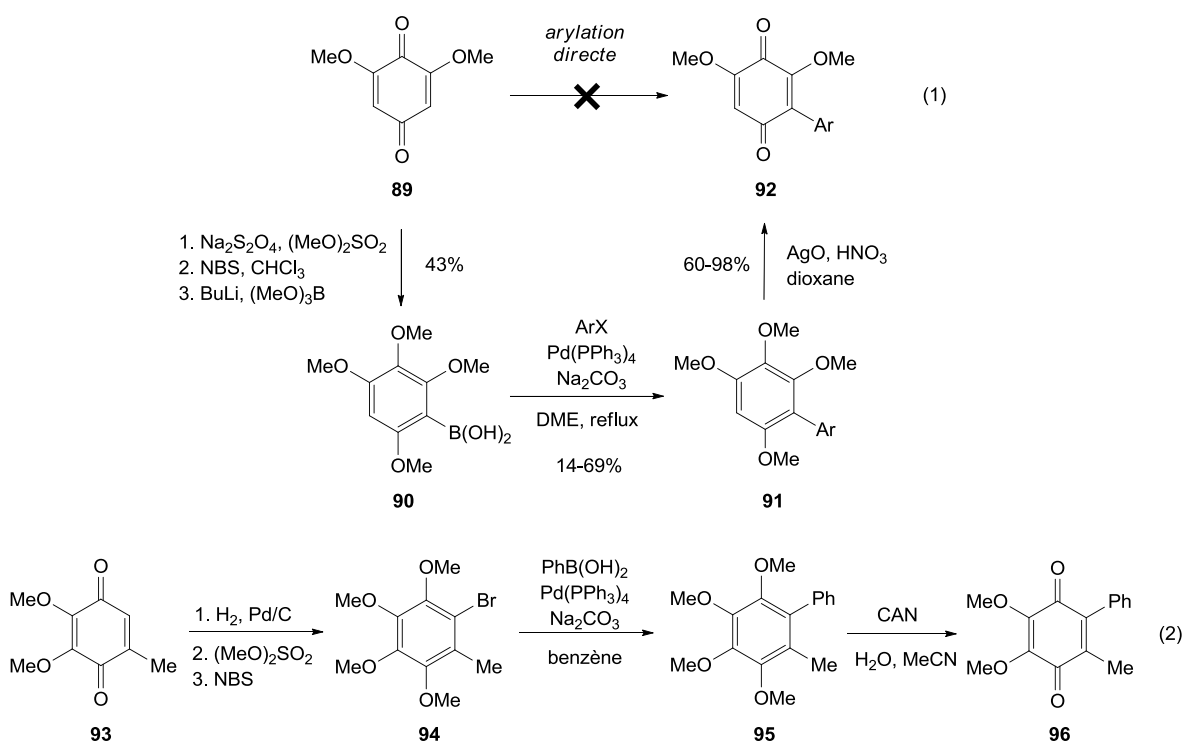


Schéma III.41 : Arylation de dihydroxybenzoquinones protégées.

²⁴¹ E. J. Leao Lana, F. Carazza, R. A. de Oliveira, *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 1825–1831.

²⁴² Y.-S. Jung, B.-Y. Joe, S.-J. Cho, Y. Konishi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1125–1129.

Cette stratégie permet de contourner certains problèmes mais est aussi à l'origine de la mise en place d'étapes supplémentaires de protection et de déprotection non quantitatives. Elles nuisent fortement à l'efficacité globale des transformations et, de plus, restreignent la variété des substrats accessibles à ceux possédant des fonctions chimiques stables sous conditions réductrices ou oxydantes.

Face à ces limitations, il est nécessaire de trouver une procédure générale d'arylation des quinones parmi les méthodes d'arylation directe. Dans ce domaine, des avancées récentes sont à mettre en exergue. Les travaux pionniers d'Itahara²⁴³ établirent qu'il était possible de procéder à l'arylation de quinones non pré-fonctionnalisées en utilisant l'acétate de palladium(II) à reflux dans un mélange acide acétique/arène. Compte tenu d'une conversion rarement quantitative, les rendements obtenus restent alors modestes et les substrats compatibles limités. C'est pourquoi De Oliveira tenta d'étendre le spectre d'applications de cette procédure en réalisant la synthèse de méthoxybenzoquinones substituées. Si cette approche se révéla valable pour les dérivés monométhoxylés,²⁴⁴ malgré des rendements faibles (12-34%), nous savons déjà que cette fonctionnalisation directe échoua dans le cadre de composés chimiquement plus complexes (schéma III.41). D'autres stratégies ont donc été élaborées pour fiabiliser cette approche. Csakÿ et Molina²⁴⁵ ont notamment décrit l'arylation de naphtoquinones habituellement peu réactives avec des acides boroniques par catalyse palladium/cuivre (schéma III.42).

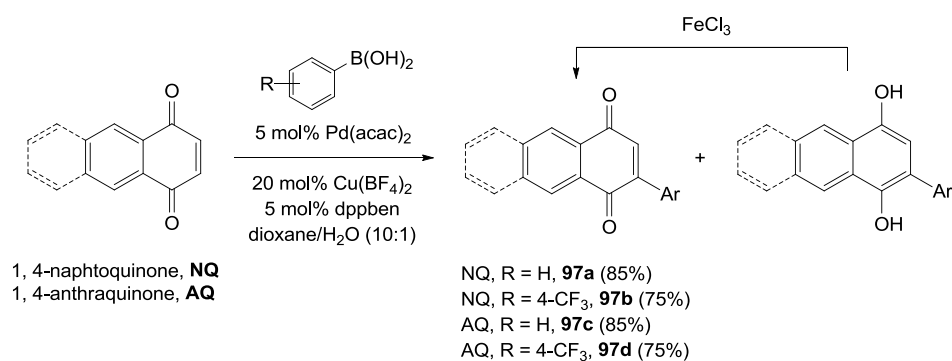


Schéma III.42 : Synthèse de naphtoquinones à partir d'acides boroniques selon Csakÿ.

Selon ce procédé, les auteurs constatent la formation concomitante de la naphtoquinone arylée et du dérivé hydroxynaphtoquinone correspondant. Sans chercher à les séparer, le brut réactionnel a

²⁴³ T. Itahara, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5546–5550.

²⁴⁴ R. A. de Oliveira, F. Carazza, M. O. da Silva Pereira, *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 4563–4572.

²⁴⁵ M. T. Molina, C. Navarro, A. Moreno, A. G. Csakÿ, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4938–4941.

été directement oxydé par le chlorure de fer(III) pour conduire à l'isolement de la naphthoquinone substituée seule avec de très bons rendements (75-85%).

1.3.3. Conclusion

Bien que la question de l'arylation des quinones ait été envisagée selon plusieurs angles, aucune des méthodes existantes n'est réellement exempte d'inconvénient. Les problèmes de pré-fonctionnalisation et la réactivité incertaine des quinones vis-à-vis des métaux de transition rendent les réactions d'arylation organométalliques non-générales. Contourner ces difficultés en travaillant sur des quinones protégées limite le spectre des applications. Lorsque des conditions particulières sont néanmoins mises au point, elles font très souvent intervenir des catalyseurs coûteux et peu respectueux de l'environnement. Pour cette raison, il nous semble que l'utilisation des sels de diazonium, pour effectuer ce type de transformation, a été trop peu exploitée. Au cours des paragraphes précédents, nous avons déjà eu l'occasion de souligner le très bon rapport coût/efficacité de ce type de réactifs. Les premières quinones arylées ont, qui plus est, été synthétisées à partir de sels de diazonium. S'ils ont probablement été écartés, au milieu du XX^e siècle, pour des raisons de sécurité dues à leur caractère parfois explosif, ils interviennent cependant aujourd'hui dans bon nombre de procédés²⁴⁶ et leur utilisation nous paraît particulièrement judicieuse dans le cas des quinones, afin de s'affranchir de tout catalyseur métallique. Nous souhaitons donc examiner à nouveau ici l'arylation des quinones à partir de sels de diazonium stables et peu toxiques comme procédé efficace et économique.

²⁴⁶ a) R. H. Taylor, F.-X. Felpin, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2911-2914; b) F.-X. Felpin, E. Fouquet, C. Zakri, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2559-2565; c) F.-X. Felpin, E. Fouquet, C. Zakri, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 649-655; d) F.-X. Felpin, O. Ibarguren, L. Nassar-Hardy, E. Fouquet, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1349-1352 ; e) F.-X. Felpin, J. Coste, C. Zakri, E. Fouquet, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7238-7245; f) F.-X. Felpin, K. Miqueu, J.-M. Sotiropoulos, E. Fouquet, O. Ibarguren, J. Laudien, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5191-5204.

2. Arylation directe de quinones

2.1. Contexte et résultats

2.1.1. Choix des réactifs

Agent arylant

Comme nous l'avons évoqué précédemment, l'approche directe doit être privilégiée pour réaliser l'arylation des quinones. Historiquement, les sels de diazonium ont été les premiers à avoir démontré leur efficacité comme agents arylants. Les modes opératoires décrits dans les publications de référence préconisaient très majoritairement leur utilisation sous forme de chlorures. Ces composés sont très instables, même en dessous de 0°C, et peuvent parfois se décomposer violemment sous forme solide, devenant explosifs. Ainsi, ils ne pouvaient pas être isolés et devaient être préparés *in situ* par diazotation de l'aniline correspondante en présence de nitrite de sodium et d'un très large excès d'HCl. Afin de contrôler le pH du milieu d'arylation, il était nécessaire d'ajouter une base, le plus souvent l'acétate de sodium, qui jouait alors le rôle de tampon (schéma III.43).

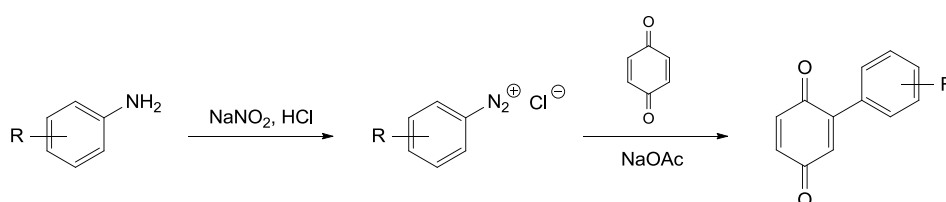


Schéma III.43 : Voie de synthèse impliquant les chlorures de diazonium

La stabilité des sels de diazonium est grandement dépendante de la nature du contre-ion mis en jeu. Si les chlorures de diazonium sont facilement accessibles, ils font partie des dérivés les plus instables avec les bromures, les sulfates ou encore les nitrites. Des études ultérieures ont montré qu'avec des anions de type tétrafluoroborates,²⁴⁷ tosylates²⁴⁸ et disulfonimides,²⁴⁹ entre autres, il était possible

²⁴⁷ M. Cygler, M. Przybylska, R. M. Eloffson, *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 2852–2855.

de stabiliser fortement ces composés. De nombreux tétrafluoroborates de diazonium sont, en effet, désormais commerciaux. Le schéma III.44 présente quelques exemples en indiquant leur point de fusion.

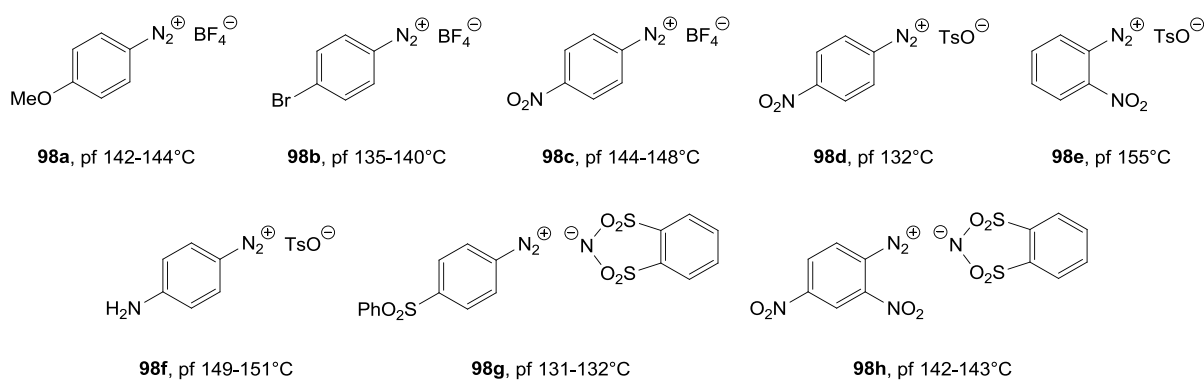


Schéma III.44 : Exemples de diazonium stables.

Selon la nature de l'anion impliqué, la préparation de ces composés se révèle être plus ou moins triviale. Une diazotation des anilines correspondantes en présence de nitrite de sodium et d'APTS ne permet d'obtenir que de très rares tosylates de diazonium purs.²⁵⁰ En effet, la solubilité de ces derniers étant proche de celle du tosylate de sodium généré pendant la réaction, leur purification en est rendue sensiblement plus difficile. Des méthodes alternatives²⁴⁸ de synthèse supportée, via l'utilisation d'une « résine-nitrite », permettent de contourner habilement cette difficulté (schéma III.45, équation 1). Il n'en demeure pas moins qu'elles restent peu aisées à mettre en œuvre. Les benzènedisulfonimides de diazonium sont, quant à eux, facilement préparés²⁴⁹ par diazotation d'anilines en présence de nitrite d'isopentyle et de *o*-benzenedisulfonimide dans l'acide acétique ou l'acide formique (schéma III.45, équation 2). Si les sels obtenus sont aussi stables que leurs analogues tétrafluoroborates, la préparation du disulfonimide non-commercial nécessaire à leur synthèse apparaît comme contraignante. En effet, la préparation des tétrafluoroborates de diazonium²⁵¹ consiste classiquement en une réaction de diazotation par l'intermédiaire de nitrite de sodium et d'acide tétrafluoroborique en milieu aqueux (schéma III.45, équation 3). Elle fait donc intervenir uniquement des composés commerciaux et peu onéreux.

²⁴⁸ V. D. Filimonov, M. Trusova, P. Postnikov, E. A. Krasnokutskaya, Y. M. Lee, H. Y. Hwang, H. Kim, K.-W. Chi, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3961–3964.

²⁴⁹ M. Barbero, I. Degani, S. Dughero, R. Fochi, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3448–3453.

²⁵⁰ D. A. Gorusenko, V. D. Filimonov, E. A. Krasnokutskaya, N. A. Semeniseva, B. S. Go, H. Y. Hwang, E. H. Cha, K.-W. Chi, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1080–1082.

²⁵¹ P. Hanson, S. C. Rowell, A. B. Taylor, P. H. Walton, A. W. Timms, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2002**, 1126–1134.

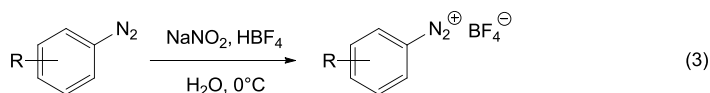
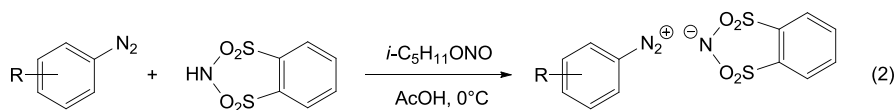
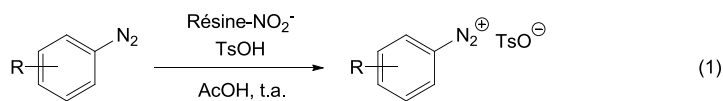


Schéma III.45 : Méthodes de préparation de sels de diazonium stables.

Compte tenu des raisons précédemment évoquées, nous choisirons donc d'étudier, dans un premier temps, le comportement des tétrafluoroborates de diazonium comme agents arylants pour les quinones. Les diazoniums sélectionnés pour cette étude ont tous été préalablement préparés en suivant la procédure classique décrite ci-dessus et conservés à -18°C . Ils sont répertoriés dans le tableau III.6 afin que le lecteur puisse s'y rapporter en cas de besoin.

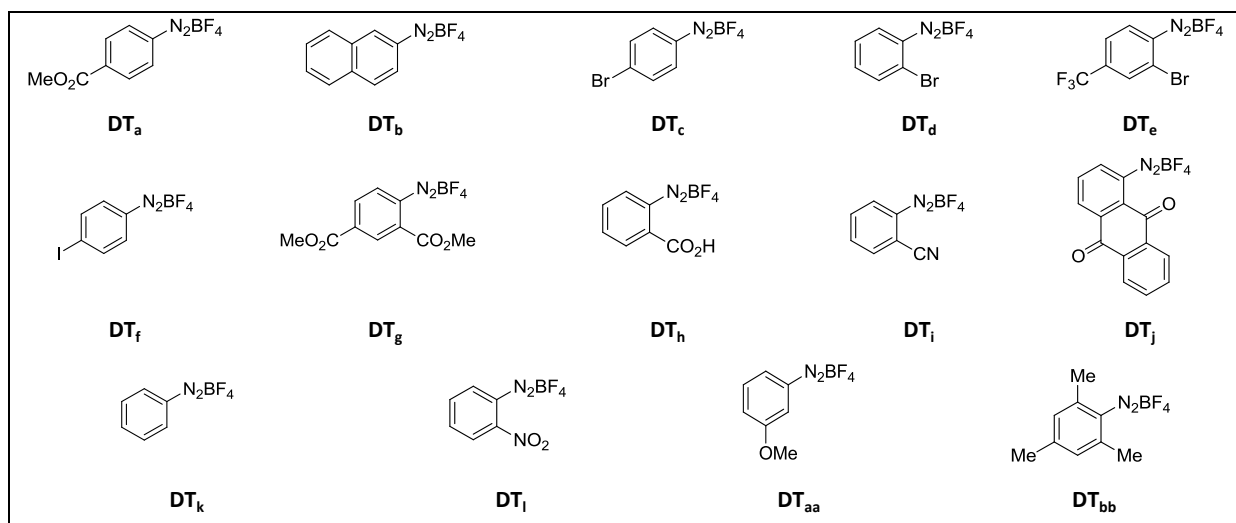


Tableau III.6 : Tétrafluoroborates de diazonium sélectionnés

Motif quinonique

A travers la partie III.1.3., nous avons constaté que la réactivité de la 1,4 benzoquinone (**BQ**) vis-à-vis des sels de diazonium avait été quasiment la seule considérée dans la littérature. Les résultats rapportés concernant d'autres motifs quinoniques se sont souvent révélés aléatoires. Comme nous l'avons déjà souligné, la lawsone²³⁶ est un substrat particulièrement peu réactif dans

de telles conditions. Asselin²⁵² a aussi avancé quelques exemples concernant l'arylation de la 1,2-naphtoquinone **99** (schéma III.46).

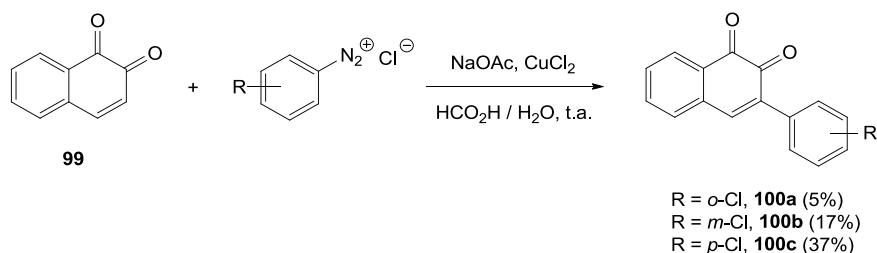


Schéma III.46 : Arylation de la 1,2-naphtoquinone selon Asselin

Dans ce cas particulier, la réactivité observée est globalement médiocre lorsque des sels de diazonium *meta*- ou *para*-substitués entrent en jeu (schéma III.46, composés **100b-c**). Elle est même mauvaise pour le dérivé **100a**, issu de la réaction du chlorure d'*o*-chlorophényldiazonium, qui n'est isolé qu'à hauteur de 5%.

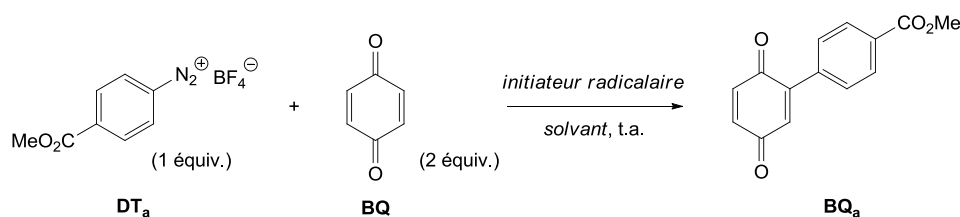
Malgré notre volonté de synthétiser des motifs naphtoquinoniques polycycliques, l'analyse de ces différents exemples nous a finalement conduits à axer notre étude sur la réaction d'arylation de la 1,4-benzoquinone, considérée comme plus réactive. Après avoir déterminé les conditions optimales à la création d'une liaison C(sp²) - C(sp²) en position quinonique pour ce substrat, nous verrons dans quelle mesure il est possible d'étendre ces conclusions à d'autres quinones et à la 1,4-naphtoquinone en particulier.

2.1.2. Optimisation

Les conclusions tirées précédemment nous ont amenés à choisir, comme modèle d'arylation directe des quinones par les sels de diazonium, la réaction du 4-(méthoxycarbonyl)benzène tétrafluoroborate de diazonium **DT_a** sur la 1,4-benzoquinone. Elle servira de base aux études d'optimisation mises en œuvre. Les diazoniums considérés étant utilisés sous forme cristalline et non préparés *in-situ*, nous pensons qu'il est possible d'éviter l'introduction d'un excès de base dans le milieu réactionnel. Les conditions initiales retenues s'affranchiront donc de l'ajout d'acétate de sodium. Envisageant un mécanisme de nature radicalaire pour cette réaction, nous souhaitons

²⁵² J. Asselin, P. Brassard, P. L'Ecuyer, *Can. J. Chem.* **1966**, *44*, 2563–2565.

garantir la génération des radicaux aryles à partir des sels de diazonium en faisant intervenir un initiateur radicalaire. Pour des raisons de coût et de commodité, le sulfate de fer(II) a été retenu, dans un premier temps, pour jouer ce rôle. Par analogie avec les travaux pionniers de Brassard et L'Ecuyer, la quinone sera systématiquement introduite en excès (2 équiv.) par rapport au diazonium dans le but de maximiser la conversion de la réaction. L'ensemble des étapes d'optimisation réalisées sont regroupées dans le tableau III.7.



Entrée	Solvant	Initiateur radicalaire (équiv.)	Temps de réaction (min)	Rendement (%)	Procédure
1	MeCN/H ₂ O (2:3)	FeSO ₄ (2)	25	0	-
2	DMSO/H ₂ O (2:3)	FeSO ₄ (2)	25	58	-
3	DMSO/H ₂ O (2:3)	AgNO ₃ (1)	15	41	-
4	DMSO/H ₂ O (2:3)	-	120	85	A
5	DMSO	-	120	0	-
6	H ₂ O	-	240	87	B

Tableau III.7 : Etude d'optimisation de l'arylation de la benzoquinone à partir de tétrafluoroborates de diazonium.

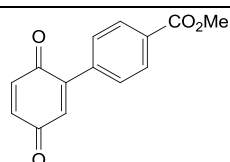
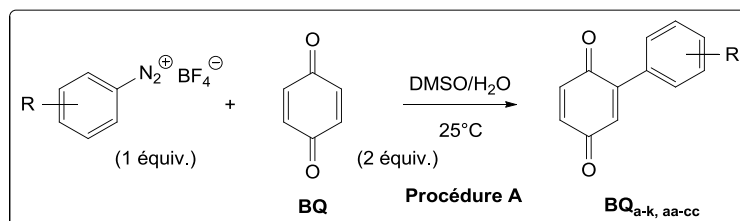
Les conditions réactionnelles étudiées en premier lieu (tableau III.7, entrée 1) décrivent la réaction dans un mélange acétonitrile/eau analogue à celui utilisé dans nos précédents travaux d'introduction de chaînes aliphatiques sur la naphthoquinone (chapitre II). A température ambiante, il n'assure qu'une solubilité partielle des réactifs de départ. En présence de FeSO₄ et après 25 minutes de réaction, aucun dégagement gazeux n'est observé, témoignant de l'absence de dédiazotation dans ce cas de figure. Afin de déterminer si ce constat est imputable à la trop faible solubilité des réactifs, nous avons réitéré cette manipulation en remplaçant l'acétonitrile par le DMSO (tableau III.7, entrée 2). Dans ces conditions de solvation, nous avons constaté que, bien que le milieu soit hétérogène au départ, celui-ci gagne en homogénéité au fur et à mesure de la formation de la benzoquinone arylée parfaitement soluble. Un très vif dégagement de diazote est alors observé et quantifié. Après 25 minutes environ, le dégagement gazeux cesse et la quantité de gaz libérée correspond à la quantité théorique. La dédiazotation étant a priori l'étape cinétiquement limitante, la fin de réaction peut alors être considérée comme atteinte. Après traitement et purification par

chromatographie sur colonne de silice, le rendement en **BQ_a** s'élève à 58%. Alertés par une réaction qui nous est apparue comme relativement vive et un rendement plutôt inférieur aux rendements décrits dans la littérature pour ce type de transformation, nous avons cherché à trouver un initiateur radicalaire permettant une génération des radicaux plus contrôlée. Toujours en référence aux travaux d'alkylation de la naphthoquinone précédemment réalisés, nous avons souhaité déterminer l'efficacité du nitrate d'argent dans ces conditions (tableau III.7, entrée 3). Il s'avère qu'en sa présence, la réaction de dédiazotation du tétrafluoroborate de diazonium procède encore plus rapidement, la fin de réaction étant constatée après seulement 15 minutes d'agitation. Le rendement en quinone arylée obtenu de 41% est sensiblement inférieur à celui précédemment constaté. La génération trop rapide des radicaux aryles semble donc être néfaste à la substitution optimale du noyau quinonique. Même si aucun sous-produit de réaction n'a pu clairement être caractérisé, il nous paraît probable que des réactions parasites de recombinaison ou de polymérisation perturbent la formation du produit désiré.

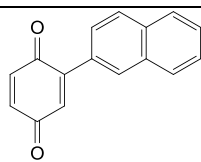
Avec pour objectif de toujours mieux contrôler la réaction de dédiazotation, nous avons ensuite envisagé la réalisation de cette réaction en l'absence d'initiateur radicalaire (tableau III.7, entrée 4). Dans ces conditions, nous avons eu la surprise d'observer un dégagement gazeux relativement progressif. En effet, deux heures sont alors nécessaires pour collecter la quantité théorique de gaz. Le rendement très satisfaisant de 85% conforte nos premières observations. De plus, le fait de pouvoir s'affranchir d'initiateur radicalaire métallique confère un intérêt majeur à ce protocole d'un point de vue pratique et environnemental. De manière surprenante, travailler dans un milieu dépourvu d'eau ne permet pas d'améliorer la formation du composé **BQ_a** comme escompté (tableau III.7, entrée 5). Plus encore, la réaction de dédiazotation n'a pas lieu même si la solubilité des réactifs est améliorée. A l'image de la réaction de Meerwein, elle ne se déroule qu'en présence d'eau. Dans le cas inverse, c'est-à-dire dans l'eau pure, l'arylation de la benzoquinone est possible (tableau III.7, entrée 6). Le dégagement gazeux, dont la cinétique est limitée par la faible solubilité des réactifs, s'achève au bout de quatre heures. Le rendement en **BQ_a** est alors équivalent à celui obtenu dans les conditions de l'entrée 4 (87%). Même si, pour des considérations de développement durable, il est remarquable que cette réaction puisse être conduite dans l'eau, au niveau du laboratoire elle engendre des résultats parfois aléatoires. Le milieu réactionnel étant fortement hétérogène, obtenir une suspension régulière est délicat et, bien souvent, des dépôts se forment sur les parois du réacteur. De plus, les temps de réactions sont plus faibles en milieu DMSO/H₂O. C'est la raison pour laquelle les conditions finalement retenues pour réaliser l'arylation des divers sels de diazonium sélectionnés et répertoriés dans le tableau III.6, sont celles de l'entrée 4. Elles seront désignées en partie expérimentale comme « procédure A ».

2.1.3. Addition des tétrafluoroborates de diazonium

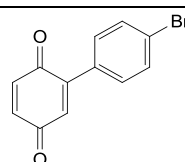
La mise au point de conditions réactionnelles optimisées nous a permis d'envisager ensuite, afin de valider cette méthodologie et d'étendre son spectre d'applications, la réaction entre la benzoquinone et des tétrafluoroborates d'aryldiazonium portant divers groupements chimiques. Les résultats obtenus lors de cette étude sont regroupés dans le tableau III.8.



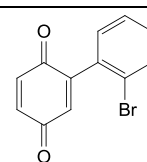
BQ_a, 2 h, 85%



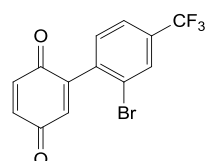
BQ_b, 12 h, 75%



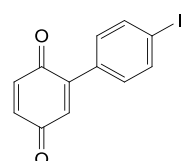
BQ_c, 3 h, 52%



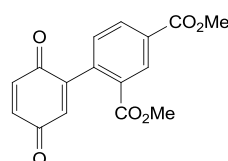
BQ_d, 3 h, 76%



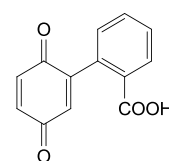
BQ_e, 2 h, 45%



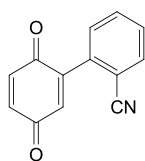
BQ_f, 3 h, 94%



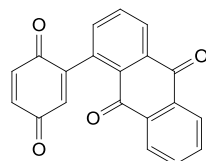
BQ_g, 3 h, 40%



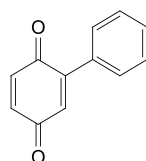
BQ_h, 12 h, 61%



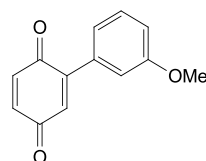
BQ_i, 0,3 h, 84%



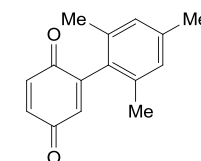
BQ_j, 12 h, 34%



BQ_k, 12 h, 47%



BQ_{aa}, -



BQ_{bb}, -

En légende : **désignation**, temps de réaction, rendement isolé

Tableau III.8 : Arylbenzoquinones synthétisées à partir de tétrafluoroborates de diazonium

Les résultats exposés ci-dessus montrent que dans ces conditions, la réaction d'arylation des quinones est compatible avec de nombreux substituants et permet d'obtenir les benzoquinones arylées désirées avec des rendements allant de modestes à très bons (34-94%). La synthèse de la benzoquinone **BQ_d**, réalisée avec un rendement de 76%, témoigne de la validité de notre approche dans la mesure où ce même composé avait été obtenu à hauteur de 75% par Brassard et l'Ecuyer à

partir de chlorures de diazonium.²³⁵ En plus de se montrer efficace, ce procédé apparaît comme tolérant de diverses fonctions chimiques. Des arylbenzoquinones porteuses de groupements halogènes (**BQ_{c-f}**), esters (**BQ_{a,g}**), nitriles (**BQ_i**) ou encore acide carboxylique (**BQ_h**) ont pu être obtenues, principalement grâce aux conditions réactionnelles douces et aux temps de réaction courts. Contrairement aux conclusions de Kvalnes ou de Brassard concernant l'influence de la position des substituants sur le cycle benzénique (schéma III.35), elle ne semble pas avoir ici d'influence particulière sur le devenir de la réaction. En effet, contrairement au cas des chlorophénylquinones, le dérivé *para*-bromophénylbenzoquinone **BQ_c** n'est pas obtenu avec un meilleur rendement que son analogue *ortho*-substitué **BQ_d** (52% pour 76%). En ce qui concerne les composés portant des fonctions esters méthyliques, la transformation est fortement défavorisée par l'ajout d'une fonction identique en position *ortho* (**BQ_g** vs. **BQ_a**). De la même façon, un substituant trifluorométhyle supplémentaire en position *para* entraîne une chute de rendement conséquente entre les composés **BQ_d** et **BQ_e**. Il est possible de conclure que, lorsque le sel de diazonium est déstabilisé par des effets électro-attracteurs trop importants, la réaction d'arylation est défavorisée. C'est encore plus vrai lorsque des substituants électro-donneurs entrent en jeu. Ainsi, l'arylation de la benzoquinone s'est révélée impossible avec l'utilisation des diazonium **DT_{aa}** et **DT_{bb}**, portant respectivement des fonctions *m*-méthoxyles, et triméthyles. Les temps de réaction observés semblent être étroitement liés avec l'efficacité de la réaction. Si, comme nous l'avons évoqué au paragraphe précédent, une génération des radicaux trop rapide entraîne la formation de sous-produits, une étape de dédiazotation trop lente va de pair avec les rendements les plus faibles (12 h, **BQ_{j, k}**).

Nous avons finalement décrit ici un procédé ne nécessitant ni l'emploi de catalyseurs métalliques, ni l'emploi de base et permettant d'obtenir une grande variété de quinones arylées à partir de sels de diazonium utilisés sous leur forme cristalline. Cette méthode, particulièrement pratique à l'échelle du laboratoire, est néanmoins à l'origine de la libération d'acide fluoroborique (HBF₄) dans le milieu réactionnel. Ce dernier, corrosif, est aussi une source potentielle d'acide fluorhydrique (HF), lui-même très corrosif et très toxique. Pour cette raison, il semble désormais nécessaire d'adapter ce protocole et de tendre vers la génération *in situ* de sels de diazonium stables et réactifs.

2.1.4. Arylation des quinones à partir d'anilines

Introduction

A une époque où aucun sel stable à l'état solide n'était connu, la génération *in situ* des diazoniums était la seule approche décrite dans la littérature. La réaction de diazotation des anilines était alors menée selon la procédure classique faisant intervenir le nitrite de sodium en présence d'un acide fort tel que HCl, HBr ou H₂SO₄. Les chlorures, bromures ou sulfates de diazonium générés portaient des contre-ions peu stabilisants. Au moment de reconsidérer ce type de réaction, nous avons souhaité mettre en œuvre une source d'acide qui prenne en compte cette question de stabilité. Nous avons alors bien évidemment écarté ceux générant des anions tétrafluoroborates, comme HBF₄ ou BF₃.Et₂O, afin de ne pas tomber à nouveau dans les écueils de notre procédé précédent. Parmi les nombreux acides désormais utilisés pour effectuer ce type de transformation, les acides sulfoniques ont particulièrement attiré notre attention. Si, comme évoqué au paragraphe III.2.1.1., les dérivés tosylates posent certains problèmes de synthèse, d'autres peuvent être particulièrement efficaces. Au cours de précédents travaux, certains d'entre nous l'ont constaté en vue de la génération de sels de diazonium à partir d'anilines nitro-substituées dans le cadre de couplages palladiés.²⁵³

Envisageant la formation *in situ* de diazonium, il convient ici de présenter les différentes anilines qui vont être considérées dans la suite de cette étude. Elles sont regroupées dans le tableau III.9 ci-dessous et le lecteur pourra s'y rapporter si nécessaire.

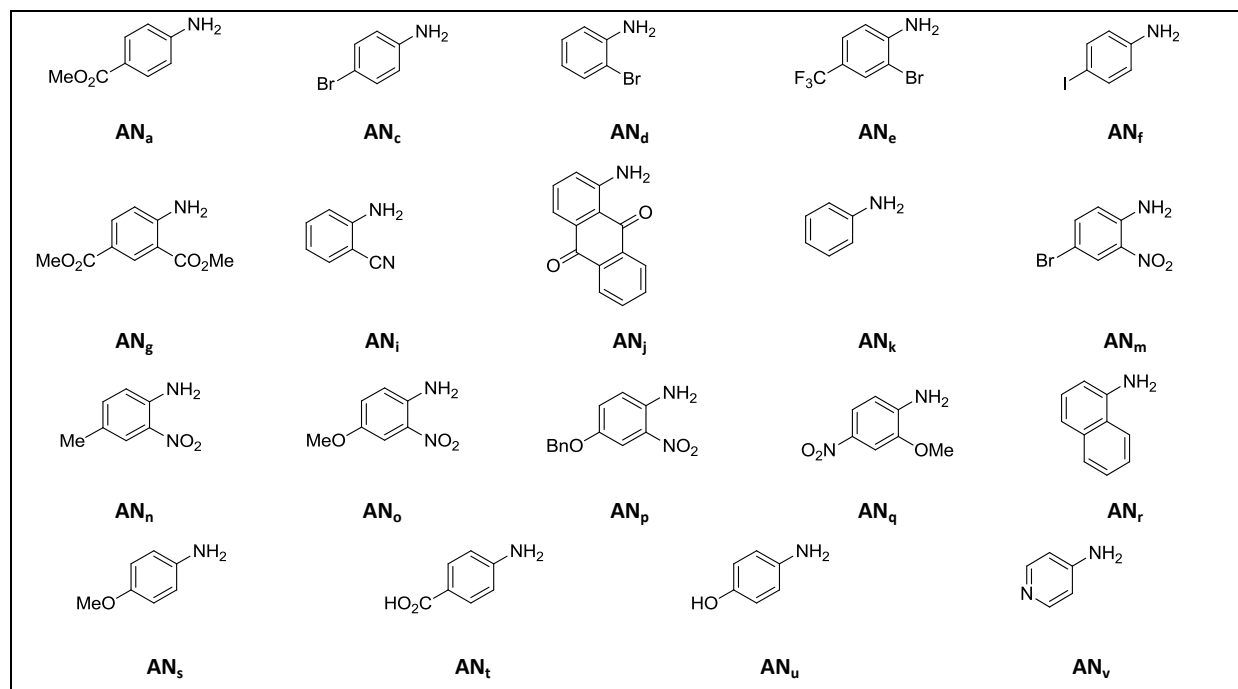


Tableau III.9 : Anilines sélectionnées

²⁵³ F. Le Callonnec, E. Fouquet, F.-X. Felpin, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2646–2649.

Mésylates d'aryldiazonium

L'acide méthanesulfonique (MeSO_3H), utilisé avec le nitrite de *tert*-butyle ($t\text{BuONO}$), a donc été choisi pour participer à la génération *in situ* de mésylates de diazonium comme potentiels agents d'arylation de la benzoquinone. Il s'agit du représentant de cette famille d'acides le plus intéressant en termes d'économie d'atomes. De plus, il peut être distillé pour être réutilisé. Dans ces conditions, le mécanisme réactionnel de cette transformation s'écrit de la façon suivante (schéma III.47).

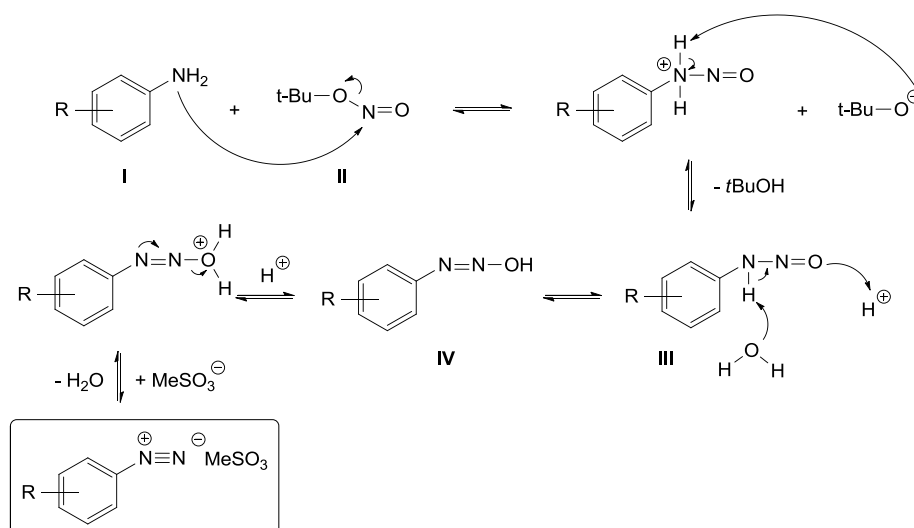
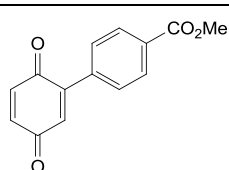
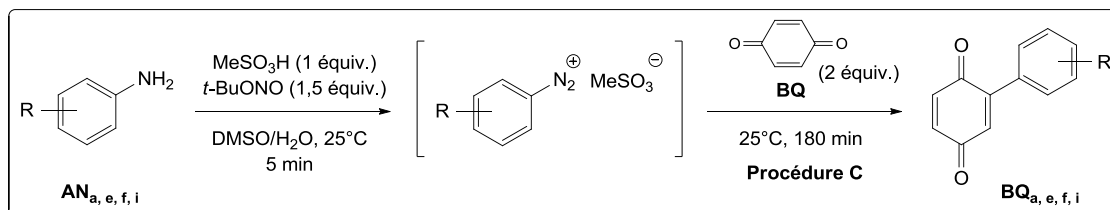


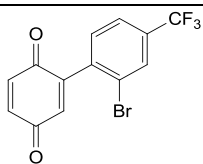
Schéma III.47 : Mécanisme de la diazotation d'anilines en présence de *t*-BuONO et MeSO_3H .

En présence de nitrite de *tert*-butyle II, l'aniline I est transformée en nitrosamine III, du *tert*-butanol étant libéré. Après hydrolyse, l'espèce intermédiaire de type hydroxydiazène IV est formée. Enfin, en présence d'acide méthanesulfonique, la protonation de l'hydroxydiazène conduit à la perte d'une molécule d'eau. Le diazonium est alors obtenu, l'anion mésylate jouant le rôle de contre-ion stabilisant.

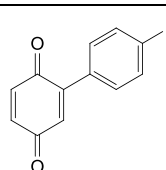
Forts de cette stratégie, nous envisageons donc de démontrer son intérêt en l'appliquant à certaines des anilines sélectionnées et présentées dans le tableau III.9. La procédure expérimentale suivie pour réaliser ces réactions correspond à la « méthode C » décrite en partie expérimentale et consiste en la préparation préalable du mésylate de diazonium par dissolution de l'aniline dans un mélange DMSO/ H_2O (2:3), suivie des ajouts respectifs de *t*-BuONO et de MeSO_3H . Après cinq minutes d'agitation à température ambiante, la benzoquinone est enfin introduite et l'agitation maintenue jusqu'à la fin du dégagement gazeux. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau suivant (tableau III.10).



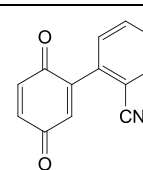
BQ_a, 90%



BQ_e, 16%



BQ_f, 86%



BQ_i, 11%

Tableau III.10 : Synth\u00e8se d'arylbenzoquinones \u00e0 partir de m\u00e9sylates de diazonium g\u00e9n\u00e9r\u00e9s *in situ*.

Comme escompt\u00e9, la strat\u00e9gie mise en place a permis de synth\u00e9tiser les benzoquinones attendues. Suite \u00e0 l'analyse des premiers cas \u00e9tudi\u00e9s, seulement peu d'exemples d'applications ont \u00e9t\u00e9 d\u00e9velopp\u00e9s. En effet, les rendements observ\u00e9s sont tr\u00e8s in\u00e9gaux. Les compos\u00e9s **BQ_a** et **BQ_f** ont \u00e9t\u00e9 obtenus dans des proportions tr\u00e8s \u00e9lev\u00e9es, respectivement 90% et 86%, laissant supposer que cette approche pouvait concurrencer celle impliquant les t\u00e9trafluoroborates de diazonium. Cependant, lorsque que les diazoniums pr\u00e9curseurs poss\u00e8dent des substituants en position *ortho*, les rendements en benzoquinones aryl\u00e9es chutent consid\u00e9rablement, privant cette transformation de tout int\u00e9r\u00eat synth\u00e9tique. Les produits **BQ_e** et **BQ_i** ne sont isol\u00e9s qu'\u00e0 hauteur de 16% et 11%. M\u00eame si cette m\u00e9thode appara\u00eet prometteuse lorsqu'elle est appliqu\u00e9e \u00e0 des anilines appropri\u00e9es, nous n'avons pas poursuivi plus avant nos investigations, pr\u00e9f\u00e9rant envisager d'autres conditions qui nous permettront d'\u00e9tablir une voie de synth\u00e8se plus g\u00e9n\u00e9rale.

Réaction sans acide

Une voie de synthèse alternative nous a alors été suggérée par les travaux de Doyle déjà évoqués (§ III.1.1.2., schéma III.13) qui décrivaient une variante de l'arylation du styrène à partir d'anilines sans utilisation d'acide. Nous avons alors procédé à la synthèse de l'arylbenzoquinone **BQ_a** selon un mode opératoire identique à celui suivi précédemment mais sans ajouter de MeSO₃H. Le dégagement gazeux, habituellement échelonné sur une période de deux à trois heures, s'est avéré être plus important, prenant fin environ une demi-heure après l'introduction de la benzoquinone dans le milieu. La purification du brut réactionnel a fourni 74% de la quantité de produit attendue. Ce constat prouve que le seul *tert*-butyle nitrite, mis en présence d'une aniline dans le mélange DMSO/H₂O, permet de former une espèce réactive se révélant être un bon agent arylant pour la benzoquinone.

Avant de généraliser cette procédure en l'appliquant aux différentes anilines à notre disposition, nous avons souhaité tout d'abord déterminer les conditions opératoires optimales associées à ce nouveau protocole. Cette question se pose notamment en termes d'ordre d'introduction des réactifs. Trois méthodes distinctes ont alors été envisagées :

- Procédure D : cette méthode consiste à l'addition, en une seule fraction, du *tert*-butyle nitrite à une solution d'aniline dans un mélange DMSO/H₂O (2:3), suivie cinq minutes plus tard de l'ajout de la quinone. On distingue ainsi la génération de l'espèce réactive et la réaction d'addition sur la quinone.
- Procédure E : cette méthode privilégie une réaction se déroulant uniquement en milieu aqueux. Le *tert*-butyle nitrite est ici introduit goutte à goutte, pendant une période de 5 minutes, à une suspension d'aniline et de quinone dans l'eau. A l'image de la réaction analogue entreprise à partir des tétrafluoroborates de diazonium, le milieu réactionnel est aussi très fortement hétérogène.
- Procédure F : cette méthode envisage l'addition goutte à goutte d'une solution d'aniline (dans un minimum de DMSO) à une solution de quinone et de *tert*-butyle nitrite dans un mélange DMSO/H₂O (2:3). Dans ce cas de figure, l'espèce réactive est générée progressivement et consommée au fur et à mesure de sa formation par réaction avec la benzoquinone déjà présente dans le milieu réactionnel.

Ces différentes procédures ont été appliquées à la synthèse de quatre arylbenzoquinones. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau III.11.

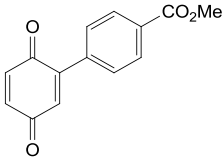
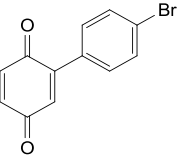
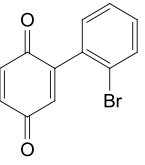
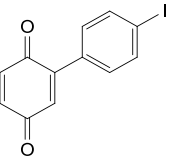
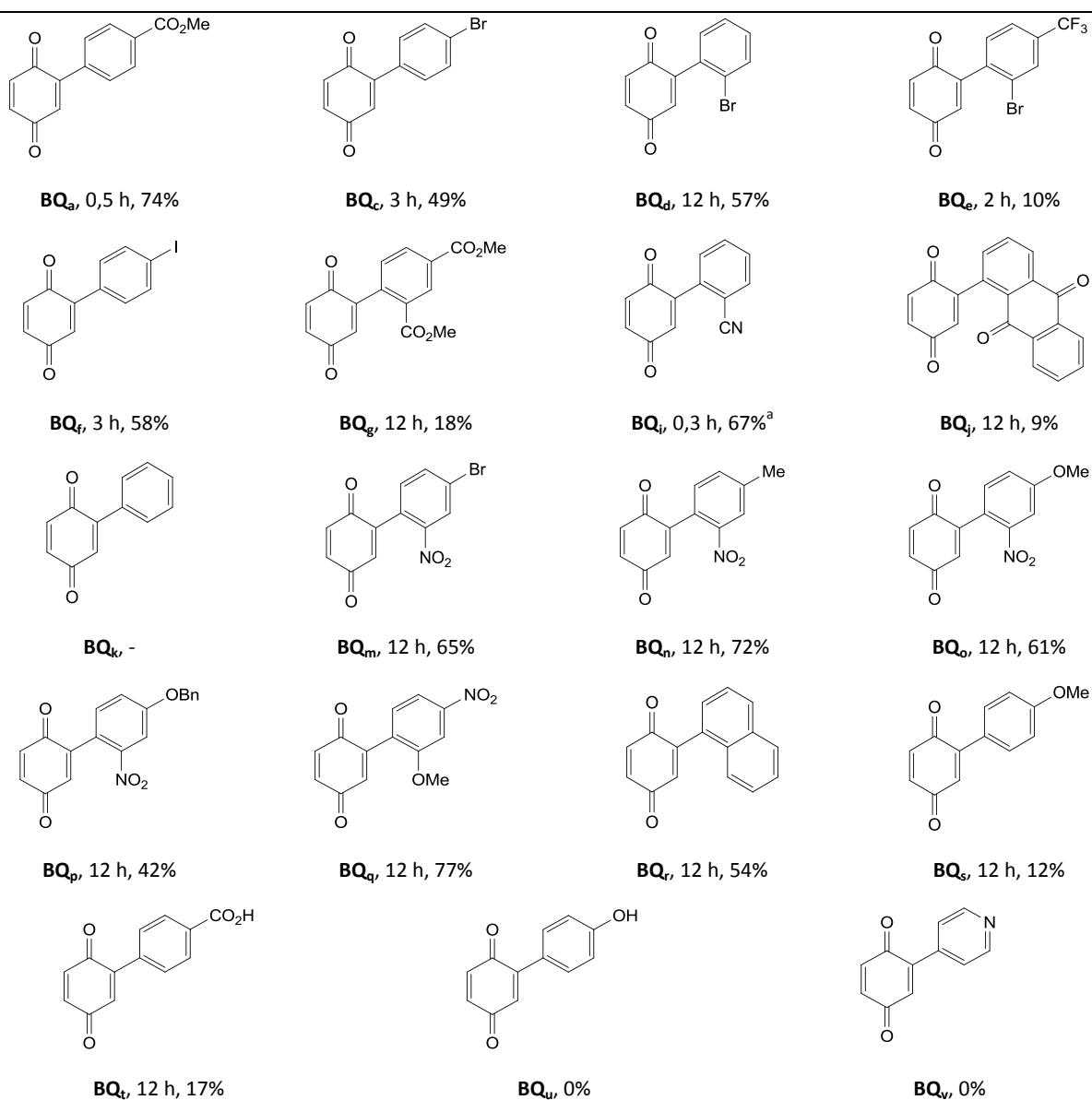
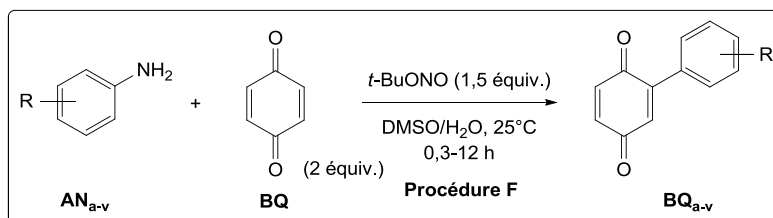
Entrée	Arylbenzoquinone, désignation	Procédure	Rendement (%)
1	 <chem>COC(=O)c1ccc(cc1)-c2cc(=O)cc(=O)c2</chem> BQ_a	D	74
2		E	70
3		F	70
4	 <chem>Brc1ccc(cc1)-c2cc(=O)cc(=O)c2</chem> BQ_c	D	36
5		E	38
6		F	49
7	 <chem>Brc1cccc(c1)-c2cc(=O)cc(=O)c2</chem> BQ_d	D	39
8		E	34
9		F	57
10	 <chem>Ic1ccc(cc1)-c2cc(=O)cc(=O)c2</chem> BQ_f	D	-
11		E	26
12		F	58

Tableau III.11 : Optimisation de la procédure d'arylation sans acide.

La synthèse de l'arylbenzoquinone **BQ_a** ne permet de discriminer les différentes méthodes appliquées, les rendements observés étant tous équivalents (70-74%, tableau III.11, entrées 1-3). En revanche, les bromophénylbenzoquinones **BQ_c** et **BQ_d** semblent être dotées d'un comportement similaire dans ces conditions opératoires. Concernant ces substrats, les procédures D et E sont à l'origine de rendements très voisins (36-38% et 39-34% respectivement, tableau III.11, entrées 4-5 et 7-8) alors que l'efficacité de la réaction est accrue en suivant la procédure F (49% et 57% respectivement, tableau III.11, entrées 6 et 9). Inexplicablement, la benzoquinone **BQ_f** n'est pas obtenue dans les conditions de la procédure D. Sa réactivité est à rapprocher de celles des deux précédents exemples puisque, selon la procédure F, le rendement obtenu est plus de deux fois supérieur à celui de la procédure E. Nous avons donc démontré, par l'étude de plusieurs cas, que l'arylation de la benzoquinone pouvait être effectuée uniquement à partir d'anilines et de *tert*-butyle nitrite, réaction par ailleurs envisageable dans l'eau pure. Les rendements observés sont alors inférieurs à ceux constatés dans un mélange DMSO/H₂O. L'ordre d'introduction des réactifs joue souvent un rôle important. Il est préférable de générer progressivement l'espèce réactive en

additionnant peu à peu l'aniline à un milieu réactionnel auquel ont été préalablement ajoutés *t*BuONO et quinone.

Encouragés par ces résultats prometteurs, nous avons voulu évaluer le spectre des applications de cette procédure en l'appliquant aux diverses anilines sélectionnées en début d'étude. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau III.12.



[a] réalisée selon la procédure E.

Tableau III.12 : Synthèse d'arylbenzoquinones à partir d'anilines en présence de *t*-BuONO seul.

Comme le montre le tableau précédent, cette nouvelle méthodologie de synthèse est particulièrement générale puisqu'elle tolère une diversité de groupements chimiques comme substituants du cycle aromatique équivalente à la réaction mettant en jeu les tétrafluoroborates. Les conditions particulièrement douces, compte tenu du pH neutre du milieu réactionnel, permettent l'accès à des *o*-nitroarylbenzoquinones très instables (**BQ_{m-q}**). La réduction de ces groupements nitro, ou toute autre transformation chimique pouvant être accomplie à partir des groupements esters, halogènes, nitriles, acide carboxyliques, méthoxyles ou éthers de benzyle, laisse entrevoir de vastes possibilités de fonctionnalisations ultérieures. Par comparaison avec les rendements décrits pour la réaction à partir des tétrafluoroborates, ceux indiqués ici sont légèrement inférieurs. Les différences de réactivité restent très marquées entre les substrats possédant des substituants électro-attracteurs et ceux possédant des groupements électro-donneurs. Le composé **BQ_s**, portant un groupement méthoxyle en *para*, n'est obtenu qu'à hauteur de 12% tandis que le composé **BQ_o** (substitué également en *para* par un méthoxyle mais aussi en *ortho* par un groupement attracteur de type nitro) est isolé avec un rendement bien meilleur de 61%. Seules quelques arylbenzoquinones n'ont pu être obtenues via ce procédé. Il s'agit des dérivés phénoliques (**BQ_u**), pyridiniques (**BQ_v**) et plus étrangement de la 2-phénylbenzoquinone **BQ_k**.

Quoi qu'il en soit, cette réaction apparaît comme unique et représente l'une des voies d'accès les plus directes aux motifs de type arylbenzoquinone. En effet, elle suit un procédé excluant toute base, métal ou additif, se déroulant dans des conditions réactionnelles douces (pH neutre) et mettant en œuvre des réactifs peu coûteux. La méthode d'arylation directe de la benzoquinone décrite ici présente de nombreux avantages. Elle permet de s'affranchir de la préparation et de la manipulation de sels de diazonium et contrairement à l'approche privilégiant les tétrafluoroborates de diazonium, la génération de HBF₄, acide corrosif et toxique, est évitée. A l'image des diverses réactions d'arylation présentées en introduction à ce chapitre, le mécanisme exact de cette transformation n'apparaît pas comme trivial. Aidés par cette dernière approche synthétique et guidés par divers constats expérimentaux, il semble néanmoins possible d'émettre quelques hypothèses. Ces questions mécanistiques ainsi que des perspectives d'application à d'autres substrats quinoniques vont être discutées dans la suite de ce manuscrit.

2.2. Considérations mécanistiques et perspectives

2.2.1. Remarques expérimentales et proposition de mécanisme

La réaction d'arylation des quinones est souvent décrite comme impliquant la participation de radicaux libres, générés par décomposition homolytique du sel de diazonium. Comme nous l'avons évoqué au paragraphe **III.1.3.1.**, cette hypothèse n'a jamais été clairement démontrée et tient plutôt à une analogie avec la réaction de Meerwein, telle qu'elle a pu être faite par Schimmelschmidt. En effet, aucune des différentes réactions décrites au cours de cette étude ne fait appel à l'utilisation d'un sel métallique capable, dans les conditions originales de Meerwein, d'initier la réaction de dédiazotation par transfert d'un électron. Leur mécanisme est donc forcément différent. Par ailleurs, nous avons déjà souligné le fait qu'en l'absence de catalyseur métallique, le caractère hétérolytique ou homolytique de la décomposition des sels de diazonium était plutôt gouverné par le pH du milieu réactionnel (§ **III.1.1.2.**, schéma III.6). De manière générale et pour tout type de réaction, il est admis que, dans des conditions basiques ou neutres, un processus radicalaire est préférentiellement envisagé. A l'inverse, en milieu acide, les sels de diazonium suivent plus souvent une dédiazotation ionique. Quoi qu'il en soit, cette règle n'est qu'empirique et n'a jamais été validée concernant la réaction d'arylation des quinones.

Les conditions réactionnelles dans lesquelles est réalisée l'arylation de la benzoquinone à partir de tétrafluoroborates de diazonium sont clairement acides. La dédiazotation de ces derniers conduit inévitablement à la libération d' HBF_4 dans le milieu. Pour cette raison, nous nous attendions à la formation de cations aryles intermédiaires et par conséquent à celle de sous-produits de réaction phénoliques. Quel que soit le sel de diazonium considéré, aucune trace de phénols n'a pourtant été constatée (schéma III.48, équation 1). Au cours des études d'optimisation, nous avons mis en avant le rôle primordial de l'eau dans le devenir de la réaction (§ **III.2.1.2.**). En effet, aucune benzoquinone arylée n'est isolée si elle est absente du milieu réactionnel. En conditions aqueuses, il est fortement probable que le tétrafluoroborate de diazonium soit en réalité en équilibre avec l'hydroxydiazène correspondant par addition d'une molécule d'eau (schéma III.48, équation 2).

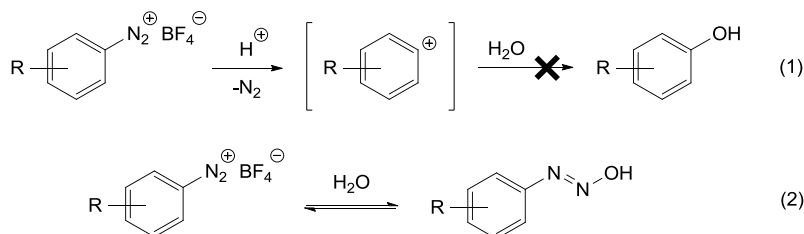


Schéma III.48 : Comportement des tétrafluoroborates de diazonium en milieu aqueux.

Concernant la réaction d'arylation mettant en jeu des anilines en présence de *tert*-butyle nitrite et sans utilisation d'acide, les analyses de RMN du proton effectuées sur le milieu réactionnel ont permis d'identifier les espèces présentes en solution. Nous avons observé qu'un mélange de 4-méthoxycarbonylaniline **AN_a** et de *t*-BuONO en milieu DMSO/H₂O conduisait à la formation de l'hydroxyde de diazonium correspondant **I** (d, 8,24 ppm et d, 8,78 ppm) parallèlement à l'aniline initiale et d'un produit non-identifié **II** (d, 7,55 ppm et d, 8,02 ppm) avec un ratio de 9/52/39 (schéma III.49).

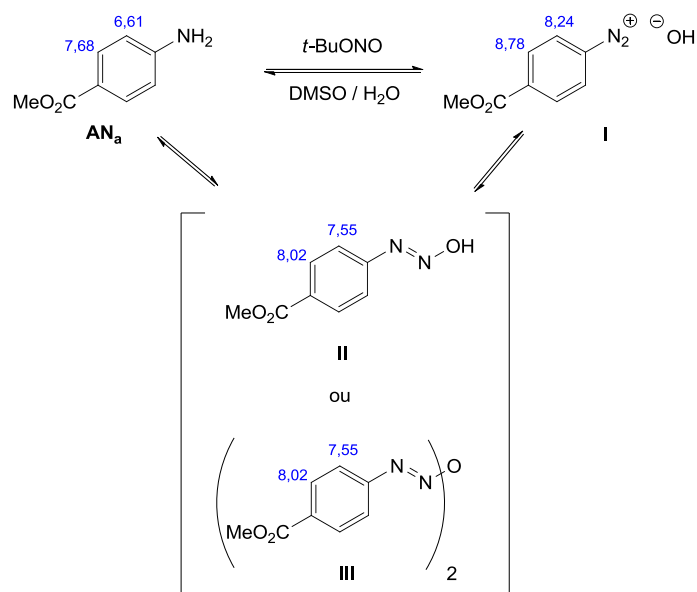


Schéma III.49 : Espèces présentes en solution déterminées par RMN ¹H.

Bien que nous n'ayons pas pu caractériser pleinement ce composé, à cause de sa haute réactivité, nous avons proposé d'attribuer les signaux à 7,55 et 8,02 ppm à l'hydroxydiazène **II** ou bien à son dimère **III**. Ces composés pourraient donc correspondre à des espèces réactives communes aux réactions réalisées à partir de tétrafluoroborates et d'anilines. Expérimentalement, nous avons également constaté que la cinétique et les rendements réactionnels étaient systématiquement

améliorés lorsque les composés aromatiques portaient des groupements électro-attracteurs. Ce résultat tend à démontrer qu'un processus radicalaire est plus fortement probable dans la mesure où les radicaux aryles peuvent être considérés comme des entités électrophiles. Cette idée corroborerait les précédentes observations faisant état de l'absence de sous-produits de type phénol.

Nous ne sommes pas sans savoir que Rüchardt a identifié une voie de dédiazotation homolytique des sels de diazonium passant par la formation d'hydroxydiazène et d'anhydride diazoïque (§ III.1.1.2., schéma III.9). Le mécanisme décrit en milieu basique, dans le cadre de la réaction de Gomberg-Bachmann, pourrait être étendu à la génération de radicaux aryles à partir d'hydroxydiazènes dans un milieu réactionnel neutre de la façon suivante (schéma III.50).

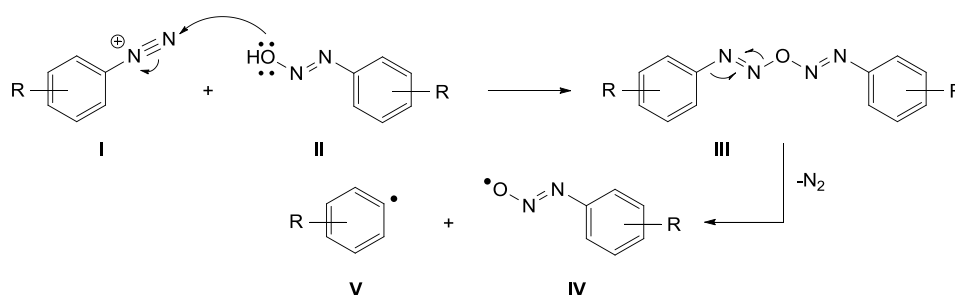


Schéma III.50 : Mécanisme de dédiazotation homolytique envisagé en milieu neutre.

La dimérisation de l'hydroxydiazène II avec le diazonium I conduit directement à la formation de l'anhydride diazoïque III sans passage par un intermédiaire diazénate. La cinétique de dimérisation serait alors améliorée avec des sels de diazonium hautement électrophiles, comme l'atteste la réactivité plus importante des composés porteurs de groupements électro-attracteurs constatée expérimentalement. L'anhydride diazoïque étant particulièrement instable, il se décompose pour fournir les radicaux hydroxydiazène IV et aryle V. Une fois le radical aryle formé, il peut réagir avec la benzoquinone, amorçant le cycle catalytique représenté par le schéma III.51.

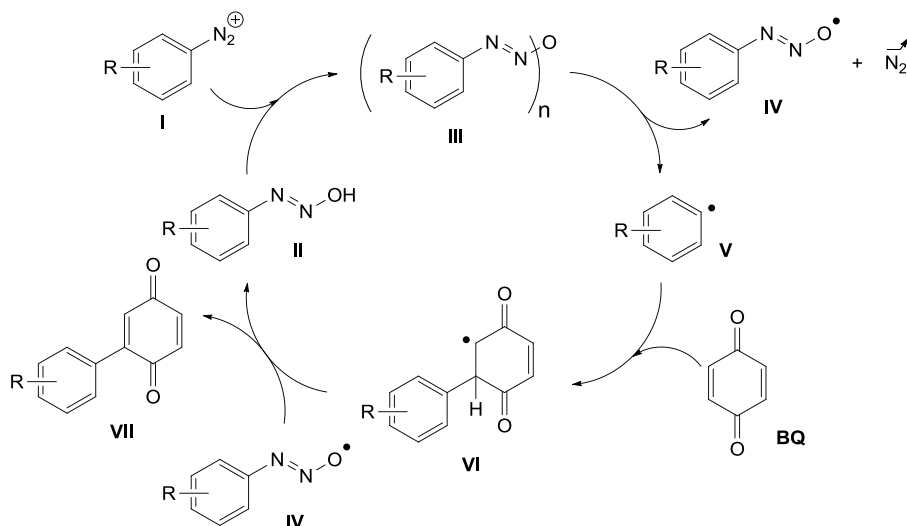


Schéma III.51 : Proposition de mécanisme d'arylation directe de la benzoquinone.

Le radical aryle **V** généré à partir de l'anhydride diazoïque **III** s'additionne sur la benzoquinone **BQ** pour former le radical **VI**. Ce dernier, par abstraction d'hydrogène avec le radical hydroxydiazène **IV**, permet d'obtenir la benzoquinone arylée désirée **VII** et de régénérer l'hydroxydiazène **II** pouvant être impliqué par la suite dans un nouveau cycle.

Un fait expérimental vient cependant contredire en partie nos premières conclusions. Si la nature radicalaire de la réaction ne semble pas devoir être remise en cause, la forme hydroxydiazène pourrait ne pas être l'espèce réactive nécessaire à la génération des radicaux aryles. Nous avons en effet constaté que le mélange aniline/hydroxyde de diazonium/hydroxydiazène était stable pendant au minimum deux heures. L'anhydride diazoïque étant, quant à lui, particulièrement instable, cela signifierait que la cinétique de la réaction de dimérisation entre le diazonium et l'hydroxydiazène serait suffisamment lente pour expliquer l'absence de dégagement gazeux notable pendant cette période. Les doutes émis à ce sujet sont renforcés par le fait que ce dégagement gazeux ne devient réellement observable qu'après l'addition de la quinone dans le milieu. Celle-ci semble donc jouer également un rôle dans le processus de dédiazotation. Ayant en mémoire les remarques empiriques de Schimmelschmidt à propos du rôle de l'hydroxyquinone dans la réaction d'arylation (§ III.1.3.1.), nous pensons que ce sont les traces de ce composé présentes dans la benzoquinone commerciale de départ qui permettent en réalité une réaction d'oxydo-réduction avec l'hydroxyde de diazonium. La possibilité de la formation du radical cation métastable, obtenu par oxydation de la benzoquinone, a été aussi envisagée.²⁵⁴ Cependant, sa formation n'a été observée que dans des conditions non-polaires et son comportement est encore sujet à discussions. Le mécanisme modifié que nous proposons alors prend en compte ces dernières observations en donnant le rôle de précurseur de

²⁵⁴ A. Maroz, O. Brede, *Rad. Phys. Chem.* **2003**, 67, 275–278.

radicaux aryles à l'hydroxyde de diazonium et celui de réducteur à l'hydroxybenzoquinone (schéma III.52).

