

N° d'ordre : 2556

THESE

PRESENTEE A

L'UNIVERSITE BORDEAUX I

ECOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

par **Melle Mayalen OXOBY**
Ingénieur E.N.S.C.P.B.

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR

SPECIALITE : **CHIMIE ORGANIQUE**

**ETUDES SUR LA SYNTHÈSE TOTALE DES ANTIBIOTIQUES NATURELS
DE LA FAMILLE DES ANGUCYCLINONES**

Soutenue le : 04 Octobre 2002

Après avis de :

MM. Robert DODD
Karsten KROHN

Directeur de Recherche au C.N.R.S.
Professeur à l'Université de Paderborn

Rapporteurs

Devant la commission d'examen formée de :

MM. Alain CASTELLAN
Laurent DUCASSE
Robert DODD
Karsten KROHN
Stéphane QUIDEAU

Professeur à l'Université Bordeaux I
Directeur de Recherche au C.N.R.S.
Directeur de Recherche au C.N.R.S.
Professeur à l'Université de Paderborn
Professeur à l'Université Bordeaux I

Président
Rapporteur
Examineurs

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Chimie des Substances Végétales, laboratoire membre du Centre de Recherche en Chimie Moléculaire (CRCM), à l'Université Bordeaux 1.

Je tiens à remercier Monsieur le Professeur Alain Castellan pour m'avoir accueillie dans son laboratoire et pour avoir accepté d'être dans mon jury.

J'adresse mes plus vifs remerciements à Monsieur le Professeur Stéphane Quideau pour m'avoir accueillie dans son équipe et aidée à réaliser ce travail.

Monsieur le Professeur Karsten Krohn a bien voulu examiner ce manuscrit. Je l'en remercie respectueusement.

Monsieur Robert Dodd, Directeur de Recherche, a accepté de juger ce travail. Qu'il trouve ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

Je tiens aussi à remercier Monsieur Laurent Ducasse, Directeur de Recherche, pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail en acceptant de nous aider dans le cadre du Pôle Modélisation du CRCM ; je lui suis très obligée d'avoir accepté de faire partie du jury.

Je remercie également Monsieur Laurent Pouységu et Monsieur Denis Deffieux, Maîtres de Conférence dans le groupe du Professeur Quideau, ainsi que Madame Anne-Marie Lamidey, pour leurs conseils et leur disponibilité.

Mes remerciements s'adressent aussi à Monsieur Jean-Claude Lartigue et à Monsieur Michel Pétraud pour l'aide qu'ils m'ont apportée en Résonance Magnétique Nucléaire, ainsi qu'à Madame Christiane Vitry pour l'enregistrement des spectres de masse.

Je ne saurais oublier tous mes camarades du laboratoire ainsi que mes amis de Bordeaux et de Bayonne pour leurs encouragements.

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE.....	1
-----------------------------------	----------

PREMIERE PARTIE GENERALITES ET OBJECTIFS

CHAPITRE I : GENERALITES SUR LES ANTIBIOTIQUES NATURELS DE LA FAMILLE DES ANGUICYCLINES 3

I.1 – LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES.....	3
I.1.1 – Les antibiotiques : une arme précieuse pour combattre les bactéries.....	3
I.1.2 – La montée des résistances.....	8
I.1.3 – Les mécanismes de résistance.....	9
I.2 – LES ANTIBIOTIQUES DE LA FAMILLE DES ANGUICYCLINES.....	15
I.2.1 – Généralités.....	15
I.2.1.1 – Introduction.....	15
I.2.1.2 – Définition.....	17
I.2.1.3 – Organismes producteurs.....	18
I.2.1.4 – Classification.....	19
I.2.1.5 – Origine biosynthétique.....	23
I.2.2 – Potentiel thérapeutique.....	24
I.2.2.1 – Activité antitumorale.....	24
I.2.2.2 – Inhibition d’enzymes.....	26
I.2.2.3 – Inhibition de l’assemblage des plaquettes sanguines.....	27
I.2.2.4 – Activité antibactérienne.....	27
I.2.2.5 – Activité antivirale.....	27
I.3 – DU POINT DE VUE SYNTHETIQUE.....	28
I.3.1 – Les approches développées.....	28
I.3.1.1 – Association angulaire.....	28
I.3.1.2 – Introduction de l’oxygène en C-1.....	35
I.3.1.3 – Introduction du groupe hydroxyle instable en C-3.....	36
I.3.1.4 – Introduction du β -C-arylglycoside.....	36
I.3.2 – Vers les sous-familles de type SS-228Y et aquayamycine.....	39
I.3.2.1 – Introduction d’un groupe hydroxyle en position 4a.....	40
I.3.2.2 – Les travaux de Franck <i>et al.</i>	42

I.3.2.3 – Les travaux de Kraus <i>et al.</i>	43
I.3.2.4 – Les travaux de Krohn <i>et al.</i>	44
I.3.2.5 – Les travaux de Suzuki <i>et al.</i>	47
I.3.2.6 – Notre stratégie.....	49

CHAPITRE II : FORMATION REGIOSELECTIVE DE LIAISONS CARBONE-CARBONE INTERMOLECULAIRES PAR SUBSTITUTION NUCLEOPHILE OXYDANTE DE 2-ALCOXYARENOLS 52

II.1 – LES CYCLOHEXA-2,4-DIENONES.....	53
II.1.1 – Présentation.....	53
II.1.2 – Préparation	54
II.1.2.1 – Oxydation anodique.....	55
II.1.2.2 – Oxydation chimique avec des métaux	55
II.1.2.3 – Oxydation chimique avec des réactifs halogénés.....	56
II.2 – DEVELOPPEMENT D’UNE NOUVELLE METHODOLOGIE.....	58
II.2.1 – L’iode hypervalent.....	59
II.2.1.1 – Introduction	59
II.2.1.2 – Aspects généraux	60
II.2.1.3 – Mécanisme de l’activation oxydante d’arénols par les iodanes- λ^3	61
II.2.2 – Formation de liaison C-C pour la préparation d’éthers d’orthoquinol	63
II.2.2.1 – Résumé de la recherche bibliographique	63
II.2.2.2 – Substitution nucléophile oxydante de 2-alcoxyarénols par PIFA	65

DEUXIEME PARTIE RESULTATS

CHAPITRE I : RESULTATS EXPERIMENTAUX 67

I.1 – ETUDE PRELIMINAIRE SUR DES MODELES DE TYPE PHENOL.....	67
I.1.1 – Formation d’une liaison carbone-carbone.....	67
I.1.2 – Détermination structurale.....	70
I.1.3 – Conclusions	75
I.2 – ETUDE SUR DES MODELES DE TYPE NAPHTOL	76
I.2.1 – Préparation de 2-alcoxynaphtols	76
I.2.1.1 – Préparation du 2-méthoxynaphtol.....	76
I.2.1.2 – Préparation du 2-benzyloxynaphtol	78
I.2.2 – Préparation d’un nucléophile carboné	78

I.2.3 – Résultats et discussion	79
I.2.3.1 – Substitution nucléophile oxydante du 2-méthoxynaphtol	79
I.2.3.2 – Substitution nucléophile oxydante du 2-méthylnaphtol	85
I.2.3.3 – Substitution nucléophile oxydante du 2-benzyloxynaphtol	85
I.2.3.4 – Récapitulatif.....	86
I.3 – VERS LA SYNTHÈSE DE LA SS-228Y : PRECURSEURS TRICYCLIQUES.....	89
I.3.1 – Préparation et utilisation de 2-alcoxy-1-hydroxyanthraquinones.....	89
I.3.1.1 – Voie a : annélation à partir d'un phtalide	89
I.3.1.2 – Voie b : réaction de Diels-Alder	93
I.3.1.3 – Essais d'activation oxydante de l'antraquinone 294	99
I.3.2 – Passage par la méthylation réductrice.....	102
I.3.2.1 – Méthylation réductrice de l'antraquinone 294	102
I.3.2.2 – Essai d'activation oxydante	104
I.3.3 – Passage par le bicétal	104
I.3.4 – Réduction en anthracène	105
I.3.5 – Préparation de la 2,5-diméthoxy-1-hydroxyanthraquinone	106
I.3.6 – Conclusions et perspectives.....	107
CHAPITRE II : ETUDE PAR MODELISATION MOLECULAIRE.....	110
II.1 – DISTRIBUTION DE CHARGE ET COEFFICIENTS DE LA LUMO	110
II.1.1 – Calcul semi-empirique et <i>ab initio</i> des charges de Mulliken.....	110
II.1.1.1 – Effet d'un groupe méthyle en AM1	110
II.1.1.2 – Charges de Mulliken en AM1 et HF/STO-3G	111
II.1.2 – Modélisation des orbitales frontières.....	113
II.1.3 – Influence de la taille de la base et des fonctionnelles utilisées en DFT	116
II.2 – EFFETS DES SUBSTITUANTS - ANALYSE COMPARATIVE.....	117
II.3 – CALCULS DES CHARGES ELECTROSTATIQUES.....	121
II.4 – CONCLUSIONS.....	121

TROISIEME PARTIE

PARTIE EXPERIMENTALE

CHAPITRE I : TECHNIQUES GENERALES	124
I.1 – CONDITIONS EXPERIMENTALES GENERALES	123
I.2 – TECHNIQUES D'ANALYSE.....	123
I.2.1 – Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)	123

I.2.1.1 – RMN ¹ H.....	123
I.2.1.2 – RMN ¹³ C.....	124
I.2.1.3 – RMN 2D	124
I.2.2 – Spectroscopie Infrarouge (IR)	124
I.2.3 – Spectrométrie de masse (SM).....	124
I.2.4 – Point de fusion (F)	125
I.2.5 – Analyse élémentaire.....	125
CHAPITRE II : SYNTHÈSE DES COMPOSÉS	126
CHAPITRE III : MÉTHODES DE MODÉLISATION MOLÉCULAIRE	183
CONCLUSION GÉNÉRALE	185
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	187
ANNEXES	197

AVERTISSEMENTS

Les composés sont désignés par un chiffre arabe en caractère gras.

Les références bibliographiques, désignées par un chiffre arabe placé en exposant, ainsi que les spectres RMN, mis en annexe, sont regroupés en fin de mémoire.

Les schémas, les tableaux, les équations et les figures sont tous indifféremment annoncés par le terme « Figure ».

Un glossaire spécifique au paragraphe I.1 de la première partie traitant des phénomènes de résistance aux antibiotiques est situé en pages 13-14.

Les anglicismes « decaketides » et « polyketides » sont employés pour désigner respectivement les structures issues de la biosynthèse de dix unités acétate et de plusieurs unités acétate.

Afin d'alléger l'écriture, nous utilisons les abréviations et les symboles suivants :

^{13}C	carbone 13
^1H	proton
Ac	groupe acétyle
AcOEt	acétate d'éthyle
AcOH	acide acétique
AM1	Austin Method 1
APTS	acide para-toluène sulfonique
Bn	groupe benzyle
BP	méthode de densité fonctionnelle de Becke-Perdew
BuLi	<i>n</i> -butyllithium
Bz	groupe benzoyle
CAN	nitrate d'ammonium et de cérium(IV)
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
Cp	cyclopentène
COSY	COrrélation SpectroscopY
d	doublet
dd	doublet dédoublé

DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DDQ	2,3-dichloro-6,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DEPT	D istortionless E nhancement by P olarisation T ransfer
DIBALH	hydrure de diisobutylaluminium
DMAP	diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
EP	éther de pétrole
équiv.	équivalent
Et ₂ O	éther diéthylique
EtOH	éthanol
Et ₃ N	triéthylamine
F	point de fusion
FT	Transformée de Fourier
HF	H artree- F ock
HFIP	hexafluoroisopropanol
HMBC	H eteronuclear M ultiple- B ond C onnectivities
HMDS	hexaméthylsilazane
HMQC	H eteronuclear M ultiple- Q uantum C orrelation
HOMO	H ighest O ccupied M olecular O rbital
HRMS	H igh R esolution M ass S pectrometry
I	effet inductif
IC ₅₀	concentration d'inhibition 50
<i>i</i> -Pr ₂ NH	diisopropylamine
IR	Infrarouge
^x <i>J</i>	constante de couplage à distance de x liaisons entre les noyaux
KHMDS	hexaméthylsilazane de potassium
LCAO	L inear C ombination of A tomical O rbital
LDA	lithium diisopropylamine
LHMDS	hexaméthylsilazane de lithium
LUMO	L owest U noccupied M olecular O rbital
+M	effet mésomère donneur
M	masse molaire
<i>m</i> -CPBA	acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque
Me	groupe méthyle
MeCN	acétonitrile
MeOH	méthanol
MIC	concentration minimale d'inhibition
MOM	groupe méthoxyméthyle

NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NMO	oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine
NOE	N uclear O verhauser E ffect
NOESY	N uclear O verhauser E ffect correlation S pectroscop Y
[O]	oxydation
OTf	groupe triflate
Pd-C	palladium sur charbon
Ph	groupe phényle
PIDA	(diacétoxyiodo)benzène
PIFA	[bis(trifluoroacétoxy)iodo]benzène
q	quadruplet
Q	carbone quaternaire
Rdt	rendement
Rf	rapport frontal
RMN	R ésonance M agnétique N ucléaire
s	singulet
SiO ₂	silice
SM	Spectrométrie de Masse
STO-3G	S later- T ype O rbital- 3 G aussian functions
t	triplet
TBDMS	groupe <i>tertio</i> -butyldiméthylsilyle
<i>t</i> -BuLi	<i>tertio</i> -butyllithium
<i>t</i> -BuOK	<i>tertio</i> -butanoate de potassium
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TBDMSCl	chlorure de <i>tertio</i> -butyldiméthylsilyle
TBDMSOTf	triflate de <i>tertio</i> -butyldiméthylsilyle
TMS	groupe triméthylsilyle
TFAA	anhydride d'acide trifluoroacétique
TFE	2,2,2-trifluoroéthanol
THF	tétrahydrofurane
TIPS	groupe triisopropylsilyle
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyléthénylènediamine
TMSCl	chlorure de triméthylsilyle

Les unités couramment utilisées sont citées ci-dessous :

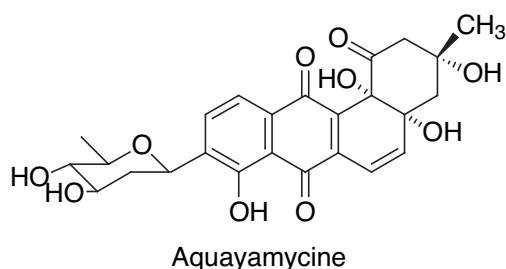
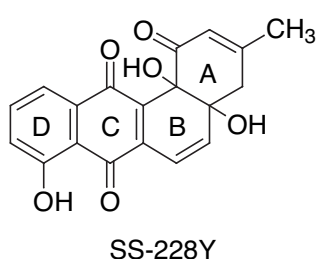
°C	température en degré Celsius
g	gramme
hr	heure
Hz	Hertz
M	concentration en mole par litre
MHz	MegaHertz
mg	milligramme
mL	millilitre
mm	millimètre
mmol	millimole
ng	nanogramme
δ (ppm)	déplacement chimique exprimé en parties par million
μg	microgramme
μL	microlitre
μM	concentration en micromole par litre

INTRODUCTION

GENERALE

L'émergence des phénomènes de résistance a suscité de nombreux efforts pour l'amélioration des traitements thérapeutiques existants et la recherche de nouvelles classes de médicaments. Après les tétracyclines et les anthracyclines, les angucyclines découvertes en 1965 constituent la troisième grande famille d'antibiotiques naturels, de loin la plus nombreuse, à posséder un squelette carboné tétracyclique. Ce groupe, dérivé de la biosynthèse de dix unités acétate, se distingue par sa structure ABCD assemblée de façon angulaire. En outre, les angucyclines exhibent un large spectre d'activités biologiques, notamment une activité anticancéreuse vis-à-vis de lignées de cellules cancéreuses devenues résistantes aux traitements classiques.

Les angucyclines ont ainsi fait l'objet de nombreuses études ces dernières années, à la fois en raison de leur architecture unique et de leurs applications thérapeutiques potentielles. Plusieurs synthèses totales de ces squelettes benz[*a*]anthracéniques ont été rapportées depuis 25 ans et la difficulté synthétique réside actuellement dans la synthèse des angucyclinones de type SS-228Y et de type aquayamycine, sous-familles qui possèdent deux fonctions oxygénées en positions vicinales à la fusion des cycles A et B.



La première synthèse totale de l'aquayamycine a été réalisée en 2000, un an après le début de ce travail de thèse. Cependant, le nombre élevé d'étapes nécessaires pour accéder à cette molécule prouve le besoin de l'établissement d'une stratégie unifiée pour l'obtention de ces composés dont les caractéristiques structurales représentent de véritables défis pour la synthèse organique moderne.

Dans ce cadre, des travaux ont été entrepris en 1998 par le groupe du Pr. Stéphane Quideau à Texas Tech University afin de développer une nouvelle méthodologie de synthèse offrant une entrée beaucoup plus rapide à des polycycles carbonés polyoxygénés parmi lesquels les angucyclinones SS-228Y et l'aquayamycine. L'activation oxydante de 2-alcoxyarénols par des réactifs à base d'iode hypervalent I(III) a été étudiée en présence d'un nucléophile carboné extérieur dans le but de former une liaison carbone-carbone de manière intermoléculaire et régiosélective. Les résultats préliminaires obtenus sur des modèles de type

phénol et naphтол ont montré la possibilité de créer des éthers d'orthoquinol, intermédiaires clés pour la synthèse de ces produits naturels.

La suite des travaux a été accomplie à l'Université Bordeaux 1 depuis 1999. Nous avons envisagé de préparer de nouveaux précurseurs bi- et tricycliques afin d'étendre cette méthodologie en vue de réaliser la synthèse totale des angucyclinones ciblées. A cette occasion, une collaboration s'est mise en place avec le Pôle Modélisation du Centre de Recherche en Chimie Moléculaire afin de mieux cerner les mécanismes qui gouvernent les réactions mises en jeu.

Ce mémoire est divisé en trois parties.

La première présente les antibiotiques de la famille des angucyclines, les principaux travaux dont ces produits naturels ont fait l'objet, ainsi que la stratégie que nous avons adoptée pour atteindre les angucyclinones des sous-familles de type SS-228Y et de type aquayamycine.

La deuxième partie est consacrée aux études expérimentales et théoriques proprement dites et à la discussion des résultats.

Les techniques expérimentales de synthèse et de modélisation moléculaire, les modes opératoires et la description des composés synthétisés sont regroupés dans la troisième partie.

Une conclusion générale, la liste des références bibliographiques et des spectres RMN mis en annexe complètent ce manuscrit.

PREMIERE PARTIE
GENERALITES ET OBJECTIFS

- **CHAPITRE I : GENERALITES SUR LES ANTIBIOTIQUES NATURELS DE LA FAMILLE DES ANGUCYCLINES**

- **CHAPITRE II : FORMATION REGIOSELECTIVE DE LIAISONS CARBONE-CARBONE INTERMOLECULAIRES PAR SUBSTITUTION NUCLEOPHILE OXYDANTE DE 2-ALCOXYARENOLS**

CHAPITRE I : GENERALITES SUR LES ANTIBIOTIQUES NATURELS DE LA FAMILLE DES ANGUCYCLINES

I.1 – LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

Les bactéries sont responsables de nombreuses maladies comme la pneumonie et la tuberculose, et avant la découverte des antibiotiques, ces maladies étaient parmi les plus meurtrières. L'antibiothérapie a constitué une véritable révolution dans la lutte contre les maladies infectieuses. Dans les années 1970, éradiquer un jour les bactéries pathogènes a même semblé possible. L'apparition et l'extension rapide du phénomène de résistance aux antibiotiques au cours de ces cinquante dernières années a mis fin à « l'âge d'or des antibiotiques ». Il devient urgent d'agir pour découvrir et développer de nouveaux médicaments afin de faire face à la menace des bactéries résistantes.¹

I.1.1 – Les antibiotiques : une arme précieuse pour combattre les bactéries

Les bactéries appartiennent au vaste ensemble des microbes qui comprend aussi les virus, les champignons et les parasites. Ces micro-organismes sont constitués d'une seule cellule dépourvue d'un vrai noyau. Elles contiennent un seul chromosome qui se présente sous la forme d'un long filament d'ADN pelotonné sur lui-même. On distingue les bactéries à Gram positif et à Gram négatif selon leur réaction à une technique de coloration mise au point par le danois Christian Gram. Les bactéries à Gram négatif ont une double membrane.

Les bactéries pathogènes pour l'homme sont à l'origine de multiples maladies infectieuses qui, en particulier dans les pays en voie de développement, font encore des ravages. Dans les pays développés, les antibiotiques ont, avec les vaccins, conduit pratiquement à la disparition de certaines maladies.

Les antibiotiques sont des substances naturelles produites par des bactéries du sol et certains champignons qui, à faibles concentrations, agissent sur d'autres bactéries sans être toxiques pour l'homme. Ils peuvent aussi être obtenus par synthèse chimique totale ou partielle. Il existe sept grandes familles d'antibiotiques^{2,3} utilisées dans les hôpitaux (Figure 1), et plusieurs modes d'action :

1/ Les sulfamides

Les premiers agents antibactériens utilisés chez l'homme ont été des colorants chimiques, les sulfamides. La substance active est en réalité l'un des fragments des sulfamides, la sulfanilamide (1). Elle agit en bloquant le métabolisme énergétique de la bactérie. Ce mode d'action est assez différent de celui des autres antibiotiques.⁴

2/ Les β -lactamines

La pénicilline G (2) découverte en 1928 par Sir Alexander Fleming et introduite en thérapeutique en 1945 est incontestablement l'un des triomphes de la médecine moderne et de l'industrie pharmaceutique. Active notamment contre la bactérie *Staphylococcus aureus*, elle exerce son effet en intervenant sur la croissance de la paroi cellulaire de la bactérie.

Les pénicillines contiennent toutes un amide cyclique, appelé β -lactame, et proviennent de champignons.

Une autre famille d'antibiotiques proche des pénicillines puisque comportant aussi un cycle β -lactame est celle des céphalosporines. La plus connue est la céphalexine (3). L'activité antimicrobienne de certaines d'entre elles est plus vaste et moins sensible à la destruction enzymatique que celle des pénicillines.

3/ Les aminosides

Dans le cadre de la recherche d'un métabolite d'origine microbienne actif contre la bactérie responsable de la tuberculose, la streptomycine (4) a été isolée en 1943 à partir de *Streptomyces griseus* et s'est révélée être active vis-à-vis de nombreuses autres bactéries. Le mécanisme d'action des aminosides est l'inhibition de la synthèse protéique.

4/ Les tétracyclines

Les tétracyclines ont quatre cycles en C_6 accolés linéairement et porteurs de nombreuses fonctions. Elles sont produites par des bactéries du sol, dites telluriques, du genre *Streptomyces*.

Elles ont un large spectre d'activité contre les bactéries et agissent en inhibant la synthèse protéique. Très utilisées en médecine depuis cinquante ans, nous pouvons citer par exemple le dérivé chloré de la tétracycline : l'Aureomycin® (5).

5/ Les macrolides

Une autre famille importante de métabolites issue de *Streptomyces* est celle des macrolides (lactones à grand cycle) dont l'un des représentants les plus connus est l'érythromycine (6).

La cible de ce médicament est une composante des ribosomes qui est indispensable à la synthèse des protéines.

6/ Les quinolones

Troisième famille d'antibiotiques la plus utilisée en thérapeutique humaine (après les β -lactamines et les macrolides), les quinolones ont vu le jour au début des années soixante avec la commercialisation du premier agent, l'acide nalidixique (7). Les fluoroquinolones telles que la norfloxacine (8) ont ensuite remplacé cette molécule de première génération en démontrant un spectre d'action élargi et une efficacité accrue.

Les quinolones sont des antibiotiques de synthèse qui ont pour cible les topoisomérases, enzymes impliquées dans les changements de conformation de l'ADN. En bloquant la réplication de l'ADN, elles inhibent la synthèse des acides nucléiques.

7/ Les glycopeptides

La vancomycine (9), de la famille des glycopeptides,⁵ est souvent considérée comme « le médicament de la dernière chance » pour des patients infectés par des bactéries qui résistent à tous les autres antibiotiques, certaines souches de *Enterococcus faecalis* et *Staphylococcus aureus*. Malheureusement, même la vancomycine montre parfois une efficacité réduite. Ces antibiotiques inhibent les enzymes chargées de la synthèse de la paroi bactérienne.

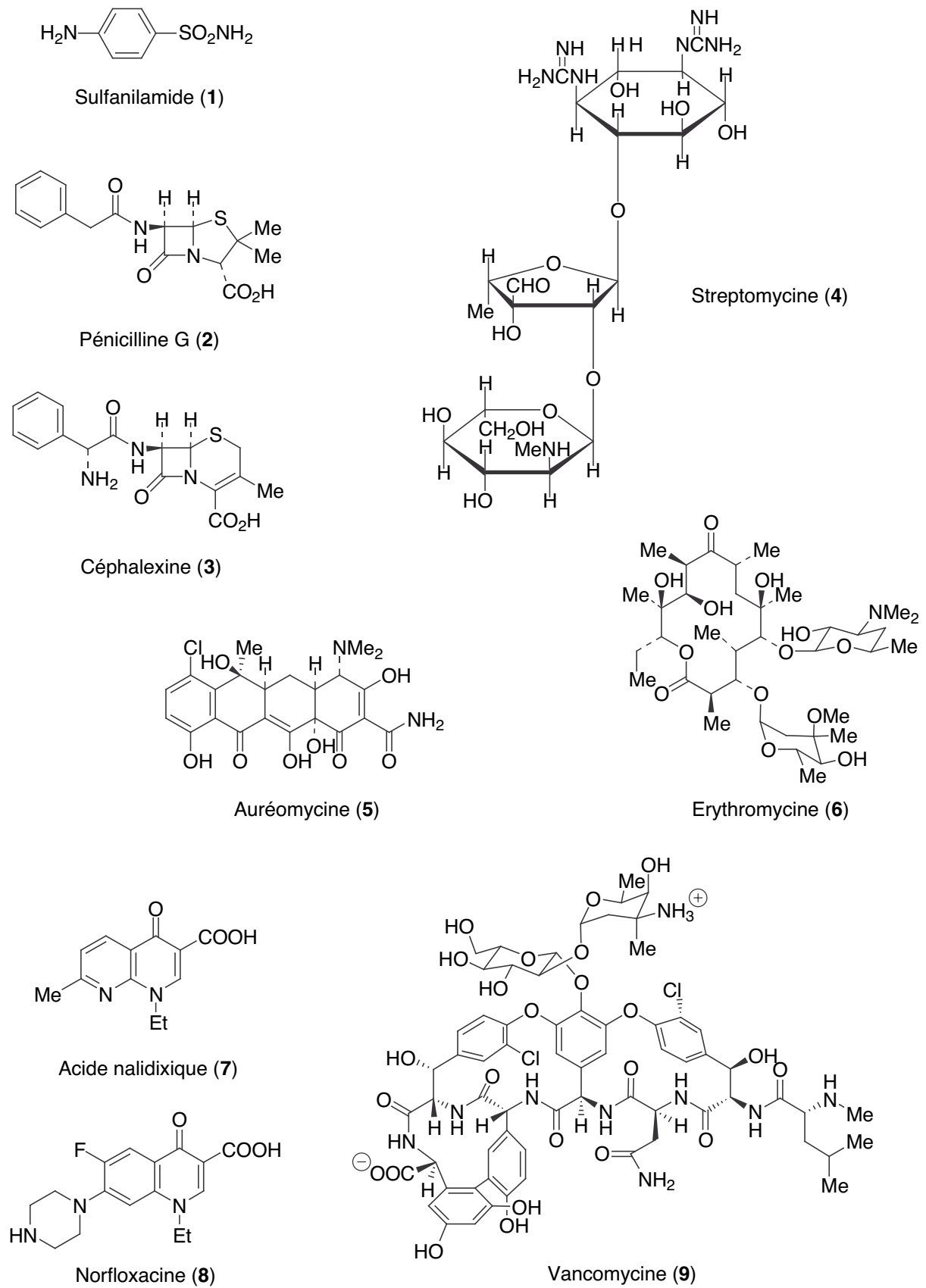


Figure 1

Pendant plusieurs années, les recherches sur les antibiotiques ont été délaissées par l'industrie pharmaceutique. Mais l'accélération du phénomène de résistance a fait prendre conscience qu'il était utopique de croire que nous disposions d'armes suffisantes pour mener la guerre contre les maladies infectieuses. De nouveaux agents antibactériens sont en cours de développement depuis l'an 2000.⁶

Parmi eux, le linezolid (**10**, Figure 2), développé par Pharmacia & Upjohn (Zyvox™), représente la première nouvelle classe d'antibiotiques utilisée en clinique depuis 35 ans !^{3,6} C'est en 1987 que des chercheurs de DuPont de Nemours ont décrit pour la première fois des composés appartenant à la classe des oxazolidinones et dont l'activité envers les bactéries à Gram positif a été identifiée lors d'un programme de criblage.⁷ Les oxazolidinones possèdent un hétérocycle à 5 chaînons qui contient à la fois un atome d'azote et un atome d'oxygène. Ces médicaments agissent en se liant à une des sous-unités des ribosomes bactériens, le site de la synthèse protéique. Le linezolid empêche l'interaction de l'ARN ribosomal 30S et de la formyl méthionine, bloquant ainsi la synthèse de la protéine avant qu'elle ne commence. Il est actif vis-à-vis des bactéries à Gram positif, même celles qui résistent aux autres traitements, par exemple *Staphylococcus aureus*.

Nous pouvons également citer le gémifloxacine (**11**, Figure 2) qui fait partie de la troisième génération des fluoroquinolones.⁶ La nouveauté vient du substituant présent en position 7 : une méthylaminopyrrolidine substituée par une oxime. Ce médicament inhibe la topoisomérase de type II. A notre connaissance, il n'est pas encore disponible sur le marché.⁸

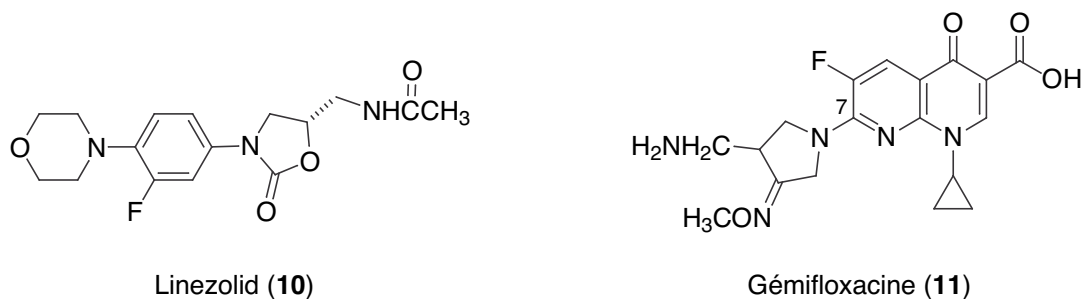


Figure 2

Une course de vitesse s'est désormais engagée entre chercheurs et bactéries : il devient essentiel de trouver de nouvelles classes de médicaments, s'attaquant à des cibles bactériennes inédites, afin de reprendre quelques longueurs d'avance sur les bactéries.

I.1.2 – La montée des résistances

Le phénomène de la résistance bactérienne n'est pas nouveau puisque deux ans après l'utilisation du premier antibiotique, la pénicilline G, les premières souches de staphylocoques produisant une enzyme pour la détruire ont été repérées. Chaque fois qu'un nouvel antibiotique a été mis au point, les bactéries s'y sont adaptées, en général en deux ou quatre ans. Ceci fait partie de leur évolution naturelle. Sous la pression de sélection exercée par les antibiotiques censés les anéantir, les bactéries n'ont cessé de développer des parades afin d'échapper à leur action. Mais ce qui est nouveau et constitue une véritable menace, c'est l'ampleur du phénomène de résistance.

Le phénomène concerne, au niveau mondial, toutes les espèces bactériennes pathogènes pour l'être humain et les sept grandes classes d'antibiotiques. Dans les pays en voie de développement, la situation se pose de manière aiguë : à Madagascar, une souche de bacille de la peste résistante à tous les antibiotiques recommandés par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a été isolée. N'ayant pas souvent les moyens de se procurer les traitements thérapeutiques nécessaires, ces pays voient leur situation sanitaire s'aggraver. Mais les pays industrialisés sont eux aussi touchés. Deux faits particulièrement préoccupants sont à noter : de nouvelles espèces de bactéries sont entrées en résistance et la multirésistance, c'est-à-dire le fait qu'une bactérie est résistante en même temps à plusieurs familles d'antibiotiques, a quitté le milieu hospitalier. La concentration de personnes malades et affaiblies associée à l'usage important de médicaments facilitent la dissémination des résistances *via* les déplacements et les gestes thérapeutiques du personnel soignant. Les infections acquises à l'hôpital, dites infections nosocomiales, se multiplient. La propagation du phénomène de résistance, voire de multirésistance, se fait aussi en ville dans les familles, les écoles, les crèches ou les maisons de retraite. C'est par exemple le cas d'un pneumocoque responsable d'infections pulmonaires et d'otites récidivantes chez les enfants et qui est devenu insensible aux traitements habituels.

Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour essayer d'expliquer la rapidité à laquelle se répand la multirésistance. L'une d'elles tient à l'augmentation récente de la consommation d'antibiotiques, tout particulièrement en France. Un emploi trop large des antibiotiques, et parfois inapproprié lorsque les infections sont d'origine virale par exemple, le non-respect des doses, des durées de traitement et des rythmes d'administration favorisent la sélection d'une bactérie résistante, qui ensuite se transmettra.

Autre facteur souvent incriminé : l'usage intensif des antibiotiques en médecine vétérinaire et dans l'élevage animal industriel. Ajoutés dans l'alimentation animale à faibles doses et sur des périodes prolongées, ils ont pour effet d'accroître le rendement en viande.

L'utilisation d'antibiotiques très différents de ceux utilisés en clinique humaine n'a pas permis de cloisonner les résistances éventuelles puisque les gènes de résistance peuvent se transmettre des animaux à l'homme. En outre, on utilise désormais en médecine humaine des molécules très proches de ces additifs. C'est le cas de la vancomycine, « médicament de la dernière chance » en médecine et produit similaire à l'avoparcine, additif alimentaire pour les animaux utilisé depuis plus de vingt ans.

I.1.3 – Les mécanismes de résistance

Une meilleure compréhension du fonctionnement des bactéries au niveau cellulaire et moléculaire est indispensable pour mettre au point de nouveaux traitements thérapeutiques.⁹

Rappelons d'abord comment agissent les antibiotiques. Ils ont différentes cibles et, souvent, inhibent une enzyme de la bactérie. Ils peuvent ainsi (Figure 3)¹⁰ :

- inhiber les enzymes chargées de la synthèse de la paroi bactérienne (pénicillines, céphalosporines, vancomycine)
- bloquer la synthèse des protéines bactériennes (tétracyclines, aminosides, macrolides)
- inhiber les enzymes qui interviennent dans la réplication de l'ADN bactérien (quinolones) ou de la synthèse de l'ARN
- modifier le métabolisme énergétique de la bactérie (sulfanilamide)

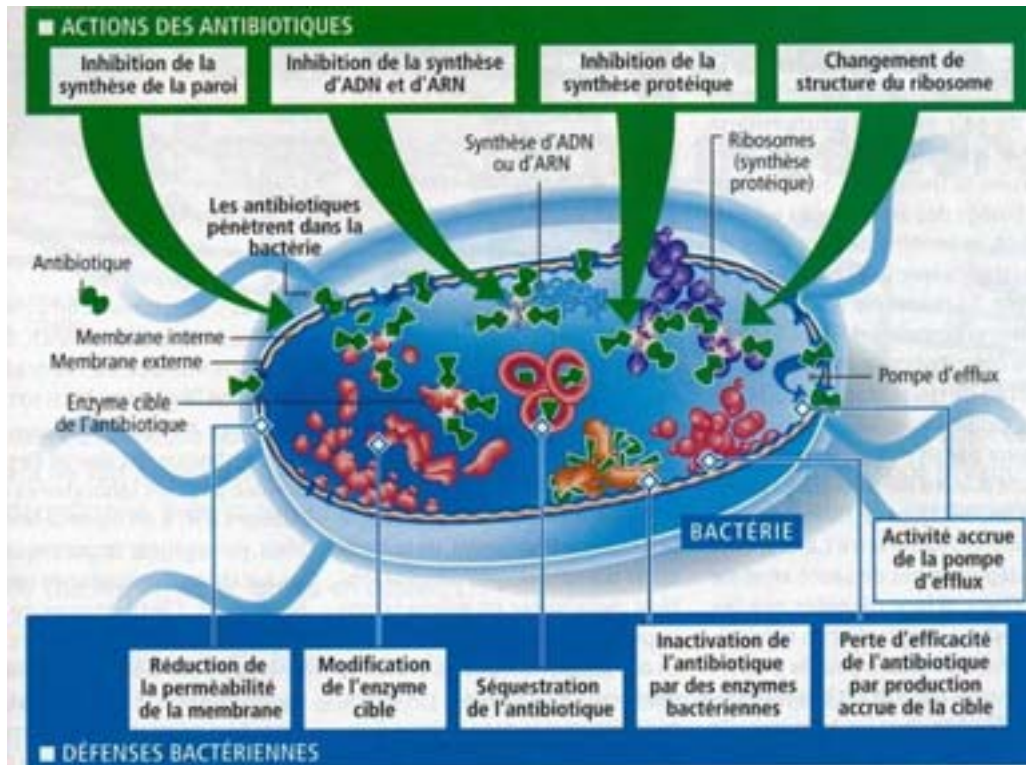


Figure 3¹⁰

Pour résister, la bactérie a développé quatre stratégies principales pour empêcher l'interaction entre l'antibiotique et la cible bactérienne (Figure 4)¹¹ :

- **Brouillage** : il s'agit du mécanisme le plus répandu dans la nature. La bactérie synthétise une enzyme qui modifie l'antibiotique et le rend inoffensif. L'inactivation peut être intracellulaire, dans le cas des antibiotiques dont les cibles sont cytoplasmiques (e.g., les aminosides). En revanche, les β -lactamines visent des cibles extracellulaires, et doivent donc être inactivées avant leur contact avec la cellule. Des enzymes appropriées appelées β -lactamases sont excrétées dans le milieu de culture (bactéries à Gram positif) ou dans l'espace périplasmique (bactéries à Gram négatif) et interceptent l'antibiotique avant même qu'il n'atteigne sa cible.
- **Camouflage** : la bactérie modifie la cible de l'antibiotique pour la rendre insensible à son action. Il en est ainsi de la résistance aux macrolides chez les bactéries à Gram positif. Par exemple, la cible de l'érythromycine est l'ARN ribosomal 23S. Dans ce cas, les bactéries synthétisent une méthylase qui modifie cet ARN du ribosome bactérien. L'antibiotique n'a plus d'affinité pour le ribosome ainsi modifié.

- Blindage : il s'agit d'empêcher l'accès de l'antibiotique à sa cible. Pour cela, la bactérie peut rétrécir ou fermer les canaux qui rendent la membrane perméable ou synthétiser une pompe membranaire (pompe d'efflux) qui refoule l'antibiotique hors de la bactérie. Sa concentration intracellulaire restera insuffisante pour être toxique. C'est le cas, par exemple, de la résistance à la tétracycline.
- Esquive : la bactérie substitue à la cible une autre molécule, non vulnérable. Elle met en place une « dérivation métabolique ». Deux molécules différentes (l'une sensible, l'autre non) possédant une même fonction coexistent alors dans une même bactérie. Il importe que le phénotype résistant domine le phénotype sensible pour que la résistance soit observée (cas de la résistance aux sulfamides).

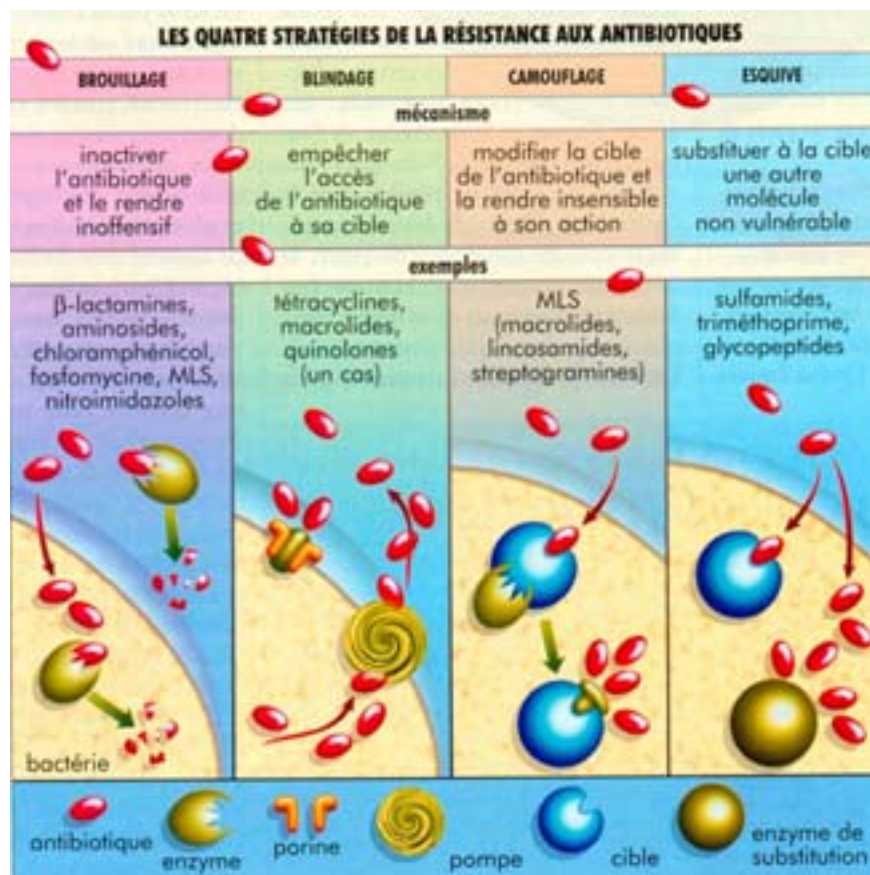


Figure 4¹¹

On distingue la résistance naturelle ou intrinsèque et la résistance acquise. La première est présente dans toutes les souches de l'espèce considérée et préexiste à l'usage des antibiotiques. Elle constitue une caractéristique propre à l'espèce et délimite le spectre

d'activité des antibiotiques. En revanche, la résistance acquise n'est présente que chez quelques souches d'une espèce normalement sensible et apparaît à la suite de l'utilisation des antibiotiques.

Sur le plan génétique, deux mécanismes ont été identifiés :

- Soit une mutation survient sur le chromosome bactérien ; dans ce cas, la résistance est transmise uniquement à la descendance (transmission verticale)
- Soit la bactérie acquiert une information génétique provenant d'une autre bactérie déjà résistante via des plasmides ou des transposons ; dans ce cas, la résistance se transmet aussi d'une bactérie à l'autre (transmission horizontale) et d'une espèce à l'autre.

I.1.4 – Conclusion

Pour pallier le problème de la résistance, nous disposons aujourd'hui des technologies de la génomique et de la protéomique, de la chimie combinatoire et du criblage à haut débit.¹² Les efforts se dirigent vers l'identification des gènes-clés d'une bactérie, à savoir ceux qui interviennent dans ses fonctions vitales et ceux impliqués dans les mécanismes de résistance aux antibiotiques. Trois stratégies se dégagent⁵ : rechercher de nouvelles classes d'antibiotiques s'attaquant à des cibles originales ; mener des études sur la biosynthèse des antibiotiques connus pour concevoir des analogues ; ou enfin, bloquer les mécanismes de résistance des bactéries. Ces perspectives sont également valables pour les médicaments utilisés contre les parasites, les champignons, les tumeurs et les virus qui sont eux aussi capables de développer une résistance.

GLOSSAIRE

Acides nucléiques : Ce sont des molécules constituées par l'enchaînement d'unités de bases, les nucléotides. Chaque nucléotide comprend un sucre, une base et un groupement phosphate. Il existe deux classes d'acides nucléiques : l'ADN est le support du code génétique. Dans les nucléotides, le sucre est toujours l'acide désoxyribonucléique et les bases sont au nombre de quatre : A pour adénine, G pour guanine, T pour thymine et C pour cytosine. Chaque gène est un fragment de la molécule d'ADN caractérisé par une séquence de bases A, T, C et G. Celle-ci est composée de deux brins formant une double hélice. L'autre classe comprend les ARN. Formées d'une chaîne à un seul brin, ces molécules diffèrent de l'ADN sur plusieurs points. Le sucre est un ribose et la base T est remplacée par la base U pour uracile. Il existe trois types d'ARN : les ARN messagers, les ARN de transfert et les ARN ribosomiques. Ils interviennent dans la phase de traduction de la synthèse des protéines.

ADN (acide désoxyribonucléique) : Polynucléotide double brin formé de deux chaînes distinctes d'unités désoxyribonucléotidiques ; sert de porteur de l'information génétique.

ARN (acide ribonucléique) : Polymère formé d'unités ribonucléotidiques réunies par des liaisons covalentes. Il sert à transférer les instructions génétiques inscrites dans l'ADN du noyau vers le cytoplasme où ces instructions sont exécutées par la cellule.

Antibiotique : Substance chimique produite naturellement par des micro-organismes du sol et qui empêchent à faible concentration la croissance d'autres micro-organismes. Il peut également être produit par synthèse chimique, partielle ou totale.

ARN ribosomal : N'importe laquelle des nombreuses molécules d'ARN spécifiques qui forment une partie de la structure d'un ribosome et qui participent à la synthèse des protéines.

Bactéries : Nom général des cellules procaryotes.

Cytoplasme : Contenu d'une cellule limité par la membrane plasmique mais, dans le cas des cellules eucaryotes, à l'exception du noyau.

Espace périplasmique : Les bactéries à Gram négatif sont entourées de deux membranes concentriques. Celles-ci sont séparées par un espace appelé périplasmique.

Eucaryote : Organisme vivant composé d'une cellule ou plus qui possède un noyau entouré d'une membrane, par opposition aux bactéries, qui sont des procaryotes.

Gram-positif / Gram-négatif : Les bactéries à Gram négatif et à Gram positif se distinguent selon leur réaction différente à une technique de coloration mise au point par le danois Christian Gram. Les bactéries à Gram négatif ont une double membrane.

Pathogène : Qui détermine une maladie.

Phénotype : Caractère observable d'une cellule ou d'un organisme.

Plasmide : Petite molécule d'ADN extrachromosomique, de forme circulaire, fréquente chez les bactéries. Les plasmides peuvent se répliquer indépendamment du chromosome ou s'y intégrer.

Procaryotes : Cellules dépourvues de noyau.

Protéomique : Analyse systématique des protéines.

Ribosome : Structure cellulaire constituée de diverses protéines et d'ARN ribosomal. Les ribosomes interviennent dans la synthèse des protéines.

Topoisomérases : Enzymes qui modifient le nombre de tours fait par un brin autour de l'autre brin dans une molécule fermée d'ADN disposée en cercles dans un plan. Les topoisomérases de type II (ou ADN gyrases) provoquent des cassures transitoires dans l'ADN sur les deux brins. Ces séparations en certains points des brins de nucléotides complémentaires sont indispensables pour assurer les processus biologiques fondamentaux que sont la transcription de l'ARN et la réplication de l'ADN.

Transposon : Segment d'ADN qui peut se déplacer d'un endroit à un autre au sein d'un chromosome, ou d'un chromosome à un autre dans la même cellule. Source importante de variation génétique dans la plupart des organismes.

I.2 – LES ANTIBIOTIQUES DE LA FAMILLE DES ANGUCYCLINES

Dans le cadre de nos études au laboratoire sur la synthèse de produits naturels, nous avons étudié la famille des angucyclines, groupe d'antibiotiques naturels émergeant ces dernières années à la fois pour ses activités biologiques et pour ses caractéristiques structurales.^{13,14}

I.2.1 – Généralités

I.2.1.1 – Introduction

Les angucyclines sont des antibiotiques d'origine microbienne dont les premiers représentants, la tétrangomycine (**12**) et le tétrangulol (**13**) (Figure 5) ont été isolés respectivement en 1965 et 1966 par Kunstmann et Mitscher.^{15,16}

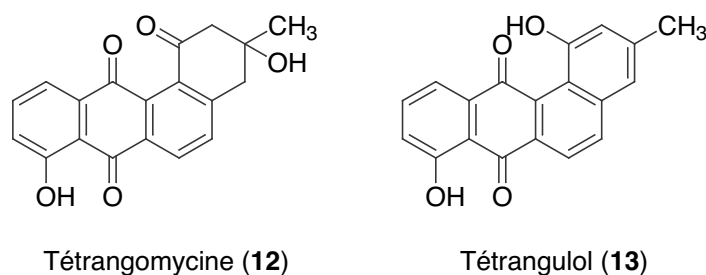


Figure 5

Deux grandes familles d'antibiotiques naturels à structure carbonée tétracyclique linéaire avaient déjà été décrites auparavant (Figure 6) :

- Les tétracyclines, en 1948, qui constituent une source importante d'agents antibactériens utilisés en médecine (*vide supra*).
- Les anthracyclines, en 1963, dont certains dérivés tels que l'adriamycine (**15**) sont des anticancéreux parmi les plus utilisés en chimiothérapie.¹⁷

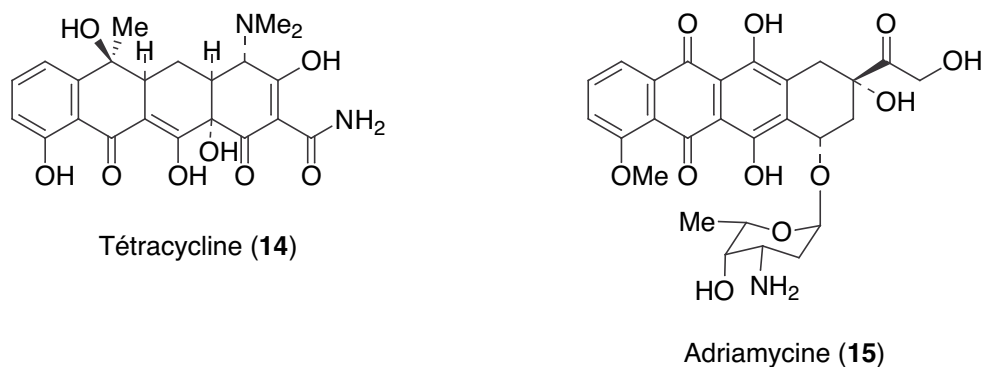


Figure 6

Les antibiotiques de la famille des angucyclines comportent quatre cycles ABCD en C₆ accolés de façon angulaire. Leur classification est liée au système benz[*a*]anthracénique suivant (Figure 7) :

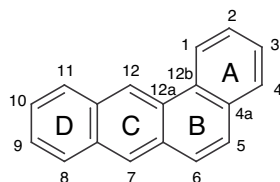
Le squelette benz[*a*]anthracène

Figure 7

Le groupe des angucyclines est tout d'abord resté assez restreint. L'aquayamycine (**16**, Figure 8), molécule qui nous intéresse plus particulièrement, a été découverte en 1968^{18,19} et sa structure décrite en 1970.²⁰ Elle fait partie des rares exemples publiés avant les années 1980. Mais depuis, l'intérêt porté à ces molécules n'a cessé de croître. En 1990, on dénombrait déjà un peu plus d'une centaine d'angucyclines¹³ et au milieu de l'année 1996, plus de 250 métabolites secondaires avaient été isolés !¹⁴ Les molécules décrites récemment ont des structures comportant plusieurs groupements saccharides, *e.g.*, la landomycine A²¹ (**17**, Figure 8), et leur masse moléculaire dépasse parfois 1000 Dalton. Ainsi, après les tétracyclines et les anthracyclines, ces métabolites secondaires forment le troisième et de loin le plus large groupe de decaketides tétracycliques, puisque la partie aglycone est biosynthétisée à partir de dix unités acétate.

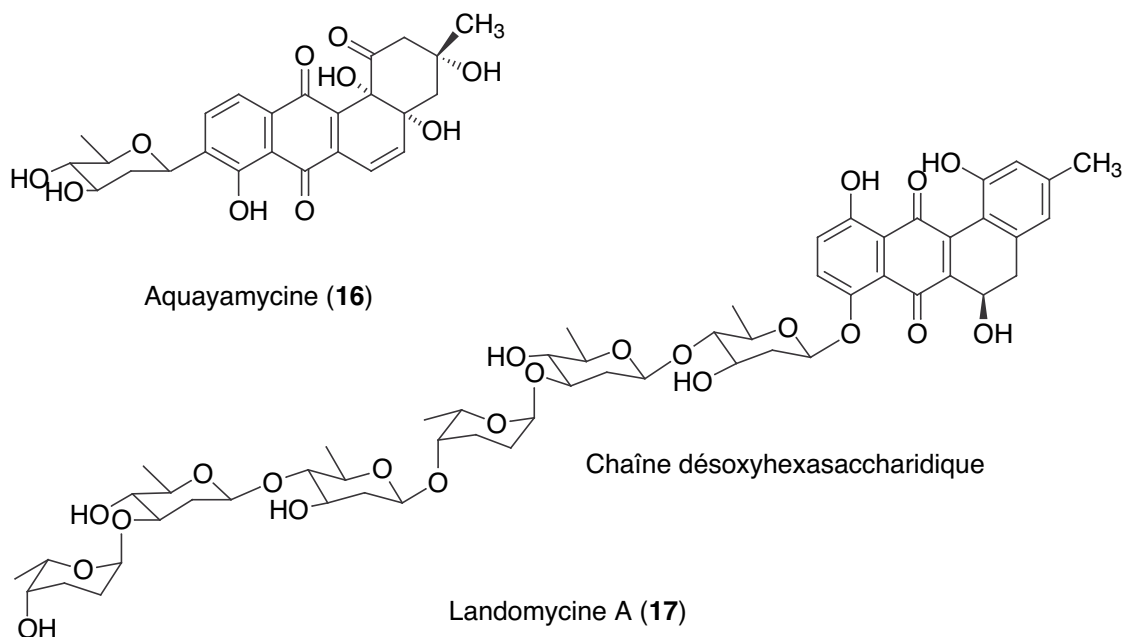


Figure 8

I.2.1.2 – Définition

Les termes « angucycline » et « angucyclinone » ont été introduits en 1984,²² après la publication d'une douzaine de composés de cette famille d'antibiotiques. Les diverses propositions antérieures (« aquayamycin-like antibiotics »,²³ « benz[*a*]anthraquinone antibiotics »,²⁴ etc.) étaient trop restrictives. Elles désignaient davantage des sous-groupes et ne permettaient pas d'englober tous les membres de la famille. Rohr et Thiericke ont mis en place la classification désormais utilisée par tous dans leur revue de 1992.¹³

La terminologie est la suivante :

- **Angucyclinone** = tout produit naturel ayant un système tétracyclique angulaire (benz[*a*]anthracène) qui est dérivé biosynthétiquement d'une chaîne decaketide formée à partir de la voie biosynthétique des polyketides.²⁵
- **Angucycline** = angucyclinone porteuse d'un glycoside hydrolysable.

De plus, le terme « aglycone » désigne au sens chimique une structure qui ne comporte pas de sucre hydrolysable. Toutefois, les angucyclinones peuvent contenir une unité C-glycosidique ; elles sont alors parfois appelées « pseudoaglycones ». Nous retrouvons donc ici la même terminologie que celle employée pour les anthracyclines / anthracyclinones.

Le nom angucyclin-e/-one fait référence au mot latin « angus » (angle), la caractéristique structurale principale de ces composés, à son origine biosynthétique, ainsi qu'à la tétrangomycine (**12**, Figure 5), la première angucyclinone décrite.

L'origine biosynthétique est réellement un critère déterminant pour la classification des métabolites, et ceci plus encore que la structure chimique. Ainsi, certains produits naturels peuvent dériver biosynthétiquement d'un système tétracyclique à dix acétates et faire partie du groupe des angucyclines, même si des transformations biosynthétiques ultérieures ont eu lieu et ont légèrement modifié le squelette tétracyclique. C'est le cas par exemple de la kinamycine D (**18**, Figure 9).^{26,27} Par contre, des structures tétracycliques angulaires similaires, mais qui n'ont pas la même origine biosynthétique, par exemple l'hédamycine (**19**),²⁸ ne rentrent pas dans cette famille.

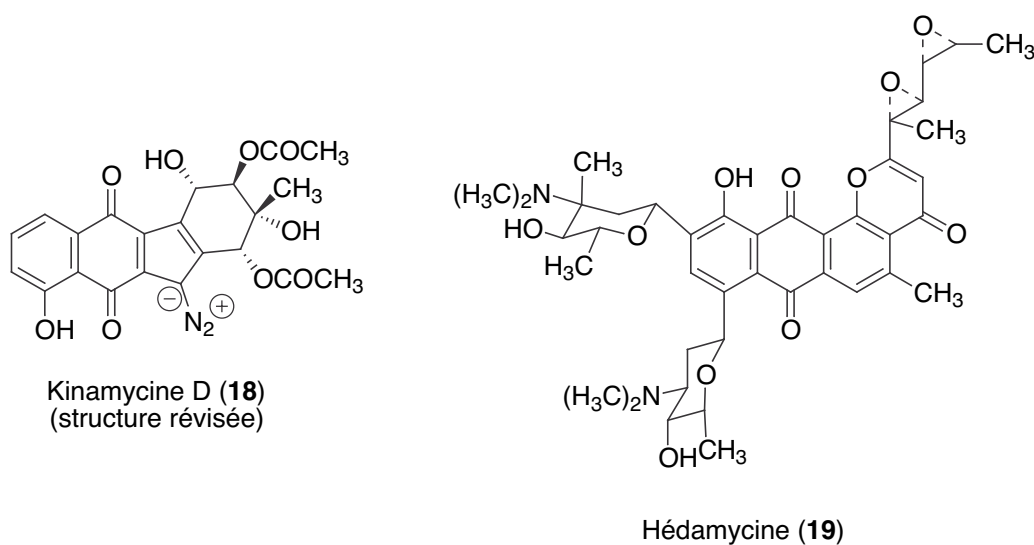


Figure 9

I.2.1.3 – Organismes producteurs

Toutes les angucyclines / angucyclinones sont des métabolites secondaires issus de micro-organismes isolés du sol ou de boues profondes pour l'antibiotique SS-228Y (**26**, Figure 12).²⁹ Tous les micro-organismes producteurs appartiennent exclusivement au groupe des *Actinomycetes*. La majorité de ces organismes sont du genre *Streptomyces*. Quelques exceptions sont par exemple du genre *Nocardia* (les sakyomycines A-D (**20-23**)),^{30,31} *Excelspora viridilutea* (les SF-2315 A/B (**24/25**))^{32,33} (Figure 10) ou *Chainia* (la SS-228Y (**26**, Figure 12)).^{29,34} L'aquayamycine (**16**, Figure 8) est isolée à partir de l'espèce *Streptomyces misawanensis*.

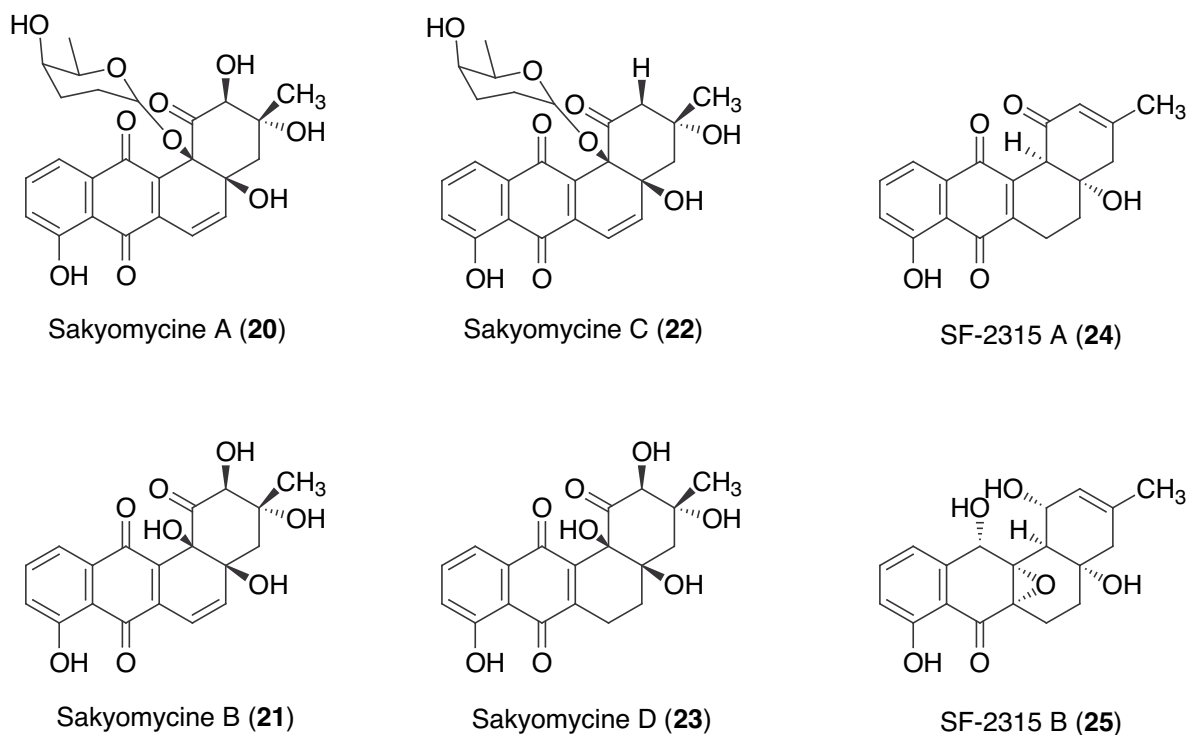


Figure 10

I.2.1.4 – Classification

Les produits naturels sont classés en fonction de leurs origines biogénétiques et/ou biosynthétiques et d'étapes biosynthétiques clés. Toutes les angucyclines sont issues de deux sources biogénétiques : les sucres et les acides. Comme l'ont décrit Rohr et Thiericke,¹³ les angucyclines dites « classiques » peuvent être divisées en sous-familles en fonction de la présence ou non :

- d'une unité C-glycosidique.
- d'atomes d'oxygène à la fusion des cycles A et B en positions 4a et 12b (Figure 7).

Enfin, une dernière sous-famille regroupe les angucyclines dites « non-classiques ». Les changements structuraux observés sont dus à l'intervention d'acides aminés, troisième grande source biogénétique, dans les dernières étapes de la biosynthèse de ces métabolites secondaires (exemple : la kynamycine D (**18**), Figure 9).

Cette classification, très utile pour aborder l'analyse synthétique, est résumée dans la Figure 11. Par la suite, nous nous concentrerons sur les sous-familles présentant deux atomes d'oxygène en positions vicinales à la fusion des cycles A et B.

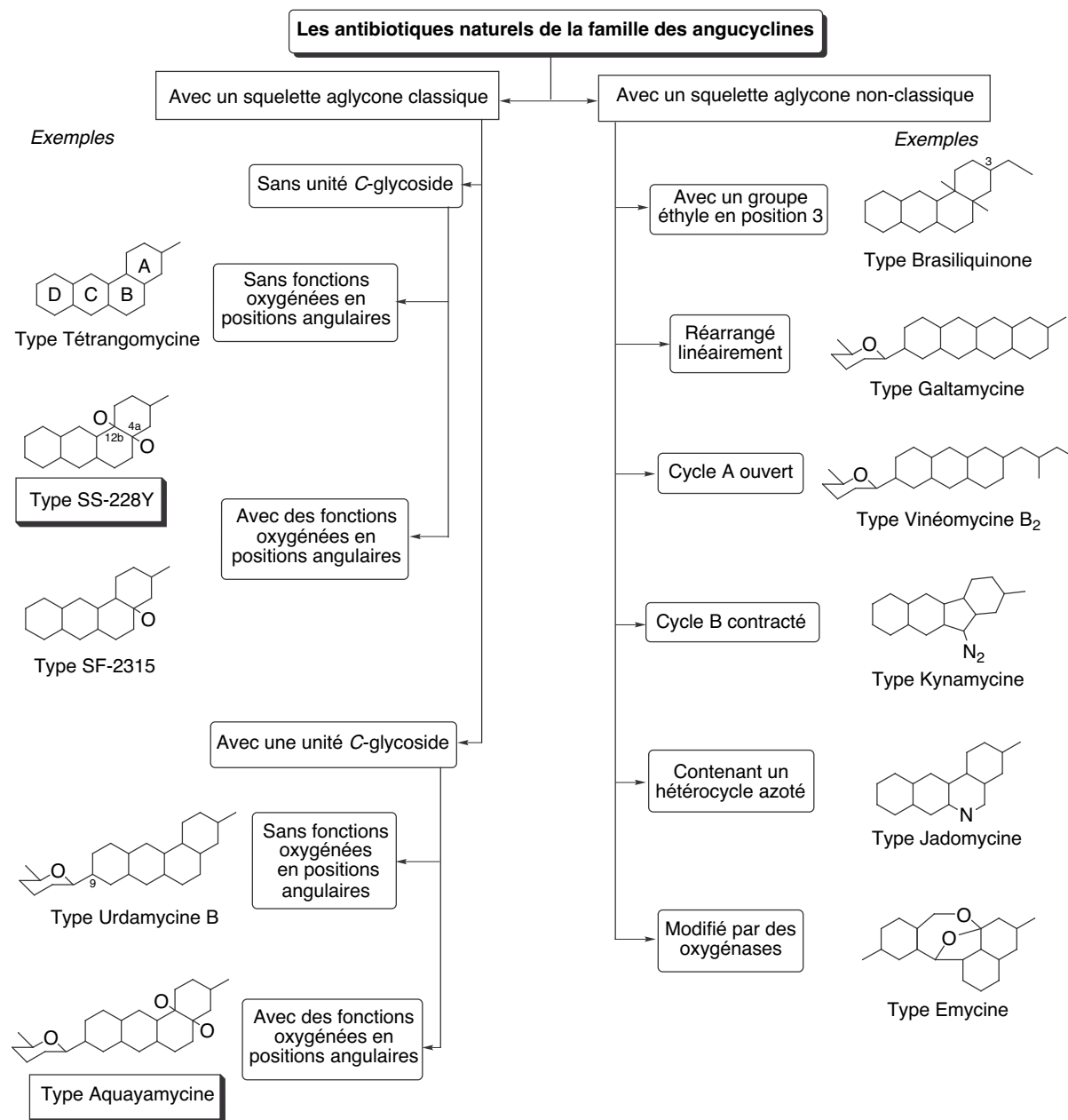


Figure 11¹³

1/ La famille de type SS-228Y

La première structure proposée en 1975 pour SS-228Y était la structure **27**,^{29,34} mais celle-ci a ensuite été corrigée en 1985 (Figure 12).^{35,36}

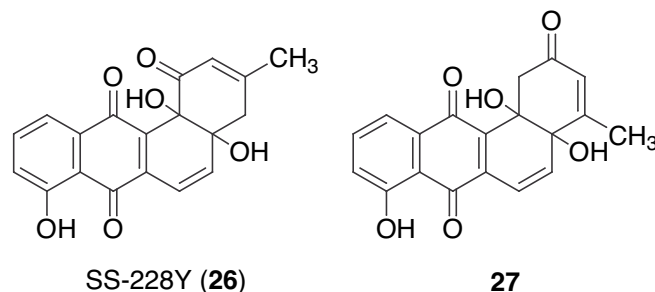


Figure 12

Cette sous-famille est également représentée par les sakyomycines (**20-23**, Figure 10). A noter que les groupes hydroxyle des sakyomycines sont orientés en β , alors qu'ils sont habituellement orientés en α , par exemple chez l'aquayamycine (**16**, Figure 8). Plus récemment, de nouveaux analogues du type SS-228Y ont été découverts (Figure 13) :

- Ochracénomycine A (**28**), qui présente une très forte activité contre les bactéries Gram-positives et Gram-négatives, ainsi qu'une activité antifongique, sans doute grâce à la présence des atomes d'oxygène angulaires.³⁷
- PD 116198 (**29**), énantiomère de la sakyomycine B (**21**) et produit par le *Streptomyces phaeochromogenes* WP 3688, possède une activité antibactérienne (Gram-positive et Gram-négative).³⁸
- WP 3688-2 (**30**), accumulé à partir du même micro-organisme que PD 116198 (**29**), est un agent antibactérien légèrement plus faible que ce dernier.³⁹

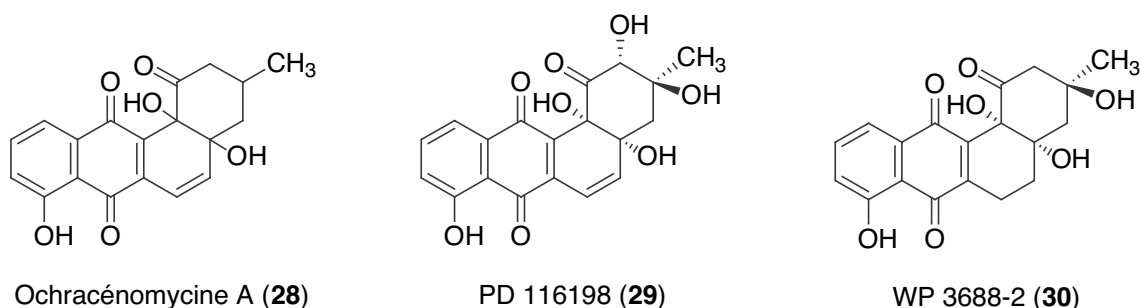
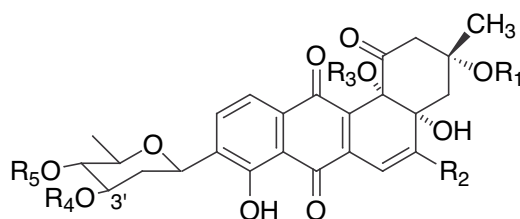


Figure 13

2/ La famille de type aquayamycine

L'aquayamycine (**16**, Figure 8), l'une des premières angucyclines découvertes, a fait l'objet de nombreuses études notamment en raison du large spectre d'activités biologiques exhibé par cette angucyclinone et par ses dérivés glycosidiques.⁴⁰ Les exemples suivants sont des antibiotiques appartenant à cette famille (Figure 14) : l'aggrécicine (OM-4842) (**31**),⁴¹ la grincamycine (**32**),⁴² les kerriamycines,⁴³ le groupe PI,⁴⁴ les saquayamycines,²³ les urdamycines,⁴⁵ la vinéomycine A₁ (**37**),⁴⁶ et la ritzamycine A (**38**)⁴⁷ qui ne diffère de l'aquayamycine (**16**) que par le résidu en 3' (H au lieu de OH).



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
Aquayamycine (16)	H	H	H	H	H
Aggrécicine (31)	H	H	A ₁	A ₁	H
Grincamycine (32)	A ₁	H	H	H	A ₁
Kerriamycine B (33)	H	H	A ₁	A ₂	H
PI-080 (= PI-6621) (34)	A ₃	H	H	H	A ₄
Saquayamycine A (35)	A ₄	H	H	H	A ₅
Urdamycinone E (36)	H	SCH ₃	H	H	H
Vinéomycine A1 (37)	A ₄	H	H	H	A ₄

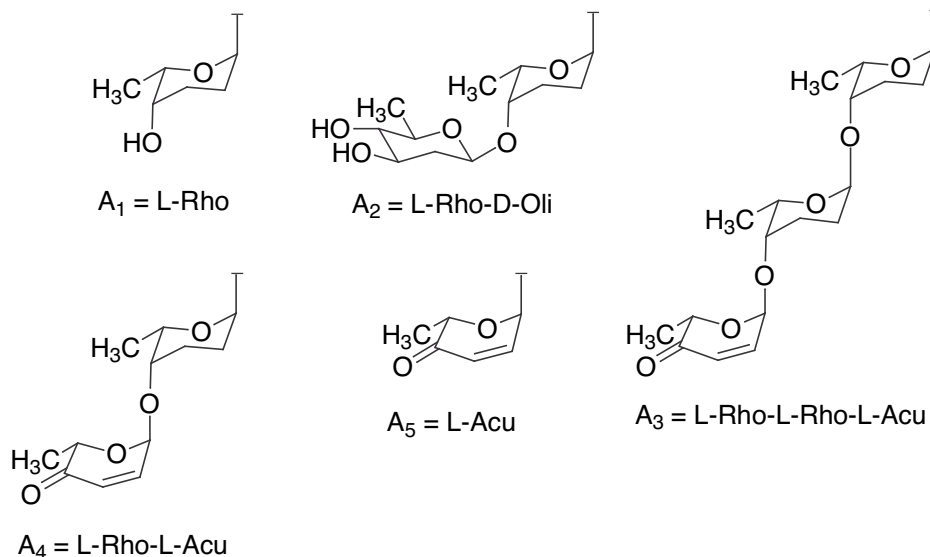


Figure 14

Cette énumération est loin d'être exhaustive mais elle donne un aperçu de la diversité des structures rencontrées au sein de ces deux sous-familles. Dans notre cas, nous avons ciblé la synthèse des molécules « leaders » : la SS-228Y (**26**) et l'aquayamycine (**16**). En effet, elles représentent la partie aglycone ou « pseudoaglycone » de nombreux autres composés. Une préparation efficace de ce motif donnerait ensuite accès aux analogues et autres dérivés polysaccharidiques. Ces deux angucyclinones présentent des difficultés structurales qui constituent de véritables défis à relever pour la synthèse organique moderne.

I.2.1.5 – Origine biosynthétique

Les antibiotiques de la famille des angucyclines sont issus de la voie biosynthétique des polyketides de type II (polyketides aromatiques multicycliques).⁴⁸⁻⁵⁰ Ils dérivent d'une chaîne decaketide qui est construite à partir d'un acétyl-CoA et ensuite allongée par des unités de 9-malonyl-CoA. Toutefois, l'isolement en 1996 d'angucyclines possédant un groupe éthyle en position 3 (*i.e.*, les brasiliquinones A-C, Figure 11) suggèrent la possibilité que la chaîne soit initiée par un propanoyl-CoA.⁵¹

Les premières études biosynthétiques sur les antibiotiques du groupe des angucyclines ont été réalisées à partir de la vinéomycine A₁ (**37**). Ainsi, il a été prouvé que le squelette carboné tétracyclique des vinéomycines et donc celui de l'aquayamycine (**16**) est obtenu à partir d'une seule chaîne de « 10 acétates ».³⁵ De plus, cette étude menée par Omura *et al.* indique que la chaîne commence au CH₃ en position 3 et se termine au C-2 par une décarboxylation du dernier acétate (Figure 15). Ces résultats ont ensuite été confirmés par une étude sur la biosynthèse des urdamycines.⁵² Cependant, lors de leurs travaux sur l'antibiotique PD 116198 (**29**), Gould *et al.* ont mis en évidence le fait que, dans ce cas précis, le squelette benz[*a*]anthraquinonique découle d'un tétracycle assemblé linéairement qui se réarrange ensuite en un système angulaire.^{38,53}

Pour les angucyclines comportant un ou plusieurs sucres, le métabolisme des sucres s'ajoute à la biosynthèse des polyketides, ce qui est assez rare pour les métabolites secondaires produits par des micro-organismes. Les travaux de Rohr sur les urdamycines ont également permis d'identifier le D-glucose comme source biogénétique des L-rhodinose et D-olivose, sucres présents chez les angucyclines.⁵²

Autre point important qui s'applique à toutes les angucyclines qui contiennent la partie aglycone de l'aquayamycine (**16**) : l'atome d'oxygène en position 4a provient d'un acétate tandis que l'atome d'oxygène en position 12b provient de l'oxygène moléculaire *via* l'action

d'une enzyme mono-oxygénase au cours des transformations biosynthétiques.⁵⁴ De façon plus générale, il a ensuite été montré que tous les atomes d'oxygène attachés sur un C-1 d'une unité acétate viennent de cet acétate et que tous les autres atomes d'oxygène (ceux attachés au C-2) proviennent de O₂.⁵⁵ Soulignons juste quelques rares exceptions,^{56,57} parmi lesquelles la landomycine A (**17**, Figure 8), qui semblent avoir subi des désoxygénations préaromatiques.²¹

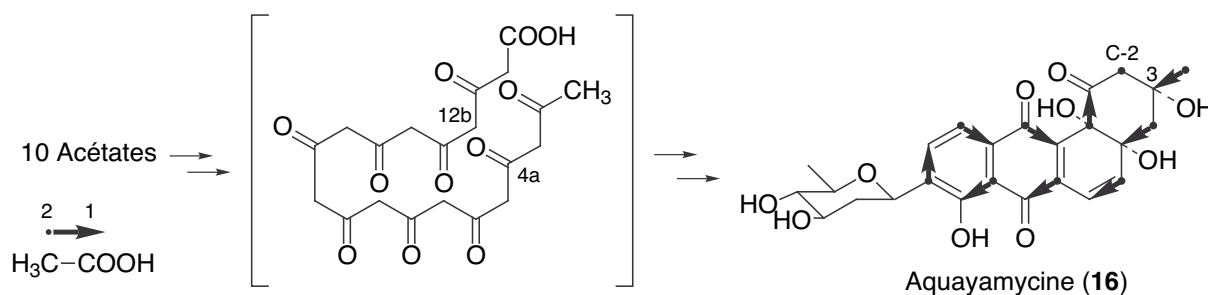


Figure 15

I.2.2 – Potentiel thérapeutique

Les métabolites secondaires du groupe des angucyclines ont un spectre d'activités biologiques très étendu. Cinq domaines d'activité principaux se dégagent.

I.2.2.1 – Activité antitumorale

Une activité cytostatique a été reportée pour la majorité des angucyclines. Il est difficile de comparer les données obtenues car la variété des tests effectués s'étend depuis les tests sur des cultures cellulaires aux tests *in vivo* sur différents animaux.

Les angucyclines ayant deux atomes d'oxygène en positions 4a et 12b sont particulièrement intéressantes. La grincamycine (**32**) possède un IC₅₀ de 13 ng/mL contre les cellules leucémiques de la lignée P338⁴² et l'antibiotique PI-6621 (**34**)⁴⁴ un IC₅₀ de 35 ng/mL contre les cellules KB. Les saquayamycines A et B ont une activité remarquable vis-à-vis des cellules tumorales L-1210, A-549 et HT-29 (test de prolifération, IC₅₀ = 0,004 ; 0,2 ; 0,06 μg/mL),⁵⁸ mais malheureusement exhibent une importante cytotoxicité *in vivo*. La ritzamycine A (**38**) est 100 à 1000 fois plus active que l'aquayamycine (**16**) *in vitro* contre les cellules cancéreuses L-1210 et HT-29. Une activité cytostatique *in vivo* a été signalée pour les kerriamycines, les vinéomycines¹³ et la SS-228Y.²⁹

En outre, quelques composés ont la propriété d'inhiber la croissance de lignées cellulaires devenues résistantes aux médicaments utilisés habituellement. C'est le cas de

l'aggrécicine (= OM-4842) (**31**),⁴¹ des saquayamycines,²³ et de l'aquayamycine (**16**)⁴⁰ qui montrent une activité vis-à-vis des cellules P388 sensibles et résistantes à l'adriamycine (**15**, Figure 6), molécule anticancéreuse de la famille des anthracyclines. D'autres angucyclines du type de l'aquayamycine semblent pouvoir devenir des agents antitumoraux très prometteurs et ont fait l'objet de dépôt de brevets.¹⁴

Les différentes études ont montré que l'activité antitumorale est très fortement liée à la partie aglycone du composé, c'est-à-dire à la présence de la structure aquayamycine.⁵⁸ Ainsi, les travaux réalisés sur les urdamycines indiquent que la perte de la double liaison en 5-6 entraîne une forte diminution de l'activité biologique.⁴⁵ Ceci est peut-être dû à un changement de conformation des cycles A et B ou à une perte de réactivité par rapport à des espèces nucléophiles qui peuvent s'additionner sur la double liaison en position 5. De la même façon, on constate que les SF-2315 A et B (**24-25**, Figure 10), qui n'ont qu'un seul atome d'oxygène à la fusion des cycles A et B et qui n'ont pas la double liaison en 5-6, ne possèdent aucune activité contre les cellules tumorales préalablement citées.³² Le mécanisme de cytotoxicité des antibiotiques de la famille des angucyclines n'est pas déterminé de façon certaine. Des réactions d'alkylations et de liaisons aux bases de l'ADN pourraient être impliquées, *i.e.*, additions de nucléophiles (thiols en C-5) ou d'électrophiles (alpha céto-acides en C-11).¹³ Le mécanisme d'action des anthracyclines, connues pour s'intercaler au sein de la double hélice de l'ADN, est aussi parfois décrit *via* un mécanisme d'alkylation bioréductrice.⁵⁹ Nous avons émis l'hypothèse d'un mode d'action analogue concernant les angucyclines de type aquayamycine (Figure 16) :

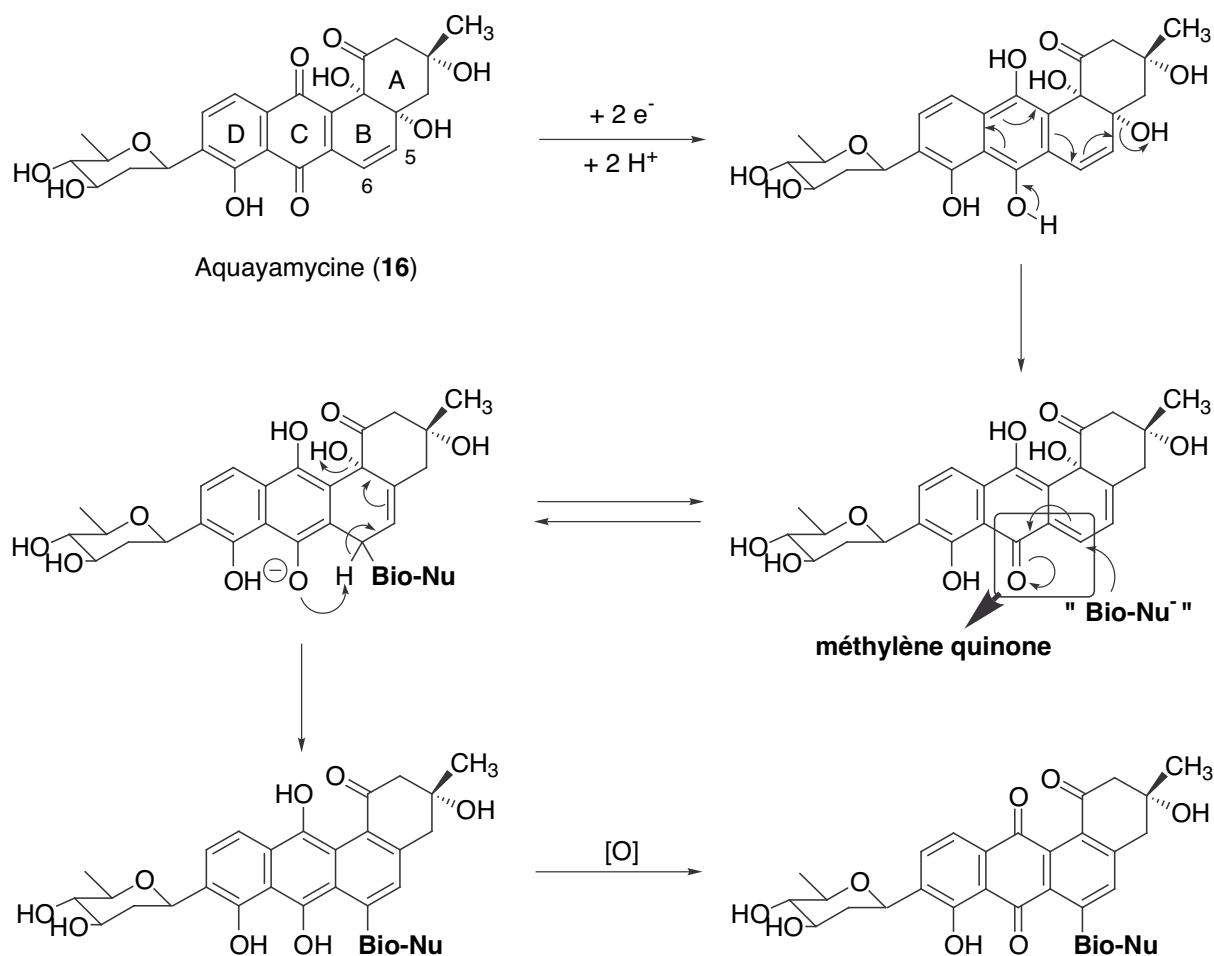


Figure 16

Inversement, les études de relations structure-activité effectuées sur la famille des PI, les urdamycines et les saquayamycines⁵⁸ montrent que le nombre et les modifications des unités glycosides ont peu d'influence sur l'activité anticancéreuse vis-à-vis des cellules L-1210, A-549 et HT-29. Le fait que l'angucyclinone SS-228Y (**26**, Figure 12) exhibe elle aussi une activité anticancéreuse conforte cette idée. Toutefois, les chaînes polysaccharidiques jouent très certainement un rôle au niveau de la pénétration des membranes biologiques, de la solubilité et de la reconnaissance moléculaire dans un système biologique.

I.2.2.2 – Inhibition d'enzymes

L'inhibition d'enzyme est une autre activité biologique fréquemment rencontrée chez les angucyclines. L'aquayamycine (**16**) est une substance qui agit sur la biosynthèse de la noradrénaline⁶⁰ et de l'adrénaline¹⁹ en inhibant respectivement la tyrosine hydroxylase avec un IC_{50} de $0,37 \mu M$ et la dopamine β -hydroxylase avec un IC_{50} de $0,4 \mu M$. De plus,

l'aquayamycine (**16**) inhibe la tryptophane 5-mono-oxygénase avec un IC_{37} de $0,1\mu\text{M}$ et la tryptophane 2,3-oxygénase complètement à $2\mu\text{M}$.⁶¹ La SS-228Y (**26**) exerce un effet d'inhibition sur la dopamine β -hydroxylase $IC_{62,5}$ de $0,1\mu\text{M}$.²⁹

I.2.2.3 – Inhibition de l'assemblage des plaquettes sanguines

Certains dérivés glycosidiques de l'aquayamycine (**16**), en particulier la kerriamycine B (**33**), l'aggrécécine (= OM-4842) (**32**)⁴¹ et les antibiotiques de la famille des PI,⁴⁴ empêchent l'assemblage des plaquettes sanguines. Les plus puissants sont les angucyclines de la série PI. Cette activité semble dépendre davantage de la partie « sucre » que du reste de la molécule.

I.2.2.4 – Activité antibactérienne

La plupart des angucyclines possède une faible activité antibactérienne *in vitro*, essentiellement vis-à-vis des bactéries à Gram positif. La vinéomycine A₁ (**37**), les saquayamycines²³ et l'antibiotique SS-228Y (**26**)²⁹ (MIC / *S. aureus* Smith = $1,56\mu\text{g/mL}$), sont parmi les antibiotiques les plus puissants. Les urdamycines sont également actives vis-à-vis des bactéries à Gram négatif.

De façon plus rare, une activité antifongique est parfois détectée. C'est le cas de l'ochracénomycine A (**28**) qui est actif contre les souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méthicilline (MSRA), MIC = $1,56\mu\text{g/mL}$.³⁷

L'activité antibactérienne est peut-être due aux fonctions hydroxyle angulaires.¹⁴

I.2.2.5 – Activité antivirale

Une activité antivirale a été rapportée pour certaines angucyclinones, notamment pour les SF-2315 A et B (**24-25**, Figure 10).³²

I.3 – DU POINT DE VUE SYNTHETIQUE

Les antibiotiques de la famille des angucyclines ont fait l'objet de nombreuses études et plusieurs groupes de chimistes organiciens ont concentré leurs efforts sur la synthèse de ces motifs tétracycliques assemblés de façon angulaire. La synthèse totale du tétranguinolol (**13**), l'une des angucyclinones entièrement conjuguées les plus simples, a été publiée par Brown et Thomson en 1976 (Figure 17).⁶² Depuis, d'autres synthèses totales d'angucyclinones ont été décrites, le rythme s'accéléralant à partir de 1991 avec également la publication de synthèses totales d'angucyclines. Plutôt que de présenter toutes ces synthèses une à une, nous allons nous efforcer de mettre en valeur les stratégies proposées pour essayer de résoudre les difficultés structurales rencontrées chez les angucyclines.

I.3.1 – Les approches développées

Diverses méthodes ont été mises au point pour construire le système tétracyclique angulaire. La revue de Krohn et Rohr offre une très bonne vision des recherches entreprises dans ce domaine jusqu'au milieu de l'année 1996.¹⁴ Nous explorerons ici quelques-unes des avancées les plus marquantes, mais pour plus de détails, il convient de se reporter à cette revue ainsi qu'aux références citées à la fin de ce mémoire.

I.3.1.1 – Association angulaire

Les stratégies employées font majoritairement intervenir des réactions nucléophiles, des réactions de Friedel et Crafts et des cycloadditions de Diels-Alder. Nous présenterons les différents éléments clés des stratégies suivies pour construire l'architecture polycyclique angulaire des angucyclines.

1/ Par construction du cycle B

La première approche est celle de Brown et Thomson qui ont réalisé la synthèse totale du tétranguinolol (**13**) en appliquant des méthodes d'aryllalkylation et de cyclisation au dérivé 1,4-naphtoquinone **39**.⁶³ La décarboxylation oxydante de l'acide β -phénylpropionique **40** avec un système ions argent/persulfate produit des radicaux alkyle qui s'additionnent sur la quinone **39** pour fournir l'intermédiaire **41** (Figure 17).⁶²

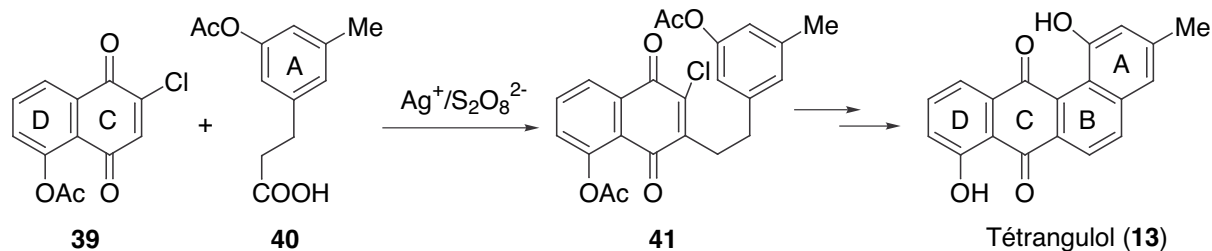


Figure 17

La (\pm)-ochromycinone (**45**) a été préparée de façon concise par le groupe de Guingant à l'aide d'une réaction de Diels-Alder, catalysée par le triacétate de bore, entre la juglone **42** et un diène **43** (Figure 18).⁶⁴ Ces travaux ont par la suite inspiré plusieurs approches synthétiques.^{57,65} Larsen et O'Shea ont largement utilisé cette méthode.⁶⁶⁻⁶⁸ La réaction entre la naphthoquinone **42** et le diène **46a** conduit au cycloadduit **47a** avec une bonne régio- et stéréo-sélectivité. De plus, une résolution cinétique du diène racémique **46b** grâce à un complexe chiral préparé à partir de BH_3 en présence du (*S*)-3,3'-diphényl-1,1'-binaphtalène-2,2'-diol leur a permis d'effectuer la première synthèse asymétrique de deux angucyclinones, la (+)-émycine (**48**) et la (+)-ochromycine (**45**) (Figure 18).⁶⁹

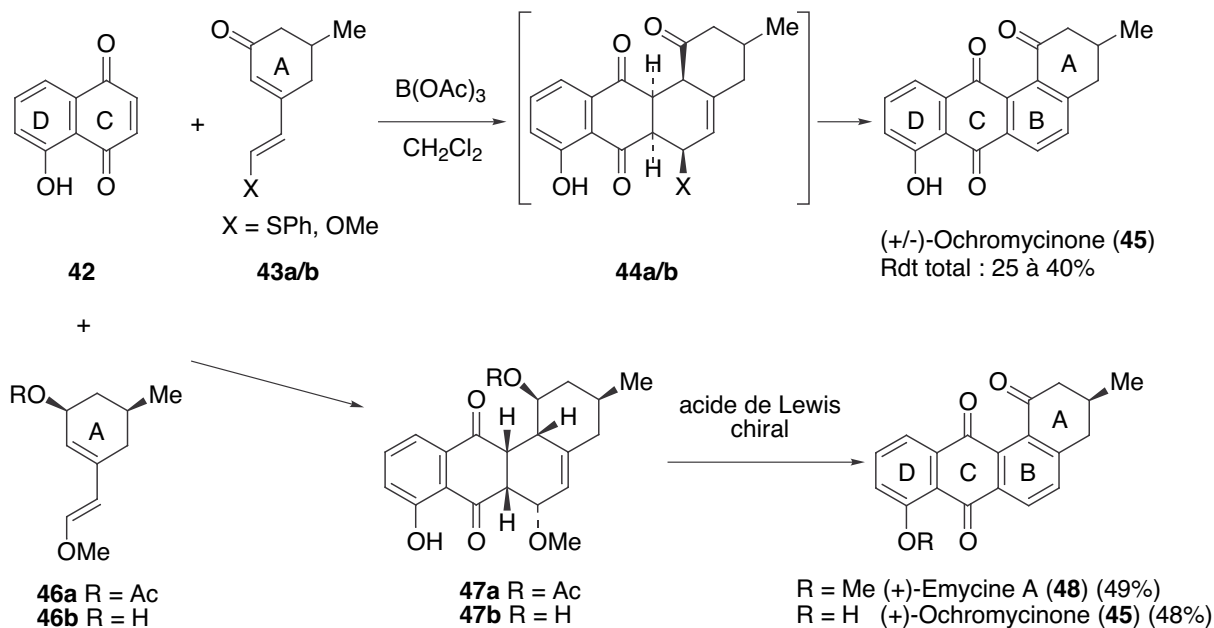


Figure 18

En 1991, Kraus et Wu ont ciblé la 3-désoxyrabelomycine (**52**) racémique qui existe dans la nature avec une configuration *S* du centre C-3. En utilisant les propriétés d'accepteur

de Michael de leur motif naphtoquinone de départ, ils obtiennent le système tétracyclique en 4 étapes avec un rendement global d'environ 17% (Figure 19).⁷⁰

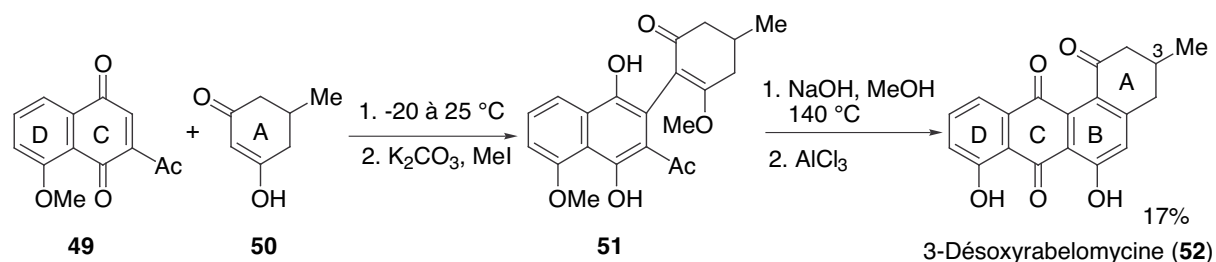


Figure 19

2/ Par construction du cycle C

Quelques années auparavant, le groupe d'Uemura⁷¹ avait déjà synthétisé le mélange racémique de la 3-désoxyrabelomycine (52) à partir d'arènes complexés au tricarbonyle de chrome permettant la lithiation orientée du tétralol 53 ; une cyclisation intramoléculaire avec le benzaldéhyde 54 conduit régiosélectivement, après déshydratation, au phtalide 55. Le cycle C est ensuite formé *via* une anthrone obtenue selon une réaction de Friedel et Crafts de l'acide carboxylique dérivé de la lactone 55 (Figure 20). Snieckus *et al.* ont eux aussi utilisé le même type de stratégie, à savoir une *ortho* métallation orientée cette fois-ci par un groupement aromatique et non plus par un tétralol complexé. Ils ont ainsi réalisé la première synthèse totale de l'ochromycinone (45) en 1987.⁷²

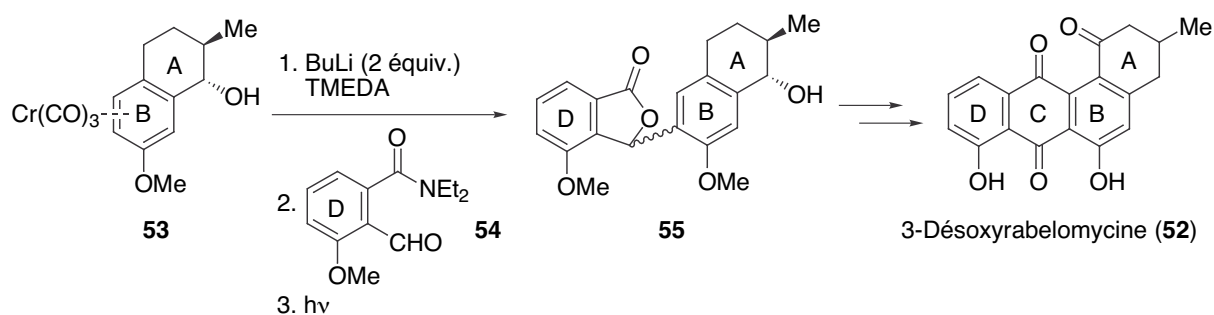


Figure 20

Une cycloaddition [2+4] entre l'aryne 57 et le silyloxyfurane 58 a été employée par Suzuki *et al.*^{73,74} dans le cadre de la synthèse de l'angucycline C-104 (108, Figure 30, page 38), constituée du tétranguinol (13, Figure 5, page 15) pour la partie aglycone et d'une unité C-glycoside en position 9 (*vide infra*). Le régioisomère 59 obtenu majoritairement lors de cette

réaction de Diels-Alder est ensuite déshydrogénée à l'air en présence de DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène) pour fournir **60** (Figure 21).

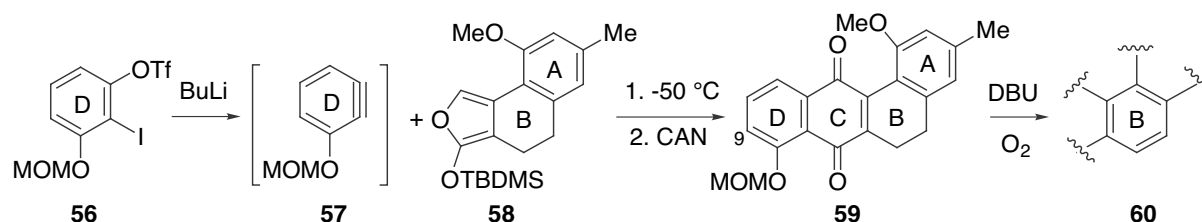


Figure 21

3/ Par construction du cycle A

Suite à leurs travaux portant sur l'addition intramoléculaire de carbanions sur des anthraquinones électroniquement déficientes,⁷⁵ Krohn *et al.* ont réussi à synthétiser la rubiginone B₂ (**63**) en fermant le dernier cycle A *via* le déplacement intramoléculaire du groupe méthoxy du composé **61** par un nucléophile.⁷⁶ Une approche totalement différente menée également par le groupe de Krohn consiste à modifier la réactivité chimique d'une anthraquinone électroniquement déficiente en réduisant le motif quinonique en hydroquinone électroniquement riche par traitement au sodium dithionite (Figure 22). Une substitution électrophile est alors possible et conduit à la synthèse d'un composé hybride daunomycine-rabelomycine **66**.⁷⁷ Toutefois ces deux stratégies ne peuvent s'appliquer qu'aux angucyclines ayant un cycle B aromatique.

Le groupe de Valderrama a proposé une synthèse « en un seul pot » de motifs benz[*a*]anthraquinones *via* le réarrangement diène-phénol induit par l'utilisation du DDQ sur une spiroanthracénone **69** obtenue par cycloaddition d'une quinone **68** et du buta-1,3-diène (**67**) (Figure 22).⁷⁸

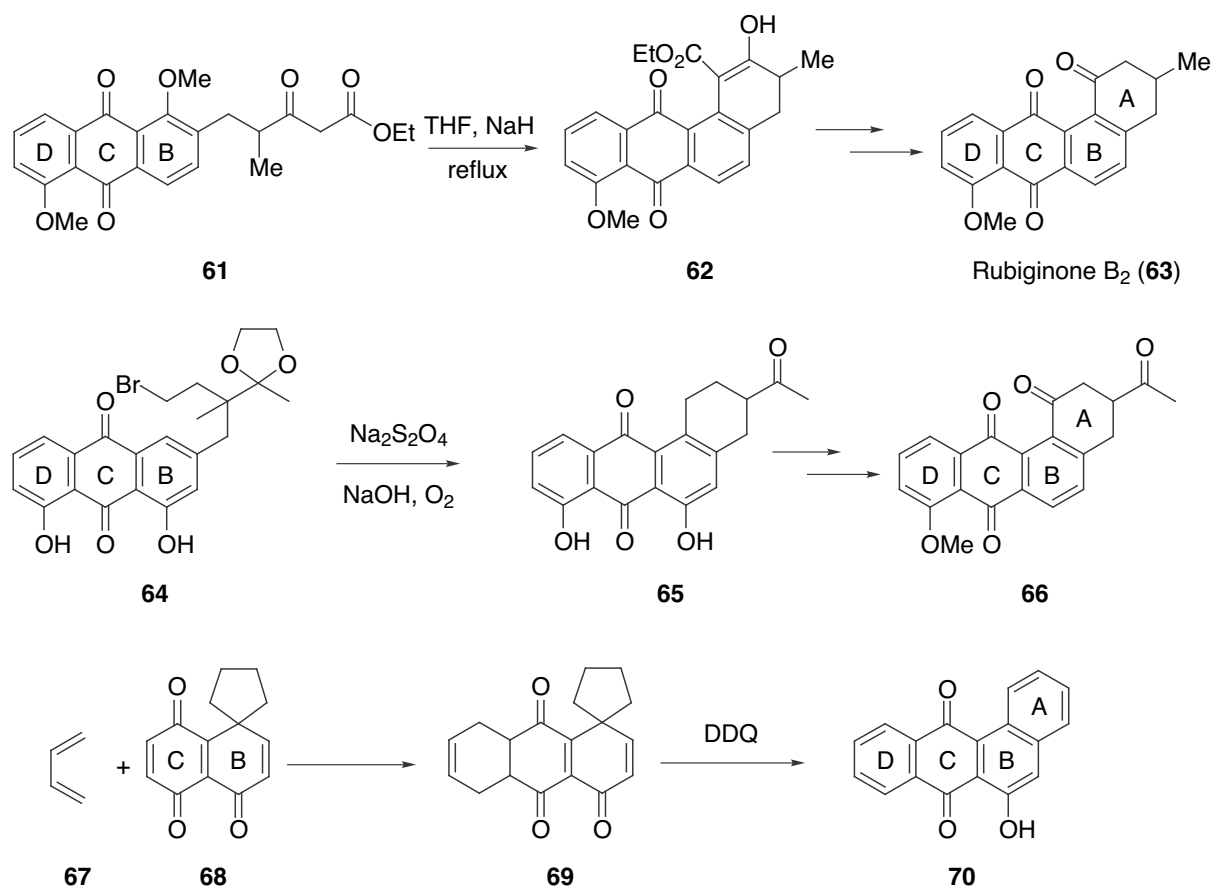


Figure 22

4/ Par construction des cycles B et D

Grâce à une série de réactions de Diels-Alder successives, Danishefsky *et al.* ont synthétisé l'aglycone de la vinéomycine B₂ 77.^{79,80} Les cycles B et D sont formés *via* deux réactions de Diels-Alder entre la 2,5-dichlorobenzoquinone (72) (cycle C) et deux acétals de cétones siliciés (71 et 73). Après ozonolyse, le composé 74 obtenu est impliqué dans une réaction de Diels-Alder hétérocyclique pour fournir l'unité C-glycoside avec la bonne stéréochimie (Figure 23).