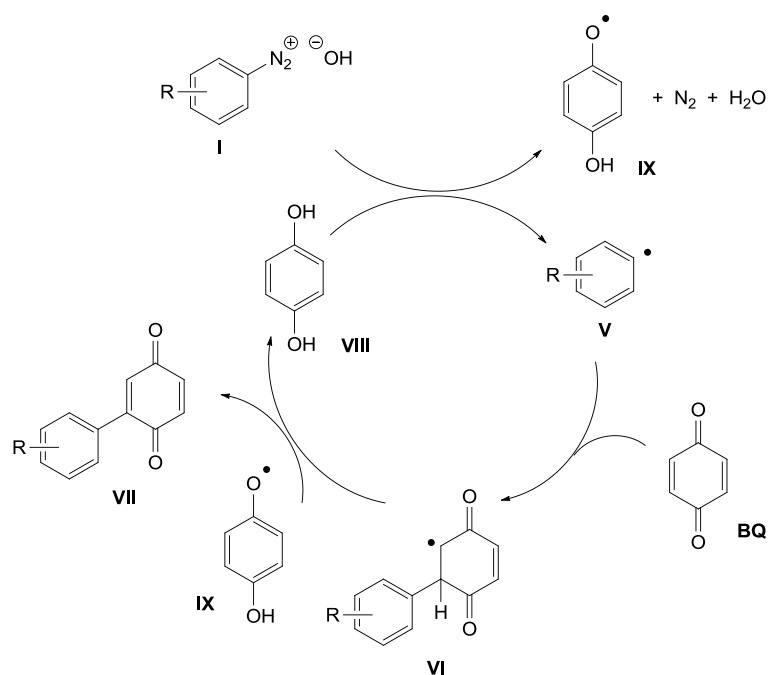


Schéma III.52 : Proposition de mécanisme rédox d'arylation directe de la benzoquinone.

La dédiazotation homolytique de l'hydroxyde de diazonium **I** est ici initiée par les traces d'hydroxybenzoquinone **VIII**. Le radical aryle **V** ainsi formé réagit toujours avec la benzoquinone **BQ** pour former le radical **VI**. L'abstraction d'hydrogène se fait alors à partir du radical semi-quinonique **IX** pour permettre la formation du produit désiré **VII** et régénérer l'hydroxybenzoquinone **VII** pouvant être ensuite impliquée dans un nouveau cycle.

2.2.2. Applications et perspectives

Variété des quinones

Disposant d'un procédé fiable, efficace et maîtrisé d'arylation directe de la 1,4-benzoquinone nous envisageons désormais d'étendre son spectre d'applications en diversifiant les motifs quinoniques impliqués. Nous souhaitons tout d'abord étudier l'influence de la substitution de la benzoquinone sur le devenir de la réaction. Ces travaux ont été réalisés de façon à mettre en jeu des substrats symétriques et dissymétriques, portant des fonctions chimiques de caractères attracteurs

et donneurs. L'aniline **AN_a** a été retenue pour jouer le rôle d'agent arylant. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau III.13.

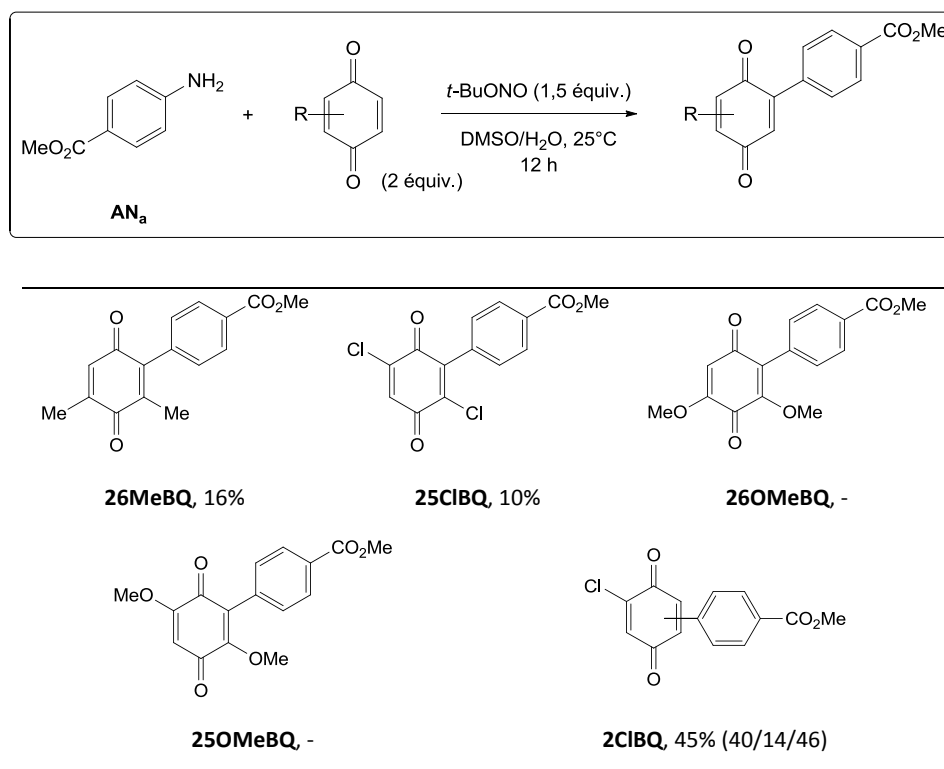


Tableau III.13 : Arylation de benzoquinones substituées.

A la lecture du tableau précédent, il apparaît nettement que la nature de la quinone a une influence majeure sur l'efficacité de la réaction d'arylation. En ce qui concerne les benzoquinones di-substituées, seuls les dérivés 2,6-diméthyle (**26MeBQ**) et 2,5-dichloro (**25ClBQ**) ont pu être obtenus. Les rendements correspondants, de 16% et 10% respectivement, sont en revanche peu élevés. Lorsque le noyau quinonique est substitué par des groupements méthoxyles, la benzoquinone arylée correspondante n'est jamais isolée, aussi bien quand la di-substitution est de type 2,5 ou de type 2,6 (composés **25OMeBQ** et **26OMeBQ**). La présence de ces groupements donneurs semble particulièrement impacter le potentiel rédox de la quinone et compromettre le transfert mono-électronique. La réactivité de la benzoquinone mono-substituée **2ClBQ** s'est révélée être meilleure que celle des autres composés. Si le rendement obtenu de 45% reste modeste, il confère à cette transformation un réel intérêt synthétique. La formation parallèle des trois régioisomères possibles est néanmoins constatée. Le ratio indiqué, respectivement en isomères 3, 5 et 6, a été déterminé par RMN compte tenu de la polarité voisine de ces composés qui n'a pas permis leur séparation.

Cette voie de synthèse est plutôt décevante pour l'arylation de benzoquinones substituées. Afin de vérifier son efficacité dans le cadre de la synthèse des composés à visée pro-apoptotique cibles de la série C, nous avons enfin considéré son application aux naphtoquinones. Les composés sélectionnés (**NQ**, **M** et juglone **J**) ont été engagés dans les conditions d'arylation directe sans qu'aucune trace de produit désiré ne puisse être identifiée (schéma III.53).

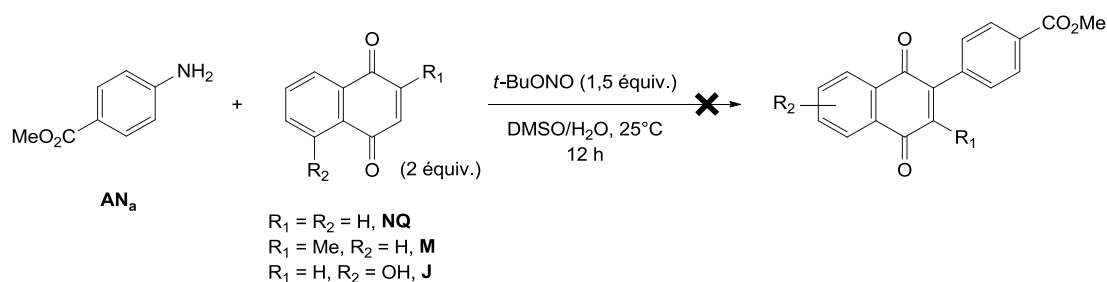


Schéma III.53 : Arylation directe de naphtoquinones à partir d'anilines.

Ce constat représente un coup d'arrêt dans l'exploitation de cette stratégie comme outil général de synthèse de naphtoquinones polycycliques. Cependant, dans ce contexte, le travail rapporté au cours de ce chapitre va tout de même pouvoir être exploité. La 1,4-naphtoquinone, engagée dans la réaction d'arylation avec les tétrafluoroborates de diazonium, s'est révélée capable de fournir les arylquinones désirées (tableau III.14).

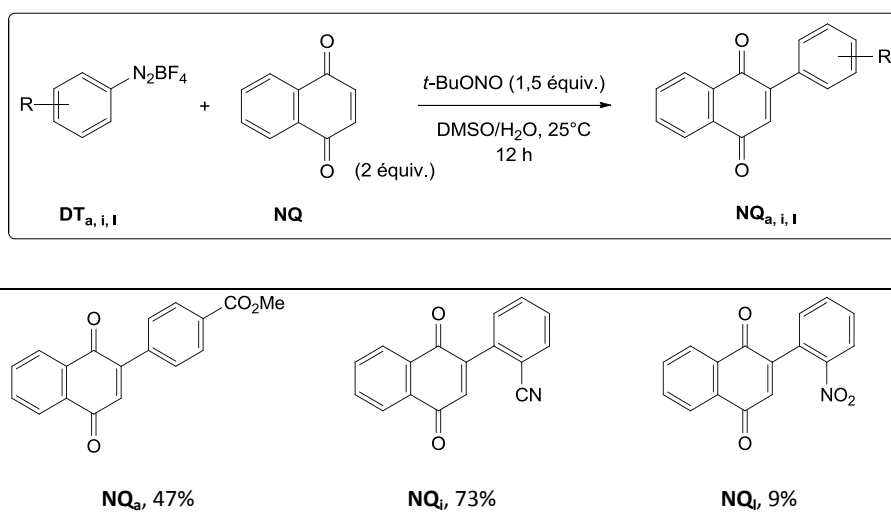


Tableau III.14 : Arylation directe de la 1,4-naphtoquinone à partir de tétrafluoroborates de diazonium.

Par comparaison avec les réactions de substrats analogues sur la benzoquinone, ces résultats confirment que la naphthoquinone est dotée d'une réactivité moindre. Dans ce cas de figure, les *o*-nitrodiazonium sont particulièrement instables et le composé **NQ_i** n'est isolé qu'à hauteur de 9%. En revanche, le remplacement du groupement nitro par un groupement nitrile rend la réaction beaucoup plus efficace, la naphthoquinone **NQ_i** étant obtenue avec un rendement intéressant de 73%.

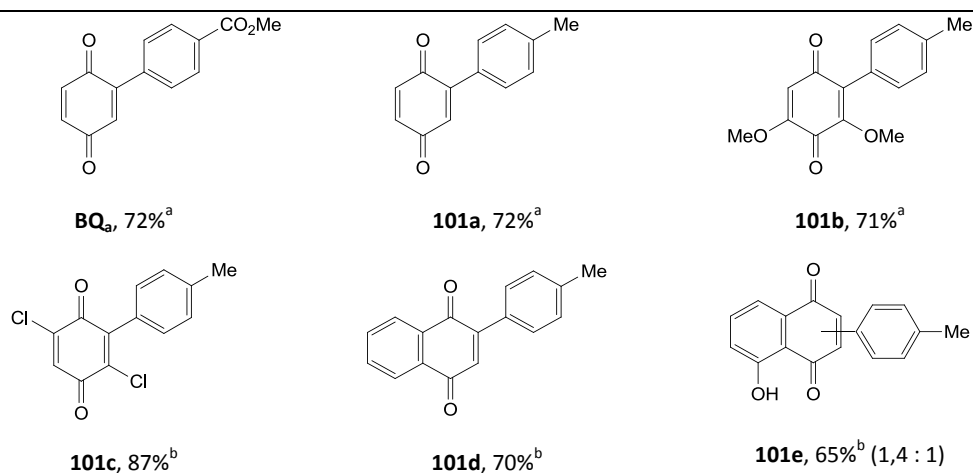
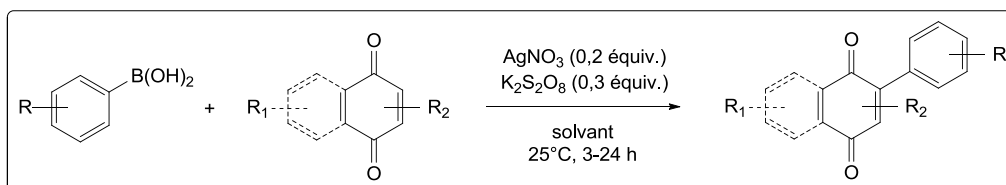
Si l'addition de groupements aryles sur la naphthoquinone est impossible dans les conditions décrites à partir des anilines, elle permet d'obtenir, avec des rendements souvent raisonnables, les produits désirés lorsque des précurseurs de type tétrafluoroborates de diazonium sont utilisés. Les travaux complémentaires, visant à élaborer une voie de synthèse vers la formation de naphthoquinones polycycliques d'intérêt biologique à partir des substrats obtenus lors de cette étude, n'ont pas pu être conduits dans le cadre de cette thèse.

Autres perspectives

La réaction d'arylation radicalaire des quinones à partir des sels de diazonium a été ici reconsidérée et a montré qu'elle pouvait fournir les composés attendus au travers d'une procédure efficace d'arylation directe ne faisant intervenir ni sel, ni base, ni métal, étant conduite dans des conditions douces, à pH neutre et à température ambiante, et tolérante de diverses fonctions chimiques (ester, halogène, nitrile, éther, nitro...).

Très récemment, il a été publié des travaux qui ont pour le moins retenu toute notre attention. Baran²⁵⁵ s'est intéressé aux acides boroniques comme précurseurs de radicaux aryles. Nous avons effectivement déjà constaté que ces composés étaient des agents arylants pertinents (§ III.1.3.2.). Leur utilisation était alors trop souvent associée à des conditions réactionnelles très particulières, mettant en jeu divers catalyseurs métalliques ou autres additifs (schéma III.38). Par l'intermédiaire de son étude concernant l'arylation des quinones, Baran a mis au point une méthode bien plus générale qui fait intervenir le couple $Ag^+ / S_2O_8^{2-}$ comme initiateur radicalaire. Elle s'inspire, à raison, des conditions de Kochi-Anderson qui ont largement fait leurs preuves, notamment pour l'addition d'acides aminés décrite tout au long du chapitre II de ce manuscrit. Cette méthodologie a été à l'origine de la synthèse de différents motifs fonctionnalisés (schéma III.45).

²⁵⁵ Y. Fujiwara, V. Domingo, I. B. Sieple, R. Gianatassio, M. Del Bel, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3292–3295.



[a] réaction réalisée dans un mélange DCM/H₂O (1 : 1)

[b] réaction réalisée dans un mélange PhCF₃/H₂O (1 : 1)

Tableau III.15 : Synthèse de d'arylquinones à partir d'acides boroniques selon Baran.

A titre de comparaison avec la méthode que nous avons précédemment décrite à partir d'anilines, la synthèse de la benzoquinone **BQ_a** a été ici rapportée avec un rendement similaire (72% pour 74%). Néanmoins, selon l'approche de Baran, la formation d'un plus grand nombre de noyaux quinoniques est tolérée, benzoquinones disubstituées (**101b-c**), 1,4-naphtoquinone (**101d**) ou encore juglone (**101e**).

Forts d'une certaine expérience dans le domaine de la fonctionnalisation radicalaire de quinones par décarboxylation oxydante en présence du couple $\text{Ag}^+ / \text{S}_2\text{O}_8^{2-}$, nous pourrions alors nous demander si cette réaction d'arylation ne pourrait pas avoir lieu dans de telles conditions réactionnelles, lorsque des acides benzoïques jouent le rôle de précurseurs. A notre connaissance, aucune publication ne rapporte ce type de réaction. La seule synthèse d'arylquinones réalisée à partir d'acides benzoïques et catalysée par les ions argent a été décrite par Wang.²⁵⁶ Ce protocole, ne prenant en compte que le cas de l'arylation de benzoquinones, s'appuie en réalité sur une co-catalyse Ag(II)/Pd(II) et non sur l'utilisation du couple Ag(I)/S₂O₈²⁻ (schéma III.54).

²⁵⁶ J. Wang, Z. Cui, Y. Zhang, H. Li, L.-M. Wu, Z. Liu, *Synlett* **2010**, 2352–2356.

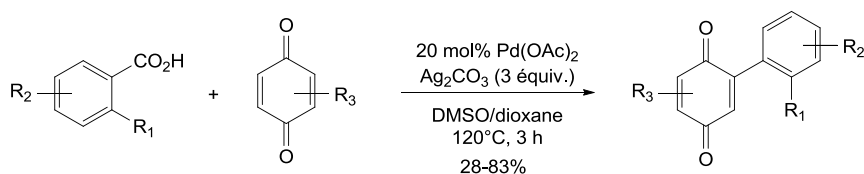


Schéma III.54 : Arylation de benzoquinones à partir d'acides benzoïques par co-catalyse Ag(II)/Pd(II) selon Wang.

La réaction de décarboxylation des acides benzoïques est en général plus difficile que celle des acides carboxyliques aliphatiques. Bien souvent, la perte de CO₂ nécessite la présence d'un substituant hétéroatomique en *ortho* de la fonction acide pour pouvoir être effectuée à une température raisonnable (< 150°C). C'est sûrement pour cette raison que Baran leur a préféré les acides boroniques, bien que la préparation de ces derniers nécessite des étapes de synthèse supplémentaires. Cependant, très récemment, Greaney²⁵⁷ a mis en évidence les conditions d'une variante de la cyclisation de Pschorr permettant la synthèse de fluorénones à partir d'acides aroylbenzoïques catalysée par le couple Ag(I)/S₂O₈²⁻ (schéma III.55).

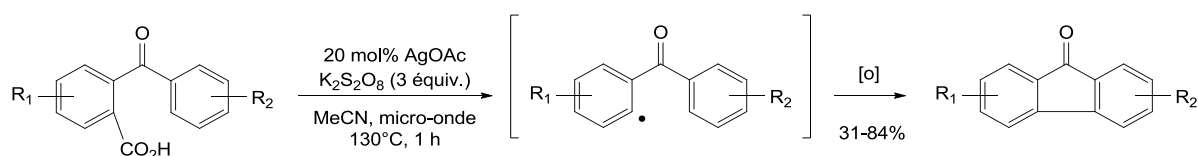


Schéma III.55 : Synthèse de fluorénones à partir d'acides aroylbenzoïques selon Greaney.

Même si cette réaction est réalisée à une température élevée (130°C), elle tolère une variété de fonctions chimiques non négligeable. Ainsi des fluorénones comportant des groupements halogène (Cl, F), méthyle, méthoxyle, phényle ou encore nitro ont été synthétisées. Ce protocole semble donc pouvoir être adapté à l'arylation des quinones selon le schéma suivant (schéma III.56) et des études ultérieures devront être menées pour pouvoir le démontrer.

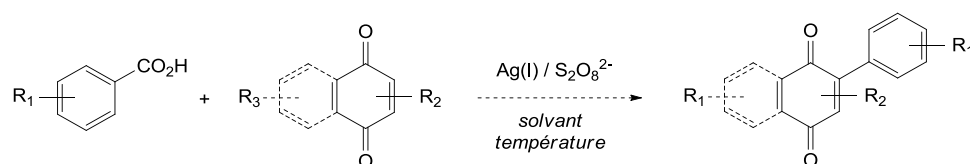
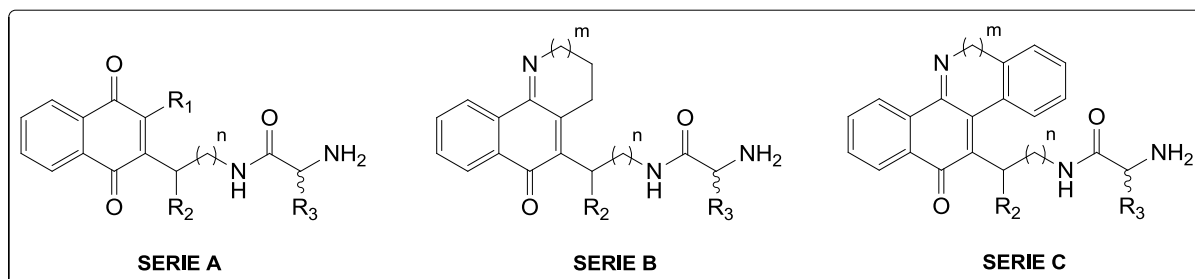


Schéma III.56 : Proposition alternative pour la synthèse d'arylnaphtoquinones.

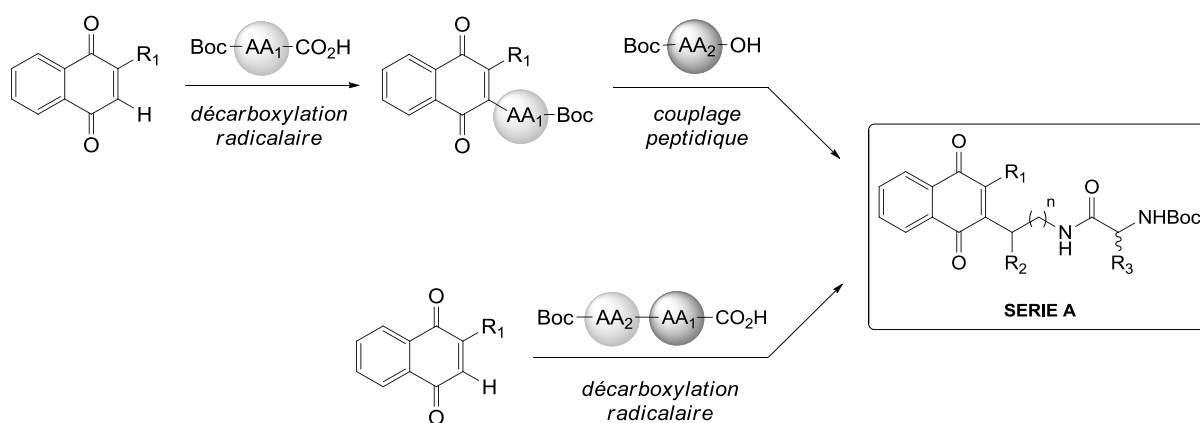
²⁵⁷ S. Seo, M. Slater, M. F. Greaney, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2650–2653.

Conclusion et perspectives

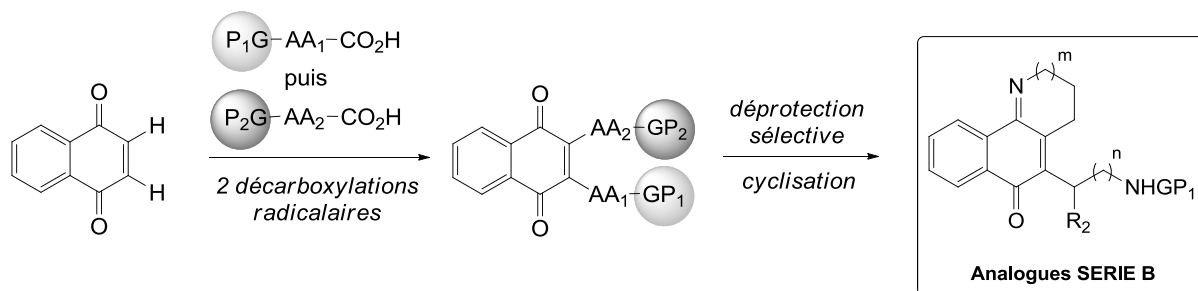
Ce travail de recherche a été consacré à la synthèse de petites molécules à visée anticancéreuse. L'identification des différentes cibles biologiques, complétée par des études de modélisation moléculaire nous a permis, dans un premier temps, de définir les motifs généraux de trois séries d'inhibiteurs potentiels.



Une réinterprétation de la réaction de décarboxylation radicalaire de Kochi-Anderson, appliquée aux acides aminés, nous a permis de former aisément des liaisons $C(sp^2) - C(sp^3)$ via l'introduction directe de chaînes aliphatiques sur les positions quinoniques. Cette approche est particulièrement pertinente pour aboutir aux composés de la série A. Ces derniers ont été obtenus selon une stratégie linéaire ou convergente et nous ont permis de constituer une chimiothèque de quelques dizaines de composés.

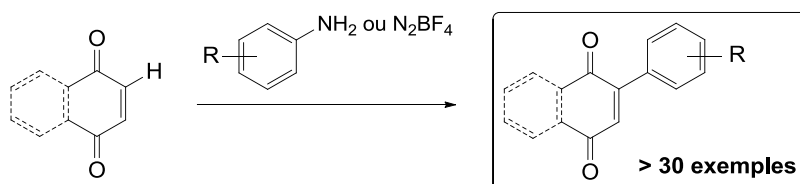


En exploitant la réaction de dialkylation par décarboxylation radicalaire possible à partir de la 1,4-naphthoquinone, nous avons ensuite appliqué notre procédé à l'introduction de chaînes latérales dissymétriques. Certains analogues de la série B comportant une chaîne latérale simplifiée ont ainsi pu être obtenus.



Outre les propositions avancées dans ce manuscrit, des études complémentaires concernant l'emploi d'autres groupements protecteurs devront être abordées afin d'accéder aux iminonaphtoquinones B comportant une chaîne latérale dipeptidique.

Enfin, les procédures d'arylation radicalaire de benzoquinones à partir de sels de diazonium et d'anilines, développées au cours de ces travaux, ont permis de mettre au point des outils efficaces pour la formation directe de liaisons $\text{C}(\text{sp}^2) - \text{C}(\text{sp}^2)$ sur les noyaux quinoniques. Elles nous ont permis d'apporter des éclaircissements sur un mécanisme jusqu'alors obscur. L'extension de ces approches à la fonctionnalisation de la naphthoquinone est apparue plus aléatoire mais néanmoins toujours encourageante.



A partir des composés synthétisés ici, l'introduction d'une chaîne latérale aminoalkyle par décarboxylation radicalaire, suivie d'une étape de cyclisation intramoléculaire d'un substituant de type amine sur le carbonyle quinonique le plus proche, semble en mesure de fournir rapidement les composés de la série C.

Nous avons donc posé les bases d'un programme de recherche ambitieux visant à découvrir de nouveaux inhibiteurs de cibles biologiques impliquées dans la plupart des pathologies cancéreuses. Lorsque des chimiothèques conséquentes de composés pourront être constituées, leur évaluation biologique viendra soulever de nouvelles pistes vers l'optimisation structurale de ces familles d'inhibiteurs potentiels.

Partie expérimentale

Généralités

Conditions expérimentales

Les réactifs mis en oeuvre sont, pour la plupart, les composés commerciaux provenant des sociétés Aldrich Chemical Company, Fisher Scientific Ltd., Alfa Aesar ou TCI Europe et utilisés sans purification préalable. La 1,4-naphtoquinone **NQ**, la ménadione **M** et la 1,4-benzoquinone **BQ** ont toutefois fait l'objet d'une recristallisation dans un mélange éther de pétrole / acétate d'éthyle avant utilisation. D'une manière générale, il a été employé des solvants de qualité « synthèse ». Sauf mention spéciale, toutes les réactions ont été conduites sans précautions particulières concernant l'inertage, le degré d'humidité ou l'exposition à la lumière du milieu réactionnel. Les évaporations ont été conduites sous pression réduite, à des températures inférieures à 40°C. Les purifications sur colonnes chromatographiques ont été effectuées sous pression positive d'air avec de la silice Merck de granulométrie 40-63 μm . Les solvants d'élution sont indiqués en rapport de volume et ont été utilisés sans purification supplémentaire. Le suivi des réactions et des purifications a été effectué par chromatographie sur couche mince (CCM) en utilisant des plaques de silice (0,2mm) avec indicateur UV 60_{F254} et supportées sur aluminium (Merck), révélées sous UV puis au permanganate de potassium (KMnO_4 3 g / AcOH 5% 100 mL / H_2O 300 mL / K_2CO_3 20 g) ou par une solution alcoolique de ninhydrine (0,3 g ninhydrine / 100 mL *n*-butanol / 3 mL AcOH) dans le cas de composés azotés. Les rendements chimiques des produits isolés purs sont exprimés en pourcentages molaires (%) par rapport au produit de départ en défaut. Les taux de conversion sont calculés par rapport à la quantité de réactif en défaut récupérée après purification.

Techniques d'analyses

- Les températures de fusion des solides sont mesurées sur un appareil de fusion digital Büchi B-540 dans des tubes capillaires ouverts avec un gradient de $1^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ et ne sont pas corrigées.
- Les spectres IR sont enregistrés entre 4000 et 400 cm^{-1} au moyen d'un spectromètre Bruker IRFT IFS55. Tous les échantillons, huiles ou solides, sont dissous dans du dichlorométhane et analysés sous forme de film par évaporation du solvant sur une pastille de zinc-sélénium (ZnSe). Toutes les valeurs de fréquence (ν) sont exprimées en cm^{-1} .
- Les spectres RMN ^1H sont enregistrés dans le solvant indiqué sur un spectromètre Bruker DPX-300 à 300 MHz. Les valeurs des déplacements chimiques (δ) sont exprimées en ppm relativement au signal résiduel du solvant utilisé comme référence interne (CDCl_3 : δ 7,26 ppm ;

CD₃OD : δ 3,31 ppm ; DMSO : δ 2,54 ppm ; Acétone-d₆ : δ 2,05 ppm). Les constantes de couplages (J) sont données en Hertz (Hz). Les abréviations suivantes sont utilisées pour décrire la multiplicité des signaux : s (singulet), bs (singulet large), d (doublet), bd (doublet large), t (triplet), bt (triplet large), q (quadruplet), quint. (quintuplet), m (massif complexe ou multiplet).

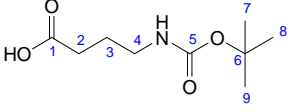
- Les spectres RMN ¹³C sont enregistrés dans le solvant indiqué sur un appareil Bruker DPX-300 à 75 MHz. Les valeurs des déplacements chimiques (δ) sont exprimées en ppm relativement au signal résiduel du solvant utilisé comme référence interne (CDCl₃ : δ 77,2 ppm ; CD₃OD : δ 49,0 ppm ; DMSO : δ 40,45 ppm ; Acétone-d₆ : δ 206,3 et 29,8 ppm). L'attribution des signaux a été réalisée par comparaison avec les déplacements théoriques sur la base des expériences 1D.

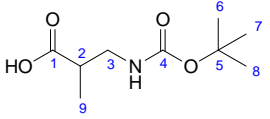
- Les spectres de masse ont été réalisés par la Centre d'Etudes Structurales et d'Analyse des Molécules Organiques (CESAMO) de l'Université Bordeaux 1 avec un spectromètre QStar Elite (Applied Biosystems) équipé d'une source électrospray (5000 V) et enregistrés en mode positif.

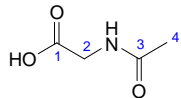
Nomenclature et numérotation

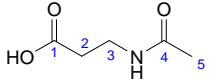
Les noms IUPAC des composés, indiqués en caractères étroits, ont été générés à l'aide des logiciels ACDLabs ou Chemdraw Ultra version 9.0. Leurs acronymes, indiqués en caractères gras, sont destinés à évoquer plus simplement leur structure. Ils sont aussi associés à la désignation indiquée dans le manuscrit (Compound N°) et à un numéro d'identification (Compound Id) dont les premières initiales désignent le manipulateur ayant réalisé leur synthèse. Si GN désigne Guillaume NATURALE, ML et CCo désignent respectivement, le Dr. Marc Lamblin et le Dr. Claude Commandeur, tous deux anciens chercheurs post-doctorants de l'équipe du Dr. Michel Laguerre. Les différents composés synthétisés sont rapportés dans leur ordre d'apparition dans le manuscrit. La numérotation indiquée en chiffres bleus, sur les structures des composés présentés, est sans lien avec leur nomenclature systématique. Elle est purement fonctionnelle et a pour seul but de servir de base à l'attribution des signaux relatifs aux atomes concernés.

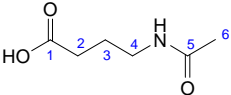
Chapitre II

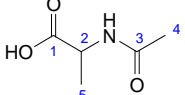
COMPOUND NO : AA1_c	NAME : Boc-GABA-OH 4-(tert-butoxycarbonylamino)butanoic acid
COMPOUND ID : GN3.138.1	
MOL. FORMULA : C ₉ H ₁₇ NO ₄	MW : 203,24 g.mol ⁻¹
REFERENCE : R. Dahiya, <i>Chemical Papers</i> 2008 , 62 (5), 527–535.	
Mp = 57-60°C	
PHYSICAL ASPECT : Colorless solid	
<p>PROCEDURE : A solution of 4-aminobutanoic acid (2.58 g ; 25 mmol) and Boc₂O (5.46 g ; 25 mmol ; 1 eq.) in aqueous 1N NaOH solution (50 mL ; 50 mmol ; 2 eq.) and isopropanol (38 mL) was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was then washed with petroleum ether (b.p. = 40–60°C) (100 mL), acidified to pH 3.0 with an aqueous 2N H₂SO₄ solution and finally extracted with chloroform (3 × 100 mL). The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure to give the crude product (5.35 g ; colorless solid) which was finally crystallized from chloroform and petroleum ether to give the pure compound AA1_c (5.02 g ; 24.7 mmol ; 99% yield).</p>	
PURIFICATION : CHCl ₃ / C ₆ H ₁₂ (1 : 1) crystallisation	YIELD : 99%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN3.137	
¹ H NMR (300MHz, MeOD) : 4.92 (bs, 1H, NH) ; 3.09 (t, J = 6.9 Hz, 2H, 4) ; 2.33 (t, J = 7.4 Hz, 2H, 2) ; 1.76 (p, J = 7.2 Hz, 2H, 3) ; 1.45 (s, 9H, 7, 8, 9).	
¹³ C NMR (75MHz, MeOD) : 175.6 (1) ; 157.2 (5) ; 78.5 (6) ; 39.3 (4) ; 30.7 (2) ; 27.4 (7, 8, 9) ; 25.0 (3).	

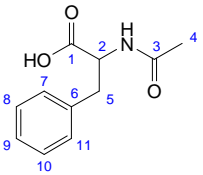
COMPOUND NO : AA1_f	NAME : Boc-MeβAla-OH 3-(tert-butoxycarbonylamino)-2-methylpropanoic acid
COMPOUND ID : GN2.154.1	
MOL. FORMULA : C ₉ H ₁₇ NO ₄	MW : 203,24 g.mol ⁻¹
REFERENCE : R. Dahiya, <i>Chemical Papers</i> 2008 , 62 (5), 527–535.	
Mp = 89-90°C	
PHYSICAL ASPECT : Colorless solid	
<p>PROCEDURE : A solution of 3-amino-2-methylpropanoic acid (310 mg ; 3 mmol) and Boc₂O (655 mg ; 3 mmol ; 1 eq.) in aqueous 1N NaOH solution (6 mL ; 6 mmol ; 2 eq.) and isopropanol (4.5 mL) was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was then washed with petroleum ether (b.p. = 40–60°C) (20 mL), acidified to pH 3.0 with an aqueous 2N H₂SO₄ solution and finally extracted with chloroform (3 × 20 mL). The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure to give the crude product (502 mg ; pale yellow solid) which was finally crystallized from chloroform and petroleum ether to give the pure compound AA1_f (489 mg ; 2.4 mmol ; 80% yield).</p>	
PURIFICATION : CHCl ₃ / C ₆ H ₁₂ (1 : 1) crystallisation	YIELD : 80%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN2.153	
¹ H NMR (300MHz, Acetone) : 5.97 (bs, 1H, NH) ; 3.39 – 3.25 (m, 1H, 3) ; 3.24 – 3.09 (m, 1H, 3) ; 2.74 – 2.60 (m, 1H, 2) ; 1.41 (s, 9H, 6, 7, 8) ; 1.15 (d, J = 7.1 Hz, 3H, 9).	
¹³ C NMR (75MHz, Acetone) : 180.7 (1) ; 156.0 (4) ; 79.5 (5) ; 42.7 (3) ; 39.9 (2) ; 28.3 (6, 7, 8) ; 14.6 (9).	

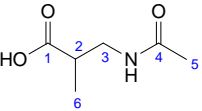
COMPOUND NO : AA2_a	NAME : Ac-Gly-OH 2-acetamidoacetic acid
COMPOUND ID : GN3.038.1	
MOL. FORMULA : C ₄ H ₇ NO ₃	MW : 117,1 g.mol ⁻¹
REFERENCE : C. Simmons, <i>Journal of Molecular Catalysis B</i> , 2008 , 54, 67–71.	
Mp = 204-206°C	
PHYSICAL ASPECT : Colorless solid	
<p>PROCEDURE : To a solution of glycine (900 mg ; 12 mmol) in MeOH (10 mL) was added acetic anhydride (3.06 mL ; 32.4 mmol ; 2.7 eq.). The reaction mixture was refluxed for 6h and then cooled to room temperature before all the volatiles were removed by rotary evaporation. The resulting colorless oil was kept overnight at -18°C. Warming it to room temperature allowed the crystallization of the colorless pure desired product AA2_a (1.39 g ; 11.9 mmol ; quant. yield).</p>	
PURIFICATION : No purification needed	YIELD : quantitative
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN3.037	
¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) : 8.16 (bt, J = 5.3 Hz, 1H, NH) ; 3.72 (d, J = 5.9 Hz, 2H, 2) ; 1.85 (s, 3H, 4).	
¹³ C NMR (75MHz, DMSO-d ₆) : 171.9 (1) ; 170.1 (3) ; 41.1 (2) ; 22.7 (4).	

COMPOUND NO : AA2_b	NAME : Ac-βAla-OH 3-acetamidopropanoic acid
COMPOUND ID : GN3.098.1	
MOL. FORMULA : C ₅ H ₉ NO ₃	MW : 131,13 g.mol ⁻¹
REFERENCE : M.A. Mesaik , <i>Bioorg. Med.Chem.</i> 2004 , 12, 2049-2057.	
Mp = 77-79°C	
PHYSICAL ASPECT : Colorless solid	
<p>PROCEDURE : To a solution of β-alanine (2.14 g ; 24 mmol) in water (25 mL) was added in one portion acetic anhydride (6.12 mL ; 65 mmol ; 2.7 eq.). The reaction mixture was vigorously stirred at room temperature for 30min, then cooled with an ice-bath and allowed to stir overnight. After ethyl acetate extraction (3x20 mL), the combined organic layers were dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure to afford a colorless oil which was kept overnight at -18°C. Warming it to room temperature allowed the crystallization of the colorless pure desired product AA2_b (3.17 g ; 24 mmol ; quant. yield).</p>	
PURIFICATION : No purification needed	YIELD : quantitative
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN3.097	
¹ H NMR (300MHz, MeOD) : 3.42 (t, J = 6.7 Hz, 2H, 3) ; 2.51 (t, J = 6.7 Hz, 2H, 2) ; 1.94 (s, 3H, 5).	
¹³ C NMR (75MHz, MeOD) : 174.2 (1) ; 172.0 (4) ; 35.1 (3) ; 33.4 (2) ; 21.1 (5).	

COMPOUND NO : AA2_c	NAME : Ac-GABA-OH 4-acetamidobutanoic acid
COMPOUND ID : GN3.180.2	
MOL. FORMULA : C ₆ H ₁₁ NO ₃	MW : 145,16 g.mol ⁻¹
REFERENCE : C. Simmons, <i>Journal of Molecular Catalysis B</i> , 2008 , 54, 67–71.	
Mp = 126-127°C	
PHYSICAL ASPECT : Colorless solid	
<p>PROCEDURE : To a solution of 4-aminobutanoic acid (1.03 g ; 10 mmol) in MeOH (10 mL) was added acetic anhydride (2.55 mL ; 27 mmol ; 2.7 eq.). The reaction mixture was refluxed for 6 h and then cooled to room temperature before all the volatiles were removed by rotary evaporation. The resulting colorless oil was kept overnight at -18°C. Warming it to room temperature allowed the crystallization of the colorless pure desired product AA2_c (1.09 g ; 7.5 mmol ; 75% yield).</p>	
PURIFICATION : No purification needed	YIELD : 75%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN3.179	
¹ H NMR (300MHz, MeOD) : 3.22 (t, J = 6.9 Hz, 2H, 4) ; 2.34 (t, J = 7.4 Hz, 2H, 2) ; 1.94 (s, 3H, 6) ; 1.80 (p, J = 7.2 Hz, 2H, 3).	
¹³ C NMR (75MHz, MeOD) : 178.6 (1) ; 170.2 (5) ; 39.2 (4) ; 30.2 (2) ; 23.6 (3) ; 22.6 (6).	

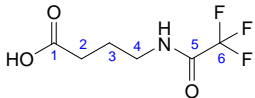
COMPOUND NO : AA2_d	NAME : Ac-Ala-OH 2-acetamidopropanoic acid
COMPOUND ID : GN3.048.1	
MOL. FORMULA : C ₅ H ₉ NO ₃	MW : 131,13 g.mol ⁻¹
REFERENCE : C. Simmons, <i>Journal of Molecular Catalysis B</i> , 2008 , 54, 67–71.	
Mp = 136-137°C	
PHYSICAL ASPECT : Colorless solid	
<p>PROCEDURE : To a solution of alanine (2.14 g ; 24 mmol) in MeOH (12 mL) was added acetic anhydride (6.14 mL ; 65 mmol ; 2.7 eq.). The reaction mixture was refluxed for 6h and then cooled to room temperature before all the volatiles were removed by rotary evaporation. The resulting colorless oil was kept overnight at -18°C. Warming it to room temperature allowed the crystallization of the colorless pure desired product AA2_d (2.3 g ; 17.5 mmol ; 73% yield).</p>	
PURIFICATION : No purification needed	YIELD : 73%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN3.047	
¹ H NMR (300MHz, MeOD) : 4.38 (q, J = 7.3 Hz, 1H, 2) ; 1.99 (s, 3H, 4) ; 1.40 (d, J = 7.3 Hz, 3H, 5).	
¹³ C NMR (75MHz, MeOD) : 174.7 (1) ; 171.7 (3) ; 48.0 (2) ; 20.9 (4) ; 16.2 (5).	

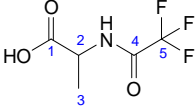
COMPOUND NO : AA2_e	NAME : Ac-Phe-OH 2-acetamido-3-phenylpropanoic acid
COMPOUND ID : GN2.021.1	
MOL. FORMULA : C ₁₁ H ₁₃ NO ₃	MW : 207,23 g.mol ⁻¹
REFERENCE : C. Simmons, <i>Journal of Molecular Catalysis B</i> , 2008 , 54, 67–71.	
Mp = 145-146°C	
PHYSICAL ASPECT : Colorless solid	
PROCEDURE : To a solution of D,L phenylalanine (3.96 g ; 24 mmol) in MeOH (10 mL) was added acetic anhydride (6.14 mL ; 65 mmol ; 2.7 eq.). The reaction mixture was refluxed for 6 h and then cooled to room temperature before all the volatiles were removed by rotary evaporation. The resulting colorless oil was kept overnight at -18°C. Warming it to room temperature allowed the crystallization of the colorless pure desired product AA2_e (4.25 g ; 20.5 mmol ; 86% yield).	
PURIFICATION : No purification needed	YIELD : 86%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN2.021	
¹ H NMR (300MHz, MeOD) : 7.38 – 7.13 (m, 5H, 7, 8, 9, 10, 11) ; 4.72 – 4.60 (m, 1H, 2) ; 3.21 (dd, J = 13.9 and 5.1 Hz, 1H, 5) ; 2.95 (dd, J = 13.9 and 9.1 Hz, 1H, 5) ; 1.91 (s, 3H, 4).	
¹³ C NMR (75MHz, MeOD) : 173.3 (1) ; 171.7 (3) ; 137.1 (6) ; 128.8 (7, 11) ; 128.0 (8, 10) ; 126.4 (9) ; 53.7 (2) ; 37.0 (5) ; 20.8 (4).	

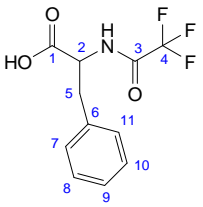
COMPOUND NO : AA2_f	NAME : Ac-MeβAla-OH 3-acetamido-2-methylpropanoic acid
COMPOUND ID : GN3.060.1	
MOL. FORMULA : C ₆ H ₁₁ NO ₃	MW : 145,16 g.mol ⁻¹
REFERENCE : C. Simmons, <i>Journal of Molecular Catalysis B</i> , 2008 , 54, 67–71.	
Mp = 80-82°C	
PHYSICAL ASPECT : Colorless solid	
PROCEDURE : To a solution of 3-amino-2-methylpropanoic acid (310 mg ; 3 mmol) in MeOH (1.5 mL) was added acetic anhydride (765 μL ; 8.1 mmol ; 2.7 eq.). The reaction mixture was refluxed for 6 h and then cooled to room temperature before all the volatiles were removed by rotary evaporation. The resulting colorless oil was kept overnight at -18°C. Warming it to room temperature allowed the crystallization of the colorless pure desired product AA2_f (193 mg ; 1.3 mmol ; 44% yield).	
PURIFICATION : No purification needed	YIELD : 44%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN3.059	
¹ H NMR (300MHz, MeOD) : 3.44 – 3.22 (m, 1H, 2) ; 2.76 – 2.56 (m, 2H, 3) ; 1.95 (s, 3H, 5) ; 1.17 (d, J = 7.1 Hz, 3H, 6).	
¹³ C NMR (75MHz, MeOD) : 174.2 (1) ; 171.9 (4) ; 40.6 (2) ; 38.9 (3) ; 23.1 (5) ; 15.0 (6).	

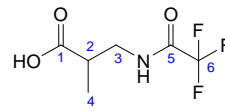
COMPOUND NO : AA3_a	NAME : TFA-Gly-OH 2-(2,2,2-trifluoroacetamido)acetic acid
COMPOUND ID : GN2.142.1	
MOL. FORMULA : C ₄ H ₄ F ₃ NO ₃	MW : 171,07 g.mol ⁻¹
REFERENCE : J. Chambers ; <i>J. Med. Chem</i> 2001 , 44, 1003-1010.	
Mp = 117-118°C	
PHYSICAL ASPECT : Colorless solid	
<p>PROCEDURE : Triethylamine (2.15 mL ; 15.4 mmol ; 1eq.) was added to a solution of glycine (1.14 g ; 15.4 mmol) in MeOH (8 mL). After 5 min, ethyl trifluoroacetate (2.3 mL ; 19.3 mmol ; 1.25 eq.) was added and the reaction was stirred for 24 h. The solvent was removed by rotary evaporation and the remaining residue was dissolved in H₂O (25 mL) and acidified with concentrated HCl. After stirring for 15 min, the mixture was extracted with ethyl acetate (4 x 30mL) and the organic layers were combined and washed with brine (25 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated by rotary evaporation. The resulting colorless oil was kept overnight at -18°C. Warming it to room temperature allowed the crystallization of the colorless pure desired product AA3_a (1.43 g ; 8.4 mmol ; 54% yield).</p>	
PURIFICATION : No purification needed	YIELD : 54%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN2.141	
¹ H NMR (300MHz, Acetone) : 8.76 (s, 1H, NH) ; 4.12 (d, J = 6.0 Hz, 2H, 2).	
¹³ C NMR (75MHz, Acetone) : 168.9 (1) ; [157.9 + 157.4 + 156.9 + 156.4] (3) ; [121.9 + 118.0 + 114.2 + 110.4] (4) ; 40.5 (2).	

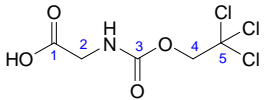
COMPOUND NO : AA3_b	NAME : TFA-βAla-OH 3-(2,2,2-trifluoroacetamido)propanoic acid
COMPOUND ID : GN2.002.1	
MOL. FORMULA : C ₅ H ₆ F ₃ NO ₃	MW : 185,1 g.mol ⁻¹
REFERENCE : J. Chambers ; <i>J. Med. Chem</i> 2001 , 44, 1003-1010.	
Mp = 114-116°C	
PHYSICAL ASPECT : Colorless solid	
<p>PROCEDURE : Triethylamine (2.15 mL ; 15.4 mmol ; 1 eq.) was added to a solution of β-alanine (1.37 g ; 15.4 mmol) in MeOH (8 mL). After 5 min, ethyl trifluoroacetate (2.3 mL ; 19.3 mmol ; 1.25 eq.) was added and the reaction was stirred for 24 h. The solvent was removed by rotary evaporation and the remaining residue was dissolved in H₂O (25 mL) and acidified with concentrated HCl. After stirring for 15 min, the mixture was extracted with ethyl acetate (4 x 30 mL) and the organic layers were combined and washed with brine (25 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated by rotary evaporation. The resulting colorless oil was kept overnight at -18°C. Warming it to room temperature allowed the crystallization of the colorless pure desired product AA3_b (2.35 g ; 12.7 mmol ; 82% yield).</p>	
PURIFICATION : No purification needed	YIELD : 82%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN2.001	
¹ H NMR (300MHz, MeOD) : 3.55 (t, J = 6.9 Hz, 2H, 3) ; 2.60 (t, J = 6.9 Hz, 2H, 2).	
¹³ C NMR (75MHz, MeOD) : 173.3 (1) ; [157.9 + 157.4 + 156.9 + 156.4] (4) ; [121.8 + 117.9 + 114.1 + 110.3] (5) ; 35.4 (3) ; 32.4 (2).	

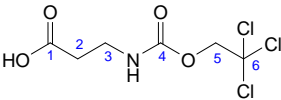
COMPOUND NO : AA3_c	NAME : TFA-GABA-OH 4-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoic acid
COMPOUND ID : GN3.166.1	
MOL. FORMULA : C ₆ H ₈ F ₃ NO ₃	MW : 199,13 g.mol ⁻¹
REFERENCE : J. Chambers ; <i>J. Med. Chem</i> 2001 , 44, 1003-1010.	
Mp = 78-81°C	
PHYSICAL ASPECT : Colorless solid	
<p>PROCEDURE : Triethylamine (2.79 mL ; 20 mmol ; 1 eq.) was added to a solution of 4-aminobutanoic acid (2.06 g ; 20 mmol) in MeOH (10 mL). After 5 min, ethyl trifluoroacetate (3 mL ; 25 mmol ; 1.25 eq.) was added and the reaction was stirred for 24 h. The solvent was removed by rotary evaporation and the remaining residue was dissolved in H₂O (25 mL) and acidified with concentrated HCl. After stirring for 15 min, the mixture was extracted with ethyl acetate (4 x 30 mL) and the organic layers were combined and washed with brine (25 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated by rotary evaporation. The resulting colorless oil was kept overnight at -18°C. Warming it to room temperature allowed the crystallization of the colorless pure desired product AA3_c (3.53 g ; 17.7 mmol ; 89% yield).</p>	
PURIFICATION : No purification needed	YIELD : 89%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN3.165	
¹ H NMR (300MHz, MeOD) : 5.08 (bs, 1H, NH) ; 3.35 (t, J = 6.9 Hz, 2H, 4) ; 2.36 (t, J = 7.3 Hz, 2H, 2) ; 1.86 (p, J = 7.2 Hz, 2H, 3).	
¹³ C NMR (75MHz, MeOD) : 175.3 (1) ; [158.5 + 158.0 + 157.5 + 157.0] (5) ; [121.8 + 118.0 + 114.2 + 110.4] (6) ; 38.7 (4) ; 30.5 (2) ; 23.7 (3).	

COMPOUND NO : AA3_d	NAME : TFA-Ala-OH 2-(2,2,2-trifluoroacetamido)propanoic acid
COMPOUND ID : GN2.008.1	
MOL. FORMULA : C ₅ H ₆ F ₃ NO ₃	MW : 185,1 g.mol ⁻¹
REFERENCE : J. Chambers ; <i>J. Med. Chem</i> 2001 , 44, 1003-1010.	
Mp = 119-120°C	
PHYSICAL ASPECT : Colorless solid	
<p>PROCEDURE : Triethylamine (2.15 mL ; 15.4 mmol ; 1 eq.) was added to a solution of D,L-alanine (1.37 g ; 15.4 mmol) in MeOH (8 mL). After 5 min, ethyl trifluoroacetate (2.3 mL ; 19.3 mmol ; 1.25 eq.) was added and the reaction was stirred for 24 h. The solvent was removed by rotary evaporation and the remaining residue was dissolved in H₂O (25 mL) and acidified with concentrated HCl. After stirring for 15 min, the mixture was extracted with ethyl acetate (4 x 30 mL) and the organic layers were combined and washed with brine (25 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated by rotary evaporation. The resulting colorless oil was kept overnight at -18°C. Warming it to room temperature allowed the crystallization of the colorless pure desired product AA3_d (1.93 g ; 10.4 mmol ; 68% yield).</p>	
PURIFICATION : No purification needed	YIELD : 68%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN2.007	
¹ H NMR (300MHz, MeOD) : 4.46 (q, J = 7.3 Hz, 1H, 2) ; 1.48 (d, J = 7.4 Hz, 3H, 3).	
¹³ C NMR (75MHz, MeOD) : 174.1 (1) ; [157.7 + 157.2 + 156.7 + 156.2] (4) ; [121.6 + 117.7 + 113.9 + 110.1] (5) ; 51.3 (2) ; 18.5 (3).	

COMPOUND NO : AA3_e	NAME : TFA-Phe-OH 3-phenyl-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)propanoic acid
COMPOUND ID : GN2.119.1	
MOL. FORMULA : C ₁₁ H ₁₀ F ₃ NO ₃	MW : 261,2 g.mol ⁻¹
REFERENCE : J. Chambers ; <i>J. Med. Chem</i> 2001 , 44, 1003-1010.	
Mp = 126-128°C	
PHYSICAL ASPECT : Colorless solid	
<p>PROCEDURE : Triethylamine (2.1 mL ; 15mmol ; 1 eq.) was added to a solution of D,L-phenylalanine (2.48 g ; 15 mmol) in MeOH (8 mL). After 5 min, ethyl trifluoroacetate (2.2 mL ; 18.8 mmol ; 1.25 eq.) was added and the reaction was stirred for 24 h. The solvent was removed by rotary evaporation and the remaining residue was dissolved in H₂O (25 mL) and acidified with concentrated HCl. After stirring for 15 min, the mixture was extracted with ethyl acetate (4 x 30 mL) and the organic layers were combined and washed with brine (25 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated by rotary evaporation. The resulting colorless oil was kept overnight at -18°C. Warming it to room temperature allowed the crystallization of the colorless pure desired product AA3_e (3.74 g ; 14.3 mmol ; 95% yield).</p>	
PURIFICATION : No purification needed	YIELD : 95%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN2.118	
¹ H NMR (300MHz, MeOD) : 7.39 – 7.10 (m, 5H, 7, 8, 9, 10, 11) ; 4.69 (dd, J = 10.0 and 4.6 Hz, 1H, 2) ; 3.39 – 3.33 (m, 1H, 5) ; 3.03 (dd, J = 14.0 and 10.0 Hz, 1H, 5).	
¹³ C NMR (75MHz, MeOD) : 172.3 (1) ; [158.1 + 157.6 + 157.1 + 156.6] (3) ; 136.8 (6) ; 128.8 (7, 11) ; 128.1 (8, 10) ; 126.6 (9) ; [121.6 + 117.8 + 114.1 + 110.3] (4) ; 54.4 (2) ; 36.4 (5).	

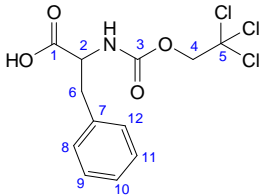
COMPOUND NO : AA3_f	NAME : TFA-MeβAla-OH 2-methyl-3-(2,2,2-trifluoroacetamido)propanoic acid
COMPOUND ID : GN2.146.1	
MOL. FORMULA : C ₆ H ₈ F ₃ NO ₃	MW : 199,13 g.mol ⁻¹
REFERENCE : J. Chambers ; <i>J. Med. Chem</i> 2001 , 44, 1003-1010.	
Mp = 61-65°C	
PHYSICAL ASPECT : Colorless solid	
<p>PROCEDURE : Triethylamine (418 μL ; 3 mmol ; 1 eq.) was added to a solution of 3-amino-2-methylpropanoic acid (310 mg ; 3 mmol) in MeOH (8 mL). After 5 min, ethyl trifluoroacetate (446 μL ; 3.75 mmol ; 1.25 eq.) was added and the reaction was stirred for 24 h. The solvent was removed by rotary evaporation and the remaining residue was dissolved in H₂O (25 mL) and acidified with concentrated HCl. After stirring for 15 min, the mixture was extracted with ethyl acetate (4 x 30 mL) and the organic layers were combined and washed with brine (25 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated by rotary evaporation. The resulting colorless oil was kept overnight at -18°C. Warming it to room temperature allowed the crystallization of the colorless pure desired product AA3_f (481 mg ; 2.4 mmol ; 81% yield).</p>	
PURIFICATION : No purification needed	YIELD : 81%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN2.145	
¹ H NMR (300MHz, [D6] Acetone) : 10.66 (bs, 1H, OH) ; 8.37 (d, J = 40.7 Hz, 1H, NH) ; 3.71 – 3.52 (m, 1H, 3) ; 3.52 – 3.32 (m, 1H, 3) ; 2.94 – 2.70 (m, 1H, 2) ; 1.18 (d, J = 7.2 Hz, 3H, 4).	
¹³ C NMR (75MHz, [D6] Acetone) : 175.8 (1) ; [157.8 + 157.4 + 156.9 + 156.4] (5) ; [121.8 + 118.0 + 114.2 + 110.4] (6) ; 42.0 (3) ; 38.4 (2) ; 14.0 (4).	

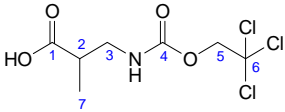
COMPOUND NO : AA4_a	NAME : Troc-Gly-OH 2-((2,2,2-trichloroethoxy)carbonylamino)acetic acid
COMPOUND ID : GN2.131.1	
MOL. FORMULA : C ₅ H ₆ Cl ₃ NO ₄	MW : 250,46 g.mol ⁻¹
REFERENCE : S. J. Danishefsky and T. M. Kamenecka ; <i>Chem. Eur. J.</i> 2001 , 7, No. 1, 41-63.	
Mp = 123 - 124°C	
PHYSICAL ASPECT : Colorless solid	
<p>PROCEDURE : Troc-Cl (2.48 mL ; 18 mmol ; 1.2 eq.) was added to a 0°C solution of glycine (1.11 g ; 15 mmol) and aqueous 2M NaOH solution (18 mL). The resulting solution was maintained at 0°C for 1 h, at room temperature for 1.5 h, and then diluted with H₂O (30 mL) and Et₂O (30 mL). The layers were separated, the aqueous layer was extracted with Et₂O (2x30 mL), and the combined organic extracts were discarded. The aqueous layer was acidified with an aqueous 1M HCl solution (30 mL) and extracted with EtOAc (3x30 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated. The resulting colorless oil was kept overnight at -18°C. Warming it to room temperature allowed the crystallization of the colorless pure desired product AA4_a (3.36 g ; 13.4 mmol ; 89% yield).</p>	
PURIFICATION : No purification needed	YIELD : 89%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN2.130	
¹ H NMR (300MHz, [D6] Acetone) : 7.06 (bs, 1H, NH) ; 4.82 (s, 2H, 4) ; 3.96 (d, J = 6.2 Hz, 2H, 2).	
¹³ C NMR (75MHz, [D6] Acetone) : 170.3 (1) ; 155.0 (3) ; 96.0 (5) ; 74.1 (4) ; 42.1 (2).	

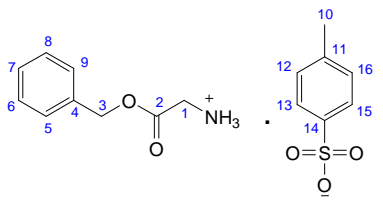
COMPOUND NO : AA4_b	NAME : Troc-βAla-OH 3-((2,2,2-trichloroethoxy)carbonylamino)propanoic acid
COMPOUND ID : GN2.121.1	
MOL. FORMULA : C ₆ H ₈ Cl ₃ NO ₄	MW : 264,49 g.mol ⁻¹
REFERENCE : S. J. Danishefsky and T. M. Kamenecka ; <i>Chem. Eur. J.</i> 2001 , 7, No. 1, 41-63.	
Mp = 83 - 84°C	
PHYSICAL ASPECT : Colorless solid	
<p>PROCEDURE : Troc-Cl (2.48 mL ; 18 mmol ; 1.2 eq.) was added to a 0°C solution of β-alanine (1.34 g ; 15 mmol) and aqueous 2M NaOH solution (18 mL). The resulting solution was maintained at 0°C for 1 h, at room temperature for 1.5 h, and then diluted with H₂O (30 mL) and Et₂O (30 mL). The layers were separated, the aqueous layer was extracted with Et₂O (2x30 mL), and the combined organic extracts were discarded. The aqueous layer was acidified with an aqueous 1M HCl solution (30 mL) and extracted with EtOAc (3x30 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated. The resulting colorless oil was kept overnight at -18°C. Warming it to room temperature allowed the crystallization of the colorless pure desired product AA4_b (3.19 g ; 12.1 mmol ; 80% yield).</p>	
PURIFICATION : No purification needed	YIELD : 80%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN2.120	
¹ H NMR (300MHz, MeOD) : 7.44 (bs, 1H, NH) ; 4.88 (s, 2H, 5) ; 3.41 (dt, J = 6.7 and 4.3 Hz, 2H, 3) ; 2.54 (t, J = 6.9 Hz, 2H, 2).	
¹³ C NMR (75MHz, MeOD) : 173.8 (1) ; 155.4 (4) ; 95.8 (6) ; 74.0 (5) ; 36.6 (3) ; 33.5 (2).	

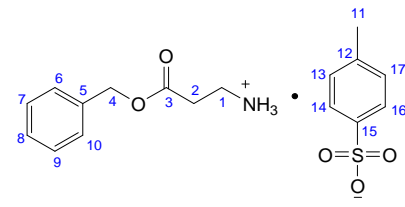
COMPOUND NO : AA4_c	NAME : Troc-GABA-OH 4-((2,2,2-trichloroethoxy)carbonylamino)butanoic acid
COMPOUND ID : GN3.164.1	
MOL. FORMULA : C ₇ H ₁₀ Cl ₃ NO ₄	MW : 278,52 g.mol ⁻¹
REFERENCE : S. J. Danishefsky and T. M. Kamenecka ; <i>Chem. Eur. J.</i> 2001 , 7, No. 1, 41-63.	
Mp = 41 - 42°C	
PHYSICAL ASPECT : Colorless solid	
<p>PROCEDURE : Troc-Cl (3.3 mL ; 24 mmol ; 1.2 eq.) was added to a 0°C solution of 4-aminobutanoic acid (2.06 g ; 20 mmol) and aqueous 2M NaOH solution (23 mL). The resulting solution was maintained at 0°C for 1 h, at room temperature for 1.5 h, and then diluted with H₂O (50 mL) and Et₂O (50 mL). The layers were separated, the aqueous layer was extracted with Et₂O (2x50 mL), and the combined organic extracts were discarded. The aqueous layer was acidified with an aqueous 1M HCl solution (50 mL) and extracted with EtOAc (3x50 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated. The resulting colorless oil was kept overnight at -18°C. Warming it to room temperature allowed the crystallization of the colorless pure desired product AA4_c (4.65 g ; 16.7 mmol ; 83% yield).</p>	
PURIFICATION : No purification needed	YIELD : 83%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN3.163	
¹ H NMR (300MHz, MeOD) : 7.44 (bs, 1H, NH, OH) ; 4.97 (bs, 1H, NH, OH) ; 4.78 (s, 2H, 6) ; 3.27 – 3.16 (m, 2H, 4) ; 2.36 (t, J = 7.4 Hz, 2H, 2) ; 1.92 – 1.74 (m, 2H, 3).	
¹³ C NMR (75MHz, MeOD) : 175.5 (1) ; 155.6 (5) ; 95.9 (7) ; 74.0 (6) ; 39.9 (4) ; 30.6 (2) ; 24.7 (3).	

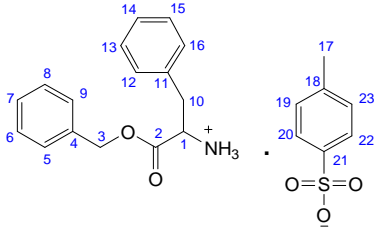
COMPOUND NO : AA4_d	NAME : Troc-Ala-OH 2-((2,2,2-trichloroethoxy)carbonylamino)propanoic acid
COMPOUND ID : GN2.125.1	
MOL. FORMULA : C ₆ H ₈ Cl ₃ NO ₄	MW : 264,49 g.mol ⁻¹
REFERENCE : S. J. Danishefsky and T. M. Kamenecka ; <i>Chem. Eur. J.</i> 2001 , 7, No. 1, 41-63.	
Mp = 130 - 131°C	
PHYSICAL ASPECT : Colorless solid	
<p>PROCEDURE : Troc-Cl (2.48 mL ; 18 mmol ; 1.2 eq.) was added to a 0°C solution of D,L-alanine (1.34 g ; 15 mmol) and aqueous 2M NaOH solution (18 mL). The resulting solution was maintained at 0°C for 1 h, at room temperature for 1.5 h, and then diluted with H₂O (30 mL) and Et₂O (30 mL). The layers were separated, the aqueous layer was extracted with Et₂O (2x30 mL), and the combined organic extracts were discarded. The aqueous layer was acidified with an aqueous 1M HCl solution (30 mL) and extracted with EtOAc (3x30 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated. The resulting colorless oil was kept overnight at -18°C. Warming it to room temperature allowed the crystallization of the colorless pure desired product AA4_d (3.13 g ; 11.8 mmol ; 79% yield).</p>	
PURIFICATION : No purification needed	YIELD : 79%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN2.124	
¹ H NMR (300MHz, MeOD) : 7.74 (bd, J = 7.2 Hz, 1H, NH) ; 4.79 (q, J = 12.2 Hz, 2H, 5) ; 4.22 (qt, J = 7.3 and 3.7 Hz, 1H, 2) ; 1.43 (d, J = 7.3 Hz, 3H, 3).	
¹³ C NMR (75MHz, MeOD) : 174.7 (1) ; 155.1 (4) ; 95.6 (6) ; 74.2 (5) ; 49.6 (2) ; 16.3 (3).	