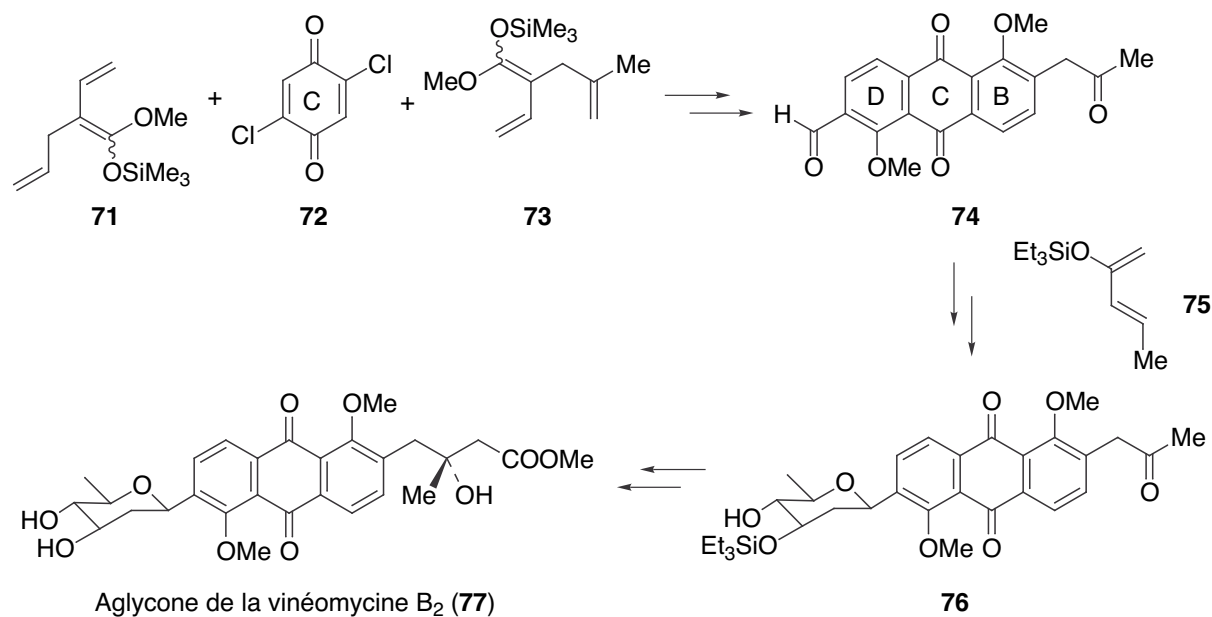


Figure 23

5/ Approche biomimétique

La biosynthèse des angucyclines a lieu, dans la quasi-totalité des cas, à partir d'une chaîne unique de dix unités acétate (Figure 15, page 24). Nous entendons par les termes « approche biomimétique » le fait qu'une stratégie de synthèse s'inspire de la voie biosynthétique.⁸¹ Le groupe de Yamaguchi a effectué de nombreux travaux de recherche dans ce domaine, en particulier sur l'utilisation de la réaction de condensation d'esters avec le dianion acétoacétate. Afin d'obtenir la cyclisation angulaire désirée, il faut que les centres nucléophiles soient correctement opposés aux groupes carbonyle correspondants. Nous leur devons la première synthèse biomimétique de la (-)-urdamycinone B (83) (énantiomère du produit naturel) (Figure 24).⁸²

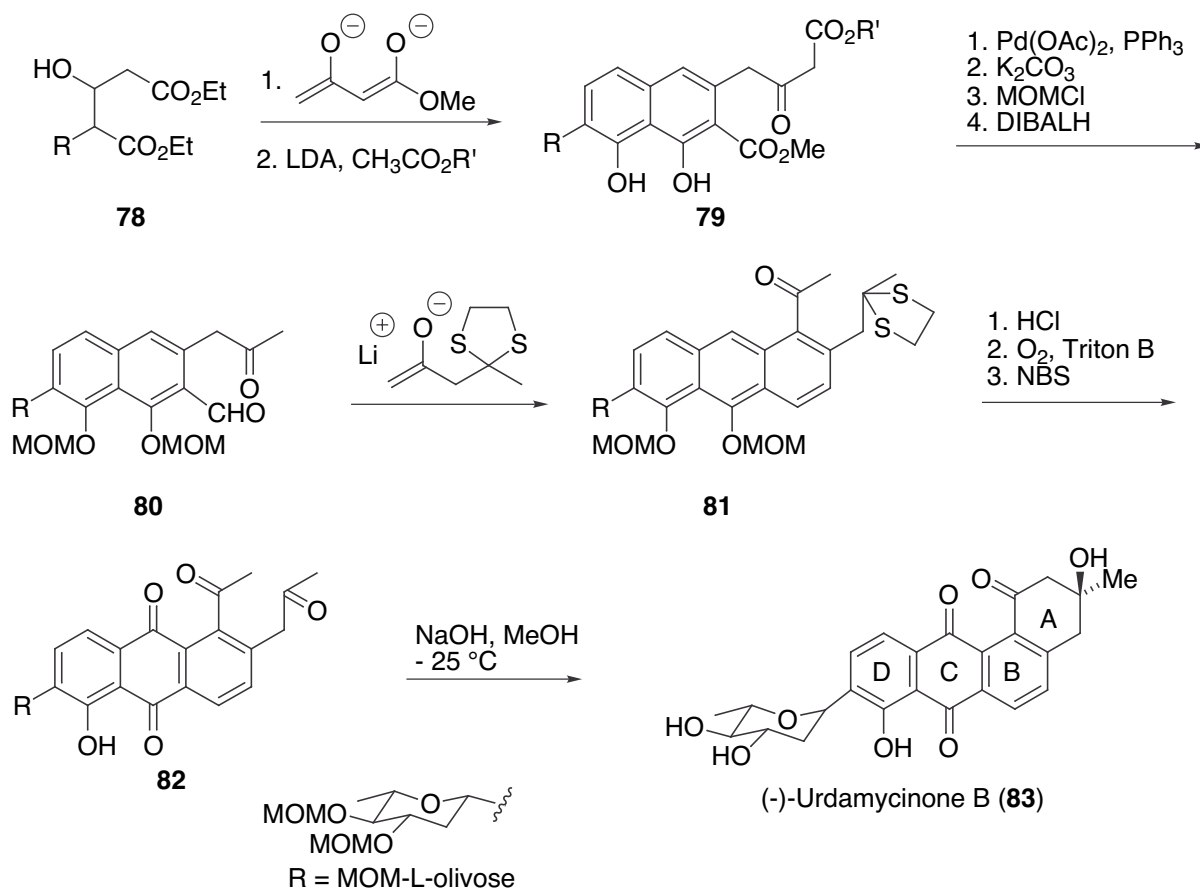


Figure 24

Krohn et son équipe se sont également intéressés à la synthèse biomimétique d'intermédiaires où le cycle B n'est pas aromatique, précurseurs des angucyclinones de type SS-228Y ou SF-2315 (présence d'atomes d'oxygène en positions 4a et/ou 12b). Nous détaillerons davantage les réactions mises en jeu dans le paragraphe I.3.2.4 (page 44).

Leurs premiers résultats concernent la préparation d'angucyclinones ayant un cycle B aromatique.⁸³ Les choix des chaînes latérales attachées en position ortho sur une 1,4-naphtoquinone de départ ont été un facteur déterminant pour contrôler la condensation aldolique de façon angulaire (Figure 25).

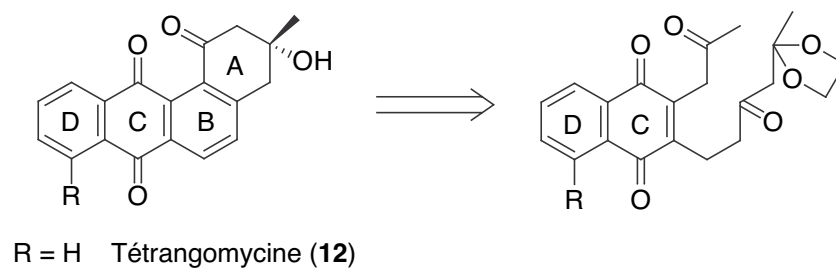


Figure 25

I.3.1.2 – Introduction de l'oxygène en C-1

L'une des difficultés majeures dans la synthèse des angucyclines, outre la construction du tétracycle asymétrique, est de réaliser l'attachement du groupe carbonyle en C-1 sans cliver le groupe hydroxyle tertiaire en C-3 présents chez la plupart des angucyclines bioactives. En effet, l'utilisation de conditions acides ou basiques risque d'induire une β -élimination qui conduit à l'aromatisation du cycle A (passage de la tétrangomycine (**12**) au tétrangulol (**13**), Figure 5, page 15).¹⁶

Krohn *et al.* ont observé la photooxydation du composé **65**, intermédiaire dans la synthèse de l'hybride **66** (Figure 22), par exposition à la lumière.⁷⁷ Cette méthode d'introduction du groupe carbonyle en C-1 a l'avantage de se produire dans des conditions douces. Le mécanisme radicalaire proposé est initié par une réaction de Norrish de type II. Ces conditions appliquées au composé **84** ont notamment permis la première synthèse totale de la rabelomycine (**88**) en 1993 (Figure 26).⁸⁴

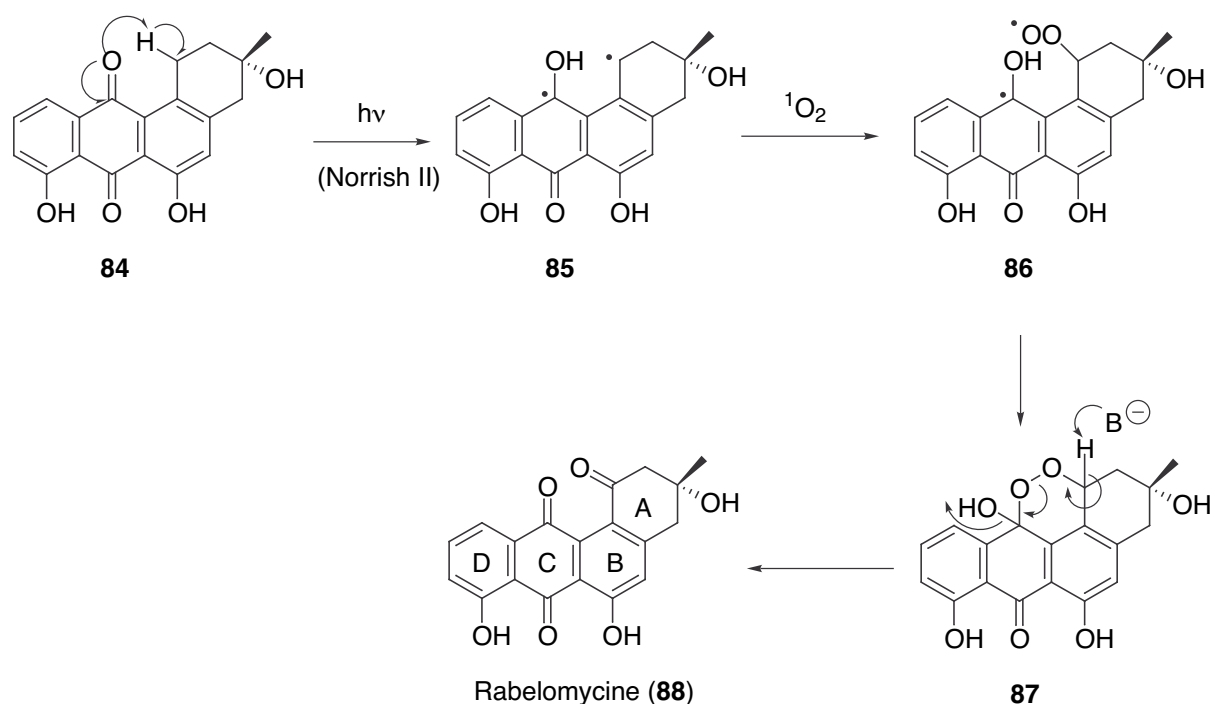
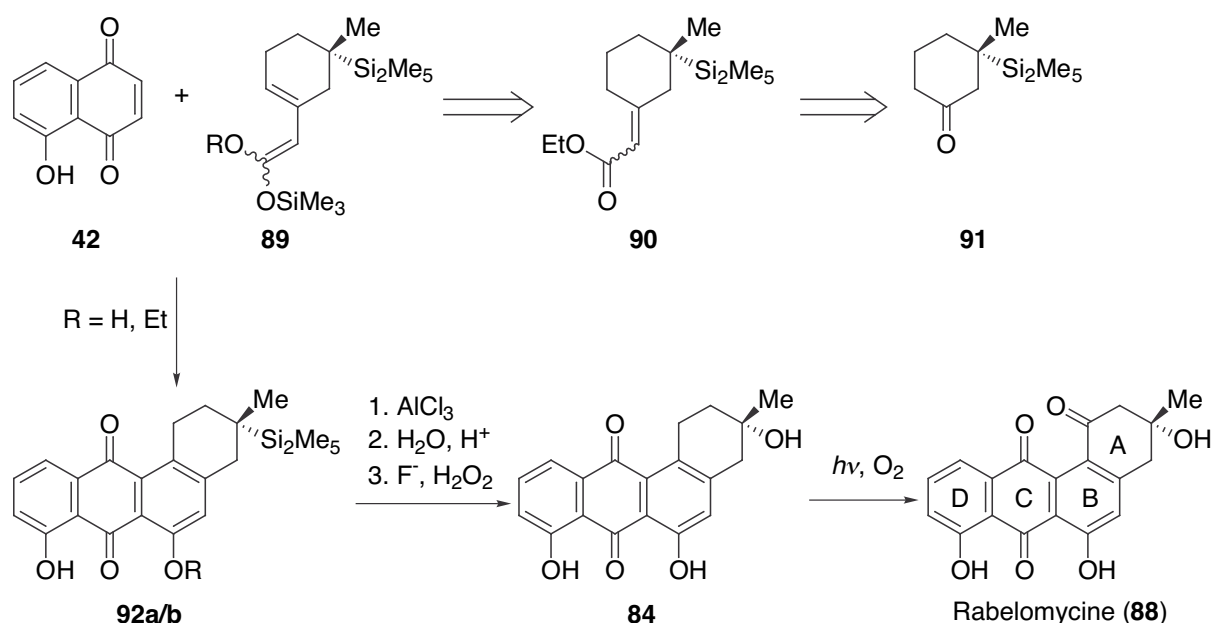


Figure 26

I.3.1.3 – Introduction du groupe hydroxyle instable en C-3

Après avoir mis au point l'introduction de la fonction carbonyle en C-1 en fin de synthèse, les efforts de Krohn *et al.* se sont concentrés sur l'introduction du groupe hydroxyle labile en C-3. Jusqu'alors, seul le groupe de Yamaguchi avait réussi à synthétiser une angucycline ayant un OH en C-3 au moyen d'une approche biomimétique. Grâce à leur nouvelle stratégie, l'équipe de Krohn est parvenue à résoudre cette difficulté en passant par une réaction de Diels-Alder. Ils ont choisi de travailler avec un groupe hydroxyle masqué par un groupe silicié.⁸⁵ L'utilisation de l'atome de silicium procure deux avantages : (i) c'est un moins bon groupe partant que l'oxygène et (ii) par effet β , il oriente la déprotonation régiosélective pour fournir l'acétal de cétène silicié adéquat **89**.⁸⁶ La Figure 27 décrit la synthèse de la rabelomycine (**88**)⁸⁷ qui utilise un nouveau réactif, le pentaméthylidisilane de lithium. La tétrangomycine (**12**, Figure 5) a également été synthétisée de manière similaire.⁸⁸

I.3.1.4 – Introduction du β -C-arylglycoside

Certains membres du groupe des angucyclines comportent une liaison β -C-arylglycosidique en C-9. Les exemples de synthèse totale de ce type d'angucyclines dans la littérature restent assez limités.

Yamaguchi *et al.* ont été les premiers à réaliser la synthèse totale d'une angucycline C-glycosylée, la (-)-urdamycinone B (**83**, Figure 24) : l'introduction du sucre se fait dès les

toutes premières étapes de leur synthèse biomimétique.⁸⁹ Mais ceci reste une exception ; généralement, les composés aromatiques C-glycosylés sont créés par formation d'une liaison carbone-carbone entre le centre anomérique de l'unité C-glycosidique et le squelette aromatique. Cependant, le caractère nucléophile des quinones est souvent trop faible pour permettre une substitution électrophile directe par des intermédiaires saccharidiques cationiques. Une façon de contourner ce problème est d'enrichir le système aromatique en électrons et de passer par des hydroquinones protégées.

Comme nous l'avons vu dans le paragraphe I.3.1.1, les naphtoquinones sont souvent utilisées comme diénophiles dans des réactions de Diels-Alder. Elles peuvent être facilement préparées à partir des naphthols correspondant ; ces derniers sont des substrats de choix pour attacher la partie C-glycosidique. On les transforme avec des réactifs organométalliques pour augmenter leur caractère nucléophile. Sulikowski *et al.* ont ainsi réalisé un échange lithium-brome sur le bromonaphtol **93** pour additionner des sucres sous forme lactone et obtenir des β -C-naphtylglycosides **96**.⁹⁰ L'application de cette méthode⁹¹ a ensuite servi à la synthèse totale de l'urdamycinone B (**99**) et du métabolite 104-2 (**100**) isolé à partir de souches de *Streptomyces* modifiées génétiquement (Figure 28).⁹²

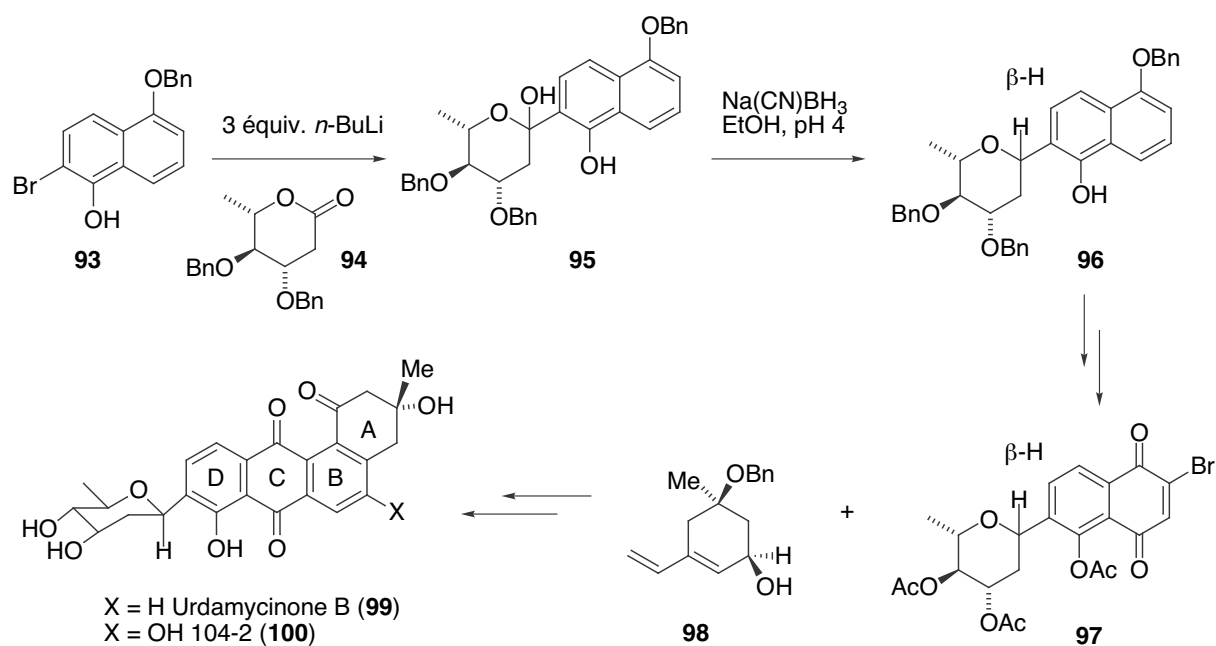


Figure 28

Andrews et Larsen⁹³ ont publié la préparation d'un système bicyclique CD substitué par un C-glycoside par réaction de l'espèce nucléophile 5,8-diméthoxynaphtol (**102**) avec différents 2-désoxyglycopyranoses en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ comme acide de Lewis. Le choix du solvant s'est avéré être déterminant : l'acétonitrile est indispensable pour que la réaction

ait lieu. Seuls les produits de substitution *ortho* ont été observés. Après acétylation, l'oxydation en naphtoquinone se fait par traitement au nitrate d'ammonium et de cérium (IV) dans l'acétonitrile aqueux (Figure 29). Une déprotection sélective de l'acétate en C-5 du composé **103** fournit le diénophile employé dans le cadre de la synthèse d'analogues de l'urdamycinone B (**99**, Figure 28).⁹⁴

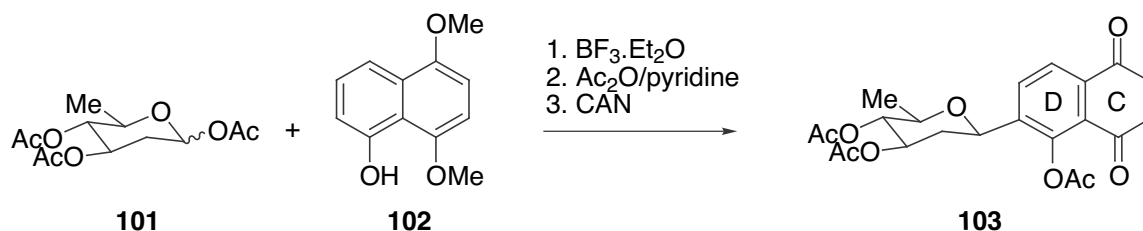


Figure 29

Ces chercheurs se sont inspirés pour leurs travaux des études de Suzuki *et al.* qui ont développé la synthèse orientée en *ortho* de *C*-arylglucosides par réaction de 1-*O*-acétyl-2-désoxysaccharides avec des phénols *via* le réarrangement spontané de *O*-glycosides en *C*-glycosides.⁹⁵ Cette réaction est favorisée par l'action combinée de Cp_2HfCl_2 et d' AgClO_4 . La méthylation réductrice de la benz[*a*]anthraquinone **104**, suivie du couplage régio- et stéréosélectif avec l'acétate de D-olivose **106**, ont conduit à la première synthèse totale de l'antibiotique C-104 (**108**) (Figure 30).⁷³

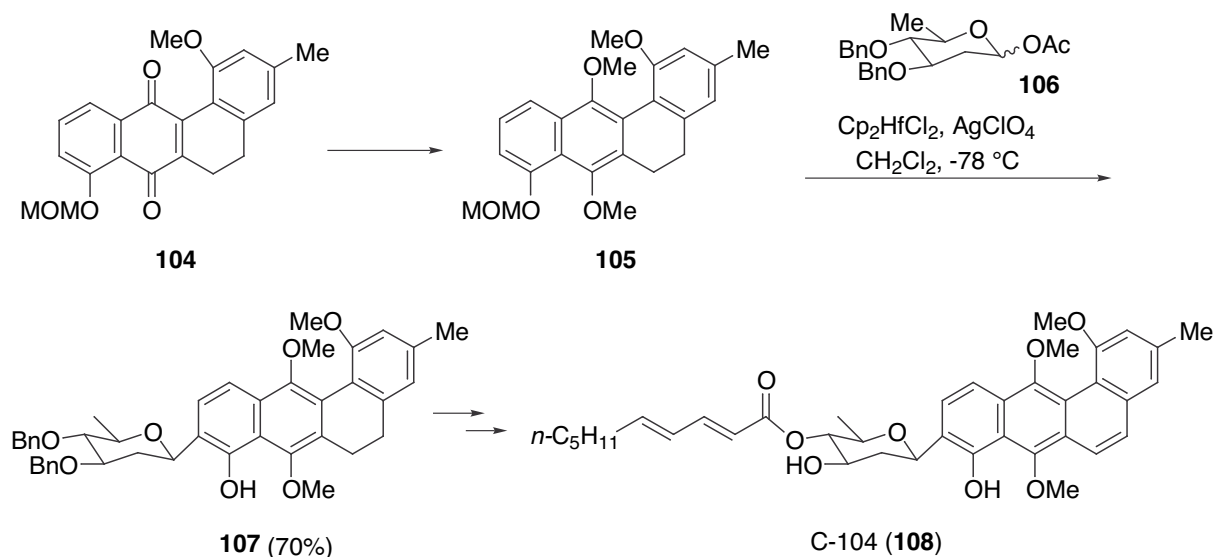


Figure 30

Matsuo et Toshima ont développé des méthodes de β -C-arylglycosylation de sucres non-protégés avec des composés phénoliques grâce à l'utilisation de TMSOTf combiné ou non à AgClO_4 .⁹⁶ En particulier, ils ont mis au point la réaction entre le naphthol **110** et l'olivose totalement déprotégé **109** en activant le couplage par 0,5 équivalent de triflate de triméthylsilyle (Figure 31).⁹⁷ La synthèse totale de l'urdamycinone B (**99**, Figure 28)) proposée par Matsuo et Toshima illustre ensuite la mise en application des principaux résultats acquis jusqu'alors sur la chimie des angucyclines.⁹⁸ La réaction de Diels-Alder utilise les conditions développées par Guingant et Barreto ; l'introduction de l'hydroxyle en C-3 et la photooxydation en C-1 sont effectuées conformément aux modes opératoires décrits par Krohn *et al.*

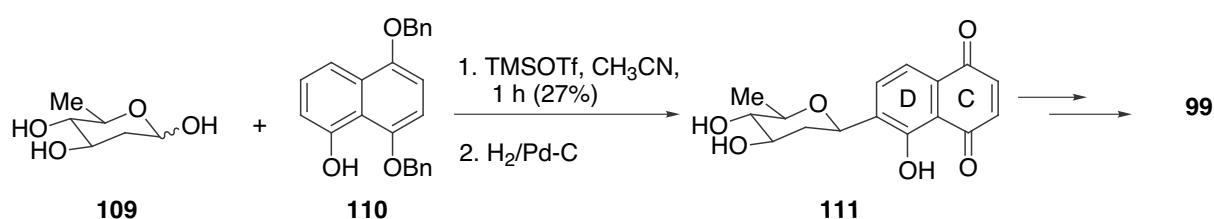


Figure 31

I.3.2 – Vers les sous-familles de type SS-228Y et aquayamycine

Les diverses méthodes mises au point pour construire le squelette benz[*a*]anthracénique ont permis l'obtention de plusieurs angucyclines et bien souvent l'établissement de la stéréochimie de ces composés naturels. Par contre, la synthèse d'angucyclines dont les cycles A et/ou B sont non-aromatiques demeure plus problématique. En effet, outre le risque de β -élimination de l'hydroxyle en C-3 entraînant la réaromatisation du cycle A, le réarrangement linéaire du squelette carboné est également à craindre pour ce type d'angucyclines.^{20,29,99} Le véritable défi résidait ces dernières années dans l'introduction des fonctions oxygénées en positions vicinales 4a et 12b à la fusion des cycles A et B, c'est-à-dire dans la synthèse des angucyclines de type SS-228Y ou de type aquayamycine.⁴⁰ Mises à part deux études menées sur des modèles,^{100,101} ce n'est qu'à l'automne 2000 qu'ont été publiées successivement la première synthèse d'un composé présentant ce type de motif,¹⁰² puis la première synthèse totale de l'aquayamycine en plus de 40 étapes.¹⁰³

I.3.2.1 – Introduction d'un groupe hydroxyle en position 4a

Afin de mieux saisir la réelle difficulté liée à la non-aromaticité du cycle B et à la présence des hydroxyles angulaires, nous avons voulu commencer par présenter les efforts entrepris pour construire des squelettes benz[*a*]anthracéniques ne comportant qu'un seul des deux groupements hydroxyle, à savoir des analogues de la SF-2315 A et B (**24** et **25**, Figure 10, page 19).

Danishefsky *et al.* se sont intéressés à ces structures et ont essayé de mettre au point une méthode applicable pour approcher des cibles plus compliquées. Après avoir construit le squelette **113**, ils avaient prévu que la jonction des cycles A/B de la SF-2315 A pourrait être réalisée *via* une réaction d'aldolisation cyclisante.¹⁰⁴ Malheureusement, les premiers essais effectués avec le borohydrure de sodium ou le Triton B ont conduit au composé spiro **114** formé lors de l'attaque nucléophile de la double liaison de la naphtoquinone par le céto-énolate. Ils ont ensuite choisi d'utiliser une base moins forte. L'addition de DBU à température ambiante fournit effectivement le squelette benz[*a*]anthracénique des angucyclines mais la réaction s'accompagne d'élimination d'eau et par suite de l'aromatisation du cycle B (**115**, Figure 32).

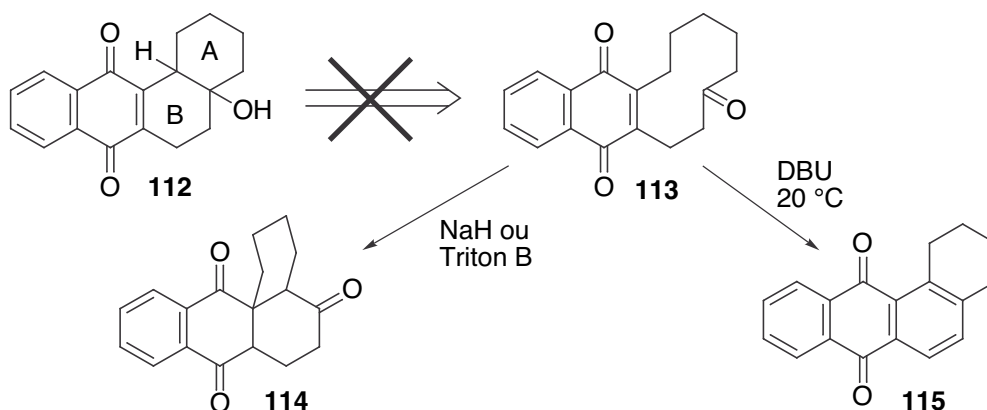


Figure 32

Sulikowski *et al.* ont été les premiers à réussir l'introduction d'une fonction oxygénée en position angulaire 4a en 1992.¹⁰⁵ La préparation d'un modèle avancé **119** ayant la même stéréochimie que la SF-2315 B (**25**, Figure 10, page 19) a été décrite trois ans plus tard.¹⁰⁶ L'une des étapes clés est l'oxydation à l'air en présence de TBAF du cycloadduit **116** (composé stable issu d'une réaction de Diels-Alder) qui conduit à la formation de deux époxydes majoritaires. Quelques étapes supplémentaires permettent de transformer l'époxyde **118** en l'époxyquinol **119** (Figure 33).

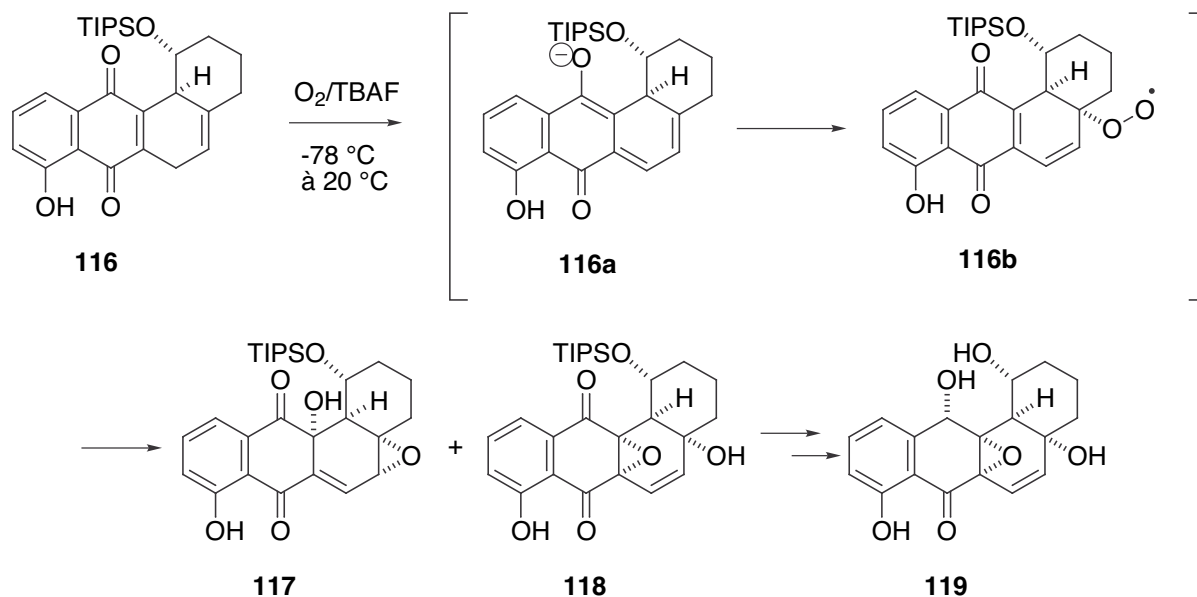


Figure 33

En 1995, leurs efforts leur ont également permis de réaliser la synthèse totale de la (+)-SF-2315 A (**24**, Figure 10) et d'en déterminer la configuration absolue.¹⁰⁷ La stratégie mise au point pour obtenir l'urdamycinone B (**99**) et le métabolite 104-2 (**100**) (Figure 28) a été appliquée à la construction du squelette carboné tétracyclique du composé oxygéné **24**. Le diène **121**, obtenu énantiomériquement pur à partir du (-)-acide quinique (**120**),⁹¹ est utilisé dans la réaction de Diels-Alder avec la 5-acétoxy-2-bromo-1,4-naphtoquinone (**122**). L' α -époxyde **124** isolé lors de l'époxydation de l'intermédiaire **123** par le diméthylidioxirane est ensuite peracétylé et réarrangé en alcool allylique **125** par traitement au TBAF. La (+)-SF-2315 A (**24**) est enfin obtenue après quelques transformations mineures des groupes fonctionnels (Figure 34).

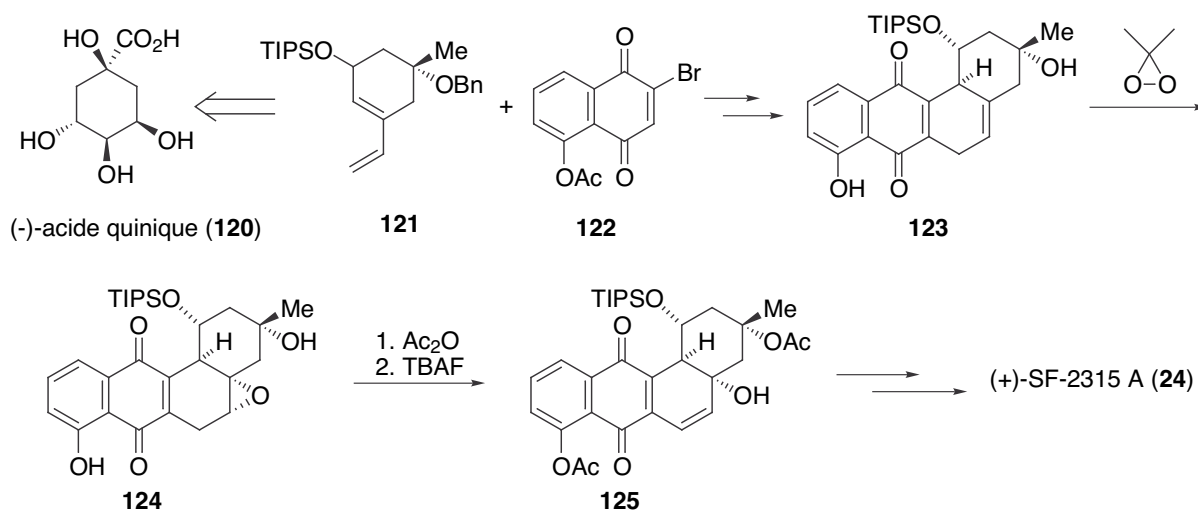


Figure 34

Les efforts réalisés par l'équipe de Krohn dans ce domaine méritent aussi être d'être notés. A l'origine de quelques-unes des avancées les plus importantes dans la chimie des angucyclines, ils se sont ensuite tournés vers l'application de leurs techniques aux angucyclines hydroaromatiques de type SF-2315.¹⁰⁸ La *cis*-hydroxylation du cycloadduit **126** avec une quantité catalytique de tétraoxyde d'osmium en présence de NMO conduit au diol **127**.¹⁰⁹ Comme attendu, (i) la photooxygénation permettant d'introduire le groupe carbonyle en C-1 sur des dérivés de type anthraquinone et (ii) la conversion, dans des conditions acides (acide tétrafluoroborique), de la fonction SiPh en SiOH ou SiF en C-3 pour préparer l'échange Si/OH ne sont plus facilement applicables. Cependant, **127** subit une transacylation rapide pour donner **128**, composé qui comporte un groupe acétoxy en C-5 et qui est stable vis-à-vis des conditions employées dans leur méthodologie (Figure 35).

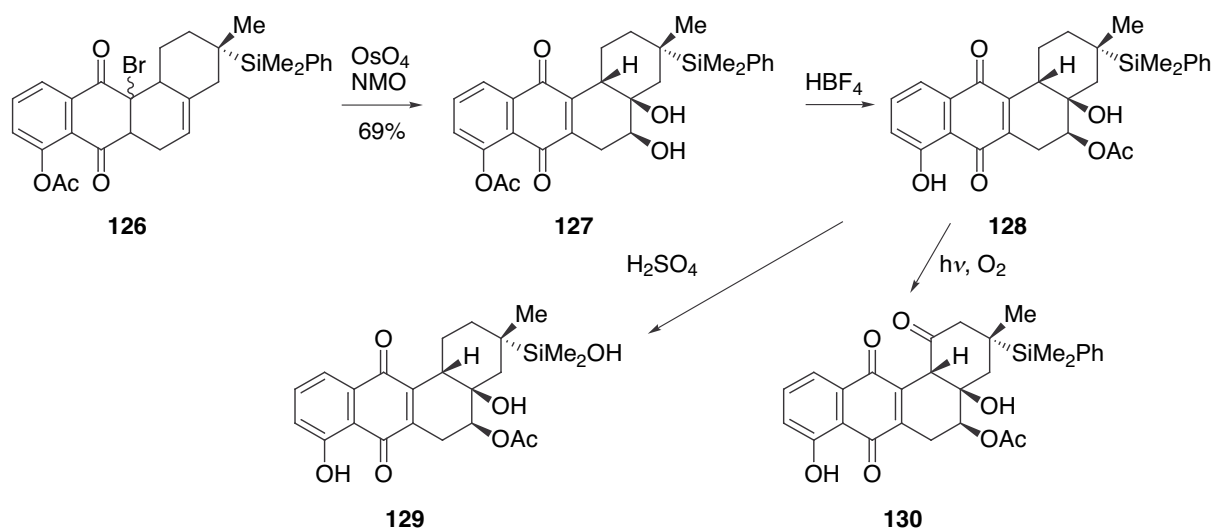


Figure 35

I.3.2.2 – Les travaux de Franck *et al.*

Ce sont Nicolas et Franck qui ont véritablement proposé la première synthèse d'un système présentant les *cis*-hydroxyles 4a et 12b.¹⁰⁰ Le cycle B totalement fonctionnalisé des angucyclines de type aquayamycine est atteint *via* la cycloaddition intermoléculaire de Bradsher d'un sel de 4-allyloxyisoquinolinium (**131**) avec le silyloxyéther de vinyle **132**. Après hydrolyse, l'acétalisation de l'aldéhyde **135** obtenu permet de réaliser les dernières transformations nécessaires pour construire le cycle B. Ils ont ainsi mis au point une stratégie qui mène à un cycle B ayant d'une part les hydroxyles en conformation *cis* et d'autre part la double liaison endocyclique. Nicolas et Franck ont envisagé dans leur article de 1995 d'appliquer une version intramoléculaire de cette méthodologie à la synthèse totale de la

sakyomycine A (**20**) (Figure 36). Toutefois, nous n'avons pas trouvé dans la littérature de travaux consécutifs à cette étude prometteuse.

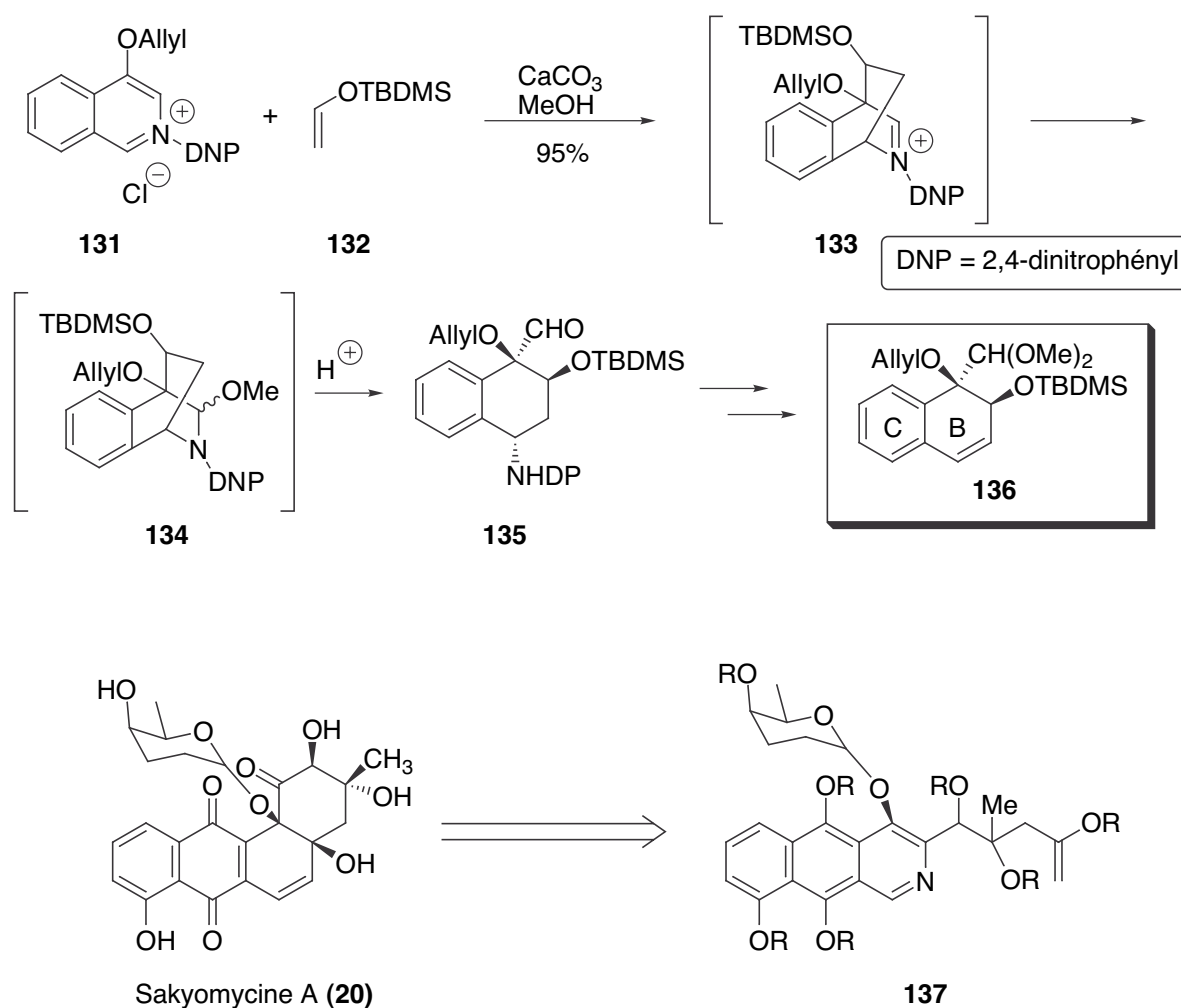


Figure 36

I.3.2.3 – Les travaux de Kraus *et al.*

En 1997, Kraus *et al.* ont proposé une approche originale pour élaborer le système tricyclique ABC de l'aquayamycine (**16**) comportant l'unité *cis*-diol.¹⁰¹ L'étape déterminante est l'addition intramoléculaire, sur une cétone, de l'anion issu d'une cyanhydrine protégée. La réaction de la 5-méthoxytétralone et du 5-bromopentène fournit la cétone de départ **138** avec un rendement de 55%. L'installation du groupe méthoxy et de la fonction cyanhydrine silylée pour obtenir **139** est accomplie en cinq étapes (formation de l'éther d'énol silylé ; oxydation au *m*-CPBA suivie d'un traitement par HF ; méthylation ; ozonolyse ; formation de la cyanhydrine) avec un rendement global de 52%. Enfin, le traitement de **139** au LDA induit la

formation du cycle A, et une source d'ions fluorures permet de déprotéger les intermédiaires silylés **140** et **141** (Figure 37). La préparation du modèle **142** décrite ici constitue une approche très intéressante pour la construction de la jonction des cycles A/B tout en conservant les fonctions hydroxyle en position angulaire. Toutefois, l'introduction de la double liaison endocyclique en C5-C6 et de l'alcool tertiaire en C-3, caractéristiques structurales de l'aquayamycine (**16**) difficiles à obtenir, n'a pas été envisagée dans cette approche. A notre connaissance, aucune étude plus complète faisant suite à cet article publié dans *Tetrahedron Letters* en 1997 n'a été rapportée.

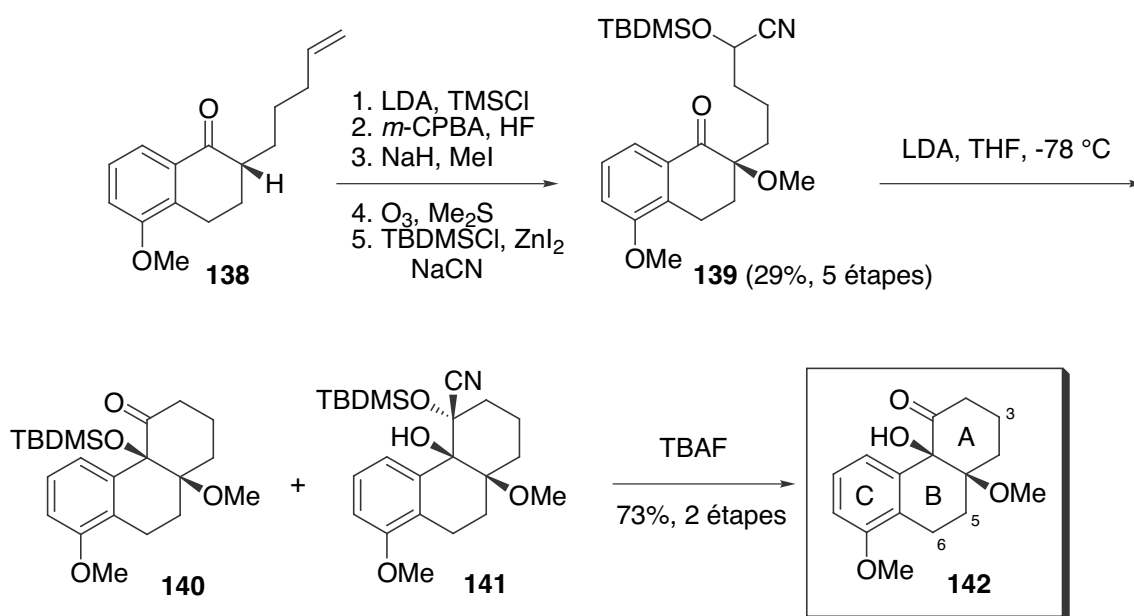


Figure 37

I.3.2.4 – Les travaux de Krohn *et al.*

Après avoir accompli un travail remarquable sur la synthèse d'angucyclines aromatiques et de type SF-2315 *via* des réactions de Diels-Alder,¹¹⁰ Krohn *et al.* se sont dirigés vers une approche biomimétique de ces squelettes polyfonctionnalisés. Forts du succès de leurs études vers la synthèse totale de la rabelomycine (**88**) et de la tétrangomycine (**12**),⁸³ ils ont ensuite logiquement ciblé les sous-familles non-aromatiques de type SF-2315 (Figure 10).¹¹¹ La première cyclisation est effectuée à température ambiante par traitement basique de la naphtoquinone **143** avec le carbonate de potassium dans le propan-2-ol et permet de construire le cycle B. Le mélange de diastéréoisomères **144** est hydrolysé pour libérer la fonction carbonyle. Les expériences les plus concluantes concernant la deuxième cyclisation ont ensuite été réalisées à partir de l'isomère anti **145** où les chaînes alkyle sur le cycle B

adoptent une configuration *cis*. Le traitement par une solution à 0,2 M de potasse méthanolique entre - 45 et - 55 °C conduit à la formation de produits de cyclisation non-aromatiques **146** et **147**. Ces deux stéréoisomères sont stables et possèdent un groupe hydroxyle en position 4a (Figure 38). De plus, le cycle A du composé **147** exhibe la stéréochimie des sakyomycines (Figure 10, page 19) et de la WP 3688-2 (**30**, Figure 13, page 21) et pourrait donc constituer un précurseur intéressant de ces angucyclinones, membres de la sous-famille de type SS-228Y.

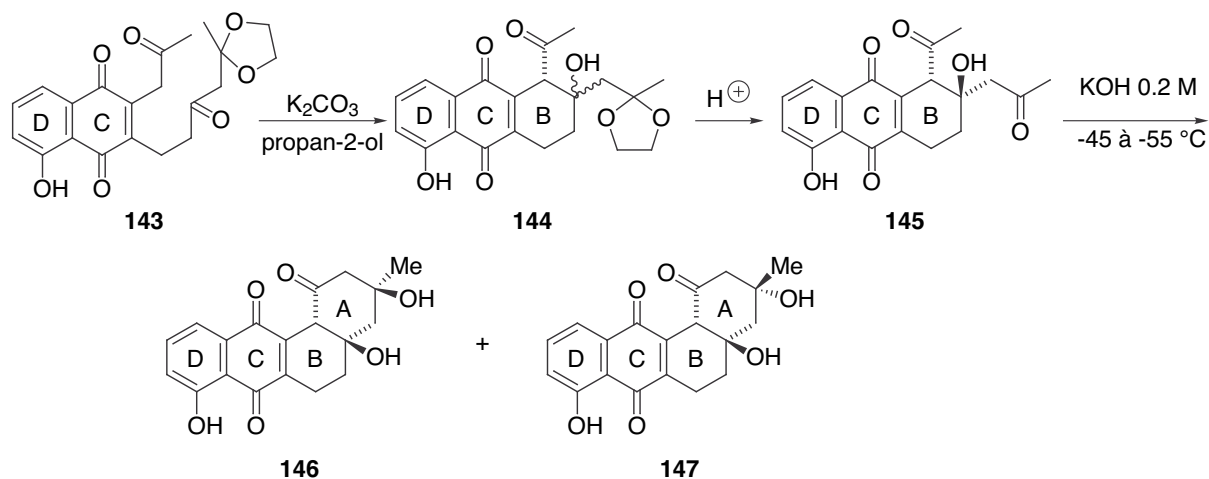


Figure 38

Leurs efforts se sont finalement tournés vers la synthèse biomimétique des angucyclines de type SS-228Y ou aquayamycine.¹⁰² Ils ont ainsi été les premiers, en l'an 2000, à publier la construction d'un système tétracyclique asymétrique **148** comportant les deux groupes hydroxyle en positions angulaires. Une rétrosynthèse légèrement différente a été mise en place pour permettre l'introduction du groupe hydroxyle supplémentaire en position 12b. Le couplage pinacolique des groupes carbonyle a été envisagé dans le but de fournir le *cis*-diol **149**. Par conséquent, les conditions réductrices liées à cette cyclisation imposent de travailler à partir d'un composé **150** où les quinones auront d'abord été protégées lors d'une méthylation réductrice (Figure 39).

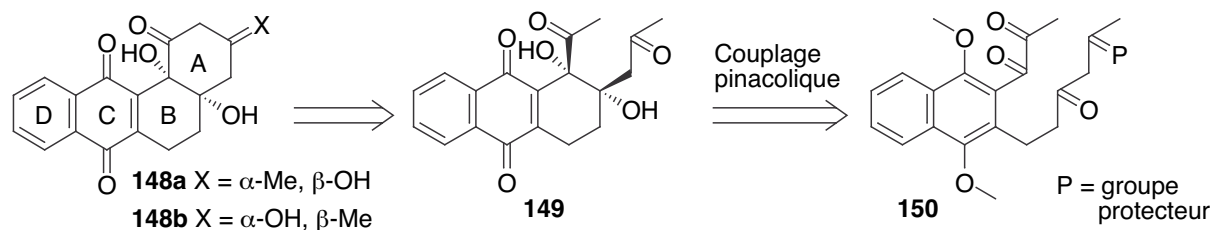


Figure 39

Le couplage pinacolique généré par SmI_2 a, dans un premier temps, été étudié sur des modèles simples avant d'être appliqué au substrat polyfonctionnalisé **154**. Il représente une nouvelle réaction de formation intramoléculaire de liaison carbone-carbone particulièrement intéressante pour la construction de motifs cétonols. De plus, contrairement aux modèles de type SF-2315, l'étape d'aldolisation doit impérativement avoir lieu avant la déprotection des hydroquinones au nitrate d'ammonium et de cérium (IV). En effet, un traitement basique conduirait alors à l'élimination du OH en **12b** et à la formation de méthylènes orthoquinones extrêmement réactives. La Figure 40 décrit les étapes de la synthèse réalisée à partir du composé **151** (accessible en une demi-douzaine d'étapes).¹¹² Cette approche biomimétique a ainsi permis la synthèse de l'analogue 8-désoxy-5,6-dihydro (**148a**) de l'aquayamycine et de la 8-désoxy WP 3688-2 (**148b**). Elle apparaît comme une méthode potentielle pour cibler des angucyclines non-aromatiques de type SS-228Y ou de type aquayamycine. Cependant, le problème de l'incorporation de la double liaison endocyclique en C-5/C-6 n'a pas été résolu à ce niveau.

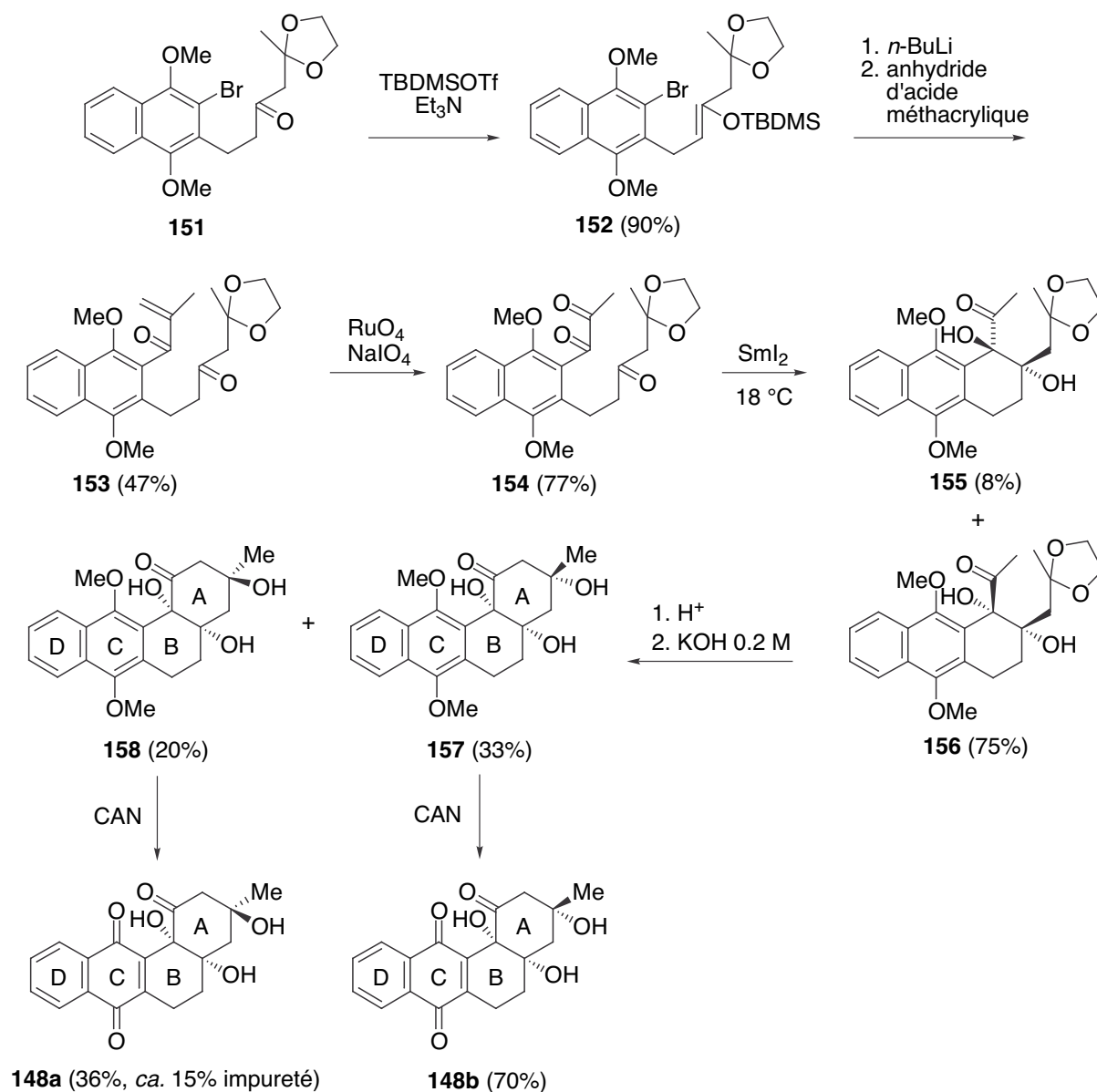


Figure 40

I.3.2.5 – Les travaux de Suzuki *et al.*

La première synthèse totale de l'aquayamycine (**16**) a été publiée à l'automne 2000 par le groupe de Suzuki, sous la forme de trois communications consécutives dans *Tetrahedron Letters*.^{103,113,114} Leur rétrosynthèse est basée sur la fonctionnalisation totale du synthon qui préfigure le squelette bicyclique AB, préalablement à la formation du cycle A. Un couplage pinacolique intramoléculaire permet d'effectuer cette cyclisation, mais contrairement à Krohn *et al.*, il a lieu entre une cétone et un aldéhyde et permet d'introduire les deux fonctions oxygénées vicinales en C-1 et C-12b. Parmi les différentes procédures

disponibles, la méthode de Pedersen^{115,116} à base de $VCl_3 \cdot (thf)_3$ et de Zn a été retenue. La réaction est suivie d'une élimination afin d'installer l'insaturation en C-5/C-6. Le système tricyclique **159** est obtenu par une addition 1,4 de Michael entre le 3-(phénylesulfonyl)-phtalide C-glycosylé **160** et la cyclohexénone **165** (réaction de Hauser). Le fragment CD **160** est préparé *via* une cycloaddition [2+2] entre la benzyne issue du triflate d'iode^{117,118} **161** et l'acétal de cétène silicié **165**, suivie d'une oxydation de Baeyer-Villiger. Le protocole suivi est similaire à celui détaillé dans le premier article de la série¹¹³ qui concerne la synthèse d'un phtalide portant un phénol protégé par un groupe méthyle. Toutefois il est regrettable que les auteurs aient rapporté les rendements des réactions menant au phtalide méthylé et non pas au phtalide benzylé **160** qui sert dans la synthèse totale de l'aquayamycine (**16**). La préparation du fragment AB est étudiée dans le deuxième article.¹¹⁴ L'étape clé est l'élaboration stéréosélective des alcools tertiaires chiraux sur le cycle **166**. La synthèse du motif de départ (+)-**167** énantiomériquement pur a fait l'objet d'une quatrième communication un an plus tard¹¹⁹ et décrit l'utilisation d'une enzyme dans le but d'asymétriser le diacétate *méso*-**168** par hydrolyse.

Nous avons essayé de résumer dans la Figure 41 le résultat du travail colossal accompli par cette équipe japonaise depuis presque dix ans. Le schéma rétrosynthétique fait apparaître les intermédiaires clés de la synthèse totale de l'aquayamycine (**16**) qui avoisine finalement les 50 étapes ! A ce jour, aucune autre synthèse totale d'angucycline naturelle de type aquayamycine n'a été publiée, ce qui prouve combien ces structures sont difficiles à atteindre. La nécessité de l'établissement d'une stratégie unifiée semble plus qu'évidente.

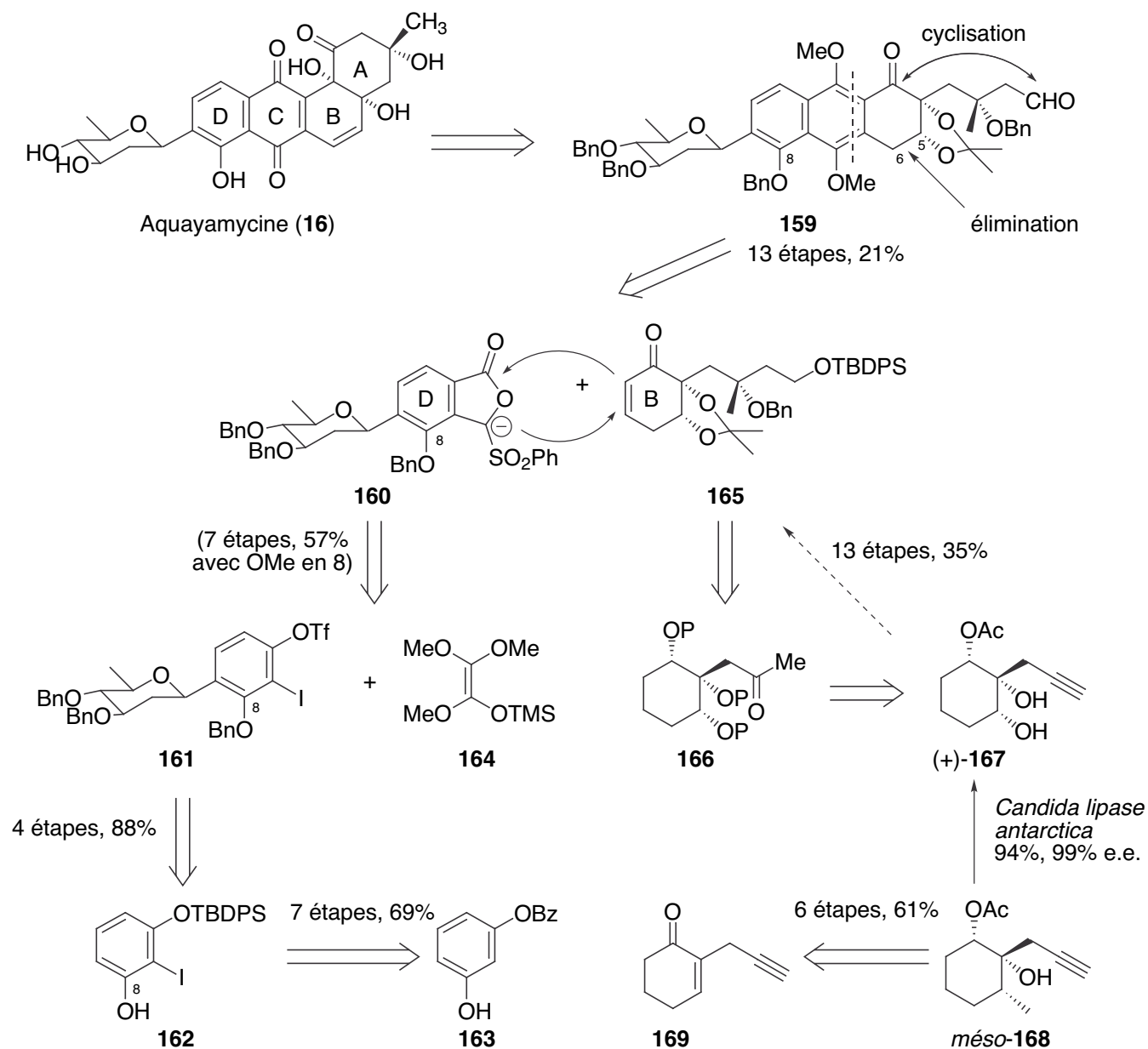


Figure 41

I.3.2.6 – Notre stratégie

La stratégie mise en œuvre par notre groupe a pour but de proposer une entrée beaucoup plus rapide aux angucyclinones de type aquayamycine. Dans un premier temps, nous avons dirigé nos efforts de recherche exclusivement sur la partie benz[*a*]anthracénique, c'est-à-dire vers les angucyclinones de type SS-228Y (**26**) ou ayant le squelette **170** (Figure 42). Le réarrangement *O*-glycoside \rightarrow *C*-glycoside mis au point par Suzuki *et al.* ou celui de Matsuo et Toshima (paragraphe I.3.1.4) pourrait par exemple être ensuite utilisé pour

introduire la partie saccharidique. Par conséquent, une fois que la synthèse des structures **26** ou **170** sera maîtrisée, les nombreux dérivés glycosylés de l'aquayamycine (**16**) pourront être rapidement accessibles.

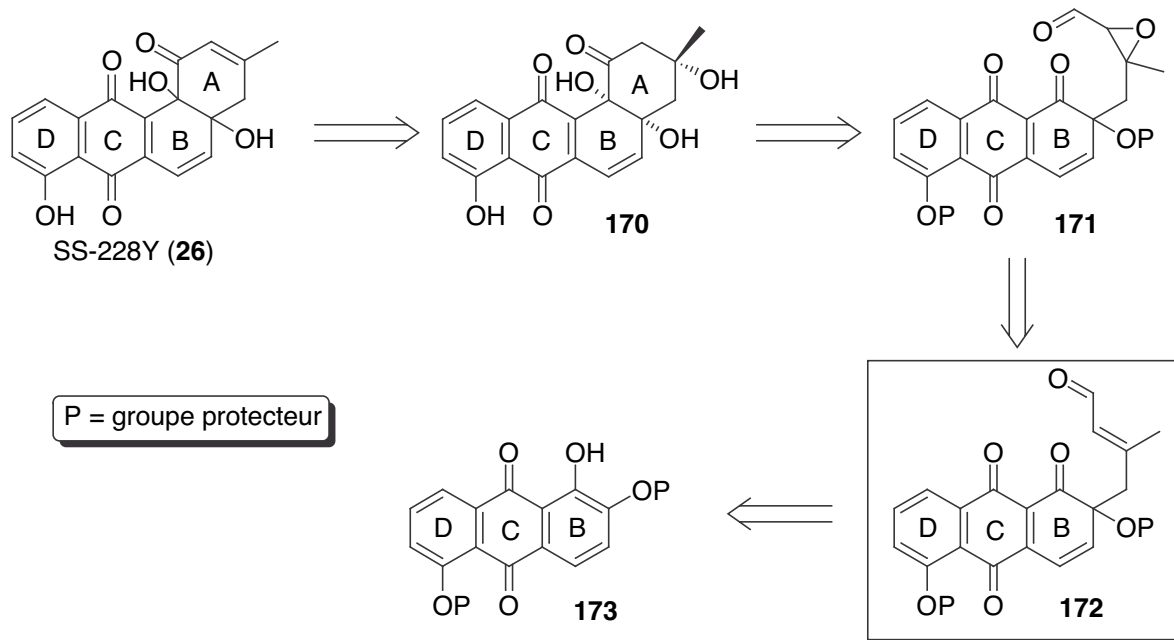


Figure 42

L'originalité de notre approche est basée sur la construction du cycle A à partir d'un précurseur présentant déjà les fonctions oxygénées en positions vicinales. Le système angulaire AB étant très fragile, il faut diminuer tout risque de réarrangement ou de réaromatization que pourraient engendrer des conditions acides, basiques et l'exposition à la lumière. En effet, les divers efforts de synthèse publiés dans la littérature ont conforté notre idée que l'introduction des groupes hydroxyle en 4a et 12b sur un squelette tétracyclique carboné préalablement entièrement formé avait peu de chance d'aboutir. La cyclisation de A en elle-même ne devrait pas poser de problème majeur. Nous avons envisagé deux possibilités : soit un couplage pinacolique du type de celui employé par Suzuki *et al.*, soit une condensation à l'aide d'un anion cyanhydrine à l'image de ce qu'a réalisé le groupe de Kraus sur son modèle bicyclique.

L'intermédiaire clé de notre rétrosynthèse est l'éther d'orthoquinol **172**. Il est obtenu par l'introduction d'une chaîne carbonée nucléophile sur un système anthraquinonique BCD **173**, structure polyoxygénée préfigurant les atomes d'oxygène à la fusion des cycles A et B. Nous avons pour cela développé une nouvelle méthodologie de formation intermoléculaire de liaison carbone-carbone *via* la substitution nucléophile oxydante d'un 2-alcoxyarénol à l'aide de réactifs à base d'iode hypervalent. L'activation oxydante de composés phénoliques est l'un

des principaux thèmes de recherche de notre groupe. Les cyclohexa-2,4-diénones telles que **172** sont des synthons particulièrement intéressants pour la synthèse totale de produits naturels.¹²⁰ Avant d'appliquer notre méthodologie aux précurseurs avancés de type anthraquinone, nous avons étudié des modèles plus simples de type 2-alcoxyphénol et 2-alcoxy-naphtol.^{121,122}

Nous nous sommes efforcés de mettre au point une préparation rapide des anthraquinones **173**. Les deux voies que nous avons principalement considérées sont :

(i) une réaction d'addition de Michael conjuguée entre un cyanophtalide **174** et un acétate d'orthoquinol **175**, motif faisant appel aux connaissances de notre laboratoire sur la préparation d'orthoquinones monocétaliques.

(ii) une réaction de Diels-Alder entre une 2-bromo-1,4-naphtoquinone **176** et un acétal de cétène silicié polyoxygéné **177**.

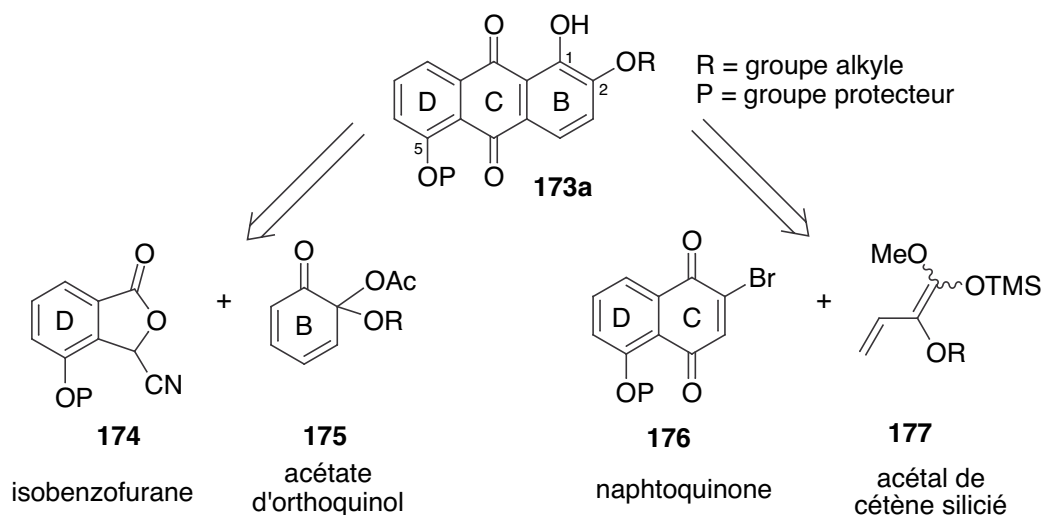


Figure 43

CHAPITRE II : FORMATION REGIOSELECTIVE DE LIAISONS CARBONE-CARBONE INTERMOLECULAIRES PAR SUBSTITUTION NUCLEOPHILE OXYDANTE DE 2-ALCOXYARENOLS

Plusieurs équipes de chimistes organiciens ont su appréhender le potentiel synthétique de l'activation oxydante d'arénols (*i.e.*, arène hydroxylé). Grâce aux efforts consentis pour mettre au point de nouveaux réactifs d'oxydation et pour améliorer les protocoles, cette tactique peut aujourd'hui être considérée comme un outil indispensable de la chimie organique moderne.¹²³ L'oxydation d'arénols effectuée en présence d'entités nucléophiles offre la possibilité de fonctionnaliser ces composés phénoliques, et notamment la création de liaisons carbone-carbone. Les progrès réalisés au niveau du contrôle de la régio- et de la stéréosélectivité ainsi que l'optimisation des rendements permettent d'utiliser cet outil de synthèse souvent biomimétique dans des synthèses totales de produits naturels carbo- et hétéropolycycliques. Parmi les exemples récents les plus remarquables, on note les travaux de K. C. Nicolaou¹²⁴ et de E. J. Corey¹²⁵ sur la désaromatisation oxydante de la sorbicilline (**178**) pour obtenir un synthon clé de type cyclohexa-2,4-diénone **179** (Figure 44).

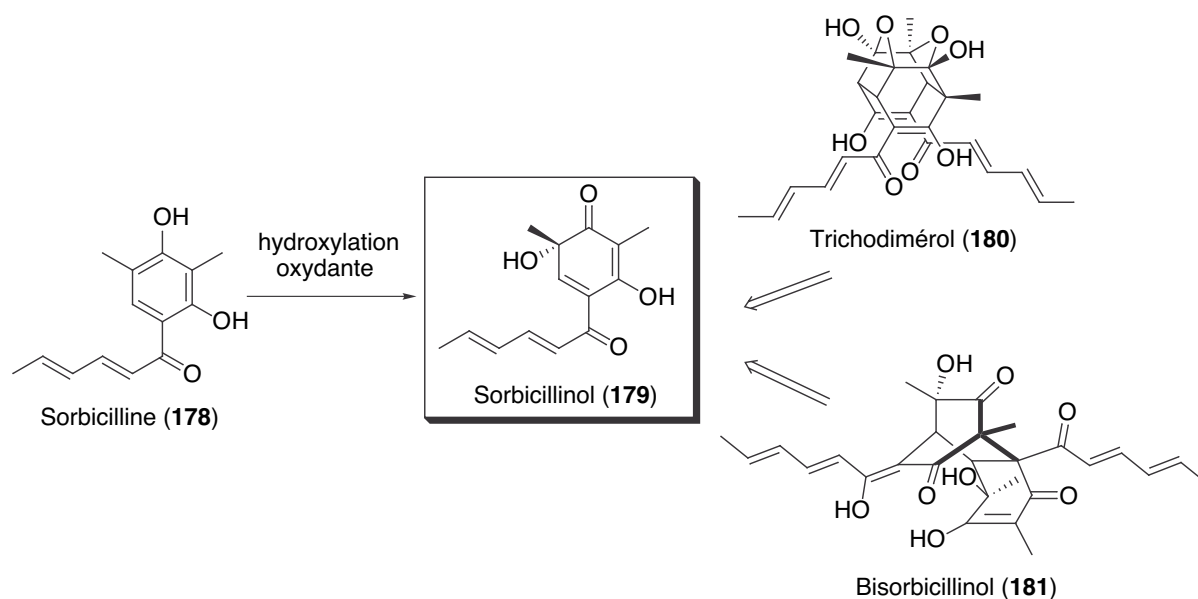


Figure 44

II.1 – LES CYCLOHEXA-2,4-DIENONES

II.1.1 – Présentation

Les activités de recherche de notre groupe comprennent l'oxydation à deux électrons de 2-alcoxyarénols. La désaromatisation de ces composés phénoliques conduit à la formation de cyclohexa-2,4-diénone parmi lesquelles on distingue plus particulièrement les orthoquinones monocétaliques **182a**, *i.e.*, 6,6-dioxocyclohexa-2,4-diénone et les éthers d'orthoquinol **182b**, *i.e.*, 6-carbo-6-oxocyclohexa-2,4-diénone. Ces synthons ont été jusqu'à présent beaucoup moins utilisés en synthèse organique que leurs analogues para, les cyclohexa-2,5-diénone **183a/b** (Figure 45).¹²⁶

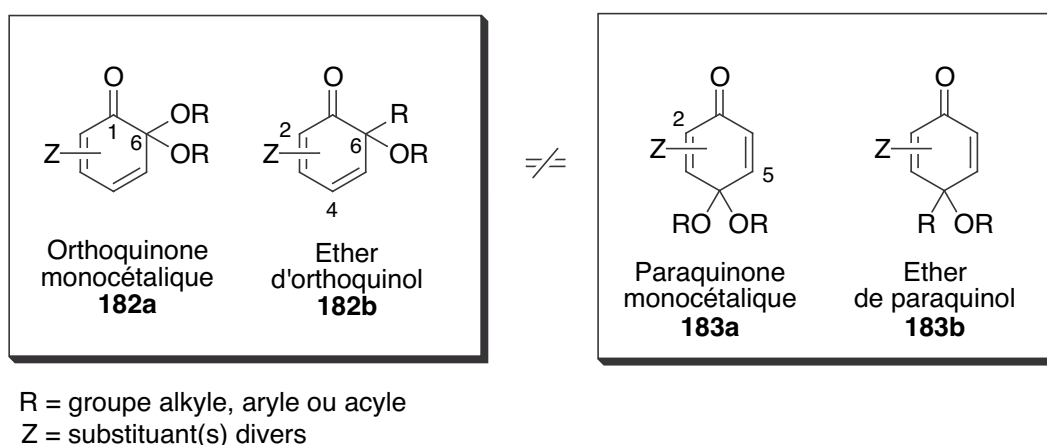


Figure 45

En effet, le système cyclohexa-2,4-diénone est souvent plus difficile à maîtriser en raison d'une plus grande réactivité. Expérimentalement, la diénone conjuguée de façon linéaire présente dans les unités **182a/b** se révèle moins stable que la diénone conjuguée de façon croisée présente dans les unités **183a/b**. De plus, la présence de deux fonctions oxygénées en positions vicinales a tendance à affaiblir la liaison C1-C6. Ainsi, les orthoquinones monocétaliques et les éthers d'orthoquinol peuvent facilement subir des réactions de réaromatisation, de dimérisation ou d'ouverture de cycle.¹²⁷ Cependant, si les conditions de préparation et les substituants sont judicieusement choisis, ces problèmes peuvent être écartés et les cyclohexa-2,4-diénone offrent alors de vastes possibilités de transformations synthétiques.¹²⁰ Nous pouvons par exemple citer des réactions de Diels-Alder,¹²⁸ des hétérocyclisations,^{129,130} des réarrangements,¹²⁷ et des expansions¹³¹ ou des contractions¹³² de cycles (Figure 46). Les orthoquinones monocétaliques **182a** sont des orthoquinones « masquées » dont un seul des groupes carbonyle est protégé sous la forme

d'un cétal ; elles sont bien souvent plus faciles à manipuler. Leur caractère électrophile permet d'effectuer des attaques nucléophiles directes (1,2)¹³³ et conjuguées (1,4 ou 1,6).^{122,134} D'autre part, les deux doubles liaisons sont électroniquement différentes et la fonctionnalisation régiospécifique d'une seule des deux liaisons est envisageable. Un élément encore plus intéressant en ce qui nous concerne est la présence de ces deux atomes d'oxygène en position ortho sur un cycle à 6. Nous avons vu dans la section précédente combien il est difficile d'introduire ce type de fonctions sur un squelette carbopolycyclique déjà construit. Nous disposons donc potentiellement, grâce aux éthers d'orthoquinol de type **182b**, de précurseurs particulièrement utiles en vue de la synthèse des angucyclinones de type aquayamycine (Figure 46, R' = groupe alkyle, squelette C).

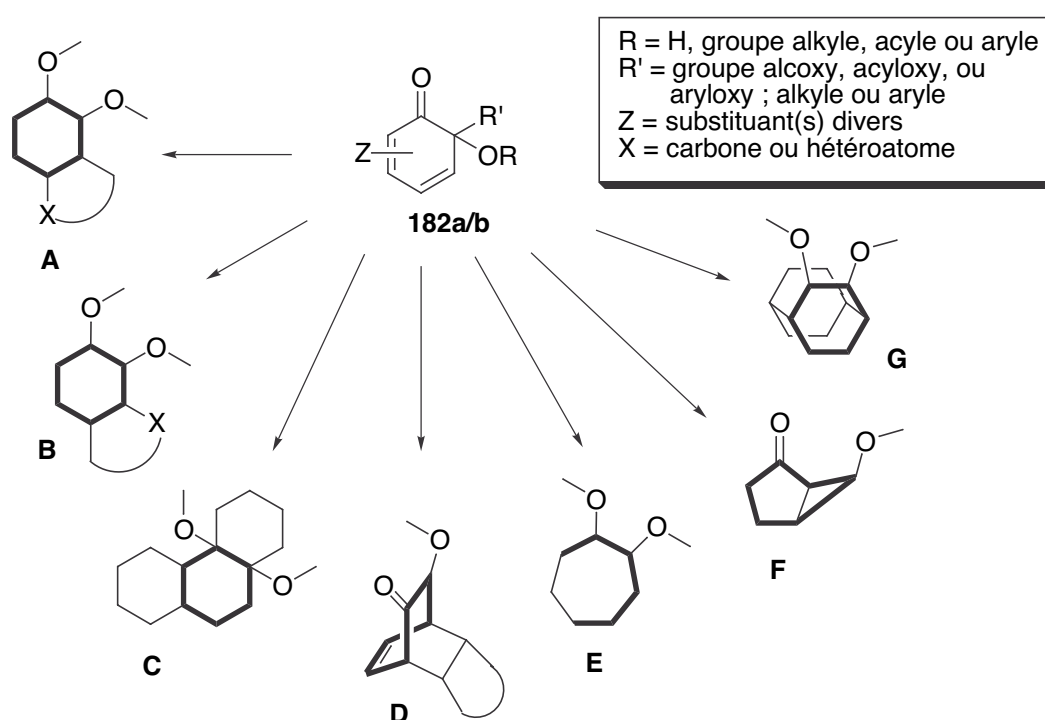


Figure 46

II.1.2 – Préparation

Les orthoquinones monocétaliques **182a** et les éthers d'orthoquinol **182b** sont généralement générés *via* une oxydation phénolique par des méthodes électrochimiques ou chimiques.

Les principaux oxydants chimiques qui ont permis de préparer des quinones monocétaliques ou des quinols regroupent :¹²⁰

- De nombreux réactifs à base de métaux, souvent toxiques, tels que Pb(IV), Tl(III), Bi(IV), Mn(IV), Ag(I), mais aussi de Fe(III), Cu(II) ou Cu(I) et Ce(IV).
- Des réactifs à base de métaux de transition tels que Zr, Mo ou Ti.^{102a}
- Des oxydants organiques neutres tels que la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) et la tétrachloro-1,2-benzoquinone (*o*-chloranil).
- Des agents halogénés à base de brome parmi lesquels le *N*-bromosuccinimide (NBS) ou d'iode (I₂ en présence de Hg(II)).
- Des réactifs à base d'iode hypervalent(III).

Dans ce qui suit, nous présenterons les méthodes d'oxydation qui nous semblent les plus importantes en synthèse organique et les plus pertinentes par rapport à la méthodologie développée au sein de notre groupe.

II.1.2.1 – Oxydation anodique

L'oxydation anodique d'arénols, réalisée suivant des conditions opératoires (pH et potentiel d'oxydation) bien maîtrisées, permet de désaromatiser des arénols substitués en position 2 et d'obtenir des quinones monocétaliques ou bicétaliques.^{135,136} Cependant, la littérature rend compte essentiellement de la production de paraquinones cétales. L'un des groupes les plus actifs dans ce domaine de recherche était celui de Swenton. En effet, ils ont accompli un travail considérable sur l'oxydation anodique des phénols et en particulier des éthers de phénols.¹²⁶ Les travaux de Yamamura *et al.* sur la synthèse de produits naturels *via* des orthoquinones monocétaliques formées par électrooxydation¹³⁷ représentent l'un des rares exemples concernant les orthoquinones.^{138,139} Bien que l'électrochimie constitue une alternative souvent moins chère, moins polluante et plus douce que l'oxydation chimique, cette dernière reste la méthode de préparation la plus utilisée.

II.1.2.2 – Oxydation chimique avec des métaux

Parmi les différentes méthodes d'oxydation chimique, on distingue les oxydations à un électron et celles à deux électrons. L'hexacyanoferrate(III) de potassium K₃Fe(CN)₆ en solution alcaline fait partie des oxydants à un électron.¹⁴⁰ Des dérivés de type orthoquinols ont été obtenus *via* un couplage radicalaire C-O-C. Cependant, ce procédé implique souvent des réactions intramoléculaires et non-spécifiques ; son exploitation reste donc limitée en synthèse organique.

Les substitutions nucléophiles oxydantes offrent des possibilités plus intéressantes. L'une des premières méthodes d'oxydation à deux électrons a été mise au point par Wessely *et al.* en 1950.¹⁴¹ Ils ont développé une réaction d'acétoxylation oxydante des phénols en utilisant le tétraacétate de plomb $Pb(OAc)_4$. Des orthoquinones monocétaliques ou des acétates d'orthoquinol sont majoritairement isolés. De plus, ils ont constaté que la présence d'un substituant méthoxy en position 2 favorise l'addition régiosélective d'un acétate en position ortho par rapport à une addition en para. Une autre méthode d'oxydation à deux électrons est basée sur l'utilisation du thallium. McKillop *et al.* ont réalisé une réaction de méthoxylation oxydante de phénols substitués en position 2 ou 4 en utilisant le trinitrate de thallium ($Tl(NO_3)_3$) dans le méthanol.¹⁴² La comparaison des résultats découlant de l'application de ces deux méthodes au même substrat de départ, le 4-hydroxy-3-méthoxybenzaldéhyde (**184**), est particulièrement instructive. L'acétate d'orthoquinol **185** obtenu par une oxydation de Wessely est stable tandis que le dérivé 6,6-diméthoxy **186** obtenu par une oxydation de McKillop n'est pas isolable et conduit à un produit de dimérisation **187** via une réaction de Diels-Alder (Figure 47).

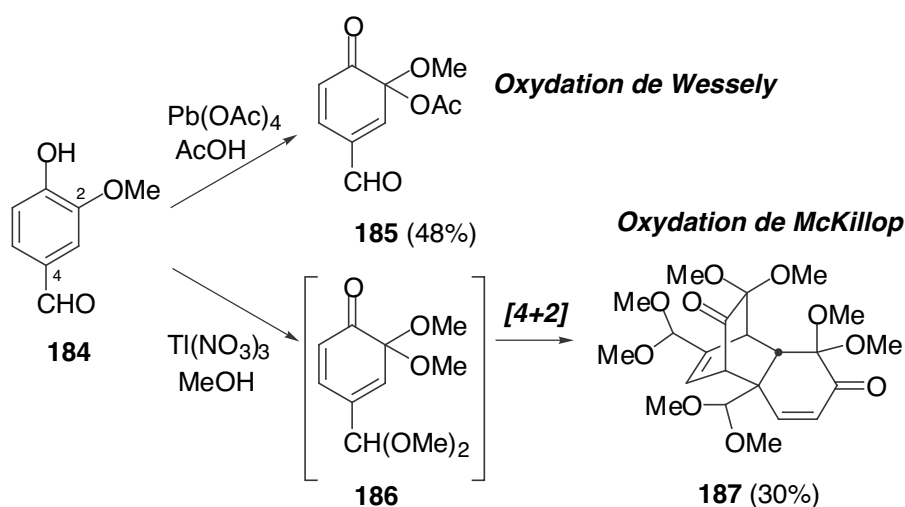


Figure 47

II.1.2.3 – Oxydation chimique avec des réactifs halogénés

Parmi les différents réactifs halogénés, ce sont véritablement ceux à base d'iode polyvalent qui se sont petit à petit imposés. Le periodate de sodium ($NaIO_4$) et l'acide periodique (HIO_4), produits minéraux où l'iode est au degré d'oxydation VII, conduisent en milieu aqueux à l'*ortho*-oxygénation de 2-alkylphénols. Cette oxydation étudiée par Adler *et*

*al.*¹⁴³ est une voie d'accès aux orthoquinols (Figure 48) qui s'ajoute à celle de Wessely ainsi qu'à la méthode d'*ortho*-hydroxylation de Barton utilisant l'anhydride phénylsélénique.¹⁴⁴

Depuis une quinzaine d'années, l'utilisation de réactifs à base d'iode hypervalent I(III) a considérablement augmenté en synthèse organique¹⁴⁵⁻¹⁴⁷ et ils sont désormais souvent considérés comme les oxydants de choix pour désaromatiser des composés phénoliques. En particulier, Pelter¹⁴⁸ et Kita¹⁴⁹ ont chacun développé une méthode de méthylation oxydante dans le méthanol respectivement à partir du (diacétoxyiodo)benzène PIDA (phényliodane(III) diacétate) et du [bis(trifluoroacétoxy)iodo]benzène PIFA (phényliodane(III) bis(trifluoroacétate)). Les substrats étudiés ont essentiellement conduit à des paraquinols de type **191** (Figure 48).

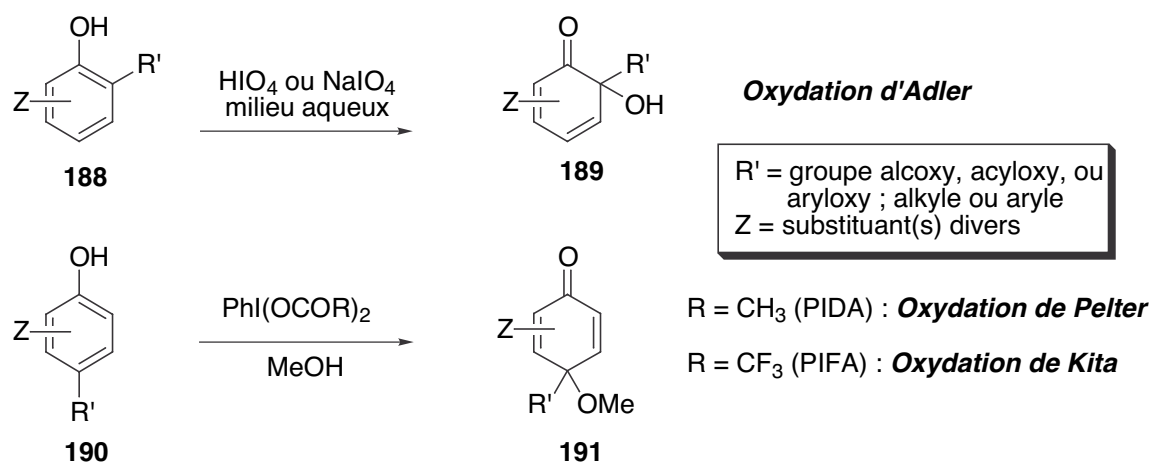


Figure 48

La méthylation oxydante de Pelter a plus tard été appliquée à la préparation d'orthoquinones monocétaliques substituées de façon à augmenter leur stabilité. Ces 6,6-diméthoxycyclohexa-2,4-diénone **193** et **199** servent d'accepteurs de Michael lors de la réaction d'annélation avec les anions **192** et **200** issus de phtalides stabilisés. Il faut citer les travaux de Mitchell et Russell qui ont ainsi préparé des anthraquinones (par exemple, l'anthraquinone **197** à partir de l'eugénol),^{134,150} mais aussi la synthèse de squelettes benz[*a*]anthracéniques **201** dioxygénés en positions 5 et 6 par Mal *et al.* en 1997^{151,152} (Figure 49).

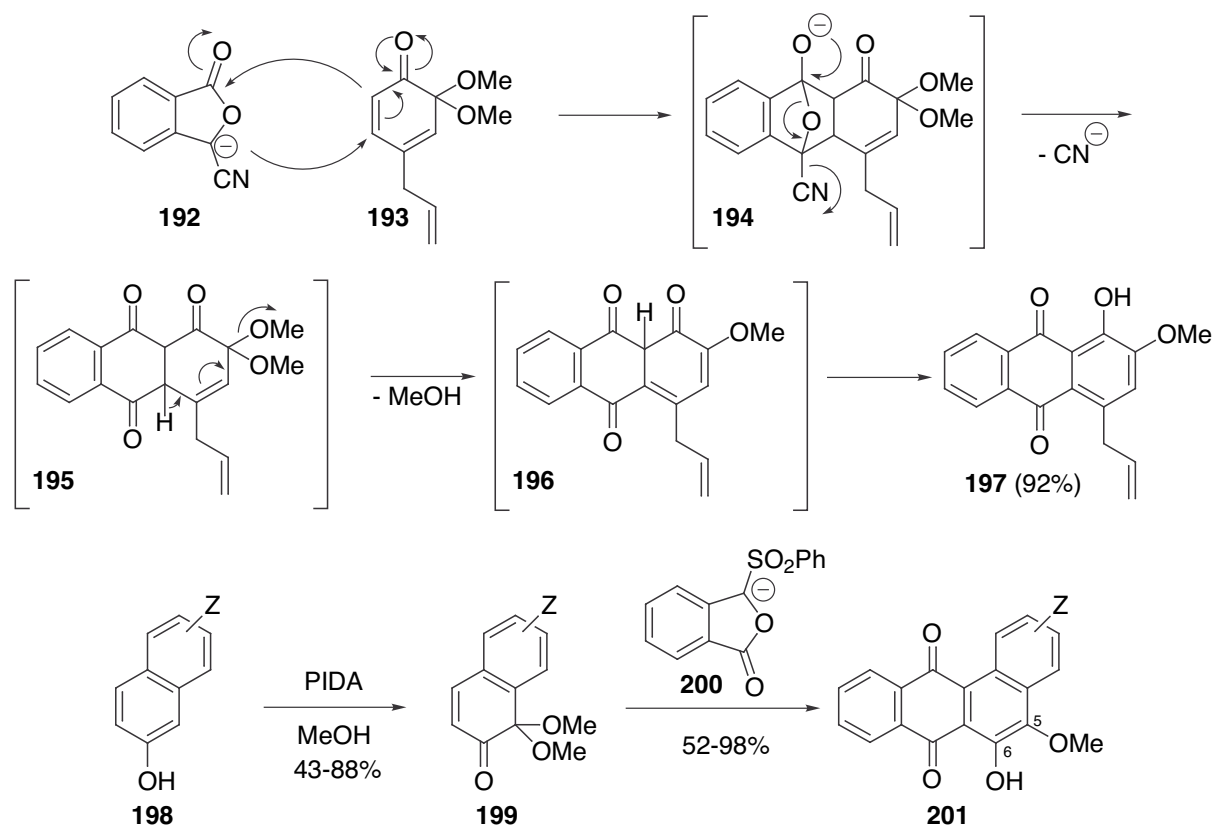


Figure 49

Enfin, une légère modification de l'oxydation de Pelter a permis à notre groupe d'obtenir des acétates d'orthoquinol du type de **185** beaucoup moins propices aux dimérisations que les dérivés 6,6-diméthoxy (Figure 47). L'acétoxylation d'arénols substitués en position 2 est effectuée avec PIDA dans le dichlorométhane.^{123,153} En effet, la méthylation et l'acétoxylation oxydante du 4-hydroxy-3-méthoxybenzoate de méthyle ont conduit aux mêmes conclusions que celles déduites de la comparaison de l'oxydation de Wessely et de McKillop (Figure 47). De façon générale, il apparaît que les 6-acétoxy-6-alcoxycyclohexa-2,4-diénones sont plus stables que leurs analogues 6,6-diméthoxy.

II.2 – DEVELOPPEMENT D'UNE NOUVELLE METHODOLOGIE

Les substitutions nucléophiles oxydantes que nous venons de décrire permettent la désaromatisation d'arénols menant à la formation de nouvelles liaisons carbone-oxygène. Des éthers de quinol,¹⁵⁴ en particulier des éthers d'orthoquinol de type **182b**, ont ainsi été formés par les oxydations de Wessely, Barton, ou Adler (*vide supra*). Cependant, cette préparation se limite à l'introduction d'un substituant oxygéné – hydroxy, alcoxy ou acyloxy – au pied d'un

groupe alkyle qui est généralement un groupe méthyle ou éthyle. Les réactifs à base d'iode hypervalent I(III) offrent des perspectives attrayantes et, forts des premiers résultats sur l'acétoxylation de 2-méthoxyphénols, nous nous sommes orientés vers la possibilité de former des liaisons carbone-carbone intermoléculaires par activation oxydante d'un 2-alcoxyarénol en présence d'un nucléophile carboné masqué. Avant de regarder plus en détail le principe de notre substitution nucléophile oxydante réalisée « en un seul pot » pour la préparation des éthers d'orthoquinol de type **182b**, nous présenterons succinctement la chimie de l'iode hypervalent.

II.2.1 – L'iode hypervalent

II.2.1.1 – Introduction

Le diiode I_2 a été découvert par hasard en 1811 par le chimiste Français Bernard Courtois à l'époque où Napoléon avait besoin de quantités importantes de poudre pour ses canons.¹⁵⁵ En 1814, Gay-Lussac nomma ce nouvel élément, similaire au chlore, iode, du grec « iodis » qui signifie violet. Très vite, ses propriétés antiseptiques ont aidé au développement de son utilisation d'abord en chimie analytique puis en chimie organique. Sa production mondiale est de 12000 tonnes par an. L'iode est un des éléments les plus rares que l'on trouve dans la nature, essentiellement au degré d'oxydation $-I$. Il existe aujourd'hui sous des formes organiques et inorganiques à des degrés d'oxydation variés grâce à sa forte polarisabilité et à sa faible électronégativité par rapport aux autres halogènes. Les premiers composés organiques de l'iode qui ont été synthétisés sont l'iodoforme, le 1,2-diiodométhane ou encore l'iodométhane. Les chimistes allemands ont ensuite mis au point la préparation de composés aromatiques iodés vers 1865.

Le premier composé organique à base d'iode trivalent a été préparé par Paul Schützenberger en 1861. Il a obtenu $I(OAc)_3$ en traitant l'iode avec de l'anhydride acétique et de l'acide nitrique. Cependant, c'est véritablement le chimiste allemand Willgerodt qui est à l'origine des premières grandes avancées concernant la chimie de l'iode polyvalent, nom qu'il a donné à l'atome d'iode coordiné à plusieurs ligands. A partir du iodobenzène, il obtient $PhICl_2$ en 1886. Pendant trente ans, il a considérablement contribué au développement de cette chimie et a préparé de nombreux autres dérivés dont le iodosylbenzène $PhI=O$ et le (diacétoxyiodo)benzène $PhI(OAc)_2$. A noter également, dans les années qui ont suivi, la préparation de sels d'iodonium ($R_2I^+X^-$) et de composés à base d'iode pentavalent dont l'acide *o*-iodoxybenzoïque (IBX) par Meyer.

Après une période plus calme, l'activité scientifique autour de ces composés n'a cessé de croître à partir de 1965. L'introduction en 1969 de la notion d'hypervalence par Musher¹⁵⁶ va conduire petit à petit au remplacement des termes iode polyvalent par iode hypervalent. Désormais, de nombreux composés à base d'iode hypervalent sont considérés comme des réactifs, en particulier dans la plupart des oxydations, et ils remplacent progressivement les oxydants à base de métaux lourds en raison de leurs multiples avantages : conditions de réactions douces, réactivité variée, bons rendements, préparation aisée, forme cristalline, inodores, manipulation facile, ne craignent pas l'air ou l'humidité, toxicité faible, recyclables. De plus, la commercialisation depuis les années 1980 de composés précurseurs tels que PIDA a contribué à l'émergence de la chimie de l'iode hypervalent. Des composés supportés sur polymère¹⁵⁷ ont été préparés et sont aujourd'hui appliqués en synthèse.

Nous limiterons notre présentation aux espèces non-chargées à base d'iode I(III) regroupées sous le terme iodane- λ^3 . Les publications de Varvoglis^{146,158} ainsi que les récentes revues de Stang et Zhdankin (1996 et 2002) fournissent de très riches informations sur la majorité des composés organiques à base d'iode hypervalent.^{145,159}

II.2.1.2 – Aspects généraux

Les différents composés sont classés selon la désignation N-X-L, où N est le nombre d'électrons entourant l'atome central X et L le nombre de ligands. Les réactifs à base d'iode hypervalent de type iodane- λ^3 tels que $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$ ou l'hydroxy(tosyloxy)iodobenzène $\text{PhI}(\text{OH})\text{OTs}$ sont de la classe 10-I-3. De plus, ces exemples sur lesquels se porte notre intérêt ne possèdent qu'un seul ligand carboné, le benzène. En ce qui concerne ces iodanes- λ^3 , les principaux aspects structuraux^{158,160,161} à retenir sont (Figure 50) :

- Une structure quasiment en T dans laquelle les deux ligands les plus électronégatifs sont alignés de part et d'autre de l'atome d'iode. En prenant en compte les deux doublets électroniques non-liants, la géométrie devient bipyramidale pseudo-trigonale ; les groupes les plus électronégatifs occupent les positions apicales tandis que le ligand le moins électronégatif (ici le benzène) et les paires électroniques libres sont en positions équatoriales.
- Le benzène est lié à l'atome d'iode par une liaison covalente de type σ classique, alors que chacun des deux hétéroligands est attaché à un des lobes de l'orbitale 5p axiale doublement occupée. Par conséquent, une liaison quasi-linéaire qui implique quatre électrons pour trois centres (3c-4e) est formée.

- Les liaisons hypervalentes (3c-4e) sont plus faibles et plus longues que des liaisons covalentes mais plus courtes que des liaisons purement ioniques. Ainsi, la longueur des liaisons I-O dans $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ vaut 2,15-2,16 Å alors que la somme des rayons covalents de l'atome d'iode et de l'atome d'oxygène est de 1,99 Å.

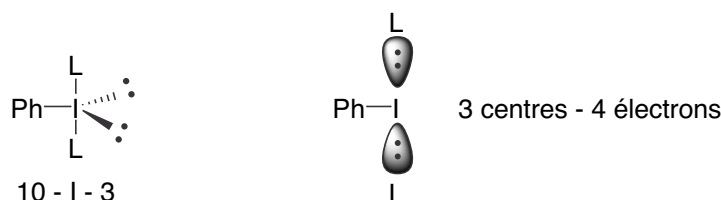


Figure 50

Le fort caractère électrophile de l'iode trivalent I(III) permet des échanges avec des espèces nucléophiles. De plus, le fait que l'iodobenzène PhI soit un très bon groupe partant (estimé 10^6 fois plus nucléofugace que le groupe triflate)¹⁶² joue un rôle important au niveau de l'efficacité des réactions avec des substrats oxydables ou nucléophiles. De façon générale, les réactifs de type iodanes- λ^3 sont de très bons oxydants.