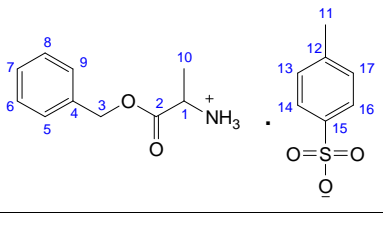
COMPOUND NO : AA4_e	NAME : Troc-Phe-OH 3-phenyl-2-((2,2,2-trichloroethoxy)carbonylamino)propanoic acid
COMPOUND ID : GN2.025.1	
MOL. FORMULA : C ₁₂ H ₁₂ Cl ₃ NO ₄	MW : 340,59 g.mol ⁻¹
REFERENCE : S. J. Danishefsky and T. M. Kamenecka ; <i>Chem. Eur. J.</i> 2001 , 7, No. 1, 41-63.	
Mp = 118 - 119°C	
PHYSICAL ASPECT : Colorless solid	
PROCEDURE : Troc-Cl (4.3 mL ; 31 mmol ; 1.2 eq.) was added to a 0°C solution of D,L-phenylalanine (4.29 g ; 26 mmol) and aqueous 2M NaOH solution (30 mL). The resulting solution was maintained at 0°C for 1 h, at room temperature for 1.5 h, and then diluted with H ₂ O (50 mL) and Et ₂ O (50 mL). The layers were separated, the aqueous layer was extracted with Et ₂ O (2x50 mL), and the combined organic extracts were discarded. The aqueous layer was acidified with an aqueous 1M HCl solution (50 mL) and extracted with EtOAc (3x50 mL). The combined organic layers were dried over Na ₂ SO ₄ and concentrated. The resulting colorless oil was kept overnight at -18°C. Warming it to room temperature allowed the crystallization of the colorless pure desired product AA4_e (7.84 g ; 23 mmol ; 89% yield).	
PURIFICATION : No purification needed	YIELD : 89%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN2.024	
¹ H NMR (300MHz, MeOD) : 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H, NH, OH) ; 7.36 – 7.02 (m, 5H, 8, 9, 10, 11, 12) ; 5.16 (bs, 1H, NH, OH) ; 4.69 (q, J = 12.2 Hz, 2H, 4) ; 4.50 (td, J = 9.1 and 4.9 Hz, 1H, 2) ; 3.25 (dd, J = 14.0 and 4.8 Hz, 1H, 6) ; 2.97 (dd, J = 14.0 and 9.5 Hz, 1H, 6).	
¹³ C NMR (75MHz, MeOD) : 173.4 (1) ; 155.1 (3) ; 137.0 (7) ; 129.0 (8, 12) ; 128.1 (9, 11) ; 126.4 (10) ; 95.6 (5) ; 74.1 (4) ; 55.6 (2) ; 37.2 (6).	

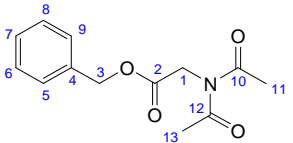
COMPOUND NO : AA4_f	NAME : Troc-MeβAla-OH 2-methyl-3-((2,2,2-trichloroethoxy)carbonylamino)propanoic acid
COMPOUND ID : GN2.136.1	
MOL. FORMULA : C ₇ H ₁₀ Cl ₃ NO ₄	MW : 278,52 g.mol ⁻¹
REFERENCE : S. J. Danishefsky and T. M. Kamenecka ; <i>Chem. Eur. J.</i> 2001 , 7, No. 1, 41-63.	
Mp = 81 - 82°C	
PHYSICAL ASPECT : Colorless solid	
PROCEDURE : Troc-Cl (496 μL ; 3.6 mmol ; 1.2 eq.) was added to a 0°C solution of 3-amino-2-methylpropanoic acid (310 mg ; 3 mmol) and aqueous 2M NaOH solution (4 mL). The resulting solution was maintained at 0°C for 1 h, at room temperature for 1.5 h, and then diluted with H ₂ O (30 mL) and Et ₂ O (30 mL). The layers were separated, the aqueous layer was extracted with Et ₂ O (2x30 mL), and the combined organic extracts were discarded. The aqueous layer was acidified with an aqueous 1M HCl solution (30 mL) and extracted with EtOAc (3x30 mL). The combined organic layers were dried over Na ₂ SO ₄ and concentrated. The resulting colorless oil was kept overnight at -18°C. Warming it to room temperature allowed the crystallization of the colorless pure desired product AA4_f (566 mg ; 2 mmol ; 68% yield).	
PURIFICATION : No purification needed	YIELD : 68%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN2.135	
¹ H NMR (300MHz, [D6] Acetone) : 6.87 (bs, 1H, NH) ; 4.80 (s, 2H, 5) ; 3.56 – 3.38 (m, 1H, 3) ; 3.38 – 3.22 (m, 1H, 3) ; 2.83 – 2.67 (m, 1H, 2) ; 1.19 (d, J = 7.1 Hz, 3H, 7).	
¹³ C NMR (75MHz, [D6] Acetone) : 175.2 (1) ; 154.7 (4) ; 96.2 (6) ; 73.9 (5) ; 43.6 (3) ; 39.2 (2) ; 14.1 (7).	

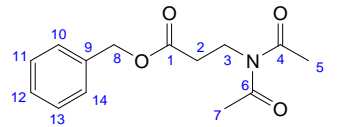
COMPOUND NO : 171a	NAME : pTSA-Gly-OBn 2-(benzyloxy)-2-oxoethanaminium 4-methylbenzenesulfonate
COMPOUND ID : GN3.050.1	MW : 337,39 g.mol ⁻¹
MOL. FORMULA : C ₁₆ H ₁₉ NO ₅ S	REFERENCE : M. A. Brimble et al. ; <i>Bioorg. Med. Chem.</i> 2005 , <i>13</i> , 519–532.
Mp = 126 -127°C	
PHYSICAL ASPECT : Colorless solid	
<p>PROCEDURE : A mixture of glycine (1.11 g ; 15 mmol), <i>p</i>-toluenesulfonic acid monohydrate (3.42 g ; 18 mmol ; 1.2 eq.) and benzyl alcohol (11 g ; 46.1 mmol ; 6.8 eq.) in toluene (100 mL) was heated under reflux, using a Dean Stark distilling receiver, for 22 h, after which the reaction mixture was reduced in volume by removal of toluene (80 mL) by distillation. The solution was cooled to room temperature, anhydrous diethyl ether (30 mL) was added and the mixture left for 1h at 0°C to afford after filtration the <i>p</i>-toluenesulfonate salt (4.46 g ; 13.2 mmol ; 88% yield) was obtained as a crystalline colorless solid.</p>	
PURIFICATION : No purification needed	YIELD : 88%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN3.049	
¹ H NMR (300MHz, MeOD) : 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H, 13 , 15) ; 7.51 – 7.30 (m, 5H, 5 , 6 , 7 , 8 , 9) ; 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 2H, 12 , 16) ; 5.28 (s, 2H, 3) ; 3.89 (s, 2H, 1) ; 2.38 (s, 3H, 10).	
¹³ C NMR (75MHz, MeOD) : 167.1 (2) ; 142.1 (11) ; 140.4 (14) ; 135.1 (4) ; 128.4 (12 , 16) ; 128.28 (7) ; 128.27 (5 , 9) ; 128.24 (6 , 8) ; 125.6 (13 , 15) ; 67.5 (3) ; 39.7 (1) ; 19.9 (10).	

COMPOUND NO : 172a	NAME : pTSA-βAla-OBn 3-(benzyloxy)-3-oxopropan-1-aminium 4-methylbenzenesulfonate
COMPOUND ID : GN2.174.1	MW : 351,42 g.mol ⁻¹
MOL. FORMULA : C ₁₇ H ₂₁ NO ₅ S	REFERENCE : M. A. Brimble et al. ; <i>Bioorg. Med. Chem.</i> 2005 , <i>13</i> , 519–532.
PHYSICAL ASPECT : Colorless solid	
<p>PROCEDURE : A mixture of β-alanine (1.34 g ; 15 mmol), <i>p</i>-toluenesulfonic acid monohydrate (3.42 g ; 18 mmol ; 1.2 eq.) and benzyl alcohol (11 g ; 46.1 mmol ; 6.8 eq.) in toluene (100 mL) was heated under reflux, using a Dean Stark distilling receiver, for 22h, after which the reaction mixture was reduced in volume by removal of toluene (80 mL) by distillation. The solution was cooled to room temperature, anhydrous diethyl ether (30mL) was added and the mixture left for 1h at 0°C to afford after filtration the <i>p</i>-toluenesulfonate (5.14 g ; 14.6 mmol ; 98% yield) as a crystalline colorless solid.</p>	
PURIFICATION : No purification needed	YIELD : 98%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN2.173	
¹ H NMR (300MHz, MeOD) : 7.77 – 7.67 (m, 2H, 14 , 16) ; 7.44 – 7.30 (m, 5H, 6 , 7 , 8 , 9 , 10) ; 7.25 (m, 2H, 13 , 17) ; 5.20 (s, 2H, 4) ; 3.22 (t, J = 6.6 Hz, 2H, 1) ; 2.79 (t, J = 6.6 Hz, 2H, 2) ; 2.38 (s, 3H, 11).	
¹³ C NMR (75MHz, MeOD) : 170.6 (3) ; 140.3 (12) ; 137.9 (15) ; 135.7 (5) ; 128.6 (8) ; 128.4 (13 , 17) ; 128.2 (6 , 10) ; 128.0 (7 , 9) ; 125.5 (14 , 16) ; 66.5 (4) ; 35.0 (1) ; 30.9 (2) ; 19.9 (11).	

COMPOUND NO : 173a	NAME : pTSA-Phe-OBn 1-(benzyloxy)-1-oxo-3-phenylpropan-2-aminium 4-methylbenzenesulfonate
COMPOUND ID : GN2.176.1	
MOL. FORMULA : C ₂₃ H ₂₅ NO ₅ S	MW : 427,51 g.mol ⁻¹
REFERENCE : M. A. Brimble et al. ; <i>Bioorg. Med. Chem.</i> 2005 , <i>13</i> , 519–532.	
Mp = 138 -139°C	
PHYSICAL ASPECT : Colorless solid	
<p>PROCEDURE : A mixture of D,L-phenylalanine (2.48 g ; 15 mmol), <i>p</i>-toluenesulfonic acid monohydrate (3.42 g ; 18 mmol ; 1.2 eq.) and benzyl alcohol (11 g ; 46.1 mmol ; 6.8 eq.) in toluene (100 mL) was heated under reflux, using a Dean Stark distilling receiver, for 22h, after which the reaction mixture was reduced in volume by removal of toluene (80 mL) by distillation. The solution was cooled to room temperature, anhydrous diethyl ether (30 mL) was added and the mixture left for 1h at 0°C to afford after filtration the <i>p</i>-toluenesulfonate (6.06 g ; 14.2 mmol ; 95% yield) as a crystalline colorless solid.</p>	
PURIFICATION : No purification needed	YIELD : 95%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN2.175	
¹ H NMR (300MHz, MeOD) : 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 2H, 20 , 22) ; 7.41 – 7.11 (m, 10H, 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 12 , 13 , 14 , 15 , 16) ; 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 2H, 19 , 23) ; 5.22 (d, J = 1.7 Hz, 2H, 3) ; 4.36 (t, J = 6.8 Hz, 1H, 1) ; 3.20 (d, J = 6.8 Hz, 2H, 10) ; 2.37 (s, 3H, 17).	
¹³ C NMR (75MHz, MeOD) : 168.6 (2) ; 142.1 (18) ; 140.3 (21) ; 134.8 (11) ; 133.8 (4) ; 129.1 (12 , 16) ; 128.7 (19 , 23) ; 128.5 (13 , 15) ; 128.44 (5 , 9) ; 128.38 (7) ; 128.27 (6 , 8) ; 127.5 (14) ; 125.6 (20 , 22) ; 67.8 (3) ; 53.8 (1) ; 36.0 (10) ; 19.9 (17).	

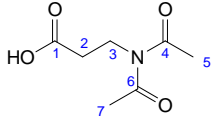
COMPOUND NO : 174a	NAME : pTSA-Gly-OBn 1-(benzyloxy)-1-oxopropan-2-aminium 4-methylbenzenesulfonate
COMPOUND ID : GN2.172.1	
MOL. FORMULA : C ₁₇ H ₂₁ NO ₅ S	MW : 351,42 g.mol ⁻¹
REFERENCE : M. A. Brimble et al. ; <i>Bioorg. Med. Chem.</i> 2005 , <i>13</i> , 519–532.	
Mp = 100 – 101°C	
PHYSICAL ASPECT : Colorless solid	
<p>PROCEDURE : A mixture of D,L-alanine (1.34 g ; 15 mmol), <i>p</i>-toluenesulfonic acid monohydrate (3.42 g ; 18 mmol ; 1.2 eq.) and benzyl alcohol (11 g ; 46.1 mmol ; 6.8 eq.) in toluene (100 mL) was heated under reflux, using a Dean Stark distilling receiver, for 22 h, after which the reaction mixture was reduced in volume by removal of toluene (80 mL) by distillation. The solution was cooled to room temperature, anhydrous diethyl ether (30 mL) was added and the mixture left for 1h at 0°C to afford after filtration the <i>p</i>-toluenesulfonate (2.33 g ; 6.6 mmol ; 44% yield) as a crystalline colorless solid.</p>	
PURIFICATION : No purification needed	YIELD : 44%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN2.171	
¹ H NMR (300MHz, MeOD) : 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 2H, 14 , 16) ; 7.46 – 7.31 (m, 5H, 5 , 6 , 7 , 8 , 9) ; 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 2H, 13 , 17) ; 5.39 – 5.20 (m, 2H, 3) ; 4.15 (q, J = 7.2 Hz, 1H, 1) ; 2.37 (s, 3H, 11) ; 1.54 (d, J = 7.3 Hz, 3H, 10).	
¹³ C NMR (75MHz, MeOD) : 165.5 (2) ; 142.1 (12) ; 140.4 (15) ; 135.1 (4) ; 128.4 (13 , 17) ; 128.32 (7) ; 128.31 (5 , 9) ; 128.2 (6 , 8) ; 125.6 (14 , 16) ; 67.8 (3) ; 19.9 (11) ; 14.8 (10).	

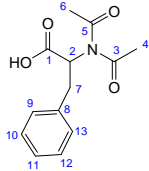
COMPOUND NO : 171b	NAME : Ac₂-Gly-OBn benzyl 2-(N-acetylacetamido)acetate	
COMPOUND ID : GN3.052.3		
MOL. FORMULA : C ₁₃ H ₁₅ NO ₄	MW : 249,26 g.mol ⁻¹	
REFERENCE : J. C. Sheehan ; E. J. Corey ; <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 1952 , 74, 4555.		
Rf : 0.35 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (7 : 3) ; ninhydrin) Mp = 50 - 51°C		
PHYSICAL ASPECT : Colorless solid		
<p>PROCEDURE : A solution of p-TSA-Gly-OBn 1a (2.02 g ; 6 mmol) in acetic anhydride (14 mL) was heated under reflux for 5 h. The acetic anhydride was then removed by rotary evaporation under reduced pressure to afford a crude product (3.27 g ; dark oil) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (8 : 2) to (6 : 4) as eluant. The pure compound was obtained as a colorless solid (823 mg ; 3.3 mmol ; 55% yield).</p>		
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (8 : 2) to (6 : 4)		YIELD : 55%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN3.051		
¹ H NMR (300MHz, [D ₆] Acetone) : 7.46 – 7.31 (m, 5H, 5, 6, 7, 8, 9) ; 5.22 (s, 2H, 3) ; 4.60 (s, 2H, 1) ; 2.38 (s, 6H, 11, 13).		
¹³ C NMR (75MHz, [D ₆] Acetone) : 172.4 (10, 12) ; 168.8 (2) ; 136.0 (4) ; 128.4 (6, 8) ; 128.2 (7) ; 128.0 (5, 9) ; 66.6 (3) ; 46.0 (1) ; 25.2 (11, 13).		

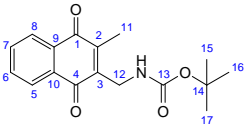
COMPOUND NO : 172b	NAME : Ac₂-βAla-OBn benzyl 3-(N-acetylacetamido)propanoate	
COMPOUND ID : GN3.030.2		
MOL. FORMULA : C ₁₄ H ₁₇ NO ₄	MW : 263,29 g.mol ⁻¹	
REFERENCE : J. C. Sheehan ; E. J. Corey ; <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 1952 , 74, 4555.		
Rf : 0.5 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (1 : 1) ; ninhydrin)		
PHYSICAL ASPECT : Colorless solid		
<p>PROCEDURE : A solution of p-TSA-βAla-OBn 2a (1.05 g ; 3 mmol) in acetic anhydride (7 mL) was heated under reflux for 5 h. The acetic anhydride was then removed by rotary evaporation under reduced pressure to afford a crude product (1.45 g ; dark oil) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (8 : 2) to (6 : 4) as eluant. The pure compound was obtained as a colorless solid (383 mg ; 1.45 mmol ; 48% yield).</p>		
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (8 : 2) to (6 : 4)		YIELD : 48%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN3.029		
¹ H NMR (300MHz, [D ₆] Acetone) : 7.51 – 7.27 (m, 5H, 10, 11, 12, 13, 14) ; 5.13 (s, 2H, 8) ; 4.07 – 3.93 (m, 2H, 2) ; 2.77 – 2.66 (m, 2H, 3) ; 2.37 (s, 6H, 5, 7).		
¹³ C NMR (75MHz, [D ₆] Acetone) : 172.5 (4, 6) ; 170.9 (1) ; 136.3 (9) ; 128.4 (10, 14) ; 128.1 (11, 13) ; 128.0 (12) ; 65.9 (8) ; 40.7 (3) ; 32.9 (2) ; 25.4 (5, 7).		

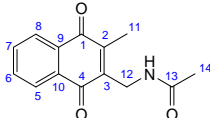
COMPOUND NO : 173b	NAME : Ac₂-Phe-OBn benzyl 2-(N-acetylacetamido)-3-phenylpropanoate	
COMPOUND ID : GN3.054.3		
MOL. FORMULA : C ₂₀ H ₂₁ NO ₄	MW : 339,39 g.mol ⁻¹	
REFERENCE : J. C. Sheehan ; E. J. Corey ; <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 1952 , <i>74</i> , 4555.		
Rf : 0.35 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (7 : 3) ; ninhydrin)		
PHYSICAL ASPECT : Colorless solid		
<p>PROCEDURE : A solution of <i>p</i>-TSA-Phe-OBn 3a (2.57 g ; 6 mmol) in acetic anhydride (14 mL) was heated under reflux for 5 h. The acetic anhydride was then removed by rotary evaporation under reduced pressure to afford a crude product (3.44 g ; dark oil) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (9 : 1) to (7 : 3) as eluant. The pure compound was obtained as a colorless solid (466 mg ; 1.4 mmol ; 23% yield).</p>		
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (9 : 1) to (7 : 3)	YIELD : 23%	
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN3.053		
¹ H NMR (300MHz, [D ₆] Acetone) : 7.50 – 7.09 (m, 10H, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 13, 14, 15, 16) ; 5.17 (s, 2H, 3) ; 5.03 (dd, J = 10.4 and 4.5 Hz, 1H, 1) ; 3.51 (dd, J = 13.9 and 4.5 Hz, 1H, 10) ; 3.28 (dd, J = 13.9 and 10.4 Hz, 1H, 10) ; 2.13 (s, 6H, 18, 20).		
¹³ C NMR (75MHz, [D ₆] Acetone) : 172.8 (17, 19) ; 171.8 (2) ; 138.0 (11) ; 137.0 (4) ; 129.5 (12, 16) ; 128.5 (13, 15) ; 128.4 (5, 9) ; 128.0 (7) ; 127.8 (6, 8) ; 126.8 (14) ; 66.4 (3) ; 60.3 (1) ; 34.6 (10) ; 25.4 (18, 20).		

COMPOUND NO : AA5_a	NAME : Ac₂-Gly-OH 2-(N-acetylacetamido)acetic acid	
COMPOUND ID : GN3.080.1		
MOL. FORMULA : C ₆ H ₉ NO ₄	MW : 159,14 g.mol ⁻¹	
REFERENCE : J. C. Sheehan ; E. J. Corey ; <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 1952 , <i>74</i> , 4555.		
PHYSICAL ASPECT : Colorless oil		
<p>PROCEDURE : To a mixture of benzyl 2-(N-acetylacetamido)acetate 1b (823 mg ; 3.3 mmol) in 1,4-dioxane (5 mL) was added Pd/C (175 mg ; 0.165 mmol ; 5 mol%). The flask was kept under an hydrogen atmosphere at room temperature for 20 h. The reaction mixture was then filtered to remove the catalyst and the filtrate was evaporated under reduced pressure to afford the pure desired compound (520 mg ; 3.3 mmol ; 99% yield) as a colorless oil.</p>		
PURIFICATION : No purification needed	YIELD : 99%	
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN3.079		
¹ H NMR (300MHz, MeOD) : 4.49 (s, 2H, 2) ; 2.40 (s, 6H, 4, 6).		
¹³ C NMR (75MHz, MeOD) : 172.2 (3, 5) ; 168.6 (1) ; 46.0 (2) ; 25.2 (4, 6).		

COMPOUND NO : AA5_b	NAME : Ac₂-βAla-OH 3-(N-acetylacetamido)propanoic acid
COMPOUND ID : GN3.070.1	
MOL. FORMULA : C ₇ H ₁₁ NO ₄	MW : 173,17 g.mol ⁻¹
REFERENCE : J. C. Sheehan ; E. J. Corey ; <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 1952 , 74, 4555.	
Mp = 70 – 73 °C	
PHYSICAL ASPECT : Colorless solid	
<p>PROCEDURE : To a mixture of benzyl 3-(N-acetylacetamido)propanoate 2b (355 mg ; 1.35 mmol) in 1,4-dioxane (2 mL) was added Pd/C (72 mg ; 6.8.10⁻² mmol ; 5 mol%). The flask was kept under an hydrogen atmosphere at room temperature for 20 h. The reaction mixture was then filtered to remove the catalyst and the filtrate was evaporated under reduced pressure to afford the pure desired compound (212 mg ; 1.2 mmol ; 91% yield) as a colorless oil.</p>	
PURIFICATION : No purification needed	YIELD : 91%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN3.069	
¹ H NMR (300MHz, MeOD) : 4.07 – 3.89 (m, 2H, 3) ; 2.71 – 2.56 (m, 2H, 2) ; 2.42 (s, 6H, 5, 7).	
¹³ C NMR (75MHz, MeOD) : 172.0 (4, 6) ; 168.4 (1) ; 46.0 (3) ; 44.7 (2) ; 25.1 (5, 7).	

COMPOUND NO : AA5_e	NAME : Ac₂-Phe-OH 2-(N-acetylacetamido)-3-phenylpropanoic acid
COMPOUND ID : GN3.082.1	
MOL. FORMULA : C ₁₃ H ₁₅ NO ₄	MW : 249,26 g.mol ⁻¹
REFERENCE : J. C. Sheehan ; E. J. Corey ; <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 1952 , 74, 4555.	
PHYSICAL ASPECT : Colorless oil	
<p>PROCEDURE : To a mixture of benzyl 2-(N-acetylacetamido)-3-phenylpropanoate 3b (466 mg ; 1.37 mmol) in 1,4-dioxane (2 mL) was added Pd/C (73 mg ; 6.9.10⁻² mmol ; 5 mol%). The flask was kept under an hydrogen atmosphere at room temperature for 20 h. The reaction mixture was then filtered to remove the catalyst and the filtrate was evaporated under reduced pressure to afford the pure desired compound (343 mg ; 1.37mmol ; quantitative yield) as a colorless oil which was revealed to be unstable at -18°C (degradation to mono-acetylated derivative).</p>	
PURIFICATION : No purification needed	YIELD : quantitative
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN3.081	
¹ H NMR (300MHz, MeOD) : 7.38 – 7.11 (m, 5H, 9, 10, 11, 12, 13) ; 4.88 – 4.81 (m, 1H, 2) ; 3.49 – 3.41 (m, 1H, 7) ; 3.28 – 3.20 (m, 1H, 7) ; 2.12 (s, 6H, 4, 6).	

COMPOUND NO : M1_a	NAME : M-Gly-Boc tert-butyl (3-methyl-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)methylcarbamate
COMPOUND ID : ml-03-278	
MOL. FORMULA : C ₁₇ H ₁₉ NO ₄	MW : 301,34 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
R _f : 0.3 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (8 : 2) ; ninhydrin) Mp = 105-106 °C	
PHYSICAL ASPECT : Yellow solid	
<p>Method A : To a solution of menadione (1 g ; 5.8 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (2:1) (60 mL ; 0.1 M) was added 2-(<i>tert</i>-butoxycarbonylamino)acetic acid AA1_a (3.05 g ; 17.4 mmol ; 3 eq.) and silver nitrate (296 mg ; 1.75 mmol ; 0.3 eq.). The mixture was warmed to 65°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (1.73 g ; 7.58 mmol ; 1.3 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (2:1) (25 mL ; 0.3 M) was added dropwise over 2 h. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 65°C for one additional hour then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x150 mL). The combined organic layer was washed with water (150 mL) and brine (150 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified over silica gel column chromatography using CH₂Cl₂ as eluant. Unreacted menadione was collected (539 mg ; 3.1 mmol ; 46% conversion rate). The pure compound was obtained as a yellow solid (651 mg ; 2.16 mmol ; 37% yield).</p> <p>Method B : To a solution of menadione (50 mg ; 0.29 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (18.1 mL ; 0.016 M) was added 2-(<i>tert</i>-butoxycarbonylamino)acetic acid AA1_a (162 mg ; 0.92 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (27 mg ; 0.16 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (107 mg ; 0.47 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (7.8 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (75 mg, brown solid) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (95 : 5) to (8 : 2) as eluant. Unreacted menadione was collected (13 mg ; 0.08 mmol ; 74% conversion rate). The pure compound was obtained as a yellow solid (35 mg ; 0.12 mmol ; 40% yield).</p>	
PURIFICATION : See procedure.	YIELD : 37-40%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : ml-03-278	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.17 – 7.98 (m, 2H, 5, 8) ; 7.79 – 7.66 (m, 2H, 6, 7) ; 5.26 (m, 1H, NH) ; 4.32 (d, J = 6.5 Hz, 2H, 12) ; 2.37 (s, 3H, 11) ; 1.43 (s, 9H, 15, 16, 17).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.6 and 185.5 (1, 4) ; 155.7 (13) ; 145.1 (2) ; 142.0 (3) ; 133.8 (6) ; 133.7 (7) ; 132.2 and 131.9 (9, 10) ; 126.6 (8) ; 126.2 (5) ; 79.7 (14) ; 37.2 (12) ; 28.4 (15, 16, 17) ; 12.7 (11).	
IR (ATR) ν _{max} : 3394, 2976, 2930, 1712, 1661, 1595, 1504, 1366, 1294, 1249, 1168, 715.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₇ H ₁₉ NO ₄ Na : 324.1206, found : 324.1206, Δ = 0.1ppm	

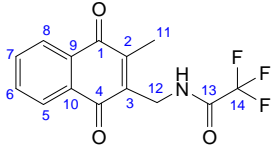
COMPOUND NO : M2_a	NAME : M-Gly-Ac N-((3-methyl-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)methyl)acetamide
COMPOUND ID : GN3.042.3	
MOL. FORMULA : C ₁₄ H ₁₃ NO ₃	MW : 243,26 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.5 (AcOEt ; ninhydrin) Mp = 162-164°C	
PHYSICAL ASPECT : Pale orange solid	

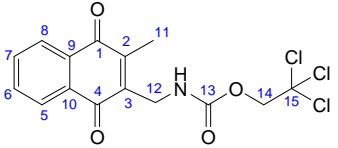
Method A : To a solution of menadione (100 mg ; 0.58 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (2:1) (6 mL ; 0.1 M) was added 2-acetamidoacetic acid **AA2_a** (204 mg ; 1.74 mmol ; 3 eq.) and silver nitrate (30 mg ; 0.18 mmol ; 0.3 eq.). The mixture was warmed to 65°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (173 mg ; 0.75 mmol ; 1.3 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (2:1) (2.5 mL ; 0.3 M) was added dropwise over 2 h. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 65°C for one additional hour then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x20 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (8 : 2) as eluant. Unreacted menadione was collected (46 mg ; 0.27 mmol ; 54% conversion rate). The pure compound was obtained as a pale orange solid (51 mg ; 0.21 mmol ; 36% yield).

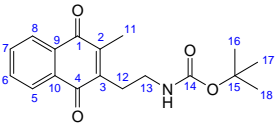
Method B : To a solution of menadione (51 mg ; 0.3 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (18.8 mL ; 0.016 M) was added 2-acetamidoacetic acid **AA2_a** (112 mg ; 0.96 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (28 mg ; 0.17 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (112 mg ; 0.49 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (8.2 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (68 mg, brown solid) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (1 : 1) to (3 : 7) as eluant. Unreacted menadione was collected (1 mg ; 0.01 mmol ; 98% conversion rate). The pure compound was obtained as a pale orange solid (36 mg ; 0.15 mmol ; 49% yield).

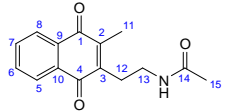
Method "De Kimpe" : To a solution of menadione (327 mg ; 1.9 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (10.8 mL ; 0.17 M) was added 2-acetamidoacetic acid **AA2_a** (556 mg ; 4.75 mmol ; 2.5 eq.) and silver nitrate (97 mg ; 0.57 mmol ; 0.3 eq.). The mixture was warmed to 65°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (564 mg ; 2.5 mmol ; 1.3 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (8.2 mL ; 0.3 M) was added dropwise over 2 h. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 75°C for an additional 3 h. An additional amount of silver nitrate (97 mg ; 0.57 mmol ; 0.3 eq.) and ammonium persulfate (564 mg ; 2.5 mmol ; 1.3 eq.) in CH₃CN/H₂O (4:3) (8.2 mL ; 0.3 M) were added dropwise over 2 h. After being stirring at 75°C for an additional 3 h, the reaction mixture was then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x50 mL). The combined organic layer was washed with water (50 mL) and brine (50 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (389mg, yellow solid) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (1 : 1) as eluant. Unreacted menadione was collected (19 mg ; 0.11 mmol ; 94% conversion rate). The pure compound was obtained as a pale orange solid (203 mg ; 0.83 mmol ; 40% yield).

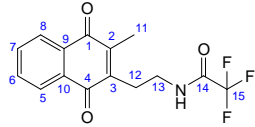
PURIFICATION : See procedure	YIELD : 36-49%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : CCo360, GN3-041, GN2-033.	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.10 – 8.02 (m, 2H, 5, 8) ; 7.75 – 7.67 (m, 2H, 6, 7) ; 6.27 (bs, 1H, NH) ; 4.42 (d, J = 6.3 Hz, 2H, 12) ; 2.38 (s, 3H, 14) ; 1.96 (s, 3H, 11).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.7 and 185.2 (1, 4) ; 169.8 (13) ; 145.5 (2) ; 141.4 (3) ; 133.9 (6) ; 132.1 (9) ; 131.7 (10) ; 126.6 (8) ; 126.1 (5) ; 36.3 (12) ; 23.1 (14) ; 12.7 (11).	
IR (ATR) ν _{max} : 3391, 3292, 3067, 1651, 1594, 1542, 1376, 1332, 1294, 1014, 721.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₄ H ₁₃ NO ₃ Na : 266.0787, found : 266.0798, Δ = 3.9ppm.	

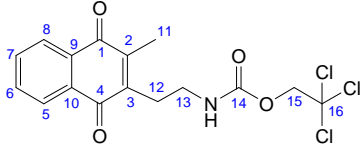
COMPOUND NO : M3_a	NAME : M-Gly-TFA 2,2,2-trifluoro-N-((3-methyl-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)methyl)acetamide
COMPOUND ID : GN2.148.2	
MOL. FORMULA : C ₁₄ H ₁₀ F ₃ NO ₃	MW : 297,23 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.25 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (9 : 1) ; ninhydrin) Mp = 133-135°C	
PHYSICAL ASPECT : Yellow solid	
<p>PROCEDURE : To a solution of menadione (51 mg ; 0.3 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (18.8 mL ; 0.016 M) was added 2-(2,2,2-trifluoroacetamido)acetic acid AA3_a (164 mg ; 0.96 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (28 mg ; 0.17 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (112 mg ; 0.49 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (8.2 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (88 mg, brown solid) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (9 : 1) to (8 : 2) as eluant. No unreacted menadione was collected (100% conversion rate). The pure compound was obtained as a yellow solid (37 mg ; 0.12 mmol ; 42% yield).</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (9 : 1) to (8 : 2)	YIELD : 42%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN2-147	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.14 – 8.03 (m, 2H, 5 , 8) ; 7.79 – 7.71 (m, 2H, 6 , 7) ; 7.19 (bs, 1H, NH) ; 4.55 (d, J = 6.4 Hz, 2H, 12) ; 2.39 (s, 3H, 11).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.4 and 184.7 (1 , 4) ; [158.2 + 157.7 + 157.2 + 156.8] (13) ; 146.5 (3) ; 136.4 (2) ; 134.2 (6) ; 133.9 (7) ; 132.1 and 131.5 (9 , 10) ; 126.8 (8) ; 126.3 (5) ; [121.6 + 117.7 + 113.9 + 110.1] (14) ; 36.7 (12) ; 12.8 (11).	
IR (ATR) ν _{max} : 3342, 2358, 2340, 1716, 1662, 1595, 1552, 1333, 1296, 1211, 1179, 693.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₄ H ₁₀ F ₃ NO ₃ Na : 320.0504, found : 320.0517, Δ = 3.8ppm.	

COMPOUND NO : M4_a	NAME : M-Gly-Troc 2,2,2-trichloroethyl (3-methyl-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)methylcarbamate
COMPOUND ID : GN2.138.3	
MOL. FORMULA : C ₁₅ H ₁₂ Cl ₃ NO ₄	MW : 376,62 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.4 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (8 : 2) ; ninhydrin) Mp = 153-154°C	
PHYSICAL ASPECT : Yellow solid	
<p>PROCEDURE : To a solution of menadione (172 mg ; 1 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (62.5 mL ; 0.016 M) was added 2-((2,2,2-trichloroethoxy)carbonylamino)acetic acid AA4_a (801 mg ; 3.2 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (93 mg ; 0.55 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (372 mg ; 1.63 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (27.2 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (781 mg, yellow solid) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (9 : 1) to (8 : 2) as eluant. Unreacted menadione was collected (17 mg ; 0.1 mmol ; 89% conversion rate). The pure compound was obtained as a yellow solid (219 mg ; 0.58 mmol ; 58% yield).</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (9 : 1) to (8 : 2)	YIELD : 58%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN2-137	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.11 – 8.02 (m, 2H, 5 , 8) ; 7.76 -7.68 (m, 2H, 6 , 7) ; 5.81 (bs, 1H, NH) ; 4.69 (s, 2H, 14) ; 4.41 (d, J = 6.3 Hz, 2H, 12) ; 2.36 (s, 3H, 11).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.3 and 185.1 (1 , 4) ; 154.6 (13) ; 145.6 (2) ; 141.0 (3) ; 133.9 (6) ; 133.8 (7) ; 132.1 and 131.7 (9 , 10) ; 126.6 (8) ; 126.2 (5) ; 95.4 (15) ; 74.7 (14) ; 37.8 (12) ; 12.7 (11).	
IR (ATR) ν _{max} : 3365, 2953, 1736, 1661, 1595, 1517, 1458, 1295, 1233, 1148, 720.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₅ H ₁₂ Cl ₃ NO ₄ Na : 397.9724, found : 397.9729, Δ = 1.2ppm.	

COMPOUND NO : M1_b	NAME : M-βAla-Boc <i>tert</i> -butyl 2-(3-methyl-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)ethylcarbamate
COMPOUND ID : ml-03-269	
MOL. FORMULA : C ₁₈ H ₂₁ NO ₄	MW : 315,36 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.3 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (8 : 2) ; ninhydrin) Mp = 107-108 °C	
PHYSICAL ASPECT : Yellow solid	
<p>Method A : To a solution of menadione (1.5 g ; 8.7 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (2:1) (90 mL ; 0.1 M) was added 3-(<i>tert</i>-butoxycarbonylamino)propanoic acid AA1_b (4.95 g ; 26.2 mmol ; 3 eq.) and silver nitrate (444 mg ; 2.6 mmol ; 0.3 eq.). The mixture was warmed to 65°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (2.58 g ; 11.3 mmol ; 1.3 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (2:1) (40 mL ; 0.3 M) was added dropwise over 2 h. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 65°C for one additional hour then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x200 mL). The combined organic layer was washed with water (200 mL) and brine (200 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified over silica gel column chromatography using CH₂Cl₂ as eluant. Unreacted menadione was collected (643 mg ; 3.7 mmol ; 57% conversion rate). The pure compound was obtained as a yellow solid (1 g ; 3.2 mmol ; 37% yield).</p> <p>Method B : To a solution of menadione (50 mg ; 0.29 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (18.1 mL ; 0.016 M) was added 3-(<i>tert</i>-butoxycarbonylamino)propanoic acid AA1_b (175 mg ; 0.92 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (27 mg ; 0.16 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (107 mg ; 0.47 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (7.8 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (192mg, brown solid) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (95 : 5) to (8 : 2) as eluant. Unreacted menadione was collected (2 mg ; 0.01 mmol ; 96% conversion rate). The pure compound was obtained as a yellow solid (53 mg ; 0.17 mmol ; 58% yield).</p>	
PURIFICATION :	YIELD : 37-58%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : ml-03-269	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.06 – 7.99 (m, 2H, 5, 8) ; 7.71 – 7.62 (m, 2H, 6, 7) ; 4.92 (bs, 1H, NH) ; 3.31 (q, J = 6.5 Hz, 2H, 13) ; 2.86 (t, J = 6.8 Hz, 2H, 12) ; 2.22 (s, 3H, 11) ; 1.37 (s, 9H, 16, 17, 18).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.1 and 184.9 (1, 4) ; 156.0 (14) ; 145.2 (2) ; 144.0 (3) ; 133.49 (6) ; 133.45 (7) ; 132.1 and 132.0 (9, 10) ; 126.32 (8) ; 126.29 (5) ; 79.4 (15) ; 39.5 (13) ; 28.3 (16, 17, 18) ; 27.9 (12) ; 13.0 (11).	
IR (ATR) ν _{max} : 3400, 2978, 1710, 1659, 1596, 1511, 1296, 1251, 1169, 973, 787, 711.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₈ H ₂₁ NO ₄ Na : 338.1362, found : 338.1361, Δ = 0.5ppm	

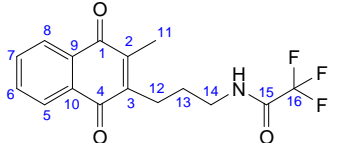
COMPOUND NO : M2_b	NAME : M-βAla-Ac N-(2-(3-methyl-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)ethyl)acetamide
COMPOUND ID : GN3.122.3	
MOL. FORMULA : C ₁₅ H ₁₅ NO ₃	MW : 257,28 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.35 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (2 : 8) ; ninhydrin) Mp = 163-164°C	
PHYSICAL ASPECT : Brown solid	
<p>Method A : To a solution of menadione (80 mg ; 0.46 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (2:1) (5 mL ; 0.1 M) was added 3-acetamidopropanoic acid AA2_b (190 mg ; 1.43 mmol ; 3 eq.) and silver nitrate (24 mg ; 0.14 mmol ; 0.3 eq.). The mixture was warmed to 65°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (138 mg ; 0.6 mmol ; 1.3 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (2:1) (2 mL ; 0.3 M) was added dropwise over 2 h. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 65°C for one additional hour then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (8 : 2) as eluant. Unreacted menadione was collected (50 mg ; 0.29 mmol ; 37% conversion rate). The pure compound was obtained as a pale orange solid (14 mg ; 0.05 mmol ; 12% yield).</p> <p>Method B : To a solution of menadione (51 mg ; 0,3 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (18,8 mL ; 0,016 M) was added 3-acetamidopropanoic acid AA2_b (126 mg ; 0,96 mmol ; 3,2 eq.) and silver nitrate (28 mg ; 0,165 mmol ; 0,55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (112 mg ; 0,49 mmol ; 1,63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (8,2 mL ; 0,06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (57 mg, brown solid) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (2 : 8) to (0 : 1) as eluant. Unreacted menadione was collected (22 mg ; 0.13 mmol ; 57% conversion rate). The pure compound was obtained as a brown solid (10 mg ; 0,04 mmol ; 13% yield).</p>	
PURIFICATION : See procedure	YIELD : 12-13%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN3-121	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.09 – 8.01 (m, 2H, 5, 8) ; 7.74 – 7.66 (m, 2H, 6, 7) ; 6.18 (bs, 1H, NH) ; 3.42 (ddd, J = 6.7, 6.8, 6.8 Hz, 2H, 13) ; 2.88 (t, J = 6.9 Hz, 2H, 12) ; 2.24 (s, 3H, 15) ; 1.94 (s, 3H, 11).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.3 and 184.9 (1, 4) ; 145.2 (3) ; 143.8 (2) ; 133.6 (6) ; 133.5 (7) ; 132.1 and 131.9 (9, 10) ; 126.3 (8) ; 126.2 (5) ; 38.6 (13) ; 27.1 (12) ; 23.1 (15) ; 12.9 (11).	
IR (ATR) ν _{max} : 3383, 3286, 1655, 1595, 1577, 1559, 1457, 1437, 1376, 716.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₅ H ₁₅ NO ₃ Na : 280.0955, found : 280.0956, Δ = 0.3ppm	

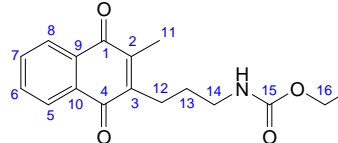
COMPOUND NO : M3_b	NAME : M-βAla-TFA 2,2,2-trifluoro-N-(2-(3-methyl-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)ethyl)acetamide
COMPOUND ID : GN2.140.2	MW : 311,26 g.mol ⁻¹
MOL. FORMULA : C ₁₅ H ₁₂ F ₃ NO ₃	REFERENCE :
<p>Rf : 0.40 (C₆H₁₂/AcOEt (8 : 2) ; ninhydrin) Mp = 110-112°C</p> <p>PHYSICAL ASPECT : Yellow solid</p>	
<p>Method A : To a solution of menadione (100 mg ; 0.58 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (2:1) (6 mL ; 0.1 M) was added 3-(2,2,2-trifluoroacetamido)propanoic acid AA3_b (322 mg ; 1.74 mmol ; 3 eq.) and silver nitrate (30 mg ; 0.18 mmol ; 0.3 eq.). The mixture was warmed to 65°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (172 mg ; 0.75 mmol ; 1.3 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (2:1) (2.5 mL ; 0.3 M) was added dropwise over 2 h. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 65°C for one additional hour then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (8 : 2) as eluant. Unreacted menadione was collected (74 mg ; 0.43 mmol ; 26% conversion rate). The pure compound was obtained as a pale orange solid (15 mg ; 0.05 mmol ; 9% yield).</p> <p>Method B : To a solution of menadione (172 mg ; 1 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (62.5 mL ; 0.016 M) was added 3-(2,2,2-trifluoroacetamido)propanoic acid AA3_b (592 mg ; 3.2 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (93 mg ; 0.55 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (372 mg ; 1.63 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (27.2 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x50 mL). The combined organic layer was washed with water (30 mL) and brine (30 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (367 mg, yellow solid) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (9 : 1) to (8 : 2) as eluant. No unreacted menadione was collected (100% conversion rate). The pure compound was obtained as a yellow solid (158 mg ; 0,51 mmol ; 51% yield).</p>	
PURIFICATION : See procedure.	YIELD : 9-51%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN2-139	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.09 – 7.99 (m, 2H, 5, 8) ; 7.78 – 7.69 (m, 2H, 6, 7) ; 7.19 (bs, 1H, NH) ; 3.57 (q, J = 6.5 Hz, 2H, 13) ; 2.96 (t, J = 6.8 Hz, 2H, 12) ; 2.24 (s, 3H, 11).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.6 and 184.7 (1, 4) ; [158.3 + 157.8 + 157.3 + 156.8] (14) ; 145.8 (2) ; 142.8 (3) ; 133.9 (6) ; 133.7 (7) ; 132.0 and 131.7 (9, 10) ; 126.5 (8) ; 126.4 (5) ; [121.5 + 117.6 + 113.8 + 110.0] (15) ; 38.8 (13) ; 26.4 (12) ; 12.9 (11).	
IR (ATR) ν _{max} : 3339, 1708, 1660, 1595, 1553, 1329, 1296, 1208, 1180, 713.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₅ H ₁₂ F ₃ NO ₃ Na : 334.0661, found : 334.0663, Δ = 0.5ppm.	

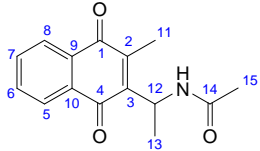
COMPOUND NO : M4_b	NAME : M-βAla-Troc 2,2,2-trichloroethyl 2-(3-methyl-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)ethylcarbamate
COMPOUND ID : GN2.129.2	MW : 390,65 g.mol ⁻¹
MOL. FORMULA : C ₁₆ H ₁₄ Cl ₃ NO ₄	REFERENCE :
<p>Rf : 0.4 (C₆H₁₂/AcOEt (8 : 2) ; ninhydrin) Mp = 136-138°C</p> <p>PHYSICAL ASPECT : Yellow solid</p>	
<p>PROCEDURE : To a solution of menadione (172 mg ; 1 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (62.5 mL ; 0.016 M) was added 3-((2,2,2-trichloroethoxy)carbonylamino)propanoic acid AA4_b (846 mg ; 3.2 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (93 mg ; 0.55 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (372 mg ; 1.63 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (27.2 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (807 mg, brown solid) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (9 : 1) to (8 : 2) as eluant. No unreacted menadione was collected (100% conversion rate). The pure compound was obtained as a dark yellow solid (164 mg ; 0.42 mmol ; 42% yield).</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (9 : 1) to (8 : 2)	YIELD : 42%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN2-128	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.03 – 7.95 (m, 2H, 5, 8) ; 7.66 – 7.59 (m, 2H, 6, 7) ; 5.71 (t, J = 6.0 Hz, 1H, NH) ; 4.66 (s, 2H, 15) ; 3.43 (q, J = 6.8 Hz, 2H, 13) ; 2.89 (t, J = 6.9 Hz, 2H, 12) ; 2.19 (s, 3H, 11).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 184.82 and 184.80 (1, 4) ; 154.7 (14) ; 145.3 (2) ; 143.4 (3) ; 133.6 (6) ; 133.5 (7) ; 131.9 and 131.8 (9, 10) ; 126.3 (8) ; 126.25 (5) ; 95.5 (16) ; 74.4 (15) ; 40.1 (13) ; 27.6 (12) ; 12.9 (11).	
IR (ATR) ν _{max} : 3377, 2951, 2922, 1736, 1658, 1595, 1509, 1331, 1296, 1243, 1146, 711.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₆ H ₁₄ Cl ₃ NO ₄ Na : 411.9880, found : 411.9884, Δ = 0.8ppm.	

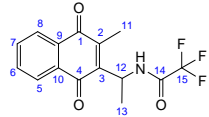
COMPOUND NO : M1_c	NAME : M-GABA-Boc tert-butyl 3-(3-methyl-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)propylcarbamate
COMPOUND ID : GN3.170.3	
MOL. FORMULA : C ₁₉ H ₂₃ NO ₄	MW : 329,39 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.4 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (7 : 3) ; ninhydrin)	
PHYSICAL ASPECT : Yellow semi-solid	
<p>PROCEDURE : To a solution of menadione (51 mg ; 0.3 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (18.8 mL ; 0.016 M) was added 4-(tert-butoxycarbonylamino)butanoic acid AA1_c (195 mg ; 0.96 mmol ; 3.2eq.) and silver nitrate (28 mg ; 0.165 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (112 mg ; 0.49 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (8.2 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (176 mg, yellow solid) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (8 : 2) to (7 : 3) as eluant. Unreacted menadione was collected (6 mg ; 0.035 mmol ; 88% conversion rate). The pure compound was obtained as a yellow semi-solid (60 mg ; 0.18 mmol ; 61% yield).</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (8 : 2) to (7 : 3)	YIELD : 61%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN3-169	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.10 – 8.00 (m, 2H, 5 , 8) ; 7.73 – 7.64 (m, 2H, 6 , 7) ; 4.89 (bs, 1H, NH) ; 3.17 (dd, J = 12.7 and 6.3 Hz, 2H, 14) ; 2.69 – 2.65 (m, 2H, 12) ; 2.18 (s, 3H, 11) ; 1.71 – 1.67 (m, 2H, 13) ; 1.43 (s, 9H, 17 , 18 , 19).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.1 and 184.8 (1 , 4) ; 156.0 (15) ; 146.4 (2) ; 143.8 (3) ; 133.4 (6) ; 133.3 (7) ; 132.1 and 132.0 (9 , 10) ; 126.3 (8) ; 126.2 (5) ; 79.1 (16) ; 40.2 (14) ; 28.8 (12) ; 28.4 (17 , 18 , 19) ; 24.1 (13) ; 12.6 (11).	
IR (ATR) ν _{max} : 3366, 2924, 2855, 1693, 1658, 1515, 1293, 1215, 1169, 716.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₉ H ₂₃ NO ₄ Na : 352.1519, found : 352.1514, Δ = 1.5ppm	

COMPOUND NO : M2_c	NAME : M-GABA-Ac N-(3-(3-methyl-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)propyl)acetamide
COMPOUND ID : GN4.004.3	
MOL. FORMULA : C ₁₆ H ₁₇ NO ₃	MW : 271,31 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.35 (AcOEt ; ninhydrin) Mp = 129-132°C	
PHYSICAL ASPECT : Yellow solid	
<p>PROCEDURE : To a solution of menadione (51 mg ; 0.3 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (18.8 mL ; 0.016 M) was added 4-acetamidobutanoic acid AA2_c (139 mg ; 0.96 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (28 mg ; 0.165 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (112 mg ; 0.49 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (8.2 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (91 mg, yellow solid) which was purified over silica gel column chromatography using AcOEt/MeOH (1 : 0) to (95 : 5) as eluant. Unreacted menadione was collected (13 mg ; 0.076 mmol ; 75% conversion rate). The pure compound was obtained as a yellow solid (44 mg ; 0.16 mmol ; 54% yield).</p>	
PURIFICATION : AcOEt/MeOH (1 : 0) to (95 : 5)	YIELD : 54%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN4-003	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.09 – 8.00 (m, 2H, 5 , 8) ; 7.68 (dd, J = 5.7 and 3.4 Hz, 2H, 6 , 7) ; 6.23 (bs, 1H, NH) ; 3.27 (q, J = 6.6 Hz, 2H, 14) ; 2.69 – 2.63 (m, 2H, 12) ; 2.17 (s, 3H, 11) ; 2.01 (s, 3H, 16) ; 1.72 – 1.68 (m, 2H, 13).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.1 and 185.0 (1 , 4) ; 170.3 (15) ; 146.2 (2) ; 144.1 (3) ; 133.6 (6) ; 133.4 (7) ; 132.1 and 131.9 (9 , 10) ; 126.3 (8) ; 126.2 (5) ; 39.0 (14) ; 28.3 (13) ; 24.0 (12) ; 23.3 (16) ; 12.7 (11).	
IR (ATR) ν _{max} : 3296, 3084, 2933, 1657, 1595, 1555, 1439, 1376, 1295, 693.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₆ H ₁₇ NO ₃ Na : 294.1100, found : 294.1109, Δ = 2.8ppm	

COMPOUND NO : M3_c	NAME : M-GABA-TFA 2,2,2-trifluoro-N-(3-(3-methyl-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)propyl)acetamide
COMPOUND ID : GN3.178.3	
MOL. FORMULA : C ₁₆ H ₁₄ F ₃ NO ₃	MW : 325,28 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.4 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (7 : 3) ; ninhydrin) Mp = 115-116°C	
PHYSICAL ASPECT : Yellow solid	
<p>PROCEDURE : To a solution of menadione (51 mg ; 0.3 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (18.8 mL ; 0.016 M) was added 4-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoic acid AA3_c (191 mg ; 0.96 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (28 mg ; 0.165 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (112 mg ; 0.49 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (8.2 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (119 mg, yellow solid) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (8 : 2) to (7 : 3) as eluant. Unreacted menadione was collected (1 mg ; 0.006 mmol ; 98% conversion rate). The pure compound was obtained as a yellow solid (52 mg ; 0.16 mmol ; 53% yield).</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (8 : 2) to (7 : 3)	YIELD : 53%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN3-177	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.12 – 8.03 (m, 2H, 5 , 8) ; 7.75 – 7.68 (m, 2H, 6 , 7) ; 7.36 (bs, 1H, NH) ; 3.39 (q, J = 6.4 Hz, 2H, 14) ; 2.71 (t, J = 7.4 Hz, 2H, 12) ; 2.20 (s, 3H, 11) ; 1.85 – 1.81 (m, 2H, 13).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.5 and 184.8 (1 , 4) ; [158.1 + 157.6 + 157.1 + 156.7] (15) ; 145.4 (2) ; 144.7 (3) ; 133.8 (6) ; 133.6 (7) ; 132.1 and 131.8 (9 , 10) ; 126.43 (8) ; 126.38 (5) ; [121.7 + 117.8 + 114.0 + 110.2] (16) ; 38.9 (14) ; 27.4 (12) ; 23.4 (13) ; 12.7 (11).	
IR (ATR) ν _{max} : 3317, 3098, 2925, 1710, 1659, 1595, 1558, 1459, 1296, 1211, 1181, 717.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₆ H ₁₄ F ₃ NO ₃ Na : 348.0817, found : 348.0801, Δ = 4.9ppm	

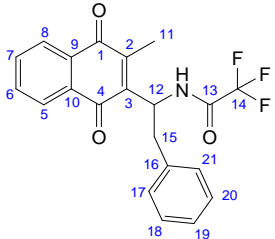
COMPOUND NO : M4_c	NAME : M-GABA-Troc 2,2,2-trichloroethyl 3-(3-methyl-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)propylcarbamate
COMPOUND ID : GN3.174.3	
MOL. FORMULA : C ₁₇ H ₁₆ Cl ₃ NO ₄	MW : 404,67 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.35 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (7 : 3) ; ninhydrin)	
PHYSICAL ASPECT : Yellow oil	
<p>PROCEDURE : To a solution of menadione (51 mg ; 0.3 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (18.8 mL ; 0.016 M) was added 4-((2,2,2-trichloroethoxy)carbonylamino)butanoic acid AA4_c (267 mg ; 0.96 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (28 mg ; 0.165 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (112 mg ; 0.49 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (8.2 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (276 mg, yellow solid) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (8 : 2) to (7 : 3) as eluant. Unreacted menadione was collected (7 mg ; 0.04 mmol ; 86% conversion rate). The pure compound was obtained as a yellow solid (72 mg ; 0.18 mmol ; 60% yield).</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (8 : 2) to (7 : 3)	YIELD : 60%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN3.173	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.10 – 8.01 (m, 2H, 5 , 8) ; 7.73 – 7.66 (m, 2H, 6 , 7) ; 5.51 (t, J = 5.4 Hz, 1H, NH) ; 4.73 (s, 2H, 16) ; 3.30 (q, J = 6.6 Hz, 2H, 14) ; 2.72 – 2.68 (m, 2H, 12) ; 2.19 (s, 3H, 11) ; 1.79 – 1.76 (m, 2H, 13).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.0 and 184.9 (1 , 4) ; 154.7 (15) ; 146.1 (2) ; 144.0 (3) ; 133.5 (6) ; 133.4 (7) ; 132.1 and 131.9 (9 , 10) ; 126.4 (8) ; 126.3 (5) ; 95.7 (17) ; 74.4 (16) ; 40.8 (14) ; 28.5 (12) ; 23.9 (13) ; 12.7 (11).	
IR (ATR) ν _{max} : 3381, 3353, 2939, 1734, 1657, 1595, 1524, 1296, 1240, 1144, 717.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₇ H ₁₆ Cl ₃ NO ₄ Na : 426.0037, found : 426.0036, Δ = 0.3ppm	

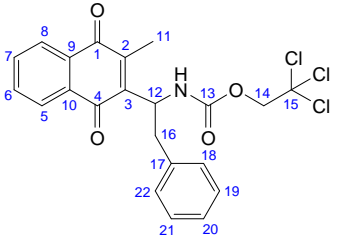
COMPOUND NO : M2_d	NAME : M-Ala-Ac N-(1-(3-methyl-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)ethyl)acetamide
COMPOUND ID : GN3.058.4	
MOL. FORMULA : C ₁₅ H ₁₅ NO ₃	MW : 257,28 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.30 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (1 : 1) ; ninhydrin) Mp = 156-158°C	
PHYSICAL ASPECT : Pale orange solid.	
<p>PROCEDURE : To a solution of menadione (51 mg ; 0.3 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (18.8 mL ; 0.016 M) was added 2-acetamidopropanoic acid AA2_d (126 mg ; 0.96 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (28 mg ; 0.165 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (112 mg ; 0.49 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (8.2 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (62 mg, brown solid) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (6 : 4) to (4 : 6) as eluant. Unreacted menadione was collected (36 mg ; 0.21 mmol ; 29% conversion rate). The pure compound was obtained as a pale orange solid (12 mg ; 0.05 mmol ; 16% yield).</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (6 : 4) to (4 : 6)	YIELD : 16%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN3-057	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.13 – 8.01 (m, 2H, 5 , 8) ; 7.78 – 7.69 (m, 2H, 6 , 7) ; 6.83 (d, J = 8.9 Hz, 1H, NH) ; 5.45 (dq, J = 9.4 and 7.1 Hz, 1H, 12) ; 2.34 (s, 3H, 15) ; 1.98 (s, 3H, 11) ; 1.50 (d, J = 7.1 Hz, 3H, 13).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.8 and 185.1 (1 , 4) ; 169.3 (14) ; 144.8 (3) ; 143.9 (2) ; 133.9 (6) ; 133.7 (7) ; 132.2 and 131.9 (9 , 10) ; 126.5 (8) ; 126.1 (5) ; 29.7 (12) ; 23.5 (15) ; 20.2 (13) ; 12.2 (11).	
IR (ATR) ν _{max} : 3397, 3288, 2924, 2851, 1658, 1372, 1330, 1293, 720.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₅ H ₁₅ NO ₃ Na : 280.0944, found : 280.0956, Δ = 4.2ppm.	

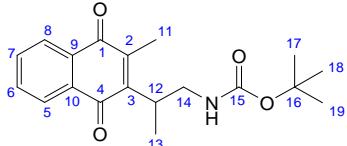
COMPOUND NO : M3_d	NAME : M-Ala-TFA 2,2,2-trifluoro-N-(1-(3-methyl-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)ethyl)acetamide
COMPOUND ID : GN5.126.2	
MOL. FORMULA : C ₁₅ H ₁₂ F ₃ NO ₃	MW : 311,26 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.35 (DCM/AcOEt (9 : 1) ; ninhydrin) Mp = 211-214°C	
PHYSICAL ASPECT : Yellow solid	
<p>Method A : To a solution of menadione (200 mg ; 1.16 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (2:1) (12 mL ; 0.1 M) was added 2-(2,2,2-trifluoroacetamido)propanoic acid AA3_d (645 mg ; 3.48 mmol ; 3 eq.) and silver nitrate (59 mg ; 0.35 mmol ; 0.3 eq.). The mixture was warmed to 65°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (345 mg ; 1.51 mmol ; 1.3 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (2:1) (3.8 mL ; 0.3 M) was added dropwise over 2 h. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 65°C for one additional hour then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x50 mL). The combined organic layer was washed with water (30 mL) and brine (30 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified over silica gel column chromatography using CH₂Cl₂ as eluant. Unreacted menadione was collected (91 mg ; 0.53 mmol ; 54% conversion rate). The pure compound was obtained as a yellow solid (53 mg ; 0.17 mmol ; 15% yield).</p> <p>Method B : To a solution of menadione (128 mg ; 0.75 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (46.9 mL ; 0.016 M) was added 2-(2,2,2-trifluoroacetamido)propanoic acid AA3_d (440 mg ; 2.4 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (70 mg ; 0.41 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (279 mg ; 1.22 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (20.3 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (269 mg, brown solid) which was purified over silica gel column chromatography using DCM/AcOEt (1 : 0) to (8 : 2) as eluant. Unreacted menadione was collected (10 mg ; 0.06 mmol ; 92% conversion rate). The pure compound was obtained as a yellow solid (62 mg ; 0.20 mmol ; 27% yield).</p>	
PURIFICATION : See procedure.	YIELD : 15-27%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN5-125	
¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) : 9.85 (d, J = 5.6 Hz, 1H, NH) ; 8.07 – 7.99 (m, 2H, 5 , 8) ; 7.90 – 7.82 (m, 2H, 6 , 7) ; 5.19 (p, J = 6.9 Hz, 1H, 12) ; 2.22 (s, 3H, 11) ; 1.53 (d, J = 7.2 Hz, 3H, 13).	
¹³ C NMR (75MHz, DMSO-d ₆) : 185.1 and 183.7 (1 , 4) ; [156.8, 156.3, 155.8, 155.3] (14) ; 144.7 (3) ; 143.7 (2) ; 134.6 (6) ; 134.5 (7) ; 132.0 and 131.8 (9 , 10) ; 126.41 (8) ; 126.4 (5) ; [121.9, 118.1, 114.3, 110.5] (15) ; 45.3 (12) ; 18.1 (13) ; 12.3 (11).	
IR (ATR) ν _{max} : 3356, 3068, 2985, 2945, 1719, 1658, 1590, 1543, 1294, 1203, 1156, 720, 624.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₅ H ₁₂ F ₃ NO ₃ Na : 334.0661, found : 334.0666, Δ = 1.3ppm.	

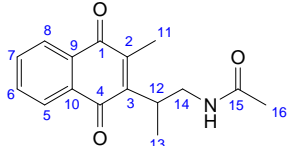
COMPOUND NO : M4_d	NAME : M-Ala-Troc 2,2,2-trichloroethyl 1-(3-methyl-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)ethylcarbamate
COMPOUND ID : GN2.127.3	
MOL. FORMULA : C ₁₆ H ₁₄ Cl ₃ NO ₄	MW : 390,65 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.5 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (8 : 2) ; ninhydrin) Mp = 148-151°C	
PHYSICAL ASPECT : Yellow solid	
<p>PROCEDURE : To a solution of menadione (172 mg ; 1 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (62.5 mL ; 0.016 M) was added 2-((2,2,2-trichloroethoxy)carbonylamino)propanoic acid AA4_d (846 mg ; 3.2 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (93 mg ; 0.55 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (372 mg ; 1.63 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (27.2 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (754 mg, yellow solid) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (95 : 5) to (9 : 1) as eluant. Unreacted menadione was collected (103 mg ; 0.6 mmol ; 35% conversion rate). The pure compound was obtained as a yellow solid (72 mg ; 0.18 mmol ; 18% yield).</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (95 : 5) to (9 : 1)	YIELD : 18%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN2-126	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.13 – 8.02 (m, 2H, 5 , 8) ; 7.75 – 7.68 (m, 2H, 6 , 7) ; 6.35 (d, J = 9.6 Hz, 1H, NH) ; 5.16 (dq, J = 9.6, 7.1 Hz, 1H, 12) ; 4.79 (d, J = 12.0 Hz, 1H, 15) ; 4.60 (d, J = 12.0 Hz, 1H, 15) ; 2.32 (s, 3H, 11) ; 1.56 (d, J = 7.1 Hz, 3H, 13).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.3 and 184.9 (1 , 4) ; 154.1 (14) ; 144.4 (2) ; 143.6 (3) ; 133.8 (6) ; 133.7 (7) ; 132.2 and 131.8 (9 , 10) ; 126.4 (8) ; 126.2 (5) ; 95.4 (16) ; 74.6 (15) ; 47.1 (12) ; 20.4 (13) ; 12.1 (11).	
IR (ATR) ν _{max} : 3428, 3375, 2926, 1735, 1657, 1594, 1501, 1451, 1331, 1293, 1221, 1119, 1086, 791.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₆ H ₁₄ Cl ₃ NO ₄ Na : 411.9880, found :411.9880, Δ = 0.1ppm.	

COMPOUND NO : M2_e	NAME : M-Phe-Ac N-(1-(3-methyl-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)-2-phenylethyl)acetamide
COMPOUND ID : GN4.008.3	
MOL. FORMULA : C ₂₁ H ₁₉ NO ₃	MW : 333,38 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.35 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (1 : 1) ; ninhydrin) Mp = 122-124°C	
PHYSICAL ASPECT : Yellow solid	
<p>PROCEDURE : To a solution of menadione (51 mg ; 0.3 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (18.8 mL ; 0.016 M) was added 2-acetamido-3-phenylpropanoic acid AA2_e (199 mg ; 0.96 mmol ; 3.2eq.) and silver nitrate (28 mg ; 0.165 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (112 mg ; 0.49 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (8.2 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (123 mg, brown solid) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (1 : 1) as eluant. Unreacted menadione was collected (39 mg ; 0.23 mmol ; 24% conversion rate). The pure compound was obtained as a yellow solid (24 mg ; 0.072 mmol ; 24% yield).</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (1 : 1)	YIELD : 24%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN4-007	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.13 – 8.02 (m, 2H, 5 , 8) ; 7.78 – 7.71 (m, 2H, 6 , 7) ; 7.27 – 7.08 (m, 5H, 17 , 18 , 19 , 20 , 21) ; 6.87 (d, J = 9.4 Hz, 1H, NH) ; 5.57 (td, J = 9.1 and 7.1 Hz, 1H, 12) ; 3.23 – 3.17 (m, 2H, 15) ; 1.97 (s, 3H, 11) ; 1.95 (s, 3H, 14).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 186.1 and 184.6 (1 , 4) ; 169.4 (13) ; 145.9 (2) ; 142.7 (16) ; 137.1 (3) ; 133.9 (6) ; 133.7 (7) ; 132.1 and 131.9 (9 , 10) ; 129.2 (17 , 21) ; 128.5 (18 , 20) ; 126.9 (8) ; 126.6 (5) ; 126.2 (19) ; 50.5 (12) ; 40.9 (15) ; 23.4 (14) ; 12.2 (11).	
IR (ATR) ν _{max} : 2927, 1657, 1504, 1372, 1292, 720.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₂₁ H ₁₉ NO ₃ Na : 356.1257, found : 356.1262, Δ = 1.4ppm.	

COMPOUND NO : M3_e	NAME : M-Phe-TFA 2,2,2-trifluoro-N-(1-(3-methyl-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)-2-phenylethyl)acetamide
COMPOUND ID : GN6.004.3	
MOL. FORMULA : C ₂₁ H ₁₆ F ₃ NO ₃	MW : 387,35 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.35 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (9 : 1) ; ninhydrin) Mp = 156 - 157°C	
PHYSICAL ASPECT : Yellow solid	
<p>PROCEDURE : To a solution of menadione (172 mg ; 1 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (62.5 mL ; 0.016 M) was added 3-phenyl-2-((2,2,2-trifluoroacetamido)propanoic acid AA3_e (836 mg ; 3.2 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (93 mg ; 0.55 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (372 mg ; 1.63 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (27.2 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (1 g, brown solid) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (1 : 0) to (9 : 1) as eluant. Unreacted menadione was collected (62 mg ; 0.36 mmol ; 64% conversion rate). The pure compound was obtained as a yellow solid (118 mg ; 0.30 mmol ; 29% yield).</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (1 : 0) to (9 : 1)	YIELD : 29%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN6-003	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.19 – 8.11 (m, 1H, 5) ; 8.11 – 8.04 (m, 1H, 8) ; 7.98 (bd, J = 9.3 Hz, 1H, NH) ; 7.84 – 7.73 (m, 2H, 6, 7) ; 7.35 – 7.08 (m, 5H, 17, 18, 19, 20, 21) ; 5.54 (dd, J = 16.3 and 8.9 Hz, 1H, 12) ; 3.36 – 3.17 (m, 2H, 15) ; 1.96 (s, 3H, 11).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 186.0 and 184.1 (1, 4) ; [157.3 + 156.8 + 156.3 + 155.8] (13) ; 146.6 (2) ; 140.9 (16) ; 136.0 (3) ; 134.3 (6) ; 134.0 (7) ; 131.83 and 131.76 (9, 10) ; 129.2 (17, 21) ; 128.8 (18, 20) ; 127.3 (19) ; 126.8 (8) ; 126.5 (5) ; [121.5 + 117.7 + 113.9 + 110.1] (14) ; 51.2 (12) ; 40.7 (15) ; 12.3 (11).	
IR (ATR) ν _{max} : 3355, 3029, 1702, 1663, 1592, 1566, 1455, 1294, 1272, 1209, 1188, 965, 784, 705.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₂₁ H ₁₆ F ₃ NO ₃ Na : 410.0974, found : 410.0967, Δ = 1.8ppm.	