II.2.1.3 – Mécanisme de l'activation oxydante d'arénols par les iodanes- λ^3

Le mécanisme de l'activation oxydante d'arénols à deux électrons n'a pas été rigoureusement établi mais il mérite d'être approfondi compte tenu de la diversité synthétique apportée par cette réaction.¹⁶³ La désaromatisation de l'arénol **188** par un procédé à deux électrons correspond à la substitution nucléophile d'un atome d'hydrogène (Figure 51) ; cet arénol déshydrogéné ($-\text{H}^+$, $-2e^-$) subit ensuite l'attaque d'un nucléophile donneur de deux électrons pour conduire aux structures **203a-d**. La discussion que nous mènerons à l'aide de la Figure 51 dans le cas des iodes trivalents PIDA ou PIFA peut être étendue, moyennant quelques précautions, aux autres oxydants chimiques décrits précédemment dans les paragraphes II.1.2.2 et II.1.2.3.¹²⁰

De façon générale, il a été postulé que l'addition de PIDA ou PIFA sur un arénol **188** résulte dans la formation d'une espèce intermédiaire de type (arénoxyiodo)benzène(III) **202** qui peut être vue comme un ion arénoxénium « masqué ». Mais la question qui se pose ensuite est de savoir si la réaction se fait selon un mécanisme concerté ou séquentiel. En effet, dans le cas d'un mécanisme concerté, une espèce nucléophile oxygénée, azotée ou carbonée pourrait attaquer directement l'[acyloxy(aryloxy)iodo]benzène **202** ainsi activé et provoquer le déplacement de l'oxydant iodé libérant dans le milieu du iodobenzène PhI et de l'acide

acétique pour PIDA ou de l'acide trifluoroacétique pour PIFA. Dans le deuxième cas, un mécanisme séquentiel, l'intermédiaire **202** se dissocie pour conduire à un cation arénoxénium **203a-d** dont les formes de résonance sont dessinées sur la Figure 51. Ce n'est qu'ensuite que ce cation ne subit l'attaque d'un nucléophile.¹⁶⁴

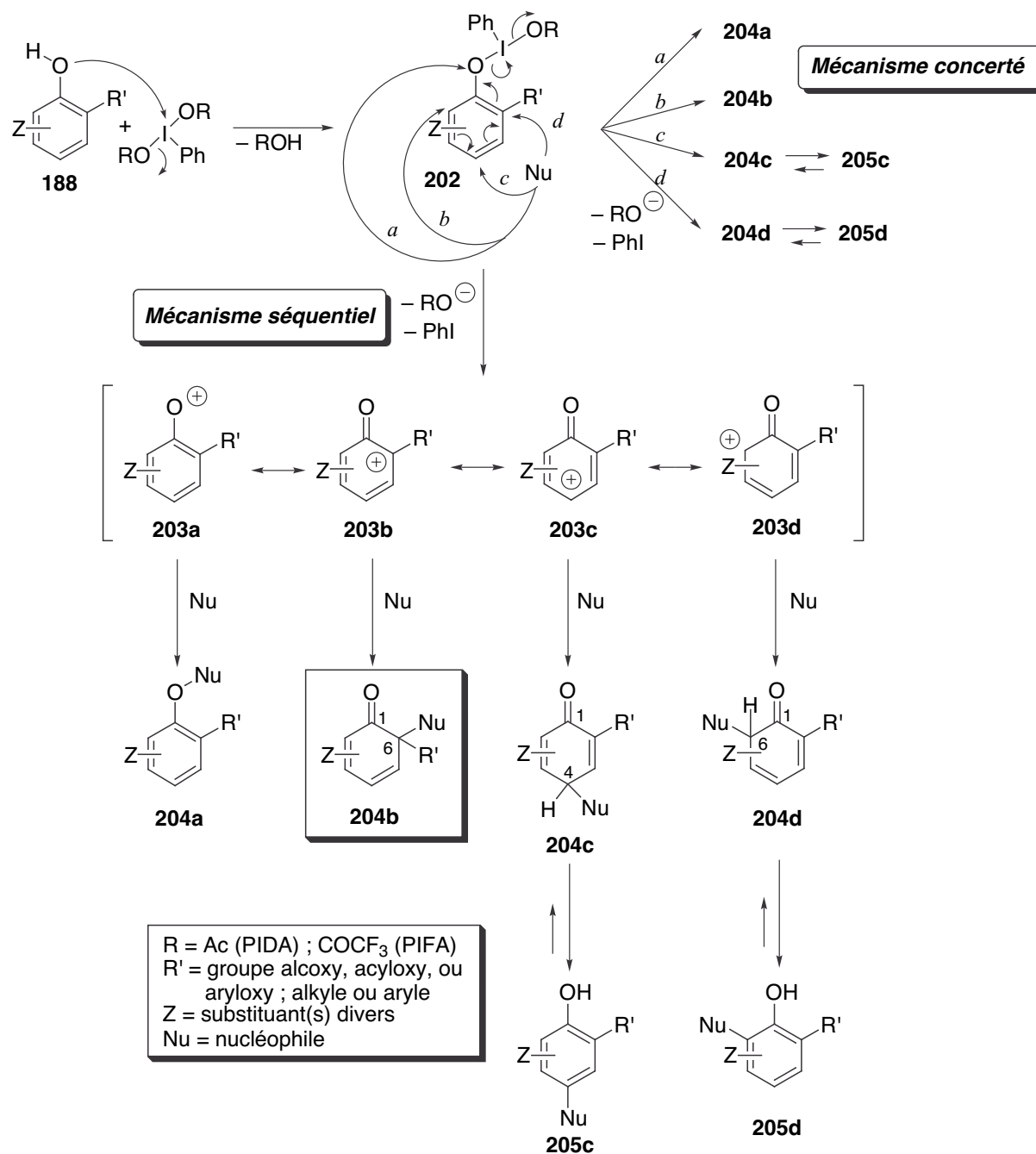


Figure 51

La génération d'ions phénoxénium a été démontrée dans le cadre de l'oxydation anodique de certains phénols.¹⁶⁵⁻¹⁶⁷ Pelter *et al.* optent pour un mécanisme par étapes qui fait intervenir l'espèce ionique **203**. Pour cela, ils se sont appuyés sur les faits suivants¹⁶⁸ : (i) le groupe iodobenzène est un très bon nucléofuge, (ii) le calcul semi-empirique des charges de Mulliken d'ions phénoxénium monosubstitués en position 2, 3 ou 4 montre que la distribution des charges prédite est en accord avec la position de l'attaque nucléophile observée expérimentalement, (iii) les réactions effectuées dans un environnement chiral n'ont pas donné lieu à une diastéréo- ou une énantiosélectivité dans les produits isolés.

De plus, comme le montre la Figure 51, une activation oxydante efficace n'est pas suffisante pour obtenir les cyclohexa-2,4-diénonés désirées ; il faut aussi que l'introduction de l'espèce nucléophile soit orientée au pied du substituant en position 2 pour réellement permettre la désaromatisation du système phénolique. Inversement, les intermédiaires **204c** et **204d** se réaromatisent par prototropie et conduisent aux arénols **205c** et **205d**. Le contrôle de la régiochimie de l'attaque nucléophile n'a pas été établi de façon claire dans la littérature. Toutefois, les divers résultats expérimentaux ont montré qu'il dépend davantage de la nature électronique des substituants de l'arénol que de l'encombrement stérique. Un petit groupe électro-donneur peut jouer le rôle de régiosélecteur et favoriser l'attaque sur un centre carboné déjà substitué. Par exemple, dans le cas où le nucléophile est le méthanol, le 2-méthoxyphénol est substitué en C-2 malgré la gêne stérique du groupe méthoxy. De la même façon, les 4-méthyl- ou 4-alcoxyphénols sont attaqués en position 4, même lorsque l'encombrement de cette position est augmenté par la présence de groupes méthyle en positions 3 et 5. Par contre, la gêne stérique peut parfois intervenir comme dans le cas du 4-*t*-butylphénol où le mélange d'adduits C-2 et C-4 est obtenu.¹⁶³ Ces différentes observations semblent donc indiquer que les groupes ayant un fort caractère électro-donneur (*e.g.*, méthoxy) sont de bons régiosélecteurs ; les groupes alkyles peuvent également servir de régiosélecteurs, mais l'orientation de l'attaque sera plus sensible à l'encombrement stérique.

II.2.2 – Formation de liaison C-C pour la préparation d'éthers d'orthoquinol

II.2.2.1 – Résumé de la recherche bibliographique

Les exemples de formation de liaison carbone-carbone par des réactifs à base d'iode hypervalent de type iodane- λ^3 sont peu nombreux par rapport aux exemples de formation de liaison carbone-oxygène. En effet, les réactifs utilisés pour créer des liaisons C-C ont généralement deux ligands carbonés ($R_2I^+X^-$) sur l'atome d'iode. Ces sels d'iodonium ne sont pas des oxydants forts et ils réagissent en transférant un ligand à un substrat nucléophile.¹⁴⁷

Toutefois, une réaction de couplage C-C d'énolates à l'aide de PIDA a récemment été mise au point (**206** → **207**).¹⁶⁹ De plus, la formation de liaison C-C intermoléculaire est beaucoup plus rare que la version intramoléculaire.¹²⁰ Il faut citer les travaux des groupes de Swenton¹⁶⁷ et de Rodrigo¹⁷⁰ qui ont réalisé l'oxydation de phénols avec PIFA en présence d'alcènes. Dans ce cas, cependant, la formation de liaison C-C intermoléculaire est suivie d'une cyclisation menant à la réaromatisation du système (Figure 52).

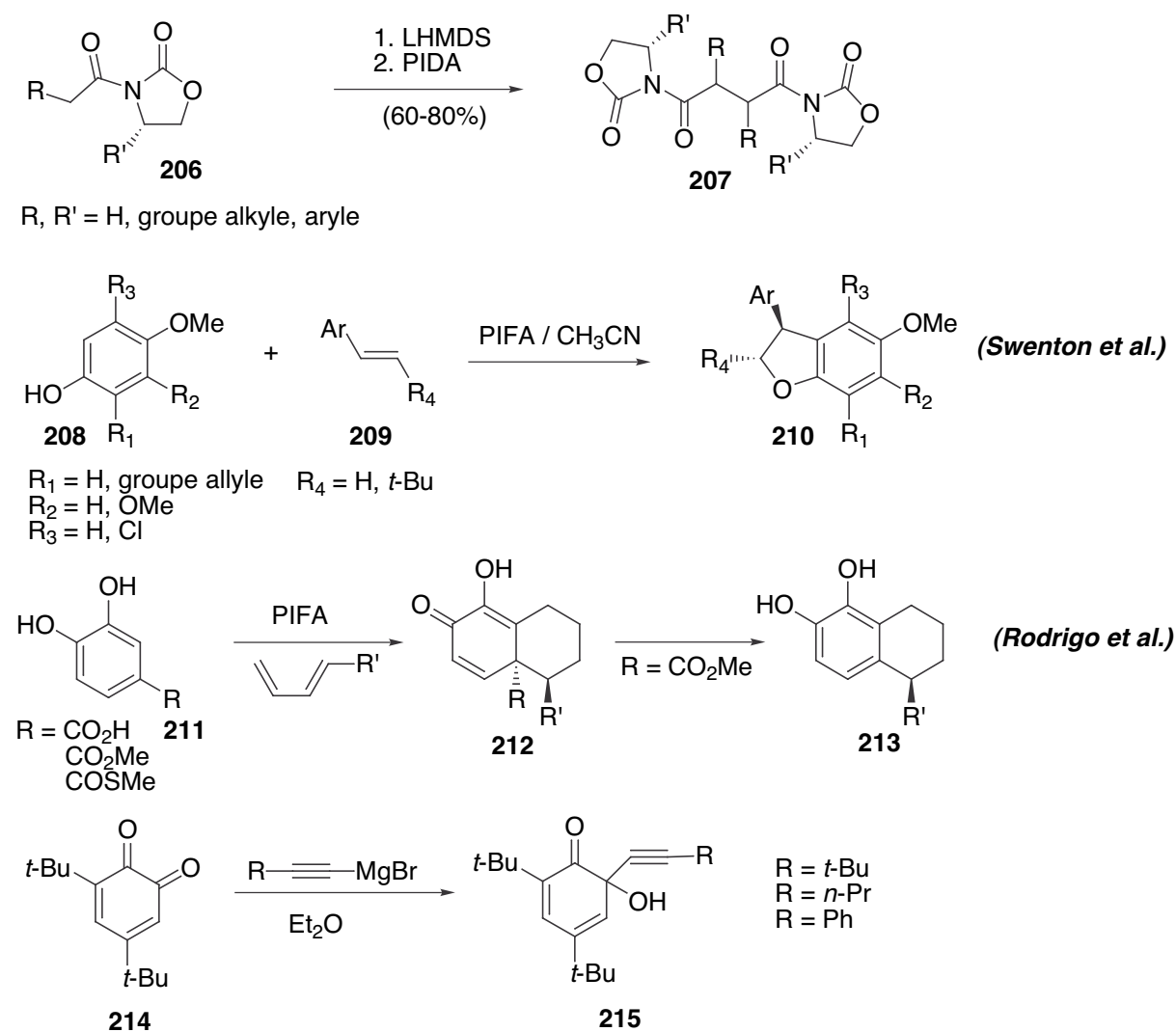


Figure 52

D'autre part, nous avons vu que l'introduction d'un nucléophile oxygéné en ortho d'un arénol « activé » permet de préparer des éthers d'orthoquinol de type **182b** (Figure 45) par formation de liaison carbone-oxygène. Une autre route basée sur la formation de liaison carbone-carbone a été rapportée. Elle consiste en l'addition directe d'un nucléophile carboné sur l'un des deux carbonyles d'une orthoquinone préformée (Figure 52).¹⁷¹

A notre connaissance, la formation régiosélective d'une liaison carbone-carbone intermoléculaire par substitution nucléophile oxydante d'un arénol *via* les iodanes- λ^3 n'avait jamais été décrite dans le cadre de la préparation d'éthers d'orthoquinol.

II.2.2.2 – Substitution nucléophile oxydante de 2-alcoxyarénols par PIFA

Notre objectif est de développer une méthodologie permettant d'effectuer « en un seul pot » l'oxydation d'un arénol et l'addition d'un nucléophile carboné extérieur. Les conditions et le déroulement de la réaction nécessitent d'être mis au point de façon à conduire à la formation régiosélective d'une liaison carbone-carbone en position 2. Pour cela, nous avons choisi de réaliser l'oxydation de 2-alcoxyarénols **216** en utilisant PIFA, analogue non-nucléophile de PIDA, en présence de nucléophiles carbonés siliciés tels que le 1-(triméthylsilyloxy)-buta-1,3-diène et l'allyltriméthylsilane (Figure 53). Une fois l'intermédiaire d'oxydation **217** formé, nous pensons que l'acide trifluoroacétique libéré dans le milieu permettra de cliver la liaison Si-C ou Si-O et de provoquer ainsi l'addition du nucléophile *in situ*. De plus, le groupe méthoxy joue ici le rôle de régiosélecteur et devrait favoriser la formation d'un adduit C-2 par rapport à la formation d'un adduit C-4 par exemple. Le principe de cette méthodologie est représenté sur la Figure 53. Pour simplifier, nous n'avons pas dessiné le passage par les ions arenoxénium ArO^+ (Figure 51).

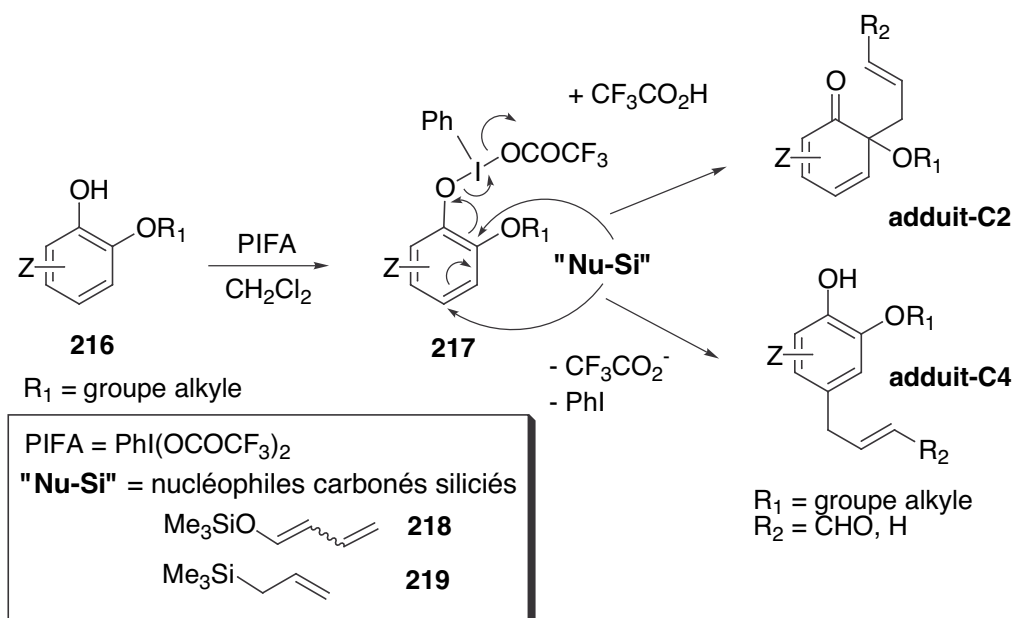


Figure 53

Cette méthodologie conduit ainsi à l'élaboration de cyclohexa-2,4-diénone polyfonctionnalisées. Les éthers d'orthoquinol obtenus *via* la formation régiosélective d'une liaison carbone-carbone nous permettent d'envisager une nouvelle voie de synthèse efficace des motifs carbopolycycliques oxygénés en positions vicinales présents dans les angucyclinones du type aquayamycine.

DEUXIEME PARTIE

RESULTATS

- **CHAPITRE I : RESULTATS EXPERIMENTAUX**
- **CHAPITRE II : ETUDE PAR MODELISATION MOLECULAIRE**

CHAPITRE I : RESULTATS EXPERIMENTAUX

Ce chapitre montre la progression des activités de recherche du groupe pour l'atablissement d'une nouvelle méthodologie de formation de liaisons carbone-carbone intermoléculaires dans le cadre de la synthèse d'éthers d'orthoquinol. Les résultats positifs obtenus à partir de modèles de type phénol et naphthol nous ont ensuite mené à la préparation de motifs tricycliques en vue d'appliquer notre stratégie à ces précurseurs avancés des angucyclines de type SS-228Y.

I.1 – ETUDE PRELIMINAIRE SUR DES MODELES DE TYPE PHENOL

I.1.1 – Formation d'une liaison carbone-carbone

La stratégie que nous venons de décrire dans la partie précédente au paragraphe II.2.2.2 a d'abord été étudiée dans le cas de phénols. Ces travaux préliminaires ont été effectués par des étudiants américains du Pr. Stéphane Quideau à Texas Tech University aux Etats-Unis avant que je ne rejoigne son groupe à l'Université Bordeaux 1.

L'objectif de cette étude est de réaliser l'activation oxydante d'arénols à l'aide du [bis(trifluoroacétoxy)iodo]benzène PIFA dans le but de soumettre ou de rendre susceptibles les intermédiaires d'oxydation créés à la formation *in situ* d'une liaison carbone-carbone avec un nucléophile introduit dans le milieu. Compte tenu du fait qu'un substituant électro-donneur en position 2 tel que le groupe méthoxy semble favoriser l'obtention de cyclohexa-2,4-diénonnes, le gaïacol, *i.e.*, le 2-méthoxyphénol (**220**), a été employé lors des premiers essais. Le nucléophile carboné est masqué sous la forme d'un éther d'énol silicié. Le 1-(triméthylsilyloxy)-buta-1,3-diène (**218**), produit vendu sous la forme d'un mélange *cis-trans*, a été utilisé afin de tester les conditions de cette réaction « en un seul pot » (Figure 54). Il peut paraître risqué d'utiliser un éther d'énol silicié car les travaux de Moriarty *et al.*¹⁷² ont montré que ce type de substrat était facilement oxydé par des réactifs à base d'iode trivalent pour fournir des produits de couplage C-C symétrique ou des cétones α -oxygénées. Cependant, Zhdankin *et al.* sont parvenus à mettre au point des conditions de réactions (température, nombre d'équivalents des réactifs) permettant de former une liaison carbone-carbone entre des éthers d'énol siliciés et des alcènes.¹⁷³

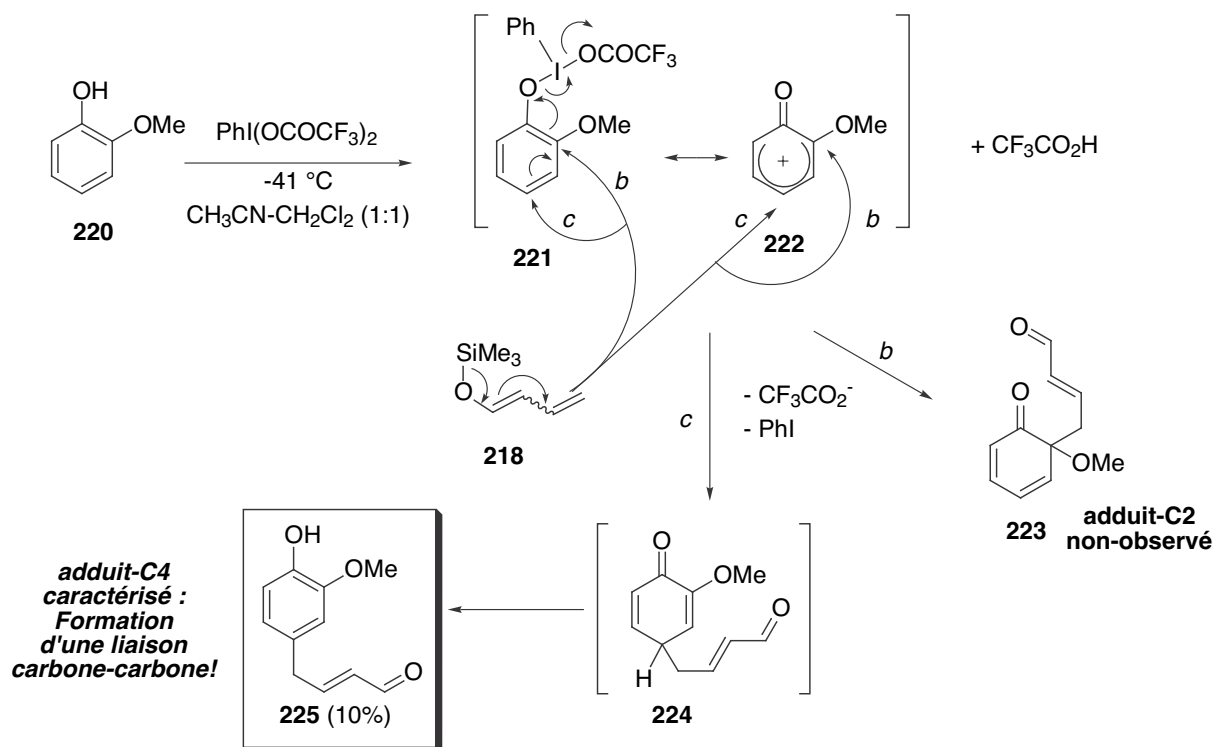


Figure 54

Finalement, le mode opératoire suivant a conduit à des résultats intéressants. A une solution de PIFA (1 équiv.) dans un mélange anhydre $\text{CH}_3\text{CN}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1) refroidie à -41°C est additionné lentement le gaïacol (**220**) (1 équiv.) à l'aide d'une seringue. Après 30 minutes d'agitation sous azote à -41°C , le nucléophile, *i.e.*, le 1-(triméthylsilyloxy)-buta-1,3-diène (**218**), est ajouté goutte-à-goutte (1 équiv.). On laisse revenir le mélange à température ambiante pendant 2 heures puis on additionne de l'eau distillée et l'on extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 , séchée sur sulfate de sodium et évaporée à température ambiante sous pression réduite. Le résidu brun obtenu est purifié par chromatographie flash sur silice avec un éluant hexane- Et_2O (2:1). Le seul produit isolé avec un faible rendement (10%) provient de l'addition du nucléophile carboné en para du phénol qui, après tautomérisation (route *c*, Figure 51, page 62), fournit l'adduit C-4 aromatique **225**. Par contre, l'adduit C-2 **223** correspondant à une attaque du nucléophile au pied du groupe régiosélecteur méthoxy n'a pas été observé, probablement car l'éther d'orthoquinol n'est pas assez stable pour être isolé. Les différents exemples de la littérature¹⁴³ indiquent notamment que l'absence de substituants sur le reste du cycle facilite la dimérisation selon une réaction de Diels-Alder des 6-carbo- ou 6-oxo-6-méthoxycyclohexa-2,4-diénonnes.

Ce scénario était bien évidemment peu favorable à l'isolation d'éthers d'orthoquinol, mais il a malgré tout réussi à prouver la faisabilité de la formation intermoléculaire d'une nouvelle liaison carbone-carbone sur un composé phénolique. Le choix de PIFA a ainsi été validé afin de réaliser l'activation oxydante. En effet, ses ligands trifluoroacétates peu nucléophiles n'entrent pas en compétition lors de l'attaque des espèces d'oxydation intermédiaires. De plus, le caractère nucléophile du diène **218** est révélé *in situ* avec succès dans ces conditions. Enfin, le déroulement de la réaction à - 41°C semble être un bon compromis dans le cas de cette réaction avec le gaïacol (**220**). La température est suffisamment faible pour éviter une dégradation trop rapide des espèces d'oxydation intermédiaires (dimérisation ou réaromatisation) et suffisamment élevée pour maintenir le PIFA en solution.

Les paramètres suivants ont fait l'objet de modifications :

- la température : -78 °C, -41 °C, 0 °C, température ambiante
- le nombre d'équivalents de PIFA et de nucléophile
- l'ordre d'addition des réactifs
- l'ajout d'acide trifluoroacétique dans le milieu pour faciliter le clivage de la liaison silicium-oxygène du nucléophile **218**

Malheureusement, ces différentes variations n'ont pas permis d'améliorer le rendement de formation de l'adduit C-4 **225** ou d'isoler de nouveaux produits d'addition.

Le groupe méthyle, électro-donneur par effet inductif, a également été envisagé pour le contrôle de la régiochimie. Le 2,5-diméthylphénol (**226**) et le 2,3,5-triméthylphénol (**229**) sont des produits commerciaux qui ont été considérés. Aucun adduit C-2 n'a pu être isolé. Contre toute attente, l'activation oxydante du 2,5-diméthylphénol (**226**) a conduit à la 2,5-diméthyl-1,4-benzoquinone (**227**) résultant de l'oxydation en para du phénol, avec un rendement de 53% (Figure 55). Le même type de produit a été formé dans ces mêmes conditions à partir du 2-méthylnaphtol (**251**) (Figure 66, page 85). Nous tenterons de donner une explication de cette synthèse dans le paragraphe I.3.1.3 (page 99).

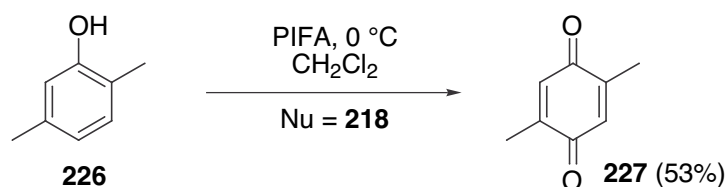


Figure 55

Par contre, l'application de notre méthodologie au 2,3,5-triméthylphénol (**229**) a conduit à la formation d'une liaison carbone-carbone. Le produit d'addition isolé avec un rendement de 44% n'est pas issu de la désaromatisation du phénol, mais les analyses structurales classiques (infrarouge, RMN proton et carbone, spectrométrie de masse) ne permettent pas de distinguer (Figure 56) si le produit formé est un adduit C-4 (route *c*, Figure 51, page 62) ou un adduit C-6 (route *d*, Figure 51, page 62). Un raisonnement simple basé sur l'encombrement stérique peut laisser penser que l'adduit C-4 est défavorisé à cause de la présence des deux groupes méthyle en positions 3 et 5. Toutefois, Pelter *et al.*, confrontés au même type de situation (Partie I, paragraphe II.2.1.3), ont isolé le produit d'addition en para.¹⁶³ Cette réaction a été reproduite à l'Université Bordeaux 1 en modifiant légèrement le mode opératoire. L'oxydation est réalisée en ajoutant du PIFA solide à une solution du produit de départ dans le dichlorométhane à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Nous additionnons ensuite l'éther d'énol silicié **218** goutte-à-goutte et l'agitation est poursuivie pendant 3 heures en laissant la température remonter jusqu'à $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$. Nous disposons ainsi d'un nouvel échantillon pour effectuer des analyses RMN complémentaires afin d'essayer d'établir sans ambiguïté la structure de ce composé. Les résultats sont présentés dans la section ci-dessous I.1.2.

I.1.2 – Détermination structurale

La structure du nouveau composé **225** isolé à partir de la substitution nucléophile oxydante du gaïacol (**220**) a pu être déterminée sans difficulté. Les composés phénoliques dérivés d'une addition C-4 ou C-6 possèdent en effet des systèmes de couplage différents en RMN du proton. Il est alors facile de prévoir que les protons aromatiques de l'adduit C-6 donneraient un système de deux doublets (H-3 et H-5) et un doublet dédoublé ou triplet (H-4) avec une constante de couplage d'environ 8 Hz. Or les protons aromatiques observés résonnent sous la forme d'un petit doublet ($^4J = 1,9\text{ Hz}$; H-3), un doublet ($^3J = 8,0\text{ Hz}$; H-6) et un doublet de doublet de triplet ($J = 8,0$; $1,9$; $0,5\text{ Hz}$; H-5). Ceci correspond au système aromatique de l'adduit C-4 (Figure 56). De plus, la constante de couplage expérimentale entre les deux protons éthyléniques de la chaîne carbonée est de 15,5 Hz. Cette valeur nous permet de conclure que la double liaison est *trans* (une double liaison *cis* donnerait un couplage d'environ 10-11 Hz).

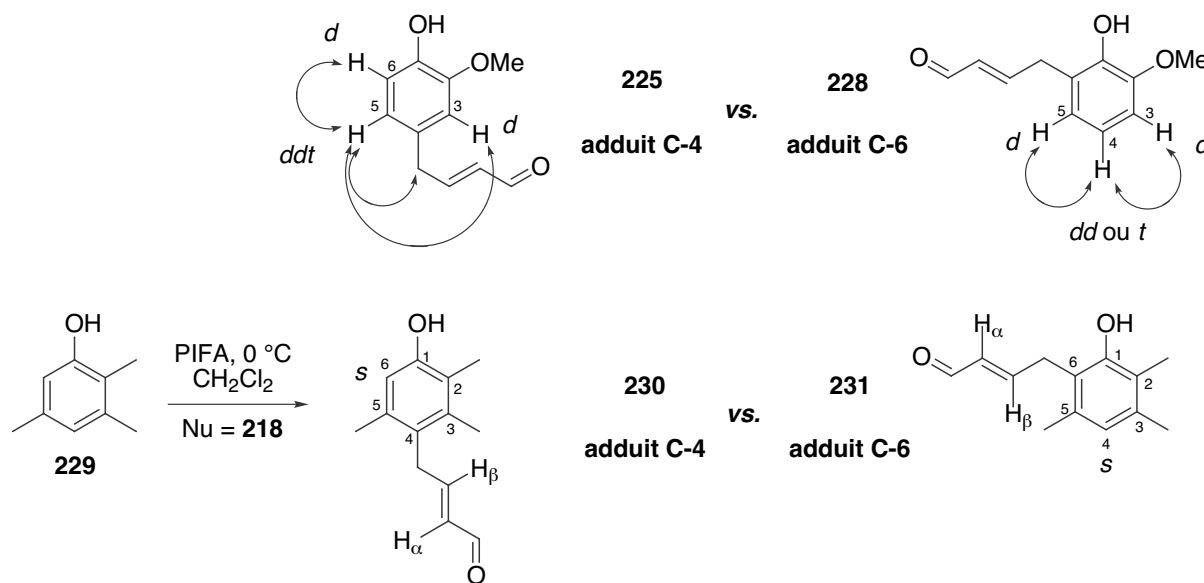


Figure 56

En ce qui concerne la structure du nouveau composé isolé à partir de la substitution nucléophile oxydante du 2,3,5-triméthylphénol (**229**), la différenciation des deux adduits C-4 **230** et C-6 **231** est beaucoup plus difficile. Dans les deux cas, un seul proton aromatique n'a pas de couplage en 3J . La RMN du carbone ne permet pas non plus d'opter de façon certaine pour l'une ou l'autre des structures. Les spectres proton et carbone sont à première vue relativement simples. Une séquence DEPT135 et une HMQC (couplage 1J proton-carbone) fournissent les informations complémentaires pour attribuer la quasi-totalité des protons et des carbones. L'interprétation des spectres a conduit aux résultats suivants :

- **proton ^1H** (page 197) : CHO ; H_β éthylénique ; H aromatique ; H_α éthylénique ; OH ; CH_2 ; 3 CH_3 légèrement superposés
- **carbone ^{13}C** (page 198) : 13 carbones distincts
- **DEPT135** (page 199) : 7 CH ou CH_3 ; 1 CH_2 (32,9 ppm) ; 5 quaternaires (notés Q)
- **HMQC** (page 200) : identification du CHO ; $\text{CH}_\beta=$ (157,0 ppm) ; $\text{CH}_\alpha=$ (132,6 ppm) ; CH aromatique (114,7 ppm)

Seuls les trois groupes méthyle (signaux protons : 2,15 ; 2,16 ; 2,18 ppm ; signaux carbones : 12,0 ; 16,0 ; 20,0 ppm) et les carbones quaternaires (120,7 ; 125,5 ; 134,5 ; 136,7 ; 152,3 ppm) ne sont pas identifiés. Un zoom sur la zone des groupes méthyle du spectre de corrélation proton-carbone indique que le carbone à 20,0 ppm correspond aux protons à 2,18 ppm. Nous avons ensuite envisagé différentes possibilités pour terminer la caractérisation.

Une approximation des déplacements chimiques des atomes de carbone a été obtenue par la méthode des incréments à l'aide des logiciels ChemDraw et ACD/Labs. Les valeurs obtenues expérimentalement sont plus proches des valeurs calculées pour l'adduit C-4 **230** que pour l'adduit C-6 **231**. En particulier, le déplacement du CH aromatique mesuré est à 114,7 ppm et la valeur calculée est de 113,2 ppm pour l'adduit C-4 contre 122,3 ppm pour l'adduit C-6 (Figure 57).

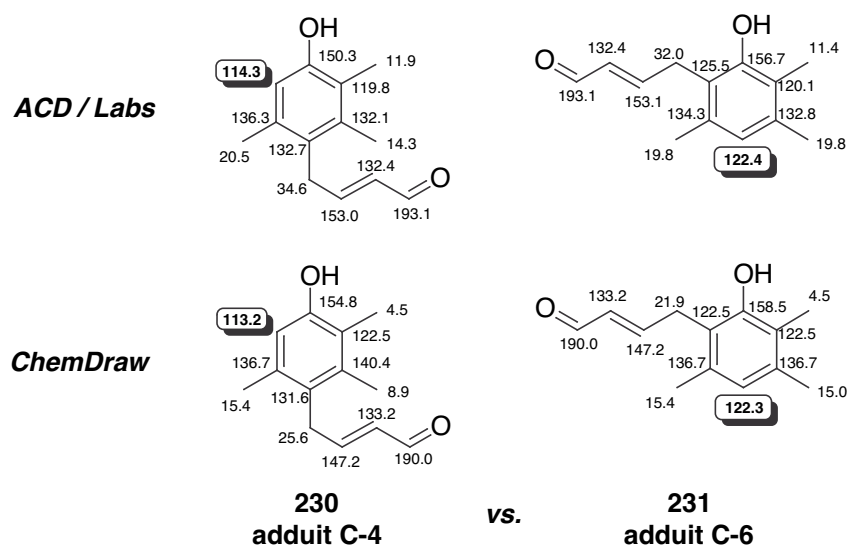


Figure 57

En premier lieu, nous avons voulu regarder les effets NOE de la structure. Nous espérons voir l'environnement des protons du CH₂ benzylique. En effet, en fonction de la structure C-4 ou C-6 analysée, ils n'auront pas le même nombre de couplages avec les protons des groupes méthyle voisins (deux pour l'adduit C-4 ; un pour l'adduit C-6).

Nous avons préféré réaliser une expérience **HMBC** (couplage ²J et ³J proton-carbone) en espérant observer une tache de corrélation caractéristique d'une seule des deux structures possibles. Le fait que les pics des protons des trois groupes méthyle soient très proches et se recouvrent partiellement a compliqué notre analyse. Les informations extraites d'une expérience HMBC effectuée avec un délai d'évolution d₆ de 0,062 s (pages 203-204) sont regroupées dans le cadre ci-après.

1. CH_3 à 20,0 ppm couple avec **H**_{arom}
2. CH_2 couple avec **H** _{β}
3. **CH**_{arom} couple avec 2 CH_3 (2,18 et 2,16 ppm)
4. **Q** à 120,7 ppm couple avec (1) **H**_{arom}
(2) 2 CH_3 (2,16 et 2,15 ppm)
5. **Q** à 125,5 ppm couple avec (1) **H** _{β}
(2) **H**_{arom}
(3) CH_2
(4) 3 CH_3 (2,18 ; 2,16 ; 2,15 ppm)
6. $\text{CH}_\alpha=$ couple avec (1) CHO (2J)
(2) CH_2 (3J)
7. **Q** à 134,5 ppm couple avec (1) CH_2
(2) 2 CH_3 (2,18 et 2,16 ppm)
8. **Q** à 136,7 ppm couple avec (1) CH_2
(2) 2 CH_3 (2,16 et 2,15 ppm)
9. **Q** à 152,3 ppm n'a aucune tache de corrélation
10. $\text{CH}_\beta=$ couple avec CH_2 (2J)

L'observation des taches de corrélation liées aux protons CH_2 donne rapidement une première indication. En toute logique, cette structure ne peut pas être l'adduit C-6 **231**. En effet, d'après les corrélations (5.3), (7.1) et (8.1), ces protons couplent avec trois carbones quaternaires (125,5 ; 134,5 ; 136,7 ppm). Or, d'après la structure de l'adduit C-6, ceux-ci sont *a priori* en positions 1, 5 et 6. Mais cela n'est pas envisageable car le carbone phénolique C_1 est très certainement le quaternaire le plus déblindé du spectre (152,3 ppm). Les autres données que nous allons étudier maintenant vont dans le même sens.

D'après (5.3), le Q à 125,5 ppm est soit le carbone au pied de la chaîne carbonée (2J) soit l'un des carbones quaternaires adjacents (3J). La condition (5.2) nous permet d'éliminer le Q en para du proton aromatique (4J). De plus, la condition (5.1) n'est vérifiée que si le Q considéré est celui au pied de la chaîne carbonée (3J). La condition (5.4) indique que ce Q couple avec les trois groupes méthyle de la structure étudiée. Si nous nous plaçons dans l'hypothèse de l'adduit C-6 **231**, alors ces couplages seraient respectivement des 3J , 4J , 5J avec les CH₃ en positions 5, 2 et 3 ! Par contre, dans le cas de l'adduit C-4 **230**, ce Q aurait deux couplages 3J avec les CH₃ en positions 3 et 5 et un couplage 4J avec le CH₃ en position 2. Ce dernier résultat est beaucoup plus cohérent et nous permet d'avancer que le produit que nous avons formé par substitution nucléophile oxydante est l'adduit C-4 **230**.

De plus, le Q à 125,5 ppm étant attribué au carbone au pied de la chaîne carbonée, les conditions (4.2) et (8.2) imposent que les Q à 120,7 et 136,7 ppm soient les carbones C₂ ou C₃ et que les CH₃ à 2,16 et 2,15 ppm soient en positions 2 ou 3. Par conséquent, (i) par élimination, le CH₃ à 2,18 ppm est en position 5, (ii) la structure **231** ne permettrait pas de vérifier la condition (8.1). Ceci n'est possible qu'avec la structure **230**. Alors d'après (4.1), le Q à 120,7 ppm est le carbone C₂, et le Q à 136,7 ppm est le carbone C₃.

Ensuite, la condition (7.1) permet de déduire que le Q à 134,5 ppm est le carbone C₅. Ceci est cohérent avec l'attribution du dernier carbone quaternaire : le Q à 152,3 ppm est celui du phénol. En effet, il n'est pas surprenant que ce carbone oxygéné soit le plus déblindé des quaternaires et qu'il ne présente pas de tache de corrélation.

La condition (3) permet d'identifier le CH₃ à 2,16 ppm comme étant celui en position 2. Enfin, à partir de la condition (8.2), nous retrouvons le fait que le CH₃ à 2,15 ppm est celui en position 3.

La corrélation proton-carbone permet d'identifier le pic à 20,0 ppm en carbone comme celui du groupe méthyle en position 5. Un zoom sur cette partie du spectre montre un très léger décalage entre les centres des deux taches de corrélation des méthyles en positions 2 et 3. Nous pouvons conclure que le pic à 16,0 ppm est celui du groupe méthyle en position 3 et que le pic à 12,0 ppm est celui du groupe méthyle en position 2. Ceci reste en accord avec les approximations obtenues par la méthode des incréments.

Les taches de corrélation des groupes méthyle ont été obtenues avec une plus grande précision grâce à une expérience HMBC effectuée avec un délai d_6 de 0,080 s (page 205) et confirment la première HMBC. De plus, une corrélation pour le carbone oxygéné C₁ est visible sur ce spectre. Elle indique un couplage avec le groupe méthyle à 2,16 ppm, c'est-à-

dire au CH₃ en position 2 d'après nos conclusions. Il s'agirait donc d'un couplage en ³J. Cette nouvelle donnée semble cohérente et vient confirmer toutes nos autres conclusions.

Cependant, la condition (7.2) jette un doute sur ce que nous venons de dire. En effet, le couplage entre le Q à 134,5 ppm (*i.e.*, le carbone C₅) et le CH₃ à 2,16 ppm laisse supposer que ce groupe méthyle serait plutôt en position 3 qu'en position 2 (couplage ⁴J par rapport à ⁵J). Peut-être que ceci s'explique par la présence du groupe hydroxyle en α du CH₃ en position 2.

Nous avons envisagé d'autres attributions pour l'adduit C-4 et pour l'adduit C-6, mais à chaque fois, nous finissons par accumuler des aberrations. Mis à part ce dernier point, toutes les données spectrales indiquent que le produit formé est l'adduit C-4 **230**. Tous les signaux de la RMN proton et carbone ont pu être attribués (Partie expérimentale, page 143).

I.1.3 – Conclusions

Cette étude préliminaire a montré la faisabilité de la formation intermoléculaire d'une liaison carbone-carbone par une réaction « en un seul pot », grâce à l'activation oxydante de composés phénoliques par l'iode trivalent PIFA en présence d'un nucléophile carboné masqué. Les deux composés que nous avons isolés sont des produits d'addition C-4 en para du phénol. La chimie mise en jeu demande de manipuler avec précaution les composés étudiés tout au long de la réaction, du traitement et de la purification car ils sont extrêmement sensibles à certains facteurs comme la chaleur, l'air, la lumière. Ces premières conclusions ont permis d'envisager l'application de cette nouvelle méthodologie à des modèles de type naphтол en vue d'isoler des éthers d'orthoquinol.

I.2 – ETUDE SUR DES MODELES DE TYPE NAPHTOL

Les premiers résultats obtenus sur le gaïacol (**220**) et le 2,3,5-triméthylphénol (**229**) nous ont encouragé à poursuivre le développement de notre méthodologie sur des modèles de type naphtol. La formation intermoléculaire d'une liaison carbone-carbone *via* la substitution nucléophile oxydante d'un arénol activé par PIFA ayant été prouvée, il s'agit maintenant d'orienter cette réaction sur le centre carboné substitué situé en ortho de la fonction phénolique. Les éthers d'orthoquinol **182b** (Figure 45, page 53) que nous cherchons à obtenir devraient être plus stables à partir des naphtols car la double liaison 2,3 est impliquée dans un cycle aromatique.¹²⁶ Nous ne sommes donc plus en présence d'un système π ne demandant qu'à réagir en tant que diène et/ou diénophile dans un processus de dimérisation. Nous commencerons par présenter la préparation de précurseurs de type naphtol et un nucléophile carboné « masqué » supplémentaire. Les résultats de l'application de notre méthodologie feront ensuite l'objet d'une discussion.

I.2.1 – Préparation de 2-alcoxynaphtols

I.2.1.1 – Préparation du 2-méthoxynaphtol

Nous avons vu dans la première partie que la présence d'un groupe électro-donneur sur un arénol semble orienter l'attaque d'un nucléophile sur ce centre carboné déjà substitué. Les groupes de petite taille ayant un fort effet +M sont particulièrement intéressants. Nous avons donc voulu tester notre méthodologie sur le 2-méthoxynaphtol (**234**). Ce produit, qui n'est pas commercial, a été synthétisé antérieurement avec des rendements insatisfaisants. La méthode que nous avons mise au point est une réaction de Baeyer-Villiger sur le naphtalaldéhyde correspondant, suivie d'une saponification (Figure 58).

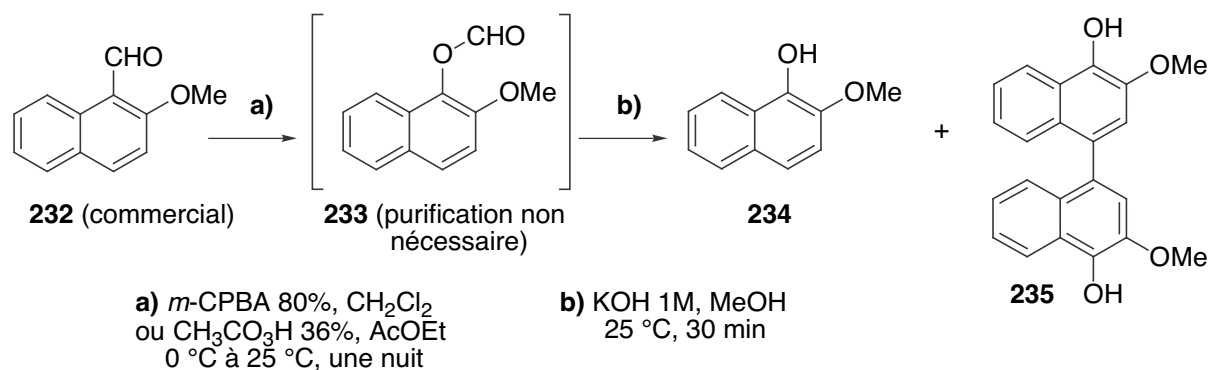


Figure 58

Méthode	<i>m</i> -CPBA		CH ₃ CO ₃ H	
	Meilleur	Routine	Meilleur	Routine
Rendements obtenus en 234	58%	33%	62%	37% + 235 (25%)

L'oxydation de Baeyer-Villiger du 2-méthoxynaphtaldéhyde (**232**) (commercial) à l'aide d'un peracide conduit au formiate **233**. Une hydrolyse basique en milieu alcoolique permet ensuite d'obtenir le naphтол **234** désiré. Les premières réactions ont été effectuées avec l'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque dans le dichlorométhane.¹⁷⁴ Les rendements étant assez variables, entre 30 et 58%, nous avons cherché à mettre en place un autre protocole. L'utilisation de l'acide peracétique^{175,176} a permis de limiter la formation d'un précipité qui pouvait poser problème lors du traitement. La réaction est plus propre et nous avons obtenu des rendements légèrement supérieurs (62%). Cependant, ce résultat satisfaisant n'était pas reproductible à chaque expérience. Nous avons un temps pensé que ceci était lié à la qualité du peracide employé, mais ce problème a persisté malgré l'utilisation d'une bouteille neuve d'acide peracétique. Un produit secondaire **235** a récemment été isolé. Les analyses structurales (RMN et spectrométrie de masse) nous ont permis d'identifier cette poudre beige, insoluble dans la majorité des solvants, comme résultant d'un couplage symétrique C-C. Ainsi, lors de cet essai, nous avons isolé 37% du naphтол **234** et 25% de son dimère **235**. Une recherche bibliographique sur **235** nous a alors indiqué que la formation de ce composé avait déjà été observée lors de la synthèse du 2-méthoxynaphtol (**234**) *via* un organomagnésien.¹⁷⁷ Un suivi régulier par CCM indique que nous commençons à former ce dimère dès la réaction de Baeyer-Villiger. De plus, nous avons observé qu'il est important de conserver le 2-méthoxynaphtol (**234**) au réfrigérateur sinon il évolue rapidement en son dimère **235**. La dimérisation semble favorisée si le peracide est ajouté trop rapidement (élévation de température), si le mélange est agité à température ambiante au-delà d'une nuit et si la saponification est trop longue (plus de 30 minutes). Nous avons donc plus particulièrement contrôlé la durée et la température des réactions menées par la suite. Ceci nous a permis d'effectuer la préparation du 2-méthoxynaphtol (**234**) sur une échelle de 10 grammes avec un rendement régulier d'environ 60%. Le naphтол **234** servant de produit de départ à notre méthodologie, il était important que sa préparation se fasse aisément et avec un rendement convenable.

I.2.1.2 – Préparation du 2-benzyloxynaphtol

Nous avons ensuite envisagé la synthèse du 2-benzyloxynaphtol (**239**) en utilisant une procédure similaire (*vide supra*). Le groupe benzyloxy, qui jouera le rôle de groupe régiosélecteur dans notre méthodologie, est un groupe protecteur intéressant en vue d'une synthèse totale car les conditions de clivage sont plus douces que pour le groupe méthoxy. Nous avons donc commencé par effectuer la benzylation du 2-hydroxynaphtaldéhyde (**236**) (commercial). Il est important de noter que cette benzylation a lieu au reflux de l'acétone. Nous avons adopté ces conditions car, dans notre cas, elles facilitent considérablement la benzylation par rapport à un mode opératoire standard dans l'éthanol absolu. Le motif β -hydroxyaldéhyde forme en effet un cycle à 6 chaînons par liaison hydrogène intramoléculaire qui tend à diminuer la solubilité du 2-hydroxynaphtaldéhyde (**236**) ainsi que l'accès au proton phénolique pour la base. Ainsi, au reflux de l'acétone, la réaction est terminée au bout de 3 heures et nous récupérons le naphhtaldéhyde désiré **237** avec un très bon rendement. Il a alors été soumis à une oxydation de Baeyer-Villiger suivie d'une saponification. Face aux difficultés persistantes liées à cette réaction, nous avons décidé de procéder en deux étapes et d'isoler le formiate intermédiaire **238**. Une purification sur colonne chromatographique a permis de disposer d'un produit propre, entièrement caractérisé. Au lieu d'effectuer une hydrolyse basique pour transformer le formiate arylique en phénol, une réduction au DIBALH s'est révélée une alternative particulièrement efficace (Figure 59). Cette méthode fournit ainsi le 2-benzyloxynaphtol (**239**) de façon quantitative et reproductible à partir du formiate **238**. Le dérivé naphhtol n'a pas besoin d'être davantage purifié pour servir ensuite de substrat dans le cadre de la substitution nucléophile oxydante.

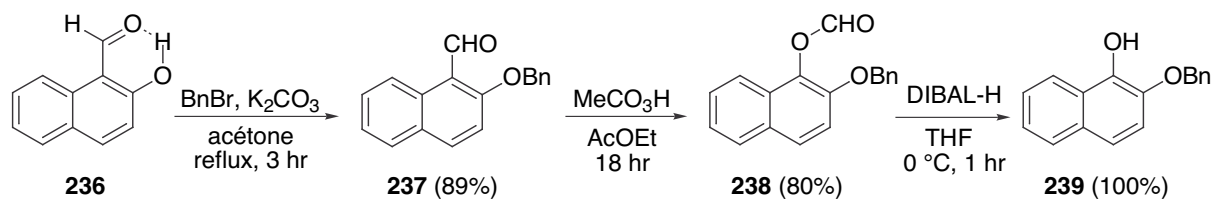


Figure 59

I.2.2 – Préparation d'un nucléophile carboné

Nous avons d'abord considéré la formation intermoléculaire de liaison carbone-carbone à partir de nucléophiles carbonés siliciés commerciaux, le 1-(triméthylsilyloxy)-buta-1,3-diène (**218**) puis l'allyltriméthylsilane (**219**) (Figure 53, page 65). Notre étude ayant pour cadre la synthèse totale d'angucyclines de type aquayamycine (**16**, Figure 8, page 17), nous

avons préparé un nucléophile carboné qui préfigure le groupe méthyle situé en position 3 sur nos cibles. Le diène méthylé **241** est obtenu à partir de l'aldéhyde **240** selon la procédure décrite par Colvin *et al.*¹⁷⁸ sur une échelle de l'ordre de 10 grammes. L'action de la triéthylamine sur le groupe méthyle terminal fournit le méthylène activé qui, par conjugaison, est ensuite piégé au niveau de l'atome d'oxygène par un groupement silicié. Après distillation sous pression réduite, nous isolons un seul isomère du diène méthylé **241** ($J = 12,2$ Hz), avec un rendement de 86% (Figure 60). La comparaison avec les constantes de couplage données pour les deux isomères dans la littérature¹⁷⁹ nous permet de conclure qu'il s'agit de l'isomère (*E*). L'isomère (*Z*) aurait a priori une constante de couplage $J = 6,6$ Hz.

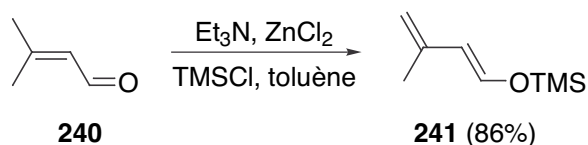


Figure 60

I.2.3 – Résultats et discussion

Les meilleurs résultats obtenus pour chaque naphтол avec les différents nucléophiles utilisés sont résumés dans le tableau récapitulatif du paragraphe I.2.3.4 et les procédures correspondantes sont décrites dans la partie expérimentale.

I.2.3.1 – Substitution nucléophile oxydante du 2-méthoxynaphтол

a- par le 1-(triméthylsilyloxy)-buta-1,3-diène

Les conditions mises au point pour la substitution nucléophile oxydante du gaïacol (**220**) par le 1-(triméthylsilyloxy)-buta-1,3-diène (**218**) (paragraphe I.1.1, page 67) ont d'abord été appliquées au 2-méthoxynaphтол (**234**). Comme nous l'espérions, nous avons réussi à isoler un éther d'orthoquinol **243** correspondant à l'attaque du nucléophile carboné au pied du groupe régiosélecteur. Ce produit d'addition C-2 obtenu, certes, avec un faible rendement de 22% est accompagné de 15% du naphтол de départ **234** n'ayant pas réagi (Figure 61). Le taux de conversion est donc de 26%. Ce résultat prouve, *pour la première fois*, qu'il est possible de former un éther d'orthoquinol *via* la désaromatisation d'un 2-alcoxyarénol suivie *in situ* de la formation régiosélective d'une liaison carbone-carbone intermoléculaire.