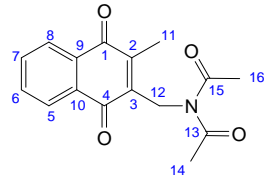
COMPOUND NO : M4_e	NAME : M-Phe-Troc 2,2,2-trichloroethyl 1-(3-methyl-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)-2-phenylethylcarbamate
COMPOUND ID : GN2.133.33	
MOL. FORMULA : C ₂₂ H ₁₈ Cl ₃ NO ₄	MW : 466,74 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.5 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (95 : 5) ; ninhydrin) Mp = 128-131°C	
PHYSICAL ASPECT : Yellow solid	
<p>PROCEDURE : To a solution of menadione (172 mg ; 1 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (62.5 mL ; 0.016 M) was added 3-phenyl-2-((2,2,2-trichloroethoxy)carbonylamino)propanoic acid AA4_e (1.09 g ; 3.2 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (93 mg ; 0.55 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (372 mg ; 1.63 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (27.2 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (1.21 g, yellow solid) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (1 : 0) to (9 : 1) as eluant. Unreacted menadione was collected (92 mg ; 0.5 mmol ; 42% conversion rate). The pure compound was obtained as a yellow solid (159 mg ; 0.34 mmol ; 34% yield).</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (1 : 0) to (9 : 1)	YIELD : 34%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN3-133	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.18 – 8.09 (m, 1H, 5) ; 8.09 – 7.98 (m, 1H, 8) ; 7.85 – 7.66 (m, 2H, 6, 7) ; 7.33 – 7.09 (m, 5H, 18, 19, 20, 21, 22) ; 6.42 (d, J = 9.9 Hz, 1H, NH) ; 5.35 – 5.18 (m, 1H, 12) ; 4.79 (d, J = 12.0 Hz, 1H, 14) ; 4.56 (d, J = 12.0 Hz, 1H, 14) ; 3.40 – 3.09 (m, 2H, 16) ; 1.97 (s, 3H, 11).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.7 and 184.6 (1, 4) ; 154.2 (13) ; 145.5 (2) ; 136.9 (3) ; 134.0 (6) ; 133.8 (7) ; 132.0 and 131.8 (9, 10) ; 129.3 (18, 22) ; 128.6 (19, 21) ; 127.0 (8) ; 126.6 (5) ; 126.3 (20) ; 95.4 (15) ; 74.6 (14) ; 53.1 (12) ; 41.0 (16) ; 12.1 (11).	
IR (ATR) ν _{max} : 3422, 2952, 1735, 1655, 1593, 1498, 1452, 1375, 1294, 1226, 1134, 1090, 1038, 954, 819, 719.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₂₂ H ₁₈ Cl ₃ NO ₄ Na : 488.0193, found : 488.0187, Δ = 1.4ppm.	

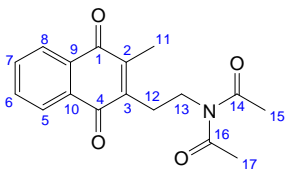
COMPOUND NO : M1_f	NAME : M-MeβAla-Boc tert-butyl 2-(3-methyl-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)propylcarbamate
COMPOUND ID : GN2.156.2	
MOL. FORMULA : C ₁₉ H ₂₃ NO ₄	MW : 329,39 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.3 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (8 : 2) ; ninhydrin) Mp = 106-107 °C	
PHYSICAL ASPECT : Yellow solid	
<p>PROCEDURE : To a solution of menadione (51 mg ; 0.3 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (18.8mL ; 0.016 M) was added 3-(<i>tert</i>-butoxycarbonylamino)-2-methylpropanoic acid AA1_f (195 mg ; 0.96 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (28 mg ; 0.15 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (112 mg ; 0.49 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (8.2 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (175 mg, yellow solid) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (9 : 1) to (8 : 2) as eluant. No unreacted menadione was collected (100% conversion rate). The pure compound was obtained as a yellow solid (49 mg ; 0.15 mmol ; 50% yield).</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (9 : 1) to (8 : 2)	YIELD : 50%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN2-155	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.06 – 7.99 (m, 2H, 5, 8) ; 7.71 – 7.63 (m, 2H, 6, 7) ; 4.83 (bs, 1H, NH) ; 3.60 – 3.56 (m, 2H, 14) ; 3.46 – 3.40 (m, 1H, 12) ; 2.22 (s, 3H, 11) ; 1.37 (s, 9H, 17, 18, 19) ; 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 3H, 13).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.2 and 185.1 (1, 4) ; 156.0 (15) ; 148.0 (2) ; 145.5 (3) ; 133.4 (6) ; 133.3 (7) ; 132.6 and 131.8 (9, 10) ; 126.1 (8, 5) ; 79.2 (16) ; 44.9 (14) ; 36.0 (12) ; 28.3 (17, 18, 19) ; 16.5 (13) ; 12.4 (11).	
IR (ATR) ν _{max} : 3384, 2971, 2930, 1707, 1656, 1509, 1293, 1169, 717.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₉ H ₂₃ NO ₄ Na : 352.1519, found : 352.1517, Δ = 0.7ppm.	

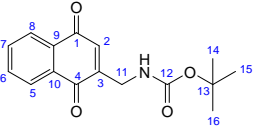
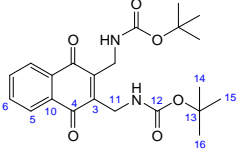
COMPOUND NO : M2_f	NAME : M-MeβAla-Ac N-(2-(3-methyl-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)propyl)acetamide
COMPOUND ID : GN3.066.3	
MOL. FORMULA : C ₁₆ H ₁₇ NO ₃	MW : 271,31 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.3 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (7 : 3) ; ninhydrin) Mp = 142-144°C	
PHYSICAL ASPECT : Brown solid	
<p>PROCEDURE : To a solution of menadione (45 mg ; 0.26 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (16.3 mL ; 0.016 M) was added 3-acetamido-2-methylpropanoic acid AA2_f (120 mg ; 0.83 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (24 mg ; 0.143 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (97 mg ; 0.42 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (7 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (79 mg, brown solid) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (1 : 1) to (2 : 8) as eluant. Unreacted menadione was collected (3 mg ; 0.02 mmol ; 93% conversion rate). The pure compound was obtained as a brown solid (44 mg ; 0.16 mmol ; 57% yield).</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (1 : 1) to (2 : 8)	YIELD : 57%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN3-065	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.05 – 7.93 (m, 2H, 5, 8) ; 7.71 – 7.62 (m, 2H, 6, 7) ; 6.23 (bs, 1H, NH) ; 3.64 – 3.57 (m, 2H, 14) ; 3.41 – 3.35 (m, 1H, 12) ; 2.18 (s, 3H, 11) ; 1.90 (s, 3H, 16) ; 1.30 (d, J = 7.0 Hz, 3H, 13).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.3 and 185.1 (1, 4) ; 170.5 (15) ; 147.9 (3) ; 145.4 (2) ; 133.5 (6) ; 133.4 (7) ; 132.5 and 131.7 (9, 10) ; 126.2 (8) ; 126.1 (5) ; 43.9 (14) ; 35.4 (12) ; 23.1 (16) ; 16.5 (13) ; 12.4 (11).	
IR (ATR) ν _{max} : 3297, 3077, 2931, 1657, 1593, 1554, 1440, 1374, 1292, 693.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₆ H ₁₇ NO ₃ Na : 294.1111, found : 294.1108, Δ = 1.2ppm	

COMPOUND NO : M3_f	NAME : M-MeβAla-TFA 2,2,2-trifluoro-N-(2-(3-methyl-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)propyl)acetamide
COMPOUND ID : GN2.150.2	
MOL. FORMULA : C ₁₆ H ₁₄ F ₃ NO ₃	MW : 325,28 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.35 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (8 : 2) ; ninhydrin) Mp = 97-100°C	
PHYSICAL ASPECT : Yellow solid	
<p>PROCEDURE : To a solution of menadione (51 mg ; 0.3 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (18.8 mL ; 0.016 M) was added 2-methyl-3-(2,2,2-trifluoroacetamido)propanoic acid AA3_f (191 mg ; 0.96 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (28 mg ; 0.165 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (112 mg ; 0.49 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (8.2 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (119 mg, yellow solid) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (9 : 1) to (8 : 2) as eluant. No unreacted menadione was collected (100% conversion rate). The pure compound was obtained as a yellow solid (38mg ; 0.12 mmol ; 39% yield).</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (9 : 1) to (8 : 2)	YIELD : 39%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN2-149	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.08 – 7.97 (m, 2H, 5 , 8) ; 7.76 – 7.65 (m, 2H, 6 , 7) ; 7.20 (bs, 1H, NH) ; 3.92 – 3.84 (m, 1H, 13) ; 3.70 – 3.65 (m, 1H, 13) ; 3.49 – 3.45 (m, 1H, 12) ; 2.21 (s, 3H, 11) ; 1.37 (d, J = 6.2 Hz, 3H, 14).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.6 and 184.7 (1 , 4) ; [158.4 + 157.9 + 157.4 + 156.9] (15) ; 146.8 (3) ; 145.8 (2) ; 133.7 (6 , 7) ; 132.3 and 131.7 (9 , 10) ; 126.3 (8) ; 126.2 (5) ; [121.6 + 117.7 + 113.9 + 110.1] (16) ; 43.7 (14) ; 34.7 (12) ; 16.3 (13) ; 12.4 (11).	
IR (ATR) ν _{max} : 3340, 2933, 1709, 1660, 1594, 1555, 1330, 1294, 1210, 1182, 1162, 717.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₆ H ₁₄ F ₃ NO ₃ Na : 348.0817, found : 348.0820, Δ = 0.8ppm	

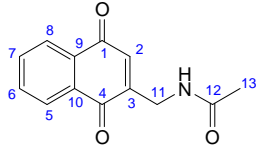
COMPOUND NO : M4_f	NAME : M-MeβAla-Troc 2,2,2-trichloroethyl 2-(3-methyl-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)propylcarbamate
COMPOUND ID : GN2.144.2	
MOL. FORMULA : C ₁₇ H ₁₆ Cl ₃ NO ₄	MW : 404,67 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.3 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (9 : 1) ; ninhydrin) Mp = 131-133°C	
PHYSICAL ASPECT : Yellow solid	
<p>PROCEDURE : To a solution of menadione (51 mg ; 0.3 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (18.8 mL ; 0.016 M) was added 3-((2,2,2-trichloroethoxy)carbonylamino)butanoic acid AA4_f (267 mg ; 0.96 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (28 mg ; 0.165 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (112 mg ; 0.49 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (8.2 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (276 mg, yellow solid) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (95 : 5) to (85 : 15) as eluant. No unreacted menadione was collected (100% conversion rate). The pure compound was obtained as a yellow solid (66 mg ; 0.16 mmol ; 55% yield).</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (95 : 5) to (85 : 15)	YIELD : 55%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN2-143	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.08 – 7.99 (m, 2H, 5 , 8) ; 7.72 – 7.65 (m, 2H, 6 , 7) ; 5.44 (t, J = 6.0 Hz, 1H, NH) ; 4.72 (d, J = 12.1 Hz, 1H, 16) ; 4.65 (d, J = 12.1 Hz, 1H, 16) ; 3.75 – 3.71 (m, 1H, 14) ; 3.62 – 3.58 (m, 1H, 14) ; 3.45 – 3.41 (m, 1H, 12) ; 2.22 (s, 3H, 11) ; 1.35 (d, J = 7.0 Hz, 3H, 13).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.2 and 185.0 (1 , 4) ; 154.7 (15) ; 147.4 (3) ; 145.6 (2) ; 133.5 (6) ; 133.4 (7) ; 132.5 and 131.7 (9 , 10) ; 126.3 (8) ; 126.2 (5) ; 95.6 (17) ; 74.4 (16) ; 45.3 (14) ; 35.8 (12) ; 16.5 (13) ; 12.5 (11).	
IR (ATR) ν _{max} : 3373, 2963, 2938, 1737, 1657, 1593, 1524, 1449, 1330, 1294, 1238, 1147, 770, 719.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₇ H ₁₆ Cl ₃ NO ₄ Na : 426.0037, found : 426.0045, Δ = 1.8ppm.	

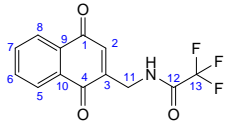
COMPOUND NO : M5_a	NAME : M-Gly-Ac₂ N-acetyl-N-((3-methyl-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)methyl)acetamide
COMPOUND ID : GN3.106.3	
MOL. FORMULA : C ₁₆ H ₁₅ NO ₄	MW : 285,29 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.5 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (1 : 1) ; ninhydrin)	
PHYSICAL ASPECT : Yellow solid	
<p>PROCEDURE : To a solution of menadione (51 mg ; 0.3 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (18.8mL ; 0.016M) was added 2-(N-acetylacetamido)acetic acid AA5_a (153 mg ; 0.96 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (28 mg ; 0.165 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (112 mg ; 0.49 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (8.2 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (73 g, yellow solid) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (1 : 1) to (4 : 6) as eluant. Unreacted menadione was collected (6 mg ; 0.03 mmol ; 88% conversion rate). The pure compound was obtained as an unstable yellow solid (9 mg ; 0.03mmol ; 11% yield).</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (1 : 1) to (4 : 6)	YIELD : 11%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN3.105	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.19 – 8.07 (m, 1H, 5) ; 8.07 – 7.96 (m, 1H, 8) ; 4.81 (s, 2H, 12) ; 2.53 (s, 6H, 14 , 16) ; 2.37 (s, 3H, 11).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.0 and 184.9 (1 , 4) ; 173.6 (13 , 15) ; 146.4 (3) ; 139.9 (2) ; 133.7 (6) ; 133.6 (7) ; 132.0 and 131.9 (9 , 10) ; 126.5 (8) ; 126.3 (5) ; 43.1 (12) ; 26.3 (14 , 16) ; 12.4 (11).	

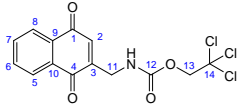
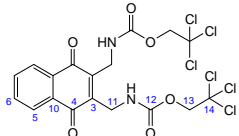
COMPOUND NO : M5_b	NAME : M-βAla-Ac₂ N-acetyl-N-(2-(3-methyl-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)ethyl)acetamide
COMPOUND ID : GN3.078.4	
MOL. FORMULA : C ₁₇ H ₁₇ NO ₄	MW : 299,32 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.4 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (7 : 3) ; ninhydrin) Mp = 123-125°C	
PHYSICAL ASPECT : Yellow solid	
<p>PROCEDURE : To a solution of menadione (31 mg ; 0.18 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (11.3 mL ; 0.016 M) was added 3-(N-acetylacetamido)propanoic acid AA5_b (100 mg ; 0.58 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (17 mg ; 0.1 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (67 mg ; 0.29 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (4.8 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (61 g, yellow solid) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (8 : 2) to (1 : 1) as eluant. Unreacted menadione was collected (4 mg ; 0.02 mmol ; 87% conversion rate). The pure compound was obtained as a yellow solid (30 mg ; 0.1 mmol ; 56% yield).</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (8 : 2) to (1 : 1)	YIELD : 56%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN3.077	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.14 – 8.03 (m, 2H, 5 , 8) ; 7.79 – 7.70 (m, 2H, 6 , 7) ; 3.75 – 3.71 (m, 2H, 13) ; 2.94 – 2.91 (m, 2H, 12) ; 2.54 (s, 6H, 15 , 17) ; 2.32 (s, 3H, 11).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 184.9 and 184.8 (1 , 4) ; 173.4 (14 , 16) ; 145.8 (2) ; 142.4 (3) ; 133.7 (6) ; 133.6 (7) ; 132.1 and 131.8 (9 , 10) ; 126.5 (8) ; 126.2 (5) ; 43.5 (13) ; 27.0 (12) ; 26.4 (15 , 17) ; 12.8 (11).	
IR (ATR) ν _{max} : 2925, 2854, 1696, 1659, 1595, 1373, 1297, 1202, 1181, 976, 705.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₇ H ₁₇ NO ₄ Na : 322.1049, found : 322.1045, Δ = 1.5ppm	

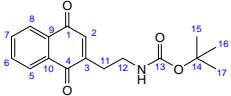
COMPOUND NO : NQ1_a / NQ(1_a)₂	NAME : NQ-Gly-Boc : tert-butyl (1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)methylcarbamate
COMPOUND ID : GN2.160.3 / GN2.160.4	And NQ-2-Gly-Boc : di-tert-butyl (1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalene-2,3-diyl)bis(methylene)dicarbamate
MOL. FORMULA : C ₁₆ H ₁₇ NO ₄ and C ₂₂ H ₂₉ N ₂ O ₆	MW : 287.31 g.mol ⁻¹ and 416.47 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.5 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (8 : 2) ; ninhydrin) Mp = 98-100°C	
PHYSICAL ASPECT : Yellow solid	
Rf : 0.35 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (8 : 2) ; ninhydrin) Mp = 94-97°C	
PHYSICAL ASPECT : Yellow solid	
<p>Method A : To a solution of 1,4-naphthoquinone (950 mg ; 6 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (2:1) (60 mL ; 0.1 M) was added 2-(<i>tert</i>-butoxycarbonylamino)acetic acid AA1_a (3.15 g ; 18 mmol ; 3 eq.) and silver nitrate (306 mg ; 1.8 mmol ; 0.3 eq.). The mixture was warmed to 65°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (1.78 g ; 7.8 mmol ; 1.3 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (2:1) (26 mL ; 0.3 M) was added dropwise over 2 h. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 65°C for one additional hour then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x100 mL). The combined organic layer was washed with water (50 mL) and brine (50 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified over silica gel column chromatography using CH₂Cl₂ as eluant. Unreacted 1,4-naphthoquinone was collected (451 mg ; 2.9 mmol ; 52% conversion rate). The mono-substituted compound NQ1_a (812 mg ; 2.82 mmol ; 47% yield) was obtained as a yellow solid. No di-substituted compound NQ(1_a)₂ was isolated.</p> <p>Method B : To a solution of 1,4-naphthoquinone (47 mg ; 0.3 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (18.8 mL ; 0.016 M) was added 2-(<i>tert</i>-butoxycarbonylamino)acetic acid AA1_a (168 mg ; 0.96 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (28 mg ; 0.165 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (112 mg ; 0.49 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (8.2 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (104 mg, yellow solid) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (9 : 1) to (8 : 2) as eluant. Unreacted naphthoquinone was collected (10 mg ; 0.06 mmol ; 79% conversion rate). The mono-substituted compound NQ1_a (32 mg ; 0.11 mmol ; 37% yield) and the di-substituted compound NQ(1_a)₂ (22 mg ; 0.05 mmol ; 18% yield) were obtained as yellow solids.</p>	
PURIFICATION : See procedure.	YIELD : 37-47% (NQ1_a) and 0-18% (NQ(1_a)₂)

CORRESPONDING EXPERIMENTS : CC0176, GN2.159	
Compound NQ1_a	Compound NQ(1_a)₂
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃): 8.14 – 8.06 (m, 2H, 5 , 8) ; 7.80 – 7.72 (m, 2H, 6 , 7) ; 6.91 (s, 1H, 2) ; 5.04 (bs, 1H, NH) ; 4.30 (d, J = 6.0 Hz, 2H, 11) ; 1.48 (s, 9H, 14 , 15 , 16).	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃): 8.17 – 8.05 (m, 2H, 5) ; 7.83 – 7.76 (m, 2H, 6) ; 5.62 (bs, 2H, NH) ; 4.50 (d, J = 6.3 Hz, 4H, 11) ; 1.44 (s, 18H, 14 , 15 , 16).
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃): 185.2 and 185.0 (1 , 4) ; 155.7 (12) ; 147.3 (3) ; 134.07 (6) ; 134.04 (7) ; 133.8 (2) ; 132.09 and 132.08 (9 , 10) ; 126.4 (8) ; 126.3 (5) ; 80.2 (13) ; 39.6 (11) ; 28.4 (14 , 15 , 16).	¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃): 185.6 (4) ; 155.7 (12) ; 142.8 (3) ; 134.0 (6) ; 131.9 (10) ; 126.5 (5) ; 79.8 (13) ; 36.4 (11) ; 28.4 (14 , 15 , 16).
IR (ATR) ν_{max} : 3347, 2975, 2932, 1697, 1664, 1594, 1514, 1300, 1247, 1166, 776.	IR (ATR) ν_{max} : 3400, 2979, 2932, 1708, 1663, 1594, 1507, 1366, 1294, 1250, 1168.
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₆ H ₁₇ NO ₄ Na : 310.1049, found : 310.1058, Δ = 2.6ppm.	HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₂₂ H ₂₉ N ₂ O ₆ Na : 439.1839, found : 439.1853, Δ = 3.1 ppm.

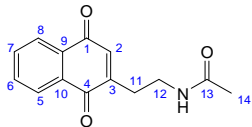
COMPOUND NO : NQ2_a	NAME : NQ-Gly-Ac N-((1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)methyl)acetamide
COMPOUND ID : GN3.044.3	
MOL. FORMULA : C ₁₃ H ₁₁ NO ₃	MW : 229,23 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.25 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (2 : 8) ; ninhydrin) Mp = 151-153°C	
PHYSICAL ASPECT : Dark brown solid	
<p>PROCEDURE : To a solution of 1,4-naphthoquinone (47 mg ; 0.3 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (18.8 mL ; 0.016 M) was added 2-acetamidoacetic acid AA2_a (112 mg ; 0.96 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (28 mg ; 0.165 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (112 mg ; 0.49 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (8.2 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (69 mg, brown solid) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (1 : 1) to (0 : 1) as eluant. Unreacted naphthoquinone was collected (8 mg ; 0.05 mmol ; 83% conversion rate). The pure compound was obtained as a dark brown solid (16 mg ; 0.07 mmol ; 23% yield).</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (1 : 1) to (0 : 1)	YIELD : 23%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN3.043	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.16 – 8.04 (m, 2H, 5, 8) ; 7.82 – 7.71 (m, 2H, 6, 7) ; 6.90 (t, J = 1.4 Hz, 1H, 2) ; 6.16 (bs, 1H, NH) ; 4.40 (dd, J = 6.3 and 1.4 Hz, 2H, 11) ; 2.09 (s, 3H, 13).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.2 and 184.9 (1, 4) ; 170.4 (12) ; 146.2 (3) ; 134.6 (2) ; 134.1 (6) ; 133.9 (7) ; 132.0 and 131.9 (9, 10) ; 126.4 (8) ; 126.3 (5) ; 38.6 (11) ; 23.2 (13).	
IR (ATR) ν _{max} : 3302, 3070, 1661, 1594, 1542, 1371, 1335, 1299, 1250, 1029, 777, 667.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₃ H ₁₁ NO ₃ Na : 252.0631, found : 252.0634, Δ = 1.1ppm	

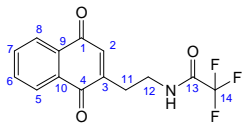
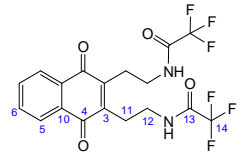
COMPOUND NO : NQ3_a	NAME : NQ-Gly-TFA N-((1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)methyl)-2,2,2-trifluoroacetamide
COMPOUND ID : GN3.014.3	
MOL. FORMULA : C ₁₃ H ₈ F ₃ NO ₃	MW : 283,2 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.4 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (8 : 2) ; ninhydrin) Mp = 146-148°C	
PHYSICAL ASPECT : Orange solid	
<p>Method A : To a solution of 1,4-naphthoquinone (100 mg ; 0.63 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (2:1) (6.3 mL ; 0.1 M) was added 2-(2,2,2-trifluoroacetamido)acetic acid AA3_a (327 mg ; 1.9 mmol ; 3 eq.) and silver nitrate (33 mg ; 0.19 mmol ; 0.3 eq.). The mixture was warmed to 65°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (190 mg ; 0.83 mmol ; 1.3 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (2:1) (2.8 mL ; 0.3 M) was added dropwise over 2 h. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 65°C for one additional hour then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified over silica gel column chromatography using CH₂Cl₂ as eluant. Unreacted 1,4-naphthoquinone was collected (68 mg ; 0.44 mmol ; 32% conversion rate). The desired compound was obtained as an orange solid (39 mg ; 0.14 mmol ; 31% yield).</p> <p>Method B : To a solution of 1,4-naphthoquinone (47 mg ; 0.3 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (18.8 mL ; 0.016 M) was added 2-(2,2,2-trifluoroacetamido)acetic acid AA3_a (164 mg ; 0.96 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (28 mg ; 0.165 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (112 mg ; 0.49 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (8.2 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (189 mg, brown solid) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (9 : 1) to (7 : 3) as eluant. Unreacted naphthoquinone was collected (12 mg ; 0.08 mmol ; 74% conversion rate). The pure compound was obtained as an orange solid (32 mg ; 0.11 mmol ; 38% yield).</p>	
PURIFICATION : See procedure.	YIELD : 31-38%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : CCo332, GN3.013.	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.17 – 8.09 (m, 2H, 5, 8) ; 7.85 – 7.78 (m, 2H, 6, 7) ; 7.11 (bs, 1H, NH), 6.96 (t, J = 1.3 Hz, 1H, 2) ; 4.51 (dd, J = 6.3 and 0.4 Hz, 2H, 11).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.1 and 184.4 (1, 4) ; [158.2 + 157.7 + 157.2 + 156.7] (12), 143.8 (3) ; 135.8 (2) ; 134.5 (6) ; 134.1 (7) ; 132.0 and 131.7 (9, 10) ; 126.6 (8) ; 126.5 (5) ; [121.4 + 117.6 + 113.8 + 110.0] (13) ; 39.1 (11).	
IR (ATR) ν _{max} : 3321, 1715, 1665, 1594, 1555, 1336, 1301, 1214, 1184, 1159, 1004, 776.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₃ H ₈ F ₃ NO ₃ Na : 306.0348, found : 306.0355, Δ = 2.1ppm	

COMPOUND NO : NQ4_a / NQ(4_a)₂	NAME : NQ-Gly-Troc : 2,2,2-trichloroethyl (1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)methylcarbamate
COMPOUND ID : GN3.002.2 / GN3.002.3	And NQ-2-Gly-Troc : bis(2,2,2-trichloroethyl) (1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalene-2,3-diyl)bis(methylene)dicarbamate
MOL. FORMULA : C ₁₄ H ₁₀ Cl ₃ NO ₄ and C ₁₈ H ₁₄ Cl ₆ N ₂ O ₆	MW : 362,59 g.mol ⁻¹ and 567,03 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.4 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (8 : 2) ; ninhydrin)	
PHYSICAL ASPECT : Brown semi-solid	
Rf : 0.35 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (8 : 2) ; ninhydrin)	
PHYSICAL ASPECT : Brown semi-solid	
<p>PROCEDURE : To a solution of 1,4-naphthoquinone (47 mg ; 0.3 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (18.8 mL ; 0.016 M) was added 2-((2,2,2-trichloroethoxy)carbonylamino)acetic acid AA4_a (240 mg ; 0.96 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (28 mg ; 0.165 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (112 mg ; 0.49 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (8.2 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (224 mg, brown solid) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (9 : 1) to (7 : 3) as eluant. No unreacted naphthoquinone was collected (100% conversion rate). The mono-substituted compound NQ4_a (12 mg ; 0.04 mmol ; 11% yield) and the di-substituted compound NQ(4_a)₂ (49 mg ; 0.09 mmol ; 29% yield) were obtained as brown semi-solids.</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (9 : 1) to (7 : 3)	YIELD : 11% (NQ4_a) and 29% (NQ(4_a)₂)
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN3.001	
Compound NQ4_a	Compound NQ(4_a)₂
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.17 – 8.09 (m, 2H, 5 , 8) ; 7.87 – 7.75 (m, 2H, 6 , 7) ; 6.96 (s, 1H, 2) ; 5.53 (bs, 1H, NH) ; 4.79 (s, 2H, 13) ; 4.42 (dd, J = 6.4 and 1.4 Hz, 2H, 11).	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.18 – 8.09 (m, 2H, 5 , 8) ; 7.84 – 7.77 (m, 2H, 6 , 7) ; 5.97 (bt, J = 6.3 Hz, 2H, NH) ; 4.72 (s, 4H, 13) ; 4.63 (d, J = 6.5 Hz, 4H, 11).
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.1 and 184.8 (1 , 4) ; 155.1 (12) ; 144.5 (3) ; 134.6 (2) ; 134.2 (6) ; 134.0 (7) ; 132.0 and 131.9 (9 , 10) ; 126.5 (8) ; 126.4 (5) ; 95.8 (14) ; 74.8 (13) ; 40.3 (11).	¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.3 (4) ; 154.7 (12) ; 142.3 (3) ; 134.3 (6) ; 131.8 (10) ; 126.6 (5) ; 95.3 (14) ; 74.7 (13) ; 37.2 (11).
IR (ATR) ν _{max} : 3354, 2958, 2924, 1734, 1664, 1594, 1532, 1336, 1301, 1241, 1161, 1138, 818, 775, 724.	IR (ATR) ν _{max} : 3374, 2956, 2925, 1732, 1662, 1594, 1518, 1294, 1237, 1148, 823, 724, 568.
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₄ H ₁₀ Cl ₃ NO ₄ Na : 383.9567, found : 383.9563, Δ = 1.2ppm	HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₈ H ₁₄ Cl ₆ N ₂ O ₆ Na : 586.8875, found : 588.8840, Δ = 2.6ppm

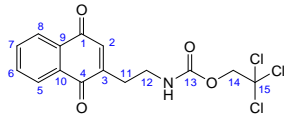
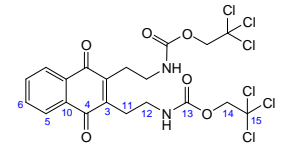
COMPOUND NO : NQ1_b	NAME : NQ-βAla-Boc tert-butyl 2-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)ethylcarbamate
COMPOUND ID : GN2.166.3	
MOL. FORMULA : C ₁₇ H ₁₉ NO ₄	MW : 301,34 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.45 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (8 : 2) ; ninhydrin)	
PHYSICAL ASPECT : Yellow semi-solid	
<p>Method A : To a solution of 1,4-naphthoquinone (300 mg ; 1.9 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (2:1) (19 mL ; 0.1 M) was added 3-(<i>tert</i>-butoxycarbonylamino)propanoic acid AA1_b (1.08 g ; 5.7 mmol ; 3 eq.) and silver nitrate (97 mg ; 0.57 mmol ; 0.3 eq.). The mixture was warmed to 65°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (564 mg ; 2.47 mmol ; 1.3 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (2:1) (8.2 mL ; 0.3 M) was added dropwise over 2 h. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 65°C for one additional hour then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified over silica gel column chromatography using CH₂Cl₂ as eluant. Unreacted 1,4-naphthoquinone was collected (156 mg ; 1 mmol ; 48% conversion rate). The desired compound was obtained as a yellow semi-solid (154 mg ; 0.51 mmol ; 27% yield).</p> <p>Method B : To a solution of 1,4-naphthoquinone (47 mg ; 0.3 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (18.8 mL ; 0.016 M) was added 3-(<i>tert</i>-butoxycarbonylamino)propanoic acid AA1_b (182 mg ; 0.96 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (28 mg ; 0.165 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (112 mg ; 0.29 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (8.2 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (145 g, brown solid) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (9 : 1) to (8 : 2) as eluant. Unreacted naphthoquinone was collected (2 mg ; 0.07 mmol ; 96% conversion rate). The pure compound was obtained as a yellow semi-solid (42 mg ; 0.14 mmol ; 46% yield).</p> <p>Method "De Kimpe" : To a solution of 1,4-naphthoquinone (300 mg ; 1.9 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (10.8 mL ; 0.17 M) was added 3-(<i>tert</i>-butoxycarbonylamino)propanoic acid AA1_b (1.08 g ; 5.7 mmol ; 2.5 eq.) and silver nitrate (97 mg ; 0.57 mmol ; 0.3 eq.). The mixture was warmed to 65°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (564 mg ; 2.5 mmol ; 1.3 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (8.2 mL ; 0.3 M) was added dropwise over 2 h. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 75°C for an additional 3 h. An additional amount of silver nitrate (97 mg ; 0.57 mmol ; 0.3 eq.) and ammonium persulfate (564 mg ; 2.5 mmol ; 1.3 eq.) in CH₃CN/H₂O (4:3) (8.2 mL ; 0.3 M) were added dropwise over 2 h. After being stirring at 75°C for an additional 3 h, the reaction mixture was then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x50 mL). The combined organic layer was washed with water (50 mL) and brine (50 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (389mg, yellow solid) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (9 : 1) as eluant. Unreacted 1,4-naphthoquinone was collected (103 mg ; 0.66 mmol ; 66% conversion rate). The pure compound was obtained as a yellow semi-solid (170 mg ; 0.56 mmol ; 30% yield).</p>	
PURIFICATION : See procedure.	YIELD : 27-46%

CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN1.174, GN2.165
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.14 – 8.05 (m, 2H, 5 , 8) ; 7.79 – 7.71 (m, 2H, 6 , 7) ; 6.85 (t, J = 1.0 Hz, 1H, 2) ; 4.75 (bs, 1H, NH) ; 3.43 (q, J = 6.3 Hz, 2H, 12) ; 2.79 (t, J = 6.5 Hz, 2H, 11) ; 1.40 (s, 9H, 15 , 16 , 17).
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.1 and 182.1 (1 , 4) ; 156.2 (13) ; 141.6 (3) ; 136.1 (2) ; 133.7 (6) ; 133.6 (7) ; 132.2 and 132.1 (9 , 10) ; 126.7 (8) ; 126.1 (5) ; 79.4 (14) ; 39.2 (12) ; 31.1 (11) ; 28.3 (15 , 16 , 17).
IR (ATR) ν _{max} : 3382, 2977, 2934, 1698, 1663, 1595, 1523, 1366, 1302, 1267, 1168, 780.
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₇ H ₁₉ NO ₄ Na : 324.1206, found : 324.1196, Δ = 3.2ppm.

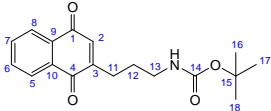
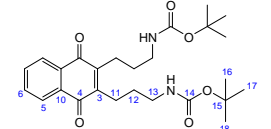
COMPOUND NO : NQ_{2b}	NAME : NQ-βAla-Ac N-(2-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)ethyl)acetamide
COMPOUND ID : GN3.120.4	
MOL. FORMULA : C ₁₄ H ₁₃ NO ₃	MW : 243,26 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.3 (AcOEt ; ninhydrin) Mp = 136-138°C	
PHYSICAL ASPECT : Brown solid	
<p>Method A : To a solution of 1,4-naphthoquinone (104 mg ; 0.66 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (2:1) (6.6 mL ; 0.1 M) was added 3-acetamidopropanoic acid AA2_b (258 mg ; 1.97 mmol ; 3 eq.) and silver nitrate (33 mg ; 0.2 mmol ; 0.3 eq.). The mixture was warmed to 65°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (150 mg ; 0.86 mmol ; 1.3 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (2:1) (2.9 mL ; 0.3 M) was added dropwise over 2 h. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 65°C for one additional hour then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified over silica gel column chromatography using CH₂Cl₂ as eluant. Unreacted 1,4-naphthoquinone was collected (64 mg ; 0.41 mmol ; 38% conversion rate). The desired compound was obtained as a brown solid (11 mg ; 0.045 mmol ; 7% yield).</p> <p>Method B : To a solution of 1,4-naphthoquinone (47 mg ; 0.3 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (18.8 mL ; 0.016 M) was added 3-acetamidopropanoic acid AA2_b (126 mg ; 0.96 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (28 mg ; 0.165 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (112 mg ; 0.49 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (8.2 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (68 mg, brown solid) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (2 : 8) to (0 : 1) as eluant. Unreacted naphthoquinone was collected (23 mg ; 0.05 mmol ; 51% conversion rate). The pure compound was obtained as a brown solid (19 mg ; 0.08 mmol ; 26% yield).</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (2 : 8) to (0 : 1)	YIELD : 7-26%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN3.119	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.14 – 7.98 (m, 2H, 5, 8) ; 7.80 – 7.66 (m, 2H, 6, 7) ; 6.82 (s, 1H, 2) ; 6.17 (bs, 1H, NH) ; 3.51 (q, J = 6.4 Hz, 2H, 12) ; 2.78 (td, J = 6.7 and 0.7 Hz, 2H, 11) ; 1.96 (s, 3H, 14).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.2 and 184.8 (1, 4) ; 170.6 (13) ; 148.5 (3) ; 136.1 (2) ; 133.9 (6) ; 133.8 (7) ; 132.08 and 132.0 (9, 10) ; 126.6 (8) ; 126.1 (5) ; 38.4 (12) ; 30.2 (11) ; 23.1 (14).	
IR (ATR) ν_{max} : 3295, 3080, 2925, 2854, 1659, 1593, 1548, 1373, 1330, 1302, 1265, 778, 719, 666.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₄ H ₁₃ NO ₃ Na : 266.0787, found : 266.0777, Δ = 4.0ppm	

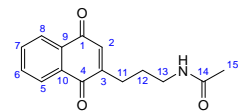
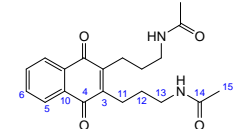
COMPOUND NO : NQ3_b / NQ(3_b)₂	NAME : NQ-βAla-TFA : N-(2-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)ethyl)-2,2,2-trifluoroacetamide
COMPOUND ID : GN4.170.3 / GN4.170.4	And NQ-2-βAla-TFA : N,N'-(2,2'-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalene-2,3-diyl)bis(ethane-2,1-diyl))bis(2,2,2-trifluoroacetamide)
MOL. FORMULA : C ₁₄ H ₁₀ F ₃ NO ₃ and C ₁₈ H ₁₄ F ₆ N ₂ O ₄	MW : 297,23 g.mol ⁻¹ and 436,31 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.45 (DCM/AcOEt (95 : 5) ; ninhydrin) Mp = 186-188°C	
PHYSICAL ASPECT : Brown solid	
Rf : 0.3 ((DCM/AcOEt (95 : 5) ; ninhydrin) Mp = 195-197°C	
PHYSICAL ASPECT : Brown solid	
<p>Method A : To a solution of 1,4-naphthoquinone (300 mg ; 1.9 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (2:1) (19 mL ; 0.1 M) was added 3-(2,2,2-trifluoroacetamido)propanoic acid AA3_b (1.06 g ; 5.7 mmol ; 3 eq.) and silver nitrate (97 mg ; 0.57 mmol ; 0.3 eq.). The mixture was warmed to 65°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (564 mg ; 2.47 mmol ; 1.3 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (2:1) (8.2 mL ; 0.3 M) was added dropwise over 2 h. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 65°C for one additional hour then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x50 mL). The combined organic layer was washed with water (30 mL) and brine (30 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (9 : 1) to (8 : 2) as eluant. Unreacted 1,4-naphthoquinone was collected (205 mg ; 1.3 mmol ; 32% conversion rate). The mono-substituted compound NQ3_b (139 mg ; 0.47 mmol ; 25% yield) was obtained as a brown solid. No di-substituted compound NQ(3_b)₂ was isolated.</p> <p>Method B : To a solution of 1,4-naphthoquinone (47 mg ; 0.3 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (18.8 mL ; 0.016 M) was added 3-(2,2,2-trifluoroacetamido)propanoic acid AA3_b (178 mg ; 0.96 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (28 mg ; 0.165 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (112 mg ; 0.49 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (8.2 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (98 mg, yellow solid) which was purified over silica gel column chromatography using DCM/AcOEt (98 : 2) to (8 : 2) as eluant. Unreacted naphthoquinone was collected (14 mg ; 0.09 mmol ; 70% conversion rate). The mono-substituted compound NQ3_b (38 mg ; 0.13 mmol ; 43% yield) and the di-substituted compound NQ(3_b)₂ (12 mg ; 0.03 mmol ; 9% yield) were obtained as brown solids.</p>	
PURIFICATION : See procedure	YIELD : 25-43% (NQ3_b) and 0-9% (NQ(3_b)₂)

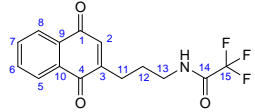
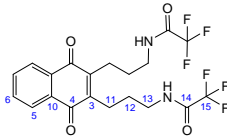
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN2.011, GN4.169	
Compound NQ3_b	Compound NQ(3_b)₂
¹ H NMR (300MHz, Acetone) : 8.17 – 8.10 (m, 1H, 5) ; 8.08 – 8.03 (m, 1H, 8) ; 7.85 – 7.79 (m, 2H, 6 , 7) ; 6.83 (t, J = 1.0 Hz, 1H, 2) ; 3.58 (t, J = 6.6 Hz, 2H, 12) ; 2.87 – 2.79 (m, 2H, 11).	¹ H NMR (300MHz, MeOD) : 8.14 – 8.06 (m, 2H, 5 , 8) ; 7.84 – 7.76 (m, 2H, 6 , 7) ; 3.53 (t, J = 6.8 Hz, 4H, 12) ; 2.97 (t, J = 6.9 Hz, 4H, 11).
¹³ C NMR (75MHz, Acetone) : 184.6 and 184.4 (1 , 4) ; [157.7 + 157.2 + 156.7 + 156.2] (13) ; 148.0 (3) ; 136.1 (2) ; 133.84 (6) ; 133.79 (7) ; 132.4 and 132.2 (9 , 10) ; 126.2 (8) ; 125.6 (5) ; [121.9 + 118.1 + 114.3 + 110.5] (14) ; 38.1 (12) ; 29.6 (11).	¹³ C NMR (75MHz, Acetone) : 185.0 (4) ; [157.7 + 157.2 + 156.7 + 156.2] (13) ; 147.1 (3) ; 133.7 (6) ; 132.0 (10) ; 125.7 (5) ; [121.8 + 118.0 + 114.2 + 110.5] (14) ; 38.3 (12) ; 30.1 (11).
IR (ATR) ν_{\max} : 2957, 2924, 2855, 1714, 1664, 1591, 1557, 1543, 1304, 1267, 1214, 1158, 775.	IR (ATR) ν_{\max} : 3319, 2956, 2923, 2853, 1708, 1661, 1595, 1558, 1458, 1295, 1210, 1180, 718.
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₄ H ₁₀ F ₃ NO ₃ Na : 320.0504, found : 320.0517, Δ = 3.8ppm	HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₈ H ₁₄ F ₆ N ₂ O ₄ Na : 459.0749, found : 459.0741, Δ = 2.0ppm

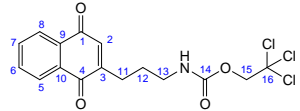
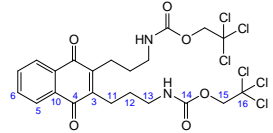
COMPOUND NO : NQ4_b / NQ(4_b)₂	NAME : NQ-βAla-Troc : 2,2,2-trichloroethyl 2-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)ethylcarbamate
COMPOUND ID : GN3.006.3 / GN3.006.4	And NQ-2-βAla-Troc : bis(2,2,2-trichloroethyl) 2,2'-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalene-2,3-diyl)bis(ethane-2,1-diyl)dicarbamate
MOL. FORMULA : C ₁₅ H ₁₂ Cl ₃ NO ₄ and C ₂₀ H ₁₈ Cl ₆ N ₂ O ₆	MW : 376,62 g.mol ⁻¹ and 595,08 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.45 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (8 : 2) ; ninhydrin) Mp = 110-112°C	
PHYSICAL ASPECT : Brown solid	
Rf : 0.35 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (8 : 2) ; ninhydrin) Mp = 107-110°C	
PHYSICAL ASPECT : Brown solid	
<p>Method A : To a solution of 1,4-naphthoquinone (100 mg ; 0.63 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (2:1) (6.3 mL ; 0.1 M) was added 3-((2,2,2-trichloroethoxy)carbonylamino)propanoic acid AA4_b (502 mg ; 1.9 mmol ; 3 eq.) and silver nitrate (33 mg ; 0.19 mmol ; 0.3 eq.). The mixture was warmed to 65°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (190 mg ; 0.83 mmol ; 1.3 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (2:1) (2.8 mL ; 0.3 M) was added dropwise over 2 h. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 65°C for one additional hour then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x50 mL). The combined organic layer was washed with water (30 mL) and brine (30 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (9 : 1) to (8 : 2) as eluant. Unreacted 1,4-naphthoquinone was collected (39 mg ; 0.25 mmol ; 61% conversion rate). The mono-substituted compound NQ4_b (60 mg ; 0.16 mmol ; 25% yield) and the di-substituted compound NQ(4_b)₂ (8 mg ; 0.01 mmol ; 2% yield) were obtained as brown solids.</p> <p>Method B : To a solution of 1,4-naphthoquinone (47 mg ; 0.3 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (18.8 mL ; 0.016 M) was added 3-((2,2,2-trichloroethoxy)carbonylamino)propanoic acid AA4_b (254 mg ; 0.96 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (28 mg ; 0.165 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (112 mg ; 0.49 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (8.2 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (279 mg, brown solid) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (9 : 1) to (7 : 3) as eluant. Unreacted naphthoquinone was collected (12 mg ; 0.08 mmol ; 74% conversion rate). The mono-substituted compound NQ4_b (56 mg ; 0.15 mmol ; 50% yield) and the di-substituted compound NQ(4_b)₂ (23 mg ; 0.04 mmol ; 13% yield) were obtained as brown solids.</p>	
PURIFICATION : See procedure	YIELD : 25-50% (NQ4_b) and 2-13% (NQ(4_b)₂)

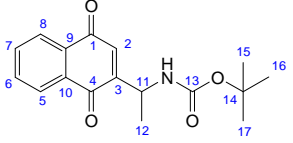
CORRESPONDING EXPERIMENTS : CCo 345, GN3.005	
Compound NQ4_b	Compound NQ(4_b)₂
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.13 – 8.06 (m, 1H, 5) ; 8.06 – 7.98 (m, 1H, 8) ; 7.78 – 7.69 (m, 2H, 6, 7) ; 6.83 (s, 1H, 2) ; 5.41 (bs, 1H, NH) ; 4.69 (s, 2H, 14) ; 3.54 (q, J = 6.5 Hz, 2H, 12) ; 2.82 (t, J = 6.4 Hz, 2H, 11).	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.14 – 8.05 (m, 2H, 5, 8) ; 7.78 – 7.70 (m, 2H, 6, 7) ; 5.71 (bt, J = 6.0 Hz, 2H, NH) ; 4.68 (s, 4H, 14) ; 3.60 – 3.46 (m, 4H, 12) ; 2.97 (t, J = 7.0 Hz, 4H, 11).
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.1 and 184.7 (1, 4) ; 154.7 (13) ; 148.0 (3) ; 136.4 (2) ; 133.9 (6) ; 133.8 (7) ; 132.1 and 132.0 (9, 10) ; 126.7 (8) ; 126.2 (5) ; 95.4 (15) ; 74.4 (14) ; 39.9 (12) ; 30.7 (11).	¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 184.8 (4) ; 154.9 (13) ; 145.2 (3) ; 133.8 (6) ; 131.9 (10) ; 126.5 (5) ; 95.5 (15) ; 74.5 (14) ; 40.6 (12) ; 28.1 (11).
IR (ATR) ν_{max} : 3355, 2957, 1733, 1662, 1594, 1524, 1329, 1303, 1268, 1243, 1144, 821, 777, 721.	IR (ATR) ν_{max} : 3352, 2954, 2927, 1720, 1660, 1595, 1527, 1329, 1295, 1246, 1147, 817, 722.
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₅ H ₁₂ Cl ₃ NO ₄ Na : 397.9724, found : 397.9727, Δ = 0.7ppm	HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₂₀ H ₁₈ Cl ₆ N ₂ O ₆ Na : 616.9146, found : 614.9188, Δ = 1.5ppm

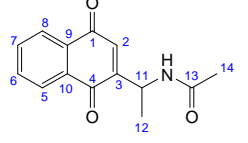
COMPOUND NO : NQ1_c / NQ(1_c)₂	NAME : NQ-GABA-Boc : tert-butyl 3-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)propylcarbamate
COMPOUND ID : GN3.168.3 / GN3.168.4	And NQ-2-GABA-Boc : di-tert-butyl 3,3'-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalene-2,3-diyl)bis(propane-3,1-diyl)dicarbamate
MOL. FORMULA : C ₁₈ H ₂₁ NO ₄ and C ₂₆ H ₃₆ N ₂ O ₆	MW : 315,36 g.mol ⁻¹ and 472,57 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.4 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (7 : 3) ; ninhydrin) Mp = 71-74°C	
PHYSICAL ASPECT : Brown solid	
Rf : 0.25 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (7 : 3) ; ninhydrin) Mp = 134-136°C	
PHYSICAL ASPECT : Brown solid	
PROCEDURE : To a solution of 1,4-naphthoquinone (47 mg ; 0.3 mmol) in a mixture of CH ₃ CN/H ₂ O (4:3) (18.8 mL ; 0.016 M) was added 4-(tert-butoxycarbonylamino)butanoic acid AA1_c (195 mg ; 0.96 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (28 mg ; 0.165 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (112 mg ; 0.49 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH ₃ CN/H ₂ O (4:3) (8.2 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH ₂ Cl ₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO ₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (169 mg, yellow solid) which was purified over silica gel column chromatography using C ₆ H ₁₂ /AcOEt (8 : 2) to (7 : 3) as eluant. Unreacted naphthoquinone was collected (7 mg ; 0.04 mmol ; 85% conversion rate). The mono-substituted compound NQ1_c (40 mg ; 0.13 mmol ; 42% yield) and the di-substituted compound NQ(1_c)₂ (29 mg ; 0.06 mmol ; 20% yield) were obtained as brown solids.	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (8 : 2) to (7 : 3)	YIELD : 42% (NQ1_c) and 20% (NQ(1_c)₂)
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN3.167	
Compound NQ1_c	Compound NQ(1_c)₂
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃): 8.13 – 8.03 (m, 2H, 5, 8) ; 7.77 – 7.70 (m, 2H, 6, 7) ; 6.82 (t, J = 1.2 Hz, 1H, 2) ; 4.74 (bs, 1H, NH) ; 3.22 (dd, J = 13.0 and 6.5 Hz, 2H, 13) ; 2.66 – 2.56 (m, 2H, 11) ; 1.79 (dt, J = 14.4 and 7.0 Hz, 2H, 12) ; 1.44 (s, 9H, 16, 17, 18).	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃): 8.11 – 8.03 (m, 2H, 5) ; 7.74 – 7.66 (m, 2H, 6) ; 4.99 (bs, 2H, NH) ; 3.20 (dd, J = 12.4 and 6.1 Hz, 4H, 13) ; 2.70 – 2.58 (m, 4H, 11) ; 1.78 – 1.63 (m, 4H, 12) ; 1.45 (s, 18H, 16, 17, 18).
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃): 185.2 and 185.0 (1, 4) ; 156.0 (14) ; 151.0 (2) ; 135.1 (3) ; 133.7 (6) ; 133.6 (7) ; 132.2 and 132.1 (9, 10) ; 126.6 (8) ; 126.1 (5) ; 79.3 (15) ; 40.0 (13) ; 28.6 (11) ; 28.4 (16, 17, 18) ; 26.9 (12).	¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃): 185.0 (4) ; 156.0 (14) ; 146.8 (3) ; 133.5 (6) ; 132.1 (10) ; 126.3 (5) ; 79.2 (15) ; 40.4 (13) ; 29.8 (11) ; 28.4 (16, 17, 18) ; 24.0 (12).
IR (ATR) ν _{max} : 3367, 2924, 2854, 1694, 1663, 1594, 1517, 1455, 1366, 1302, 1263, 1166, 780.	IR (ATR) ν _{max} : 3356, 2965, 2924, 2854, 1692, 1660, 1523, 1513, 1366, 1286, 1251, 1169, 772.
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₈ H ₂₁ NO ₄ Na : 338.1362, found : 338.1378, Δ = 4.5ppm.	HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₂₆ H ₃₆ N ₂ O ₆ Na : 495.2465, found : 495.2459, Δ = 1.3ppm.

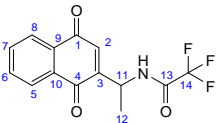
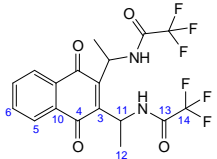
COMPOUND NO : NQ2_c / NQ(2_c)₂	NAME : NQ-GABA-Ac : N-(3-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)propyl)acetamide
COMPOUND ID : GN4.006.3b / GN4.006.4	And NQ-2-GABA-Ac : N,N'-(3,3'-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalene-2,3-diyl)bis(propane-3,1-diyl))diacetamide
MOL. FORMULA : C ₁₅ H ₁₅ NO ₃ and C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₄	MW : 257,28 g.mol ⁻¹ and 356,42 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.45 (AcOEt/MeOH (9 : 1) ; ninhydrin)	
PHYSICAL ASPECT : Brown semi-solid	
Rf : 0.3 (AcOEt/MeOH (9 : 1) ; ninhydrin)	
PHYSICAL ASPECT : Brown semi-solid	
PROCEDURE : To a solution of 1,4-naphthoquinone (47 mg ; 0.3 mmol) in a mixture of CH ₃ CN/H ₂ O (4:3) (18.8 mL ; 0.016 M) was added 4-acetamidobutanoic acid AA2_c (139 mg ; 0.96 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (28 mg ; 0.165 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (112 mg ; 0.49 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH ₃ CN/H ₂ O (4:3) (8.2 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH ₂ Cl ₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO ₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (95 mg, yellow solid) which was purified over silica gel column chromatography using AcOEt/MeOH (1 : 0) to (8 : 2) as eluant. Unreacted naphthoquinone was collected (15 mg ; 0.09 mmol ; 68% conversion rate). The mono-substituted compound NQ2_c (28 mg ; 0.11 mmol ; 36% yield) and the di-substituted compound NQ(2_c)₂ (19 mg ; 0.05 mmol ; 18% yield) were obtained as brown semi-solids.	
PURIFICATION : AcOEt/MeOH (1 : 0) to (8 : 2)	YIELD : 36% (NQ2_c) and 18% (NQ(2_c)₂)
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN4.005	
Compound NQ2_c	Compound NQ(2_c)₂
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃): 8.13 – 7.99 (m, 1H, 5, 8) ; 7.78 – 7.65 (m, 1H, 6, 7) ; 6.82 (s, 1H, 2) ; 6.10 (bs, 1H, NH) ; 3.40 – 3.28 (m, 2H, 13) ; 2.65 – 2.56 (m, 2H, 11) ; 2.01 (s, 3H, 15) ; 1.87 – 1.76 (m, 2H, 12).	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃): 8.12 – 8.02 (m, 2H, 5, 8) ; 7.76 – 7.67 (m, 2H, 6, 7) ; 6.52 (bs, 2H, NH) ; 3.35 (q, J = 6.5 Hz, 4H, 13) ; 2.73 – 2.62 (m, 4H, 11) ; 2.05 (s, 6H, 15) ; 1.80 – 1.67 (m, 4H, 12).
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃): 185.3 and 184.9 (1, 4) ; 170.4 (14) ; 150.8 (3) ; 135.3 (2) ; 133.8 (6) ; 133.7 (7) ; 132.13 and 132.05 (9, 10) ; 126.6 (8) ; 126.1 (5) ; 39.0 (13) ; 28.2 (11) ; 26.9 (12) ; 23.3 (15).	¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃): 185.0 (4) ; 170.8 (14) ; 146.8 (3) ; 133.6 (6) ; 132.0 (10) ; 126.3 (5) ; 39.5 (13) ; 29.4 (11) ; 24.3 (12) ; 23.2 (15).
IR (ATR) ν _{max} : 3274, 2925, 2854, 1660, 1593, 1556, 1440, 1370, 1330, 1301, 1263, 780, 718.	IR (ATR) ν _{max} : 3293, 3080, 2943, 1657, 1595, 1551, 1441, 1364, 1294, 722.
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₅ H ₁₅ NO ₃ Na : 280.0944, found : 280.0954, Δ = 3.5ppm	HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₄ Na : 379.1628, found : 379.1621, Δ = 1.9ppm

COMPOUND NO : NQ3_c / NQ(3_c)₂	NAME : NQ-GABA-TFA : N-(3-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)propyl)-2,2,2-trifluoroacetamide And NQ-2-GABA-TFA : N,N'-(3,3'-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalene-2,3-diyl)bis(propane-3,1-diyl))bis(2,2,2-trifluoroacetamide)
COMPOUND ID : GN3.176.3 / GN3.176.4	
MOL. FORMULA : C ₁₅ H ₁₂ F ₃ NO ₃ and C ₂₀ H ₁₈ F ₆ N ₂ O ₄	MW : 311,26 g.mol ⁻¹ and 464,36 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.4 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (7 : 3) ; ninhydrin) Mp = 126-128°C	
PHYSICAL ASPECT : Brown solid	
Rf : 0.25 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (7 : 3) ; ninhydrin) Mp = 143-145°C	
PHYSICAL ASPECT : Brown solid	
PROCEDURE : To a solution of 1,4-naphthoquinone (47 mg ; 0.3 mmol) in a mixture of CH ₃ CN/H ₂ O (4:3) (18.8 mL ; 0.016 M) was added 4-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoic acid AA3_c (191 mg ; 0.96 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (28 mg ; 0.165 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (112 mg ; 0.49 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH ₃ CN/H ₂ O (4:3) (8.2 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH ₂ Cl ₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO ₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (106 mg, yellow solid) which was purified over silica gel column chromatography using C ₆ H ₁₂ /AcOEt (8 : 2) to (7 : 3) as eluant. Unreacted naphthoquinone was collected (2 mg ; 0.013 mmol ; 96% conversion rate). The mono-substituted compound NQ3_c (36mg ; 0.12mmol ; 39% yield) and the di-substituted compound NQ(3_c)₂ (27mg ; 0.06mmol ; 19% yield) were obtained as brown solids.	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (8 : 2) to (7 : 3)	YIELD : 39% (NQ3_c) and 19% (NQ(3_c)₂)
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN3.175	
Compound NQ3_c	Compound NQ(3_c)₂
¹ H NMR (300MHz, Acetone) : 8.11 – 8.04 (m, 1H, 5) ; 8.04 – 7.98 (m, 1H, 8) ; 7.89 – 7.81 (m, 2H, 6 , 7) ; 6.92 (t, J = 1.3 Hz, 1H, 2) ; 3.52 – 3.45 (m, 2H, 13) ; 2.73 – 2.58 (m, 2H, 11) ; 2.02 – 1.87 (m, 2H, 12).	¹ H NMR (300MHz, Acetone) : 8.56 (bs, 2H, NH) ; 8.12 – 8.01 (m, 2H, 5 , 8) ; 7.86 – 7.79 (m, 2H, 6 , 7) ; 3.48 (dd, J = 13.3, 6.8 Hz, 4H, 13) ; 2.82 – 2.67 (m, 4H, 11) ; 1.91 – 1.77 (m, 4H, 12).
¹³ C NMR (75MHz, Acetone) : 184.7 and 184.5 (1 , 4) ; [157.93 + 157.86 + 157.44 + 157.37] (14) ; 150.5 (3) ; 134.9 (2) ; 133.8 (6) ; 133.7 (7) ; 132.3 and 132.1 (9 , 10) ; 126.1 (8) ; 125.6 (5) ; [122.0 + 118.2 + 114.3 + 110.5] (15) ; 38.9 (13) ; 27.0 (11) ; 26.5 (12).	¹³ C NMR (75MHz, Acetone) : 184.5 (4) ; [157.5 + 157.0 + 156.5 + 156.0] (14) ; 146.3 (3) ; 133.6 (6) ; 132.2 (10) ; 125.9 (5) ; [122.0 + 118.2 + 114.4 + 110.6] (15) ; 39.5 (13) ; 28.4 (11) ; 24.0 (12).
IR (ATR) ν_{max} : 3293, 2925, 1705, 1662, 1594, 1461, 1304, 1209, 1182, 779, 722, 663.	IR (ATR) ν_{max} : 3317, 3104, 2924, 2854, 1707, 1658, 1595, 1559, 1457, 1293, 1211, 1182, 722.
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₅ H ₁₂ F ₃ NO ₃ Na : 334.0661, found : 334.0668, Δ = 1.9ppm	HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₂₀ H ₁₈ F ₆ N ₂ O ₄ Na : 487.1062, found : 487.1044, Δ = 3.9ppm

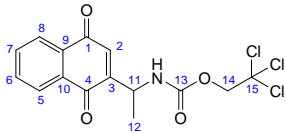
COMPOUND NO : NQ4_c / NQ(4_c)₂	NAME : NQ-GABA-Troc : 2,2,2-trichloroethyl 3-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)propylcarbamate
COMPOUND ID : GN3.172.3 / GN3.172.4	And NQ-2-GABA-Troc : bis(2,2,2-trichloroethyl) 3,3'-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalene-2,3-diyl)bis(propane-3,1-diyl)dicarbamate
MOL. FORMULA : C ₁₆ H ₁₄ Cl ₃ NO ₄ and C ₂₂ H ₂₂ Cl ₆ N ₂ O ₆	MW : 390,65 g.mol ⁻¹ and 623,14 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.4 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (7 : 3) ; ninhydrin) Mp = 103-105°C	
PHYSICAL ASPECT : Brown solid	
Rf : 0.3 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (7 : 3) ; ninhydrin)	
PHYSICAL ASPECT : Brown oil	
PROCEDURE : To a solution of 1,4-naphthoquinone (47 mg ; 0.3 mmol) in a mixture of CH ₃ CN/H ₂ O (4:3) (18.8 mL ; 0.016 M) was added 4-((2,2,2-trichloroethoxy)carbonylamino)butanoic acid AA4_c (267 mg ; 0.96 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (28 mg ; 0.165 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (112 mg ; 0.49 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH ₃ CN/H ₂ O (4:3) (8.2 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH ₂ Cl ₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO ₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (282 mg, brown solid) which was purified over silica gel column chromatography using C ₆ H ₁₂ /AcOEt (8 : 2) to (7 : 3) as eluant. Unreacted naphthoquinone was collected (6 mg ; 0.04 mmol ; 87% conversion rate). The mono-substituted compound NQ4_c (47 mg ; 0.12 mmol ; 40% yield) and the di-substituted compound NQ(4_c)₂ (42 mg ; 0.07 mmol ; 22% yield) were respectively obtained as brown solid and oil.	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (8 : 2) to (7 : 3)	YIELD : 40% (NQ4_c) and 22% (NQ(4_c)₂)
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN3.171	
Compound NQ4_c	Compound NQ(4_c)₂
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.13 – 8.02 (m, 2H, 5 , 8) ; 7.81 – 7.69 (m, 2H, 6 , 7) ; 6.84 (s, 1H, 2) ; 5.33 (bs, 1H, NH) ; 4.73 (s, 2H, 15) ; 3.34 (q, J = 6.8 Hz, 2H, 13) ; 2.64 (td, J = 7.8 and 1.1 Hz, 2H, 11) ; 1.96 – 1.78 (m, 2H, 12).	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.12 – 8.02 (m, 2H, 5 , 8) ; 7.76 – 7.69 (m, 2H, 6 , 7) ; 5.58 (bt, J = 5.4 Hz, 2H, NH) ; 4.75 (s, 4H, 15) ; 3.40 – 3.29 (m, 4H, 13) ; 2.73 – 2.62 (m, 4H, 11) ; 1.85 – 1.73 (m, 4H, 12).
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.2 and 184.9 (1 , 4) ; 154.7 (14) ; 150.6 (2) ; 135.3 (3) ; 133.9 (6) ; 133.7 (7) ; 132.1 and 132.0 (9 , 10) ; 126.7 (8) ; 126.1 (5) ; 95.6 (16) ; 74.5 (15) ; 40.7 (13) ; 28.4 (11) ; 26.8 (12).	¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.0 (4) ; 154.8 (14) ; 146.7 (3) ; 133.7 (6) ; 132.0 (10) ; 126.4 (5) ; 95.7 (16) ; 74.5 (15) ; 41.0 (13) ; 29.6 (11) ; 24.0 (12).
IR (ATR) ν_{max} : 3341, 2925, 1726, 1661, 1594, 1527, 1448, 1303, 1264, 1241, 1144, 945, 814, 775, 723.	IR (ATR) ν_{max} : 3346, 2951, 1719, 1658, 1594, 1454, 1286, 1241, 1145, 942, 814, 722.
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₆ H ₁₄ Cl ₃ NO ₄ Na : 411.9880, found : 411.9878, Δ = 0.6ppm	HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₂₂ H ₂₂ Cl ₆ N ₂ O ₆ Na : 642.9501, found : 642.9494, Δ = 1.1ppm

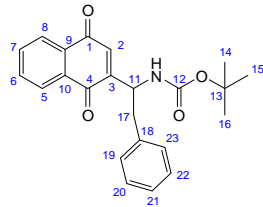
COMPOUND NO : NQ1_d	NAME : NQ-Ala-Boc tert-butyl 1-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)ethylcarbamate
COMPOUND ID : GN5.156.3	
MOL. FORMULA : C ₁₇ H ₁₉ NO ₄	MW : 301,34 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.45 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (8 : 2) ; ninhydrin) Mp = 140-142°C	
PHYSICAL ASPECT : Yellow solid	
<p>PROCEDURE : To a solution of 1,4-naphthoquinone (235 mg ; 1.5 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (94 mL ; 0.016 M) was added 2-(tert-butoxycarbonylamino)propanoic acid AA1_d (840 mg ; 4.8 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (140 mg ; 0.825 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (560 mg ; 0.87 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (24.6 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x100 mL). The combined organic layer was washed with water (50 mL) and brine (50 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (567 mg, brown solid) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (9 : 1) to (8 : 2) as eluant. Unreacted naphthoquinone was collected (145 mg ; 0.48 mmol ; 38% conversion rate). The pure compound was obtained as a yellow solid (50 mg ; 0.16 mmol ; 11% yield).</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (9 : 1) to (8 : 2)	YIELD : 11%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN5.155	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.14 – 8.07 (m, 2H, 5, 8) ; 7.81 – 7.74 (m, 2H, 6, 7) ; 6.89 (s, 1H, 2) ; 5.12 (bs, 1H, NH) ; 4.93 – 4.87 (m, 1H, 11) ; 1.48 (s, 3H, 12) ; 1.45 (s, 9H, 15, 16, 17).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.4 and 184.8 (1, 4) ; 154.7 (13) ; 151.7 (3) ; 133.9 (6) ; 133.8 (7) ; 133.2 (2) ; 132.4 and 131.9 (9, 10) ; 126.6 (8) ; 126.1 (5) ; 80.0 (14) ; 46.9 (11) ; 28.2 (15, 16, 17) ; 21.1 (12).	
IR (ATR) ν _{max} : 3340, 2979, 2925, 1700, 1664, 1594, 1509, 1332, 1301, 1247, 783, 719.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₇ H ₁₉ NO ₄ Na : 324.1206, found : 324.1205, Δ = 0.4ppm.	