Nous avons ensuite orienté nos efforts vers l'optimisation de ce premier rendement. Le gain de stabilité apporté par le deuxième cycle aromatique a sans doute été déterminant pour permettre l'isolement de l'éther d'orthoquinol **243**. Ainsi, il n'est plus nécessaire de conduire la réaction dans un mélange anhydre $\text{CH}_3\text{CN}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1) refroidie à $-41\text{ }^\circ\text{C}$ et l'oxydation se produit plus facilement en se plaçant entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ et $25\text{ }^\circ\text{C}$. De plus, il est préférable d'introduire un excès (2,8 équiv.) d'éther d'énol silicié **218** en deux fois, avec un intervalle de 30 minutes, pour limiter la dégradation de **218** par action du PIFA. Le rendement est considérablement augmenté en appliquant cette méthode : 55% d'éther d'orthoquinol **243** et 27% de naphthol **244** (provenant d'une addition en para du phénol suivie d'une réaromatisation) ont été obtenus. Le fait de diminuer légèrement la vitesse d'addition du nucléophile semble favoriser la formation de l'adduit C-2 **243** par rapport à celle de l'adduit C-4 **244**. En effet, l'introduction goutte-à-goutte assez lente du nucléophile a permis d'accroître le ratio entre les deux adduits. Nous atteignons ainsi 74% de rendement pour le produit désiré **243** contre seulement 4% pour le produit réaromatisé **244** (Figure 61).

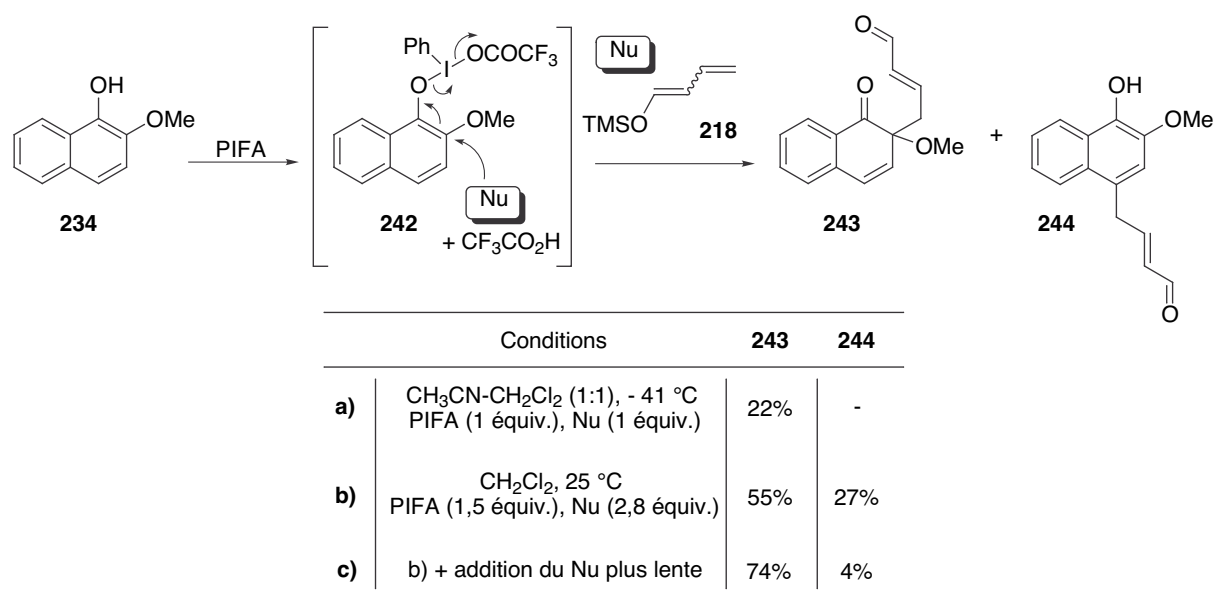


Figure 61

Nous avons eu des difficultés à reproduire régulièrement ces très bons rendements. La purification de ces éthers d'orthoquinol est une étape particulièrement délicate. En effet, la plupart des spectres RMN du proton du résidu brut possèdent un pic important vers 3,3 ppm qui laisse supposer une conversion convenable du 2-méthoxynaphtol (**234**) en éther d'orthoquinol **243**. En effet, c'est dans cette zone spectrale qu'apparaît le pic singulet caractéristique des éthers de méthyle d'orthoquinol. Nous observons un blindage du pic du groupe méthoxy présent vers 4 ppm dans le 2-méthoxynaphtol (**234**) lors de sa

désaromatisation. Toutefois, après purification sur colonne chromatographique, sous pression positive d'air ou d'argon, les rendements en adduit C-2 **243** isolé sont parfois décevants (entre 20 et 30%).

Nous avons essayé de diluer le nucléophile dans du dichlorométhane (~ 0,50 M), mais aucune différence significative n'a été observée. Au contraire, nous nous sommes aperçus qu'une addition trop lente (au-delà de 15 minutes) laisse le temps à l'intermédiaire d'oxydation **242** d'évoluer et l'attaque du nucléophile n'a plus lieu. En fait, le mélange réactionnel se colore en violet lors de l'oxydation du composé phénolique par PIFA. Il est important que l'addition du nucléophile soit terminée avant d'observer un changement de couleur du mélange vers le marron foncé. Nous sommes en présence d'espèces fragiles. Le bon déroulement de la réaction est garanti par des opérations rapides, sous atmosphère inerte, à l'abri de la lumière et par le maintien à des températures inférieures à 40 °C.

Nous avons également fait varier l'ordre d'addition des réactifs. En effet, l'intermédiaire d'oxydation **242** semblant être relativement stable à température ambiante, nous avons transféré une solution de naphтол **234** oxydé sur une solution de nucléophile dans le dichlorométhane. Nous nous plaçons donc en excès de diène **218** au moment de l'attaque nucléophile. Malheureusement, ces différents essais n'ont pas apporté d'améliorations notables. De même, la mise en solution du naphтол de départ puis de l'oxydant ou inversement n'a pas donné lieu à des résultats suffisamment différents pour conclure. Enfin, le fait d'ajouter PIFA sous forme solide ou en solution dans du dichlorométhane n'est pas un facteur déterminant.

b- par l'allyltriméthylsilane

Parallèlement à ces tests avec le 1-(triméthylsilyloxy)-buta-1,3-diène (**218**), nous avons envisagé l'introduction d'un autre nucléophile carboné commercial, l'allyltriméthylsilane (**219**, Figure 53). Il s'agit cette fois-ci d'étudier le clivage « en un seul pot » de la liaison Si-C de ce nucléophile masqué. En prenant en compte les différentes observations expérimentales citées ci-dessus, nous sommes parvenus à isoler l'éther d'orthoquinol **245** avec un rendement de 69%. La régiosélectivité de cette réaction nous a agréablement surpris : en effet, nous n'avons jamais observé la formation d'un adduit C-4 **246** en utilisant ce nucléophile (Figure 62). La synthèse de l'éther d'orthoquinol **245** a été publiée par Miller *et al.* via l'*ortho*-méthoxylation du 2-allylnaphтол par traitement au NaIO₄ en solution dans un mélange eau-méthanol (1:1).¹⁸⁰ Cependant, cette méthode ne permet d'isoler ce composé qu'avec un rendement de 0,53%. L'hypothèse avancée pour expliquer ce très

faible rendement est la possibilité de former le produit **246** par un réarrangement de Cope [3,3]. L'article ne précise pas si le phénol **246** a pu être isolé ; dans notre cas, nous n'observons pas sa formation.

Nous avons envisagé un enchaînement de la réaction légèrement différent avec l'allylsilane **219**. Contrairement aux réactions effectuées avec l'éther d'énol silicié **218** sensible au réactif PIFA, l'allylsilane **219** supporte d'être introduit en même temps que le naphтол de départ **234** qui, après oxydation par ajout du PIFA, est immédiatement piégé par le nucléophile **219** déjà présent dans le milieu.

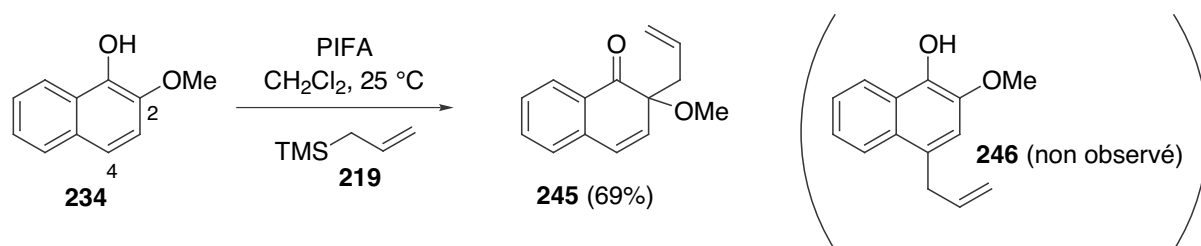


Figure 62

c- par le 3-méthyl-1-(triméthylsilyloxy)-buta-1,3-diène

Plus récemment, nous avons considéré l'attaque du diène méthylié (**241**, Figure 60) sur le 2-méthoxynaphтол (**234**). En appliquant des conditions de réaction désormais classiques, nous avons isolé l'adduit C-2 **247** avec un rendement de 33% et l'adduit C-4 **248** avec un rendement de 12% (Figure 63). De plus, comme ce modèle est utilisé pour mettre au point la construction du cycle A dans le cadre de la synthèse totale des angucyclinones de type SS-228Y ou aquayamycine, nous avons travaillé sur une échelle plus importante (1 g au lieu de 50 ou 100 mg).

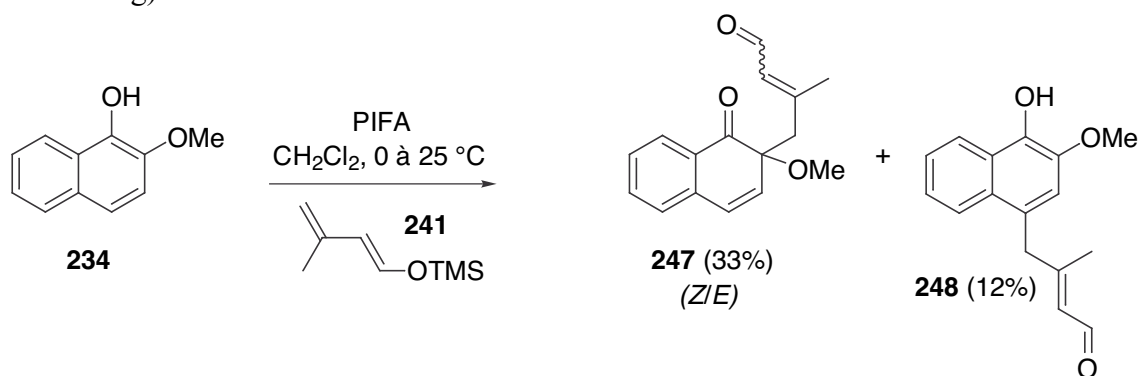


Figure 63

Une étude RMN a été effectuée sur le composé **247** afin de vérifier la configuration de la chaîne carbonée. Nous avons conclu dans le cas du gaïacol (**220**) et du 1-(triméthylsilyloxy)-buta-1,3-diène (**218**) (paragraphe I.1.2, page 70) que la configuration est *trans* car la constante de couplage J de la double liaison exocyclique vaut 15,5 Hz. Nous obtenons le même résultat à partir du 2-méthoxynaphtol (**234**) (Partie expérimentale, page 150-151). Par contre, en utilisant ce nucléophile méthylé **241**, nous isolons un mélange d'isomères (*Z/E*), largement majoritaire, a priori, en l'isomère (*E*). Cette hypothèse a été confirmée par l'observation d'un effet NOE. Une expérience bidimensionnelle NOESY nous a permis d'observer une tache de corrélation intense entre le singulet du groupe méthyle et le doublet du proton aldéhydique (page 206). Les deux configurations possibles pour la structure **247**, à savoir l'isomère (*E*) **247a** et l'isomère (*Z*) **247b** sont représentées dans la Figure 64. Il apparaît que le groupe méthyle et le proton aldéhydique de l'isomère (*Z*) **247b** sont trop éloignés pour pouvoir donner lieu à une corrélation ; inversement, ceci est possible pour l'isomère (*E*) **247a**.

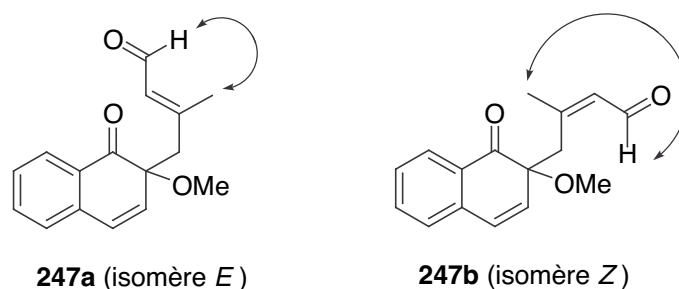


Figure 64

d- essais avec d'autres réactifs à base d'iode hypervalent I(III)

Nous avons eu l'occasion de travailler avec des oxydants de sources commerciales différentes (Aldrich ou Acros). La qualité du PIFA ne semble pas régulière, certains échantillons prennent notamment une couleur jaune au bout d'un certain temps. Ceci s'accompagne d'une odeur qui nous laisse penser que le PIFA se décompose en iodobenzène et en acide trifluoroacétique. Face aux échecs de certaines réactions, nous avons recristallisé ces produits commerciaux. PIFA est dissous dans l'acétone et recristallisé à partir de l'éther de pétrole.¹⁵⁸ Nous obtenons ainsi une poudre fine beaucoup plus blanche que le PIFA d'origine. Les oxydations réalisées avec ce PIFA recristallisé sont effectivement plus rapides et un suivi par chromatographie sur couche mince (CCM) indique la disparition totale du 2-méthoxynaphtol (**234**), ce qui n'était pas le cas avec le PIFA non-recristallisé. Les nouveaux

flacons de PIFA que nous avons reçus par la suite n'ont pas donné lieu à ce genre de problème.

Dans le cadre d'une étude préliminaire, nous avons testé certains réactifs à base d'iode hypervalent produits par l'entreprise Simafex. Dans un premier temps, nous avons évalué la qualité de leur PIFA dans nos réactions. Les résultats obtenus pour les substitutions nucléophiles oxydantes du 2,3,5-triméthylphénol (**229**, Figure 56, page 71) par le 1-(triméthylsilyloxy)-buta-1,3-diène (**218**) et du 2-méthoxynaphtol (**234**) par le 3-méthyl-1-(triméthylsilyloxy)-buta-1,3-diène (**241**) sont comparables à ceux obtenus en utilisant le PIFA vendu par Aldrich. Dans un second temps, nous avons regardé l'évolution des substrats phénoliques lors de l'oxydation par les iodobenzoxolones (Figure 65).¹⁸¹ Ce sont des hétérocycles à 5 atomes avec un atome d'iode et un atome d'oxygène présents dans le cycle et divers substituants portés par l'atome d'iode I(III). Le 1,2-benziodoxol-1-hydroxy-3-(1*H*)-one (**249**) (IBA) est peu soluble dans le dichlorométhane. Lorsqu'il est additionné à 0 °C sur une solution de 2-méthoxynaphtol (**234**), aucune réaction ne se produit. Nous laissons la température augmenter et à 32 °C, la couleur du mélange devient rose. Un suivi par CCM indique la présence du produit de départ et l'apparition d'un nouveau produit. Après 2 heures, la solution est rouge et le produit de départ n'est plus détecté par CCM. Cependant, l'introduction du butadiène **218** ne conduit pas à la formation d'une liaison carbone-carbone. L'oxydation est apparemment trop lente et l'intermédiaire d'oxydation doit se dégrader au fur et à mesure. Nous avons également testé le 1,2-benziodoxol-1-tosyloxy-3-(1*H*)-one (**250**) (IBA-Ts), dérivé tosylé de **249**, sur le même substrat **234**. Cette fois-ci, l'oxydation à 0 °C est au contraire instantanée et la couleur du mélange passe très vite du violet au vert puis au marron. Une dégradation très rapide semble avoir lieu et aucun produit n'a pu être isolé après l'introduction du nucléophile **218**.

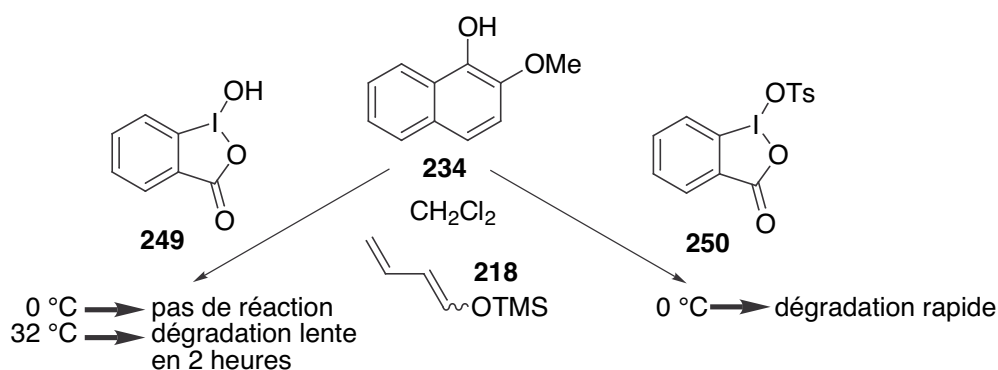


Figure 65

I.2.3.2 – Substitution nucléophile oxydante du 2-méthylnaphtol

L'effet d'un groupe alkyle en position 2 a été étudié à partir du 2-méthylnaphtol (**251**), composé commercial. Comme dans le cas du 2,5-diméthylphénol (**226**, Figure 55, page 69), l'activation oxydante du 2-méthylnaphtol (**251**) suivie d'un traitement basique aqueux à la soude NaOH molaire a conduit à la 2-méthyl-1,4-naphtoquinone (**252**) avec un rendement de 80% (Figure 66). Ce composé commercial, analogue de la vitamine K, est référencé sous le nom de ménadione. Sa fabrication industrielle fait intervenir des sels de chrome toxiques.¹⁸² La réaction que nous avons observée constitue peut-être alors une alternative intéressante pour obtenir la ménadione (**252**) avec un bon rendement tout en diminuant les problèmes d'impact sur l'environnement.

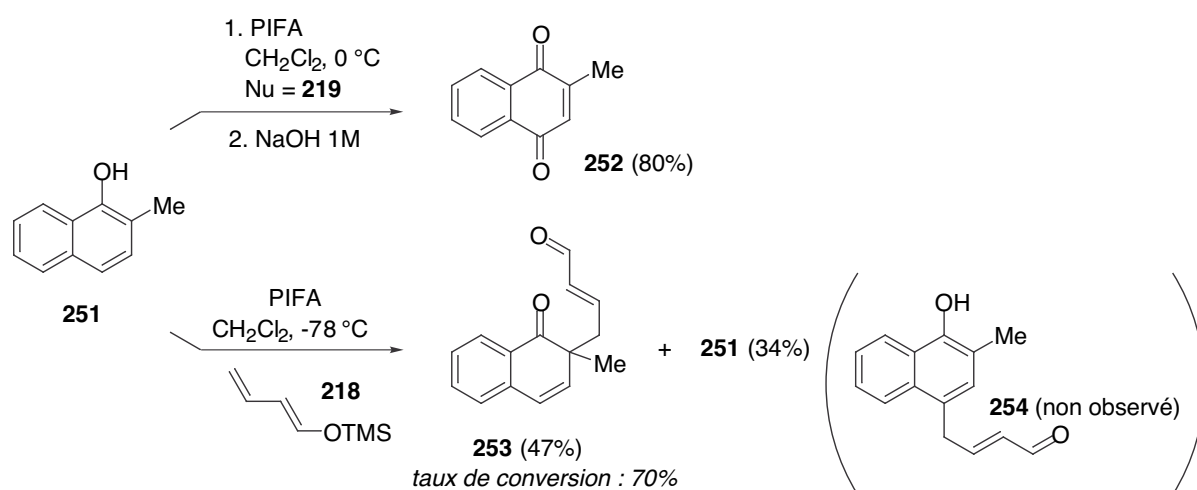


Figure 66

Une substitution nucléophile oxydante a également été accomplie en évitant un traitement aqueux trop basique. Une solution de naphthol **251** oxydé par PIFA (2,8 équiv.) dans le dichlorométhane à -78 °C est transférée sur une autre solution à -78 °C comportant l'éther d'énol silicié **218**. Un produit d'addition C-2 **253** est isolé avec un rendement de 47% et 34% du naphthol de départ **251** est récupéré après purification sur silice. Le groupe méthyle peut donc orienter l'attaque du nucléophile carboné en ortho du phénol.

I.2.3.3 – Substitution nucléophile oxydante du 2-benzyloxynaphtol

Notre intérêt s'est finalement tourné vers la possibilité de désaromatiser le 2-benzyloxynaphtol (**239**, Figure 59) par activation oxydante du PIFA et addition d'un nucléophile carboné. Ces réactions ont été testées avec les deux nucléophiles commerciaux, le

1-(triméthylsilyloxy)-buta-1,3-diène (**218**) et l'allyltriméthylsilane (**219**). Les rendements des produits d'addition C-2 **255** et **257** ne sont pas aussi bons que pour la version méthoxylée (Figures 61 et 62). Pourtant, ni une attaque directe du silane **219** en position 4 de **239** ni un réarrangement de Cope catalysé par des conditions acides (paragraphe I.2.3.1.b, page 81) ne semblent être à l'origine de cette diminution puisque le phénol **258** n'est pas observé. Cependant, dans le cas de la substitution par l'éther d'énol silicié **218**, les deux adduits C-2 **255** et C-4 **256** sont obtenus (Figure 67). Il est probable que le groupe benzyloxy induise une certaine gêne stérique dont l'effet est supérieur à l'effet régiosélecteur que pourrait avoir ce groupe alkoxy.

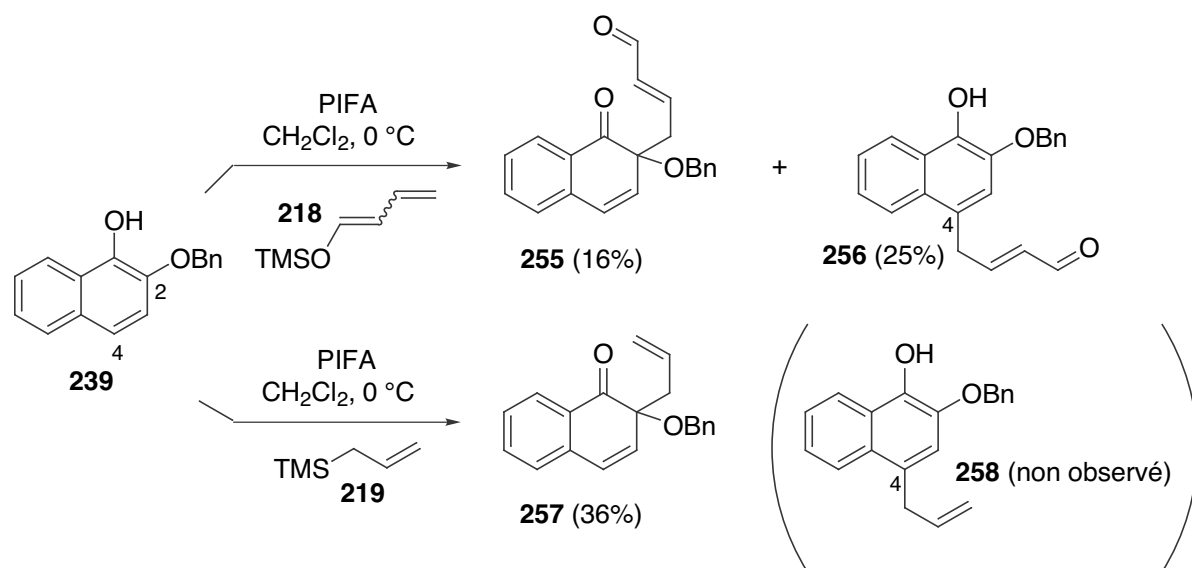


Figure 67

I.2.3.4 – Récapitulatif

La substitution nucléophile oxydante de naphthols substitués par un groupe électro-donneur en position 2 a été réalisée avec succès. Les nombreux essais que nous avons effectués nous ont permis de mieux comprendre les facteurs qui gouvernent le résultat de cette méthodologie de synthèse. Nous pouvons décrire une procédure générale qui s'applique à ces substrats de type naphtol, en particulier aux 2-alkoxynaphthols :

A une solution de naphtol dans le dichlorométhane fraîchement distillé ($\sim 0,08$ M) agitée à 0°C est additionné PIFA (1,5 équiv.) sous forme solide. Le mélange prend une couleur violette assez intense. Une CCM rapide permet de vérifier que tout le substrat de départ a réagi. On additionne alors goutte-à-goutte le nucléophile (2,8 équiv.) dilué dans le

dichlorométhane (~ 0,50 M). On laisse revenir le mélange à température ambiante pendant 1 à 2 heures. Le mélange réactionnel est dilué dans le dichlorométhane, puis lavé avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, une solution d'acide orthophosphorique 1M, et enfin une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée à température ambiante par évaporation sous pression réduite pour donner un résidu brun. L'analyse RMN du proton du produit brut doit comporter un pic correspondant au blindage (environ - 0,7 ppm) des protons portés par le substituant en position 2. Ce pic est caractéristique de la désaromatisation de l'arénol et nous indique l'attaque du nucléophile au pied du groupe régiosélecteur. Une purification rapide sur colonne chromatographique de silice permet d'isoler les produits d'addition.

Nous avons rassemblé les meilleurs résultats obtenus pour chaque naphtol en fonction du nucléophile carboné utilisé dans le tableau suivant (Figure 68). En résumé, c'est le groupe méthoxy qui offre les meilleures perspectives pour le contrôle de la substitution nucléophile oxydante. Le groupe benzyloxy est sans doute trop volumineux pour favoriser l'attaque d'une espèce nucléophile en ortho plutôt qu'en para. Enfin, le groupe méthyle exerce une certaine régiosélectivité mais le rendement en adduit C-2 isolé est inférieur au cas du groupe méthoxy. Lors de l'utilisation de l'allyltriméthylsilane (**219**), l'absence d'addition en position 4 est à noter. L'introduction du 3-méthyl-1-(triméthylsilyloxy)-buta-1,3-diène (**241**) en position 2 du 2-méthoxynaphtol (**234**) nous a permis d'envisager la suite de la construction du cycle A présent chez la plupart des angucyclines de type aquayamycine (**16**, Figure 8). Ces travaux sont en cours de réalisation.

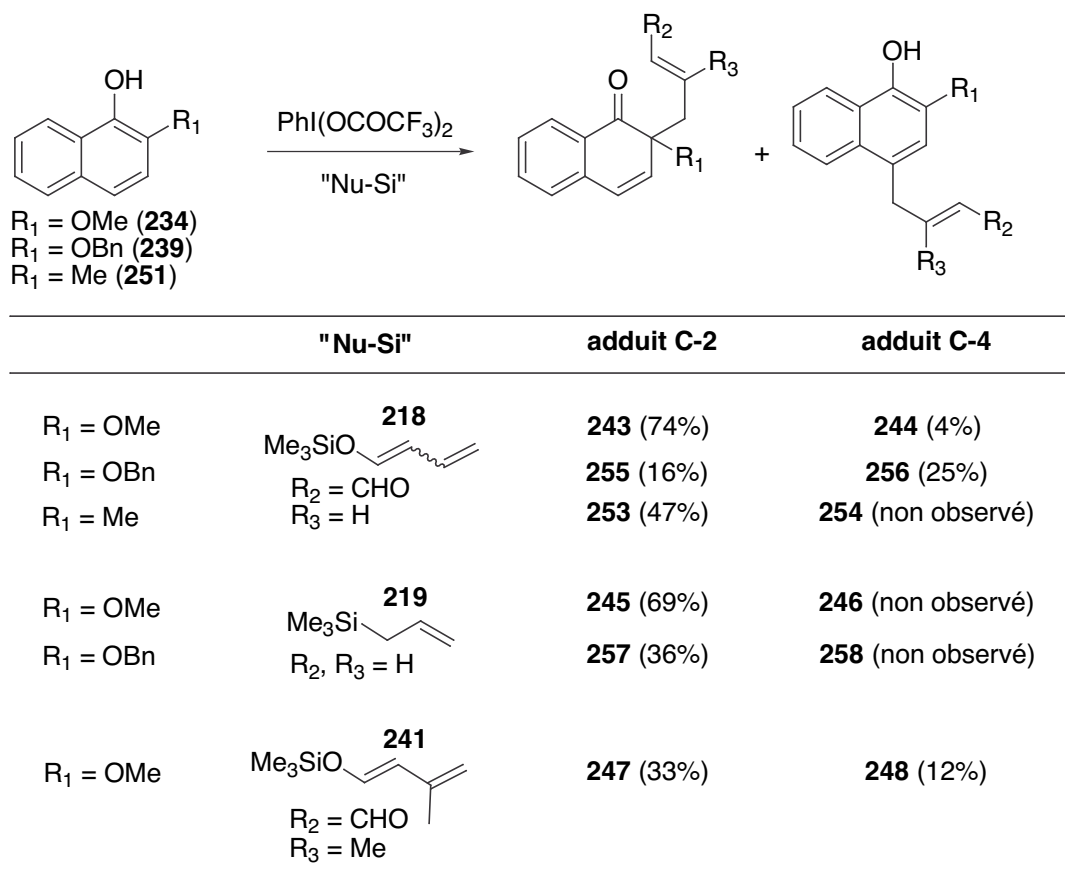


Figure 68

I.3 – VERS LA SYNTHÈSE DE LA SS-228Y : PRECURSEURS TRICYCLIQUES

Nous avons réussi à former des éthers d'orthoquinol sur des modèles de type 2-alcoxy-naphtols *via* l'activation oxydante du système phénolique suivie de l'introduction régiosélective d'une chaîne carbonée sur un centre carboné déjà substitué. Le choix du [bis(trifluoroacétoxy)iodo]benzène en tant qu'oxydant et d'un groupe régiosélecteur approprié, ainsi qu'un séquençage contrôlé de cette réaction en cascade, sont essentiels pour pouvoir isoler ces synthons et les utiliser par la suite dans le cadre d'une synthèse totale. Les angucyclinones de type SS-228Y ou aquayamycine que nous ciblons plus particulièrement pourraient ainsi être obtenues rapidement. Afin d'atteindre ces squelettes benz[*a*]anthracéniques en un minimum d'étapes, nous nous sommes dirigés vers la préparation de précurseurs tricycliques de type 2-alcoxy-1-hydroxyanthracène auxquels nous avons ensuite appliqué notre méthodologie de synthèse.

I.3.1 – Préparation et utilisation de 2-alcoxy-1-hydroxyanthraquinones

Nous avons tout d'abord envisagé la préparation de 2-alcoxy-1-hydroxyanthraquinones oxygénées en position 5 (**173a**, Figure 43, page 51). Ces motifs polyfonctionnalisés représentent non seulement des substrats de départ pour la mise en œuvre de notre méthodologie, mais offrent aussi un accès direct au squelette BCD des angucyclinones de type SS-228Y. Compte tenu de ce double avantage, nous avons concentré nos efforts sur l'obtention de ces systèmes polyoxygénés. Nous avons étudié deux voies de synthèse : la première est basée sur une annélation à partir d'un phtalide (voie a) et la deuxième sur une réaction de Diels-Alder (voie b).

I.3.1.1 – Voie a : annélation à partir d'un phtalide

Cette stratégie s'inspire principalement des travaux de Mitchell et Russell¹³⁴ qui ont proposé un nouvel accès aux dérivés de type anthraquinone *via* une addition de Michael 1,4 entre l'anion du phtalide **261** et une orthoquinone monocétalique (Figure 49, page 58). Pour se rapprocher davantage des molécules qui nous intéressent, il conviendrait d'utiliser la version 4-méthoxy de ce cyanophtalide, soit le composé **265** dont la préparation est décrite dans la littérature (Figure 69).^{183,184} Nous avons préféré conduire nos premiers essais avec le phtalide **261** plus rapidement obtenu¹⁸³ à partir de **259** par l'intermédiaire de la cyanhydrine **260** avec un rendement global de 60% (Figure 69).

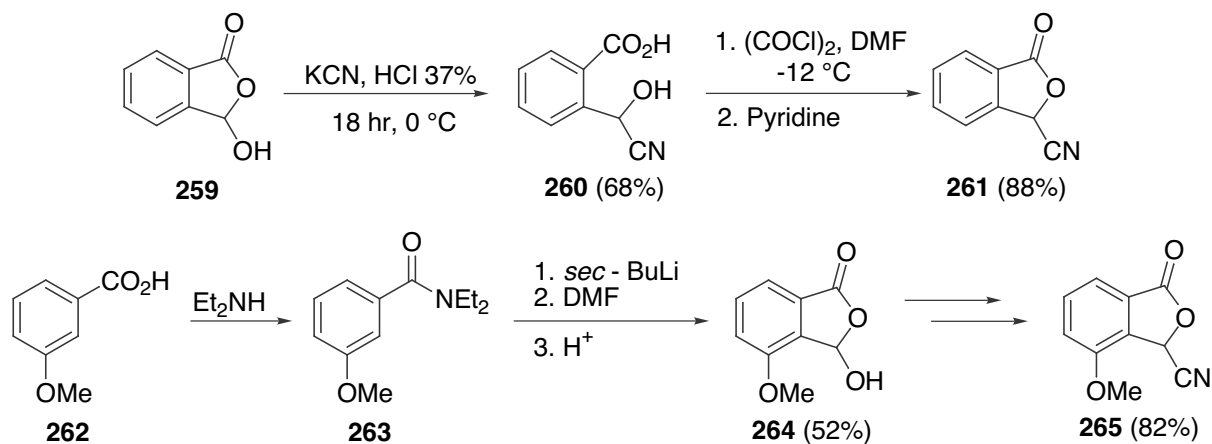


Figure 69

Dans leurs travaux, Mitchell et Russell évitent la dimérisation de leurs 6,6-diméthoxy-cyclohexa-2,4-diénones **267a**, générées par méthylation oxydante à base de PIDA dans MeOH, en travaillant à partir de phénols **266a** stabilisés par un substituant en position 4 (Figure 70). En ce qui nous concerne, nous ne souhaitons pas avoir de substituant dans cette position ; en effet, l'élimination de ce groupe augmenterait le nombre d'étapes vers la synthèse des angucyclinones de type SS-228Y. Nous avons tout de même tenté d'appliquer leur procédure au gaïacol (**220**, Figure 54) mais, sans surprise, le dérivé 6,6-diméthoxy **267b** dimérise *in situ*¹⁸⁵ sans pouvoir être intercepté par l'anion du phtalide **261**. Par contre, l'acétate d'orthoquinol **270** obtenu par acétoxylation oxydante à base de PIDA dans CH₂Cl₂ ne dimérise pas spontanément ! Nous avons vérifié sa formation par analyse RMN ¹H du mélange réactionnel avant addition sur l'anion du phtalide **261** en solution dans le THF. Cette expérience prouve une nouvelle fois que les acétates d'orthoquinol sont beaucoup plus stables que les dérivés 6,6-diméthoxy. Malheureusement, nous ne sommes pas parvenus à construire l'anthraquinone **268b** désirée par cette méthode. Une première liaison carbone-carbone est bien créée mais le départ du groupe acétate induit la réaromatisation du gaïacol avant que la deuxième liaison carbone-carbone ne se forme, conduisant au nitrile **271a**. Nous observons la formation du même type de nitrile **274** en travaillant à partir du 2-benzyloxyphénol (**272**) (Figure 70).

Nous nous sommes interrogés sur la régiochimie de la liaison C-C formée puisqu'une réaction de type *SN*₂' en position 4 est envisageable à partir de l'orthoquinone monocétalique **270** et que le régioisomère **271b** alors formé ne permettrait pas la cyclisation (Figure 70). La régiochimie du composé **271** a été déterminée par une expérience COSY ¹H-¹H retardée¹⁸⁶ qui permet d'observer un couplage longue distance (⁵J) entre les protons du groupe méthoxy, dont

le signal est un singulet à 3,92 ppm, et le doublet aromatique 3J à 6,88 ppm de **271a** (pages 207-209) ; le nitrile **271b** aurait montré une corrélation analogue avec un doublet aromatique ayant une constante de couplage 4J .

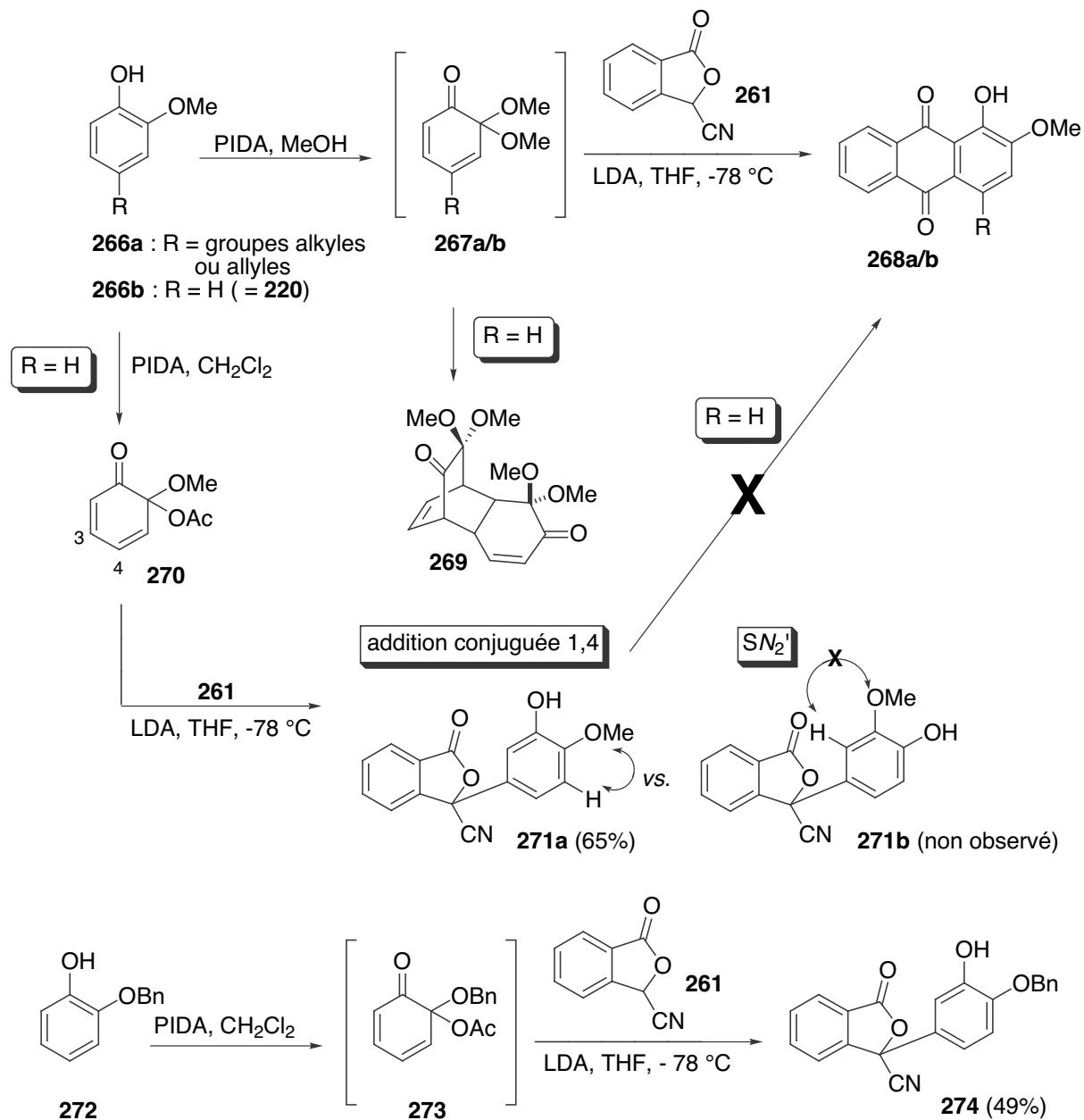


Figure 70

Après avoir confirmé la structure **271a** du nitrile formé, nous avons essayé de terminer la construction du système tricycle. Malheureusement, les essais réalisés *via* un traitement basique au LDA ou au LHMDS n'ont pas abouti. Comme l'espèce cationique peut induire des coordinations internes, un réactif qui comporte K^+ (e.g., KHMDS,¹⁸⁷ *t*-BuOK¹⁸⁸) ou Ca^{2+}

(e.g., $\text{Ca}(\text{OH})_2$)¹⁸⁹ comme contre-ion au lieu de Li^+ pourrait peut-être contribuer à la formation de la deuxième liaison carbone-carbone. Toutefois, les résultats obtenus par les groupes de Deshpande¹⁸⁸ et de Biehl¹⁹⁰ nous laissent désormais penser que la solution à notre problème pourrait venir de l'utilisation combinée de la 3-cyano-4-méthoxy-1(3*H*)-isobenzofuranone lithiée (**275**) avec une cyclohexa-2,4-diénone **276a/b** (Figure 71).

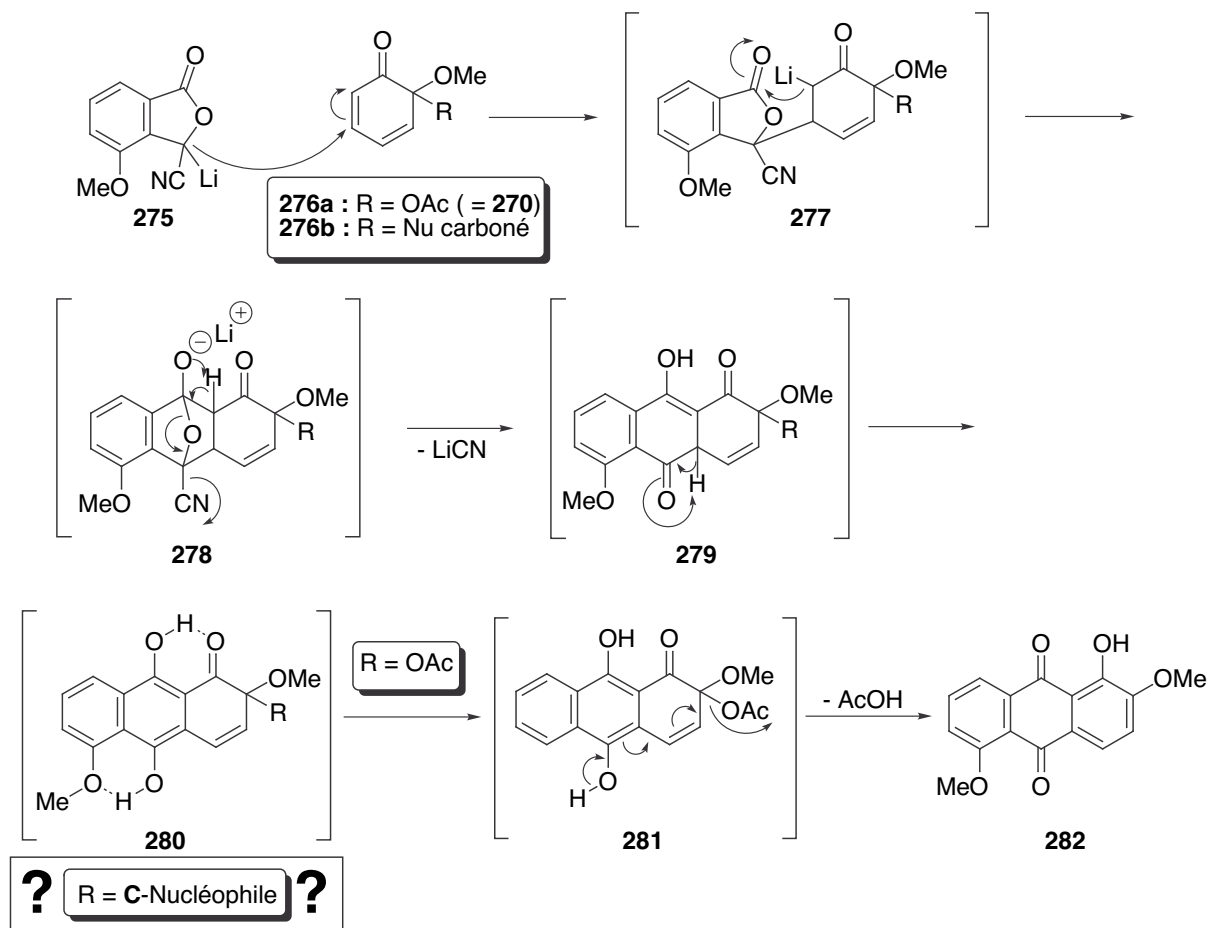


Figure 71

L'acétate d'orthoquinol **276a** conduirait certainement à l'antraquinone **282** après élimination d'acide acétique. Cette stratégie devient encore plus attrayante si l'on remplace l'orthoquinone monocétalique par un éther d'orthoquinol ($\text{R} = \text{nucléophile carboné}$). En effet, on obtiendrait ainsi un synthon de type antraquinone comportant en outre le motif éther d'orthoquinol ! Ceci constituerait une méthode extrêmement convergente vers la synthèse des angucyclines de type SS-228Y. Bien évidemment, comme le montre notre étude préliminaire sur les phénols (paragraphe I.1), toute la difficulté réside dans la formation d'un éther d'orthoquinol approprié à partir du gaïacol (**220**). Les travaux de Taylor *et al.*¹⁹¹ ont montré qu'il est possible d'isoler une orthoquinone monocétalique obtenue par méthylation oxydante du 4-bromo-gaïacol. Encouragés par ce résultat, nous avons tenté d'obtenir le dérivé

éther d'orthoquinol analogue, mais il semblerait que la stabilité apportée par l'atome de brome en position 4 ne soit pas suffisante dans notre cas.

En conclusion, nous n'avons pas pour l'instant mis au point des conditions de réaction permettant de former la deuxième liaison carbone-carbone en vue d'obtenir les anthraquinones désirées. Bien que les efforts de recherche dans cette voie de synthèse méritent d'être poursuivis, nous avons privilégié dans la suite de notre travail une stratégie de synthèse basée sur une réaction de Diels-Alder.

I.3.1.2 – Voie b : réaction de Diels-Alder

a- Préparation du diénophile

Cette voie de synthèse du tricycle BCD *via* la construction du cycle B par une réaction de Diels-Alder s'apparente à des travaux antérieurs que nous avons cités dans la partie bibliographique (paragraphe I.3.1.1, page 28). Le diénophile **122** (Figure 34, page 41) a ainsi déjà été utilisé dans le cadre de la synthèse d'angucyclines, notamment par Sulikowski *et al.* De plus, ce même groupe a préparé la version C-glycosylée (D-olivose) de ce diénophile.⁴⁰ Ce point n'est pas négligeable puisqu'une modification mineure de la stratégie que nous allons décrire devrait ensuite permettre d'atteindre les angucyclines de type aquayamycine qui possèdent un C-glycoside en position 9 (page 22).

Nous avons reproduit les conditions décrites dans la littérature^{192,193} pour préparer la 5-acétoxy-2-bromo-1,4-naphtoquinone (**122**) à partir du 1,5-diacétoxy-naphtalène (**284**) (Figure 72). La régulation de la température est un élément clé pour que l'étape de bromation conduise à un produit brut propre. Des étapes de purification sont alors évitées et le diénophile **122** est obtenu avec un rendement global de 93%.

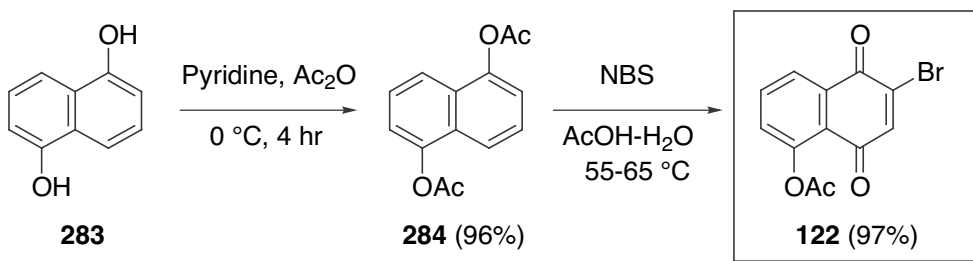


Figure 72

b- Préparation du diène

Un important travail de mise au point a été nécessaire afin d'obtenir le diène **288** avec un bon rendement (74% en 3 étapes, Figure 73). La façon d'opérer est légèrement différente des modes opératoires que nous avons l'habitude de mettre en œuvre en travaillant avec des composés phénoliques. Ainsi, les CCM qui nous servent au suivi des réactions sont révélées à l'aide d'une solution de permanganate de potassium (100 mg) dans NaOH 1M (200 mL) au lieu d'une solution alcoolique d'acide phosphomolybdique. De plus, le point d'ébullition des produits **286** (lit.¹⁹⁴ 63-64 °C/24 mm Hg) et **287** (lit.¹⁹⁵ 60 °C/13 mm Hg) est relativement bas ; il faut donc faire attention lors de l'évaporation du solvant de réaction. Bien que le composé **286** soit vendu par Fluorochem Ltd., nous avons préféré le synthétiser au laboratoire car son prix est assez élevé (5 g ; 195 \$) pour un produit de départ dont nous avons besoin en grande quantité. Une hydrolyse acide de l'acétoxynitrile **285** fournit l' α -hydroxyester **286** avec un rendement de 84%.¹⁹⁴

Les essais de méthylation réalisés en présence de bases telles que NaH¹⁹⁶ ou K₂CO₃ ont échoué. Par contre, le traitement par l'oxyde d'argent(I) Ag₂O et l'iodure de méthyle a conduit au produit pur **287** avec un rendement quantitatif.¹⁹⁷ Nous avons eu l'occasion de vérifier par la suite (paragraphe I.3.2.1, page 102) que cet oxydant doux est idéal (et est souvent la seule solution) pour initier la protection d'un groupe hydroxyle impliqué dans des liaisons hydrogène intramoléculaires.

Enfin, nous avons éprouvé quelques difficultés pour reproduire la dernière étape selon la procédure décrite par Brassard *et al.*¹⁹⁵ La formation de l'acétal de cétène silicié **288** demande un contrôle très précis de la température. Il est très important de rester à -78 °C dès que l'anion issu de la déprotonation de **287** est présent dans le milieu. En effet, une élévation de température favorise la formation du produit de réarrangement **290** *via* l'espèce **289a**. La conversion n'étant pas totale, environ 20% de produit de départ récupéré (estimé par RMN du proton), nous avons voulu distiller le produit brut lors de nos premiers essais (lit.¹⁹⁵ 36 °C/0,3 mm Hg). Malheureusement, ceci a conduit à la dégradation du composé et l'on récupère le produit de départ ainsi que le produit réarrangé **290**. Nous avons donc envisagé d'utiliser directement le mélange non purifié dans l'étape suivante et, à notre grande satisfaction, la réaction de Diels-Alder avec le diénophile **122** a conduit à un cycloadduit (Figure 74). Nous utilisons donc immédiatement l'huile comportant majoritairement un mélange d'isomères (*Z/E*) du diène **288** ainsi que du produit **287**. Le fait de travailler sur plusieurs grammes facilite la synthèse du diène **288** ; les conditions de réaction étant maintenant bien maîtrisées, le pourcentage de produit de départ récupéré est de l'ordre de 7%.

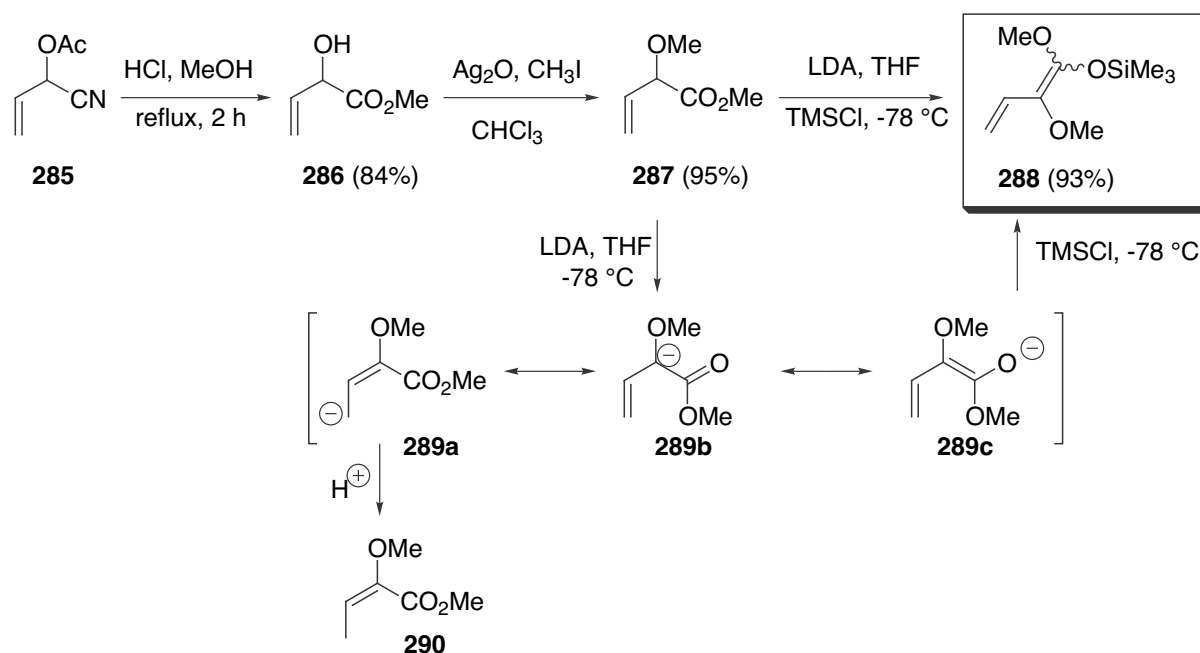


Figure 73

c- Cycloaddition

Le premier essai de cycloaddition entre le diénophile **122** et un excès (2 équiv.) du diène **288** dans le toluène a été réalisé à température ambiante. Une nouvelle tache est apparue en CCM, en plus des produits de départ. Les réactions de Diels-Alder pouvant parfois être longues, nous avons maintenu sous agitation pendant 4 jours ; nous n'avons pas constaté d'évolution (Figure 74). En effet, dans notre cas, la réaction de Diels-Alder est très certainement favorisée par la présence de groupements électro-attracteurs sur le diénophile (Br et C=O) et de groupements électro-donneurs sur le diène (OR). Ainsi l'énergie de la LUMO du diénophile est abaissée alors que l'énergie de la HOMO du diène est augmentée. L'écart d'énergie entre la LUMO et la HOMO diminue : une réaction de Diels-Alder à demande électronique dite normale est facilitée.

Après purification du produit brut sur colonne chromatographique de silice, avec un éluant hexane-AcOEt (9:1), nous avons séparé des produits dérivés du diène **288** introduit en excès, puis un nouveau composé qui élue sur CCM avec un R_f de 0,35 [éluant hexane-AcOEt (4:1)]. L'analyse RMN proton ne permettait pas d'identifier correctement la structure de ce composé isolé mais indique toutefois la présence d'un groupe acétoxy à 2,5 ppm. Au bout d'une semaine, une odeur d'acide acétique se dégage en ouvrant le flacon dans lequel était stocké le solide. Une nouvelle analyse RMN donne, de façon surprenante, un spectre beaucoup plus propre mais où le singulet à 2,5 ppm n'est plus présent alors qu'un nouveau pic

est apparu vers 2 ppm. Il semblerait que le produit initial ait perdu le groupement acétyle et qu'il ait libéré de l'acide acétique qui, effectivement, résonne vers 2 ppm. Après avoir repris le solide en question dans l'acétone, le spectre RMN indique maintenant très clairement qu'il n'y a plus de groupe acétoxy. De plus, on observe la présence de deux singulets à 12,84 et 13,07 ppm : ce déblindage est caractéristique des protons phénoliques chélatés par une quinone. En spectrométrie infrarouge, le fait qu'une seule raie d'absorption ne soit visible à 1624 cm^{-1} pour les deux fonctions carbonyle de la quinone confirme également que les deux fonctions carbonyle sont chélatées. Nous avons ainsi identifié cette structure comme étant la 1,5-dihydroxy-2-méthoxyanthraquinone (**292**).

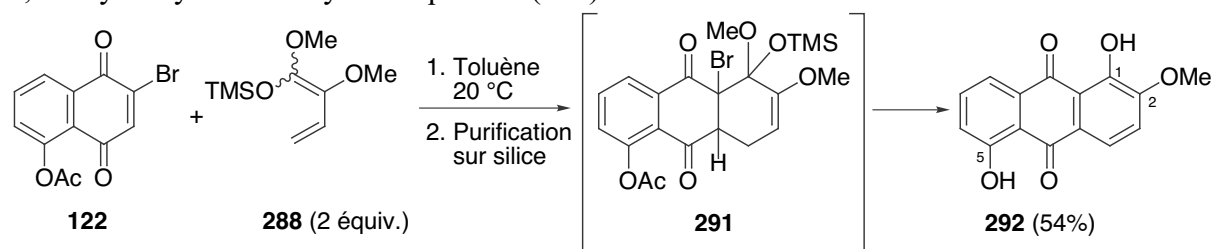


Figure 74

Pour la suite de notre étude, c'est-à-dire l'activation oxydante d'un 2-alcoxyarénol, il est indispensable de conserver une protection sur le groupe hydroxyle en position 5 de façon à n'oxyder que l'hydroxyle en position 1 qui lui doit rester non protégé. Nous avons donc cherché des conditions de réactions permettant d'éviter le clivage du groupe protecteur acétoxy en position 5. Pour cela, nous nous sommes intéressés aux différents intermédiaires mis en jeu avant d'atteindre l'anthraquinone désirée **294** (Figure 75). Le premier cycloadduit formé est le bromoacétal instable **291**. Une hydrolyse sur la silice conduit ensuite, après réaromatisation, à une anthraquinone. Il semblerait que le clivage de la fonction acétal soit initié par contact avec la silice et que la réaromatisation soit effective par départ de HBr. Enfin, HBr peut jouer le rôle de catalyseur dans le clivage de l'acétal.¹⁹⁸

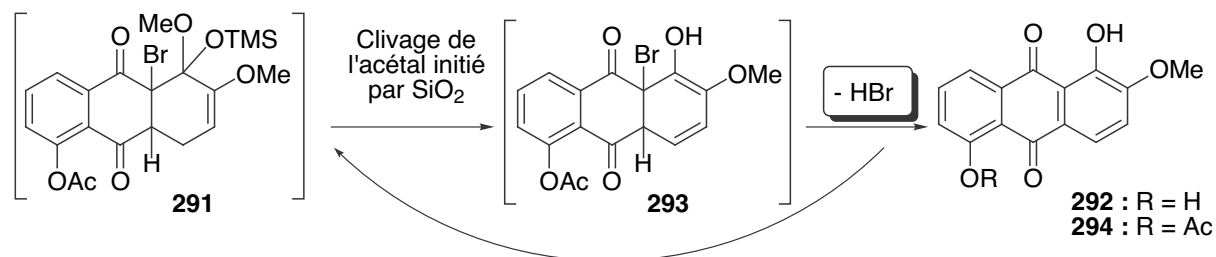


Figure 75

La génération d'HBr *in situ* n'est pas compatible avec des fonctions sensibles à un milieu acide. C'est d'ailleurs pour cela qu'il faut travailler avec un excès de diène car il risque d'être détruit par du HBr libéré avant la fin de la cycloaddition. Ces différentes observations nous ont amené à penser que le premier produit isolé après chromatographie sur silice comportait encore HBr à la fusion des cycles B et C (structures **291** ou **293**, Figure 75) et que le groupe acétoxy n'a ensuite pas supporté l'acidité engendrée par la libération d'HBr. Nous avons tenté d'ajouter une base peu nucléophile (triéthylamine ou DBU) dans le milieu réactionnel en espérant neutraliser HBr *in situ*. Cependant, le fait que le produit évolue sur la silice a compliqué le suivi de la réaction et nous n'avons pas réussi à isoler un produit analysable. Il est donc risqué de tirer des conclusions sur l'effet d'une base sur le déroulement de cette réaction. Par contre, l'addition de tamis moléculaire de 4Å dans le milieu réactionnel a permis d'obtenir au bout de 20 minutes une CCM très propre qui, révélée à l'aide d'une solution basique de permanganate de potassium, indique une seule tache rouge identique à la première que nous avons observée [$R_f = 0,35$; éluant hexane-AcOEt (4:1)]. Nous avons ensuite concentré le milieu réactionnel à l'évaporateur rotatif, tout en chauffant légèrement pour éliminer le toluène. Une nouvelle CCM nous indique alors que le produit brut a commencé à évoluer vers un nouveau produit [$R_f = 0,12$; éluant hexane-AcOEt (4:1)]. La RMN proton du produit brut de ces réactions ne nous est d'aucune aide dans l'identification des structures formées car les signaux du toluène et des groupes méthoxy des dérivés du diène **288** sont trop intenses et masquent les autres signaux. Après purification sur silice, nous avons réussi à isoler la 5-acétoxy-1-hydroxy-2-méthoxyanthraquinone (**294**) (Figure 75) avec un rendement de 36% ainsi que 32% de diénophile de départ **122**, soit un rendement de conversion de 53%.

Pour les essais suivants, nous avons systématiquement ajouté du tamis moléculaire au milieu réactionnel. Comme l'acétal de cétène silicié **288** se décompose facilement, la solution est d'abord agitée à température ambiante pendant environ 2 heures pour laisser aux réactifs le temps d'initier la cycloaddition. On vérifie par CCM que le diénophile de départ **122** a réagi, on porte ensuite le mélange au reflux du toluène pendant la nuit. L'anthraquinone désirée **294** est ainsi déjà formée dans le milieu réactionnel. Le choix d'un éluant adapté [hexane-AcOEt (2:1)] nous permet désormais de l'identifier plus facilement avec un R_f de 0,48. Quant aux autres produits observés, le premier cycloadduit formé élue avec un R_f de 0,73 tandis que l'anthraquinone **292** élue avec un R_f de 0,68. Il est probable que le tamis moléculaire favorise l'élimination d'HBr avant le clivage de l'acétal et piège *in situ* les protons libérés lors de la transformation du bromoacétal **291**. Le départ de l'acétate serait donc évité de cette manière (Figure 76). En outre, le nombre optimal d'équivalents du diène **288** pour atteindre un taux de conversion du diénophile **122** satisfaisant semble être 2,5. Le meilleur rendement chimique obtenu pour la synthèse de l'anthraquinone est de 50%.

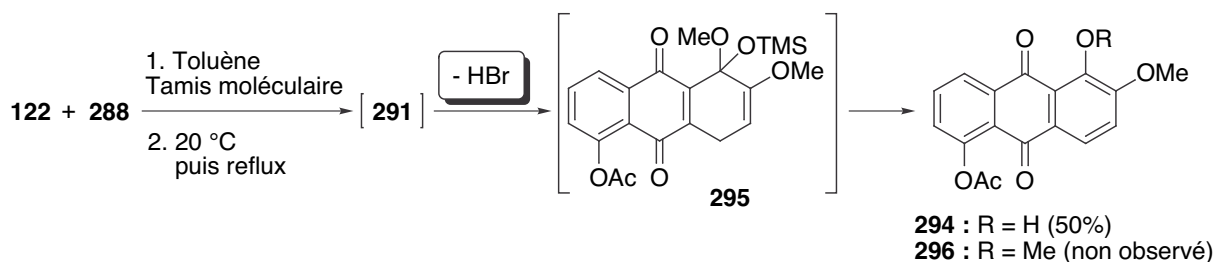


Figure 76

En théorie, nous pouvons obtenir deux composés différents lors du clivage de l'acétal, soit le phénol **294**, soit la 5-acétoxy-1,2-diméthoxyanthraquinone (**296**).¹⁹⁵ Cependant, les conditions utilisées favorisent la formation du phénol **294** et nous n'avons pas observé la formation du composé **296** lors de la réaction de Diels-Alder.

En ce qui concerne la cycloaddition proprement dite, il est difficile de dire s'il s'agit d'un mécanisme concerté ou séquentiel. Par contre, la régiochimie des réactions impliquant la 5-acétoxy-2-bromo-1,4-naphtoquinone (**122**) a été établie, et l'addition d'un acétal de cétène silicié est régiosélective. Cependant, les analyses classiques ne permettent pas de conclure rigoureusement en faveur de l'une ou l'autre des deux structures possibles **294** et **297**.

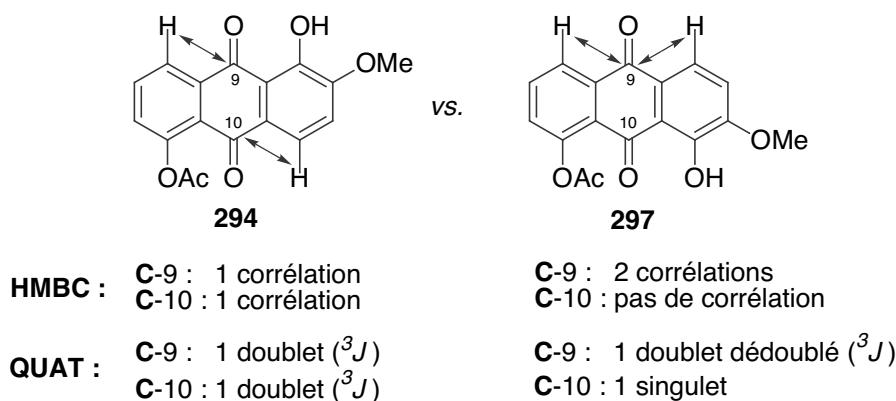


Figure 77

Nous avons réalisé une expérience HMBC qui montre que chacun des deux carbones quaternaires des fonctions carbonyle de la quinone (résonnant à 180,2 et 188,2 ppm) couple avec deux protons aromatiques différents. Ceci est en accord avec la structure **294** (page 210). Inversement, pour la structure **297**, nous devrions observer deux corrélations en ³J pour un seul carbonyle et aucune corrélation pour l'autre (Figure 77). Cette analyse a été confirmée par une autre expérience qui permet d'étudier spécifiquement les couplages en ³J entre les carbones quaternaires et les protons (Quat, page 211). Les carbonyles de la structure étudiée

conduisent chacun à un doublet ($^3J = 4$ Hz). Ceci est toujours en accord avec la structure **294**. Par contre, les carbonyles de la structure **297** devraient, eux, donner des signaux distincts, c'est-à-dire un singulet et un doublet.

En conclusion, cette stratégie a permis de préparer des tricycles polyoxygénés. En particulier, la 5-acétoxy-1-hydroxy-2-méthoxyanthraquinone (**294**, Figure 75) a été synthétisée, pour la première fois, en 6 étapes avec un rendement global de 35%. Ce type de composé est souvent utilisé comme colorant. Après recristallisation dans l'acétate d'éthyle et l'hexane, l'anthraquinone **294** se présente sous la forme d'une poudre de couleur orange. Nous avons ensuite utilisé cette anthraquinone comme précurseur pour notre méthodologie.

I.3.1.3 – Essais d'activation oxydante de l'anthraquinone **294**

Nous avons appliqué les conditions mises au point sur les modèles de type naphтол (page 86) à la 5-acétoxy-1-hydroxy-2-méthoxyanthraquinone (**294**). L'oxydation au PIFA fait apparaître une tache rouge en CCM. Cependant, nous observons toujours la présence du produit de départ. Deux équivalents de PIFA sont rajoutés dans le milieu et la conversion devient totale au bout de quelques heures. Malheureusement, l'addition d'un nucléophile carboné dans le milieu, le 1-(triméthylsilyloxy)-buta-1,3-diène (**218**) ou l'allyltriméthylsilane (**219**), n'a pas donné lieu à l'apparition d'un nouveau produit en CCM. Le résultat est identique même lorsqu'on joue sur la température ou sur l'ordre d'addition des réactifs. Après un traitement classique et une purification sur silice, nous isolons un produit rouge vif. Les analyses par RMN et par spectrométrie de masse ont permis d'identifier la structure de ce nouveau composé **298** (Figure 78). Il correspond à l'addition d'un groupe OH en position 4 de l'anthraquinone **294**. Il est connu que l'oxydation de phénols par des réactifs à base d'iode hypervalent tels que PIDA ou PIFA, dans un mélange acétonitrile-eau, conduit à l'introduction d'une fonction hydroxyle en para du phénol.¹⁹⁹ Mais dans notre cas, ce résultat est assez surprenant puisque nous nous efforçons toujours d'éliminer les traces d'humidité éventuelles en séchant tous les réactifs solides à la pompe à palette, en passant le ballon de réaction à la flamme et en distillant les solvants juste avant de lancer la réaction. Pourtant, nous avons isolé ce composé avec un rendement de 76%. Un autre facteur doit pouvoir expliquer ce résultat, d'autant plus que nous avons déjà observé ce type d'hydroxylation à partir du 2,5-diméthylphénol (**226**, Figure 55, page 69) et du 2-méthylnaphтол (**251**, Figure 66, page 85).

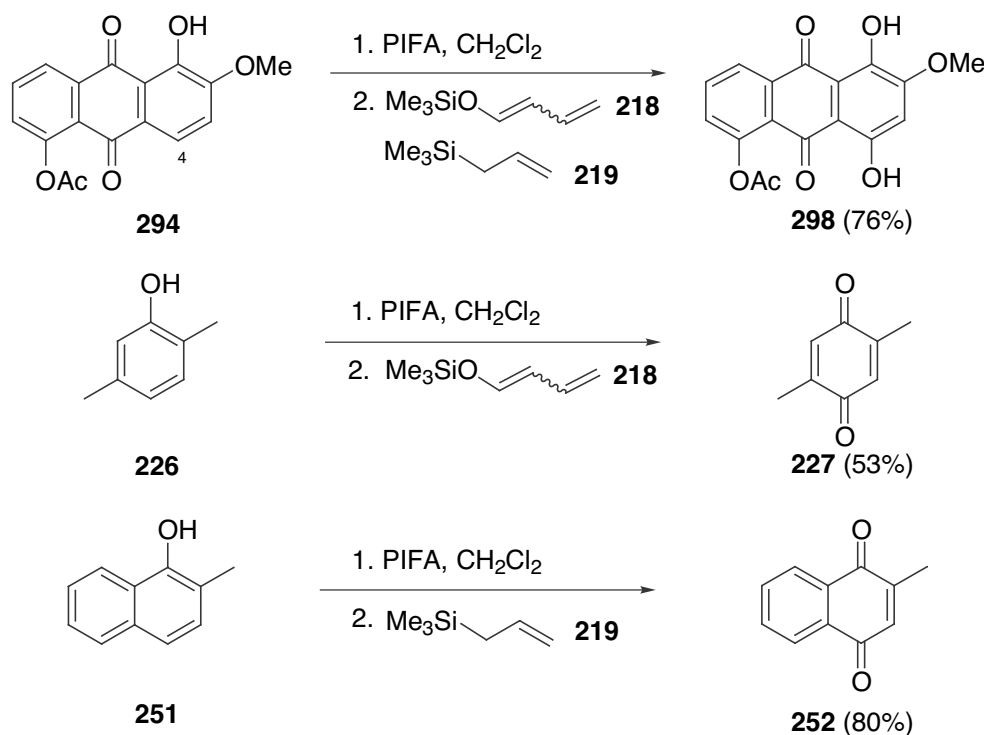


Figure 78

Au cours de l'oxydation des substrats de départ avec PIFA, un anion trifluoroacétate est libéré dans le milieu réactionnel. Son faible caractère nucléophile ne semble pas favoriser un processus d'addition sur un intermédiaire d'oxydation dérivé des composés **294**, **226** ou **251**. Pourtant, l'attaque de cet ion trifluoroacétate a été reportée dans certains cas, sur des 2-naphtols.¹⁶⁴ La formation initiale d'un intermédiaire **299**, rapidement hydrolysé lors du traitement aqueux, pourrait expliquer l'introduction du groupe hydroxyle. La structure isolée est ensuite sous forme quinone ou hydroquinone selon le squelette de départ (Figure 79). Les raisons pour lesquelles nous n'observons ce genre d'addition qu'avec ces substrats ne sont pas claires. Peut-être que le groupe méthyle n'est pas assez électro-donneur pour favoriser l'addition d'un nucléophile carboné et que, lors du traitement aqueux, l'intermédiaire d'oxydation est intercepté par un groupe hydroxyle. En ce qui concerne l'antraquinone **294**, la forte liaison hydrogène intramoléculaire entre le proton phénolique et le carbonyle adjacent peut contribuer à diminuer la réactivité de l'atome d'oxygène phénolique. Nous avons remplacé PIFA par PhIO, mais l'antraquinone **294** est totalement récupérée en fin de réaction. Nous avons alors tenté d'ajouter un acide de Lewis dans le milieu. En effet, les réactifs PIFA/ $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, PhIO/ $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ et PhIO. HBF_4 sont parfois utilisés pour augmenter le caractère électrophile de l'iode I(III).²⁰⁰ Cependant, ceci ne nous a pas permis de créer une liaison carbone-carbone.

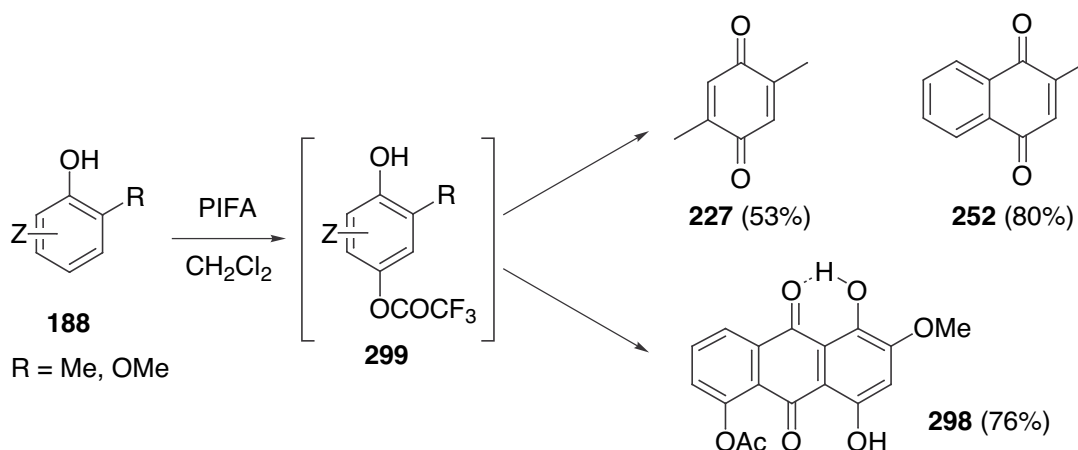


Figure 79

Ne parvenant pas à former de liaison carbone-carbone à partir de ces précurseurs de type anthraquinone, nous avons légèrement modifié le protocole d'oxydation dans le but d'éviter la formation d'un composé tel que **298**. Les travaux publiés par Kita *et al.* mettent en valeur l'utilisation d'un solvant fluoré pour effectuer l'activation oxydante d'éthers de phénol.^{201,202} Ils ont constaté que le 2,2,2-trifluoroéthanol (TFE) ou l'hexafluoroisopropanol (HFIP) permettent d'augmenter les rendements par rapport aux essais effectués dans le dichlorométhane. Les réactions à partir d'éthers de phénol mettent en jeu des transferts d'électrons célibataires et conduisent à des espèces cationiques radicalaires. Mais ces deux solvants ont également été utilisés pour activer des phénols libres.²⁰³ Les réactions que nous avons réalisées à partir de phénols libres n'ont pas été améliorées en utilisant ces solvants fluorés. L'oxydation de l'antraquinone **294** dans le TFE a conduit à la formation d'un produit d'addition C-2 **300** résultant de l'addition d'un ion trifluoroéthoxylate (Figure 80). Des solvolyses similaires ont été signalées alors que ce solvant est dit très peu nucléophile!^{164,203} Ceci montre tout de même que, grâce à notre méthodologie, nous pouvons former une cyclohexa-2,4-diénone à partir d'un précurseur tricyclique.

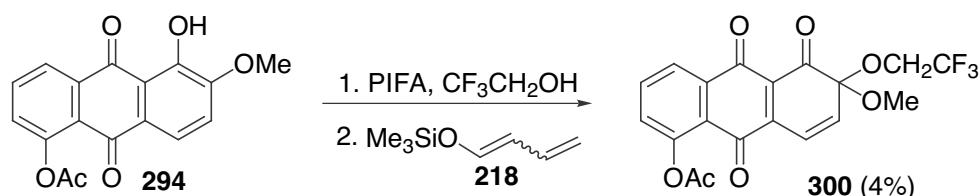


Figure 80

L'utilisation d'HFIP, solvant encore moins nucléophile que le TFE, n'a pas résolu notre problème concernant la formation d'une liaison carbone-carbone. Le fait d'ajouter

un excès important d'éther d'énol silicié **218** a mené à l'apparition de nouvelles taches noires en CCM. Malheureusement, la purification n'a pas permis d'isoler un composé intéressant et nous nous sommes ensuite rendus compte que ces taches correspondaient en fait à la dégradation de l'espèce nucléophile par PIFA. Face à ces problèmes persistants d'activation du phénol de l'antraquinone **294**, nous avons cherché à éliminer la liaison intramoléculaire entre le proton phénolique et le carbonyle de la quinone.

I.3.2 – Passage par la méthylation réductrice

I.3.2.1 – Méthylation réductrice de l'antraquinone **294**

La méthylation réductrice est une méthode classique de protection des quinones²⁰⁴ qui, dans notre cas, servirait à diminuer considérablement la liaison hydrogène entre le proton du phénol et l'atome d'oxygène du carbonyle adjacent en position 9 dans l'antraquinone **294** (Figure 76). En outre, nous avons montré expérimentalement que les éthers d'orthoquinol dérivés de simples phénols ne sont pas isolables alors que leurs analogues issus de composés de type naphтол sont plus stables. Une anthraquinone peut être considérée comme équivalente à une structure monocyclique de type phénol puisque, du point de vue électronique, la quinone en position 9 et 10 isole le noyau phénolique du reste de la molécule ; la version réduite de l'antraquinone, figurant alors un squelette tricyclique entièrement conjugué, *i.e.*, anthracénique, s'apparente davantage aux modèles de type naphтол (page 115). Nous espérons donc plus facilement obtenir des éthers d'orthoquinol à partir de la version réduite de l'antraquinone.

Avant de procéder à la réaction de méthylation réductrice proprement dite, il faut d'abord protéger de façon orthogonale le groupe hydroxyle en position 1. En effet, pour pouvoir appliquer notre méthodologie, il est indispensable que cette position oxygénée ait une réactivité chimique différente des autres fonctions oxygénées en positions 2, 5, 9 et 10. Les essais de protection réalisés avec des bases telles que la 4-DMAP, le DBU, l'imidazole ou la triéthylamine n'ont pas permis d'effectuer la déprotonation nécessaire et, suivant les conditions, nous récupérons l'antraquinone de départ **294** ou sa version 1,5-dihydroxy- **292** (Figure 74). Comme dans le cas de l' α -hydroxyester **286** (Figure 73), l'utilisation de l'oxyde d'argent(I) Ag₂O a permis de lever ces difficultés. La réaction de benzylation au reflux du chloroforme est terminée en 4 heures (Figure 81). Nous avons choisi d'introduire un groupe benzyloxy²⁰⁵ car le groupe protecteur installé doit être capable de supporter un traitement basique relativement fort (K₂CO₃ ou KOH) dans l'étape suivante, la méthylation réductrice. Nous obtenons ainsi un produit brut dont la RMN du proton indique que la benzylation est

totale. Une purification sur colonne de silice donne un solide jaune pâle que nous avons entièrement caractérisé. Le résidu brut a toutefois été directement utilisé dans les manipulations suivantes.

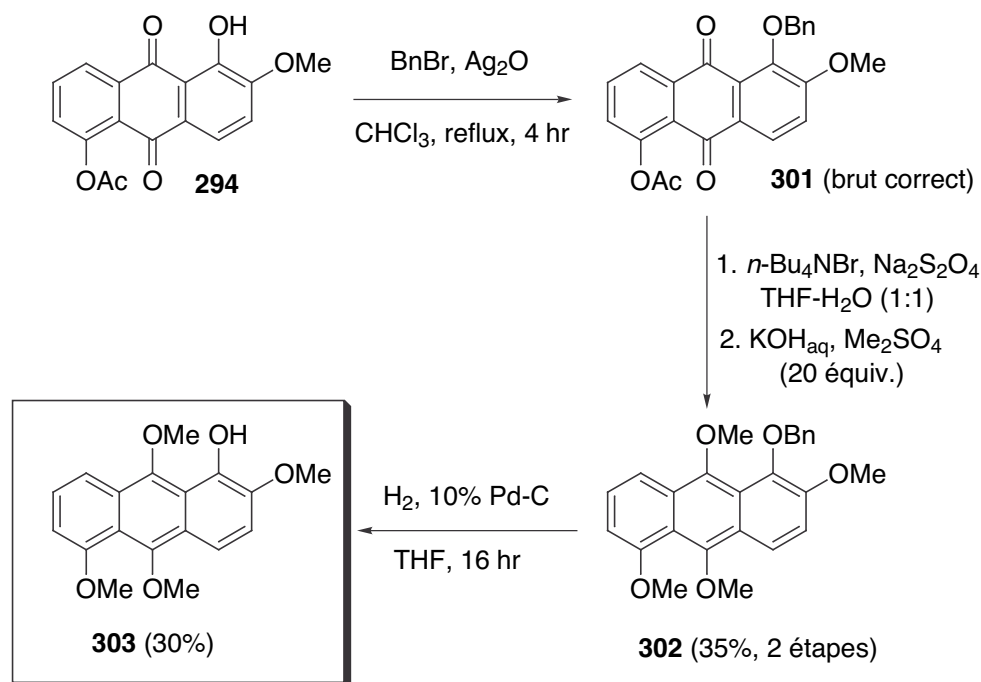


Figure 81

La méthylation réductrice s'effectue en deux temps : réduction de l'antraquinone en hydroquinone puis méthylation par traitement basique. Une réduction à l'hydrogène en présence de palladium sur charbon est parfois référencée dans la littérature⁷³ mais cette méthode risque aussi de débenzyler le phénol. Nous nous sommes donc orientés vers une réduction au dithionite de sodium $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, conduite en présence de $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ dans un milieu biphasique eau-THF afin d'améliorer la solubilité de l'anion de l'hydroquinone formée.²⁰⁴ Il est préférable de travailler sous atmosphère inerte pour empêcher l'oxydation à l'air de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ et d'ajouter $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ en plusieurs portions de façon à minimiser sa décomposition spontanée en milieu aqueux, principalement en thiosulfate et sulfite.²⁰⁶ On observe une décoloration du mélange réactionnel caractéristique de la formation de l'hydroquinone. Celle-ci n'est pas isolée car ce type de composé est fortement sensible à l'air et à la lumière. On additionne goutte-à-goutte une solution aqueuse de KOH. La réaction est exothermique et s'accompagne d'une coloration violette qui indique la formation d'ions phénolates. Cet intermédiaire est ensuite piégé par le sulfate de diméthyle. Après traitement et purification sur silice, nous isolons le produit **302** avec un rendement de 35% à partir de l'antraquinone **294**

(Figure 81). Le groupe acétate n'a évidemment pas supporté les conditions basiques de cette réaction et la fonction oxygénée en position 5 subit elle aussi la méthylation.

Enfin, une étape de débenzylation classique permet d'obtenir l'hydroquinone diméthylée **303** mais avec un rendement relativement faible de 30%. En effet, ce composé est extrêmement fragile et sa ré-oxydation spontanée à l'air ou à la lumière est difficile à empêcher.

I.3.2.2 – Essai d'activation oxydante

La faible quantité de matière du 2-alcoxyarénol **303** obtenue nous a tout de même permis de réaliser un essai de substitution nucléophile oxydante sur 50 mg, en prenant des précautions toutes particulières pour opérer à l'abri de la lumière et sous atmosphère inerte. Dès que l'oxydant PIFA est additionné, le mélange devient violet et la CCM indique la disparition du substrat de départ. Malheureusement l'attaque du nucléophile, le 1-(triméthylsilyloxy)-buta-1,3-diène (**218**), ne semble pas avoir lieu. En fait, la structure anthraquinone s'est immédiatement reformée au contact de PIFA, avec en outre la migration d'un groupe méthyle vers le OH libre (**304**, Figure 82). Face à ce résultat décevant, nous avons abandonné cette voie, et nous n'avons donc pas essayé d'améliorer les rendements des réactions menant au composé **303**.

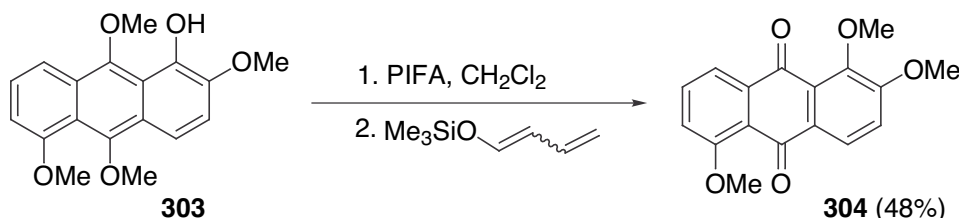


Figure 82

I.3.3 – Passage par le bicétal

Nous avons également essayé de transformer la quinone sous forme bicétalique **305**, bien que cette méthode de protection ne soit pas courante pour les quinones. La seule référence que nous avons trouvée est un brevet japonais.²⁰⁷ Nous avons appliqué les conditions décrites dans le résumé de ce brevet (Figure 83). La protection n'a pas lieu tandis que l'application de ces conditions pendant une durée prolongée (une nuit) induit le clivage de

l'acétate. Nous obtenons la 1,5-dihydroxy-2-méthoxyanthraquinone (**292**) de façon quantitative.

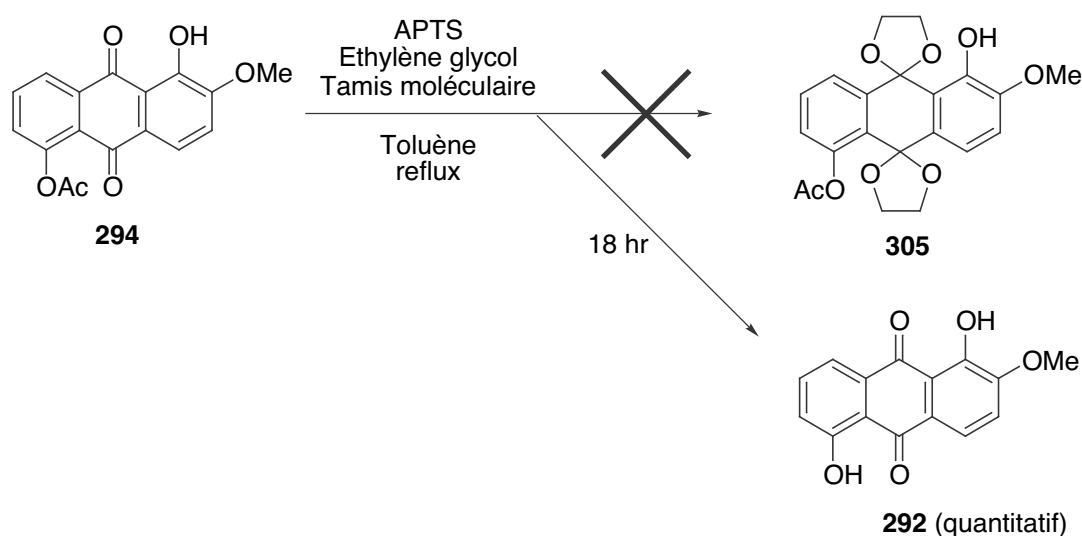


Figure 83

I.3.4 – Réduction en anthracène

Les derniers essais que nous avons effectués consistent à réduire totalement l'anthraquinone en anthracène. Nous nous débarrassons ainsi des problèmes liés à la chélation du proton phénolique. De plus, la structure tricyclique attendue se rapproche encore davantage des modèles de type naphthol et le cycle supplémentaire est susceptible d'accroître la stabilité des éthers d'orthoquinol que l'on souhaite former. La technique décrite dans la littérature est une réduction au NaBH_4 , mis en très large excès (40 équiv.), au reflux de l'isopropanol pendant 8 heures.²⁰⁸ Nous avons d'abord procédé à un test sur l'anthraquinone **294** (Figure 84). Après purification, nous isolons un nouveau produit qui est le 9,10-dihydroanthracène **306**. Ce type de structure intermédiaire a en effet déjà été isolé lors de réductions au NaBH_4 .²⁰⁹ Par ailleurs, les fonctions oxygénées portant un groupe acétoxy ne sont pas systématiquement déprotégées en milieu réducteur ; toutefois, dans notre cas, le groupe acétate ne supporte pas les conditions réductrices appliquées. Nous avons soumis la 5-acétoxy-1-benzyloxy-2-méthoxyanthraquinone (**301**, Figure 81) au même traitement, dans l'optique de reprotéger ensuite l'hydroxyle libéré en position 5 par un groupe tel que MOM. Nous constatons cette fois-ci la conversion directe de l'anthraquinone en anthracène. La structure **307**, isolée après chromatographie sur silice avec un rendement de 17%, a été

caractérisée par RMN ^1H et par spectrométrie de masse basse résolution. Malheureusement, ce composé s'est dégradé avant que nous ne puissions faire une analyse RMN ^{13}C (Figure 84).

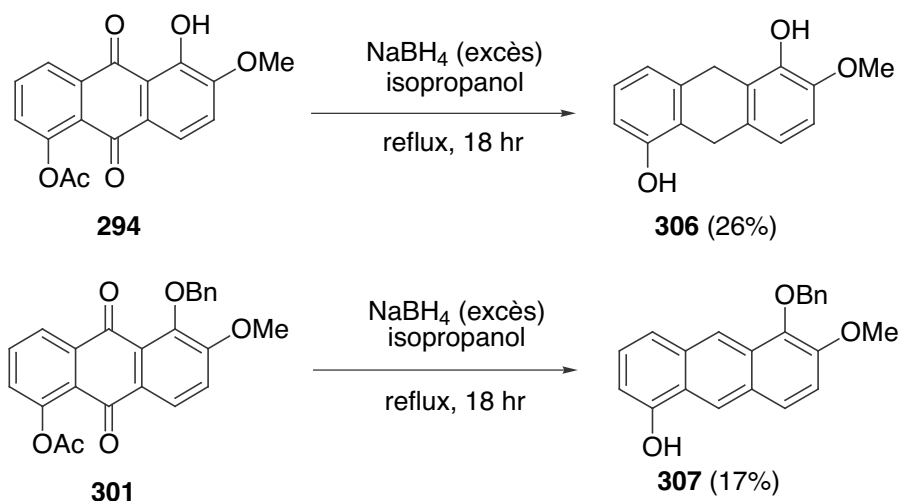


Figure 84

Ces différentes observations confortent notre idée que les systèmes anthracéniques polyoxygénés porteurs d'une fonction hydroxyle libre sont très fragiles et ont tendance à s'oxyder en anthraquinone. De plus, la littérature indique que la réduction au NaBH_4 d'une anthraquinone *peri*-substituée par un groupe hydroxyle libre n'est pas satisfaisante et qu'il est préférable de travailler à partir de substrats protégés.²¹⁰ Nous avons donc finalement entrepris la préparation d'une nouvelle anthraquinone qui comporte un groupe protecteur en position 5 moins labile que le groupe acétoxy.

I.3.5 – Préparation de la 2,5-diméthoxy-1-hydroxyanthraquinone

Il nous a semblé plus simple et plus rapide de modifier le groupe protecteur en position 5 avant d'effectuer la réaction de Diels-Alder entre la 5-acétoxy-2-bromo-1,4-naphtoquinone (**122**) et le 1,2-diméthoxy-1-(triméthylsilyloxy)-buta-1,3-diène (**288**) (Figure 76, page 98). Ainsi, une hydrolyse acide du composé **122**, suivie d'une méthylation par traitement à l'oxyde d'argent et à l'iodure de méthyle fournit le diénophile **309**.²¹¹ Après cycloaddition avec le diène **288**, nous isolons l'anthraquinone **310** (= **282**, Figure 71) avec un rendement de 35% (Figure 85).

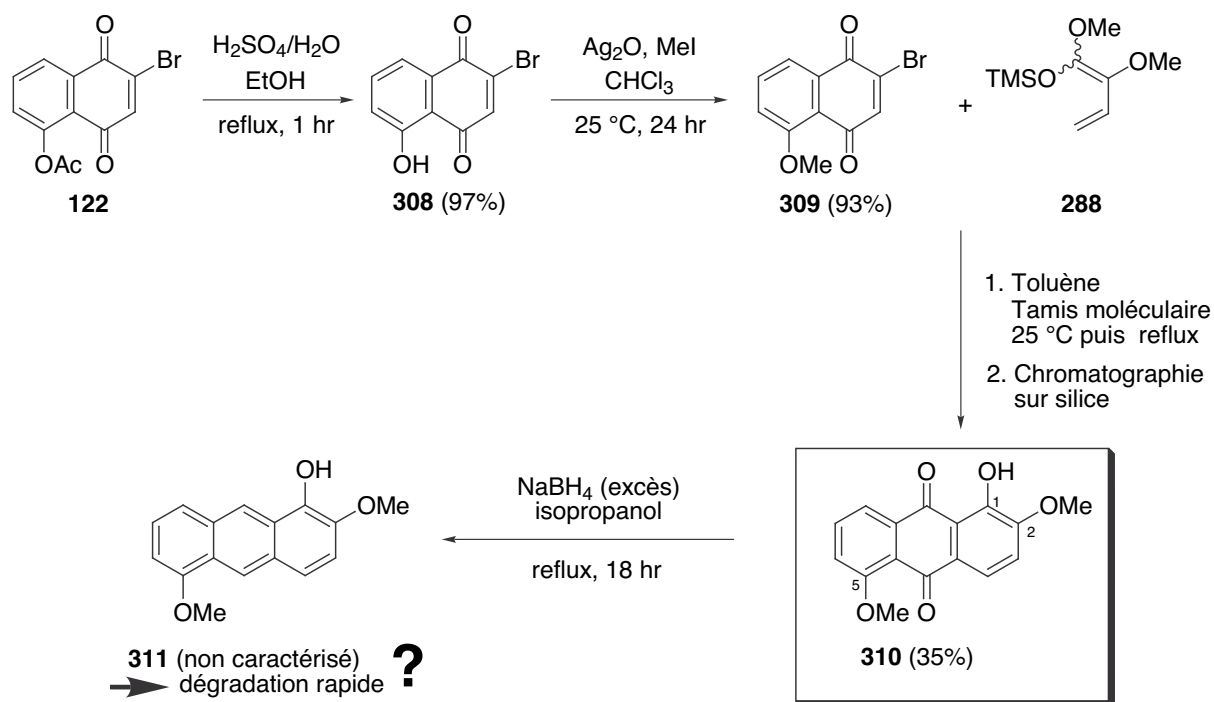


Figure 85

Nous avons appliqué la procédure de réduction au NaBH_4 au substrat **310**. Le comportement sur CCM et la RMN ^1H du résidu semble intéressante. Nous avons essayé de le purifier sur colonne chromatographique ; malheureusement, la tache principale en CCM, que nous avons réussi à séparer, évolue et donne, dans un délai de 2 heures, plusieurs nouvelles taches. Ce comportement laisse penser que nous avons certainement formé le 1-hydroxy-anthracène **311** mais que cette structure se dégrade rapidement à l'image du 5-hydroxy-anthracène **307** (Figure 84).

I.3.6 – Conclusions et perspectives

La synthèse de sous-unités 2-alcoxyarénols sur des squelettes tricycliques a été longuement étudiée au cours de nos travaux de recherche. La première voie envisagée, *i.e.*, l'annélation d'un cyanophtalide **261** avec une cyclohexa-2-4-diénone, n'a pas permis d'obtenir les structures désirées. Pourtant, la réaction en cascade à trois composés décrite dans la Figure 71 reste très attrayante et permettrait d'économiser le nombre d'étapes pour la formation des éthers d'orthoquinol de type **280** ($\text{R} =$ nucléophile carboné). Toutefois, si nous ne parvenons pas à former la deuxième liaison carbone-carbone « en un seul pot » (Figure 70, page 91), nous pourrions envisager la synthèse suivante pour terminer la construction de l'anthraquinone **268b** :²¹² (i) réduction au zinc de la lactone **271a** en acide carboxylique (ii)

cyclisation par traitement à l'anhydride d'acide trifluoroacétique pour former une anthrone (iii) oxydation au trioxyde de chrome(VI) CrO_3 .

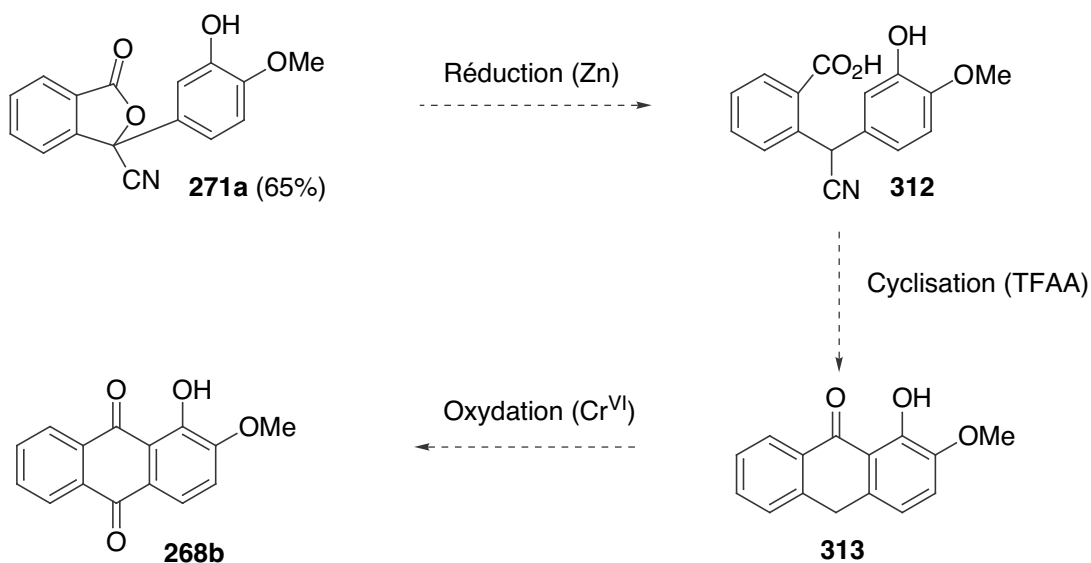


Figure 86

La deuxième voie étudiée, *i.e.*, une réaction de Diels-Alder, a abouti à la formation d'anthraquinones. Après optimisation des conditions, nous obtenons les diénophiles **122** et **309** avec des rendements respectifs de 93% et 84%, et l'acétal de cétène silicié **288** avec un rendement de 74%. Plusieurs anthraquinones oxygénées en position 1, 2 et 5 ont été isolées au cours des différentes manipulations (Figure 87). La substitution nucléophile oxydante que nous avons mise au point sur les 2-alcocynaphtols n'a pas abouti à la formation de liaison carbone-carbone à partir de ces substrats quinoniques. Nous avons voulu contourner ce problème lié à une liaison hydrogène forte entre le proton phénolique et le carbonyle adjacent en réduisant la quinone. Cependant, les nouvelles structures obtenues par méthylation réductrice ou par réduction au NaBH_4 sont très peu stables et subissent facilement une réoxydation soit spontanée, soit en présence de PIFA. Une alternative intéressante nous est apparue à la lecture d'un article publié par McKillop *et al.*¹⁵⁴ Ils améliorent le rendement de l'hydroxylation en partant d'un composé phénolique en menant la réaction à partir du phénol protégé par le groupe silicié TIPS au lieu du phénol libre ! Appliquée à notre cas, l'idée serait de protéger le phénol par le groupe TIPS, en utilisant l'oxyde d'argent, puis de le traiter directement avec PIFA en présence d'un nucléophile carboné.

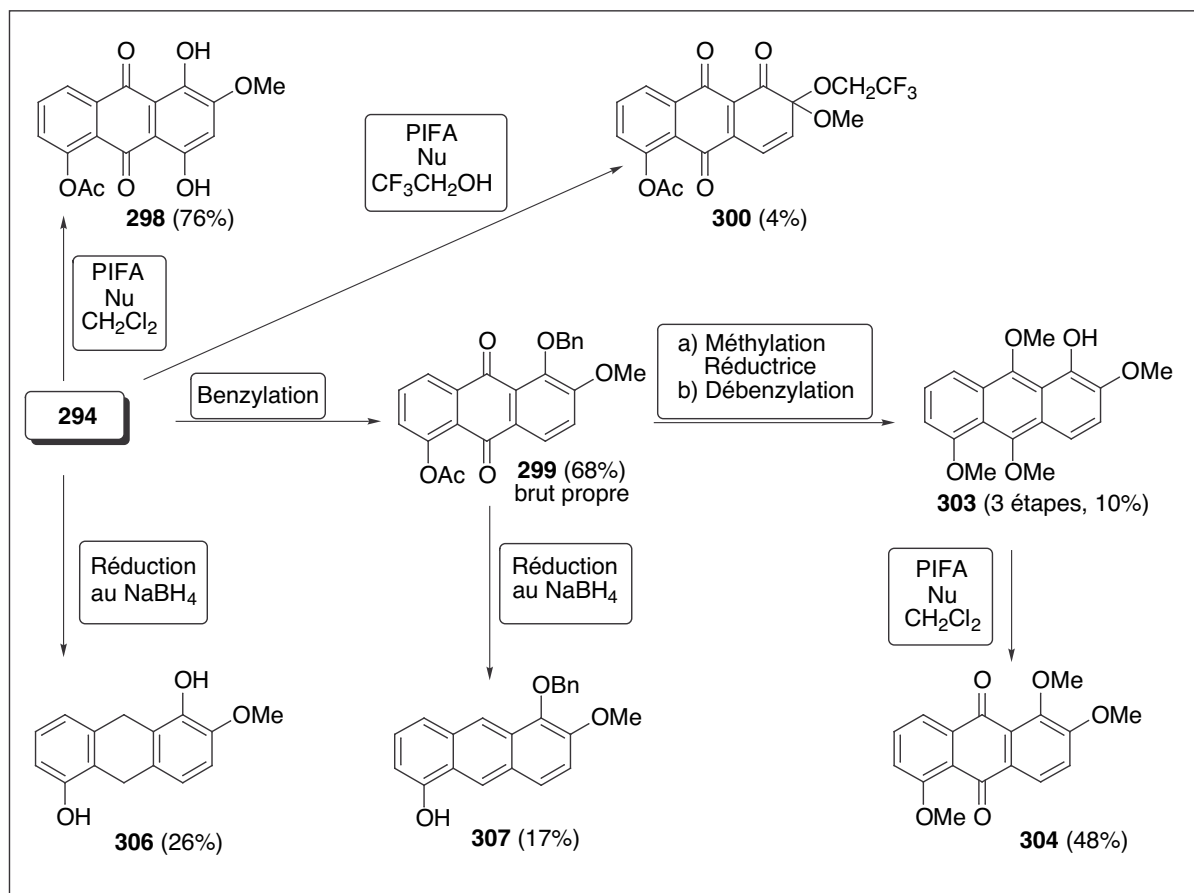
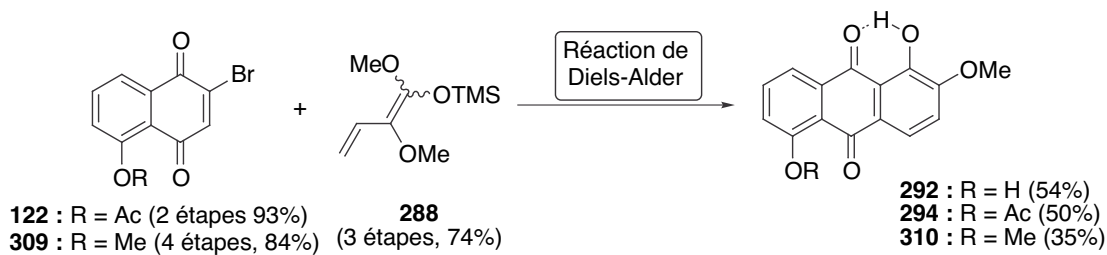


Figure 87

CHAPITRE II : ETUDE PAR MODELISATION MOLECULAIRE

Ce chapitre décrit une étude théorique qui vise à identifier les outils de modélisation les mieux adaptés pour la rationalisation et la prédiction de la régiochimie observée lors de la substitution nucléophile oxydante de 2-alcoxyarénols.

II.1 – DISTRIBUTION DE CHARGE ET COEFFICIENTS DE LA LUMO

Les détails des mécanismes qui gouvernent la substitution nucléophile oxydante des 2-alcoxyarénols n'ont pas été établis de façon certaine (page 62). Pelter *et al.* pensent que la désaromatisation d'un phénol, effectuée par méthylation oxydante en présence de PIDA dans le MeOH passe par un mécanisme séquentiel, c'est-à-dire par la formation d'espèces cationiques discrètes de type phénoxénium.¹⁶⁸ Leurs arguments sont basés sur la comparaison de résultats expérimentaux avec des résultats théoriques obtenus par des calculs de distribution de charge et de coefficients de LUMO menés à un niveau semi-empirique AM1. Nous avons dans un premier temps conduit une étude similaire dans le but de comparer les valeurs obtenues et de mieux cerner les résultats expérimentaux que nous avons obtenus au cours de la formation intermoléculaire d'une liaison carbone-carbone sur les 2-alcoxyarénols. Nous avons choisi de modéliser une série d'ions arénoxénium et nous avons dirigé notre attention sur les carbones en position 2 (C-2) et en position 4 (C-4).