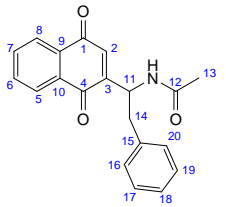
COMPOUND NO : NQ2_d	NAME : NQ-Ala-Ac N-(1-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)ethyl)acetamide
COMPOUND ID : GN3.056.3	
MOL. FORMULA : C ₁₄ H ₁₃ NO ₃	MW : 243,26 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.4 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (2 : 8) ; ninhydrin) Mp = 185-187°C	
PHYSICAL ASPECT : Brown solid	
<p>Method A : To a solution of 1,4-naphthoquinone (200 mg ; 1.26 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (2:1) (12.6 mL ; 0.1 M) was added 2-acetamidopropanoic acid AA2_d (497 mg ; 3.8 mmol ; 3 eq.) and silver nitrate (65 mg ; 0.38 mmol ; 0.3 eq.). The mixture was warmed to 65°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (375 mg ; 1.64 mmol ; 1.3 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (2:1) (5.5 mL ; 0.3 M) was added dropwise over 2 h. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 65°C for one additional hour then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x50 mL). The combined organic layer was washed with water (30 mL) and brine (30 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified over silica gel column chromatography using CH₂Cl₂ as eluant. Unreacted 1,4-naphthoquinone was collected (147 mg ; 0.94 mmol ; 26% conversion rate). The pure compound was obtained as a brown solid (53 mg ; 0.22 mmol ; 17% yield).</p> <p>Method B : To a solution of 1,4-naphthoquinone (47 mg ; 0.3 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (18.8 mL ; 0.016 M) was added 2-acetamidopropanoic acid AA2_d (126 mg ; 0.96 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (28 mg ; 0.165 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (112 mg ; 0.49 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (8.2 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (61 mg, brown solid) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (4 : 6) to (2 : 8) as eluant. Unreacted naphthoquinone was collected (30 mg ; 0.19 mmol ; 36% conversion rate). The pure compound was obtained as a brown solid (14 mg ; 0.06 mmol ; 19% yield).</p>	
PURIFICATION : See procedure	YIELD : 17-19%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN3.055	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.21 – 8.04 (m, 2H, 5, 8) ; 7.86 – 7.73 (m, 2H, 6, 7) ; 6.88 (s, 1H, 2) ; 6.21 (d, J = 6.5 Hz, 1H, NH) ; 5.14 (p, J = 7.0 Hz, 1H, 11) ; 2.05 (s, 3H, 14) ; 1.52 (d, J = 7.0 Hz, 3H, 12).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.2 and 185.15 (1, 4) ; 169.3 (13) ; 150.2 (3) ; 134.1 (6) ; 134.0 (7) ; 133.9 (2) ; 132.4 and 131.9 (9, 10) ; 126.6 (8) ; 126.2 (5) ; 46.6 (11) ; 23.4 (14) ; 21.0 (12).	
IR (ATR) ν _{max} : 3286, 3065, 2921, 2850, 1663, 1594, 1540, 1372, 1332, 1300, 1250, 781, 720.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₄ H ₁₃ NO ₃ Na : 266.0787, found : 266.0784, Δ = 1.4ppm	

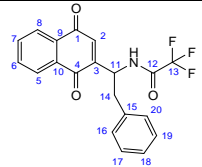
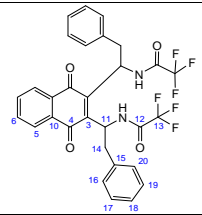
COMPOUND NO : NQ3_d / NQ(3_d)₂	NAME : NQ-Ala-TFA : N-(1-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)ethyl)-2,2,2-trifluoroacetamide
COMPOUND ID : GN3.016.4 / GN3.016.3	And NQ-2-Ala-TFA : N,N'-(1,1'-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalene-2,3-diyl)bis(ethane-1,1-diyl))bis(2,2,2-trifluoroacetamide)
MOL. FORMULA : C ₁₄ H ₁₀ F ₃ NO ₃ and C ₁₈ H ₁₄ F ₆ N ₂ O ₄	MW : 297,23 g.mol ⁻¹ and 436,31 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.35 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (8 : 2) ; ninhydrin) Mp = 156-158°C	
PHYSICAL ASPECT : Orange solid	
Rf : 0.4 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (8 : 2) ; ninhydrin) Mp = 160-162°C	
PHYSICAL ASPECT : Yellow solid	
<p>Method A : To a solution of 1,4-naphthoquinone (200 mg ; 1.26 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (2:1) (12.6 mL ; 0.1 M) was added 2-(2,2,2-trifluoroacetamido)propanoic acid AA3_d (700 mg ; 3.8 mmol ; 3 eq.) and silver nitrate (65 mg ; 0.38 mmol ; 0.3 eq.). The mixture was warmed to 65°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (375 mg ; 1.64 mmol ; 1.3 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (2:1) (5.5 mL ; 0.3 M) was added dropwise over 2 h. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 65°C for one additional hour then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x50 mL). The combined organic layer was washed with water (30 mL) and brine (30 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified over silica gel column chromatography using CH₂Cl₂ as eluant. Unreacted 1,4-naphthoquinone was collected (130 mg ; 0.83 mmol ; 34% conversion rate). The mono-substituted compound NQ3_d (71 mg ; 0.24 mmol ; 19% yield) was obtained as an orange solid. No di-substituted compound NQ(3_d)₂ was isolated.</p> <p>Method B : To a solution of 1,4-naphthoquinone (47 mg ; 0.3 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (18.8 mL ; 0.016 M) was added 2-(2,2,2-trifluoroacetamido)propanoic acid AA3_d (178 mg ; 0.96 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (28 mg ; 0.165 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (112 mg ; 0.49 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (8.2 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (98 mg, yellow solid) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (9 : 1) to (7 : 3) as eluant. Unreacted naphthoquinone was collected (7 mg ; 0.05 mmol ; 85% conversion rate). The mono-substituted compound NQ3_d (30 mg ; 0.10 mmol ; 34% yield) and the di-substituted compound NQ(3_d)₂ (11 mg ; 0.025 mmol ; 8% yield) were respectively obtained as orange and yellow solids.</p>	
PURIFICATION : See procedure	YIELD : 34% (NQ3_d) and 8% (NQ(3_d)₂)

CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN3.015	
Compound NQ3_d	Compound NQ(3_d)₂
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.18 – 8.07 (m, 2H, 5 , 8) ; 7.87 – 7.77 (m, 2H, 6 , 7) ; 7.36 (bd, J = 6.8 Hz, 1H, NH) ; 6.91 (d, J = 0.6 Hz, 1H, 2) ; 5.24 – 5.06 (m, 1H, 11) ; 1.63 (d, J = 7.1 Hz, 3H, 12).	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.17 – 8.02 (m, 2H, 6) ; 7.90 – 7.76 (m, 2H, 5) ; 7.60 (bd, J = 8.5 Hz, 2H, NH) ; 5.56 (dq, J = 14.4 and 7.1 Hz, 1H, 11), 1.74 (d, J = 7.1 Hz, 6H, 12).
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.1 and 184.7 (1 , 4) ; [157.2 + 156.7 + 156.2 + 155.7] (13) ; 147.8 (3) ; 135.0 (2) ; 134.5 (6) ; 134.2 (7) ; 132.1 and 131.7 (9 , 10) ; 126.8 (8) ; 126.4 (5) ; [121.5 + 117.6 + 113.8 + 110.0] (14) ; 47.7 (11) ; 20.8 (12).	¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.0 (4) ; [157.2 + 156.7 + 156.2 + 155.7] (13) ; 145.6 (3) ; 134.4 (6) ; 132.0 (10) ; 126.6 (5) ; [121.5 + 117.6 + 113.8 + 110.0] (14) ; 47.6 (11) ; 20.9 (12).
IR (ATR) ν _{max} : 3318, 3077, 1708, 1665, 1594, 1552, 1332, 1303, 1254, 1212, 1184, 781, 717.	IR (ATR) ν _{max} : 3330, 2957, 1719, 1663, 1594, 1532, 1459, 1291, 1210, 1170, 722.
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₄ H ₁₀ F ₃ NO ₃ Na : 320,0504, found : 320,0504, Δ = 2.2ppm	HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₈ H ₁₄ F ₆ N ₂ O ₄ Na : 459,0749, found : 459,0748, Δ = 0.4ppm

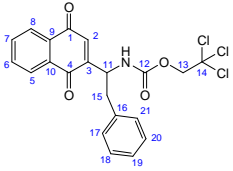
COMPOUND NO : NQ₄	NAME : NQ-Ala-Troc 2,2,2-trichloroethyl 1-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)ethylcarbamate
COMPOUND ID : GN3.004.3	
MOL. FORMULA : C ₁₅ H ₁₂ Cl ₃ NO ₄	MW : 376,62 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.5 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (8 : 2) ; ninhydrin) Mp = 134-136°C	
PHYSICAL ASPECT : Brown solid	
<p>PROCEDURE : To a solution of 1,4-naphthoquinone (47 mg ; 0.3 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (18.8 mL ; 0.016 M) was added 2-((2,2,2-trichloroethoxy)carbonylamino)propanoic acid AA4_d (254 mg ; 0.96 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (28 mg ; 0.165 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (112 mg ; 0.49 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (8.2 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (227 mg, brown solid) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (9 : 1) to (7 : 3) as eluant. Unreacted naphthoquinone was collected (22 mg ; 0.14 mmol ; 53% conversion rate). The pure compound was obtained as a brown solid (35 mg ; 0.09 mmol ; 31% yield).</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (9 : 1) to (7 : 3)	YIELD : 31%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN3.003	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.16 – 8.01 (m, 2H, 5, 8) ; 7.82 – 7.71 (m, 2H, 6, 7) ; 6.90 (s, 1H, 2) ; 5.71 (bd, J = 7.8 Hz, 1H, NH) ; 5.00 – 4.89 (m, 1H, 11) ; 4.80 – 4.65 (m, 2H, 14) ; 1.55 (d, J = 7.0 Hz, 3H, 12).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.1 and 184.8 (1, 4) ; 153.6 (13) ; 150.1 (3) ; 134.1 (2) ; 134.0 (6) ; 133.7 (7) ; 132.3 and 131.9 (9, 10) ; 126.7 (8) ; 126.2 (5) ; 95.4 (15) ; 74.7 (14) ; 48.1 (11) ; 21.0 (12).	
IR (ATR) ν _{max} : 3349, 2958, 1739, 1665, 1595, 1525, 1333, 1302, 1237, 1117, 822, 781, 720.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₅ H ₁₂ Cl ₃ NO ₄ Na : 397.9724, found : 397.9723, Δ = 0.3ppm	

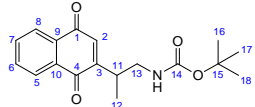
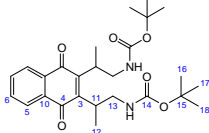
COMPOUND NO : NQ_{1e}	NAME : NQ-Phe-Boc tert-butyl 1-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)-2-phenylethylcarbamate
COMPOUND ID : GN2.170.3	
MOL. FORMULA : C ₂₃ H ₂₃ NO ₄	MW : 377,43 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.45 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (8 : 2) ; ninhydrin) Mp = 174-177°C	
PHYSICAL ASPECT : Dark yellow solid	
<p>PROCEDURE : To a solution of 1,4-naphthoquinone (47 mg ; 0.3 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (18.8 mL ; 0.016 M) was added 2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-phenylpropanoic acid AA1_e (255 mg ; 0.96 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (28 mg ; 0.165 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (112 mg ; 0.49 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (8.2 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (210 mg, brown solid) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (1 : 0) to (8 : 2) as eluant. Unreacted naphthoquinone was collected (15 mg ; 0.09 mmol ; 68% conversion rate). The pure compound was obtained as a dark yellow solid (26 mg ; 0.07 mmol ; 23% yield).</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (1 : 0) to (8 : 2)	YIELD : 23%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN2.169	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.22 – 8.13 (m, 1H, 5) ; 8.12 – 8.01 (m, 1H, 8) ; 7.88 – 7.72 (m, 2H, 6, 7) ; 7.48 – 7.09 (m, 5H, 19, 20, 21, 22, 23) ; 6.65 (s, 1H, 2) ; 5.23 (bd, J = 7.9 Hz, 1H, NH) ; 5.05 (dd, J = 14.7 and 7.3 Hz, 1H, 11) ; 3.21 (dd, J = 13.7 and 6.6 Hz, 1H, 17) ; 3.02 (dd, J = 13.7 and 7.6 Hz, 1H, 17) ; 1.39 (s, 9H, 14, 15, 16).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.1 and 184.9 (1, 4) ; 154.9 (12) ; 149.2 (3) ; 136.7 (18) ; 134.9 (2) ; 134.0 (6) ; 133.9 (7) ; 132.3 and 131.9 (9, 10) ; 129.2 (19, 23) ; 128.7 (20, 22) ; 127.0 (8) ; 126.6 (5) ; 126.2 (21) ; 80.1 (13) ; 52.9 (11) ; 40.8 (17) ; 28.3 (14, 15, 16).	
IR (ATR) ν _{max} : 3356, 2977, 2925, 1714, 1687, 1663, 1594, 1522, 1495, 1367, 1333, 1303, 1249, 1169, 780, 702.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₂₃ H ₂₃ NO ₄ Na : 400.1519, found : 400.1536, Δ = 4.2ppm	

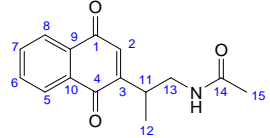
COMPOUND NO : NQ_e	NAME : NQ-Phe-Ac N-(1-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)-2-phenylethyl)acetamide
COMPOUND ID : GN3.064.3	
MOL. FORMULA : C ₂₀ H ₁₇ NO ₃	MW : 319,35 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.4 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (1 : 1) ; ninhydrin) Mp = 219-222°C	
PHYSICAL ASPECT : Brown solid	
<p>PROCEDURE : To a solution of 1,4-naphthoquinone (47 mg ; 0.3 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (18.8 mL ; 0.016 M) was added 2-acetamido-3-phenylpropanoic acid AA₂ (199 mg ; 0.96 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (28 mg ; 0.165 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (112 mg ; 0.49 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (8.2 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (131 mg, brown solid) which was purified over silica gel column chromatography using DCM/AcOEt (1 : 0) to (9 : 1) as eluant. Unreacted naphthoquinone was collected (29 mg ; 0.19 mmol ; 38% conversion rate). The pure compound was obtained as a brown solid (31 mg ; 0.1 mmol ; 32% yield).</p>	
PURIFICATION : DCM/AcOEt (1 : 0) to (9 : 1)	YIELD : 32%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN3.063	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.21 – 8.12 (m, 1H, 5) ; 8.11 – 8.01 (m, 1H, 8) ; 7.88 – 7.71 (m, 2H, 6, 7) ; 7.40 – 7.07 (m, 5H, 15, 16, 17, 18, 19) ; 6.62 (d, J = 0.7 Hz, 1H, 2) ; 6.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H, NH) ; 5.40 – 5.19 (m, 1H, 11) ; 3.22 (dd, J = 13.7 and 7.5 Hz, 2H, 14) ; 3.10 (dd, J = 13.7 and 7.5 Hz, 1H, 14) ; 1.99 (s, 3H, 13).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.5 and 184.7 (1, 4) ; 169.4 (12) ; 147.9 (3) ; 136.6 (15) ; 135.6 (2) ; 134.2 (6) ; 133.9 (7) ; 132.3 and 131.8 (9, 10) ; 129.1 (16, 20) ; 128.8 (17, 19) ; 127.2 (8) ; 126.6 (5) ; 126.3 (18) ; 52.3 (11) ; 40.6 (14) ; 23.4 (13).	
IR (ATR) ν _{max} : 3313, 3066, 2923, 2853, 1660, 1643, 1594, 1539, 1454, 1372, 1334, 1303, 1271, 1254, 1234, 781, 709.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₂₀ H ₁₇ NO ₃ Na : 342.1100, found : 342.1112, Δ = 3.3ppm	

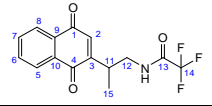
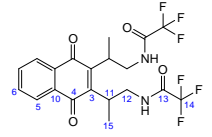
COMPOUND NO : NQ_{3e} / NQ(3_e)₂	NAME : NQ-Phe-TFA : N-(1-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)-2-phenylethyl)-2,2,2-trifluoroacetamide And NQ-2-Phe-TFA : N,N'-(1,1'-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalene-2,3-diyl)bis(2-phenylethane-1,1-diyl))bis(2,2,2-trifluoroacetamide)
COMPOUND ID : GN5.128.3 / GN5.128.2jp	
MOL. FORMULA : C ₂₀ H ₁₄ F ₃ NO ₃ and C ₃₀ H ₂₂ F ₆ N ₂ O ₄	MW : 373,33 g.mol ⁻¹ and 588,5 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.3 (C ₆ H ₁₂ /DCM (4 : 6) ; ninhydrin) Mp = 171-174°C	
PHYSICAL ASPECT : Brown solid	
Rf : 0.5 (C ₆ H ₁₂ /DCM (4 : 6) ; ninhydrin) Mp = 195-197°C	
PHYSICAL ASPECT : Yellow solid	
<p>Method A : To a solution of 1,4-naphthoquinone (50 mg ; 0.32 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (2:1) (3.2 mL ; 0.1 M) was added 3-phenyl-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)propanoic acid AA3_e (248 mg ; 0.95 mmol ; 3 eq.) and silver nitrate (17 mg ; 0.1 mmol ; 0.3 eq.). The mixture was warmed to 65°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (95 mg ; 0.42 mmol ; 1.3 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (2:1) (1.4 mL ; 0.3 M) was added dropwise over 2 h. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 65°C for one additional hour then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/EtOAc (95 : 5) to (9 : 1) as eluant. Unreacted 1,4-naphthoquinone was collected (24 mg ; 0.15 mmol ; 52% conversion rate). The mono-substituted compound NQ_{3e} (22 mg ; 0.06 mmol ; 18% yield) was obtained as a yellow solid. No di-substituted compound NQ(3_e)₂ was isolated.</p> <p>Method B : To a solution of 1,4-naphthoquinone (237 mg ; 1.5 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (94 mL ; 0.016 M) was added 3-phenyl-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)propanoic acid AA3_e (1.25 g ; 4.8 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (140 mg ; 0.825 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (558 mg ; 2.45 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (41 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x90 mL). The combined organic layer was washed with water (60 mL) and brine (60 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (1.34 g, yellow solid) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/DCM (9 : 1) to (4 : 6) as eluant. Unreacted naphthoquinone was collected (10 mg ; 0.06 mmol ; 96% conversion rate). The mono-substituted compound NQ_{3e} (124 mg ; 0.33 mmol ; 22% yield) and the di-substituted compound NQ(3_e)₂ (15 mg ; 0.025 mmol ; 2% yield) were respectively obtained as brown and yellow solids.</p>	
PURIFICATION : See procedure	YIELD : 18-22% (NQ_{3e}) and 0-2% (NQ(3_e)₂)

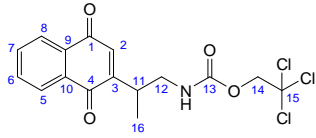
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN5.127	
Compound NQ_{3e}	Compound NQ(3_e)₂
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.20 – 8.13 (m, 1H, 5) ; 8.10 – 8.02 (m, 1H, 8) ; 7.86 – 7.76 (m, 2H, 6, 7) ; 7.43 (bd, J = 8.6 Hz, 1H, NH) ; 7.37 – 7.11 (m, 5H, 16, 17, 18, 19, 20) ; 6.60 (d, J = 0.5 Hz, 1H, 2) ; 5.21 (q, J = 7.8 Hz, 1H, 11) ; 3.22 (d, J = 7.6 Hz, 2H, 14).	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.22 – 8.07 (m, 2H, 5) ; 7.94 – 7.80 (m, 2H, 6) ; 7.55 (bd, J = 9.2 Hz, 2H, NH) ; 7.37 – 7.17 (m, 10H, 16, 17, 18, 19, 20) ; 5.80 – 5.64 (m, 2H, 11) ; 3.37 – 3.15 (m, 4H, 14).
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.4 and 184.4 (1, 4) ; [157.3 + 156.8 + 156.3 + 155.8] (12) ; 145.5 (3) ; 136.4 (2) ; 135.5 (15) ; 134.6 (6) ; 134.1 (7) ; 132.0 and 131.7 (9, 10) ; 129.1 (16, 20) ; 129.0 (17, 19) ; 127.6 (18) ; 126.8 (8) ; 126.4 (5) ; [121.2 + 117.4 + 113.6 + 109.8] (13) ; 53.5 (11) ; 40.5 (14).	¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.5 (4) ; [157.4 + 156.9 + 156.4 + 155.9] (12) ; 143.6 (3) ; 135.7 (15) ; 134.9 (6) ; 131.7 (10) ; 129.3 (16, 20) ; 128.9 (17, 19) ; 127.4 (18) ; 126.9 (5) ; [121.3 + 117.5 + 113.7 + 109.9] (13) ; 50.6 (11) ; 40.5 (14).
IR (ATR) ν_{max} : 3300, 3031, 1702, 1661, 1593, 1560, 1333, 1304, 1272, 1209, 1183, 965, 915, 781, 706.	IR (ATR) ν_{max} : 3356, 3065, 3031, 1719, 1656, 1592, 1529, 1455, 1294, 1218, 1168, 722, 700, 603, 523.
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₂₀ H ₁₄ F ₃ NO ₃ Na : 396.0817, found : 396.0828, Δ = 2.5ppm	HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₃₀ H ₂₂ F ₆ N ₂ O ₄ Na : 611.1367, found : 611.1375, Δ = 0.5ppm

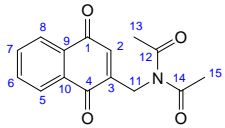
COMPOUND NO : NQ4_e	NAME : NQ-Phe-Troc 2,2,2-trichloroethyl 1-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)-2-phenylethylcarbamate
COMPOUND ID : GN3.008.3	
MOL. FORMULA : C ₂₁ H ₁₆ Cl ₃ NO ₄	MW : 452,72 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.35 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (8 : 2) ; ninhydrin)	
PHYSICAL ASPECT : Brown semi-solid	
<p>Method A : To a solution of 1,4-naphthoquinone (300 mg ; 1.9 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (2:1) (19 mL ; 0.1 M) was added 3-phenyl-2-((2,2,2-trichloroethoxy)carbonylamino)propanoic acid AA4_e (1.94 g ; 5.7 mmol ; 3 eq.) and silver nitrate (97 mg ; 0.57 mmol ; 0.3 eq.). The mixture was warmed to 65°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (564 mg ; 2.47 mmol ; 1.3 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (2:1) (8.2 mL ; 0.3 M) was added dropwise over 2 h. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 65°C for one additional hour then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x100 mL). The combined organic layer was washed with water (50 mL) and brine (50 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/EtOAc (95 : 5) to (8 : 2) as eluant. Unreacted 1,4-naphthoquinone was collected (156 mg ; 1 mmol ; 48% conversion rate). The pure compound was obtained as a brown semi-solid (182 mg ; 0.4 mmol ; 21% yield).</p> <p>Method B : To a solution of 1,4-naphthoquinone (47 mg ; 0.3 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (18.8 mL ; 0.016 M) was added 3-phenyl-2-((2,2,2-trichloroethoxy)carbonylamino)propanoic acid AA4_e (327 mg ; 0.96 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (28 mg ; 0.165 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (112 mg ; 0.49 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (8.2 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (347 mg, brown solid) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (95 : 5) to (8 : 2) as eluant. Unreacted naphthoquinone was collected (18 mg ; 0.11 mmol ; 62% conversion rate). The pure compound was obtained as a brown semi-solid (62 mg ; 0.14 mmol ; 46% yield).</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (95 : 5) to (8 : 2)	YIELD : 21-46%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN2.048, GN3.007	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.19 – 8.11 (m, 1H, 5) ; 8.10 – 7.99 (m, 1H, 8) ; 7.84 – 7.70 (m, 2H, 6 , 7) ; 7.38 – 7.08 (m, 5H, 17 , 18 , 19 , 20 , 21) ; 6.71 (s, 1H, 2) ; 5.87 (bd, J = 8.7 Hz, 1H, NH) ; 5.19 – 5.02 (m, 1H, 11) ; 4.78 – 4.60 (m, 2H, 13) ; 3.25 (dd, J = 13.8 and 6.5 Hz, 1H, 15) ; 3.08 (dd, J = 13.8 and 8.2 Hz, 1H, 15).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.1 and 184.7 (1 , 4) ; 153.8 (12) ; 148.0 (3) ; 136.3 (16) ; 135.2 (2) ; 134.2 (6) ; 134.0 (7) ; 132.2 and 131.8 (9 , 10) ; 129.2 (17 , 21) ; 128.8 (18 , 20) ; 127.2 (19) ; 126.7 (8) ; 126.3 (5) ; 95.3 (14) ; 74.6 (13) ; 54.1 (11) ; 40.7 (15).	
IR (ATR) ν _{max} : 3355, 1722, 1664, 1594, 1536, 1392, 1333, 1303, 1137, 1109, 1042, 820, 779, 722, 703.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₂₁ H ₁₆ Cl ₃ NO ₄ Na : 474.0042, found : 474.0033, Δ = 2.0ppm	

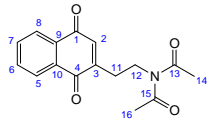
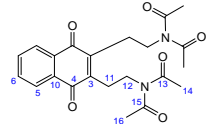
COMPOUND NO : NQ1_f / NQ(1_f)₂	NAME : NQ-MeβAla-Boc : tert-butyl 2-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)propylcarbamate And NQ-2-MeβAla-Boc : di-tert-butyl 2,2'-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalene-2,3-diyl)bis(propane-2,1-diy)dicarbamate
COMPOUND ID : GN3.034.2 / GN3.034.3	
MOL. FORMULA : C ₁₈ H ₂₁ NO ₄ and C ₂₆ H ₃₆ N ₂ O ₆	MW : 315,36 g.mol ⁻¹ and 472,57 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.4 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (8 : 2) ; ninhydrin) Mp = 87-90°C	
PHYSICAL ASPECT : Brown solid	
Rf : 0.35 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (8 : 2) ; ninhydrin) Mp = 154-156°C	
PHYSICAL ASPECT : Brown solid	
<p>PROCEDURE : To a solution of 1,4-naphthoquinone (47 mg ; 0.3 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (18.8 mL ; 0.016 M) was added 3-(tert-butoxycarbonylamino)-2-methylpropanoic acid AA1_f (195 mg ; 0.96 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (28 mg ; 0.165 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (112 mg ; 0.49 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (8.2 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (187 mg, yellow solid) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (9 : 1) to (7 : 3) as eluant. No unreacted naphthoquinone was collected (100% conversion rate). The mono-substituted compound NQ1_f (60 mg ; 0.19 mmol ; 63% yield) and the di-substituted compound NQ(1_f)₂ (16 mg ; 0.03 mmol ; 11% yield) were obtained as brown solids.</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (9 : 1) to (7 : 3)	YIELD : 63% (NQ1_f) and 11% (NQ(1_f)₂)
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN3.033	
Compound NQ1_f	Compound NQ(1_f)₂
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.08 – 8.04 (m, 1H, 8) ; 8.02 – 7.98 (m, 1H, 5) ; 7.75 – 7.67 (m, 2H, 6 , 7) ; 6.75 (s, 1H, 2) ; 4.77 (bs, 1H, NH) ; 3.53 – 3.49 (m, 1H, 11) ; 3.32 – 3.29 (m, 2H, 13) ; 1.33 (s, 9H, 16 , 17 , 18) ; 1.21 (d, J = 6.9 Hz, 3H, 12).	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.08 – 8.00 (m, 2H, 5 , 8) ; 7.74 – 7.66 (m, 2H, 6 , 7) ; 4.77 (bs, 2H, NH) ; 3.68 – 3.64 (m, 2H, 11) ; 3.47 – 3.43 (m, 4H, 13) ; 1.38 – 1.35 (m, 18H, 16 , 17 , 18) ; 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 6H, 12).
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.1 and 184.7 (1 , 4) ; 155.9 (14) ; 153.1 (3) ; 134.2 (6) ; 133.7 (7) ; 133.6 (2) ; 132.4 and 131.8 (9 , 10) ; 126.8 (8) ; 125.9 (5) ; 79.4 (15) ; 44.9 (13) ; 33.7 (11) ; 28.2 (16 , 17 , 18) ; 16.5 (12).	¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.0 (4) ; 154.8 (14) ; 153.0 (3) ; 133.9 (6) ; 132.0 (10) ; 126.0 (5) ; 79.6 (15) ; 44.8 (13) ; 32.9 (11) ; 28.1 (16 , 17 , 18) ; 15.9 (12).
IR (ATR) ν _{max} : 3381, 2976, 2931, 1707, 1664, 1595, 1519, 1304, 1331, 1304, 1252, 1171, 990, 929, 861, 781, 721.	IR (ATR) ν _{max} : 3384, 2977, 2932, 1704, 1659, 1594, 1520, 1366, 1290, 1250, 1170, 986, 724.
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₈ H ₂₁ NO ₄ Na : 338.1362, found : 338.1367, Δ = 1.2ppm.	HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₂₆ H ₃₆ N ₂ O ₆ Na : 439.1839, found : 439.1853, Δ = 3.1ppm.

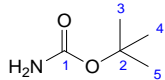
COMPOUND NO : NQ₂ COMPOUND ID : GN3.068.3	NAME : NQ-MeβAla-Ac N-(2-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)propyl)acetamide.
MOL. FORMULA : C ₁₅ H ₁₅ NO ₃	MW : 257,28 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.3 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (2 : 8) ; ninhydrin) Mp = 130-132°C	
PHYSICAL ASPECT : Brown solid	
PROCEDURE : To a solution of 1,4-naphthoquinone (41 mg ; 0.26 mmol) in a mixture of CH ₃ CN/H ₂ O (4:3) (16.3 mL ; 0.016 M) was added 3-acetamido-2-methylpropanoic acid AA₂ (120 mg ; 0.83 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (24 mg ; 0.143 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (97 mg ; 0.42 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH ₃ CN/H ₂ O (4:3) (7 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30min then cooled down to room temperature and extracted with CH ₂ Cl ₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO ₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (78 mg, brown solid) which was purified over silica gel column chromatography using C ₆ H ₁₂ /AcOEt (3 : 7) to (1 : 9) as eluant. Unreacted naphthoquinone was collected (1 mg ; 0.006 mmol ; 98% conversion rate). The pure compound was obtained as a brown solid (34 mg ; 0.13 mmol ; 51% yield).	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (3 : 7) to (1 : 9)	YIELD : 51%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN3.067	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.12 – 8.03 (m, 1H, 5) ; 8.04 – 7.94 (m, 1H, 8) ; 7.76 – 7.66 (m, 2H, 6 , 7) ; 6.75 (s, 1H, 2) ; 6.14 (bs, 1H, NH) ; 3.54 – 3.43 (m, 1H, 11) ; 3.43 – 3.23 (m, 2H, 13) ; 1.90 (s, 3H, 15) ; 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 3H, 12).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.0 and 184.9 (1 , 4) ; 170.4 (14) ; 153.1 (3) ; 134.2 (6) ; 133.8 (2 , 7) ; 132.3 and 131.7 (9 , 10) ; 126.7 (8) ; 126.0 (5) ; 44.1 (13) ; 33.2 (11) ; 23.1 (15) ; 16.9 (12).	
IR (ATR) ν _{max} : 3290, 2926, 2854, 1660, 1593, 1548, 1441, 1374, 1332, 1303, 1258, 927, 780, 718.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₅ H ₁₅ NO ₃ Na : 280.0944, found : 280.0950, Δ = 2.1ppm	

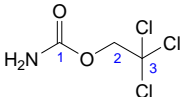
COMPOUND NO : NQ₃ / NQ(3)₂	NAME : NQ-MeβAla-TFA : N-(2-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)propyl)-2,2,2-trifluoroacetamide And NQ-2-MeβAla-TFA : N,N'-(2,2'-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalene-2,3-diyl)bis(propane-2,1-diyl))bis(2,2,2-trifluoroacetamide)
COMPOUND ID : GN3.022.31 / GN3.022.32	
MOL. FORMULA : C ₁₅ H ₁₂ F ₃ NO ₃ and C ₂₀ H ₁₈ F ₆ N ₂ O ₄	MW : 311,26 g.mol ⁻¹ and 464,36 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.45 (DCM/AcOEt (97 : 3) ; ninhydrin) Mp = 127-129°C	
PHYSICAL ASPECT : Brown solid	
Rf : 0.25 (DCM/AcOEt (97 : 3) ; ninhydrin)	
PHYSICAL ASPECT : Brown semi-solid	
PROCEDURE : To a solution of 1,4-naphthoquinone (47 mg ; 0.3 mmol) in a mixture of CH ₃ CN/H ₂ O (4:3) (18.8 mL ; 0.016 M) was added 2-methyl-3-(2,2,2-trifluoroacetamido)propanoic acid AA₃ (191 mg ; 0.96 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (28 mg ; 0.165 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (112 mg ; 0.49 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH ₃ CN/H ₂ O (4:3) (8.2 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH ₂ Cl ₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO ₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (133 mg, yellow solid) which was purified over silica gel column chromatography using DCM/AcOEt (1 : 0) to (97 : 3) as eluant. Unreacted naphthoquinone was collected (2 mg ; 0.013 mmol ; 96% conversion rate). The mono-substituted compound NQ₃ (53 mg ; 0.17 mmol ; 57% yield) and the di-substituted compound NQ(3)₂ (20 mg ; 0.04 mmol ; 14% yield) were respectively obtained as brown solid and semi-solid.	
PURIFICATION : DCM/AcOEt (1 : 0) to (97 : 3)	YIELD : 57% (NQ₃) and 14% (NQ(3)₂)
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN5.021	
Compound NQ₃	Compound NQ(3)₂
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.12 – 8.05 (m, 1H, 5) ; 8.05 – 7.95 (m, 1H, 8) ; 7.79 – 7.64 (m, 2H, 6 , 7) ; 7.09 (bs, 1H, NH) ; 6.80 (d, J = 0.7 Hz, 1H, 2) ; 3.71 – 3.47 (m, 2H, 12) ; 3.47 – 3.33 (m, 1H, 11) ; 1.29 (d, J = 7.0 Hz, 3H, 15).	¹ H NMR (300MHz, MeOD) : 8.11 – 8.03 (m, 2H, 5) ; 7.84 – 7.75 (m, 2H, 6) ; 3.82 – 3.63 (m, 4H, 12) ; 3.55 – 3.41 (m, 2H, 11) ; 1.41 (d, J = 7.0 Hz, 6H, 15).
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 184.9 (1 , 4) ; [157.93 + 157.86 + 157.44 + 157.37] (13) ; 152.1 (3) ; 134.8 (2) ; 134.1 (6) ; 134.0 (7) ; 132.1 and 131.7 (9 , 10) ; 126.8 (8) ; 126.1 (5) ; [121.5 + 117.7 + 113.9 + 110.1] (14) ; 44.3 (12) ; 32.9 (11) ; 16.6 (15).	¹³ C NMR (75MHz, MeOD) : 184.9 (4) ; [158.6 + 158.1 + 157.6 + 157.1] (13) ; 149.0 (3) ; 133.4 (6) ; 132.3 (10) ; 125.6 (5) ; [121.8 + 118.0 + 114.2 + 110.4] (14) ; 43.7 (12) ; 34.6 (11) ; 16.2 (15).
IR (ATR) ν _{max} : 3315, 3103, 2927, 1713, 1664, 1594, 1557, 1332, 1305, 1210, 1183, 1160, 924, 781, 719.	IR (ATR) ν _{max} : 3315, 3102, 2967, 1707, 1661, 1594, 1556, 1329, 1291, 1211, 1182, 1162, 723.
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₅ H ₁₂ F ₃ NO ₃ Na : 334.0661, found : 334.0660, Δ = 0.4ppm	HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₂₀ H ₁₈ F ₆ N ₂ O ₄ Na : 487.1062, found : 487.1060, Δ = 0.6ppm

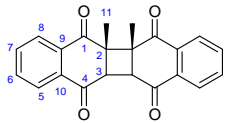
COMPOUND NO : NQ4_f	NAME : NQ-MeβAla-Troc 2,2,2-trichloroethyl 2-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)propylcarbamate
COMPOUND ID : GN3.012.2	MW : 390,65 g.mol ⁻¹
MOL. FORMULA : C ₁₆ H ₁₄ Cl ₃ NO ₄	REFERENCE :
Rf : 0.35 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (8 : 2) ; ninhydrin)	
PHYSICAL ASPECT : Brown oil	
<p>PROCEDURE : To a solution of 1,4-naphthoquinone (35 mg ; 0.22 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (12.5 mL ; 0.016 M) was added 2-methyl-3-((2,2,2-trichloroethoxy)carbonylamino)propanoic acid AA4_f (200 mg ; 0.72 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (21 mg ; 0.12 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (82 mg ; 0.36 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (6 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (209 mg, brown solid) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (9 : 1) to (7 : 3) as eluant. No unreacted naphthoquinone was collected (100% conversion rate). The pure compound was obtained as a brown oil (63 mg ; 0.16 mmol ; 73% yield).</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (9 : 1) to (7 : 3)	YIELD : 73%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN3.011	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.15 – 8.07 (m, 1H, 5) ; 8.07 – 7.96 (m, 1H, 8) ; 7.85 – 7.65 (m, 2H, 6 , 7) ; 6.80 (s, 1H, 2) ; 5.31 (bt, J = 5.4 Hz, 1H, NH) ; 4.66 (d, J = 3.0 Hz, 2H, 14) ; 3.59 – 3.44 (m, 2H, 12) ; 3.43 – 3.32 (m, 1H, 11) ; 1.27 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 16).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.0 and 184.8 (1 , 4) ; 154.8 (13) ; 152.5 (3) ; 134.6 (6) ; 133.8 (2 , 7) ; 132.3 and 131.8 (9 , 10) ; 126.8 (8) ; 126.1 (5) ; 95.4 (15) ; 74.4 (14) ; 45.7 (12) ; 33.5 (11) ; 16.6 (16).	
IR (ATR) ν _{max} : 3354, 2965, 2933, 1730, 1663, 1594, 1533, 1332, 1305, 1248, 1149, 813, 781, 722.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₆ H ₁₄ Cl ₃ NO ₄ Na : 411.9886, found : 411.9875, Δ = 2.7ppm	

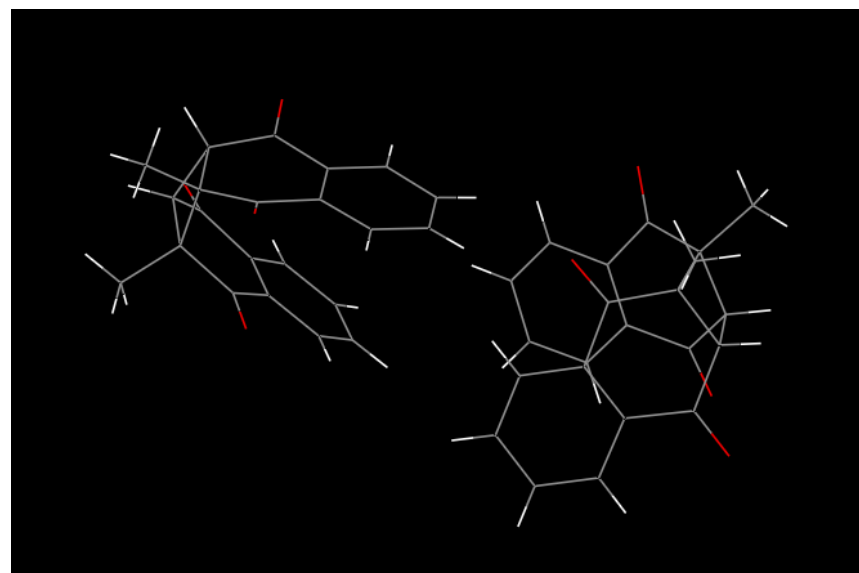
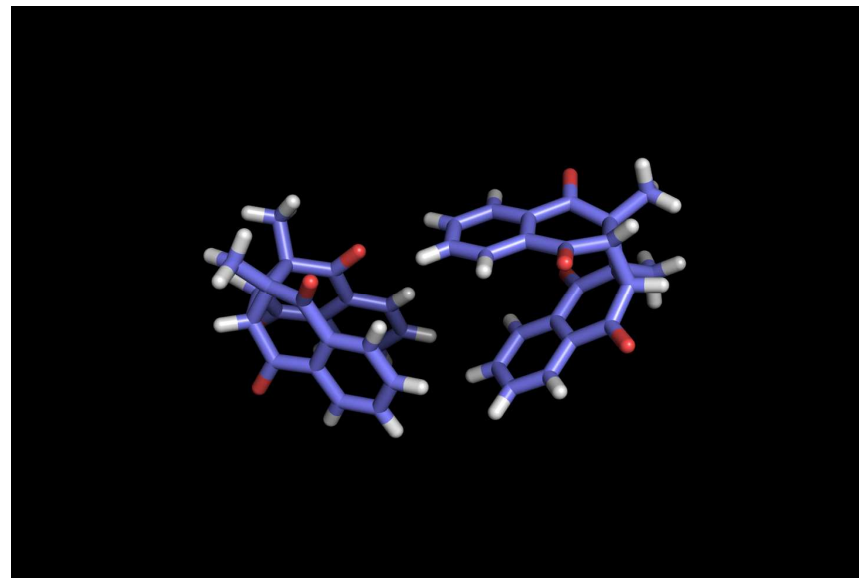
COMPOUND NO : NQ5_a	NAME : NQ-Gly-Ac₂ N-acetyl-N-((1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)methyl)acetamide
COMPOUND ID : GN3.104.3	MW : 271,27 g.mol ⁻¹
MOL. FORMULA : C ₁₅ H ₁₃ NO ₄	REFERENCE :
Rf : 0.8 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (3 : 7) ; ninhydrin) Mp = not isolated	
PHYSICAL ASPECT : not isolated	
<p>PROCEDURE : To a solution of 1,4-naphthoquinone (47 mg ; 0.3 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (18.8 mL ; 0.016 M) was added 2-(N-acetylacetamido)acetic acid AA5_a (153 mg ; 0.96 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (28 mg ; 0.165 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (112 mg ; 0.49 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (8.2 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (87 mg, brown solid) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (1 : 1) to (0 : 1) as eluant. The desired monosubstituted compound (6.5 mg ; 0.02 mmol ; 8% NMR yield) was obtained as an inseparable mixture with unreacted naphthoquinone (15.5 mg ; 0.1 mmol ; 67% NMR conversion rate).</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (1 : 1) to (0 : 1)	YIELD : 8%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN3.103	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) , among NQ signals : 8.18 – 8.06 (m, 5 , 8) ; 7.85 – 7.75 (m, 6 , 7) ; 7.00 (s, 0.33H, 2 NQ) ; 6.58 (t, J = 1.9 Hz, 0.66H, 2) ; 4.90 (d, J = 1.9 Hz, 2H, 11) ; 2.47 (s, 6H, 13 , 15).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.0 ; 184.5 ; 184.2 ; 172.7 ; 145.5 ; 138.7 ; 134.3 ; 134.0 ; 133.9 ; 133.2 ; 131.92 ; 131.9 ; 126.6 ; 126.4 ; 43.4 ; 26.3.	

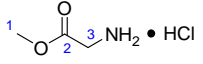
COMPOUND NO : NQ5_b / NQ(5_b)₂	NAME : NQ-βAla-Ac₂ : N-acetyl-N-(2-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)ethyl)acetamide And NQ-2-βAla-Ac₂ : N,N'-(2,2'-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalene-2,3-diyl)bis(ethane-2,1-diyl))bis(N-acetyletanamide)
COMPOUND ID : GN3.076.3 / GN3.076.4	
MOL. FORMULA : C ₁₆ H ₁₅ NO ₄ and C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₆	MW : 285,29 g.mol ⁻¹ and 412,44 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.45 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (1 : 1) ; ninhydrin) Mp = 92-94	
PHYSICAL ASPECT : Brown solid	
Rf : 0.35 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (1 : 1) ; ninhydrin) Mp = 122-124°C	
PHYSICAL ASPECT : Brown solid	
PROCEDURE : To a solution of 1,4-naphthoquinone (29 mg ; 0.18 mmol) in a mixture of CH ₃ CN/H ₂ O (4:3) (11.3 mL ; 0.016 M) was added 3-(N-acetylacetamido)propanoic acid AA5_b (100 mg ; 0.58 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (17 mg ; 0.1 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (67 mg ; 0.29 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH ₃ CN/H ₂ O (4:3) (4.8 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH ₂ Cl ₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO ₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (64 mg, brown solid) which was purified over silica gel column chromatography using C ₆ H ₁₂ /AcOEt (8 : 2) to (3 : 7) as eluant. Unreacted naphthoquinone was collected (10 mg ; 0.06 mmol ; 66% conversion rate). The mono-substituted compound NQ5_b (21 mg ; 0.07 mmol ; 41% yield) and the di-substituted compound NQ(5_b)₂ (2 mg ; 0.005 mmol ; 3% yield) were obtained as brown solids.	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (8 : 2) to (3 : 7)	YIELD : 41% (NQ5_b) and 3% (NQ(5_b)₂)
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN3.075	
Compound NQ5_b	Compound NQ(5_b)₂
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.16 – 8.03 (m, 2H, 5 , 8) ; 7.82 – 7.71 (m, 2H, 6 , 7) ; 6.88 (s, 1H, 2) ; 3.91 (dd, J = 8.4 and 6.9 Hz, 2H, 12) ; 2.94 – 2.77 (m, 2H, 11) ; 2.49 (s, 6H, 14 , 16).	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.17 – 8.06 (m, 2H, 5 , 8) ; 7.79 – 7.71 (m, 2H, 6 , 7) ; 3.92 – 3.84 (m, 4H, 12) ; 3.05 – 2.96 (m, 4H, 11) ; 2.52 (s, 12H, 14 , 16).
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.2 and 184.7 (1 , 4) ; 173.2 (13 , 15) ; 147.5 (3) ; 136.6 (2) ; 134.1 (6) ; 133.9 (7) ; 132.1 and 132.0 (9 , 10) ; 126.6 (8) ; 126.3 (5) ; 44.0 (12) ; 30.3 (11) ; 26.5 (14 , 16).	¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 184.9 (4) ; 173.4 (13 , 15) ; 144.6 (3) ; 133.9 (6) ; 132.0 (10) ; 126.5 (5) ; 44.0 (12) ; 27.1 (11) ; 26.4 (14 , 16).
IR (ATR) ν _{max} : 1697, 1662, 1594, 1371, 1302, 1258, 1186, 782.	IR (ATR) ν _{max} : 2924, 2854, 1698, 1656, 1457, 1421, 1373, 1330, 1285, 1204, 1176, 978.
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₆ H ₁₅ NO ₄ Na : 308.0893, found : 308.0903, Δ = 3.2ppm	HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₆ Na : 435.1526, found : 435.1523, Δ = 0.8ppm

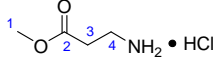
COMPOUND NO : D1	NAME : NH₂-Boc <i>tert</i> -butyl carbamate
COMPOUND ID : GN2.063.3	
MOL. FORMULA : C ₅ H ₁₁ NO ₂	MW : 117.15 g.mol ⁻¹
REFERENCE : C. Commandeur and al., <i>Eur. J. Org. Chem.</i> 2007 , 3045–3052.	
Rf : 0.25 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (8 : 2) ; KMnO ₄)	
PHYSICAL ASPECT : Colorless oil	
Reaction with Boc-Ala-OH : To a solution of menadione (151 mg ; 0.88 mmol) in a mixture of CH ₃ CN/H ₂ O (4:3) (9 mL ; 0.1 M) was added 2-(<i>tert</i> -butoxycarbonylamino)propanoic acid AA1_a (500 mg ; 2.64 mmol ; 3 eq.) and silver nitrate (45 mg ; 0.265 mmol ; 0.3 eq.). The mixture was warmed to 65°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (261 mg ; 1.15 mmol ; 1.3 eq.) in a mixture of CH ₃ CN/H ₂ O (4:3) (3.8 mL ; 0.3 M) was added dropwise over 2 hours. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 65°C for an additional hour then cooled down to room temperature and extracted with CH ₂ Cl ₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO ₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (198 mg, yellow solid) which was purified over silica gel column chromatography using C ₆ H ₁₂ /AcOEt (1 : 0) to (8 : 2) as eluant. Unreacted menadione was collected (121 mg ; 0.7 mmol ; 20% conversion rate). No addition compound was obtained. Only <i>tert</i> -butyl carbamate D1 (27 mg ; 0.23 mmol ; 9% yield) was isolated as a colorless oil.	
Reaction with Boc-Phe-OH : To a solution of menadione (151 mg ; 0.88 mmol) in a mixture of CH ₃ CN/H ₂ O (4:3) (9 mL ; 0.1 M) was added 2-(<i>tert</i> -butoxycarbonylamino)-3-phenylpropanoic acid AA1_a (700 mg ; 2.64 mmol ; 3 eq.) and silver nitrate (45 mg ; 0.26 mmol ; 0.3 eq.). The mixture was warmed to 65°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (261 mg ; 1.15 mmol ; 1.3 eq.) in a mixture of CH ₃ CN/H ₂ O (4:3) (3.8 mL ; 0.3 M) was added dropwise over 2 hours. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 65°C for an additional hour then cooled down to room temperature and extracted with CH ₂ Cl ₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO ₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (249 mg, yellow solid) which was purified over silica gel column chromatography using C ₆ H ₁₂ /AcOEt (1 : 0) to (8 : 2) as eluant. Unreacted menadione was collected (128 mg ; 0.74 mmol ; 15% conversion rate). No addition compound was obtained. Only <i>tert</i> -butyl carbamate D1 (42 mg ; 0.36 mmol ; 15% yield) was isolated as a colorless oil.	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (1 : 0) to (8 : 2)	YIELD : 9-15%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN2.059, GN2.062	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 1.46 (s, 9H, 3 , 4 , 5).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 156.4 (1) ; 79.7 (2) ; 28.2 (3 , 4 , 5).	
IR (ATR) ν _{max} : 3446, 3359, 3065, 2985, 2932, 1701, 1596, 1544, 1503, 1447, 1392, 1367, 1247, 1185, 1045, 1013, 854, 702, 661.	

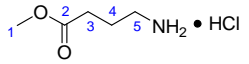
COMPOUND NO : D2	NAME : NH₂-Troc 2,2,2-trichloroethyl carbamate
COMPOUND ID : GN2.054.4	
MOL. FORMULA : C ₃ H ₄ Cl ₃ NO ₂	MW : 192.43 g.mol ⁻¹
REFERENCE : C. Commandeur and al., <i>Eur. J. Org. Chem.</i> 2007 , 3045–3052.	
Rf : 0.2 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (8 : 2) ; KMnO ₄) Mp = 59-61°C	
PHYSICAL ASPECT : Colorless oil	
<p>Reaction with M : To a solution of menadione (151 mg ; 0.9 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (9mL ; 0.1 M) was added 2-((2,2,2-trichloroethoxy)carbonylamino)propanoic acid AA4_d (714 mg ; 2.7 mmol ; 3 eq.) and silver nitrate (45 mg ; 0.265 mmol ; 0.3 eq.). The mixture was warmed to 65°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (261 mg ; 1.15 mmol ; 1.3 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (3.8 mL ; 0.3 M) was added dropwise over 2 hours. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 65°C for an additional hour then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (282 mg, yellow solid) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (95 : 5) to (9 : 1) as eluant. Unreacted menadione was collected (109 mg ; 0.6 mmol ; 28% conversion rate). The already described desired compound M4_d was obtained as a yellow solid (27 mg ; 0.07 mmol ; 8% yield) and along with 2,2,2-trichloroethyl carbamate D2 (100 mg ; 0.85 mmol ; 20% yield) as a colorless oil.</p> <p>Reaction with NQ : To a solution of 1,4-naphthoquinone (300 mg ; 1.9 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (2:1) (19 mL ; 0.1 M) was added 2-((2,2,2-trichloroethoxy)carbonylamino)propanoic acid AA4_d (1.07 g ; 5.7 mmol ; 3 eq.) and silver nitrate (97 mg ; 0.57 mmol ; 0.3 eq.). The mixture was warmed to 65°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (564 mg ; 2.47 mmol ; 1.3 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (2:1) (8.2 mL ; 0.3 M) was added dropwise over 2 h. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 65°C for one additional hour then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x100 mL). The combined organic layer was washed with water (50 mL) and brine (50 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/EtOAc (95 : 5) to (9 : 1) as eluant. Unreacted 1,4-naphthoquinone was collected (202 mg ; 1.3 mmol ; 32% conversion rate). The already described desired compound NQ4_d was obtained as a yellow solid (143 mg ; 0.38 mmol ; 20% yield) and along with 2,2,2-trichloroethyl carbamate D2 (69 mg ; 0.36 mmol ; 19% yield) as a colorless oil.</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (95 : 5) to (9 : 1)	YIELD : 8% (M4_d) , 20% (NQ4_d) and 19-20% (D2)
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN2.053	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 5.34 (s, 2H, NH) ; 4.73 (s, 2H, 2).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 155.3 (1) ; 95.3 (3) ; 74.6 (2).	
IR (ATR) ν _{max} : 3478, 3342, 3276, 3004, 2957, 1720, 1601, 1392, 1329, 1112, 1052, 902, 810, 771, 722.	

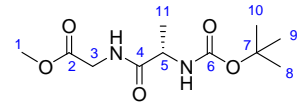
COMPOUND NO : DM	NAME : M-Dimer
COMPOUND ID : GN2.038.2	
MOL. FORMULA : C ₂₂ H ₁₆ O ₄	MW : 344.36 g.mol ⁻¹
REFERENCE : C. Commandeur and al., <i>Eur. J. Org. Chem.</i> 2007 , 3045–3052.	
Rf : 0.4 (CH ₂ Cl ₂ ; KMnO ₄)	
PHYSICAL ASPECT : Colorless solid	
<p>Reaction with Boc-Phe-OH : To a solution of menadione (151 mg ; 0.88 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (8.8 mL ; 0.1 M) was added 2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-phenylpropanoic acid AA1_e (700 mg ; 2.64 mmol ; 3 eq.) and silver nitrate (45 mg ; 0.265 mmol ; 0.3 eq.). The mixture was warmed to 65°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (261 mg ; 1.15 mmol ; 1.3 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (3.8 mL ; 0.3 M) was added dropwise over 2 hours. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 65°C for an additional hour then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product which was purified over silica gel column chromatography using CH₂Cl₂ as eluant. Unreacted menadione was collected (128 mg ; 0.74 mmol ; 15% conversion rate). No addition compound M1_e was isolated. Only DM was observed in mixture with starting menadione.</p> <p>Reaction with Ac-Phe-OH : To a solution of menadione (327 mg ; 1.9 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (19 mL ; 0.1 M) was added 2-acetamido-3-phenylpropanoic acid AA2_e (1.18 g ; 5.7 mmol ; 3 eq.) and silver nitrate (97 mg ; 0.57 mmol ; 0.3 eq.). The mixture was warmed to 65°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (564 mg ; 2.47 mmol ; 1.3 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (8.2 mL ; 0.3 M) was added dropwise over 2 hours. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 65°C for an additional hour then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x60 mL). The combined organic layer was washed with water (40 mL) and brine (40 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (8 : 2) to (1 : 1) as eluant. Unreacted menadione was collected (260 mg ; 1.51 mmol ; 20% conversion rate). The already described desired compound M2_e was obtained as a yellow solid (91 mg ; 0.27 mmol ; 14% yield). The menadione dimer DM was observed in mixture with starting menadione.</p>	
PURIFICATION : See procedure	YIELD : 14% (M2_e), not quantified (DM)
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN2.037, GN2.053	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 7.75 – 7.64 (m, 4H, 5 , 8) ; 7.57 – 7.45 (m, 4H, 6 , 7) ; 3.75 (s, 2H, 3) ; 1.53 (s, 6H, 11).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 196.4 and 193.4 (1 , 4) ; 135.2 and 134.9 (9 , 10) ; 134.6 (5) ; 134.3 (8) ; 127.3 (7) ; 126.5 (6) ; 54.5 (3) ; 52.6 (2) ; 20.1 (11).	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₂₂ H ₁₆ O ₄ Na : 367.0946, found : 367.0955, Δ = 2.7ppm	

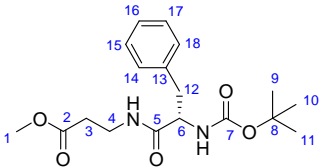


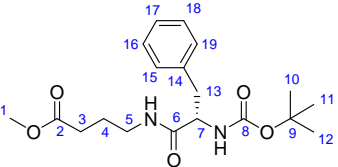
COMPOUND NO : AAMe_a	NAME : Gly-OMe.HCl methyl 2-aminoethanoate hydrochloride
COMPOUND ID : GN6.008.1	
MOL. FORMULA : C ₃ H ₈ ClNO ₂	MW : 125,55 g.mol ⁻¹
REFERENCE : S. Dutta and al., Polyhedron 2007 , 26, 3799-3809.	
Mp = 171-173 °C	
PHYSICAL ASPECT : Colorless crystalline solid	
PROCEDURE : To a stirred suspension of glycine (3.0 g ; 40 mmol) in methanol (80 mL) at -10°C was slowly added thionyl chloride (3.48 mL ; 48 mmol ; 1.2 eq.). The reaction mixture was refluxed for 3h then cooled down to room temperature. The solvent was removed by rotary evaporation under reduced pressure to afford the desired ammonium hydrochloride (5.01 g ; 0.40 mmol ; quant. yield) as a colorless crystalline solid.	
PURIFICATION : -	YIELD : quantitative
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN6.007	
¹ H NMR (300MHz, MeOD) : 4.21 (d, J = 6.3 Hz, 2H, 3) ; 3.73 (s, 3H, 1).	
¹³ C NMR (75MHz, MeOD) : 171.1 (2) ; 51.3 (1) ; 40.1 (3).	
IR (ATR) ν _{max} : 2963, 2681, 2612, 1768, 1755, 1578, 1482, 1435, 1388, 1261, 1068, 892, 865.	

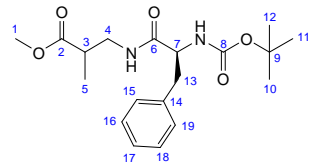
COMPOUND NO : AAMe_b	NAME : βAla-OMe.HCl methyl 3-aminopropanoate hydrochloride
COMPOUND ID : GN4.010.1	
MOL. FORMULA : C ₄ H ₁₀ ClNO ₂	MW : 139,58 g.mol ⁻¹
REFERENCE : S. Dutta and al., Polyhedron 2007 , 26, 3799-3809.	
Mp = 103-105 °C	
PHYSICAL ASPECT : Colorless crystalline solid	
PROCEDURE : To a stirred suspension of β-alanine (3.56 g ; 40 mmol) in methanol (80 mL) at -10°C was slowly added thionyl chloride (3.48 mL ; 48 mmol ; 1.2 eq.). The reaction mixture was refluxed for 3 h then cooled down to room temperature. The solvent was removed by rotary evaporation under reduced pressure to afford the desired ammonium hydrochloride (5.58 g ; 0.40 mmol ; quant. yield) as a colorless crystalline solid.	
PURIFICATION : -	YIELD : quantitative
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN4.009	
¹ H NMR (300MHz, MeOD) : 3.76 (s, 3H, 1) ; 3.25 (t, J = 6.5 Hz, 2H, 4) ; 2.82 (t, J = 6.6 Hz, 2H, 3).	
¹³ C NMR (75MHz, MeOD) : 171.2 (2) ; 51.4 (1) ; 35.1 (3) ; 30.8 (4).	
IR (ATR) ν _{max} : 3431, 3068, 1730, 1573, 1561, 1458, 1322, 1212, 992, 767.	

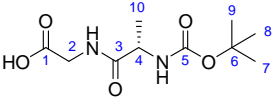
COMPOUND NO : AAMe_c	NAME : GABA-OMe.HCl methyl 4-aminobutanoate hydrochloride
COMPOUND ID : GN6.006.1	
MOL. FORMULA : C ₅ H ₁₂ ClNO ₂	MW : 153,61 g.mol ⁻¹
REFERENCE : S. Dutta and al., Polyhedron 2007 , 26, 3799-3809.	
Mp = 120-122 °C	
PHYSICAL ASPECT : Colorless crystalline solid	
PROCEDURE : To a stirred suspension of γ -aminobutyric acid (4.12g ; 40mmol) in methanol (80mL) at -10°C was slowly added thionyl chloride (3.48mL ; 48mmol ; 1.2eq.). The reaction mixture was refluxed for 3h then cooled down to room temperature. The solvent was removed by rotary evaporation under reduced pressure to afford the desired ammonium hydrochloride XX (5.96g ; 39mmol ; 97% yield) as a colorless crystalline solid.	
PURIFICATION : -	YIELD : 97%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN6.006	
¹ H NMR (300MHz, MeOD) : 3.72 (s, 3H, 1) ; 3.05 (t, J = 7.2 Hz, 2H, 5) ; 2.61 – 2.44 (m, 2H, 3) ; 2.10 – 1.91 (m, 2H, 4).	
¹³ C NMR (75MHz, MeOD) : 173.3 (2) ; 51.1 (5) ; 38.9 (3) ; 30.2 (4) ; 22.4 (1).	
IR (ATR) ν_{max} : 3075, 2963, 2617, 1735, 1573, 1561, 1477, 1434, 1382, 1265, 1212, 992, 770.	

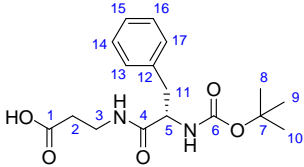
COMPOUND NO : PEP_{a,d}	NAME : Boc-(L)Ala-Gly-OMe (S)-methyl 2-(2-(tert-butoxycarbonylamino)propanamido)acetate
COMPOUND ID : ml-03-384	
MOL. FORMULA : C ₁₁ H ₂₀ N ₂ O ₅	MW : 260,29 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
PHYSICAL ASPECT : Colorless crystalline solid	
PROCEDURE : To a solution of (S)-2-(tert-butoxycarbonylamino)propanoic acid (341 mg ; 1.8 mmol), methyl 2-aminoacetate hydrochloride AAMe_a (226 mg ; 1.8 mmol ; 1 eq.) and HOBT.0,8H ₂ O (404 mg ; 2.7 mmol ; 1.5 eq.) in DCM (18 mL) was added TEA (752 μ L ; 5.4 mmol ; 3 eq.). The reaction mixture was cooled to 0°C before EDC.HCl (307 mg ; 2 mmol ; 1.1 eq.) was added in one part. The temperature was allowed to reach r.t. overnight. The reaction mixture was then washed twice with 0.1 M NaOH solution, then water, twice with 0.1 M HCl solution, water and finally brine. The organic layer was dried over MgSO ₄ and evaporated under reduced pressure to afford the desired compound (398 mg ; 1.53 mmol ; 85% yield) as a colorless crystalline solid.	
PURIFICATION : -	YIELD : 85%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : ml-03-384	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 6.82 (bs, 1H, NH) ; 5.12 (bd, J = 7.4 Hz, 1H, NH) ; 4.28 – 4.16 (m, 1H, 5) ; 4.11 – 3.98 (m, 2H, 3) ; 3.76 (s, 3H, 1) ; 1.45 (s, 9H, 8, 9, 10) ; 1.39 (d, J = 7.1 Hz, 3H, 11).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 173.8 (2) ; 172.8 (4) ; 156.1 (6) ; 79.0 (7) ; 50.6 (1) ; 48.2 (5) ; 41.3 (3) ; 27.4 (8, 9, 10) ; 18.2 (11).	

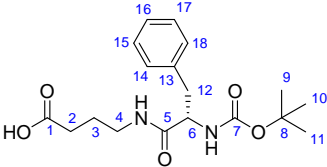
COMPOUND NO : PEP _{b,e}	NAME : Boc-(L)Phe-βAla-OMe (S)-methyl 3-(2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-phenylpropanamido)propanoate
COMPOUND ID : GN4.056.1	
MOL. FORMULA : C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O ₅	MW : 350,41 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Mp = 84-85°C	
PHYSICAL ASPECT : Colorless crystalline solid	
<p>PROCEDURE : To a solution of (S)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-phenylpropanoic acid (956 mg ; 3.6 mmol), methyl 3-aminopropanoate hydrochloride AAMe_b (502 mg ; 3.6 mmol ; 1 eq.) and HOBT.0,8H₂O (808 mg ; 5.4 mmol ; 1.5 eq.) in DCM (36 mL) was added TEA (1.5 mL ; 10.8 mmol ; 3 eq.). The reaction mixture was cooled to 0°C before EDC.HCl (614 mg ; 3.96 mmol ; 1.1 eq.) was added in one part. The temperature was allowed to reach r.t. overnight. The reaction mixture was then washed twice with 0.1 M NaOH solution, then water, twice with 0.1 M HCl solution, water and finally brine. The organic layer was dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure to afford the desired compound (945 mg ; 2.7 mmol ; 75% yield) as a colorless crystalline solid.</p>	
PURIFICATION : -	YIELD : 75%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN4.055	
¹ H NMR (300MHz, MeOD) : 7.38 – 7.12 (m, 5H, 14, 15, 16, 17, 18) ; 4.31 – 4.15 (m, 1H, 6) ; 3.67 (s, 3H, 1) ; 3.52 – 3.35 (m, 2H, 4) ; 3.06 (dd, J = 13.7 and 6.2 Hz, 1H, 12) ; 2.82 (dd, J = 13.7 and 8.7 Hz, 1H, 12) ; 2.53 – 2.41 (m, 2H, 3) ; 1.38 (s, 9H, 9, 10, 11).	
¹³ C NMR (75MHz, MeOD) : 172.9 (2) ; 172.3 (5) ; 156.1 (7) ; 137.2 (13) ; 128.9 (14, 18) ; 128.2 (15, 17) ; 126.3 (16) ; 79.2 (8) ; 56.1 (6) ; 50.8 (1) ; 37.9 (4) ; 34.7 (3) ; 33.1 (12) ; 27.2 (9, 10, 11).	
IR (ATR) ν _{max} : 3346, 3321, 2983, 2484, 1737, 1682, 1652, 1558, 1524, 1465, 1439, 1418, 1390, 1209, 1167, 1025, 752, 701.	

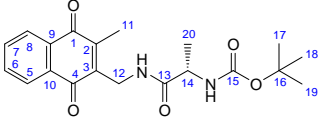
COMPOUND NO : PEP _{c,e}	NAME : Boc-(L)Phe-GABA-OMe (S)-methyl 4-(2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-phenylpropanamido)butanoate
COMPOUND ID : GN4.014.1	
MOL. FORMULA : C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₅	MW : 364,44 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Mp = 90-91°C	
PHYSICAL ASPECT : Colorless crystalline solid	
<p>PROCEDURE : To a solution of (S)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-phenylpropanoic acid (478 mg ; 1.8 mmol), methyl 4-aminobutanoate hydrochloride AAMe_c (276 mg ; 1.8 mmol ; 1 eq.) and HOBT.0,8H₂O (404 mg ; 2.7 mmol ; 1.5 eq.) in DCM (18 mL) was added TEA (752 μL ; 5.4 mmol ; 3 eq.). The reaction mixture was cooled to 0°C before EDC.HCl (307 mg ; 2 mmol ; 1.1 eq.) was added in one part. The temperature was allowed to reach r.t. overnight. The reaction mixture was then washed twice with 0.1 M NaOH solution, then water, twice with 0.1 M HCl solution, water and finally brine. The organic layer was dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure to afford the desired compound (540 mg ; 1.5 mmol ; 82% yield) as a colorless crystalline solid.</p>	
PURIFICATION : -	YIELD : 82%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN4.013	
¹ H NMR (300MHz, MeOD) : 7.36 – 7.12 (m, 5H, 15, 16, 17, 18, 19) ; 4.23 (t, J = 7.4 Hz, 1H, 7) ; 3.67 (s, 3H, 1) ; 3.28 – 3.08 (m, 2H, 5) ; 3.04 (dd, J = 13.5 and 6.7 Hz, 1H, 13) ; 2.85 (dd, J = 13.5 and 8.3 Hz, 1H, 13) ; 2.24 (t, J = 7.5 Hz, 2H, 3) ; 1.71 (p, J = 7.0 Hz, 2H, 4) ; 1.39 (s, 9H, 10, 11, 12).	
¹³ C NMR (75MHz, MeOD) : 173.9 (2) ; 172.9 (6) ; 156.1 (8) ; 137.1 (14) ; 129.0 (15, 19) ; 128.0 (16, 18) ; 126.3 (17) ; 79.2 (9) ; 56.2 (7) ; 50.6 (1) ; 38.1 (5) ; 38.0 (13) ; 30.5 (3) ; 27.2 (10, 11, 12) ; 24.1 (4).	
IR (ATR) ν _{max} : 3344, 2987, 2483, 1736, 1680, 1650, 1544, 1494, 1466, 1449, 1416, 1367, 1291, 1251, 1170, 1019, 753, 700.	

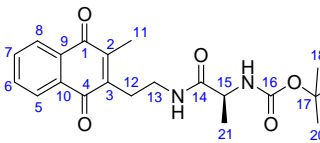
COMPOUND NO : PEP_{f,e}	NAME : Boc-(L)Phe-Me-β-Ala-OMe methyl 3-((S)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-phenylpropanamido)-2-methylpropanoate
COMPOUND ID : ml-03-309	
MOL. FORMULA : C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₅	MW : 364,44 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Mp = 105-107°C	
PHYSICAL ASPECT : Colorless crystalline solid	
PROCEDURE : To a solution of (S)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-phenylpropanoic acid (478 mg ; 1.8 mmol), methyl 3-amino-2-methylpropanoate hydrochloride AAMe_f (276 mg ; 1.8 mmol ; 1 eq.) and HOBt.0,8H ₂ O (404 mg ; 2.7 mmol ; 1.5 eq.) in DCM (18 mL) was added TEA (752 μL ; 5.4 mmol ; 3 eq.). The reaction mixture was cooled to 0°C before EDC.HCl (307 mg ; 2 mmol ; 1.1 eq.) was added in one part. The temperature was allowed to reach r.t. overnight. The reaction mixture was then washed twice with 0.1 M NaOH solution, then water, twice with 0.1 M HCl solution, water and finally brine. The organic layer was dried over MgSO ₄ and evaporated under reduced pressure to afford the desired compound (492 mg ; 1.35 mmol ; 75% yield) as a colorless crystalline solid.	
PURIFICATION : -	YIELD : 75%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : ml-03-309	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 7.45 – 6.99 (m, 5H, 15, 16, 17, 18, 19) ; 6.27 (s, 1H, NH) ; 4.29 (s, 1H, NH) ; 3.66 and 3.64 (2s, 3H, 1) ; 3.50 – 3.35 (m, 1H, 13) ; 3.35 – 3.16 (m, 1H, 13) ; 3.13 – 2.96 (m, 2H, 4) ; 2.71 – 2.43 (2m, 1H, 3) ; 1.42 (2s, 9H, 10, 11, 12) ; 1.12 and 1.09 (2d, J = 7.3 Hz, 3H, 5).	

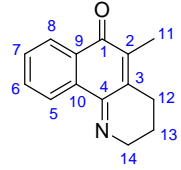
COMPOUND NO : PEPOH_{a,d}	NAME : Boc-(L)Ala-Gly-OH (S)-2-(2-(tert-butoxycarbonylamino)propanamido)acetic acid
COMPOUND ID : ml-03-385	
MOL. FORMULA : C ₁₀ H ₁₈ N ₂ O ₅	MW : 246,26 g.mol ⁻¹
REFERENCE : Jishu Naskar, Michael G. B. Drew, Ishani Deb, Sumantra Das and Arindam Banerjee, <i>Org. Lett.</i> , 2008 , <i>10</i> (13), pp 2625–2628.	
PHYSICAL ASPECT : Colorless crystalline solid	
PROCEDURE : To a solution of (S)-methyl 2-(2-(tert-butoxycarbonylamino)propanamido)acetate PEP_{a,d} (338 mg ; 1.3 mmol) in MeOH (2.8 mL) was added 2 M NaOH solution (2.1 mL ; 4.2 mmol ; 3.2 eq.). The reaction mixture was stirred for 20 h at room temperature. The solvent was then removed under reduced pressure and the residue was taken with water (4 mL) and washed with diethyl ether (2x4 mL). The pH of the aqueous layer was adjusted to 2 using 1 M HCl solution and the extracted with ethyl acetate (3x4 mL). The organic layer was dried over MgSO ₄ and evaporated under reduced pressure to afford the desired compound (256 mg ; 1 mmol ; 80% yield) as a colorless crystalline solid.	
PURIFICATION : -	YIELD : 80%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : ml-03-385	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 7.98 (bs, 1H, OH) ; 6.80 (bs, 1H, NH) ; 5.15 (bd, J = 7.4 Hz, 1H, NH) ; 4.26 – 4.14 (m, 1H, 4) ; 4.15 – 3.97 (m, 2H, 2) ; 1.43 (s, 9H, 7, 8, 9) ; 1.38 (d, J = 7 Hz, 3H, 10).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 173.5 (1) ; 172.7 (3) ; 156.1 (5) ; 79.2 (6) ; 48.3 (4) ; 41.2 (2) ; 27.3 (7, 8, 9) ; 18.1 (10).	

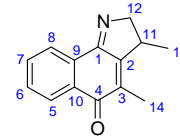
COMPOUND NO : PEPOH_{b,e}	NAME : Boc-(L)Phe-βAla-OH (S)-3-(2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-phenylpropanamido)propanoic acid
COMPOUND ID : GN4.016.1	MW : 336,38 g.mol ⁻¹
MOL. FORMULA : C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₅	REFERENCE : Jishu Naskar, Michael G. B. Drew, Ishani Deb, Sumantra Das and Arindam Banerjee, <i>Org. Lett.</i> , 2008 , <i>10</i> (13), pp 2625–2628.
Mp = 115-117°C	
PHYSICAL ASPECT : Colorless crystalline solid	
<p>PROCEDURE : To a solution of (S)-methyl 3-(2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-phenylpropanamido)propanoate PEP_{b,e} (416 mg ; 1.2 mmol) in MeOH (2.8 mL) was added 2 M NaOH solution (1.9 mL ; 3.8 mmol ; 3.2 eq.). The reaction mixture was stirred for 20 h at room temperature. The solvent was then removed under reduced pressure and the residue was taken with water (4 mL) and washed with diethyl ether (2x4 mL). The pH of the aqueous layer was adjusted to 2 using 1 M HCl solution and the extracted with ethyl acetate (3x4 mL). The organic layer was dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure to afford the desired compound (345 mg ; 1 mmol ; 86% yield) as a colorless crystalline solid.</p>	
PURIFICATION : -	YIELD : 86%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN4.015	
¹ H NMR (300MHz, MeOD) : 7.96 (bs, 1H, OH) ; 7.36 – 7.14 (m, 5H, 13, 14, 15, 16, 17) ; 6.69 (d, J = 7.9 Hz, 1H, NH) ; 4.24 (bs, 1H, NH), 3.51 – 3.35 (m, 2H, 3) ; 3.07 (dd, J = 13.6 and 6.0 Hz, 1H, 11) ; 2.83 (dd, J = 13.6 and 8.8 Hz, 1H, 11) ; 2.49 – 2.38 (m, 2H, 2) ; 1.38 (s, 9H, 8, 9, 10).	
¹³ C NMR (75MHz, MeOD) : 173.8 (1) ; 172.9 (4) ; 156.1 (6) ; 137.2 (12) ; 128.9 (13, 17) ; 128.0 (14, 16) ; 126.3 (15) ; 79.2 (7) ; 56.1 (5) ; 38.0 (3) ; 34.8 (2) ; 33.1 (11) ; 27.2 (8, 9, 10).	
IR (ATR) ν_{\max} : 3308, 2978, 2932, 1714, 1643, 1538, 1433, 1392, 1367, 1249, 1171, 1085, 1046, 1024, 855, 743, 700.	

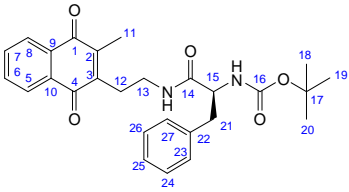
COMPOUND NO : PEPOH_{c,e}	NAME : Boc-(L)Phe-GABA-OH (S)-4-(2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-phenylpropanamido)butanoic acid
COMPOUND ID : GN4.080.1	MW : 350,41 g.mol ⁻¹
MOL. FORMULA : C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O ₅	REFERENCE : Jishu Naskar, Michael G. B. Drew, Ishani Deb, Sumantra Das and Arindam Banerjee, <i>Org. Lett.</i> , 2008 , <i>10</i> (13), pp 2625–2628.
Mp = 124-126°C	
PHYSICAL ASPECT : Colorless crystalline solid	
<p>PROCEDURE : To a solution of (S)-methyl 4-(2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-phenylpropanamido)butanoate PEP_{c,e} (942 mg ; 2.6 mmol) in MeOH (5.9 mL) was added 2 M NaOH solution (4.3 mL ; 8.6 mmol ; 3.2 eq.). The reaction mixture was stirred for 20 h at room temperature. The solvent was then removed under reduced pressure and the residue was taken with water (10 mL) and washed with diethyl ether (2x10 mL). The pH of the aqueous layer was adjusted to 2 using 1 M HCl solution and the extracted with ethyl acetate (3x10 mL). The organic layer was dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure to afford the desired compound (792 mg ; 2.3 mmol ; 88% yield) as a colorless crystalline solid.</p>	
PURIFICATION : -	YIELD : 88%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN4.079	
¹ H NMR (300MHz, MeOD) : 7.96 (bs, 1H, OH) ; 7.36 – 7.14 (m, 5H, 14, 15, 16, 17, 18) ; 6.65 (bd, J = 7.7 Hz, 1H, NH) ; 4.24 (bt, J = 7.1 Hz, 1H, NH) ; 3.28 – 3.12 (m, 2H, 4) ; 3.05 (dd, J = 13.6 and 6.6 Hz, 1H, 12) ; 2.85 (dd, J = 13.6 and 8.3 Hz, 1H, 12) ; 2.22 (t, J = 7.4 Hz, 2H, 2) ; 1.77 – 1.63 (m, 2H, 3) ; 1.39 (s, 9H, 9, 10, 11).	
¹³ C NMR (75MHz, MeOD) : 173.7 (1) ; 172.6 (5) ; 156.1 (7) ; 137.1 (13) ; 128.9 (14, 18) ; 128.1 (15, 17) ; 126.3 (16) ; 79.2 (8) ; 56.3 (6) ; 38.2 (4) ; 38.1 (12) ; 30.5 (2) ; 27.4 (9, 10, 11) ; 24.3 (3).	
IR (ATR) ν_{\max} : 3351, 2979, 2486, 1700, 1678, 1646, 1517, 1469, 1453, 1412, 1368, 1288, 1249, 1216, 1166, 1017, 752, 699.	

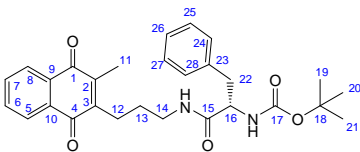
COMPOUND NO : M1_{a,d}	NAME : M-Gly-(L)Ala-NHBoc (S)-tert-butyl 1-((3-methyl-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)methylamino)-1-oxopropan-2-ylcarbamate
COMPOUND ID : CCo.37	
MOL. FORMULA : C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₅	MW : 372,41 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0,3 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (6:4); ninhydrin) Mp = 140-143 °C	
PHYSICAL ASPECT : Orange solid	
<p>Linear method : To a solution of M-Gly-Boc M1_a (301 mg ; 1 mmol) in DCM (5 mL) at 0°C was added TFA (5 mL) dropwise. The reaction mixture was stirred for 5 min before it was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in toluene (2 mL) and then concentrated again. This co-evaporation was repeated 3 times in order to remove the excess of TFA. The crude compound was used without further purification.</p> <p>To a solution of Boc-(L)Ala-OH (227 mg ; 1.2 mmol ; 1.2 eq.), HBtU (569 mg ; 1.5 mmol ; 1.5 eq.), HOBt (162 mg ; 1.2 mmol ; 1.2 eq.) in DCM (10 mL) was added DIEA (871 µL ; 5 mmol ; 5 eq.). The reaction mixture quickly became clear and was stirred for 45min under nitrogen atmosphere before M-Gly-NH₃⁺ trifluoroacetate (315 mg ; 1 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h, then concentrated under reduced pressure, dissolved in ethyl acetate (20 mL), washed with water (20 mL), dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The organic layer was then concentrated under reduced pressure. The crude product (453 mg ; brown solid) was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (6 : 4) to (4 : 6) as eluant to give the desired compound (149 mg ; 0.4 mmol ; 40% yield) as an orange solid.</p> <p>Convergent method : To a solution of menadione (40 mg ; 0.23 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (14.5 mL ; 0.016 M) was added (S)-2-(2-(tert-butoxycarbonylamino)propanamido)acetic acid PEPOH_{a,d} (258 mg ; 0.74 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (21.5 mg ; 0.13 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (86 mg ; 0.37 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (6.2 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (279 mg, brown solid) which was purified over silica gel column chromatography using (C₆H₁₂/AcOEt (8 : 2) to (6 : 4)) as eluant. The pure compound was obtained as an orange solid (16 mg ; 0.043 mmol ; 18% yield).</p>	
PURIFICATION : See procedure.	YIELD : 18-40%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : CCo.139, ml-03-319.	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.09 (m, 2H, 5, 8) ; 7.73 (m, 2H, 6, 7) ; 6.80 (bs, 1H, NH) ; 4.94 (bs, 1H, NH) ; 4.45 (d, J = 6.3 Hz, 2H, 12) ; 4.13 (m, 1H, 14) ; 2.39 (s, 3H, 11) ; 1.39 (s, 9H, 17, 18, 19) ; 1.34 (d, J = 7.1 Hz, 3H, 20).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.3 and 185.2 (1, 4) ; 172.5 (13) ; 155.3 (15) ; 145.6 (2) ; 141.2 (3) ; 133.8 (6) ; 133.6 (7) ; 126.5 (8) ; 126.2 (5) ; 132.1 and 131.7 (9, 10) ; 80.2 (16) ; 50.1 (14) ; 36.2 (12) ; 28.2 (17, 18, 19) ; 18.2 (20) ; 12.7 (11).	
IR (ATR) ν _{max} : 3361, 3294, 3046, 2971, 2930, 1633, 1538, 1294, 1180, 1073, 1021, 725.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₅ Na : 395.1577, found : 395.1567, Δ = 2.6ppm	

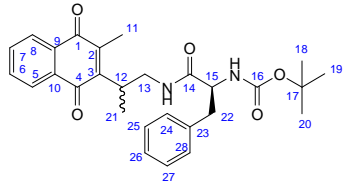
COMPOUND NO : M1_{b,d}	NAME : M-βAla-(L)Ala-NHBoc (S)-tert-butyl 1-(2-(3-methyl-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)ethylamino)-1-oxopropan-2-ylcarbamate
COMPOUND ID : CCo.45	
MOL. FORMULA : C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₅	MW : 386,44 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0,4 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (1:1); ninhydrin) Mp = 164-166 °C	
PHYSICAL ASPECT : Yellow solid	
<p>PROCEDURE : To a solution of M-βAla-Boc M1_b (315 mg ; 1 mmol) in DCM (5 mL) at 0°C was added TFA (5 mL) dropwise. The reaction mixture was stirred for 5 min before it was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in toluene (2 mL) and then concentrated again. This co-evaporation was repeated 3 times in order to remove the excess of TFA. The crude compound was used without further purification.</p> <p>To a solution of Boc-(L)Ala-OH (227 mg ; 1.2 mmol ; 1.2 eq.), HBtU (569 mg ; 1.5 mmol ; 1.5 eq.), HOBt (162 mg ; 1.2 mmol ; 1.2 eq.) in DCM (10 mL) was added DIEA (871 µL ; 5 mmol ; 5 eq.). The reaction mixture quickly became clear and was stirred for 45min under nitrogen atmosphere before M-βAla-NH₃⁺ trifluoroacetate (329 mg ; 1 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h, then concentrated under reduced pressure, dissolved in ethyl acetate (20 mL), washed with water (20 mL), dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The organic layer was then concentrated under reduced pressure. The crude product (470 mg ; brown solid) was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (6 : 4) to (4 : 6) as eluant to give the desired compound (205 mg ; 0.53 mmol ; 53% yield) as a yellow solid.</p>	
PURIFICATION : CH / EA (6 : 4) to (4 : 6)	YIELD : 53%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : CCo.217	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.11 (m, 2H, 5, 8) ; 7.75 (m, 2H, 6, 7) ; 6.83 (bs, 1H, NH) ; 4.93 (bs, 1H, NH) ; 4.13 (m, 1H, 15) ; 3.79 (q, J = 6.5 Hz, 2H, 13) ; 2.75 (t, J = 6.8 Hz, 2H, 12) ; 2.40 (s, 3H, 11) ; 1.39 (s, 9H, 18, 19, 20) ; 1.33 (d, J = 7.1 Hz, 3H, 21).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.3 and 185.2 (1, 4) ; 172.4 (14) ; 155.4 (16) ; 145.5 (2) ; 141.1 (3) ; 133.8 (6) ; 133.6 (7) ; 126.4 (8) ; 126.2 (5) ; 132.1 and 131.8 (9, 10) ; 80.4 (17) ; 50.3 (15) ; 39.4 (13) ; 28.3 (18, 19, 20) ; 27.8 (12) ; 18.2 (21) ; 12.6 (11).	

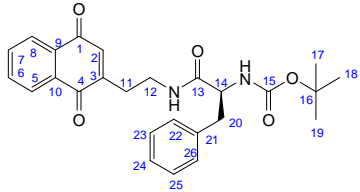
COMPOUND NO : 175	NAME : 5-methyl-3,4-dihydrobenzo[h]quinolin-6(2H)-one
COMPOUND ID : CCo.62	
MOL. FORMULA : C ₁₄ H ₁₃ NO	MW : 211,26 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.5 (CH ₂ Cl ₂ ; ninhydrin)	
PHYSICAL ASPECT : Brown solid	
<p>PROCEDURE : To a solution of M-GABA-Boc M1_c (329 mg ; 1 mmol) in DCM (5 mL) at 0°C was added TFA (5 mL) dropwise. The reaction mixture was stirred for 5 min before it was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in toluene (2 mL) and then concentrated again. This co-evaporation was repeated 3 times in order to remove the excess of TFA. The crude compound was used without further purification.</p> <p>To a solution of Boc-(L)Ala-OH (227 mg ; 1.2 mmol ; 1.2 eq.), HBtU (569 mg ; 1.5 mmol ; 1.5 eq.), HOBT (162 mg ; 1.2 mmol ; 1.2 eq.) in DCM (10 mL) was added DIEA (871 μL ; 5 mmol ; 5 eq.). The reaction mixture quickly became clear and was stirred for 45min under nitrogen atmosphere before M-βAla-NH₃⁺ trifluoroacetate (343 mg ; 1 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h, then concentrated under reduced pressure, dissolved in ethyl acetate (20 mL), washed with water (20 mL), dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The organic layer was then concentrated under reduced pressure. The crude product (489 mg ; brown solid) was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (6 : 4) to (4 : 6) as eluant. No desired coupling compound was obtained. Only intramolecular cyclized derivative 175 could be partially isolated as a brown solid.</p>	
PURIFICATION : CH / EA (6 : 4) to (4 : 6)	YIELD : not quantified
CORRESPONDING EXPERIMENTS : CCo.217	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.25 (d, J = 7.6 Hz , 1H, 5) ; 8.211 (dd, J = 7.6 and 1.2 Hz, 1H, 8) ; 7.68 – 7.55 (m, 2H, 6, 7) ; 4.08 (t, J = 5.6 Hz , 2H, 14) ; 2.70 (t, J = 6.4 Hz , 2H, 12) ; 2.07 (s, 3H, 11) ; 1.88 (quint., J = 6.4 Hz, 2H, 13).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.0 (1) ; 155.8 (4) ; 135.6 (2) ; 135.3 (6) ; 132.4 (7) ; 130.9 and 130.8 (9, 10) ; 130.1 (8) ; 125.8 (5) ; 124.0 (2) ; 50.9 (14) ; 25.9 (12) ; 21.7 (13) ; 11.2 (11).	
IR (ATR) ν _{max} : 3391, 2975, 2932, 1693, 1656, 1514, 1293, 1250, 1166, 715.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₄ H ₁₁ Cl ₃ NONa : 209.0841, found: 209.0841, Δ = 0.1 ppm (oxidation during analysis).	

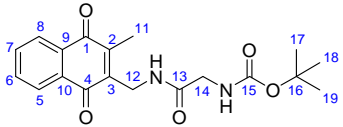
COMPOUND NO : 176	NAME : 3-methyl-2,3-dihydrobenzo[g]indol-5-one
COMPOUND ID : GN4.022.1	
MOL. FORMULA : C ₁₄ H ₁₃ NO	MW : 211,26 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.5 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (6 : 4) ; KMnO ₄) Mp = 83 – 85°C	
PHYSICAL ASPECT : Brown solid	
<p>PROCEDURE : To a solution of M-MeβAla-Boc M1_r (16 mg ; 0.05 mmol) in DCM (1 mL) at 0°C was added TFA (1 mL) dropwise. The reaction mixture was stirred for 5 min before it was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in toluene (2 mL) and then concentrated again. This co-evaporation was repeated 3 times in order to remove the excess of TFA. The crude compound was used without further purification.</p> <p>To a solution of Boc-(L)-Phe-OH (16 mg ; 0.06 mmol ; 1.2 eq.), HBtU (28 mg ; 0.08 mmol ; 1.5 eq.), HOBT (8 mg ; 0.06 mmol ; 1.2 eq.) in DCM (500 μL) was added DIEA (43 μL ; 0.25 mmol ; 5eq.). The reaction mixture quickly became clear and was stirred for 45 min under nitrogen atmosphere before M-MeβAla-NH₃⁺ trifluoroacetate (18 mg ; 0.05mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h, then concentrated under reduced pressure, dissolved in ethyl acetate (20 mL), washed with water (20 mL), dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The organic layer was then concentrated under reduced pressure. The crude product (30 mg ; brown solid) was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (8 : 2) to (6 : 4) as eluant to unexpectedly give the cyclized adduct 176 (8.7 mg ; 0.041 mmol ; 82% yield) as a brown solid.</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (8 : 2) to (6 : 4)	YIELD : 82%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN4.021	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.32 – 8.25 (m, 1H, 5) ; 8.22 – 8.16 (m, 1H, 8) ; 7.75 – 7.60 (m, 2H, 6, 7) ; 4.55 (dd, J = 19.0 and 6.0 Hz, 1H, 12) ; 4.03 (d, J = 19.0 Hz, 1H, 12) ; 3.37 – 3.22 (m, 1H, 11) ; 2.17 (s, 3H, 14) ; 1.31 (d, J = 7.3 Hz, 3H, 13).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.3 (4) ; 163.4 (1) ; 154.9 (2) ; 133.4 (6) ; 132.3 and 131.9 (9, 10) ; 130.8 (7) ; 130.2 (3) ; 126.8 (8) ; 124.7 (5) ; 69.5 (12) ; 36.0 (11) ; 19.2 (13) ; 11.1 (14).	
IR (ATR) ν _{max} : 3375, 3320, 2963, 2925, 1702, 1644, 1600, 1439, 1378, 1332, 1299, 1261, 1161, 977, 780, 696.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₄ H ₁₃ NONa: 212.1069, found: 212.1076, Δ = 2.9 ppm	

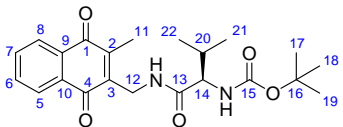
COMPOUND NO : M1_{b,e}	NAME : M-βAla-(L)Phe-NHBoc (S)-tert-butyl 1-(2-(3-methyl-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)ethylamino)-1-oxo-3-phenylpropan-2-ylcarbamate
COMPOUND ID : GN5.020.3	
MOL. FORMULA : C ₂₇ H ₃₀ N ₂ O ₅	MW : 462,54 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0,35 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (1:1); ninhydrin) Mp = 156-159 °C	
PHYSICAL ASPECT : Yellow solid	
<p>PROCEDURE : To a solution of menadione (34 mg ; 0.22 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4 : 3) (13.8 mL ; 0.016 M) was added (S)-3-(2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-phenylpropanamido)propanoic acid PEPOH_{b,e} (234 mg ; 0.7 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (21 mg ; 0.012 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (82 mg ; 0.36 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4 : 3) (6 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (239 mg, brown solid) which was purified over silica gel column chromatography using (C₆H₁₂/AcOEt (7 : 3) to (1 : 1)) as eluant. Unreacted menadione was collected (6 mg; 0.035 mmol ; 82% conversion rate). The pure compound was obtained as a yellow solid (37 mg ; 0.08 mmol ; 35% yield).</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (7 : 3) to (1 : 1)	YIELD : 35%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN5.019	
¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) : 8.01 (dd, J = 5.8 and 3.2 Hz, 2H, 5, 8) ; 7.84 (dd, J = 5.4 and 3.6 Hz, 2H, 6, 7) ; 7.21 (m, 5H, 23, 24, 25, 26, 27) ; 6,85 (d, J = 17.1 Hz, 1H, NH) ; 4.04 (m, 1H, 15) ; 3.26 (m, 2H, 13) ; 2.85 (dd, J = 13.7 and 4.1 Hz, 1H, 21) ; 2.73 (t, J = 6.5 Hz, 2H, 12) ; 2.65 (dd, J = 13.7 and 4.1 Hz, 1H, 21) ; 2.13 (s, 3H, 11) ; 1.27 (s, 9H, 18, 19, 20).	
¹³ C NMR (75MHz, DMSO-d ₆) : 185.4 and 184.8 (1, 4) ; 172.7 (14) ; 155.9 (16) ; 145.1 (2) ; 144.3 (3) ; 138.9 (22) ; 134.6 and 134.5 (9, 10) ; 132.6 (6) ; 132.5 (7) ; 129.9 (23, 27) ; 128.7 (24, 26) ; 127.0 (8) ; 126.7 (5) ; 126.6 (25) ; 78.7 (17) ; 56.6 (15) ; 38.3 (13) ; 37.0 (21) ; 29.0 (18, 19, 20) ; 28.3 (12) ; 13.6 (11).	
IR (ATR) ν _{max} : 3325, 2981, 2475, 1686, 1647, 1294, 1168, 1047, 1027, 714.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₂₇ H ₃₀ N ₂ O ₅ Na: 485.2046, found: 485.2056, Δ = 1.9 ppm	

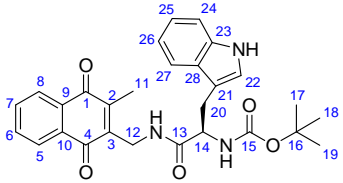
COMPOUND NO : M1_{c,e}	NAME : M-GABA-(L)Phe-NHBoc (S)-tert-butyl 1-(3-(3-methyl-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)propylamino)-1-oxo-3-phenylpropan-2-ylcarbamate
COMPOUND ID : GN4.026.3	
MOL. FORMULA : C ₂₈ H ₃₂ N ₂ O ₅	MW : 476,56 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0,4 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (1:1); ninhydrin) Mp = 152-154 °C	
PHYSICAL ASPECT : Yellow solid	
<p>PROCEDURE : To a solution of menadione (42 mg ; 0.25 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4 : 3) (15.6 mL ; 0.016 M) was added (S)-4-(2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-phenylpropanamido)butanoic acid PEPOH_{c,e} (276 mg ; 0.79 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (23 mg ; 0.014 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (93 mg ; 0.4 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4 : 3) (6.7 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (294 mg, brown solid) which was purified over silica gel column chromatography using (C₆H₁₂/AcOEt (7 : 3) to (1 : 1)) as eluant. Unreacted menadione was collected (7 mg ; 0.041 mmol ; 83% conversion rate). The pure compound was obtained as a yellow solid (61 mg ; 0.13 mmol ; 51% yield).</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (7 : 3) to (1 : 1)	YIELD : 51%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN4.025	
¹ H NMR (300MHz, DMSO) : 7.99 (m, 2H, 5, 8) ; 7.83 (m, 2H, 6, 7) ; 7.25 (s, 4H, 24, 25, 27, 28) ; 7.18 (m, 1H, 26) ; 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H, NH) ; 4.12 (td, J = 9.6 and 4.7 Hz, 1H, 16) ; 3.13 (m, 2H, 14) ; 2.94 (dd, J = 13.7 and 4.7 Hz, 1H, 22) ; 2.74 (dd, J = 13.5 and 10.1 Hz, 1H, 22) ; 2.56 (m, 2H, 12) ; 2.11 (s, 1H, 11) ; 1.54 (m, 2H, 13) ; 1.30 (s, 9H, 19, 20, 21).	
¹³ C NMR (75MHz, DMSO) : 185.0 and 184.4 (1, 4) ; 172.0 (15) ; 155.7 (17) ; 146.5 (2) ; 143.6 (3) ; 138.7 (23) ; 134.3 (24, 28) ; 132.1 and 132.09 (9, 10) ; 129.6 (6) ; 128.4 (25, 27) ; 126.7 (7) ; 126.6 (8) ; 126.3 (5) ; 126.2 (26) ; 78.4 (18) ; 56.3 (16) ; 39.0 (14) ; 38.2 (22) ; 28.6 (19, 20, 21) ; 28.5 (13) ; 24.5 (12) ; 12.9 (11).	
IR (ATR) ν _{max} : 3338, 2970, 2930, 1681, 1657, 1523, 1298, 1169, 1026, 716.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₂₈ H ₃₂ N ₂ O ₅ Na: 499.2203, found: 499.2206, Δ = 0.5 ppm	

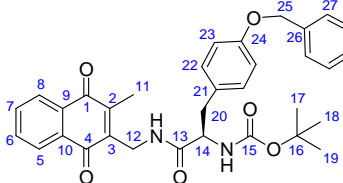
COMPOUND NO : M1_{f,e}	NAME : M-MeβAla-(L)Phe-NHBoc (S)-tert-butyl 1-(2-(3-methyl-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)propylamino)-1-oxo-3-phenylpropan-2-ylcarbamate
COMPOUND ID : ml-03-312	
MOL. FORMULA : C ₂₈ H ₃₂ N ₂ O ₅	MW : 476,56 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0,4 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (1:1); ninhydrin) Mp = 86-88 °C	
PHYSICAL ASPECT : Orange solid	
<p>PROCEDURE : To a solution of menadione (35 mg ; 0.2 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4 : 3) (12.5 mL ; 0.016 M) was added (S)-3-(2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-phenylpropanamido)-2-methylpropanoic acid PEPOH_{f,e} (231 mg ; 0.66 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (19 mg ; 0.11 mmol; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (76 mg ; 0.33 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4 : 3) (5.6 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (285 mg, brown solid) which was purified over silica gel column chromatography using (C₆H₁₂/AcOEt (6 : 4) to (4 : 6)) as eluant. The pure compound was obtained as an orange solid (58 mg ; 0.12 mmol ; 59% yield) and as an inseparable racemic mixture of enantiomers.</p>	
PURIFICATION : CH / EA (6 : 4) to (4 : 6)	YIELD : 59%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : ml-03-312	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.05 (m, 1H, 8) ; 7.99 (m, 1H, 5) ; 7.68 (m, 2H, 6, 7) ; 7.20 (m, 5H, 24, 25, 26, 27, 28) ; 6.30 (d, J = 6.0 Hz, 1H, NH) ; 5.07 (d, J = 6 Hz, 0.5H, NH), 4.99 (d, J = 6 Hz, 0.5H, NH), 4.27 (m, 1H, 15) ; 3.63 (m, 1H, 22) ; 3.51 (m, 1H, 12) ; 3.28 (m, 1H, 22) ; 3.00 (m, 2H, 13) ; 2.18 (s, 1.5H, 11) ; 2.17 (s, 1.5H, 11) ; 1.37 (s, 4.5H, 18, 19, 20) ; 1.32 (s, 4.5H, 18, 19, 20) ; 1.25 (d, J = 7 Hz, 1.5H, 21) ; 1.19 (d, J = 7 Hz, 1.5H, 21).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.27 and 185.23 (1) ; 184.96 and 184.93 (4) ; 171.58 and 171.55 (14) ; 155.3 (16) ; 147.6 and 147.5 (3) ; 145.4 and 145.2 (23) ; 136.68 and 136.63 (2) ; 133.44 and 133.41 (6) ; 133.34 and 133.32 (7) ; 132.50 and 132.48, 131.79 and 131.77 (9, 10) ; 129.16 and 129.13 (24, 28) ; 128.6 (25, 27) ; 126.9 (8) ; 126.2 (5) ; 126.1 (26) ; 80.2 (17) ; 56.0 (15) ; 43.72 and 43.68 (13) ; 38.6 and 38.3 (22) ; 35.3 and 35.2 (12) ; 28.22 and 28.15 (18, 19, 20) ; 16.54 and 16.48 (21) ; 12.4 (11).	
IR (ATR) ν _{max} : 3311, 2977, 2932, 1659, 1525, 1367, 1293, 1169, 1048, 1023, 719, 699.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₂₈ H ₃₂ N ₂ O ₅ Na: 499.2203, found: 499.2215, Δ = 2.3 ppm	

COMPOUND NO : NQ1_{b,e}	NAME : NQ-βAla-(L)Phe-NHBoc (S)-tert-butyl 1-(2-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)ethylamino)-1-oxo-3-phenylpropan-2-ylcarbamate
COMPOUND ID : GN4.028.3	
MOL. FORMULA : C ₂₆ H ₂₈ N ₂ O ₅	MW : 448,51 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0,4 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (1 : 1); ninhydrin) Mp = 96-99 °C	
PHYSICAL ASPECT : Brown solid	
<p>PROCEDURE : To a solution of 1,4-naphthoquinone (21 mg ; 0.135 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4 : 3) (8.5 mL ; 0.016 M) was added (S)-3-(2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-phenylpropanamido)propanoic acid PEPOH_{b,e} (145 mg ; 0.43 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (13 mg ; 0.074 mmol; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (50 mg ; 0.22 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4 : 3) (3.7 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (136 mg, brown solid) which was purified over silica gel column chromatography using (C₆H₁₂/AcOEt (6 : 4) to (4 : 6)) as eluant. Unreacted naphthoquinone was collected (8 mg ; 0.051 mmol ; 62% conversion rate). The pure compound was obtained as a yellow solid (22 mg ; 0.05 mmol ; 37% yield).</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (6 : 4) to (4 : 6)	YIELD : 37%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN4.027	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.07 (m, 2H, 5, 8) ; 7.75 (m, 2H, 6, 7) ; 7.18 (m, 5H, 22, 23, 24, 25, 26) ; 6.73 (s, 1H, 2) ; 6.20 (bs, 1H, NH) ; 5.05 (bs, 1H, NH) ; 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 1H, 14) ; 3.45 (q, J = 6.5 Hz, 2H, 12) ; 3.02 (d, J = 6.9 Hz, 2H, 20) ; 2.66 (dd, J = 13.0 and 6.6 Hz, 2H, 11) ; 1.40 (s, 9H, 17, 18, 19).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.2 and 184.7 (1, 4) ; 171.5 (13) ; 155.4 (15) ; 148.2 (3) ; 136.7 (21) ; 136.1 (2) ; 133.9 (7) ; 133.7 (6) ; 132.09 and 132.07 (9, 10) ; 129.2 (22, 26) ; 128.6 (23, 25) ; 126.9 (5) ; 126.6 (8) ; 126.1 (24) ; 80.2 (16) ; 56.1 (14) ; 38.6 (20) ; 38.1 (12) ; 30.1 (11) ; 28.2 (17, 18, 19).	
IR (ATR) ν _{max} : 3338, 2977, 2931, 1663, 1521, 1302, 1267, 1168, 1048, 702.	
HRMS (MS ES, Na) calcd for C ₂₆ H ₂₈ N ₂ O ₅ Na: 471.1890, found: 471.1905, Δ = 3.1 ppm	

COMPOUND NO : M1_{a,a}	NAME : M-Gly-Gly-NHBoc <i>tert</i> -butyl 2-((3-methyl-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)methylamino)-2-oxoethylcarbamate
COMPOUND ID : CCo.36	
MOL. FORMULA : C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₅	MW : 358,39 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0,3 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (1 : 1); ninhydrin)	
PHYSICAL ASPECT : Orange oil	
<p>PROCEDURE : To a solution of M-Gly-Boc M1_a (301 mg ; 1 mmol) in DCM (5 mL) at 0°C was added TFA (5 mL) dropwise. The reaction mixture was stirred for 5 min before it was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in toluene (2 mL) and then concentrated again. This co-evaporation was repeated 3 times in order to remove the excess of TFA. The crude compound was used without further purification.</p> <p>To a solution of Boc-Gly-OH (210 mg ; 1.2 mmol ; 1.2 eq.), HBTU (569 mg ; 1.5 mmol ; 1.5 eq.), HOBT (162 mg ; 1.2 mmol ; 1.2 eq.) in DCM (10 mL) was added DIEA (871 μL ; 5 mmol ; 5 eq.). The reaction mixture quickly became clear and was stirred for 45min under nitrogen atmosphere before M-Gly-NH₃⁺ trifluoroacetate (315 mg ; 1 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h, then concentrated under reduced pressure, dissolved in ethyl acetate (20 mL), washed with water (20 mL), dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The organic layer was then concentrated under reduced pressure. The crude product was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (7 : 3) to (6 : 4) as eluant to give the desired compound (65 mg ; 0.18 mmol ; 18% yield) as an orange oil.</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (7 : 3) to (6 : 4)	YIELD : 18%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : CCo.140a	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.07 (m, 2H, 5, 8) ; 7.72 (m, 2H, 6, 7) ; 6.69 (bs, 1H, NH) ; 5.05 (bs, 1H, NH) ; 4.46 (d, J = 6.3 Hz, 2H, 12) ; 3.75 (d, J = 5.7 Hz, 2H, 14) ; 2.38 (s, 3H, 11) ; 1.42 (s, 9H, 17, 18, 19).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 184.5 and 184.2 (1, 4) ; 168.2 (13) ; 154.9 (15) ; 144.6 (2) ; 140.1 (3) ; 132.9 and 132.6 (5, 8) ; 131.1 and 130.7 (9, 10) ; 125.6 and 125.1 (6, 7) ; 79.4 (16) ; 42.5 (14) ; 35.1 (12) ; 27.2 (17, 18, 19) ; 11.7 (11).	
HRMS (MS ES, Na) calcd for C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₅ Na: 381.1426, found: 381.1428, Δ = 0.4 ppm	

COMPOUND NO : M1_{a,g}	NAME : M-Gly-(D)Val-NHBoc (R)- <i>tert</i> -butyl 3-methyl-1-((3-methyl-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)methylamino)-1-oxobutan-2-ylcarbamate
COMPOUND ID : CCo.38	
MOL. FORMULA : C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₅	MW : 400,47 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0,6 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (1 : 1); ninhydrin)	
PHYSICAL ASPECT : Yellow solid	
<p>PROCEDURE : To a solution of M-Gly-Boc M1_a (301 mg ; 1 mmol) in DCM (5 mL) at 0°C was added TFA (5 mL) dropwise. The reaction mixture was stirred for 5 min before it was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in toluene (2 mL) and then concentrated again. This co-evaporation was repeated 3 times in order to remove the excess of TFA. The crude compound was used without further purification.</p> <p>To a solution of Boc-(D)Val-OH (261 mg ; 1.2 mmol ; 1.2 eq.), HBTU (569 mg ; 1.5 mmol ; 1.5 eq.), HOBT (162 mg ; 1.2 mmol ; 1.2 eq.) in DCM (10 mL) was added DIEA (871 μL ; 5 mmol ; 5 eq.). The reaction mixture quickly became clear and was stirred for 45min under nitrogen atmosphere before M-Gly-NH₃⁺ trifluoroacetate (315 mg ; 1 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h, then concentrated under reduced pressure, dissolved in ethyl acetate (20 mL), washed with water (20 mL), dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The organic layer was then concentrated under reduced pressure. The crude product was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (8 : 2) to (6 : 4) as eluant to give the desired compound (268 mg ; 0.67 mmol ; 67% yield) as a yellow solid.</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (8 : 2) to (6 : 4)	YIELD : 67%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : CCo.218	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.05 (m, 2H, 5, 8) ; 7.70 (m, 2H, 6, 7) ; 6.64 (bs, 1H, NH) ; 5.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 14) ; 4.43 (t, J = 5.4 Hz, 2H, 12) ; 3.86 (t, J = 6.9 Hz, 2H, 20) ; 2.36 (s, 3H, 11) ; 1.36 (s, 9H, 17, 18, 19) ; 0.89 (d, J = 6.9 Hz, 3H, 21) ; 0.84 (d, J = 6.9 Hz, 3H, 22).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.3 and 185.2 (1, 4) ; 171.5 (13) ; 155.7 (14) ; 145.5 and 145.1 (2, 3) ; 133.8 and 133.6 (5, 8) ; 132.1 and 131.7 (9, 10) ; 126.5 and 126.1 (6, 7) ; 79.9 (16) ; 59.9 (14) ; 36.0 (12) ; 30.8 (20) ; 28.2 (17, 18, 19) ; 19.2 and 17.7 (21, 22) ; 12.7 (11).	
HRMS (MS ES, Na) calcd for C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₅ Na: 423.1902, found: 423.1896, Δ = 1.4 ppm	

COMPOUND NO : M1_{a,h}	NAME : M-Gly-(D)Trp-NHBoc (R)- <i>tert</i> -butyl 3-(1H-indol-3-yl)-1-((3-methyl-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)methylamino)-1-oxopropan-2-ylcarbamate
COMPOUND ID : CCo.139	
MOL. FORMULA : C ₂₈ H ₂₉ N ₃ O ₅	MW : 487,55 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0,3 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (1 : 1); ninhydrin)	
PHYSICAL ASPECT : Orange oil	
<p>PROCEDURE : To a solution of M-Gly-Boc M1_a (301 mg ; 1 mmol) in DCM (5 mL) at 0°C was added TFA (5 mL) dropwise. The reaction mixture was stirred for 5 min before it was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in toluene (2 mL) and then concentrated again. This co-evaporation was repeated 3 times in order to remove the excess of TFA. The crude compound was used without further purification.</p> <p>To a solution of Boc-(D)Trp-OH (304 mg ; 1.2 mmol ; 1.2 eq.), HBtU (569 mg ; 1.5 mmol ; 1.5 eq.), HOBt (162 mg ; 1.2 mmol ; 1.2 eq.) in DCM (10 mL) was added DIEA (871 μL ; 5 mmol ; 5 eq.). The reaction mixture quickly became clear and was stirred for 45min under nitrogen atmosphere before M-Gly-NH₃⁺ trifluoroacetate (315 mg ; 1 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h, then concentrated under reduced pressure, dissolved in ethyl acetate (20 mL), washed with water (20 mL), dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The organic layer was then concentrated under reduced pressure. The crude product was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (8 : 2) to (6 : 4) as eluant to give the desired compound (341 mg ; 0.70 mmol ; 70% yield) as an orange oil.</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (8 : 2) to (6 : 4)	YIELD : 70%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : CCo.227	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.07 (d, J = 6.9 Hz, 1H, 5) ; 7.97 (bs, 1H, NH) ; 7.87 (d, J = 6.9 Hz, 1H, 8) ; 7.73 – 7.68 (m, 3H, 6, 7, 22) ; 6.98 – 6.87 (m, 4H, 24, 25, 26, 27) ; 6.26 (bs, 1H, NH) ; 5.22 (bs, 1H, NH) ; 4.41 – 4.35 (m, 2H, 12) ; 4.04 (bs, 1H, 14) ; 3.24 (dd, J = 14.4 and 5.4 Hz, 1H, 20) ; 3.05 (dd, J = 14.4 and 8.4 Hz, 1H, 20) ; 2.23 (s, 3H, 11) ; 1.40 (s, 9H, 17, 18, 19).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.1 and 184.6 (1, 4) ; 171.3 (13) ; 167.7 (15) ; 144.6 (2) ; 140.7 (3) ; 135.8 (23) ; 133.6 and 133.3 (5, 8) ; 132.1 and 131.5 (9, 10) ; 127.2 (28) ; 126.3 and 125.9 (6, 7) ; 122.9 (22) ; 122.1 (25) ; 119.5 (27) ; 118.5 (26) ; 110.9 (24) ; 110.4 (21) ; 79.9 (16) ; 38.5 (14) ; 35.7 (12) ; 28.6 (20) ; 28.2 (17, 18, 19) ; 12.6 (11).	
HRMS (MS ES, Na) calcd for C ₂₈ H ₂₉ N ₃ O ₅ Na: 510.2005, found: 510.2004, Δ = 0.2 ppm	

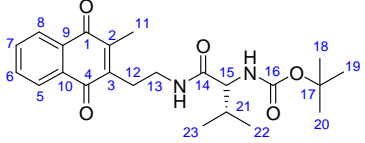
COMPOUND NO : M1_{a,i}	NAME : M-Gly-(D)Tyr(Bn)-NHBoc (R)- <i>tert</i> -butyl 3-(4-(benzyloxy)phenyl)-1-((3-methyl-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)methylamino)-1-oxopropan-2-ylcarbamate
COMPOUND ID : CCo.140	
MOL. FORMULA : C ₃₃ H ₃₄ N ₂ O ₆	MW : 554,63 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0,75 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (1 : 1); ninhydrin)	
PHYSICAL ASPECT : Orange oil	
<p>PROCEDURE : To a solution of M-Gly-Boc M1_a (301 mg ; 1 mmol) in DCM (5 mL) at 0°C was added TFA (5 mL) dropwise. The reaction mixture was stirred for 5 min before it was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in toluene (2 mL) and then concentrated again. This co-evaporation was repeated 3 times in order to remove the excess of TFA. The crude compound was used without further purification.</p> <p>To a solution of Boc-(D)Tyr(Bn)-OH (371 mg ; 1.2 mmol ; 1.2 eq.), HBtU (569 mg ; 1.5 mmol ; 1.5 eq.), HOBt (162 mg ; 1.2 mmol ; 1.2 eq.) in DCM (10 mL) was added DIEA (871 μL ; 5 mmol ; 5 eq.). The reaction mixture quickly became clear and was stirred for 45min under nitrogen atmosphere before M-Gly-NH₃⁺ trifluoroacetate (315 mg ; 1 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h, then concentrated under reduced pressure, dissolved in ethyl acetate (20 mL), washed with water (20 mL), dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The organic layer was then concentrated under reduced pressure. The crude product was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (7 : 3) to (6 : 4) as eluant to give the desired compound (116 mg ; 0.21 mmol ; 21% yield) as an orange oil.</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (7 : 3) to (6 : 4)	YIELD : 21%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : CCo.133	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 7.96 (m, 2H, 5, 8) ; 7.54 (m, 2H, 6, 7) ; 7.27 (m, 5H, 27, 28, 29) ; 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H, 22) ; 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H, 23) ; 6.34 (bt, J = 6.1 Hz, 1H, NH) ; 5.01 (bs, 1H, NH) ; 4.72 (s, 2H, 25) ; 4.37 (dd, J = 13.8 and 6.9 Hz, 1H, 12) ; 4.17 (m, 2H, 12, 14) ; 2.91 (dd, J = 13.8 and 6.0 Hz, 1H, 20) ; 2.80 (dd, J = 13.8 and 7.8 Hz, 1H, 20) ; 2.26 (s, 3H, 11) ; 1.30 (s, 9H, 17, 18, 19).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.2 and 185.0 (1, 4) ; 170.9 (13) ; 157.6 (24) ; 155.2 (15) ; 145.2 (3) ; 141.0 (2) ; 136.9 (26) ; 133.7 and 133.5 (5, 8) ; 132.0 and 131.5 (9, 10) ; 130.1 (6, 7) ; 128.5 (21) ; 128.4, 127.8, 127.2 and 126.5 (22, 27, 28, 29) ; 114.7 (23) ; 80.1 (16) ; 69.6 (25) ; 56.0 (14) ; 37.8 (12) ; 28.2 (17, 18, 19) ; 26.8 (20) ; 12.7 (11).	

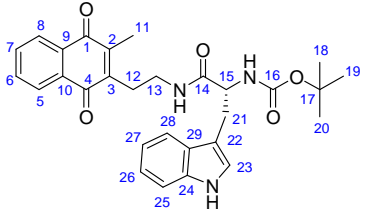
COMPOUND NO : M1_{a,j}	NAME : M-Gly-Thr(tBu)-NHoc <i>tert</i> -butyl (2S,3R)-3- <i>tert</i> -butoxy-1-((3-methyl-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)methylamino)-1-oxobutan-2-ylcarbamate
COMPOUND ID : CCo.41	
MOL. FORMULA : C ₂₅ H ₃₄ N ₂ O ₆	MW : 458,55 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0,4 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (7 : 3); ninhydrin)	
PHYSICAL ASPECT : Orange oil	
<p>PROCEDURE : To a solution of M-Gly-Boc M1_a (301 mg ; 1 mmol) in DCM (5 mL) at 0°C was added TFA (5 mL) dropwise. The reaction mixture was stirred for 5 min before it was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in toluene (2 mL) and then concentrated again. This co-evaporation was repeated 3 times in order to remove the excess of TFA. The crude compound was used without further purification.</p> <p>To a solution of Boc-Thr(<i>t</i>Bu)-OH (275 mg ; 1.2 mmol ; 1.2 eq.), HBTU (569 mg ; 1.5 mmol ; 1.5 eq.), HOBT (162 mg ; 1.2 mmol ; 1.2 eq.) in DCM (10 mL) was added DIEA (871 μL ; 5 mmol ; 5 eq.). The reaction mixture quickly became clear and was stirred for 45min under nitrogen atmosphere before M-Gly-NH₃⁺ trifluoroacetate (315 mg ; 1 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h, then concentrated under reduced pressure, dissolved in ethyl acetate (20 mL), washed with water (20 mL), dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The organic layer was then concentrated under reduced pressure. The crude product was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (8 : 2) to (6 : 4) as eluant to give the desired compound (412 mg ; 0.90 mmol ; 90% yield) as an orange oil.</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (8 : 2) to (6 : 4)	YIELD : 90%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : CCo.228	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.10 (m, 2H, 5, 8) ; 7.71 (m, 2H, 6, 7) ; 7.48 (bs, 2H, NH) ; 5.59 (bs, 1H, 14) ; 4.46 (d, J = 6.3 Hz, 2H, 12) ; 4.04 (m, 1H, 20) ; 2.36 (s, 3H, 11) ; 1.42 (s, 9H, 17, 18, 19) ; 1.20 (s, 9H, 23, 24, 25) ; 0.95 (d, J = 6.3 Hz, 3H, 21).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.3 and 184.9 (1, 4) ; 169.8 (13) ; 155.5 (15) ; 145.0 (2) ; 141.4 (3) ; 133.7 and 133.6 (5, 8) ; 132.1 and 131.7 (9, 10) ; 126.5 and 126.1 (6, 7) ; 79.6 (16) ; 75.0 (22) ; 66.7 (20) ; 58.6 (14) ; 35.8 (12) ; 28.3 and 28.2 (17, 18, 19, 23, 24, 25) ; 17.6 (21) ; 12.7 (11).	
HRMS (MS ES, Na) calcd for C ₂₅ H ₃₄ N ₂ O ₆ Na: 481.2301, found: 481.2304, Δ = 2.2 ppm	

COMPOUND NO : M1_{a,k}	NAME : M-Gly-Thr(Bn)-NHoc <i>tert</i> -butyl (2S,3R)-3-(benzyloxy)-1-((3-methyl-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)methylamino)-1-oxobutan-2-ylcarbamate
COMPOUND ID : CCo.42	
MOL. FORMULA : C ₂₈ H ₃₂ N ₂ O ₆	MW : 492,56 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0,3 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (1 : 1); ninhydrin)	
PHYSICAL ASPECT : Orange oil	
<p>PROCEDURE : To a solution of M-Gly-Boc M1_a (301 mg ; 1 mmol) in DCM (5 mL) at 0°C was added TFA (5 mL) dropwise. The reaction mixture was stirred for 5 min before it was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in toluene (2 mL) and then concentrated again. This co-evaporation was repeated 3 times in order to remove the excess of TFA. The crude compound was used without further purification.</p> <p>To a solution of Boc-Thr(Bn)-OH (309 mg ; 1.2 mmol ; 1.2 eq.), HBTU (569 mg ; 1.5 mmol ; 1.5 eq.), HOBT (162 mg ; 1.2 mmol ; 1.2 eq.) in DCM (10 mL) was added DIEA (871 μL ; 5 mmol ; 5 eq.). The reaction mixture quickly became clear and was stirred for 45min under nitrogen atmosphere before M-Gly-NH₃⁺ trifluoroacetate (315 mg ; 1 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h, then concentrated under reduced pressure, dissolved in ethyl acetate (20 mL), washed with water (20 mL), dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The organic layer was then concentrated under reduced pressure. The crude product was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (1 : 1) as eluant to give the desired compound (123 mg ; 0.25 mmol ; 25% yield) as an orange oil.</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (1 : 1)	YIELD : 25%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : CCo.220	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.05 (m, 2H, 5, 8) ; 7.71 (m, 2H, 6, 7) ; 7.21 (m, 5H, 24, 25, 26) ; 7.07 (bs, 1H, NH) ; 5.43 (d, J = 6.9 Hz, 1H, NH) ; 4.55 – 4.44 (m, 5H, 12, 14, 22) ; 4.16 (m, 1H, 20) ; 2.33 (s, 3H, 11) ; 1.43 (s, 9H, 17, 18, 19) ; 1.12 (d, J = 6.3 Hz, 3H, 21).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.2 and 185.0 (1, 4) ; 169.8 (13) ; 155.7 (15) ; 145.4 (2) ; 141.2 (3) ; 137.8 (23) ; 133.7 and 133.6 (5, 8) ; 132.1 and 131.7 (9, 10) ; 128.3, 127.7 and 127.5 (24, 25, 26) ; 126.5 and 126.2 (6, 7) ; 80.1 (16) ; 74.7 (20) ; 71.5 (22) ; 57.9 (14) ; 36.0 (12) ; 28.2 (17, 18, 19) ; 15.6 (21) ; 12.7 (11).	

COMPOUND NO : M1_{b,a}	NAME : M-β-Ala-Gly-NHBoc <i>tert</i> -butyl 2-(2-(3-methyl-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)ethylamino)-2-oxoethylcarbamate
COMPOUND ID : CCo.44	
MOL. FORMULA : C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₅	MW : 372,41 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0,7 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (1 : 1); ninhydrin)	
PHYSICAL ASPECT : Yellow oil	
<p>PROCEDURE : To a solution of M-β-Ala-Boc M1_a (315 mg ; 1 mmol) in DCM (5 mL) at 0°C was added TFA (5 mL) dropwise. The reaction mixture was stirred for 5 min before it was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in toluene (2 mL) and then concentrated again. This co-evaporation was repeated 3 times in order to remove the excess of TFA. The crude compound was used without further purification.</p> <p>To a solution of Boc-Gly-OH (175 mg ; 1.2 mmol ; 1.2 eq.), HBTU (569 mg ; 1.5 mmol ; 1.5 eq.), HOBT (162 mg ; 1.2 mmol ; 1.2 eq.) in DCM (10 mL) was added DIEA (871 μL ; 5 mmol ; 5 eq.). The reaction mixture quickly became clear and was stirred for 45min under nitrogen atmosphere before M-β-Ala-NH₃⁺ trifluoroacetate (329 mg ; 1 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h, then concentrated under reduced pressure, dissolved in ethyl acetate (20 mL), washed with water (20 mL), dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The organic layer was then concentrated under reduced pressure. The crude product was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (8 : 2) to (6 : 4) as eluant to give the desired compound (260 mg ; 0.70 mmol ; 70% yield) as a yellow oil.</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (8 : 2) to (6 : 4)	YIELD : 70%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : CCo.215	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.00 (m, 2H, 5, 8) ; 7.64 (m, 2H, 6, 7) ; 6.83 (bt, J = 5.4 Hz, 1H, NH) ; 5.36 (bt, J = 5.4 Hz, 1H, NH) ; 3.73 (d, J = 5.4 Hz, 2H, 15) ; 3.49 (dd, J = 12.9 and 7.2 Hz, 2H, 13) ; 3.42 (t, J = 7.2 Hz, 2H, 12) ; 2.18 (s, 3H, 11) ; 1.39 (s, 9H, 18, 19, 20).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.0 and 184.8 (1, 4) ; 169.9 (14) ; 156.0 (16) ; 145.2 (2) ; 143.5 (3) ; 133.5 and 133.4 (5, 8) ; 132.0 and 131.8 (9, 10) ; 126.2 and 126.1 (6, 7) ; 80.1 (17) ; 44.2 (15) ; 38.3 (13) ; 28.2 (18, 19, 20) ; 27.0 (12) ; 12.8 (11).	

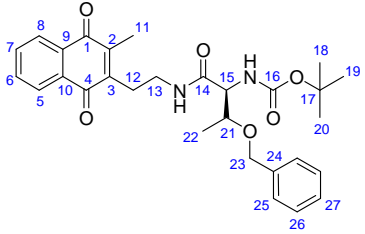
COMPOUND NO : M1_{b,d}	NAME : M-β-Ala-(L)Ala-NHBoc (S)- <i>tert</i> -butyl 1-(2-(3-methyl-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)ethylamino)-1-oxopropan-2-ylcarbamate
COMPOUND ID : CCo.45	
MOL. FORMULA : C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₅	MW : 386,44 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0,4 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (1 : 1); ninhydrin)	
PHYSICAL ASPECT : Yellow oil	
<p>PROCEDURE : To a solution of M-β-Ala-Boc M1_a (315 mg ; 1 mmol) in DCM (5 mL) at 0°C was added TFA (5 mL) dropwise. The reaction mixture was stirred for 5 min before it was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in toluene (2 mL) and then concentrated again. This co-evaporation was repeated 3 times in order to remove the excess of TFA. The crude compound was used without further purification.</p> <p>To a solution of Boc-(L)Ala-OH (189 mg ; 1.2 mmol ; 1.2 eq.), HBTU (569 mg ; 1.5 mmol ; 1.5 eq.), HOBT (162 mg ; 1.2 mmol ; 1.2 eq.) in DCM (10 mL) was added DIEA (871 μL ; 5 mmol ; 5 eq.). The reaction mixture quickly became clear and was stirred for 45 min under nitrogen atmosphere before M-β-Ala-NH₃⁺ trifluoroacetate (329 mg ; 1 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h, then concentrated under reduced pressure, dissolved in ethyl acetate (20 mL), washed with water (20 mL), dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The organic layer was then concentrated under reduced pressure. The crude product was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (8 : 2) to (6 : 4) as eluant to give the desired compound (205 mg ; 0.53 mmol ; 53% yield) as a yellow oil.</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (8 : 2) to (6 : 4)	YIELD : 53%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : CCo.217	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.01 (m, 2H, 5, 8) ; 7.65 (m, 2H, 6, 7) ; 6.82 (bt, J = 5.4 Hz, 1H, NH) ; 5.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H, NH) ; 4.11 (m, 1H, 15) ; 3.39 (dd, J = 13.5 and 7.2 Hz, 2H, 13) ; 2.85 (t, J = 7.2 Hz, 2H, 12) ; 2.21 (s, 3H, 11) ; 1.38 (s, 9H, 18, 19, 20) ; 1.27 (d, J = 7.2 Hz, 3H, 21).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 184.8 and 184.7 (1, 4) ; 173.0 (14) ; 155.4 (16) ; 145.1 (2) ; 143.5 (3) ; 133.4 and 133.3 (5, 8) ; 131.9 and 131.8 (9, 10) ; 126.2 and 126.1 (6, 7) ; 79.9 (17) ; 49.9 (15) ; 38.3 (13) ; 28.2 (18, 19, 20) ; 27.1 (12) ; 18.5 (21) ; 12.8 (11).	

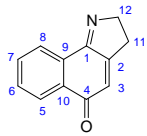
COMPOUND NO : M1_{b,g}	NAME : M-β-Ala-(D)Val-NHBoc (S)- <i>tert</i> -butyl 3-methyl-1-(2-(3-methyl-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)ethylamino)-1-oxobutan-2-ylcarbamate
COMPOUND ID : CCo.46	
MOL. FORMULA : C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O ₅	MW : 414,49 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0,5 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (1 : 1); ninhydrin)	
PHYSICAL ASPECT : Yellow oil	
<p>PROCEDURE : To a solution of M-β-Ala-Boc M1_a (315 mg ; 1 mmol) in DCM (5 mL) at 0°C was added TFA (5 mL) dropwise. The reaction mixture was stirred for 5 min before it was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in toluene (2 mL) and then concentrated again. This co-evaporation was repeated 3 times in order to remove the excess of TFA. The crude compound was used without further purification.</p> <p>To a solution of Boc-(D)Val-OH (217 mg ; 1.2 mmol ; 1.2 eq.), HBTU (569 mg ; 1.5 mmol ; 1.5 eq.), HOBt (162 mg ; 1.2 mmol ; 1.2 eq.) in DCM (10 mL) was added DIEA (871 μL ; 5 mmol ; 5 eq.). The reaction mixture quickly became clear and was stirred for 45 min under nitrogen atmosphere before M-β-Ala-NH₃⁺ trifluoroacetate (329 mg ; 1 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h, then concentrated under reduced pressure, dissolved in ethyl acetate (20 mL), washed with water (20 mL), dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The organic layer was then concentrated under reduced pressure. The crude product was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (8 : 2) to (6 : 4) as eluant to give the desired compound (162 mg ; 0.39 mmol ; 39% yield) as a yellow oil.</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (8 : 2) to (6 : 4)	YIELD : 39%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : CCo.219	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 7.99 (m, 2H, 5, 8) ; 7.63 (m, 2H, 6, 7) ; 6.77 (bt, J = 5.4 hz, 1H, NH) ; 5.15 (d, J = 9.0 hz, 1H, NH) ; 3.89 (dd, J = 8.9 and 6.3 Hz, 1H, 15) ; 3.41 (dd, J = 13.2 and 6.3 Hz, 1H, 13) ; 2.84 (t, J = 7.2 Hz, 2H, 12) ; 2.20 (s, 3H, 11) ; 1.39 (s, 9H, 18, 19, 20) ; 0.87 (d, J = 6.9 Hz, 3H, 22) ; 0.81 (d, J = 6.9 Hz, 3H, 23).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.1 and 184.8 (1, 4) ; 171.9 (14) ; 155.8 (16) ; 145.3 (2) ; 143.5 (3) ; 133.5 and 133.4 (5, 8) ; 132.0 and 131.9 (9, 10) ; 126.3 and 126.2 (6, 7) ; 79.9 (17) ; 59.9 (15) ; 38.4 (13) ; 28.3 (18, 19, 20) ; 27.0 (12) ; 19.2 (22, 23) ; 17.6 (21) ; 12.8 (11).	

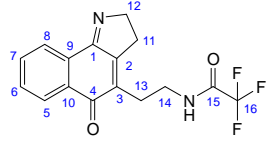
COMPOUND NO : M1_{b,h}	NAME : M-β-Ala-(D)Trp-NHBoc (R)- <i>tert</i> -butyl 3-(1H-indol-3-yl)-1-(2-(3-methyl-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)ethylamino)-1-oxopropan-2-ylcarbamate
COMPOUND ID : CCo.47	
MOL. FORMULA : C ₂₉ H ₃₁ N ₃ O ₅	MW : 501,57 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0,3 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (1 : 1); ninhydrin)	
PHYSICAL ASPECT : Yellow oil	
<p>PROCEDURE : To a solution of M-β-Ala-Boc M1_a (315 mg ; 1 mmol) in DCM (5 mL) at 0°C was added TFA (5 mL) dropwise. The reaction mixture was stirred for 5 min before it was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in toluene (2 mL) and then concentrated again. This co-evaporation was repeated 3 times in order to remove the excess of TFA. The crude compound was used without further purification.</p> <p>To a solution of Boc-(D)Trp-OH (304 mg ; 1.2 mmol ; 1.2 eq.), HBTU (569 mg ; 1.5 mmol ; 1.5 eq.), HOBt (162 mg ; 1.2 mmol ; 1.2 eq.) in DCM (10 mL) was added DIEA (871 μL ; 5 mmol ; 5 eq.). The reaction mixture quickly became clear and was stirred for 45 min under nitrogen atmosphere before M-β-Ala-NH₃⁺ trifluoroacetate (329 mg ; 1 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h, then concentrated under reduced pressure, dissolved in ethyl acetate (20 mL), washed with water (20 mL), dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The organic layer was then concentrated under reduced pressure. The crude product was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (8 : 2) to (6 : 4) as eluant to give the desired compound (356 mg ; 0.71 mmol ; 71% yield) as a yellow oil.</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (8 : 2) to (6 : 4)	YIELD : 71%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : CCo.224	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.07 – 7.96 (m, 3H, 5, 8, NH) ; 7.69 (m, 2H, 6, 7) ; 7.56 (d, J = 6.9 hz, 1H, 23) ; 7.17 – 6.99 (m, 4H, 25, 26, 27, 28) ; 6.16 (bs, 1H, NH) ; 5.14 (bs, 1H, NH) ; 4.36 (m, 1H, 15) ; 3.31 – 3.05 (m, 4H, 13, 21) ; 2.62 (t, J = 6.9 Hz, 2H, 12) ; 2.21 (s, 3H, 11) ; 1.41 (s, 9H, 18, 19, 20).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.1 and 184.8 (1, 4) ; 171.9 (14) ; 155.4 (16) ; 145.2 (2) ; 143.4 (3) ; 136.0 (24) ; 133.5 and 133.4 (5, 8) ; 132.1 and 131.8 (9, 10) ; 127.4 (29) ; 126.3 and 126.2 (6, 7) ; 122.9 (23) ; 122.3 (26) ; 119.6 (28) ; 118.8 (27) ; 111.2 (25) ; 110.6 (22) ; 80.0 (17) ; 43.4 (13) ; 38.5 (15) ; 28.7 (18, 19, 20) ; 26.8 and 26.6 (12, 21) ; 12.7 (11).	
HRMS (MS ES, Na) calcd for C ₂₉ H ₃₁ N ₃ O ₅ Na: 524.2161, found: 524.2167, Δ = 1.1 ppm	

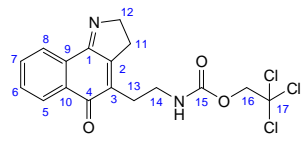
COMPOUND NO : M1_{b,i}	NAME : M-β-Ala-(D)Tyr(Bn)-NH_{Boc} (R)- <i>tert</i> -butyl 3-(4-(benzyloxy)phenyl)-1-(2-(3-methyl-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)ethylamino)-1-oxopropan-2-ylcarbamate
COMPOUND ID : CCo.48	
MOL. FORMULA : C ₃₄ H ₃₆ N ₂ O ₆	MW : 501,57 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0,5 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (1 : 1); ninhydrin)	
PHYSICAL ASPECT : Yellow oil	
<p>PROCEDURE : To a solution of M-β-Ala-Boc M1_a (315 mg ; 1 mmol) in DCM (5 mL) at 0°C was added TFA (5 mL) dropwise. The reaction mixture was stirred for 5 min before it was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in toluene (2 mL) and then concentrated again. This co-evaporation was repeated 3 times in order to remove the excess of TFA. The crude compound was used without further purification.</p> <p>To a solution of Boc-(D)Tyr(Bn)-OH (371 mg ; 1.2 mmol ; 1.2 eq.), HBTU (569 mg ; 1.5 mmol ; 1.5 eq.), HOBT (162 mg ; 1.2 mmol ; 1.2 eq.) in DCM (10 mL) was added DIEA (871 μL ; 5 mmol ; 5 eq.). The reaction mixture quickly became clear and was stirred for 45 min under nitrogen atmosphere before M-β-Ala-NH₃⁺ trifluoroacetate (329 mg ; 1 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h, then concentrated under reduced pressure, dissolved in ethyl acetate (20 mL), washed with water (20 mL), dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The organic layer was then concentrated under reduced pressure. The crude product was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (8 : 2) to (6 : 4) as eluant to give the desired compound (276 mg ; 0.55 mmol ; 55% yield) as a yellow oil.</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (8 : 2) to (6 : 4)	YIELD : 55%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : CCo.226	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.03 (m, 2H, 5, 8) ; 7.66 (m, 2H, 6, 7) ; 7.34 (m, 5H, 28, 29, 30) ; 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H, 23) ; 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H, 24) ; 6.34 (bs, 1H, NH) ; 5.05 (bs, 1H, NH) ; 4.98 (s, 2H, 26) ; 4.26 (m, 1H, 15) ; 3.32 (dd, J = 14.4 and 7.2 Hz, 1H, 13) ; 2.95 (d, J = 6.3 Hz, 2H, 21) ; 2.76 (t, J = 7.2 Hz, 2H, 12) ; 2.20 (s, 3H, 11) ; 1.38 (s, 9H, 18, 19, 20).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.0 and 184.8 (1, 4) ; 171.6 (14) ; 157.7 (25) ; 155.3 (16) ; 145.2 (2) ; 143.4 (3) ; 136.9 (27) ; 133.5 and 133.4 (5, 8) ; 132.0 and 131.8 (9, 10) ; 128.8 (22) ; 130.2, 128.5, 127.9 and 127.3 (23, 28, 29, 30) ; 126.3 and 126.2 (6, 7) ; 114.9 (24) ; 80.1 (17) ; 69.9 (26) ; 43.4 (13) ; 38.3 (15) ; 37.7 (12) ; 28.2 (18, 19, 20) ; 27.0 (21) ; 12.8 (11).	
HRMS (MS ES, Na) calcd for C ₃₄ H ₃₆ N ₂ O ₆ Na: 524.2471, found: 524.2456, Δ = 2.5 ppm	

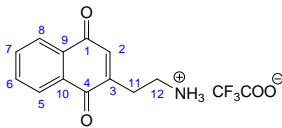
COMPOUND NO : M1_{b,j}	NAME : M-β-Ala-Thr(<i>t</i>Bu)-NH_{Boc} <i>tert</i> -butyl (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3- <i>tert</i> -butoxy-1-(2-(3-methyl-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)ethylamino)-1-oxobutan-2-ylcarbamate
COMPOUND ID : CCo.49	
MOL. FORMULA : C ₂₆ H ₃₆ N ₂ O ₆	MW : 472,57 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0,7 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (1 : 1); ninhydrin)	
PHYSICAL ASPECT : Yellow oil	
<p>PROCEDURE : To a solution of M-β-Ala-Boc M1_a (315 mg ; 1 mmol) in DCM (5 mL) at 0°C was added TFA (5 mL) dropwise. The reaction mixture was stirred for 5 min before it was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in toluene (2 mL) and then concentrated again. This co-evaporation was repeated 3 times in order to remove the excess of TFA. The crude compound was used without further purification.</p> <p>To a solution of Boc-Thr(<i>t</i>Bu)-OH (275 mg ; 1.2 mmol ; 1.2 eq.), HBTU (569 mg ; 1.5 mmol ; 1.5 eq.), HOBT (162 mg ; 1.2 mmol ; 1.2 eq.) in DCM (10 mL) was added DIEA (871 μL ; 5 mmol ; 5 eq.). The reaction mixture quickly became clear and was stirred for 45 min under nitrogen atmosphere before M-β-Ala-NH₃⁺ trifluoroacetate (329 mg ; 1 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h, then concentrated under reduced pressure, dissolved in ethyl acetate (20 mL), washed with water (20 mL), dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The organic layer was then concentrated under reduced pressure. The crude product was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (8 : 2) to (6 : 4) as eluant to give the desired compound (274 mg ; 0.58 mmol ; 58% yield) as a yellow oil.</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (8 : 2) to (6 : 4)	YIELD : 58%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : CCo.225	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.04 (m, 2H, 5, 8) ; 7.67 (m, 2H, 6, 7) ; 7.08 (bs, 1H, NH) ; 5.56 (bd, J = 5.1 Hz, 1H, NH) ; 4.05 (m, 2H, 16, 21) ; 3.42 (m, 2H, 13) ; 2.87 (m, 2H, 12) ; 2.24 (s, 3H, 11) ; 1.41 (s, 9H, 18, 19, 20) ; 1.18 (s, 9H, 24, 25, 26) ; 1.00 (d, J = 6.3 Hz, 3H, 22).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 184.9 and 184.8 (1, 4) ; 170.3 (14) ; 155.6 (16) ; 145.2 (2) ; 143.6 (3) ; 133.5 and 133.4 (5, 8) ; 132.1 and 131.8 (9, 10) ; 126.4 and 126.3 (6, 7) ; 79.6 (17) ; 75.1 (21) ; 66.8 (23) ; 58.7 (15) ; 38.3 (13) ; 28.3 and 28.2 (18, 19, 20, 24, 25, 26) ; 27.2 (12) ; 17.8 (22) ; 12.9 (11).	

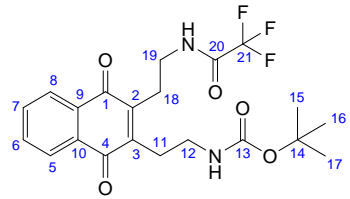
COMPOUND NO : M1_{b,k}	NAME : M-β-Ala-Thr(Bn)-NHoc <i>tert</i> -butyl (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(benzyloxy)-1-(2-(3-methyl-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)ethylamino)-1-oxobutan-2-ylcarbamate
COMPOUND ID : CCo.50	
MOL. FORMULA : C ₂₉ H ₃₄ N ₂ O ₆	MW : 506,59 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0,6 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (1 : 1); ninhydrin)	
PHYSICAL ASPECT : Yellow oil	
<p>PROCEDURE : To a solution of M-β-Ala-Boc M1_a (315 mg ; 1 mmol) in DCM (5 mL) at 0°C was added TFA (5 mL) dropwise. The reaction mixture was stirred for 5 min before it was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in toluene (2 mL) and then concentrated again. This co-evaporation was repeated 3 times in order to remove the excess of TFA. The crude compound was used without further purification.</p> <p>To a solution of Boc-Thr(Bn)-OH (309 mg ; 1.2 mmol ; 1.2 eq.), HBTU (569 mg ; 1.5 mmol ; 1.5 eq.), HOBT (162 mg ; 1.2 mmol ; 1.2 eq.) in DCM (10 mL) was added DIEA (871 μL ; 5 mmol ; 5 eq.). The reaction mixture quickly became clear and was stirred for 45 min under nitrogen atmosphere before M-β-Ala-NH₃⁺ trifluoroacetate (329 mg ; 1 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h, then concentrated under reduced pressure, dissolved in ethyl acetate (20 mL), washed with water (20 mL), dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The organic layer was then concentrated under reduced pressure. The crude product was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (8 : 2) to (6 : 4) as eluant to give the desired compound (213 mg ; 0.45 mmol ; 45% yield) as a yellow oil.</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (8 : 2) to (6 : 4)	YIELD : 45%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : CCo.221	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 7.98 (m, 2H, 5, 8) ; 7.60 (m, 2H, 6, 7) ; 7.19 (m, 5H, 25, 26, 27) ; 6.74 (bs, 1H, NH) ; 5.35 (bd, J = 6.3 Hz, 1H, NH) ; 4.45 (m, 2H, 16, 23) ; 4.10 (m, 2H, 21, 23) ; 3.35 (dd, J = 6.9 and 6.3 Hz, 2H, 13) ; 2.79 (d, J = 6.9 Hz, 2H, 12) ; 2.15 (s, 3H, 11) ; 1.36 (s, 9H, 18, 19, 20) ; 1.06 (d, J = 6.3 Hz, 3H, 22).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 184.8 and 184.7 (1, 4) ; 170.3 (14) ; 155.8 (16) ; 145.2 (2) ; 143.6 (3) ; 137.9 (24) ; 133.5 and 133.4 (5, 8) ; 132.0 and 131.9 (9, 10) ; 128.3, 127.7 and 127.6 (25, 26, 27) ; 126.3 and 126.2 (6, 7) ; 80.0 (17) ; 74.5 (21) ; 71.5 (23) ; 57.8 (15) ; 38.4 (13) ; 28.2 (18, 19, 20) ; 27.1 (12) ; 15.7 (22) ; 12.8 (11).	
HRMS (MS ES, Na) calcd for C ₂₆ H ₃₆ N ₂ O ₆ Na: 529.2315, found: 529.2306, Δ = 1.6 ppm	

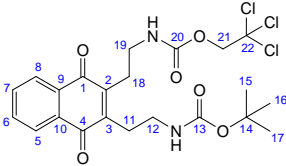
COMPOUND NO : 177	NAME : 2,3-dihydrobenzo[g]indol-5-one
COMPOUND ID : GN4.072.2, GN4.076.2, GN4.090.2, GN4.134.2.	
MOL. FORMULA : C ₁₂ H ₉ NO	MW : 183,21 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.36 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (1 : 1) ; ninhydrin) Mp = 96-97 °C	
PHYSICAL ASPECT : Dark brown solid	
<p>Method A : To a solution of 2-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)ethanaminium 2,2,2-trifluoroacetate 180 (60 mg ; 0.2 mmol) in EtOH abs. (3 mL) was added 4Å molecular sieves and freshly distilled TEA (28 μL ; 0.2 mmol ; 1 eq.) in an N₂ atmosphere. The reaction mixture was stirred at reflux for 4 h. After filtration, the solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product (66 mg, dark solid) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (9 : 1) to (7 : 3) as eluant. The desired compound was obtained (7 mg ; 0.04 mmol ; 20%) as a dark brown solid.</p> <p>Method B : To a solution of 2-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)ethanaminium 2,2,2-trifluoroacetate 180 (62 mg ; 0.2 mmol) in EtOH abs. (3 mL) was added 4Å molecular sieves and freshly distilled TEA (28 μL ; 0.2 mmol ; 1 eq.) in an N₂ atmosphere. The reaction mixture was stirred at t.a. for 4 h. After filtration, the solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product (69 mg, dark solid) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (9 : 1) to (7 : 3) as eluant. The desired compound was obtained (16 mg ; 0.09 mmol ; 45%) as a dark brown solid.</p> <p>Method C : To a solution of 2-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)ethanaminium 2,2,2-trifluoroacetate 180 (61 mg ; 0.2 mmol) in EtOH abs. (3 mL) was added 4Å molecular sieves and freshly distilled TEA (28 μL ; 0.2 mmol ; 1 eq.) in an N₂ atmosphere. The reaction mixture was stirred at t.a. for 15 min. After filtration, the solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product (59 mg, dark solid) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (9 : 1) to (6 : 4) as eluant. The desired compound was obtained (14 mg ; 0.08 mmol ; 40%) as a dark brown solid.</p> <p>Method D : To a solution of 2-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)ethanaminium 2,2,2-trifluoroacetate 180 (602 mg ; 2 mmol) in 1,4-dioxane (8 mL) at 0°C was added 1 M aqueous NaOH solution (2 mL ; 2 mmol ; 1 eq.) dropwise. The reaction mixture was stirred at r.t. for 5 h, diluted in DCM (30 mL) and washed with aqueous saturated NH₄Cl solution. The aqueous layer was then extracted with DCM (10 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to afford the crude product (605 mg, dark solid) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (8 : 2) to (6 : 4) as eluant. The desired compound was obtained (325 mg ; 1.8 mmol ; 89%) as a dark brown solid.</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (9 : 1) to (6 : 4)	YIELD : 20%, 45%, 40% , 89%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN4-071, GN4.075, GN4.089, GN4-132.	
¹ H NMR (300MHz, MeOD) : 8.31 – 8.06 (m, 1H, 5) ; 8.05 – 7.89 (m, 1H, 8) ; 7.77 – 7.53 (m, 2H, 6, 7) ; 6.46 (t, J = 2.4 Hz, 1H, 3) ; 4.37 – 4.25 (m, 2H, 12) ; 3.00 – 2.90 (m, 2H, 11).	
¹³ C NMR (75MHz, MeOD) : 185.1 (1) ; 164.1 (4) ; 156.6 (3) ; 132.5 (6) ; 131.5 (7) ; 131.2 (9) ; 130.0 (10) ; 126.1 (8) ; 124.4 (5) ; 122.9 (2) ; 60.6 (12) ; 28.9 (11).	
IR (ATR) ν _{max} : 3286, 3066, 2922, 1643, 1589, 1418, 1325, 1288, 1246, 1004, 880, 773, 643.	

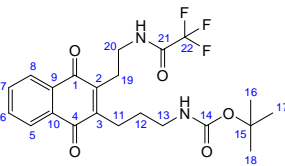
COMPOUND NO : 178	NAME : 2,2,2-trifluoro-N-(2-(5-oxo-3,5-dihydro-2H-benzo[g]indol-4-yl)ethyl)acetamide
COMPOUND ID : GN3.108.5, GN3.132.1	
MOL. FORMULA : C ₁₆ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₂	MW : 322,28 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.18 (DCM/AcOEt (9 : 1) ; ninhydrin) Mp = 129-131 °C	
PHYSICAL ASPECT : Yellow solid	
<p>Method A : To a solution of 2,3-dihydrobenzo[g]indol-5-one 177 (30 mg ; 0.16 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4 : 3) (10 mL ; 0.016 M) was added 3-(2,2,2-trifluoroacetamido)propanoic acid (95 mg ; 0.51 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (15 mg ; 0.09 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (60 mg ; 0.26 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (4.4 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (44 mg, brown solid) which was purified over silica gel column chromatography using DCM/AcOEt (95 : 5) to (8 : 2) as eluant. Unreacted starting iminoquinone was collected (2 mg ; 0.01 mmol ; 93% conversion rate). The pure compound was obtained as a yellow solid (5 mg ; 0.02 mmol ; 10% yield).</p> <p>Method B : To a solution of <i>tert</i>-butyl 2-(1,4-dioxo-3-(2-(2,2,2-trifluoroacetamido)ethyl)-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)ethylcarbamate 181a (40 mg ; 0.09 mmol) in DCM (2 mL) at 0°C was added TFA (2 mL) dropwise. The reaction mixture was stirred for 5 min before it was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in toluene (2 mL) and then concentrated again. This co-evaporation was repeated 3 times in order to remove the excess of TFA. The crude compound (29 mg ; 0.09 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (1 mL) at 0°C and a 1 M aqueous NaOH solution (85 µL ; 0.09 mmol ; 1 equiv.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at r.t. for 5 h, diluted in DCM (10 mL) and washed with aqueous saturated NH₄Cl solution. The aqueous layer was then extracted with DCM (10 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to afford the crude product (21 mg, dark solid) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (1 : 1) as eluant. The desired compound was obtained (10 mg ; 0.03 mmol ; 37%) as a dark brown solid.</p>	
PURIFICATION : See procedure.	YIELD : 10-37%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN3.107, GN3.131	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.43 – 8.29 (m, 1H, 5) ; 8.27 – 8.15 (m, 1H, 8) ; 7.82 – 7.65 (m, 2H, 6 , 7) ; 7.39 (s, 1H, NH) ; 4.62 – 4.40 (m, 2H, 12) ; 3.60 (dd, J = 12.3, 5.9 Hz, 2H, 14) ; 3.07 – 2.96 (m, 2H, 11) ; 2.87 (t, J = 6.5 Hz, 2H, 13).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 186.1 (4) ; 164.0 (1) ; [158.2 + 157.7 + 157.2 + 156.7] (15) ; 153.4 (3) ; 133.1 (6) ; 132.3 (9) ; 132.0 (7) ; 131.4 (2) ; 130.1 (10) ; 127.1 (8) ; 125.1 (5) ; [121.5 + 117.6 + 113.8 + 110.0] (16) ; 60.8 (12) ; 39.0 (14) ; 28.9 (11) ; 27.2 (13).	
IR (ATR) ν _{max} : 3380, 2929, 1703, 1643, 1590, 1561, 1539, 1417, 1325, 1288, 1246, 1215, 1165, 773.	

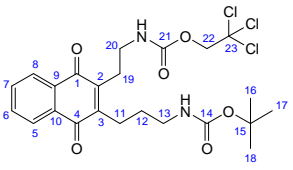
COMPOUND NO : 179	NAME : 2,2,2-trichloroethyl 2-(5-oxo-3,5-dihydro-2H-benzo[g]indol-4-yl)ethylcarbamate
COMPOUND ID : GN3.110.3, GN3.134.4	
MOL. FORMULA : C ₁₇ H ₁₅ Cl ₃ N ₂ O ₃	MW : 401,67 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.20 (DCM/AcOEt (9 : 1) ; ninhydrin) Mp = 107-109 °C	
PHYSICAL ASPECT : Brown solid	
<p>Method A : To a solution of 2,3-dihydrobenzo[g]indol-5-one 177 (30 mg ; 0.16 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4 : 3) (10 mL ; 0.016 M) was added 3-((2,2,2-trichloroethoxy)carbonylamino)propanoic acid AA4b (135 mg ; 0.51 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (15 mg ; 0.09 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (60 mg ; 0.26 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4:3) (4.4 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (134 mg, brown solid) which was purified over silica gel column chromatography using DCM/AcOEt (9 : 1) to (8 : 2) as eluant. Unreacted starting iminoquinone was collected (2 mg ; 0.01 mmol ; 93% conversion rate). The pure compound was obtained as a brown solid (11 mg ; 0.03 mmol ; 17% yield).</p> <p>Method B : To a solution of the naphtoquinone 181b (31 mg ; 0.06 mmol) in DCM (2 mL) at 0°C was added TFA (2 mL) dropwise. The reaction mixture was stirred for 5 min before it was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in toluene (2 mL) and then concentrated again. This co-evaporation was repeated 3 times in order to remove the excess of TFA. The crude product (26 mg ; 0.06 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (1 mL) at 0°C and a 1 M aqueous NaOH solution (85 µL ; 0.09 mmol ; 1 equiv.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at r.t. for 5 h, diluted in DCM (10 mL) and washed with aqueous saturated NH₄Cl solution. The aqueous layer was then extracted with DCM (10 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to afford the crude product (20 mg, dark solid) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (1 : 1) as eluant. The desired compound was obtained (13 mg ; 0.03 mmol ; 52%) as a dark brown solid.</p>	
PURIFICATION : See procedure.	YIELD : 17-52%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN3.109, GN3.133	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.36 – 8.31 (m, 1H, 5) ; 8.24 – 8.16 (m, 1H, 8) ; 7.76 – 7.64 (m, 2H, 6 , 7) ; 5.41 (s, 1H, NH) ; 4.70 (s, 2H, 16) ; 4.48 – 4.40 (m, 2H, 12) ; 3.51 (q, J = 6.6 Hz, 2H, 14) ; 3.08 – 2.96 (m, 2H, 11) ; 2.83 (t, J = 6.7 Hz, 2H, 13).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.1 (4) ; 164.0 (1) ; 154.7 (15) ; 152.9 (3) ; 132.8 (6 , 7) ; 131.8 and 131.5 (9 , 10) ; 127.0 (5 , 8) ; 125.0 (2) ; 95.6 (17) ; 74.4 (16) ; 60.6 (12) ; 39.9 (14) ; 28.9 (11) ; 28.4 (13).	
IR (ATR) ν _{max} : 3381, 2965, 2932, 1703, 1643, 1590, 1561, 1539, 1417, 1370, 1325, 1303, 1288, 1246, 1165, 883, 773.	

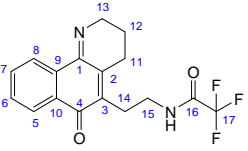
COMPOUND NO : 180	NAME : 2-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)ethanaminium 2,2,2-trifluoroacetate
COMPOUND ID : GN3.090.1	
MOL. FORMULA : C ₁₄ H ₁₂ F ₃ NO ₄	MW : 315,24 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
PHYSICAL ASPECT : Dark brown oil	
PROCEDURE : To a solution of <i>tert</i> -butyl 2-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)ethylcarbamate M1_b (452 mg ; 1.5 mmol) in DCM (2 mL) at 0°C was added trifluoroacetic acid (2 mL) dropwise. The reaction mixture was stirred for 5 min at 0°C. The solvent was then removed under reduced pressure. The residue was taken into toluene (2 mL) stirred a few minutes and concentrated under vacuum. This co-evaporation was repeated three times in order to remove the excess of TFA and to afford the desired compound (555 mg ; 1.5 mmol ; quantitative yield) as a dark brown oil.	
PURIFICATION : -	YIELD : quantitative
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN3-089	
¹ H NMR (300MHz, MeOD) : 8.23 – 8.11 (m, 1H, 5) ; 8.11 – 8.01 (m, 1H, 8) ; 7.92 – 7.77 (m, 2H, 6, 7) ; 6.98 (t, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H, 2) ; 3.26 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H, 12) ; 2.95 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H, 11).	

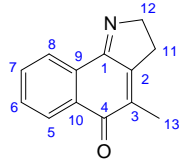
COMPOUND NO : 181a	NAME : <i>tert</i> -butyl 2-(1,4-dioxo-3-(2-(2,2,2-trifluoroacetamido)ethyl)-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)ethylcarbamate
COMPOUND ID : GN3.116.4	
MOL. FORMULA : C ₂₁ H ₂₃ F ₃ N ₂ O ₅	MW : 440,41 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.25 (DCM/AcOEt (9 : 1) ; ninhydrin) Mp = 162-164 °C	
PHYSICAL ASPECT : Brown solid	
PROCEDURE : To a solution of <i>tert</i> -butyl 2-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)ethylcarbamate NQ1_b (90 mg ; 0.3 mmol) in a mixture of CH ₃ CN/H ₂ O (4 : 3) (18.8 mL ; 0.016 M) was added 3-(2,2,2-trifluoroacetamido)propanoic acid AA3_b (178 mg ; 0.96 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (28 mg ; 0.15 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (112 mg ; 0.49 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH ₃ CN/H ₂ O (4 : 3) (8.2 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH ₂ Cl ₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO ₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (135 mg, brown solid) which was purified over silica gel column chromatography using DCM/AcOEt (9 : 1) to (7 : 3) as eluant. Unreacted starting quinone was collected (12 mg ; 0.04 mmol ; 87% conversion rate). The pure compound was obtained as a brown solid (78 mg ; 0.18 mmol ; 59% yield).	
PURIFICATION : DCM/AcOEt (9 : 1) to (7 : 3)	YIELD : 59%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN3.115	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.11 – 7.96 (m, 2H, 5, 8) ; 7.85 (bs, 1H, NH) ; 7.76 – 7.65 (m, 2H, 6, 7) ; 5.12 (bs, 1H, NH) ; 3.63 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H, 19) ; 3.31 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H, 12) ; 3.00 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H, 18) ; 2.89 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H, 11) ; 1.35 (s, 9H, 15, 16, 17).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.2 and 184.7 (1, 4) ; [158.3 + 157.8 + 157.3 + 156.8] (20) ; 156.3 (13) ; 145.9 (3) ; 144.6 (2) ; 133.76 (6) ; 133.73 (7) ; 131.9 and 131.8 (9, 10) ; 126.41 (8) ; 126.37 (5) ; [121.5 + 117.6 + 113.8 + 110.0] (21) ; 79.9 (14) ; 40.1 (19) ; 39.3 (12) ; 28.2 (15, 16, 17, 18) ; 26.8 (11).	
IR (ATR) ν _{max} : 3379, 2966, 2929, 1703, 1663, 1593, 1561, 1539, 1303, 1267, 1215, 1165, 777.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₂₁ H ₂₃ F ₃ N ₂ O ₅ Na : 463.1457, found : 463.1464, Δ = 1.5 ppm	

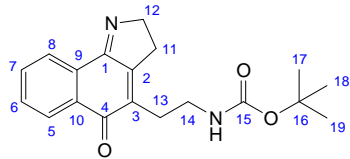
COMPOUND NO : 181b	NAME : -
COMPOUND ID : GN3.118.3	
MOL. FORMULA : C ₂₂ H ₂₅ Cl ₃ N ₂ O ₆	MW : 519,8 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.35 (DCM/AcOEt (95 : 5) ; ninhydrin) Mp = 135-137 °C	
PHYSICAL ASPECT : Brown solid	
<p>PROCEDURE : To a solution of <i>tert</i>-butyl 2-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)ethylcarbamate NQ1_b (90 mg ; 0.3 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4 : 3) (18.8 mL ; 0.016 M) was added 3-((2,2,2-trichloroethoxy)carbonylamino)propanoic acid AA4_b (254 mg ; 0.96 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (28 mg ; 0.15 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (112 mg ; 0.49 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4 : 3) (8.2 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (294 mg, brown solid) which was purified over silica gel column chromatography using DCM/AcOEt (1 : 0) to (8 : 2) as eluant. Unreacted starting quinone was collected (8 mg ; 0.03 mmol ; 91% conversion rate). The pure compound was obtained as a brown solid (85 mg ; 0.16 mmol ; 55% yield).</p>	
PURIFICATION : DCM/AcOEt (1 : 0) to (8 : 2)	YIELD : 55%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN3.117	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.10 – 7.98 (m, 2H, 5 , 8) ; 7.72 – 7.63 (m, 2H, 6 , 7) ; 6.07 (bs, 1H, NH) ; 5.09 (bs, 1H, NH) ; 4.64 (s, 2H, 21) ; 3.55 – 3.43 (m, 2H, 12) ; 3.40 – 3.30 (m, 2H, 19) ; 2.95 (t, J = 6.7 Hz, 2H, 11) ; 2.89 (t, J = 7.0 Hz, 2H, 18) ; 1.34 (s, 9H, 15 , 16 , 17).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 184.9 (1 , 4) ; 156.2 (20) ; 154.8 (13) ; 145.8 (3) ; 145.0 (2) ; 133.6 (6 , 7) ; 132.0 (9 , 10) ; 126.3 (5 , 8) ; 95.6 (22) ; 79.5 (14) ; 74.4 (21) ; 40.4 (12 , 19) ; 28.3 (15 , 16 , 17) ; 27.9 (11 , 18).	
IR (ATR) ν _{max} : 3381, 3356, 2964, 2930, 1735, 1665, 1594, 1524, 1369, 1330, 1303, 1267, 1244, 1155, 822, 779, 715.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₂₂ H ₂₅ Cl ₃ N ₂ O ₆ Na: 541.0676, found: 541.0679, Δ = 0.6 ppm	

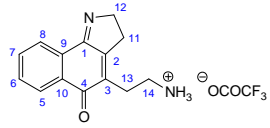
COMPOUND NO : 181c	NAME :
COMPOUND ID : GN3.146.4	<i>tert</i> -butyl 3-(1,4-dioxo-3-(2-(2,2,2-trifluoroacetamido)ethyl)-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)propylcarbamate
MOL. FORMULA : C ₂₂ H ₂₅ F ₃ N ₂ O ₅	MW : 454,44 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.35 (DCM/AcOEt (9 : 1) ; ninhydrin) Mp = 150-152 °C	
PHYSICAL ASPECT : Brown solid	
<p>PROCEDURE : To a solution of <i>tert</i>-butyl 3-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)propyl carbamate NQ1_c (95 mg ; 0.3 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4 : 3) (18.8 mL ; 0.016 M) was added 3-(2,2,2-trifluoroacetamido)propanoic acid AA3_b (178 mg ; 0.96 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (28 mg ; 0.15 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (112 mg ; 0.49 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4 : 3) (8.2 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (119 mg, brown solid) which was purified over silica gel column chromatography using DCM/AcOEt (95 : 5) to (8 : 2) as eluant. Unreacted starting quinone was collected (16 mg ; 0.05 mmol ; 83% conversion rate). The pure compound was obtained as a brown solid (61 mg ; 0.13 mmol ; 45% yield).</p>	
PURIFICATION : DCM/AcOEt (95 : 5) to (8 : 2)	YIELD : 45%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN3.145	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.14 – 8.01 (m, 2H, 5 , 8) ; 7.77 – 7.69 (m, 2H, 6 , 7) ; 7.39 (bs, 1H, NH) ; 4.96 (bs, 1H, NH) ; 3.57 (q, J = 6.3 Hz, 2H, 20) ; 3.23 (q, J = 6.0 Hz, 2H, 13) ; 2.95 (t, J = 7.0 Hz, 2H, 19) ; 2.79 – 2.65 (t, J = 7.1 Hz, 2H, 11) ; 1.81 – 1.69 (m, 2H, 12) ; 1.43 (s, 9H, 16 , 17 , 18).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.6 and 184.6 (1 , 4) ; [158.3 + 157.8 + 157.3 + 156.8] (21) ; 156.2 (14) ; 148.8 (3) ; 143.1 (2) ; 133.9 (6) ; 133.7 (7) ; 132.0 and 131.8 (9 , 10) ; 126.5 (8) ; 126.4 (5) ; [121.5 + 117.6 + 113.8 + 110.0] (22) ; 79.3 (15) ; 40.4 (20) ; 39.4 (13) ; 29.7 (19) ; 28.3 (16 , 17 , 18) ; 26.5 (12) ; 24.2 (11).	
IR (ATR) ν _{max} : 3356, 3316, 3103, 2979, 2938, 1698, 1657, 1594, 1541, 1454, 1298, 1276, 1196, 1179, 722.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₂₂ H ₂₅ F ₃ N ₂ O ₅ Na: 477.1607, found: 477.1616, Δ = 1.7 ppm.	

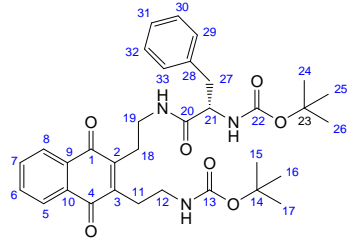
COMPOUND NO : 181d	NAME : -
COMPOUND ID : GN3.148.3	
MOL. FORMULA : C ₂₃ H ₂₇ Cl ₃ N ₂ O ₆	MW : 533,83 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.40 (DCM/AcOEt (9 : 1) ; ninhydrin) Mp = 121-122 °C	
PHYSICAL ASPECT : Brown solid	
<p>PROCEDURE: To a solution of <i>tert</i>-butyl 3-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)propyl carbamate NQ1c (95 mg ; 0.3 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4 : 3) (18.8 mL ; 0.016 M) was added 3-((2,2,2-trichloroethoxy)carbonylamino)propanoic acid (254 mg ; 0.96 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (28 mg ; 0.15 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (112 mg ; 0.49 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4 : 3) (8.2 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (314 mg, brown solid) which was purified over silica gel column chromatography using DCM/AcOEt (95 : 5) to (8 : 2) as eluant. Unreacted starting quinone was collected (9 mg ; 0.03 mmol ; 91% conversion rate). The pure compound was obtained as a brown solid (87 mg ; 0.16 mmol ; 54% yield).</p>	
PURIFICATION : DCM/AcOEt (95 : 5) to (8 : 2)	YIELD : 54%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN3.147	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.09 – 7.99 (m, 2H, 5, 8) ; 7.73 – 7.65 (m, 2H, 6, 7) ; 5.76 (bs, 1H, NH) ; 5.09 (bs, 1H, NH) ; 4.68 (s, 2H, 22) ; 3.43 (d, J = 6.8 Hz, 2H, 20) ; 3.22 (q, J = 5.8 Hz, 2H, 13) ; 2.90 (t, J = 7.2 Hz, 2H, 19) ; 2.75 – 2.66 (t, J = 5.9 Hz, 2H, 11) ; 1.80 – 1.66 (m, 2H, 12) ; 1.44 (s, 9H, 16, 17, 18).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.1 and 184.7 (1, 4) ; 156.2 (14) ; 154.8 (22) ; 148.5 (2) ; 143.5 (3) ; 133.6 (6, 7) ; 132.0 and 131.9 (9, 10) ; 126.4 (8) ; 126.3 (5) ; 95.5 (23) ; 79.2 (15) ; 74.4 (22) ; 40.6 (13) ; 29.7 (20) ; 28.4 (16, 17, 18) ; 28.3 (19) ; 27.8 (17) ; 24.3 (11).	
IR (ATR) ν _{max} : 3366, 2959, 2925, 1735, 1694, 1663, 1594, 1522, 1456, 1325, 1302, 1263, 1243, 1155, 823, 780.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₂₃ H ₂₇ Cl ₃ N ₂ O ₆ Na: 555.0832, found: 555.0821, Δ = 2.0 ppm	

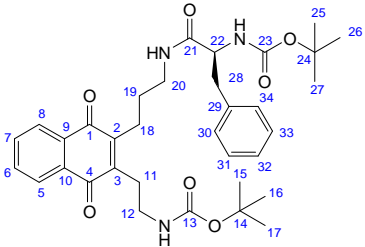
COMPOUND NO : 182c	NAME : 2,2,2-trifluoro-N-(2-(6-oxo-2,3,4,6-tetrahydrobenzo[h]quinolin-5-yl)ethyl)acetamide
COMPOUND ID : GN3.154.2	
MOL. FORMULA : C ₁₇ H ₁₅ F ₃ N ₂ O ₂	MW : 336,31 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.52 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (6 : 4) ; ninhydrin) Mp = 147-149 °C	
PHYSICAL ASPECT : Brown solid	
<p>PROCEDURE: To a solution of <i>tert</i>-butyl 3-(1,4-dioxo-3-(2-(2,2,2-trifluoroacetamido)ethyl)-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)propyl carbamate 181c (27 mg ; 0.06 mmol) in DCM (2 mL) at 0°C was added TFA (2 mL) dropwise. The reaction mixture was stirred for 5 min before it was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in toluene (2 mL) and then concentrated again. This co-evaporation was repeated 3 times in order to remove the excess of TFA. The crude product (26 mg ; 0.06 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (1 mL) at 0°C and a 1 M aqueous NaOH solution (85 μL ; 0.09 mmol ; 1 equiv.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at r.t. for 5 h, diluted in DCM (10 mL) and washed with aqueous saturated NH₄Cl solution. The aqueous layer was then extracted with DCM (10 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to afford the crude product (16 mg, dark solid) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (8 : 2) to (7 : 3) as eluant. The desired compound was obtained (13 mg ; 0.03 mmol ; 72%) as a dark brown solid.</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (8 : 2) to (7 : 3)	YIELD : 72%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN3.153	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.33 (d, J = 7.7 Hz, 1H, 5) ; 8.13 (dd, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H, 8) ; 7.77 – 7.49 (m, 2H, 6, 7) ; 4.16 (t, J = 5.5 Hz, 2H, 13) ; 3.54 (dd, J = 12.3, 6.4 Hz, 2H, 15) ; 2.91 (t, J = 6.7 Hz, 2H, 11) ; 2.83 (t, J = 6.6 Hz, 2H, 14) ; 1.94 (dt, J = 12.0, 5.8 Hz, 2H, 12).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 186.2 (4) ; [158.3 + 157.7 + 157.3 + 156.7] (16) ; 155.4 (1) ; 138.0 (2) ; 135.4 (9) ; 135.1 (10) ; 133.1 (6) ; 130.5 (3) ; 130.4 (7) ; 125.9 (8) ; 124.4 (5) ; [126.9 + 117.7 + 113.9 + 108.1] (17) ; 51.2 (13) ; 39.1 (15) ; 25.6 (11) ; 24.5 (14) ; 21.9 (12).	
IR (ATR) ν _{max} : 3383, 2945, 2929, 1705, 1643, 1595, 1561, 1539, 1417, 1325, 1287, 1246, 1213, 1166, 801, 773.	

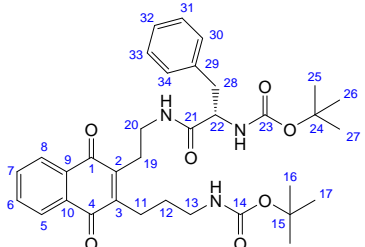
COMPOUND NO : 183	NAME : 4-methyl-2,3-dihydrobenzo[g]indol-5-one
COMPOUND ID : GN4.036.3	
MOL. FORMULA : C ₁₃ H ₁₁ NO	MW : 197,23 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.27 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (1 : 1) ; ninhydrin) Mp = 112-113 °C	
PHYSICAL ASPECT : Dark brown solid	
<p>PROCEDURE : To a solution of 2,2,2-trichloroethyl 2-(3-methyl-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)ethylcarbamate M4_b (17 mg ; 0.04 mmol) in acetic acid (300 μL) was added Zn dust (24 mg ; 0.37 mmol ; 8.5 equiv.) dropwise. The suspension was stirred at r.t. for 20 h and then filtered off through Celite. The filtrate concentrated under reduced pressure to afford the crude product (26 mg, dark solid) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (7 : 3) to (3 : 7) as eluant. The desired compound was obtained (2 mg ; 0.01 mmol ; 24%) as a dark solid.</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (7 : 3) to (3 : 7)	YIELD : 24%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN4.035	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.43 – 8.31 (m, 1H, 5) ; 8.29 – 8.17 (m, 1H, 8) ; 7.76 – 7.62 (m, 2H, 6 , 7) ; 4.50 – 4.37 (m, 2H, 12) ; 3.07 – 2.89 (m, 2H, 11) ; 2.14 (s, J = 1.7 Hz, 3H, 13).	
¹³ C NMR (75MHz, MeOD) : 185.1 (1) ; 164.1 (4) ; 136.6 (3) ; 132.5 (6) ; 131.5 (7) ; 131.2 (9) ; 130.0 (10) ; 126.1 (8) ; 124.4 (5) ; 122.9 (2) ; 60.6 (12) ; 28.9 (11), 11.2 (13).	
IR (ATR) ν _{max} : 3285, 3066, 2925, 1643, 1589, 1417, 1333, 1288, 1245, 1004, 881, 777, 641.	

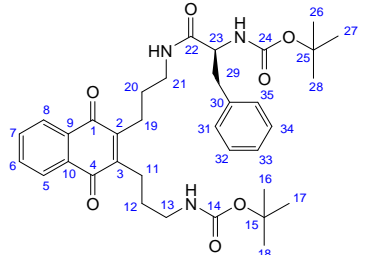
COMPOUND NO : 184	NAME : tert-butyl 2-(5-oxo-3,5-dihydro-2H-benzo[g]indol-4-yl)ethylcarbamate
COMPOUND ID : GN4.152.4	
MOL. FORMULA : C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₃	MW : 326,39 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.23 (DCM/AcOEt (1 : 1) ; ninhydrin) Mp = 128-129 °C	
PHYSICAL ASPECT : Brown solid	
<p>PROCEDURE : To a solution of 2,3-dihydrobenzo[g]indol-5-one 177 (150 mg ; 0.82 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4 : 3) (51 mL ; 0.016 M) was added 3-(tert-butoxycarbonylamino)propanoic acid AA1_b (496 mg ; 2.62 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (77 mg ; 0.45 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (305 mg ; 1.34 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4 : 3) (22 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x50 mL). The combined organic layer was washed with water (30 mL) and brine (30 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (531 mg, brown solid) which was purified over silica gel column chromatography using DCM/AcOEt (9 : 1) to (4 : 6) as eluant. Unreacted starting iminoquinone was collected (40 mg ; 0.22 mmol ; 73% conversion rate). The pure compound was obtained as a brown solid (70 mg ; 0.21 mmol ; 26% yield).</p>	
PURIFICATION : DCM/AcOEt (9 : 1) to (4 : 6)	YIELD : 26%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN4.151	
¹ H NMR (300MHz, MeOD) : 8.25 – 8.16 (m, 1H, 5) ; 8.14 – 8.04 (m, 1H, 8) ; 7.78 – 7.60 (m, 2H, 6 , 7) ; 4.38 – 4.28 (m, 2H, 12) ; 3.06 – 2.96 (m, 2H, 11) ; 2.67 (t, J = 6.4 Hz, 2H, 14) ; 2.48 (t, J = 6.8 Hz, 2H, 13) ; 1.44 (s, 9H, 17 , 18 , 19).	
¹³ C NMR (75MHz, MeOD) : 185.3 (4) ; 164.5 (1) ; 156.5 (15) ; 144.8 (3) ; 132.6 (6) ; 131.6 (7) ; 131.3 (9) ; 129.9 (10) ; 126.3 (8) ; 124.6 (5) ; 123.3 (2) ; 80.3 (16) ; 60.8 (12) ; 39.8 (14) ; 28.9 (11) ; 28.5 (17 , 18 , 19) ; 27.2 (13).	
IR (ATR) ν _{max} : 3382, 2977, 2933, 1705, 1643, 1595, 1561, 1539, 1417, 1370, 1303, 1303, 1288, 1267, 1166, 781.	

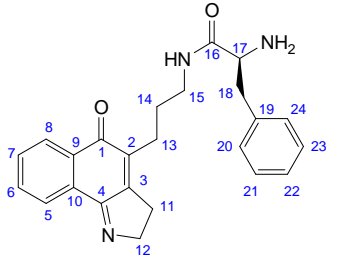
COMPOUND NO : 185	NAME :
COMPOUND ID : GN4.154.1	2-(5-oxo-3,5-dihydro-2H-benzo[g]indol-4-yl)ethanaminium 2,2,2-trifluoroacetate
MOL. FORMULA : C ₁₆ H ₁₅ F ₃ N ₂ O ₃	MW : 340,3 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
PHYSICAL ASPECT : Dark brown oil	
PROCEDURE : To a solution of <i>tert</i> -butyl 2-(5-oxo-3,5-dihydro-2H-benzo[g]indol-4-yl)ethylcarbamate 184 (70 mg ; 0.21 mmol) in DCM (2 mL) at 0°C was added trifluoroacetic acid (2 mL) dropwise. The reaction mixture was stirred for 5 min at 0°C. The solvent was then removed under reduced pressure. The residue was taken into toluene (2 mL) stirred a few minutes and concentrated under vacuum. This co-evaporation was repeated three times in order to remove the excess of TFA and to afford the desired compound (75 mg ; 0.21 mmol ; quantitative yield) as a dark brown oil.	
PURIFICATION : -	YIELD : quantitative
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN4.153	
¹ H NMR (300MHz, MeOD) : 8.27 (dd, <i>J</i> = 5.3, 3.6 Hz, 1H, 5) ; 8.19 (dd, <i>J</i> = 6.0, 3.2 Hz, 1H, 8) ; 7.88 – 7.75 (m, 2H, 6, 7) ; 4.50 – 4.36 (m, 2H, 12) ; 3.19-3.15 (m, 2H, 11) ; 2.92 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H, 14) ; 2.72 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H, 13).	

COMPOUND NO : 188a	NAME : -
COMPOUND ID : GN4.100.4	
MOL. FORMULA : C ₃₃ H ₄₁ N ₃ O ₇	MW : 591,69 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.25 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (1 : 1) ; ninhydrin) Mp = 98-100 °C	
PHYSICAL ASPECT : Brown solid	
PROCEDURE : To a solution of <i>tert</i> -butyl 2-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)ethylcarbamate NQ1_b (40 mg ; 0.14 mmol) in a mixture of CH ₃ CN/H ₂ O (4 : 3) (8.8 mL ; 0.016 M) was added (S)-3-(2-(<i>tert</i> -butoxycarbonylamino)-3-phenylpropanamido)propanoic acid PEPOH_{b,e} (145 mg ; 0.43 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (13 mg ; 0.075 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (50 mg ; 0.22 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH ₃ CN/H ₂ O (4 : 3) (3.7 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30min then cooled down to room temperature and extracted with CH ₂ Cl ₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO ₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (159 mg, brown solid) which was purified over silica gel column chromatography using C ₆ H ₁₂ /AcOEt (9 : 1) to (6 : 4) as eluant. Unreacted starting quinone was collected (8 mg ; 0.02 mmol ; 80% conversion rate). The pure compound was obtained as a brown solid (28 mg ; 0.05 mmol ; 35% yield).	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (9 : 1) to (6 : 4)	YIELD : 35%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN4.115	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.16 – 7.98 (m, 2H, 5, 8) ; 7.81 – 7.59 (m, 2H, 6, 7) ; 7.34 – 7.07 (m, 5H, 29, 30, 31, 32, 33) ; 6.56 (bs, 1H, NH) ; 5.13 (bs, 1H, NH) ; 4.38 – 4.22 (m, 1H, 21) ; 3.58 – 3.43 (m, 1H, 27) ; 3.35 (bs, 3H, 27, 19) ; 3.10 – 2.94 (m, 2H, 12) ; 2.86 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H, 18) ; 2.80 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H, 11) ; 1.38 (s, 9H, 15, 16, 17) ; 1.33 (s, 9H, 24, 25, 26).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.2 and 184.7 (1, 4) ; 171.7 (20) ; 156.1 (13, 22) ; 136.7 (3) ; 133.56 (2) ; 133.52 (28) ; 132.1 and 132.02 (9, 10) ; 129.3 (6, 7) ; 128.5 (29, 33) ; 126.8 (31) ; 126.4 (30, 32) ; 126.3 (5, 8) ; 79.4 (14, 23) ; 55.8 (21) ; 45.5 (12) ; 39.0 (19, 27) ; 28.3 (15, 16, 17, 24, 25, 26) ; 27.5 (18) ; 23.9 (11).	
IR (ATR) ν _{max} : 3380, 339, 2877, 2932, 1698, 1663, 1595, 1522, 1369, 1302, 1267, 1168, 1049, 780, 701.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₃₃ H ₄₁ N ₃ O ₇ Na: 614.2842, found: 614.2849, Δ = 1.1 ppm	

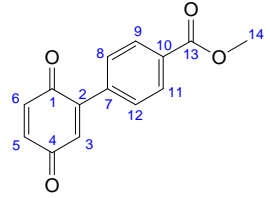
COMPOUND NO : 188b	NAME : -
COMPOUND ID : GN4.094.3	
MOL. FORMULA : C ₃₄ H ₄₃ N ₃ O ₇	MW : 605,72 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.3 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (7 : 3) ; ninhydrin) Mp = 92-94 °C	
PHYSICAL ASPECT : Brown solid	
<p>PROCEDURE : To a solution of <i>tert</i>-butyl 2-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)ethylcarbamate NQ1_a (40 mg ; 0.14 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4 : 3) (8.8 mL ; 0.016 M) was added (S)-4-(2-(<i>tert</i>-butoxycarbonylamino)-3-phenylpropanamido)butanoic acid PEPOH_e (150 mg ; 0.43 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (13 mg ; 0.075 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (50mg ; 0.22mmol ; 1.63eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4 : 3) (3.7 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (149 mg, brown solid) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (9 : 1) to (6 : 4) as eluant. Unreacted starting quinone was collected (11 mg ; 0.04 mmol ; 73% conversion rate). The pure compound was obtained as a brown solid (29 mg ; 0.05 mmol ; 36% yield).</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (9 : 1) to (6 : 4)	YIELD : 36%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN4.093	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.14 – 8.01 (m, 2H, 5, 8) ; 7.81 – 7.64 (m, 2H, 6, 7) ; 7.35 – 7.13 (m, 5H, 30, 31, 32, 33, 34) ; 6.52 (bs, 1H, NH) ; 5.33 (bs, 1H, NH) ; 5.04 (bs, 1H, NH) ; 4.41 (m, 1H, 22) ; 3.42 – 2.99 (m, 6H, 12, 20, 28) ; 2.82 (t, J = 6.7 Hz, 2H, 18) ; 2.66 – 2.44 (m, 2H, 11) ; 1.78 – 1.57 (m, 2H, 19) ; 1.41 (s, 9H, 15, 16, 17) ; 1.39 (s, 9H, 25, 26, 27).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.0 (1, 4) ; 171.5 (21) ; 156.1 (13, 23) ; 148.0 (3) ; 144.2 (2) ; 137.0 (29) ; 133.58 (6) ; 133.54 (7) ; 132.1 (9, 10) ; 129.4 (30, 34) ; 128.6 (31, 33) ; 126.8 (32) ; 126.3 (5, 8) ; 79.4 (14, 23) ; 55.8 (22) ; 40.1 (12) ; 39.0 (20) ; 38.7 (28) ; 28.7 (11) ; 28.4 (15, 16, 17) ; 28.3 (25, 26, 27) ; 28.1 (19) ; 24.0 (18).	
IR (ATR) ν _{max} : 3381, 3322, 2977, 2933, 1702, 1663, 1594, 1523, 1366, 1302, 1266, 1167, 1049, 780, 703.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₃₄ H ₄₃ N ₃ O ₇ Na: 628.2999, found: 628.2987, Δ = 1.9 ppm	

COMPOUND NO : 188c	NAME : -
COMPOUND ID : GN4.104.3	
MOL. FORMULA : C ₃₄ H ₄₃ N ₃ O ₇	MW : 605,72 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.40 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (1 : 1) ; ninhydrin) Mp = 115-117 °C	
PHYSICAL ASPECT : Brown solid	
<p>PROCEDURE : To a solution of <i>tert</i>-butyl 3-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)propyl carbamate NQ1_c (43 mg ; 0.14 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4 : 3) (8.8 mL ; 0.016 M) was added (S)-3-(2-(<i>tert</i>-butoxycarbonylamino)-3-phenylpropanamido)propanoic acid PEPOH_{b,e} (145 mg ; 0.43 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (13 mg ; 0.075 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (50 mg ; 0.22 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4 : 3) (3.7 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (158 mg, brown solid) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (9 : 1) to (1 : 1) as eluant. Unreacted starting quinone was collected (9 mg ; 0.02 mmol ; 79% conversion rate). The pure compound was obtained as a brown solid (30 mg ; 0.05 mmol ; 37% yield).</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (9 : 1) to (1 : 1)	YIELD : 37%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN4.103	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.12 – 8.01 (m, 2H, 5, 8) ; 7.76 – 7.67 (m, 2H, 6, 7) ; 7.34 – 7.09 (m, 5H, 30, 31, 32, 33, 34) ; 6.39 (bs, 1H, NH) ; 5.37 (bs, 1H, NH) ; 5.16 (bs, 1H, NH) ; 4.34 (m, 1H, 22) ; 3.41 – 3.14 (m, 4H, 20, 28) ; 3.06 (d, J = 6.8 Hz, 2H, 13) ; 2.87 – 2.61 (m, 4H, 11, 19) ; 1.84 – 1.65 (m, 2H, 12) ; 1.46 (s, 9H, 16, 17, 18) ; 1.41 (s, 9H, 25, 26, 27).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.2 and 184.7 (1, 4) ; 171.7 (21) ; 156.3 (14, 23) ; 148.5 (3) ; 143.6 (2) ; 136.7 (29) ; 133.64 (6) ; 133.55 (7) ; 132.1 and 131.9 (9, 10) ; 129.3 (30, 34) ; 128.6 (31, 33) ; 126.9 (32) ; 126.4 (8) ; 126.3 (5) ; 79.2 (15, 24) ; 55.8 (22) ; 39.2 (13) ; 38.7 (20) ; 34.3 (28) ; 29.7 (12) ; 28.5 (16, 17, 18) ; 28.3 (25, 26, 27) ; 27.1 (19) ; 24.4 (11).	
IR (ATR) ν _{max} : 3368, 3338, 2978, 2928, 1695, 1663, 1594, 1519, 1458, 1302, 1265, 1167, 1049, 777, 701.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₃₄ H ₄₃ N ₃ O ₇ Na: 628.2999, found: 628.3004, Δ = 0.8 ppm	

COMPOUND NO : 188d	NAME : -
COMPOUND ID : GN4.102.3	
MOL. FORMULA : C ₃₅ H ₄₅ N ₃ O ₇	MW : 619,75 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.35 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (1 : 1) ; ninhydrin) Mp = 123-125 °C	
PHYSICAL ASPECT : Brown solid	
<p>PROCEDURE: To a solution of <i>tert</i>-butyl 3-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)propyl carbamate NQ1_c (43 mg ; 0.14 mmol) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4 : 3) (8.8 mL ; 0.016 M) was added (S)-4-(2-(<i>tert</i>-butoxycarbonylamino)-3-phenylpropanamido)butanoic acid PEPOH_c (150 mg ; 0.43 mmol ; 3.2 eq.) and silver nitrate (13 mg ; 0.075 mmol ; 0.55 eq.). The mixture was warmed to 100°C. A homogeneous solution of ammonium persulfate (50 mg ; 0.22 mmol ; 1.63 eq.) in a mixture of CH₃CN/H₂O (4 : 3) (3.7 mL ; 0.06 M) was added dropwise over 30 min. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 100°C for an additional 30 min then cooled down to room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (2x30 mL). The combined organic layer was washed with water (20 mL) and brine (20 mL) then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford a crude product (167 mg, brown solid) which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (9 : 1) to (6 : 4) as eluant. Unreacted starting quinone was collected (8 mg ; 0.025 mmol ; 81% conversion rate). The pure compound was obtained as a brown solid (32 mg ; 0.05 mmol ; 38% yield).</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (9 : 1) to (6 : 4)	YIELD : 38%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN4.101	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.14 – 8.04 (m, 2H, 5, 8) ; 7.75 – 7.66 (m, 2H, 6, 7) ; 7.38 – 7.10 (m, 5H, 31, 32, 33, 34, 35) ; 6.38 (bs, 1H, NH) ; 5.35 (bs, 1H, NH) ; 5.22 (bs, 1H, NH) ; 4.37 (m, 1H, 23) ; 3.39 – 3.16 (m, 4H, 21, 29) ; 3.08 (d, J = 6.9 Hz, 2H, 13) ; 2.90 – 2.67 (m, 4H, 11, 19) ; 2.62 – 2.39 (m, 2H, 20) ; 1.85 – 1.65 (m, 2H, 12) ; 1.45 (s, 9H, 16, 17, 18) ; 1.39 (s, 9H, 26, 27, 28).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 185.3 and 184.8 (1, 4) ; 171.9 (22) ; 156.2 (14, 24) ; 148.7 (3) ; 143.5 (2) ; 136.6 (30) ; 133.62 (6) ; 133.57 (7) ; 132.1 and 131.9 (9, 10) ; 129.3 (31, 35) ; 128.6 (32, 34) ; 126.7 (33) ; 126.2 (8) ; 126.1 (5) ; 79.1 (15, 25) ; 55.8 (23) ; 39.2 (13) ; 38.7 (21) ; 34.2 (29) ; 29.9 (12) ; 28.5 (16, 17, 18, 20) ; 28.2 (26, 27, 28) ; 27.1 (19) ; 24.3 (11).	
IR (ATR) ν _{max} : 3367, 3323, 2927, 1694, 1663, 1594, 1524, 1456, 1366, 1302, 1252, 1166, 780.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₃₅ H ₄₅ N ₃ O ₇ Na: 642.3155, found: 642.3169, Δ = 2.2 ppm	

COMPOUND NO : 189b	NAME :
COMPOUND ID : GN4.098.1	(S)-2-amino-N-(3-(5-oxo-3,5-dihydro-2H-benzo[g]indol-4-yl)propyl)-3-phenylpropanamide
MOL. FORMULA : C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₂	MW : 387,47 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
	
PHYSICAL ASPECT : Brown oil	
<p>PROCEDURE: To a solution of the naphtoquinone 188b (30 mg ; 0.05 mmol) in DCM (2 mL) at 0°C was added TFA (2 mL) dropwise. The reaction mixture was stirred for 5 min before it was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in toluene (2 mL) and then concentrated again. This co-evaporation was repeated 3 times in order to remove the excess of TFA. The crude product (30 mg ; 0.05 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (1 mL) at 0°C and a 1 M aqueous NaOH solution (48 μL ; 0.05 mmol ; 1 equiv.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at r.t. for 5 h, diluted in DCM (10 mL) and washed with aqueous saturated NH₄Cl solution. The aqueous layer was then extracted with DCM (10 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to afford the desired product (9 mg ; 0.025 mmol ; 49%) as a brown oil.</p>	
PURIFICATION : -	YIELD : 49%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN4.097	
¹ H NMR (300MHz, MeOD) : 8.32 – 8.26 (m, 1H, 5) ; 8.22 – 8.12 (m, 1H, 8) ; 7.82 – 7.72 (m, 2H, 6, 7) ; 7.40 – 7.23 (m, 5H, 20, 21, 22, 23, 24, 25) ; 4.49 – 4.38 (m, 2H, 12) ; 4.07 (t, J = 7.4 Hz, 1H, 17) ; 3.28 – 3.10 (m, 4H, 15, 18) ; 3.09 – 2.99 (m, 2H, 11) ; 2.57 – 2.44 (m, 2H, 13) ; 1.75 – 1.62 (m, 2H, 14).	
¹³ C NMR (75MHz, MeOD) : 184.5 (4) ; 168.0 (16) ; 164.2 (1) ; 152.0 (2) ; 135.2 (19) ; 134.3 (9) ; 132.5 (7) ; 131.8 (6) ; 131.6 (10) ; 129.8 (3) ; 129.1 (21, 23) ; 128.7 (20, 24) ; 127.4 (8) ; 126.5 (22) ; 124.5 (5) ; 60.0 (12) ; 54.5 (17) ; 39.1 (15) ; 37.4 (11) ; 28.1 (18) ; 27.1 (14) ; 24.6 (13).	
IR (ATR) ν _{max} : 3381, 3322, 2979, 2935, 1702, 1666, 1595, 1523, 1366, 1265, 1167, 1049, 801, 780, 703.	

Chapitre III

COMPOUND NO : BQ_a	NAME : methyl 4-(3,6-dioxocyclohexa-1,4-dienyl)benzoate
COMPOUND ID : GN5-098-2	
MOL. FORMULA : C ₁₄ H ₁₀ O ₄	MW : 242,23 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.6 (Toluene/AcOEt (98 : 2) ; KMnO ₄) Mp = 145-152°C	
PHYSICAL ASPECT : Yellow solid	
<p>Method A : To a stirred suspension of 4-(methoxycarbonyl)benzenediazonium tetrafluoroborate DT_a (250 mg ; 1 mmol) in a mixture of DMSO/H₂O (5 mL ; 0.2 M) was added 1,4-benzoquinone (216 mg ; 2 mmol ; 2 eq.) in one portion. After completion of the reaction (ceasing of the nitrogen bubbling, 2 h), the mixture was diluted with DCM (20 mL), washed with water (20 mL), brine (20 mL). The combined organic layer was then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product which was purified over silica gel column chromatography using [C₆H₁₂/Toluene (7 : 3)] / [Toluene/AcOEt (95 : 5)] (1 : 0) to (1 : 1) as eluant. The pure compound was obtained as a yellow solid (206 mg ; 0.85 mmol ; 85% yield).</p> <p>Method B : To a stirred suspension of 4-(methoxycarbonyl)benzenediazonium tetrafluoroborate DT_a (250 mg ; 1 mmol) in H₂O (5 mL ; 0.2 M) was added 1,4-benzoquinone (216 mg ; 2 mmol ; 2 eq.) in one portion. After completion of the reaction (ceasing of the nitrogen bubbling, 2 h), the mixture was diluted with DCM (20 mL), washed with water (20 mL), brine (20 mL). The combined organic layer was then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product which was purified over silica gel column chromatography using [C₆H₁₂/Toluene (7 : 3)] / [Toluene/AcOEt (95 : 5)] (1 : 0) to (1 : 1) as eluant. The pure compound was obtained as a yellow solid (211 mg ; 0.87 mmol ; 87% yield).</p> <p>Method C : To a stirred solution of methyl 4-aminobenzoate AN_a (151 mg ; 1 mmol) in a mixture of DMSO/H₂O (2 : 3) (5 mL ; 0.2 M) was respectively added <i>tert</i>-butyl nitrite (178 μL ; 155 mg ; 1.5 mmol ; 1.5 eq.) and methanesulfonic acid (65 μL ; 96 mg ; 1 mmol ; 1 eq.). Five minutes later, 1,4-benzoquinone (216 mg ; 2 mmol ; 2 eq.) was added to the reaction mixture in one portion. After completion of the reaction (ceasing of the nitrogen bubbling, 3 h), the mixture was diluted with DCM (20 mL), washed with water (20 mL), brine (20 mL). The combined organic layer was then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product which was purified over silica gel column chromatography using [C₆H₁₂/Toluene (7 : 3)] / [Toluene/AcOEt (95 : 5)] (1 : 0) to (1 : 1) as eluant. The pure compound was obtained as a yellow solid (218 mg ; 0.9 mmol ; 90% yield).</p>	

Method D : To a stirred solution of methyl 4-aminobenzoate **AN_a** (151 mg ; 1 mmol) in a mixture of DMSO/H₂O (2 : 3) (5 mL ; 0.2 M) was added *tert*-butyl nitrite (178 μL ; 155 mg ; 1.5 mmol ; 1.5 eq.). Five minutes later, 1,4-benzoquinone (216 mg ; 2 mmol ; 2 eq.) was added to the reaction mixture in one portion. After completion of the reaction (ceasing of the nitrogen bubbling, 30 min), the mixture was diluted with DCM (20 mL), washed with water (20 mL), brine (20 mL). The combined organic layer was then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product which was purified over silica gel column chromatography using [C₆H₁₂/Toluene (7 : 3)] / [Toluene/AcOEt (95 : 5)] (1 : 0) to (1 : 1) as eluant. The pure compound was obtained as a yellow solid (179 mg ; 0.74 mmol ; 74% yield).

Method E : To a stirred suspension of 1,4-benzoquinone (216 mg ; 2 mmol ; 2 eq.) and methyl 4-aminobenzoate **AN_a** (151 mg ; 1 mmol) in H₂O (5 mL) was added *tert*-butyl nitrite (178 μL ; 155 mg ; 1.5 mmol ; 1.5 eq.) dropwise over 5 min. After completion of the reaction (ceasing of the nitrogen bubbling, 30 min), the mixture was diluted with DCM (20 mL), washed with water (20 mL), brine (20 mL). The combined organic layer was then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product which was purified over silica gel column chromatography using [C₆H₁₂/Toluene (7 : 3)] / [Toluene/AcOEt (95 : 5)] (1 : 0) to (1 : 1) as eluant. The pure compound was obtained as a yellow solid (170 mg ; 0.7 mmol ; 70% yield).

Method F : To a stirred solution of 1,4-benzoquinone (216 mg ; 2 mmol ; 2 eq.) in a mixture of DMSO/H₂O (2 : 3) (5 mL ; 0.4 M) were respectively added *tert*-butyl nitrite (178 μL ; 155 mg ; 1.5 mmol ; 1.5 eq.) and a solution of methyl 4-aminobenzoate **AN_a** (151 mg ; 1 mmol) in DMSO (300 μL). After completion of the reaction (ceasing of the nitrogen bubbling, 30 min), the mixture was diluted with DCM (20 mL), washed with water (20 mL), brine (20 mL). The combined organic layer was then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product which was purified over silica gel column chromatography using [C₆H₁₂/Toluene (7 : 3)] / [Toluene/AcOEt (95 : 5)] (1 : 0) to (1 : 1) as eluant. The pure compound was obtained as a yellow solid (170 mg ; 0.7 mmol ; 70% yield).

PURIFICATION : [C₆H₁₂/Toluene (7 : 3)] / [Toluene/AcOEt (95 : 5)] (1 : 0) to (1 : 1) YIELD : **70-90%**

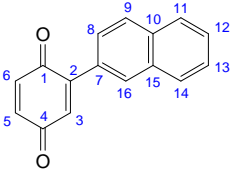
CORRESPONDING EXPERIMENTS : ml-05-382, 403, 405, 408, 439 ; GN5-097

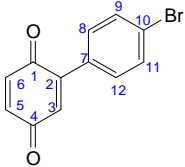
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 8.11 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, **9, 11**) ; 7.56 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, **8, 12**) ; 6.95-6.83 (m, 3H, **3, 5, 6**) ; 3.95 (s, 3H, **14**).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : 187.2 and 186.1 (**1, 4**) ; 166.4 (**13**) ; 145.0 (**2**) ; 137.0 (**5**) ; 136.9 (**7**) ; 136.4 (**6**) ; 133.4 (**3**) ; 131.4 (**10**) ; 129.6 (**9, 11**) ; 129.3 (**8, 12**) ; 52.4 (**14**).

IR (ATR) ν_{max} : 3251, 3039, 2959, 1720, 1655, 1590, 1433, 1277, 1103, 966, 925, 865, 758, 698.

HRMS (MS ES +, Na) calcd for C₁₄H₁₀O₄Na : 243.0652, found : 243.0862.

COMPOUND NO : BQ_b	NAME : 2-(naphthalen-2-yl)cyclohexa-2,5-diene-1,4-dione
COMPOUND ID : ml-05-398	
MOL. FORMULA : C ₁₆ H ₁₀ O ₂	MW : 234,25 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.48 (C ₆ H ₁₂ /EtOAc (95 : 5) ; KMnO ₄) Mp = 170-171°C	
PHYSICAL ASPECT : Orange solid	
<p>Method A : To a stirred suspension of naphthalene-2-diazonium tetrafluoroborate DT_b (242 mg ; 1 mmol) in a mixture of DMSO/H₂O (5 mL ; 0.2 M) was added 1,4-benzoquinone (216 mg ; 2 mmol ; 2 eq.) in one portion. After completion of the reaction (ceasing of the nitrogen bubbling, 12 h), the mixture was diluted with DCM (20 mL), washed with water (20 mL), brine (20 mL). The combined organic layer was then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product which was purified by recrystallization from hexanes/toluene. After filtration, the pure compound was obtained as an orange solid (176 mg ; 0.75 mmol ; 75% yield).</p>	
PURIFICATION : recrystallization from hexanes/toluene	YIELD : 75%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : ml-05-398	
¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) : 8.17 (s, 1H, 16) ; 8.10-7.90 (m, 3H, 9, 13, 14) ; 7.76-7.52 (m, 3H, 8, 11, 12), 7.11 (s, 1H, 3) , 7.08-6.93 (m, 2H, 5, 6).	
¹³ C NMR (75 MHz, DMSO-d ₆) : 188.2 ; 187.3 ; 145.6 ; 137.9 ; 136.6 ; 133.7 ; 133.1 ; 132.9 ; 130.9 ; 129.9 ; 129.1 ; 128.09 ; 128.02 ; 127.8 ; 127.1 ; 127.0.	
IR (ATR) ν _{max} : 1650, 1595, 1336, 1221, 1092, 896, 867, 841, 746.	
HRMS (MS ES +, Na) : found to be unstable on HRMS.	

COMPOUND NO : BQ_c	NAME : 2-(4-bromophenyl)cyclohexa-2,5-diene-1,4-dione
COMPOUND ID : GN5-044-2	
MOL. FORMULA : C ₁₂ H ₇ BrO ₂	MW : 263,09 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.6 (Toluene/AcOEt (98 : 2) ; KMnO ₄) Mp = 110-112°C	
PHYSICAL ASPECT : Orange solid	

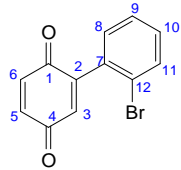
Method A : To a stirred suspension of 4-bromobenzenediazonium tetrafluoroborate **DT_c** (271 mg ; 1 mmol) in a mixture of DMSO/H₂O (5 mL ; 0.2 M) was added 1,4-benzoquinone (216 mg ; 2 mmol ; 2 eq.) in one portion. After completion of the reaction (ceasing of the nitrogen bubbling, 3 h), the mixture was diluted with DCM (20 mL), washed with water (20 mL), brine (20 mL). The combined organic layer was then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product which was purified over silica gel column chromatography using [C₆H₁₂/Toluene (7 : 3)] / [Toluene/AcOEt (95 : 5)] (1 : 0) to (1 : 1) as eluant. The pure compound was obtained as an orange solid (137 mg ; 0.52 mmol ; 52% yield).

Method D : To a stirred solution of 4-bromobenzenamine **AN_c** (172 mg ; 1 mmol) in a mixture of DMSO/H₂O (2 : 3) (5 mL ; 0.2 M) was added *tert*-butyl nitrite (178 μL ; 155 mg ; 1.5 mmol ; 1.5 eq.). Five minutes later, 1,4-benzoquinone (216 mg ; 2 mmol ; 2 eq.) was added to the reaction mixture in one portion. After completion of the reaction (ceasing of the nitrogen bubbling, 3 h), the mixture was diluted with DCM (20 mL), washed with water (20 mL), brine (20 mL). The combined organic layer was then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product which was purified over silica gel column chromatography using [C₆H₁₂/Toluene (7 : 3)] / [Toluene/AcOEt (95 : 5)] (1 : 0) to (1 : 1) as eluant. The pure compound was obtained as an orange solid (95 mg ; 0.36 mmol ; 36% yield).

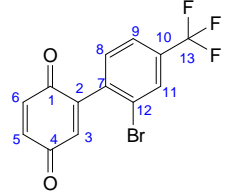
Method E : To a stirred suspension of 1,4-benzoquinone (216 mg ; 2 mmol ; 2 eq.) and 4-bromobenzenamine **AN_c** (172 mg ; 1 mmol) in H₂O (5 mL) was added *tert*-butyl nitrite (178 μL ; 155 mg ; 1.5 mmol ; 1.5 eq.) dropwise over 5 min. After completion of the reaction (ceasing of the nitrogen bubbling, 3 h), the mixture was diluted with DCM (20 mL), washed with water (20 mL), brine (20 mL). The combined organic layer was then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product which was purified over silica gel column chromatography using [C₆H₁₂/Toluene (7 : 3)] / [Toluene/AcOEt (95 : 5)] (1 : 0) to (1 : 1) as eluant. The pure compound was obtained as an orange solid (100 mg ; 0.38 mmol ; 38% yield).

Method F : To a stirred solution of 1,4-benzoquinone (216 mg ; 2 mmol ; 2 eq.) in a mixture of DMSO/H₂O (2 : 3) (5 mL ; 0.4 M) were respectively added *tert*-butyl nitrite (178 μL ; 155 mg ; 1.5 mmol ; 1.5 eq.) and a solution of 4-bromobenzenamine **AN_c** (172 mg ; 1 mmol) in DMSO (300 μL). After completion of the reaction (ceasing of the nitrogen bubbling, 3 h), the mixture was diluted with DCM (20 mL), washed with water (20 mL), brine (20 mL). The combined organic layer was then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product which was purified over silica gel column chromatography using [C₆H₁₂/Toluene (7 : 3)] / [Toluene/AcOEt (95 : 5)] (1 : 0) to (1 : 1) as eluant. The pure compound was obtained as an orange solid (129 mg ; 0.49 mmol ; 49% yield).

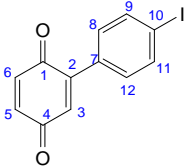
PURIFICATION : [C ₆ H ₁₂ /Toluene (7 : 3)] / [Toluene/AcOEt (95 : 5)] (1 : 0) to (1 : 1)	YIELD : 36-52%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : ml-05-394, 445 ; GN5-043, 077.	
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) : 7.59 (m, 2H, 9, 11) ; 7.37 (m, 2H, 8, 12) ; 6.87 (d, J = 1.3 Hz, 2H, 5, 6) ; 6.86 (s, 1H, 3).	
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) : 187.3 and 186.2 (1, 4) ; 144.8 (2) ; 137.0 (5) ; 136.4 (6) ; 132.7 (3) ; 131.8 (9, 11) ; 131.5 (7) ; 130.8 (8, 12) ; 124.9 (10).	
IR (ATR) ν _{max} : 3447, 3060, 2924, 1649, 1592, 1487, 1291, 1072, 906, 844, 708.	
HRMS (MS ES +, Na) : found to be unstable on HRMS.	

COMPOUND NO : BQ_d	NAME : 2-(2-bromophenyl)cyclohexa-2,5-diene-1,4-dione
COMPOUND ID : GN5-076-3	
MOL. FORMULA : C ₁₂ H ₇ BrO ₂	MW : 263,09 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.55 (Toluene/AcOEt (98 : 2) ; KMnO ₄) Mp = 98-99°C	
PHYSICAL ASPECT : Yellow solid	
<p>Method A : To a stirred suspension of 2-bromobenzenediazonium tetrafluoroborate DT_d (271 mg ; 1 mmol) in a mixture of DMSO/H₂O (5 mL ; 0.2 M) was added 1,4-benzoquinone (216 mg ; 2 mmol ; 2 eq.) in one portion. After completion of the reaction (ceasing of the nitrogen bubbling, 3 h), the mixture was diluted with DCM (20 mL), washed with water (20 mL), brine (20 mL). The combined organic layer was then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product which was purified over silica gel column chromatography using [C₆H₁₂/Toluene (7 : 3)] / [Toluene/AcOEt (95 : 5)] (1 : 0) to (1 : 1) as eluant. The pure compound was obtained as a yellow solid (200 mg ; 0.76 mmol ; 76% yield).</p> <p>Method D : To a stirred solution of 2-bromobenzenamine AN_d (172 mg ; 1 mmol) in a mixture of DMSO/H₂O (2 : 3) (5 mL ; 0.2 M) was added <i>tert</i>-butyl nitrite (178 μL ; 155 mg ; 1.5 mmol ; 1.5 eq.). Five minutes later, 1,4-benzoquinone (216 mg ; 2 mmol ; 2 eq.) was added to the reaction mixture in one portion. After completion of the reaction (ceasing of the nitrogen bubbling, 12 h), the mixture was diluted with DCM (20 mL), washed with water (20 mL), brine (20 mL). The combined organic layer was then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product which was purified over silica gel column chromatography using [C₆H₁₂/Toluene (7 : 3)] / [Toluene/AcOEt (95 : 5)] (1 : 0) to (1 : 1) as eluant. The pure compound was obtained as a yellow solid (103 mg ; 0.39 mmol ; 39% yield).</p> <p>Method E : To a stirred suspension of 1,4-benzoquinone (216 mg ; 2 mmol ; 2 eq.) and 2-bromobenzenamine AN_d (172 mg ; 1 mmol) in H₂O (5 mL) was added <i>tert</i>-butyl nitrite (178 μL ; 155 mg ; 1.5 mmol ; 1.5 eq.) dropwise over 5 min. After completion of the reaction (ceasing of the nitrogen bubbling, 12 h), the mixture was diluted with DCM (20 mL), washed with water (20 mL), brine (20 mL). The combined organic layer was then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product which was purified over silica gel column chromatography using [C₆H₁₂/Toluene (7 : 3)] / [Toluene/AcOEt (95 : 5)] (1 : 0) to (1 : 1) as eluant. The pure compound was obtained as a yellow solid (90 mg ; 0.34 mmol ; 34% yield).</p> <p>Method F : To a stirred solution of 1,4-benzoquinone (216 mg ; 2 mmol ; 2 eq.) in a mixture of DMSO/H₂O (2 : 3) (5 mL ; 0.4 M) were respectively added <i>tert</i>-butyl nitrite (178 μL ; 155 mg ; 1.5 mmol ; 1.5 eq.) and a solution of 2-bromobenzenamine AN_d (172 mg ; 1 mmol) in DMSO (300 μL). After completion of the reaction (ceasing of the nitrogen bubbling, 12 h), the mixture was diluted with DCM (20 mL), washed with water (20 mL), brine (20 mL). The combined organic layer was then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product which was purified over silica gel column chromatography using [C₆H₁₂/Toluene (7 : 3)] / [Toluene/AcOEt (95 : 5)] (1 : 0) to (1 : 1) as eluant. The pure compound was obtained as a yellow solid (150 mg ; 0.57 mmol ; 57% yield).</p>	

PURIFICATION : [C ₆ H ₁₂ /Toluene (7 : 3)] / [Toluene/AcOEt (95 : 5)] (1 : 0) to (1 : 1)	YIELD : 34-76%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : ml-05-397, 442 ; GN5-073, 075.	
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) : 7.68 (dd, J = 7.9 and 1.0 Hz, 1H, 11) ; 7.42 (td, J = 7.5 and 1.2 Hz, 1H, 9) ; 7.33 (td, J = 7.8 and 1.8 Hz, 1H, 10) ; 7.23 (dd, J = 7.4 and 1.7 Hz, 1H, 8) ; 6.90 (m, 2H, 5 , 6) ; 6.79 (d, J = 2.1 Hz, 1H, 3).	
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) : 187.3 and 185.1 (1 , 4) ; 147.6 (2) ; 136.8 (5) ; 136.5 (3) ; 134.8 (6) ; 134.6 (7) ; 133.0 (11) ; 130.9 (8) ; 130.6 (10) ; 127.4 (9) ; 122.7 (12).	
IR (ATR) ν _{max} : 3461, 3305, 3270, 3051, 1651, 1465, 1430, 1335, 1284, 1093, 921, 836, 748.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₂ H ₇ BrO ₂ Na : 286.9507, found : 286.9508.	

COMPOUND NO : BQ_e	NAME : 2-(2-bromo-4-(trifluoromethyl)phenyl)cyclohexa-2,5-diene-1,4-dione
COMPOUND ID : ml-05-421	MW : 331,08 g.mol ⁻¹
MOL. FORMULA : C ₁₃ H ₆ BrF ₃ O ₂	REFERENCE :
Rf : 0.41 (Toluene ; KMnO ₄) Mp = 89-90°C	
PHYSICAL ASPECT : Orange solid	
<p>Method A : To a stirred suspension of 2-bromo-4-(trifluoromethyl)benzenediazonium tetrafluoroborate DT_e (339 mg ; 1 mmol) in a mixture of DMSO/H₂O (5 mL ; 0.2 M) was added 1,4-benzoquinone (216 mg ; 2 mmol ; 2 eq.) in one portion. After completion of the reaction (ceasing of the nitrogen bubbling, 2 h), the mixture was diluted with DCM (20 mL), washed with water (20 mL), brine (20 mL). The combined organic layer was then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product which was purified over silica gel column chromatography using [C₆H₁₂/Toluene (7 : 3)] / [Toluene/AcOEt (95 : 5)] (1 : 0) to (1 : 1) as eluant. The pure compound was obtained as an orange solid (149 mg ; 0.45 mmol ; 45% yield).</p> <p>Method C : To a stirred solution of 2-bromo-4-(trifluoromethyl)benzenamine AN_e (240 mg ; 1 mmol) in a mixture of DMSO/H₂O (2 : 3) (5 mL ; 0.2 M) was respectively added <i>tert</i>-butyl nitrite (178 μL ; 155 mg ; 1.5 mmol ; 1.5 eq.) and methanesulfonic acid (65 μL ; 96 mg ; 1mmol ; 1 eq.). Five minutes later, 1,4-benzoquinone (216 mg ; 2 mmol ; 2 eq.) was added to the reaction mixture in one portion. After completion of the reaction (ceasing of the nitrogen bubbling, 3 h), the mixture was diluted with DCM (20 mL), washed with water (20 mL), brine (20 mL). The combined organic layer was then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product which was purified over silica gel column chromatography using [C₆H₁₂/Toluene (7 : 3)] / [Toluene/AcOEt (95 : 5)] (1 : 0) to (1 : 1) as eluant. The pure compound was obtained as an orange solid (53 mg ; 0.16 mmol ; 16% yield).</p> <p>Method F : To a stirred solution of 1,4-benzoquinone (216 mg ; 2 mmol ; 2 eq.) in a mixture of DMSO/H₂O (2 : 3) (5 mL ; 0.4 M) were respectively added <i>tert</i>-butyl nitrite (178 μL ; 155 mg ; 1.5 mmol ; 1.5 eq.) and a solution of 2-bromo-4-(trifluoromethyl)benzenamine AN_e (240 mg ; 1 mmol) in DMSO (300 μL). After completion of the reaction (ceasing of the nitrogen bubbling, 2 h), the mixture was diluted with DCM (20 mL), washed with water (20 mL), brine (20 mL). The combined organic layer was then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product which was purified over silica gel column chromatography using [C₆H₁₂/Toluene (7 : 3)] / [Toluene/AcOEt (95 : 5)] (1 : 0) to (1 : 1) as eluant. The pure compound was obtained as an orange solid (33 mg ; 0.1 mmol ; 10% yield).</p>	
PURIFICATION : [C ₆ H ₁₂ /Toluene (7 : 3)] / [Toluene/AcOEt (95 : 5)] (1 : 0) to (1 : 1)	YIELD : 10-45%

CORRESPONDING EXPERIMENTS : ml-05-421, 428, 429, 454.
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) : 7.83 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H, 9) ; 7.59 (dd, <i>J</i> = 1.6, 8.4 Hz, 1H, 8) ; 7.50 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H, 11) ; 7.00-6.90 (m, 2H, 5, 6) ; 6.84 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H, 3).
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) : 186.8 ; 184.5 ; 146.4 ; 136.71 ; 136.65 ; 135.4 ; 135.2 ; 133.6 ; 130.1 (x2) ; 128.6 ; 127.4 ; 126.8.
IR (ATR) ν _{max} : 3070, 1667, 1606, 1338, 1325, 1282, 1172, 1132, 1081, 994, 907, 833.
HRMS (MS ES +, Na) : found to be unstable on HRMS.

COMPOUND NO : BQ_f	NAME : 2-(4-iodophenyl)cyclohexa-2,5-diene-1,4-dione
COMPOUND ID : ml-05-401	
MOL. FORMULA : C ₁₂ H ₇ IO ₂	MW : 310,09 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
R _f : 0.52 (Toluene/AcOEt (98 : 2) ; KMnO ₄) Mp = 130-135°C	
PHYSICAL ASPECT : Yellow solid	

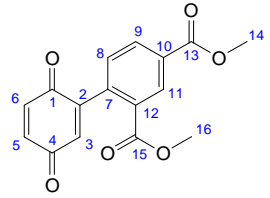
Method A : To a stirred suspension of 4-iodobenzenediazonium tetrafluoroborate **DT_f** (318 mg ; 1 mmol) in a mixture of DMSO/H₂O (5 mL ; 0.2 M) was added 1,4-benzoquinone (216 mg ; 2 mmol ; 2 eq.) in one portion. After completion of the reaction (ceasing of the nitrogen bubbling, 3 h), the mixture was diluted with DCM (20 mL), washed with water (20 mL), brine (20 mL). The combined organic layer was then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product which was purified over silica gel column chromatography using [C₆H₁₂/Toluene (7 : 3)] / [Toluene/AcOEt (95 : 5)] (1 : 0) to (1 : 1) as eluant. The pure compound was obtained as a yellow solid (291 mg ; 0.94 mmol ; 94% yield).

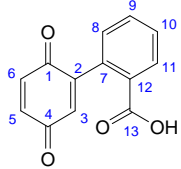
Method C : To a stirred solution of 4-iodobenzenamine **AN_f** (219 mg ; 1 mmol) in a mixture of DMSO/H₂O (2 : 3) (5 mL ; 0.2 M) was respectively added *tert*-butyl nitrite (178 μL ; 155 mg ; 1.5 mmol ; 1.5 eq.) and methanesulfonic acid (65 μL ; 96 mg ; 1 mmol ; 1 eq.). Five minutes later, 1,4-benzoquinone (216 mg ; 2 mmol ; 2 eq.) was added to the reaction mixture in one portion. After completion of the reaction (ceasing of the nitrogen bubbling, 3 h), the mixture was diluted with DCM (20 mL), washed with water (20 mL), brine (20 mL). The combined organic layer was then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product which was purified over silica gel column chromatography using [C₆H₁₂/Toluene (7 : 3)] / [Toluene/AcOEt (95 : 5)] (1 : 0) to (1 : 1) as eluant. The pure compound was obtained as a yellow solid (267 mg ; 0.86 mmol ; 86% yield).

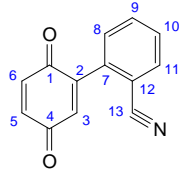
Method E : To a stirred suspension of 1,4-benzoquinone (216 mg ; 2 mmol ; 2 eq.) and 4-iodobenzenamine **AN_f** (219 mg ; 1 mmol) in H₂O (5 mL) was added *tert*-butyl nitrite (178 μL ; 155 mg ; 1.5 mmol ; 1.5 eq.) dropwise over 5 min. After completion of the reaction (ceasing of the nitrogen bubbling, 3 h), the mixture was diluted with DCM (20 mL), washed with water (20 mL), brine (20 mL). The combined organic layer was then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product which was purified over silica gel column chromatography using [C₆H₁₂/Toluene (7 : 3)] / [Toluene/AcOEt (95 : 5)] (1 : 0) to (1 : 1) as eluant. The pure compound was obtained as a yellow solid (81 mg ; 0.26 mmol ; 26% yield).

Method F : To a stirred solution of 1,4-benzoquinone (216 mg ; 2 mmol ; 2 eq.) in a mixture of DMSO/H₂O (2 : 3) (5 mL ; 0.4 M) were respectively added *tert*-butyl nitrite (178 μL ; 155 mg ; 1.5 mmol ; 1.5 eq.) and a solution of 4-iodobenzenamine **AN_f** (219 mg ; 1 mmol) in DMSO (300 μL). After completion of the reaction (ceasing of the nitrogen bubbling, 3 h), the mixture was diluted with DCM (20 mL), washed with water (20 mL), brine (20 mL). The combined organic layer was then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product which was purified over silica gel column chromatography using [C₆H₁₂/Toluene (7 : 3)] / [Toluene/AcOEt (95 : 5)] (1 : 0) to (1 : 1) as eluant. The pure compound was obtained as a yellow solid (180 mg ; 0.58 mmol ; 58% yield).

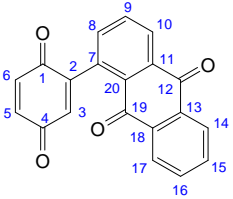
PURIFICATION : [C ₆ H ₁₂ /Toluene (7 : 3)] / [Toluene/AcOEt (95 : 5)] (1 : 0) to (1 : 1)	YIELD : 26-94%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : ml-05-401, 412, 415, 438, 444.	
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) : 7.79 (dt, <i>J</i> = 2.0, 8.6 Hz, 2H, 9, 11) ; 7.21 (dt, <i>J</i> = 2.0, 8.6 Hz, 2H, 8, 12) ; 6.91-6.80 (m, 3H, 3, 5, 6).	
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) : 187.4, 186.3, 145.1, 137.9, 137.2, 136.5, 132.8, 132.2, 130.9, 97.1.	
IR (ATR) ν _{max} : 1635, 1592, 1576, 1479, 1339, 1287, 972, 906, 839, 785, 545, 497, 424.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₂ H ₇ IO ₂ Na : 262.9702, found : 262.9705.	

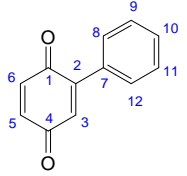
COMPOUND NO : BQ_g	NAME : dimethyl 4-(3,6-dioxocyclohexa-1,4-dienyl)isophthalate
COMPOUND ID : GN5.096.2	
MOL. FORMULA : C ₁₆ H ₁₂ O ₆	MW : 300,26 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.52 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (7 : 3) ; KMnO ₄) Mp = 128-130°C	
PHYSICAL ASPECT : Orange solid	
<p>Method A : To a stirred suspension of 2,4-bis(methoxycarbonyl)benzenediazoniumtetrafluoroborate DT_g (308 mg ; 1 mmol) in a mixture of DMSO/H₂O (5 mL ; 0.2 M) was added 1,4-benzoquinone (216 mg ; 2 mmol ; 2 eq.) in one portion. After completion of the reaction (ceasing of the nitrogen bubbling, 3 h), the mixture was diluted with DCM (20 mL), washed with water (20 mL), brine (20 mL). The combined organic layer was then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/DCM/AcOEt (9 : 1 : 0) to (9 : 1 : 3) as eluant. The pure compound was obtained as an orange solid (120 mg ; 0.4 mmol ; 40% yield).</p> <p>Method F : To a stirred solution of 1,4-benzoquinone (216 mg ; 2 mmol ; 2 eq.) in a mixture of DMSO/H₂O (2 : 3) (5 mL ; 0.4 M) were respectively added <i>tert</i>-butyl nitrite (178 μL ; 155 mg ; 1.5 mmol ; 1.5 eq.) and a solution of dimethyl 4-aminoisophthalate AN_g (209 mg ; 1 mmol) in DMSO (300 μL). After completion of the reaction (ceasing of the nitrogen bubbling, 12 h), the mixture was diluted with DCM (20 mL), washed with water (20 mL), brine (20 mL). The combined organic layer was then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/DCM/AcOEt (9 : 1 : 0) to (9 : 1 : 3) as eluant. The pure compound was obtained as an orange solid (54 mg ; 0.18 mmol ; 18% yield).</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /DCM/AcOEt (9 : 1 : 0) to (9 : 1 : 3)	YIELD : 18-40%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : ml-05-396, 461 ; GN5-095.	
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) : 8.19 (dd, J = 8.1 and 1.6 Hz, 1H, 9) ; 8.14 (dd, J = 8.1 and 0.5 Hz, 1H, 8) ; 7.98 (dd, J = 1.6 and 0.5 Hz, 1H, 11) ; 6.88 (m, 2H, 5 , 6) ; 6.78 (dd, J = 1.6 and 0.9 Hz, 1H, 3) ; 3.96 (s, 3H, 14) ; 3.84 (s, 3H, 16).	
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) : 187.2 and 185.6 (1 , 4) ; 166.1 (15) ; 165.5 (13) ; 148.9 (2) ; 136.9 (5) ; 136.8 (9) ; 134.9 (7) ; 133.9 (12) ; 133.8 (10) ; 131.4 (6) ; 131.1 (3) ; 130.6 (11) ; 130.5 (8) ; 52.69 and 52.69 (14 , 16).	
IR (ATR) ν _{max} : 3419, 3027, 2954, 1719, 1654, 1599, 1427, 1254, 1233, 1118, 904, 750.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₆ H ₁₂ O ₆ Na : 323.0532, found : 323.0515.	

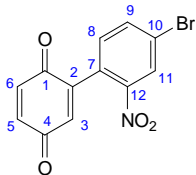
COMPOUND NO : BQ_h	NAME : 2-(3,6-dioxocyclohexa-1,4-dienyl)benzoic acid
COMPOUND ID : ml-05-400	
MOL. FORMULA : C ₁₃ H ₈ O ₄	MW : 228,2 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.21 (C ₆ H ₁₂ /EtOAc (1 : 1) ; KMnO ₄) Mp = 174-175°C	
PHYSICAL ASPECT : Orange solid	
<p>Method A : To a stirred suspension of 2-carboxybenzenediazonium tetrafluoroborate DT_h (236 mg ; 1 mmol) in a mixture of DMSO/H₂O (5 mL ; 0.2 M) was added 1,4-benzoquinone (216 mg ; 2 mmol ; 2 eq.) in one portion. After completion of the reaction (ceasing of the nitrogen bubbling, 12 h), the mixture was diluted with DCM (20 mL), washed with water (20 mL), brine (20 mL). The combined organic layer was then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product which was purified by recrystallization from hexanes/toluene. After filtration, the pure compound was obtained as an orange solid (139 mg ; 0.61 mmol ; 61% yield).</p>	
PURIFICATION : recrystallization from hexanes/toluene	YIELD : 61%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : ml-05-400	
¹ H NMR (300 MHz, MeOD) : 8.90 (d, J = 7.7 Hz, 1H, 8) ; 7.64 (t, J = 7.4 Hz, 1H, 10) ; 7.56 (t, J = 7.6 Hz, 1H, 9) ; 7.37 (d, J = 7.3 Hz, 1H, 11) ; 6.96-6.79 (m, 2H, 5 , 6) ; 6.69 (s, 1H, 3).	
¹³ C NMR (75 MHz, DMSO-d ₆) : 188.1 ; 186.4 ; 168.0 ; 150.1 ; 137.5 ; 137.3 ; 135.7 ; 133.0 ; 130.8 ; 130.7 ; 130.2 ; 130.1 ; 129.7.	
IR (ATR) ν _{max} : 3262, 3070, 1715, 1697, 1657, 1598, 1289, 1197, 1102, 750.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₃ H ₈ O ₄ Na : 251.0320, found : 251.0312.	

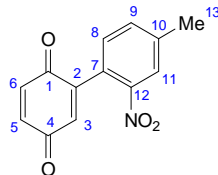
COMPOUND NO : BQ_i	NAME : 2-(3,6-dioxocyclohexa-1,4-dienyl)benzonitrile
COMPOUND ID : ml-05-386	
MOL. FORMULA : C ₁₃ H ₇ NO ₂	MW : 209,2 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.28 (C ₆ H ₁₂ /EtOAc (7 : 3) ; KMnO ₄) Mp = 131-132°C	
PHYSICAL ASPECT : Brown solid	
<p>Method A : To a stirred suspension of 2-cyanobenzediazonium tetrafluoroborate DT_i (217 mg ; 1 mmol) in a mixture of DMSO/H₂O (5 mL ; 0.2 M) was added 1,4-benzoquinone (216 mg ; 2 mmol ; 2 eq.) in one portion. After completion of the reaction (ceasing of the nitrogen bubbling, 20 min), the mixture was diluted with DCM (20 mL), washed with water (20 mL), brine (20 mL). The combined organic layer was then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/EtOAc (1 : 0) to (7 : 3). The pure compound was obtained as a brown solid (176 mg ; 0.84 mmol ; 84% yield).</p> <p>Method C : To a stirred solution of 2-aminobenzonitrile AN_i (118 mg ; 1 mmol) in a mixture of DMSO/H₂O (2 : 3) (5 mL ; 0.2 M) was respectively added <i>tert</i>-butyl nitrite (178 μL ; 155 mg ; 1.5 mmol ; 1.5 eq.) and methanesulfonic acid (65 μL ; 96 mg ; 1mmol ; 1 eq.). Five minutes later, 1,4-benzoquinone (216 mg ; 2 mmol ; 2 eq.) was added to the reaction mixture in one portion. After completion of the reaction (ceasing of the nitrogen bubbling, 3 h), the mixture was diluted with DCM (20 mL), washed with water (20 mL), brine (20 mL). The combined organic layer was then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/EtOAc (1 : 0) to (7 : 3) as eluant. The pure compound was obtained as a brown solid (23 mg ; 0.11 mmol ; 11% yield).</p> <p>Method F : To a stirred solution of 1,4-benzoquinone (216 mg ; 2 mmol ; 2 eq.) in a mixture of DMSO/H₂O (2 : 3) (5 mL ; 0.4 M) were respectively added <i>tert</i>-butyl nitrite (178 μL ; 155 mg ; 1.5 mmol ; 1.5 eq.) and a solution of 2-aminobenzonitrile AN_i (118 mg ; 1 mmol) in DMSO (300 μL). After completion of the reaction (ceasing of the nitrogen bubbling, 20 min), the mixture was diluted with DCM (20 mL), washed with water (20 mL), brine (20 mL). The combined organic layer was then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/EtOAc (1 : 0) to (7 : 3) as eluant. The pure compound was obtained as a brown solid (140 mg ; 0.67 mmol ; 67% yield).</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /EtOAc (1 : 0) to (7 : 3)	YIELD : 11-67%

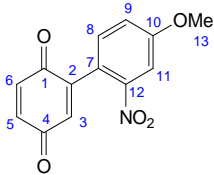
CORRESPONDING EXPERIMENTS : ml-05-386, 430, 447.
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) : 7.80 (dd, <i>J</i> = 1.3, 7.7 Hz, 1H, 8) ; 7.70 (td, <i>J</i> = 1.4, 7.7 Hz, 1H, 9) ; 7.58 (td, <i>J</i> = 1.3, 7.7Hz, 1H, 10) ; 7.42 (dd, <i>J</i> = 1.3, 7.7 Hz, 1H, 11) ; 6.99-6.88 (m, 3H, 3 , 5 , 6).
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) : 186.6 ; 184.9 ; 144.1 ; 136.74 ; 136.73 ; 136.3 ; 135.4 ; 133.3 ; 132.7 ; 130.4 ; 129.9 ; 117.3 ; 112.5.
IR (ATR) ν _{max} : 2227, 1656, 1602, 1337, 1296, 1096, 977, 837, 765.
HRMS (MS ES +, Na) : found to be unstable on HRMS.

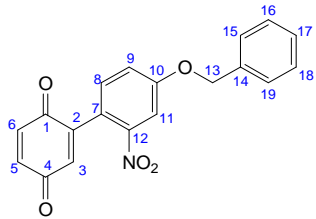
COMPOUND NO : BQ_j	NAME : 1-(3,6-dioxocyclohexa-1,4-dienyl)anthracene-9,10-dione
COMPOUND ID : GN5.108.2	MW : 314,29 g.mol ⁻¹
MOL. FORMULA : C ₂₀ H ₁₀ O ₄	REFERENCE :
Rf : 0.2 (Toluene ; KMnO ₄) Mp = 240-243°C	
PHYSICAL ASPECT : Orange solid	
<p>Method A : To a stirred suspension of 9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracene-1-diazonium tetrafluoroborate DT_j (322 mg ; 1 mmol) in a mixture of DMSO/H₂O (5 mL ; 0.2 M) was added 1,4-benzoquinone (216 mg ; 2 mmol ; 2 eq.) in one portion. After completion of the reaction (ceasing of the nitrogen bubbling, 12 h), the mixture was diluted with DCM (20 mL), washed with water (20 mL), brine (20 mL). The combined organic layer was then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product which was purified over silica gel column chromatography using [C₆H₁₂/Toluene (7 : 3)] / [Toluene/AcOEt (95 : 5)] (1 : 0) to (1 : 1). The pure compound was obtained as a brown solid (107 mg ; 0.34 mmol ; 34% yield).</p> <p>Method F : To a stirred solution of 1,4-benzoquinone (216 mg ; 2 mmol ; 2 eq.) in a mixture of DMSO/H₂O (2 : 3) (5 mL ; 0.4 M) were respectively added <i>tert</i>-butyl nitrite (178 μL ; 155 mg ; 1.5 mmol ; 1.5 eq.) and a solution of 1-aminoanthracene-9,10-dione AN_j (223 mg ; 1 mmol) in DMSO (300 μL). After completion of the reaction (ceasing of the nitrogen bubbling, 12 h), the mixture was diluted with DCM (20 mL), washed with water (20 mL), brine (20 mL). The combined organic layer was then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product which was purified over silica gel column chromatography using [C₆H₁₂/Toluene (7 : 3)] / [Toluene/AcOEt (95 : 5)] (1 : 0) to (1 : 1) as eluant. The pure compound was obtained as a brown solid (28 mg ; 0.09 mmol ; 9% yield).</p>	
PURIFICATION : [C ₆ H ₁₂ /Toluene (7 : 3)] / [Toluene/AcOEt (95 : 5)] (1 : 0) to (1 : 1)	YIELD : 9-34%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : ml-05-402 ; GN5-107.	
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) : 8.53 (dd, J = 7.9 and 1.3 Hz, 1H, 14) ; 8.35 (m, 1H, 10) ; 8.18 (m, 1H, 8) ; 7.92 (t, J = 7.7 Hz, 1H, 15) ; 7.83 (dd, J = 9.1 and 4.1 Hz, 1H, 16) ; 7.83 (t, J = 4.8 Hz, 1H, 9) ; 7.63 (dd, J = 7.5 and 1.3 Hz, 1H, 17) ; 7.00 (s, 1H, 3) ; 6.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H, 6) ; 6.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H, 5).	
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) : 187.3 and 185.0 (1, 4) ; 183.3 and 182.6 (12, 19) ; 151.1 (2) ; 137.3 (5) ; 137.0 (9) ; 135.6 (6) ; 134.8 (13) ; 134.49 (8) ; 134.46 (16) ; 134.44 (11) ; 134.1 (15) ; 133.5 (18) ; 132.8 (17) ; 132.2 (20) ; 129.9 (3) ; 129.2 (17) ; 127.5 (14) ; 127.2 (10).	
IR (ATR) ν _{max} : 3432, 3315, 1671, 1646, 1594, 1577, 1324, 1289, 916, 794, 707.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₂₀ H ₁₀ O ₄ Na : 337.0483, found : 337.0477.	

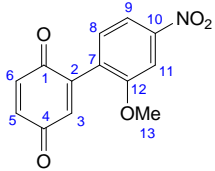
COMPOUND NO : BQ_k	NAME : 2-phenylcyclohexa-2,5-diene-1,4-dione
COMPOUND ID : ml-05-388	MW : 184,19 g.mol ⁻¹
MOL. FORMULA : C ₁₂ H ₈ O ₂	REFERENCE :
Rf : 0.45 (C ₆ H ₁₂ /EtOAc (95 : 5) ; KMnO ₄) Mp = 113-114 °C	
PHYSICAL ASPECT : Orange solid.	
<p>Method A : To a stirred suspension of benzenediazonium tetrafluoroborate DT_k (192 mg ; 1 mmol) in a mixture of DMSO/H₂O (5 mL ; 0.2 M) was added 1,4-benzoquinone (216 mg ; 2 mmol ; 2 eq.) in one portion. After completion of the reaction (ceasing of the nitrogen bubbling, 12 h), the mixture was diluted with DCM (20 mL), washed with water (20 mL), brine (20 mL). The combined organic layer was then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/DCM/AcOEt (9 : 1 : 0) to (9 : 1 : 3) as eluant. The pure compound was obtained as an orange solid (87 mg ; 0.47 mmol ; 47% yield).</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /DCM/AcOEt (9 : 1 : 0) to (9 : 1 : 3)	YIELD : 47%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : ml-05-388	
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) : 7.50-7.44 (m, 5H, 8, 9, 10, 11, 12) ; 6.89-6.87 (m, 2H, 5, 6) ; 6.84 (dd, J = 2.1 and 10.3 Hz, 1H, 3).	
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) : 187.5 ; 186.6 ; 145.9 ; 137.1 ; 136.3 ; 132.7 ; 130.1 ; 129.2 ; 128.6.	

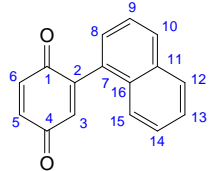
COMPOUND NO : BQ_m	NAME : 2-(4-bromo-2-nitrophenyl)cyclohexa-2,5-diene-1,4-dione
COMPOUND ID : GN5.038.2	
MOL. FORMULA : C ₁₂ H ₆ BrNO ₄	MW : 308,08 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.5 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (7 : 3) ; KMnO ₄) Mp = 174-175 °C	
PHYSICAL ASPECT : Orange solid	
<p>Method F : To a stirred solution of 1,4-benzoquinone (216 mg ; 2 mmol ; 2 eq.) in a mixture of DMSO/H₂O (2 : 3) (5 mL ; 0.4 M) were respectively added <i>tert</i>-butyl nitrite (178 μL ; 155 mg ; 1.5 mmol ; 1.5 eq.) and a solution of 4-bromo-2-nitrobenzamine AN_m (217mg ; 1mmol) in DMSO (300 μL). After completion of the reaction (ceasing of the nitrogen bubbling, 12 h), the mixture was diluted with DCM (20 mL), washed with water (20 mL), brine (20 mL). The combined organic layer was then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (1 : 0) to (9 : 1) as eluant. The pure compound was obtained as an orange solid (200 mg ; 0.65 mmol ; 65% yield).</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (1 : 0) to (9 : 1)	YIELD : 65%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : ml-05-452	
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) : 8.36 (d, J = 1.7 Hz, 1H, 11) ; 7.90 (dd, J = 8.0 and 1.8 Hz, 1H, 9) ; 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H, 8) ; 6.91 (s, 2H, 5, 6) ; 6.85 (d, J = 1.2 Hz, 1H, 3).	
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) : 186.7 and 184.2 (1, 4) ; 146,0 (2) ; 137.2 (5) ; 137.1 (9) ; 136.7 (6) ; 132.4 (3) ; 132.2 (12) ; 132.0 (8) ; 128.0 (11) ; 127.5 (3) ; 124.5 (10).	
IR (ATR) ν _{max} : 3472, 3351, 3093, 1665, 1651, 1526, 1500, 1354, 1338, 1249, 1102, 915, 854, 736.	
HRMS (MS ES +, Na) : was found to be unstable on HRMS.	

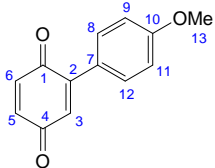
COMPOUND NO : BQ_n	NAME : 2-(4-methyl-2-nitrophenyl)cyclohexa-2,5-diene-1,4-dione
COMPOUND ID : GN5.034.2	
MOL. FORMULA : C ₁₃ H ₉ NO ₄	MW : 243,21 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.42 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (7 : 3) ; KMnO ₄) Mp = 147-150°C	
PHYSICAL ASPECT : Brown solid	
<p>Method F : To a stirred solution of 1,4-benzoquinone (216 mg ; 2 mmol ; 2 eq.) in a mixture of DMSO/H₂O (2 : 3) (5 mL ; 0.4 M) were respectively added <i>tert</i>-butyl nitrite (178 μL ; 155 mg ; 1.5 mmol ; 1.5 eq.) and a solution of 4-methyl-2-nitrobenzamine AN_n (152 mg ; 1 mmol) in DMSO (300 μL). After completion of the reaction (ceasing of the nitrogen bubbling, 12 h), the mixture was diluted with DCM (20 mL), washed with water (20 mL), brine (20 mL). The combined organic layer was then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (1 : 0) to (7 : 3) as eluant. The pure compound was obtained as an orange solid (175 mg ; 0.72 mmol ; 72% yield).</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (1 : 0) to (7 : 3)	YIELD : 72%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : ml-05-455	
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) : 8.02 (d, J = 0.6 Hz, 1H, 11) ; 7.55 (dd, J = 7.7 and 0.9 Hz, 1H, 3) ; 7.29 (d, J = 3.9 Hz, 1H, 8) ; 6.88 (m, 2H, 5, 6) ; 6.80 (m, 1H, 9) ; 2.52 (s, 3H, 13).	
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) : 187.1 and 184.7 (1, 4) ; 148.1 (12) ; 147.0 (2) ; 142.0 (10) ; 137.0 (5) ; 136.7 (9) ; 134.7 (6) ; 131.6 (3) ; 131.0 (11) ; 129.5 (7) ; 125.3 (8) ; 21.1 (13).	
IR (ATR) ν _{max} : 3312, 3263, 3069, 2957, 2920, 1654, 1524, 1345, 1287, 110, 915, 855, 530.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₃ H ₉ NO ₄ : 266,0429, found : 266.0417.	

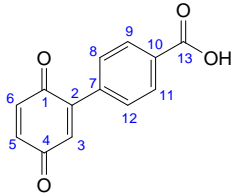
COMPOUND NO : BQ_o	NAME : 2-(4-methoxy-2-nitrophenyl)cyclohexa-2,5-diene-1,4-dione
COMPOUND ID : ml-05-450	MW : 259,21 g.mol ⁻¹
MOL. FORMULA : C ₁₃ H ₉ NO ₅	
REFERENCE :	
Rf : 0.36 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (7 : 3) ; KMnO ₄) Mp = 139-140°C	
PHYSICAL ASPECT : Orange solid	
<p>Method F : To a stirred solution of 1,4-benzoquinone (216 mg ; 2 mmol ; 2 eq.) in a mixture of DMSO/H₂O (2 : 3) (5 mL ; 0.4 M) were respectively added <i>tert</i>-butyl nitrite (178 μL ; 155 mg ; 1.5 mmol ; 1.5 eq.) and a solution of 4-methoxy-2-nitrobenzenamine AN_o (168 mg ; 1 mmol) in DMSO (300 μL). After completion of the reaction (ceasing of the nitrogen bubbling, 12 h), the mixture was diluted with DCM (20 mL), washed with water (20 mL), brine (20 mL). The combined organic layer was then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (95 : 5) to (7 : 3) as eluant. The pure compound was obtained as an orange solid (158 mg ; 0.61 mmol ; 61% yield).</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (95 : 5) to (7 : 3)	YIELD : 61%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : ml-05-405	
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) : 7.70 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H, 11) ; 7.32 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H, 8) ; 7.25 (dd, <i>J</i> = 2.4, 8.4 Hz, 1H, 9) ; 6.98-6.78 (m, 3H, 3 , 5 , 6) ; 3.95 (s, 3H, 13).	
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) : 187.1 ; 184.8 ; 161.3 ; 149.1 ; 146.7 ; 137.0 ; 136.7 ; 132.2 ; 131.4 ; 120.7 ; 120.6 ; 110.1 ; 56.2.	
IR (ATR) ν _{max} : 1656, 1533, 1351, 1281, 1098, 1033, 914, 846.	
HRMS (MS ES +, Na) : found to be unstable on HRMS.	

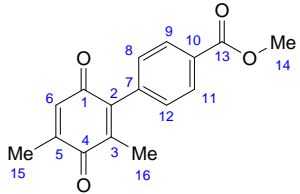
COMPOUND NO : BQ_p	NAME : 2-(4-(benzyloxy)-2-nitrophenyl)cyclohexa-2,5-diene-1,4-dione
COMPOUND ID : GN5.036.2	MW : 335,31 g.mol ⁻¹
MOL. FORMULA : C ₁₉ H ₁₃ NO ₅	
REFERENCE :	
Rf : 0.55 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (7:3) ; KMnO ₄) Mp = 129-131°C	
PHYSICAL ASPECT : Brown solid	
<p>Method F : To a stirred solution of 1,4-benzoquinone (216 mg ; 2 mmol ; 2 eq.) in a mixture of DMSO/H₂O (2 : 3) (5 mL ; 0.4 M) were respectively added <i>tert</i>-butyl nitrite (178 μL ; 155 mg ; 1.5 mmol ; 1.5 eq.) and a solution of 4-(benzyloxy)-2-nitrobenzenamine AN_p (244 mg ; 1 mmol) in DMSO (300 μL). After completion of the reaction (ceasing of the nitrogen bubbling, 12 h), the mixture was diluted with DCM (20 mL), washed with water (20 mL), brine (20 mL). The combined organic layer was then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (1 : 0) to (8 : 2) as eluant. The pure compound was obtained as a brown solid (141 mg ; 0.42 mmol ; 42% yield).</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (1 : 0) to (8 : 2)	YIELD : 42%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : ml-05-463	
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) : 7.82 (m, 1H, 8) ; 7.44 (m, 5H, 15 , 16 , 17 , 18 , 19) ; 7.32 (m, 2H, 9 , 11) ; 6.89 (m, 2H, 5 , 6) ; 6.83 (dd, <i>J</i> = 1.6 and 0.9 Hz, 1H, 3) ; 5.22 (s, 2H, 13).	
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) : 187.2 and 184.9 (1 , 4) ; 160.4 (10) ; 149.1 (12) ; 146.7 (2) ; 137.0 (5) ; 136.7 (6) ; 135.3 (14) ; 132.3 (3) ; 131.5 (8) ; 128.9 (16 , 18) ; 128.6 (17) ; 127.6 (15 , 19) ; 120.9 (7) ; 120.6 (9) ; 111.1 (11) ; 70.9 (13).	
IR (ATR) ν _{max} : 3424, 3067, 3034, 2922, 2869, 1658, 1618, 1537, 1352, 1259, 1029, 906, 738.	
HRMS (MS ES +, Na) : found to be unstable on HRMS.	

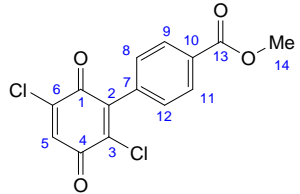
COMPOUND NO : BQ_q	NAME : 2-(2-methoxy-4-nitrophenyl)cyclohexa-2,5-diene-1,4-dione
COMPOUND ID : ml-05-451	
MOL. FORMULA : C ₁₃ H ₉ NO ₅	MW : 259,21 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.27 (C ₆ H ₁₂ /DCM/AcOEt (8 : 1 : 1) ; KMnO ₄) Mp = 156-157°C	
PHYSICAL ASPECT : Orange solid	
<p>Method F : To a stirred solution of 1,4-benzoquinone (216 mg ; 2 mmol ; 2 eq.) in a mixture of DMSO/H₂O (2 : 3) (5 mL ; 0.4 M) were respectively added <i>tert</i>-butyl nitrite (178 μL ; 155 mg ; 1.5 mmol ; 1.5 eq.) and a solution of 2-methoxy-4-nitrobenzenamine AN_q (168 mg ; 1 mmol) in DMSO (300 μL). After completion of the reaction (ceasing of the nitrogen bubbling, 12 h), the mixture was diluted with DCM (20 mL), washed with water (20 mL), brine (20 mL). The combined organic layer was then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/DCM/AcOEt (7 : 2 : 1) as eluant. The pure compound was obtained as an orange solid (199 mg ; 0.77 mmol ; 77% yield).</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /DCM/AcOEt (7 : 2 : 1)	YIELD : 77%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : ml-05-451	
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) : 7.91 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H, 8) ; 7.82 (s, 1H, 11) ; 7.35 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H, 9) ; 7.00-6.78 (m, 3H, 3, 5, 6) ; 3.91 (s, 3H, 13).	
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) : 187.1 ; 184.7 ; 157.7 ; 149.7 ; 143.9 ; 137.0 ; 136.4 ; 135.1 ; 131.0 ; 129.0 ; 115.7 ; 106.2 ; 56.4.	
IR (ATR) ν _{max} : 1655, 1523, 1351, 1255, 1099, 1027, 802, 740.	
HRMS (MS ES +, Na) : found to be unstable on HRMS.	

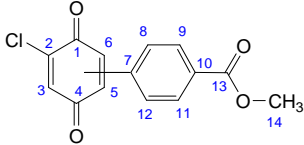
COMPOUND NO : BQ_r	NAME : 2-(naphthalen-1-yl)cyclohexa-2,5-diene-1,4-dione
COMPOUND ID : ml-05-460	
MOL. FORMULA : C ₁₆ H ₁₀ O ₂	MW : 234,25 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.26 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (8 : 2) ; KMnO ₄)	
PHYSICAL ASPECT : Red oil	
<p>Method F : To a stirred solution of 1,4-benzoquinone (216 mg ; 2 mmol ; 2 eq.) in a mixture of DMSO/H₂O (2 : 3) (5 mL ; 0.4 M) were respectively added <i>tert</i>-butyl nitrite (178 μL ; 155 mg ; 1.5 mmol ; 1.5 eq.) and a solution of 4-(naphthalen-1-yl)benzenamine AN, (219 mg ; 1 mmol) in DMSO (300 μL). After completion of the reaction (ceasing of the nitrogen bubbling, 12 h), the mixture was diluted with DCM (20 mL), washed with water (20 mL), brine (20 mL). The combined organic layer was then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (8 : 2) as eluant. The pure compound was obtained as a red oil (126 mg ; 0.54 mmol ; 54% yield).</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (8 : 2)	YIELD : 54%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : ml-05-460	
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) : 7.96 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H) ; 7.92 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H) ; 7.64 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H) ; 7.59-7.45 (m ; 3H) ; 7.37 (dd, <i>J</i> = 1.1, 7.0 Hz, 1H) ; 7.04-6.91 (m, 3H).	
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) : 187.9 ; 186.9 ; 147.7 ; 137.4 ; 136.9 ; 136.0 ; 133.9 ; 131.7 ; 131.3 ; 130.5 ; 129.1 ; 127.9 ; 127.1 ; 126.7 ; 125.6 ; 125.5.	
IR (ATR) ν _{max} : 1656, 1593, 1281, 1265, 1080, 913, 836, 788, 772, 731, 702, 423.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₆ H ₁₀ O ₂ Na : 235.0754, found : 235.0760.	

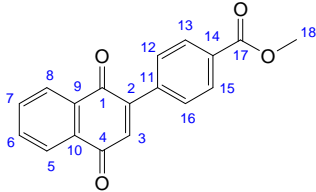
COMPOUND NO : BQ_s	NAME : 2-(4-methoxyphenyl)cyclohexa-2,5-diene-1,4-dione
COMPOUND ID : ml-05-465	
MOL. FORMULA : C ₁₃ H ₁₀ O ₃	MW : 214,22 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.22 (C ₆ H ₁₂ /DCM/AcOEt (85 : 10 : 5) ; KMnO ₄) Mp = 156-157°C	
PHYSICAL ASPECT : Red solid	
<p>Method F : To a stirred solution of 1,4-benzoquinone (216 mg ; 2 mmol ; 2 eq.) in a mixture of DMSO/H₂O (2 : 3) (5 mL ; 0.4 M) were respectively added <i>tert</i>-butyl nitrite (178 μL ; 155 mg ; 1.5 mmol ; 1.5 eq.) and a solution of 4-methoxybenzenamine AN_s (123 mg ; 1 mmol) in DMSO (300 μL). After completion of the reaction (ceasing of the nitrogen bubbling, 12 h), the mixture was diluted with DCM (20 mL), washed with water (20 mL), brine (20 mL). The combined organic layer was then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/DCM/AcOEt (85 : 10 : 5) as eluant. The pure compound was obtained as a red solid (26 mg ; 0.12 mmol ; 12% yield).</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /DCM/AcOEt (85 : 10 : 5)	YIELD : 12%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : ml-05-465	
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) : 7.51 (d, J = 8.9 Hz, 2H, 8, 12) ; 7.00 (d, J = 8.9 Hz, 2H, 9, 11) ; 6.92-6.80 (m, 3H, 3, 5, 6) ; 3.89 (s, 3H, 13).	
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) : 188.0 ; 187.5 ; 161.8 ; 145.6 ; 137.4 ; 136.7 ; 131.5 ; 131.2 ; 125.5 ; 114.6 ; 55.8.	
IR (ATR) ν _{max} : 1643, 1602, 1587, 1506, 1443, 1299, 1246, 1177, 1096, 1029, 975, 946, 923, 901, 847, 823, 782, 737, 652, 614, 600, 531, 422.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₃ H ₁₀ O ₃ Na : 215.0703, found : 215.0712.	

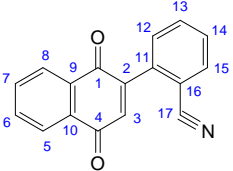
COMPOUND NO : BQ_t	NAME : 4-(3,6-dioxocyclohexa-1,4-dienyl)benzoic acid
COMPOUND ID : GN5-106-3	
MOL. FORMULA : C ₁₃ H ₈ O ₄	MW : 228,2 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.41 (AcOEt ; KMnO ₄) Mp = 222-225°C	
PHYSICAL ASPECT : Brown solid	
<p>Method E : To a stirred suspension of 1,4-benzoquinone (216 mg ; 2 mmol ; 2 eq.) and 4-aminobenzoic acid AN_t (137 mg ; 1 mmol) in H₂O (5 mL) was added <i>tert</i>-butyl nitrite (178 μL ; 155 mg ; 1.5 mmol ; 1.5 eq.) dropwise over 5 min. After completion of the reaction (ceasing of the nitrogen bubbling, 12 h), the mixture was diluted with DCM (20 mL), washed with water (20 mL), brine (20 mL). The combined organic layer was then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (1 : 1) to (0 : 1) as eluant. The pure compound was obtained as a brown solid (50 mg ; 0.22 mmol ; 22% yield).</p>	
<p>Method F : To a stirred solution of 1,4-benzoquinone (216 mg ; 2 mmol ; 2 eq.) in a mixture of DMSO/H₂O (2 : 3) (5 mL ; 0.4 M) were respectively added <i>tert</i>-butyl nitrite (178 μL ; 155 mg ; 1.5 mmol ; 1.5 eq.) and a solution of 4-aminobenzoic acid AN_t (137 mg ; 1 mmol) in DMSO (300 μL). After completion of the reaction (ceasing of the nitrogen bubbling, 12 h), the mixture was diluted with DCM (20 mL), washed with water (20 mL), brine (20 mL). The combined organic layer was then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (1 : 1) to (0 : 1) as eluant. The pure compound was obtained as a brown solid (39 mg ; 0.17 mmol ; 17% yield).</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (1 : 1) to (0 : 1)	YIELD : 17-22%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN5-105, 117.	
¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) : 13.15 (bs, 1H, OH) ; 8.03 (m, 2H, 9, 11) ; 7.65 (m, 2H, 8, 12) ; 6.99 (m, 3H, 3, 5, 6).	
¹³ C NMR (75 MHz, DMSO-d ₆) : 188.1 and 186.7 (1, 4) ; 167.4 (13) ; 144.9 (2) ; 137.8 (5) ; 137.5 (7) ; 136.6 (6) ; 133.6 (3) ; 132.0 (10) ; 130.1 (9, 11) ; 129.5 (8, 12).	
IR (ATR) ν _{max} : 3427, 3060, 2678, 2554, 1697, 1656, 1590, 1418, 1290, 1104, 867.	
HRMS (MS ES +, Na) : found to be unstable on HRMS.	

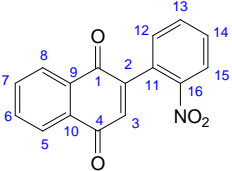
COMPOUND NO : 26MeBQ_a	NAME : methyl 4-(2,4-dimethyl-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dienyl)benzoate
COMPOUND ID : ml-05-460	
MOL. FORMULA : C ₁₆ H ₁₄ O ₄	MW : 270,28 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.53 (Toluene/AcOEt (98 : 2) ; KMnO ₄)	
PHYSICAL ASPECT : Orange solid	
<p>Method F : To a stirred solution of 2,6-dimethyl-1,4-benzoquinone (272 mg ; 2 mmol ; 2 eq.) in a mixture of DMSO/H₂O (2 : 3) (5 mL ; 0.4 M) were respectively added <i>tert</i>-butyl nitrite (178 μL ; 155 mg ; 1.5 mmol ; 1.5 eq.) and a solution of methyl 4-aminobenzoate AN_a (151 mg ; 1 mmol) in DMSO (300 μL). After completion of the reaction (ceasing of the nitrogen bubbling, 12 h), the mixture was diluted with DCM (20 mL), washed with water (20 mL), brine (20 mL). The combined organic layer was then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product which was purified over silica gel column chromatography using [C₆H₁₂/Toluene (7 : 3)] / [Toluene/AcOEt (95 : 5)] (1 : 0) to (1 : 1) as eluant. The pure compound was obtained as an orange solid (43 mg ; 0.16 mmol ; 16% yield).</p>	
PURIFICATION : [C ₆ H ₁₂ /Toluene (7 : 3)] / [Toluene/AcOEt (95 : 5)] (1 : 0) to (1 : 1)	YIELD : 16%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : ml-05-460	
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) : 8.12 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H, 9, 11) ; 7.55 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H, 8, 12) ; 7.18 (s, 1H, 6) ; 3.98 (s, 3H, 14) ; 2.03 (s, 3H, 15) ; 1.98 (s, 3H, 16).	

COMPOUND NO : 25ClBQ_a	NAME : methyl 4-(2,5-dichloro-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dienyl)benzoate
COMPOUND ID : ml-05-468	
MOL. FORMULA : C ₁₄ H ₈ Cl ₂ O ₄	MW : 311,12 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.57 (Toluene/AcOEt (98 : 2) ; KMnO ₄)	
PHYSICAL ASPECT : Yellow solid	
<p>Method F : To a stirred solution of 2,5-dichloro-1,4-benzoquinone (354 mg ; 2 mmol ; 2 eq.) in a mixture of DMSO/H₂O (2 : 3) (5 mL ; 0.4 M) were respectively added <i>tert</i>-butyl nitrite (178 μL ; 155 mg ; 1.5 mmol ; 1.5 eq.) and a solution of methyl 4-aminobenzoate AN_a (151 mg ; 1 mmol) in DMSO (300 μL). After completion of the reaction (ceasing of the nitrogen bubbling, 12 h), the mixture was diluted with DCM (20 mL), washed with water (20 mL), brine (20 mL). The combined organic layer was then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product which was purified over silica gel column chromatography using [C₆H₁₂/Toluene (7 : 3)] / [Toluene/AcOEt (95 : 5)] (1 : 0) to (1 : 1) as eluant. The pure compound was obtained as a yellow solid (31 mg ; 0.1 mmol ; 10% yield).</p>	
PURIFICATION : [C ₆ H ₁₂ /Toluene (7 : 3)] / [Toluene/AcOEt (95 : 5)] (1 : 0) to (1 : 1)	YIELD : 10%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : ml-05-468	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.18 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H, 9, 11) ; 7.41 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H, 8, 12) ; 7.18 (s, 1H, 5) ; 3.99 (s, <i>J</i> = 3.9 Hz, 3H, 14).	

COMPOUND NO : 2CIBQ_a	NAME : isomer 3 : methyl 4-(2-chloro-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dienyl)benzoate isomer 5 : methyl 4-(4-chloro-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dienyl)benzoate isomer 6 : methyl 4-(5-chloro-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dienyl)benzoate
COMPOUND ID : ml-05-462	
MOL. FORMULA : C ₁₄ H ₉ ClO ₄	MW : 276,67 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.54 (Toluene/AcOEt (98 : 2) ; KMnO ₄)	
PHYSICAL ASPECT : Yellow solid (mixture of isomers)	
Method F : To a stirred solution of 2-chloro-1,4-benzoquinone (285 mg ; 2 mmol ; 2 eq.) in a mixture of DMSO/H ₂ O (2 : 3) (5 mL ; 0.4 M) were respectively added <i>tert</i> -butyl nitrite (178 μL ; 155 mg ; 1.5 mmol ; 1.5 eq.) and a solution of methyl 4-aminobenzoate AN_a (151 mg ; 1 mmol) in DMSO (300 μL). After completion of the reaction (ceasing of the nitrogen bubbling, 12 h), the mixture was diluted with DCM (20 mL), washed with water (20 mL), brine (20 mL). The combined organic layer was then dried over MgSO ₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product which was purified over silica gel column chromatography using [C ₆ H ₁₂ /Toluene (7 : 3)] / [Toluene/AcOEt (95 : 5)] (1 : 0) to (1 : 1) as eluant. The mixture of the three isomers was obtained as a yellow solid (125 mg ; 0.45 mmol ; 45% yield). The ratio of isomers 3, 5 and 6 was determined by NMR leading to a 40/14/46 mixture.	
PURIFICATION : [C ₆ H ₁₂ /Toluene (7 : 3)] / [Toluene/AcOEt (95 : 5)] (1 : 0) to (1 : 1)	YIELD : 45% (3: 40, 5: 14, 6: 46)
CORRESPONDING EXPERIMENTS : ml-05-462	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.24 – 8.07 (m) ; 7.62 – 7.54 (m) ; 7.44 – 7.38 (m) ; 7.29 (s) ; 7.16 (s) ; 7.14 (d, J = 2.5 Hz) ; 7.08 (s) ; 6.95 (d, J = 2.5 Hz) , 3.98 (s).	

COMPOUND NO : NQ_a	NAME : methyl 4-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)benzoate
COMPOUND ID : GN5.084.2	
MOL. FORMULA : C ₁₈ H ₁₂ O ₄	MW : 292,29 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.34 (C ₆ H ₁₂ /EtOAc (8 : 2) ; KMnO ₄) Mp = 175-176°C	
PHYSICAL ASPECT : Yellow solid	
Method A : To a stirred suspension of 4-(methoxycarbonyl)benzenediazonium tetrafluoroborate DT_a (250 mg ; 1 mmol) in a mixture of DMSO/H ₂ O (5 mL ; 0.2 M) was added 1,4-benzoquinone (216 mg ; 2 mmol ; 2 eq.) in one portion. After completion of the reaction (ceasing of the nitrogen bubbling, 12 h), the mixture was diluted with DCM (20 mL), washed with water (20 mL), brine (20 mL). The combined organic layer was then dried over MgSO ₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product which was purified over silica gel column chromatography using C ₆ H ₁₂ /AcOEt (1 : 0) to (8 : 2) as eluant. The pure compound was obtained as a yellow solid (137 mg ; 0.47 mmol ; 47% yield).	
Method C : To a stirred solution of 2 methyl 4-aminobenzoate AN_a (151 mg ; 1 mmol) in a mixture of DMSO/H ₂ O (2 : 3) (5 mL ; 0.2 M) was respectively added <i>tert</i> -butyl nitrite (178 μL ; 155 mg ; 1.5 mmol ; 1.5 eq.) and methanesulfonic acid (65 μL ; 96 mg ; 1mmol ; 1 eq.). Five minutes later, 1,4-benzoquinone (216 mg ; 2 mmol ; 2 eq.) was added to the reaction mixture in one portion. After completion of the reaction (ceasing of the nitrogen bubbling, 3 h), the mixture was diluted with DCM (20 mL), washed with water (20 mL), brine (20 mL). The combined organic layer was then dried over MgSO ₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product which was purified over silica gel column chromatography using C ₆ H ₁₂ /AcOEt (1 : 0) to (8 : 2) as eluant. The pure compound was obtained as a yellow solid (102 mg ; 0.35 mmol ; 35% yield).	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (1 : 0) to (8 : 2)	YIELD : 35-47%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : ml-05-385 ; GN5-083.	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.24 – 8.10 (m, 4H, 5, 8, 13, 15) ; 7.86 – 7.76 (m, 2H, 6, 7) ; 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H, 12, 16) ; 7.12 (s, 1H, 3) ; 3.98 (s, 3H, 18).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 184.9 and 183.9 (1, 4) ; 166.5 (17) ; 147.2 (2) ; 137.7 (11) ; 136.0 (6) ; 134.11 (7) ; 134.06 (8) ; 132.3 (9) ; 132.0 (10) ; 131.3 (14) ; 129.6 (13, 15) ; 129.5 (12, 16) ; 127.1 (5) ; 126.1 (3) ; 52.4 (18).	
IR (ATR) ν _{max} : 3431, 3057, 3001, 1723, 1665, 1595, 1436, 1272, 1250, 1106, 831, 763.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₈ H ₁₂ O ₄ Na : 315.0633, found : 315.0609.	

COMPOUND NO : NQ₄	NAME : 2-(1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)benzonitrile
COMPOUND ID : ml-05-387	
MOL. FORMULA : C ₁₇ H ₉ NO ₂	MW : 259,26 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0.18 (C ₆ H ₁₂ /EtOAc (8 : 2) ; KMnO ₄) Mp = 152-153°C	
PHYSICAL ASPECT : Orange solid	
<p>Method A : To a stirred suspension of naphthalene2-cyanobenzediazonium tetrafluoroborate DT₁ (217 mg ; 1 mmol) in a mixture of DMSO/H₂O (5 mL ; 0.2 M) was added 1,4-naphthoquinone (312 mg ; 2 mmol ; 2 eq.) in one portion. After completion of the reaction (ceasing of the nitrogen bubbling, 12 h), the mixture was diluted with DCM (20 mL), washed with water (20 mL), brine (20 mL). The combined organic layer was then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (8 : 2) as eluant. The pure compound was obtained as an orange solid (189 mg ; 0.73 mmol ; 73% yield).</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (8 : 2)	YIELD : 73%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : ml-05-387	
¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) : 8.25-8.19 (m, 1H, 6) ; 8.19-8.13 (m, 1H, 7) ; 7.88-7.78 (m, 3H, 5, 8, 12) ; 7.73 (td, J = 1.4, 7.7 Hz, 1H, 13) ; 7.60 (td, J = 1.3, 7.7 Hz, 1H, 14) ; 7.50 (dd, J = 1.3, 7.7 Hz, 1H, 15) ; 7.13 (s, 1H, 3).	
¹³ C NMR (75MHz, CDCl ₃) : 184.4 ; 183.0 ; 146.2 ; 137.8 ; 137.1 ; 134.3 (2C) ; 133.3 ; 132.6 ; 132.0 ; 131.9 ; 130.4 ; 129.8 ; 127.3 ; 126.3 ; 117.5 ; 112.6.	
IR (ATR) ν _{max} : 1666, 1590, 1344, 1304, 1255, 1210, 1018, 927, 758, 702.	
HRMS (MS ES +, Na) calcd for C ₁₇ H ₉ NO ₂ Na : 282.0531, found : 282.0536.	

COMPOUND NO : NQ₄	NAME : 2-(2-nitrophenyl)naphthalene-1,4-dione
COMPOUND ID : GN5.032.2	
MOL. FORMULA : C ₁₆ H ₉ NO ₄	MW : 279,25 g.mol ⁻¹
REFERENCE :	
Rf : 0,45 (C ₆ H ₁₂ /AcOEt (7 : 3) ; KMnO ₄) Mp = 146-148 °C	
PHYSICAL ASPECT : Brown solid	
<p>Method A : To a stirred suspension of 2-nitrobenzediazonium tetrafluoroborate DT₁ (216 mg ; 1 mmol ; 1 eq.) in a mixture of DMSO/H₂O (5 mL ; 0.2 M) was added 1,4-benzoquinone (216 mg ; 2 mmol ; 2 eq.) in one portion. After completion of the reaction (ceasing of the nitrogen bubbling, 12 h), the mixture was diluted with DCM (20 mL), washed with water (20 mL), brine (20 mL). The combined organic layer was then dried over MgSO₄ and filtered through Celite. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product which was purified over silica gel column chromatography using C₆H₁₂/AcOEt (9 : 1) to (7 : 3) as eluant. The pure compound was obtained as a brown solid (25 mg ; 0.09 mmol ; 9% yield).</p>	
PURIFICATION : C ₆ H ₁₂ /AcOEt (9 : 1) to (7 : 3)	YIELD : 9%
CORRESPONDING EXPERIMENTS : GN5-031.	
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) : 8.25 (dd, J = 8.1 and 1.2 Hz, 1H, 15) ; 8.16 (m, 2H, 5, 8) ; 7.82 (m, 2H, 6, 7) ; 7.77 (m, 1H, 14) ; 7.69 (td, J = 7.9 and 1.5 Hz, 1H, 13) ; 7.48 (dd, J = 7.4 and 1.5 Hz, 1H, 12) ; 7.07 (s, 1H, 3).	
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) : 184.7 and 182.7 (1, 4) ; 148.9 (2) ; 148.5 (16) ; 134.23 (13) ; 134.21 (6) ; 134.09 (7) ; 134.05 (14) ; 132.2 and 132.0 (9, 10) ; 131.3 (5) ; 130.8 (8) ; 129.5 (11) ; 127.3 (12) ; 126.3 (3) ; 124.8 (15).	
IR (ATR) ν _{max} : 3433, 3081, 1663, 1593, 1523, 1349, 1300, 1247, 783, 749, 699.	
HRMS (MS ES +, Na) : found to be unstable on HRMS.	

Guillaume NATURALE

Approches radicalaires pour la fonctionnalisation directe de quinones à visée anticancéreuse

Dans le cadre d'un programme de recherche dédié à la découverte de petites molécules à visée anticancéreuse, nous avons envisagé de concevoir des composés originaux dérivés de quinones. Notre premier objectif a été d'élaborer des mimes non-peptidiques de la protéine Smac, susceptibles de relancer le phénomène d'apoptose, dont la structure est rigidifiée par des contraintes conformationnelles. Par ailleurs, les kinases et les phosphatases qui régulent notamment le cycle cellulaire par des mécanismes de phosphorylation/déphosphorylation, apparaissent aussi comme des cibles biologiques intéressantes. Une étude attentive de leurs inhibiteurs connus nous a permis de mettre en avant certaines analogies structurales. Nous avons alors cherché à synthétiser des motifs fonctionnalisés dérivés de naphthoquinones.

L'introduction directe de chaînes latérales aliphatiques sur nos substrats, par création de liaisons de type $C(sp^2)-C(sp^3)$, a été rendue possible grâce au développement d'une méthodologie de décarboxylation radicalaire. Dans les conditions réactionnelles mises au point, le couple $Ag(I)/S_2O_8^{2-}$ est utilisé comme initiateur radicalaire et autorise la génération de radicaux alkyles par décarboxylation d'acides aminés. L'introduction directe de cycles aromatiques fonctionnalisés, via la création de liaisons de type $C(sp^2)-C(sp^2)$, a été réalisée par l'intermédiaire de la génération de radicaux aryles issus de sels de diazonium stables ou d'anilines. Les procédés décrits dans ce manuscrit nous ont permis d'apporter certains éclaircissements sur la réactivité des substrats et sur les mécanismes réactionnels impliqués.

Mots clés : Quinones, Chimie Médicinale, Agents anticancéreux, Réactions Radicalaires, Alkylation directe, Arylation directe, Acides Aminés, Sels de Diazonium, Anilines.

Direct functionalization of anticancer quinones through radical reactions

In our ongoing course dedicated to the discovery of small anticancer molecules, we designed novel quinone derivatives. Our first objective was to fashion non-peptidic Smac mimics, able to trigger apoptosis in tumor cells, displaying a structure rigidified by conformational restrictions. Otherwise, the kinases and the phosphatases, acting as phosphorylating / dephosphorylating agents mostly in the control of the cell cycle, were thought to be other relevant biological targets. An intent study of their known inhibitors allowed us to underline trends in their chemical structure. Then we planned the synthesis of functionalized naphthoquinones.

A dedicated approach involving radical decarboxylation of amino acids allowed the introduction of aliphatic side chains on our substrates through $C(sp^2)-C(sp^3)$ bond formation. $Ag(I)/S_2O_8^{2-}$ was used as alkyl radical initiator and the direct C-H alkylation of the quinonic positions could take place. $C(sp^2)-C(sp^2)$ bonds were created through aryl radicals generation from stable diazonium salts or anilines which allowed the direct C-H arylation of quinones. The procedures described along this manuscript let us formulate several advances on the substrates reactivity and on the reaction mechanisms involved.

Keywords: Quinones, Medicinal Chemistry, Anticancer agents, Radical Reactions, C-H Direct Alkylation, C-H Direct Arylation, Amino Acids, Diazonium Salts, Anilines.



Institut Européen de Chimie et Biologie (IECB)
Chimie et biologie des Membranes et Nanoobjets
(CBMN)
2 rue Robert Escarpit 33607 PESSAC CEDEX