II.1.1 – Calcul semi-empirique et *ab initio* des charges de Mulliken

II.1.1.1 – Effet d'un groupe méthyle en AM1

Une comparaison entre les charges que nous avons calculées pour le 2,5-diméthylphénoxénium (**317**) et le 2,3,5-triméthylphénoxénium (**318**) (entrées 2 et 3, Figure 89) et les résultats obtenus par Pelter *et al.*¹⁶⁸ sur le 2-méthylphénoxénium (**314**, Figure 88) indiquent qu'un groupe méthyle en position 3 ou en position 5 n'affecte pas la distribution de charge qui semble être contrôlée par la présence du groupe méthyle en position 2. Selon les résultats AM1, ce groupe faiblement électro-donneur induit une augmentation de la charge en C-2 (Figure 89, entrées 2, 3 et 6) par rapport aux charges en C-2 des espèces non-substituées **316** et **320** (entrées 1 et 5), mais pas suffisamment pour que la charge en C-2 devienne plus

grande que la charge en C-4 qui reste inchangée par la présence de groupes méthyle sur le cycle, sauf lorsque ceux-ci sont en position 4.

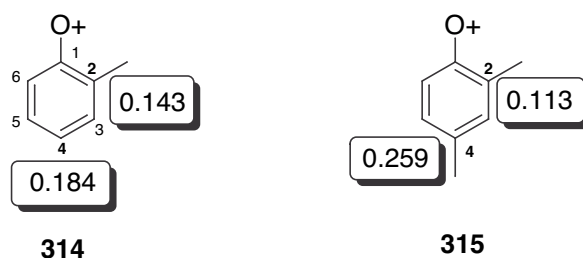


Figure 88

Un calcul de charges AM1 sur l'ion 2,4-diméthylphénoxénium (**315**, Figure 88) indique que la charge en C-2 vaut 0,113 et que la charge en C-4 vaut 0,259. En fait, la présence d'un substituant alkyle sur les deux positions d'intérêt ne modifie pas vraiment la distribution de charge déjà observée pour les espèces non-substituées **316** et **320** (entrées 1 et 5). Le développement d'une charge de Mulliken plus importante sur le carbone C-4 peut être perçu comme la conséquence de la déstabilisation provoquée par une charge en C-2 adjacente à la fonction oxygénée. La présence d'un groupe alkyle en C-2 joue donc un plus grand rôle dans la stabilisation de la charge que ne peut le faire un groupe alkyle en C-4.

II.1.1.2 – Charges de Mulliken en AM1 et HF/STO-3G

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'effet d'un groupe alcoxy. Nous constatons que les charges de Mulliken en AM1 et HF/STO-3G sur l'atome de carbone C-2 sont bien plus grandes lorsque ce centre carboné est substitué par ce groupe électro-donneur par effet mésomère +M (Figure 89, entrées 4 et de 7 à 11) au lieu d'un groupe alkyle électro-donneur par effet inductif +I (entrées 2, 3 et 6). Les charges de Mulliken en AM1 du 2-méthoxyphénoxénium (**319**) correspondent aux résultats publiés par Pelter *et al.*¹⁶⁸ Ces charges AM1 et HF mettent en avant le rôle important qu'un substituant en position 2 ayant un fort effet +M peut jouer dans le contrôle de la régiochimie. A partir de ces résultats, il apparaît que la présence d'un tel groupe oriente une attaque nucléophile préférentiellement, au moins de façon électronique, sur le centre C-2 pourtant déjà substitué.

Entrée	Ion Arénoxénium	Méthode	Charges de Mulliken			
			C2	C4	C6	O1
1		AM1 ^a	0.030	0.213	0.030	-0.067
		STO-3G	0.056	0.118	0.056	-0.022
		DFT ^b	0.101	0.129	0.101	-0.045
2		AM1	0.146	0.180	-0.059	-0.101
		STO-3G	0.147	0.101	0.014	-0.047
		DFT	-0.068	0.125	0.071	-0.072
3		AM1	0.128	0.174	-0.057	-0.100
		STO-3G	0.136	0.094	0.010	-0.048
		DFT	-0.099	0.115	0.065	-0.079
4		AM1 ^a	0.235	0.121	-0.100	-0.090
		STO-3G	0.278	0.073	-0.008	-0.057
		DFT	0.174	0.103	0.068	-0.066
5		AM1	0.000	0.200	-0.053	-0.149
		STO-3G	0.040	0.106	0.034	-0.089
		DFT	0.104	0.091	-0.009	-0.106
6		AM1	0.108	0.195	-0.073	-0.162
		STO-3G	0.128	0.100	0.023	-0.099
		DFT	-0.064	0.097	0.001	-0.113
7		AM1	0.237	0.143	-0.124	-0.190
		STO-3G	0.268	0.066	-0.003	-0.018
		DFT	0.181	0.094	-0.001	-0.143
8		AM1	0.237	0.149	-0.111	0.145
		STO-3G	0.266	0.070	0.000	-0.102
		DFT	0.175	0.092	-0.013	-0.108
9		AM1	0.241	0.104	-0.100	-0.113
		STO-3G	0.278	0.057	0.014	-0.076
		DFT	0.196	0.129	0.005	-0.077
10		AM1	0.189	0.145	-0.146	-0.220
		STO-3G	0.231	0.057	-0.034	-0.154
		DFT	0.177	0.086	0.052	-0.187
11		AM1	0.207	0.181	-0.073	-0.149
		STO-3G	0.248	0.077	0.012	-0.104
		DFT	0.166	0.108	-0.016	-0.115

^a Mêmes résultats AM1 que ceux obtenus par Pelter *et al.* pour **316** et **319**.

^b Méthode B3LYP/cc-pVDZ utilisée.

Figure 89

Inversement, les ions 2-méthylarénoxénium **317**, **318** et **321** montrent des charges légèrement supérieures à l'un ou l'autre des centres carbonés considérés en fonction du mode de calcul : les charges en C-2 sont plus petites que les charges en C-4 en AM1 et vice-versa pour les résultats HF. Nous pouvons ainsi remarquer que, pour le même type d'espèces cationiques (entrées 2, 3 et 6), les valeurs des charges AM1 et HF en C-2 sont quasiment identiques. Par contre, la valeur de la charge en C-4 diminue systématiquement de 0,1 par rapport aux résultats AM1 ; c'est en fait ce que l'on observe pour tous les modèles, mais ceci est plus intrigant dans le cas d'une substitution en position 2 par un groupe méthyle puisque les charges HF en C-2 deviennent alors légèrement supérieures à celles en C-4.

Par ailleurs, le fait d'accroître le caractère aromatique de l'ion arénoxénium n'induit pas de changement qualitatif au niveau de la distribution de charge (Figure 89, entrées 1 vs. 5 et 4 vs. 7). Pourtant, nous avons constaté expérimentalement qu'avoir un noyau aromatique en fusion avec l'unité phénoxénium était déterminant pour la stabilité des adduits C-2 formés¹²¹ (page 79). En effet, les dérivés cyclohexa-2,4-diénonés ne dimérisent pas spontanément quand leur double liaison 2,3 fait partie d'un cycle aromatique. Mais ceci s'explique par le fait que la stabilité thermodynamique du produit n'est pas forcément reliée à celle de l'intermédiaire qui l'y mène.

II.1.2 – Modélisation des orbitales frontières

Les coefficients de la LUMO calculés à un niveau AM1 et HF/STO-3G paraissent plus cohérents que les charges de Mulliken et confirment les conclusions tirées des charges de Mulliken, sauf pour les ions **325** et **326** (*vide infra*). Les coefficients de la LUMO extraits des calculs de DFT sont donnés dans la Figure 90 à titre d'information. Nous ne discuterons pas en détail ces chiffres car le concept des orbitales frontières s'adapte moins bien à la théorie DFT. Par exemple, l'énergie de la HOMO n'est identifiable au potentiel d'ionisation que si la fonctionnelle employée est exacte, ce qui n'est jamais le cas.

L'effet inductif d'un groupe méthyle en position 2 n'affecte pas de façon significative le coefficient atomique en C-2 de la LUMO d'un ion arénoxénium, mais un groupe alcoxy qui a un fort effet +M, réussit à rendre les coefficients en C-2 plus grands que les coefficients en C-4, sauf dans le cas de l'ion arénoxénium **325** dérivé de l'hydroquinone diméthylée (Figure 90, entrée 10). Cette remarque est particulièrement intéressante du point de vue de la synthèse, car cela semble signifier que l'ion anthraxénium paraquinonique **324** est plus susceptible de subir une attaque nucléophile orientée en C-2 que s'il se trouve sous sa version réduite **325**. Il apparaît ainsi que l'addition de deux groupes méthoxy en positions 5 et 10 sur

le cation **325** augmente la taille du coefficient C-4 à la défaveur du coefficient C-2. L'effet de l'addition de ces groupes électro-donneurs par conjugaison sur les coefficients de la LUMO a été vérifié sur l'ion 2,5-diméthoxynaphtoxénium **326** (Figure 90, entrée 11).

Entrée	Ion Arénoxénium	Méthode	Coefficients de la LUMO ^a			
			C2	C4	C6	O1
1		AM1 ^b	0.476	-0.606	0.477	-0.375
		STO-3G	0.459	-0.564	0.459	-0.508
		DFT ^c	0.278	-0.356	0.278	-0.342
			0.217	-0.270	0.217	-0.256
2		AM1	0.543	-0.576	0.392	-0.361
		STO-3G	0.515	-0.551	0.399	-0.496
		DFT	0.315	-0.348	0.222	-0.321
			0.255	-0.273	0.180	-0.247
3		AM1 ^b	0.534	-0.573	0.393	-0.362
		STO-3G	0.512	-0.543	0.394	-0.500
		DFT	0.313	-0.344	0.220	-0.328
			0.258	-0.276	0.178	-0.252
4		AM1	0.558	-0.505	0.329	-0.354
		STO-3G	0.519	-0.498	0.350	-0.485
		DFT	0.315	-0.311	0.200	-0.316
			0.232	-0.248	0.174	-0.248
5		AM1	0.439	-0.599	0.292	-0.283
		STO-3G	0.454	-0.581	0.294	-0.405
		DFT	0.281	-0.354	0.158	-0.273
			0.235	-0.284	0.141	-0.209
6		AM1	0.493	-0.583	0.259	-0.286
		STO-3G	0.496	-0.570	0.271	-0.406
		DFT	0.301	-0.345	0.140	-0.266
			0.256	-0.276	0.131	-0.209
7		AM1	0.552	-0.502	0.188	-0.320
		STO-3G	0.535	-0.495	0.208	-0.446
		DFT	0.320	-0.297	0.094	-0.288
			0.249	-0.234	0.099	-0.235
8		AM1	0.543	-0.519	0.111	-0.301
		STO-3G	0.526	-0.519	0.227	-0.418
		DFT	0.318	-0.319	0.113	-0.267
			0.246	-0.265	0.121	-0.216
9		AM1	0.544	-0.454	0.324	-0.354
		STO-3G	0.512	-0.451	0.328	-0.478
		DFT	0.310	-0.273	0.170	-0.317
			0.233	-0.201	0.159	-0.250
10		AM1	0.451	-0.500	0.129	-0.242
		STO-3G	0.465	-0.499	0.143	-0.342
		DFT	0.275	-0.275	0.054	-0.227
			0.212	-0.235	0.062	-0.188
11		AM1	0.491	-0.527	0.232	-0.292
		STO-3G	0.487	-0.528	0.246	-0.406
		DFT	0.289	-0.310	0.126	-0.260
			0.224	-0.267	0.133	-0.211

^a Les coefficients atomiques de la LUMO correspondent à l'orbitale 2p qui est perpendiculaire au plan nodal.

^b Mêmes résultats AM1 que ceux obtenus par Pelter *et al.* pour **316** et **319**.

^c Méthode B3LYP/cc-pVDZ utilisée.

Figure 90

En ce qui concerne l'espèce cationique de l'antraquinone **324**, l'effet de résonance sur la LUMO est bloqué à la partie droite de l'antraquinone. Cet ion s'apparente ainsi au phénoxénium méthoxylée **319**. Les calculs réalisés sur **325** et **326** donnent lieu à réflexion car les charges de Mulliken et les coefficients de la LUMO prévoient des régiochimies différentes. Une représentation graphique des coefficients AM1 de la LUMO peut aider à visualiser les différences observées entre les valeurs des coefficients (Figure 91). Le coefficient le plus important (couleur bleu) est localisé sur le carbone C-4 pour l'ion naphtoxénium non substitué **320** (entrée 5) mais est situé sur le carbone C-2 pour le dérivé méthoxylé **322** (entrée 7). De même, la représentation de la carte de la LUMO pour les espèces **324** et **325** indiquent de façon claire le confinement des effets de résonance sur la partie droite de l'ion **324** et la plus grande différence entre les coefficients C-2 et C-4, en faveur du coefficient C-2.

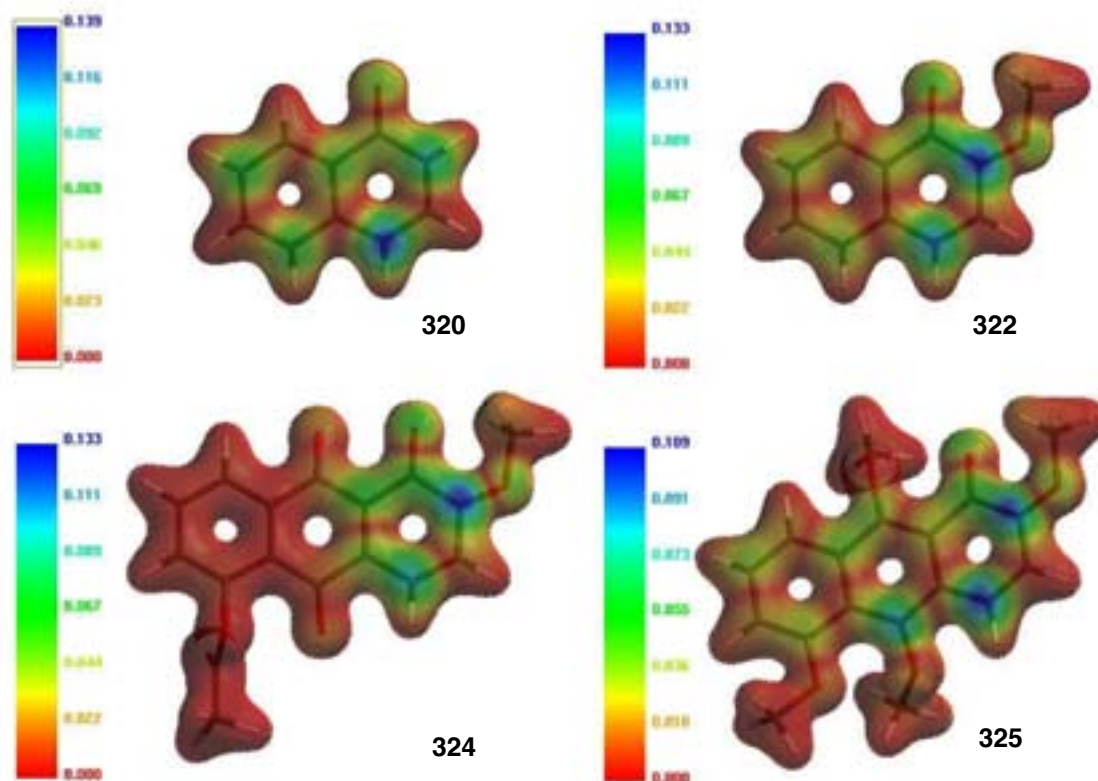


Figure 91

II.1.3 – Influence de la taille de la base et des fonctionnelles utilisées en DFT

L'accord généralement observé entre les charges de Mulliken calculées à un niveau AM1 et HF/STO-3G n'est pas si surprenant puisque les intégrales biélectroniques entre les orbitales atomiques utilisées dans la base minimale STO-3G font intervenir une paramétrisation AM1. Nous avons vérifié qu'une optimisation de géométrie à un niveau HF ne modifie pas de façon critique les valeurs des charges nettes. Nous nous sommes alors posés la question de savoir si les charges, qui, rappelons-le, ne sont pas des observables, allaient varier en travaillant à partir de bases plus étendues et/ou avec des méthodes post-HF. Des calculs *ab initio* supplémentaires ont été effectués à partir du 2-méthoxyphénoxénium **319** et du 2,5-diméthylphénoxénium **317**. Nous avons choisi de regarder plus précisément ces deux ions car leurs charges AM1 et HF/STO-3G indiquent un comportement différent. Les charges de Mulliken ont ainsi été calculées avec une base plus étendue cc-pVDZ à un niveau de calcul HF afin de vérifier l'influence de la taille de la base sur les résultats du calcul. Des méthodes DFT ont aussi été appliquées en utilisant la même base cc-pVDZ avec deux fonctionnelles non-locales différentes, B3LYP et BP86, pour contrôler l'effet d'une corrélation électron-électron. Les résultats sont regroupés dans la Figure 92.

	HF/STO-3G		HF/cc-pVDZ		B3LYP/cc-pVDZ		BP86/cc-pVDZ	
	C2	C4	C2	C4	C2	C4	C2	C4
319	0.278	0.073	0.328	0.125	0.174	0.103	0.145	0.081
317	0.147	0.101	-0.137	0.190	-0.068	0.125	-0.073	0.100

Figure 92

L'effet de la base STO-3G par rapport à la base cc-pVDZ est observable à un niveau HF. Les charges en C-2 et C-4 de l'ion 2-méthoxyphénoxénium **319** augmentent de la même quantité et restent en accord avec les résultats HF/STO-3G et AM1. Par contre, la taille de la base a une influence très nette sur les résultats liés à l'ion 2,5-diméthylphénoxénium **317**. La charge en C-4 augmente comme pour l'arénoxénium **319**, mais la charge en C-2 devient négative. Nous pouvons considérer que l'effet d'un groupe méthyle en position 2 sur le centre C-2 est curieusement modélisé par une base double zeta comme cc-pVDZ, mais l'écart relatif observé au niveau des charges indique que le carbone C-4 est le centre le plus susceptible de subir une attaque nucléophile, comme prévu par le calcul semi-empirique AM1 (Figure 89, entrée 2). La comparaison des résultats DFT pour les différents ions arénoxénium est plus compliquée. De façon générale, il semble que la prise en compte d'une corrélation électron-électron à partir d'une même base n'apporte pas de modification fondamentale puisque les

charges calculées à un niveau HF et avec les deux fonctionnelles B3LYP et BP86 indiquent la même configuration de distribution de charge (Figure 92).

II.2 – EFFETS DES SUBSTITUANTS - ANALYSE COMPARATIVE

Les charges de Mulliken calculées en B3LYP/cc-pVDZ ont ensuite été comparées à celles obtenues pour l'ensemble des ions arénoxénium à un niveau AM1 et STO-3G (Figure 89). Les charges DFT peuvent être classées en trois grands groupes principaux :

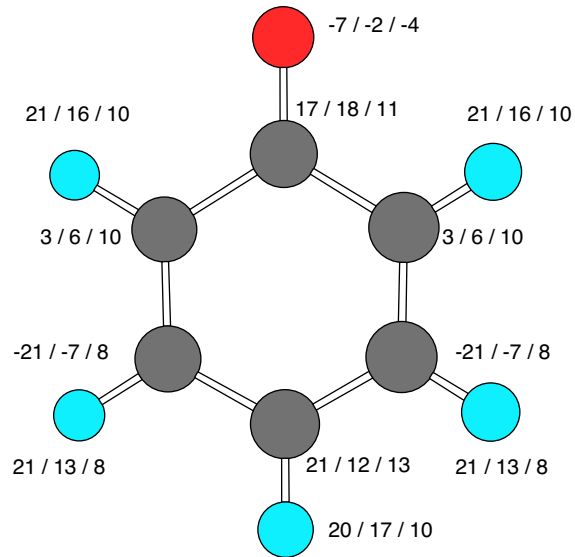
- les cations substitués par un groupe alcoxy qui exhibent une charge vers 0.18-0.20 (entrées 4 et 7 à 11)
- les cations substitués par un groupe méthyle qui ont une charge légèrement négative en C-2 (entrées 2, 3 et 6)
- les cations non-substitués qui ont une charge en C-2 comprise entre les deux cas précédents (entrées 1 et 5).

Les charges C-4 ont des valeurs qui varient suivant le mode de calcul appliqué, mais l'ensemble montre une dispersion de charge plus réduite lorsque la nature du substituant en position 2 est modifiée. La valeur des charges en C-2 est, comme attendue, beaucoup plus sous l'influence de ce substituant, mais l'interprétation des données pour la série d'arénoxénium substitués par un groupe méthyle n'a pas un réel poids de prédiction. Les résultats des calculs AM1 reflètent des charges plus importantes en C-4 alors que les calculs STO-3G pointent C-2 (Figure 89, entrées 3 et 6). Pour une espèce donnée, la charge en C-2 n'évolue pas beaucoup, mais la charge en C-4 diminue considérablement dans une approche STO-3G (*vide supra*). Contrairement à ce que nous aurions pu penser, la charge en C-2 obtenue par une modélisation DFT est plus grande pour les cations substitués par un groupe méthyle que pour les cations non-substitués (entrées 2, 3 et 6 vs. entrées 1 et 5). Finalement, la manière dont la substitution par un groupe méthyle est traitée à un niveau théorique HF/STO-3G et DFT risque de conduire à une prédiction erronée.

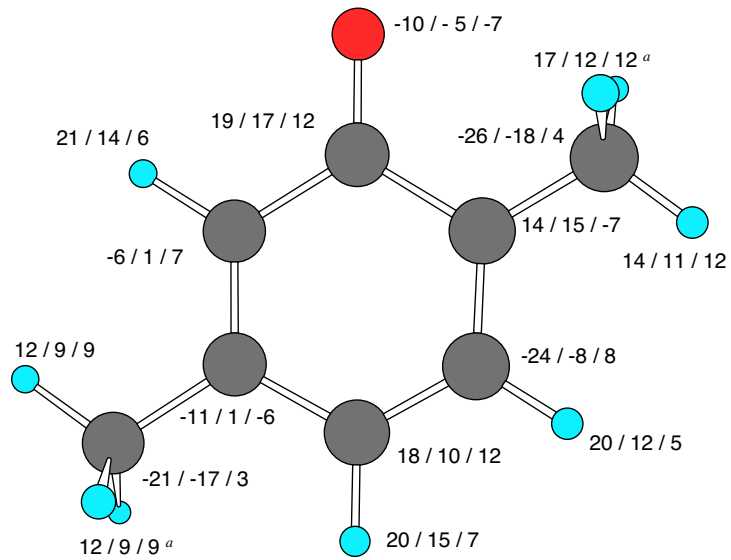
Les différentes conclusions qui peuvent être indépendamment tirées des approches semi-empirique AM1 et DFT pourraient ainsi remettre en cause la fiabilité d'une modélisation moléculaire basée sur la vision chimique simple des charges de Mulliken. Une autre comparaison des charges issues d'une série d'arénoxénium de même type permet d'opter en faveur d'une de ces deux approches (Figure 89). Nous avons regardé l'effet de la substitution sur l'atome C-2 par un atome d'hydrogène (entrée 5), par un groupe méthyle (entrée 6) et par un groupe méthoxy (entrée 7). Les charges AM1 indiquent l'ordre OMe > Me > H pour le

contrôle de l'orientation de l'attaque nucléophile en position 2. Ce résultat est en accord avec les observations expérimentales. Par contre, les résultats DFT indiquent l'ordre $\text{OMe} > \text{H} > \text{Me}$. En regardant de plus près la charge du méthyle dans l'ion **321**, nous nous apercevons que la charge de ce groupe est de 0,32 par un calcul DFT et seulement de 0,23 par un calcul AM1. La charge est plus importante en DFT en raison d'interactions électrostatiques et induit une diminution de la charge en C-2. La charge du groupe méthyle présent dans l'ion méthoxylé **322** est quasi similaire à celle calculée dans la cas de l'ion **321**, mais il faut aussi prendre en compte la charge négative de l'atome d'oxygène qui lie le groupe Me au cycle. Par conséquent, la charge totale du substituant méthoxy est réduite à 0,19. Ceci induit une augmentation de la charge en C-2 qui atteint 0,175. Cette valeur nous laisse penser que les fonctionnelles DFT conduisent à une dépopulation électronique non-réaliste du groupe méthyle sur le carbone C-2.

L'influence combinée de la polarisation de charge, qui tend à localiser les charges de signe opposé sur des atomes adjacents, et de la répulsion de charge, qui tend à éloigner les charges de même signe, conduit à une distribution alternée des charges. Nous avons la répartition suivante dans le cas de l'ion non-substitué **316** (Figure 93) : les charges négatives sont localisées en O-1 et C-3 (= C-5), et les charges positives en C-1 et C-4. Cette caractéristique constitue l'aspect général de la distribution de charge dans tous les cations arénoxénium et la présence de substituants (Me, OMe, OBn) modulent simplement cette distribution. Ceci peut expliquer pourquoi la charge en C-4 reste à peu près constante. Une comparaison entre les ions **316** et **317** illustre les variations principales de la distribution de charge apportées par une méthylation en C-2. Les charges nettes des atomes calculées en AM1, HF/STO-3G et B3LYP/cc-pVDZ sont indiquées sur la Figure 93. Les résultats AM1 montrent que l'augmentation de la charge en C-2 de 0,11 s'accompagne d'une diminution de la charge négative en C-5 de 0,10. Les charges HF qui sont calculées en utilisant une base minimale montre la même tendance mais avec une moins grande amplitude ; la charge en C-4 reste alors plus faible que celle en C-2. La charge en C-4 obtenue par un calcul HF correspond à la moitié de celle obtenue par un calcul AM1 alors que la charge en C-2 reste quasiment inchangée. Finalement, les résultats DFT montrent une exaltation de ces effets électrostatiques qui ont pour conséquence de donner une charge légèrement négative à l'atome C-2 en raison de la charge positive sur le carbone du groupe méthyle.














316



317

Figure 93

Entrée	Ion Arénoxénium	Méthode	Charges électrostatiques			
			C2	C4	C6	O1
1		AM1	0.03	0.28	0.03	-0.27
		STO-3G	-0.04	0.23	-0.04	-0.19
		DFT ^a	0.03	0.26	0.03	-0.26
2		AM1	0.22	0.26	-0.18	-0.31
		STO-3G	0.32	0.11	-0.29	-0.19
		DFT	0.30	0.14	-0.08	-0.28
3		AM1	0.18	0.22	-0.15	-0.28
		STO-3G	0.20	0.00	-0.30	-0.17
		DFT	0.09	0.13	-0.30	-0.31
4		AM1	0.50	0.20	-0.13	-0.27
		STO-3G	0.49	0.17	-0.14	-0.20
		DFT	0.44	0.19	-0.10	-0.28
5		AM1	-0.03	0.20	-0.13	-0.27
		STO-3G	-0.10	0.17	-0.14	-0.20
		DFT	-0.14	0.03	-0.05	-0.32
6		AM1	0.20	0.29	-0.15	-0.34
		STO-3G	0.35	0.20	-0.11	-0.21
		DFT	0.25	0.20	-0.10	-0.30
7		AM1	0.49	0.13	-0.21	-0.32
		STO-3G	0.47	-0.01	-0.17	-0.23
		DFT	0.55	-0.05	-0.13	-0.28
8		AM1	0.45	0.13	-0.22	-0.32
		STO-3G	0.45	0.02	-0.17	-0.24
		DFT	0.49	0.14	-0.05	-0.35
9		AM1	0.50	0.30	-0.31	-0.32
		STO-3G	0.48	0.28	-0.33	-0.23
		DFT	0.38	0.12	-0.06	-0.28
10		AM1	0.42	0.31	-0.33	-0.38
		STO-3G	0.42	0.23	-0.33	-0.27
		DFT	0.29	0.18	-0.16	-0.35
11		AM1	0.51	0.31	-0.03	-0.32
		STO-3G	0.52	0.22	0.06	-0.24
		DFT	0.45	0.20	-0.09	-0.32

^a Méthode B3LYP/cc-pVDZ utilisée.

Figure 94

II.3 – CALCULS DES CHARGES ELECTROSTATIQUES

Les quelques incohérences observées sur les charges de Mulliken en C-2 et C-4 nous ont poussé à examiner les charges obtenues par l'application d'un potentiel électrostatique. Une analyse comparative des charges de Mulliken et des charges électrostatiques est particulièrement instructive dans le cas des méthodes *ab initio*. Le formalisme semi-empirique AM1, qui ne prend pas en compte le recouvrement des orbitales, devrait indiquer un comportement similaire dans la distribution de charge. La hiérarchie des charges en C-2 et C-4 déduite du calcul des charges de Mulliken est identique à celle donnée pour les charges électrostatiques en AM1 et STO-3G (Figures 89 et 94). Une analyse des charges électrostatiques obtenues en DFT dans la série naphtoxénium **320**, **321** et **322** indiquent maintenant l'ordre OMe > Me > H, comme attendu expérimentalement. Une généralisation serait prématurée car la prise en compte d'une substitution par un groupe méthyle semble encore poser problème. Ceci est mis en évidence par les résultats obtenus pour **317** et **318** pour qui l'addition d'un troisième groupe méthyle en position 3 a pour effet de diviser par 3 la charge en C-2.

II.4 – CONCLUSIONS

Les conclusions qui résultent de l'observation des calculs DFT et des approches AM1 et HF/STO-3G peuvent être contradictoires quand on compare les valeurs obtenues pour des espèces ayant des substitutions différentes. Ceci peut venir de l'utilisation d'une base étendue où les fonctions diffuses décrivent parfois davantage les atomes adjacents que l'atome sur lequel elles sont centrées. Modéliser des charges de Mulliken par des bases de ce type est généralement déconseillé. Cependant, la variation de la charge de l'atome de carbone du groupe méthyle présent en position 2 des ions arénoxénium dépend fortement du type de molécule à laquelle est lié ce carbone, quelle que soit la méthode de calcul utilisée (AM1, HF ou DFT). Par exemple, dans un groupe électro-donneur fort comme un ester de méthyle, la charge du carbone du méthyle peut augmenter quand on passe d'un niveau AM1 à un niveau HF puis DFT !²¹³ Nos résultats démontrent que la densité électronique devrait être interprétée avec précaution, en particulier lors de modélisation d'ions arénoxénium substitués par un alkyle en position 2, et ceci quel que soit le niveau du calcul effectué ou de la méthode de calcul de charge employée. En conclusion, il faut peut-être rester prudent quant à la valeur prédictive de ces indices de réactivité, mais il semble qu'une méthode semi-empirique AM1 offre tout de même une approche plus réaliste que ne le fait un calcul DFT.

TROISIEME PARTIE
PARTIE EXPERIMENTALE

- **CHAPITRE I : TECHNIQUES GENERALES**
- **CHAPITRE II : SYNTHESE DES COMPOSES**
- **CHAPITRE III : METHODES DE MODELISATION MOLECULAIRE**

CHAPITRE I : TECHNIQUES GENERALES

I.1 – CONDITIONS EXPERIMENTALES GENERALES

Le tétrahydrofurane (THF) et l'éther diéthylique (Et₂O) sont purifiés par distillation sur sodium-benzophénone, sous argon. Le dichlorométhane (CH₂Cl₂), le méthanol (MeOH), et l'acétonitrile (MeCN) sont purifiés par distillation sur hydrure de calcium, sous argon. Les réactions sont conduites sous atmosphère d'azote, en utilisant un montage à rampe vide/azote, dans de la verrerie préalablement flammée. La température ambiante se situe entre 20 et 25°C. Les évaporations sont réalisées sous pression réduite, à des températures inférieures à 50°C, sauf indications contraires. Les purifications sur colonnes chromatographiques sont réalisées sous pression positive d'air ou d'argon, avec de la silice Merck de granulométrie 40-63 µm ; les solvants d'élution sont indiqués en rapport de volume. Le suivi des purifications et des réactions se fait par chromatographie sur couche mince (CCM) sur gel de silice 60 F₂₅₄ Merck et révélée sous UV puis par une solution alcoolique d'acide phosphomolybdique. Les rendements sont exprimés en pourcentages molaires (%) par rapport au produit de départ.

I.2 – TECHNIQUES D'ANALYSE

I.2.1 – Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

I.2.1.1 – RMN ¹H

Les spectres RMN du proton ont été enregistrés sur des appareils BRUKER AC-200, -250, -300 ou DPX-200.

Dans tous les cas, le solvant est précisé lors de la description des spectres. Les déplacements chimiques sont exprimés en δ (ppm) relativement au solvant utilisé comme référence interne (CDCl₃ : δ 7,26 ppm pour la RMN ¹H et δ 77,00 ppm pour la RMN ¹³C ; Acétone-*d*₆ : δ 2,09 ppm pour la RMN ¹H et δ 29,8 et 205,7 ppm pour la RMN ¹³C ; DMSO-*d*₆ : δ 2,50 ppm pour la RMN ¹H et δ 40,6 ppm pour la RMN ¹³C) ; les constantes de couplages (*J*) sont données en Hz.

Les abréviations suivantes sont utilisées pour décrire la multiplicité des signaux : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (massif complexe ou multiplet).

I.2.1.2 – RMN ^{13}C

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

La multiplicité des carbones a été déterminée par expérience DEPT 135.

Les abréviations suivantes sont utilisées pour désigner les pics : Q (carbone quaternaire), Q-Oxygéné (carbone quaternaire lié à un atome d'oxygène), CHarom (CH aromatique).

I.2.1.3 – RMN 2D

Les expériences COSY ^1H - ^1H , COSY ^1H - ^{13}C , HMQC, HMBC et QUAT ont été enregistrées sur un appareil BRUKER DPX-200.

Le spectre NOE effectué sur la molécule **247** a été enregistré sur un appareil BRUKER DPX-400 (séquence noesy, avec un délai d'évolution d_0 de 3 μs et d_1 de 2 s).

I.2.2 – Spectroscopie Infrarouge (IR)

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

I.2.3 – Spectrométrie de masse (SM)

Les spectrogrammes de masse ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre hybride FISIONS-INSTRUMENTS type AUTOSPEC-EQ à géométrie « EBEQQ ».

Les techniques utilisées sont :

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

Les ionisations chimiques (CI) ont été réalisées au laboratoire de spectrométrie de masse de l'Université du Texas à Austin. Les analyses EI et LSIMS, basse et haute résolution (HRMS), ont été réalisées au laboratoire de spectrométrie de masse du CESAMO de l'Université Bordeaux 1.

I.2.4 – Point de fusion (F)

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

I.2.5 – Analyse élémentaire

Les analyses élémentaires ont été obtenues du laboratoire Desert Analytics, Tucson, Arizona ou des Laboratoires Wolff, Clichy, France.

CHAPITRE II : SYNTHÈSE DES COMPOSÉS

Les protocoles expérimentaux sont tous rassemblés au début de ce chapitre. Les caractérisations effectuées sont ensuite décrites sous la forme de « fiches produits » à partir de la page 139.

Les composés sont classés par ordre croissant par rapport au numéro que nous leur avons attribué dans les parties précédentes.

5-Acétoxy-2-bromo-1,4-naphtoquinone (122).

A une solution de *N*-bromosuccinimide (14,6 g ; 178 mmol) dans de l'acide acétique (160 mL) et de l'eau (320 mL) est additionnée lentement (15 minutes) une solution de 1,5-diacétoxy-naphtalène (**284**) (5 g ; 20,5 mmol) dans de l'acide acétique chaud (160 mL), de façon à maintenir la température entre 55 et 65 °C. L'agitation est poursuivie pendant 30 minutes, puis de l'eau (320 mL) est ajoutée. Le mélange réactionnel est extrait au CH₂Cl₂ (6 x 160 mL) et les extraits organiques obtenus sont lavés avec de l'eau (4 x 250 mL), une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (5 x 250 mL) et une solution aqueuse saturée en NaCl (250 mL), séchés sur Na₂SO₄, filtrés et concentrés sous vide pour fournir le produit **122** (5,86 g ; 97%) sous la forme d'un solide orange-marron. Une recristallisation dans l'éthanol donne des aiguilles rouges ; toutefois le produit brut est suffisamment propre (RMN ¹H) pour être utilisé sans purification.

4-(4-Hydroxy-3-méthoxyphényl)-but-2-éanal (225).

A une solution de [bis(trifluoroacétoxy)iodo]benzène (PIFA ; 391 mg ; 0,91 mmol) dans un mélange anhydre CH₃CN-CH₂Cl₂ (1:1 ; 8 mL) refroidie à -41 °C est additionné lentement le gaiacol (**220**) (100 µL ; 0,91 mmol) à l'aide d'une seringue. Après 30 minutes d'agitation sous azote à -41 °C, le 1-(triméthylsilyloxy)-buta-1,3-diène (**218**) (160 µL ; 0,91 mmol) est additionné goutte-à-goutte. On laisse le mélange revenir à température ambiante pendant 2 heures puis on additionne de l'eau froide (10 mL) et l'on extrait au CH₂Cl₂ (2 x 10 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (10 mL), séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée à température ambiante sous pression réduite. Le résidu brun obtenu est purifié sur colonne chromatographique, avec un éluant hexane-Et₂O (2:1), pour fournir **225** (18 mg ; 10%) sous la forme d'une huile brun clair.

2,5-Diméthyl-1,4-benzoquinone (227).

A une solution de 2,5-diméthylphénol (**226**) (86 mg ; 0,70 mmol) dans CH₂Cl₂ (5 mL) refroidie à 0 °C est additionné PIFA (437 mg ; 1,10 mmol) sous forme solide. Après 1 heure, le 1-(triméthylsilyloxy)-buta-1,3-diène (**218**) (193 µL ; 1,10 mmol) est ajouté goutte-à-goutte. On laisse le mélange revenir à température ambiante pendant 90 minutes puis on dilue avec CH₂Cl₂ (30 mL), on lave avec H₃PO₄ 1M (2 x 20 mL) et avec une solution aqueuse saturée en NaCl (20 mL). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et évaporée à température ambiante sous pression réduite. Le résidu est purifié sur colonne chromatographique, avec un éluant hexane-Et₂O (1:1), pour fournir **227** (133 mg ; 53%) sous la forme d'un solide jaune.

4-(4-Hydroxy-2,3,6-triméthylphényl)-but-2-éнал (230).

A une solution de 2,3,5-triméthylphénol (**229**) (100 mg ; 0,74 mmol) dans CH₂Cl₂ (10 mL) à -78 °C est ajoutée goutte-à-goutte une solution de PIFA (477 mg ; 1,11 mmol) dans CH₂Cl₂ (4 mL). Après 3 heures d'agitation sous azote à -78 °C, une solution de 1-(triméthylsilyloxy)-buta-1,3-diène (**218**) (360 µL ; 2,1 mmol) dans CH₂Cl₂ (10 mL) est additionnée goutte-à-goutte à l'aide d'une seringue. Le mélange est maintenu à -78 °C pendant 3 heures puis est dilué avec CH₂Cl₂ (30 mL), lavé avec H₃PO₄ 1M (2 x 30 mL) et une solution aqueuse saturée en NaCl (30 mL), séché sur Na₂SO₄, filtré et évaporé à température ambiante sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié sur colonne chromatographique, avec un éluant hexane-Et₂O (1:1), pour donner une huile jaune (83 mg). Cette huile est purifiée une seconde fois par chromatographie préparative sur plaque, avec un éluant hexane-Et₂O (1:1), pour fournir **230** (66 mg ; 44%) sous la forme d'une huile jaune pâle.

2-Méthoxynaphtol (234).

Procédure A : A une solution de 2-méthoxynaphtaldéhyde (**232**) (1,86 g ; 10 mmol) dans CH₂Cl₂ (25 mL), on additionne de l'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque (57-86%) (3,03 g ; 15 mmol) à 0 °C. On laisse revenir à température ambiante et on agite pendant 18 heures. Le mélange obtenu est repris dans CHCl₃ (40 mL), lavé avec une solution aqueuse de Na₂S₂O₃ 1M (20 mL), une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (20 mL) et une solution aqueuse saturée en NaCl (20 mL), puis séché sur Na₂SO₄ et filtré. Après concentration, le résidu jaune est dissous dans MeOH (50 mL) et une solution méthanolique de KOH 1M (1 mL) est ajoutée. L'agitation est maintenue pendant 1 heure à température ambiante puis le mélange devenu noir est dilué dans AcOEt (50 mL), lavé avec de l'eau (50 mL) et une solution aqueuse d'HCl 1M (2 mL). La phase organique est lavée avec de l'eau (50 mL) et une solution aqueuse saturée en NaCl (50 mL), séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée. Le résidu est purifié sur colonne chromatographique, avec un éluant EP-CH₂Cl₂ (10:1), pour obtenir **234** (1,02 g ; 58%) sous la forme de cristaux beiges.

Procédure B : A une solution de 2-méthoxynaphtaldéhyde (**232**) (5,6 g ; 30 mmol) dans AcOEt (75 mL) refroidie à 0 °C est ajouté goutte-à-goutte de l'acide peracétique à 36% (11,3 mL ; 60 mmol). On laisse revenir lentement à température ambiante et le mélange devenu vert est maintenu sous agitation pendant 16 heures. La solution est lavée avec de l'eau (80 mL), une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (40 mL) et une solution aqueuse saturée en NaCl (40 mL), puis séchée sur Na₂SO₄ et filtrée. Après concentration, le résidu est dissous dans MeOH (75 mL) et traité avec une solution méthanolique KOH à 83% (2,1 g ; 30 mmol) pendant 30 minutes. Le mélange est noyé dans de l'eau (50 mL), acidifié avec une solution aqueuse d'HCl à 10% (5 mL) et extrait avec Et₂O (50 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en NaCl (50 mL), séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée à température ambiante. Le résidu est purifié sur colonne chromatographique, avec un éluant hexane-Et₂O (1:1), pour obtenir **234** (3,2 g ; 62%) sous la forme de cristaux beiges.

4,4'-Dihydroxy-3,3'-diméthoxy-1,1'-binaphtyl (235).

A une solution de 2-méthoxynaphtaldéhyde (**232**) (2,3 g ; 12 mmol) dans AcOEt (30 mL) refroidie à 0 °C est ajouté goutte-à-goutte de l'acide peracétique à 36% (3,4 mL ; 18 mmol). On laisse revenir lentement à température ambiante et le mélange devenu vert est maintenu sous agitation pendant 22 heures. La solution est lavée avec de l'eau (30 mL), une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (15 mL) et une solution aqueuse saturée en NaCl (3 x 15 mL), puis séchée sur Na₂SO₄ et filtrée. Après concentration, le résidu est dissous dans MeOH (30 mL) et traité avec une solution méthanolique KOH à 83% (0,8 g ; 12 mmol) pendant 45 minutes. Le mélange est noyé dans de l'eau (25 mL), acidifié avec une solution aqueuse d'HCl à 10% (2 mL) et extrait avec Et₂O (50 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en NaCl (25 mL), séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée à température ambiante. Le résidu est purifié sur colonne chromatographique, avec un éluant EP-Et₂O (1:1), pour obtenir le 2-méthoxynaphtol (**234**) (767 mg ; 37%) sous la forme de cristaux beiges et le dimère **235** (518 mg ; 25%) sous la forme d'une poudre beige.

2-Benzylloxynaphtaldéhyde (237).

A une solution de 2-hydroxynaphtaldéhyde (**236**) (2 g ; 11,6 mmol) dans l'acétone (50 mL) sont additionnés K₂CO₃ (1,77 g ; 12,8 mmol) et BnBr (1,38 mL ; 11,6 mmol), et le mélange est chauffé au reflux pendant 3 heures. La solution est filtrée sur Célite et le solvant éliminé sous vide. Le résidu est dissous dans Et₂O (75 mL), lavé avec une solution aqueuse NaOH 1M (50 mL) et une solution aqueuse saturée en NaCl (2 x 50 mL), puis séché sur Na₂SO₄. L'évaporation du solvant fournit **237** (2,7 g ; 89%) sous la forme d'une poudre jaune. Le produit brut est suffisamment propre (RMN ¹H) pour être utilisé sans purification.

Formiate de 2-benzyloxynaphtalényle (238).

A une solution de 2-benzyloxynaphtaldéhyde (**237**) (800 mg ; 3,05 mmol) dans AcOEt (30 mL) refroidie à 0 °C est ajouté goutte-à-goutte de l'acide peracétique à 36% (5,7 mL ; 30,5 mmol). On laisse revenir lentement à température ambiante et le mélange est maintenu sous agitation pendant la nuit. La solution verte est lavée avec de l'eau (40 mL), une solution aqueuse de Na₂S₂O₃ 1M (20 mL), et une solution aqueuse saturée en NaCl (3 x 30 mL). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée à température ambiante pour donner un solide qui est purifié sur colonne chromatographique, avec un éluant hexane-Et₂O (4:1), pour fournir **238** (679 mg ; 80%) sous la forme de cristaux beiges.

2-Benzyloxynaphtol (239).

A une solution de formiate de 2-benzyloxynaphtalényle (**238**) (100 mg ; 0,36 mmol) dans THF (8 mL) refroidie à 0 °C est ajouté goutte-à-goutte du DIBALH (1M dans le toluène ; 3,0 equiv.). Le mélange est agité pendant 1 heure à 0 °C, puis hydrolysé avec de l'eau froide (3 mL), extrait avec Et₂O (3 x 10 mL), lavé avec H₃PO₄ 1M (5 mL) et avec une solution aqueuse saturée en NaCl (20 mL). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée à température ambiante pour donner **239** (90 mg ; 100%) sous la forme d'un solide marron. Le produit brut est suffisamment propre (RMN ¹H) pour être utilisé sans purification.

(E)-3-Méthyl-1-(triméthylsilyloxy)-buta-1,3-diène (241).

Un mélange de ZnCl₂ (0,3 g ; 2,2 mmol) et de triéthylamine (18,7 mL ; 132 mmol) est agité à température ambiante pendant 100 minutes. Le buténal **240** (6 g ; 72 mmol) en solution dans le toluène anhydre (34 mL), puis TMSCl (19,3 mL ; 144 mmol) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 30 minutes, puis chauffé à 40 °C pendant 24 heures. On laisse revenir à température ambiante et le mélange est dilué avec Et₂O (35 mL), filtré sur Célite et évaporé sous vide. Le produit brut est distillé sous pression réduite (Eb₂₀ = 60 °C) pour fournir **241** (9,6 g ; 86%) sous la forme d'une huile incolore.

2-[(E)-3-formylprop-2-ényl]-1,2-dihydro-2-méthoxy-1-oxo-naphtalène (243).

Procédure A : A une solution de PIFA (494 mg ; 1,15 mmol) dans un mélange anhydre CH₃CN-CH₂Cl₂ (1:1 ; 8 mL) refroidie à -41 °C est additionné goutte-à-goutte le 2-méthoxynaphtol (**234**) (200 mg ; 1,15 mmol) en solution dans CH₂Cl₂ (3 mL). Après 30 minutes d'agitation sous azote à -41 °C, le 1-(triméthylsilyloxy)-buta-1,3-diène (**218**) (202 µL ; 1,15 mmol) est additionné goutte-à-goutte. On agite encore pendant 1 heure à -41 °C puis on laisse le mélange revenir à température ambiante pendant 3 heures. On additionne de l'eau froide (20 mL), et l'on extrait au CH₂Cl₂ (2 x 20 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (20 mL), séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée à température ambiante sous pression réduite. Le résidu brun obtenu (270 mg) est purifié sur

colonne chromatographique, avec un éluant hexane-AcOEt (9:1), pour fournir l'orthoquinol éther **243** (61 mg ; 22%) sous la forme d'une huile brun clair, et 30 mg du 2-méthoxynaphtol (**234**) de départ.

(243) et 4-[(E)-3-formylprop-2-ényl]-2-méthoxynaphtol (244).

Procédure B : A une solution de 2-méthoxynaphtol (**234**) (100 mg ; 0,57 mmol) dans CH₂Cl₂ (5 mL) refroidie à 0 °C est additionné PIFA (368 mg ; 0,85 mmol) sous forme solide. Après 2 minutes, ce mélange violet est ajouté très lentement à une solution de 1-(triméthylsilyloxy)-buta-1,3-diène (**218**) (282 µL ; 1,61 mmol) dans CH₂Cl₂ (7 mL) à l'aide d'une seringue. La solution est agitée à température ambiante pendant 2 heures. Le mélange est dilué avec CH₂Cl₂ (20 mL), lavé avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (10 mL), H₃PO₄ 1M (10 mL) et une solution aqueuse saturée en NaCl (20 mL). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée à température ambiante sous pression réduite. Le résidu brun obtenu est purifié sur colonne chromatographique, avec un éluant hexane-Et₂O (1:1), pour fournir l'orthoquinol éther **243** (102 mg ; 74%) sous la forme d'une huile brun clair et une deuxième fraction qui correspond à l'adduit C-4 **244** (5,2 mg ; 4%) sous la forme d'une gomme marron.

1,2-Dihydro-2-méthoxy-2-(prop-2-ényl)-1-oxo-naphtalène (245).

A une solution de 2-méthoxynaphtol (**234**) (87 mg ; 0,50 mmol) et d'allyltriméthylsilane (**219**) (80 µL ; 0,50 mmol) dans CH₂Cl₂ (10 mL) est additionné PIFA (215 mg ; 0,50 mmol) sous forme solide à température ambiante. Après 10 minutes d'agitation sous atmosphère d'azote, ce mélange de couleur bleu foncé est dilué avec CH₂Cl₂ (30 mL), lavé avec H₃PO₄ 1M (2 x 30 mL) et avec une solution aqueuse saturée en NaCl (3 x 30 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée à température ambiante sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié sur colonne chromatographique, avec un éluant EP-Et₂O (9:1), pour fournir l'orthoquinol éther **245** (74 mg ; 69%) sous la forme d'une huile jaune pâle.

2-[(E)-3-formyl-2-méthyl-prop-2-ényl]-1,2-dihydro-2-méthoxy-1-oxo-naphtalène (247) et 4-[(E)-3-formyl-2-méthyl-prop-2-ényl]-2-méthoxynaphtol (248).

A une solution de 2-méthoxynaphtol (**234**) (250 mg ; 1,44 mmol) dans CH₂Cl₂ (8 mL) refroidie à 0 °C est additionné PIFA (929 mg ; 2,16 mmol) sous forme solide. Après 10 minutes, ce mélange violet est ajouté goutte-à-goutte à une solution de 3-méthyl-1-(triméthylsilyloxy)-buta-1,3-diène (**241**) (675 mg ; 4,32 mmol) dans CH₂Cl₂ (9 mL) à l'aide d'une seringue. La solution est agitée à température ambiante pendant 80 minutes. Le mélange est dilué avec CH₂Cl₂ (50 mL), lavé avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (30 mL), H₃PO₄ 1M (2 x 30 mL) et une solution aqueuse saturée en NaCl (30 mL). La phase

organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée à température ambiante sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié sur colonne chromatographique, avec un éluant EP-Et₂O (1:1), pour fournir l'orthoquinol éther **247** (124 mg ; 33 %) sous la forme d'une gomme rouge, une deuxième fraction qui correspond à l'adduit C-4 **248** (46 mg ; 12%) sous la forme d'une gomme jaune pâle et 16 mg du 2-méthoxynaphtol (**234**) de départ.

2-Méthyl-1,4-naphtoquinone (252).

A une solution de 2-méthylnaphtol (**251**) (100 mg ; 0,63 mmol) et d'allyltriméthylsilane **219** (200 µL ; 1,26 mmol) dans CH₂Cl₂ (5 mL) refroidie à 0 °C est additionnée goutte-à-goutte une solution de PIFA (409 mg ; 0,95 mmol) dans CH₂Cl₂ (5 mL). Après 45 minutes, le mélange est dilué avec CH₂Cl₂ (30 mL), lavé avec NaOH 1M (20 mL) et avec une solution aqueuse saturée en NaCl (20 mL). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée à température ambiante sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié sur colonne chromatographique, avec un éluant EP-Et₂O (1:1), pour donner **252** (125 mg ; 80%) sous la forme d'un solide jaune. Ce composé, référencé sous le nom de ménadione ou de vitamine K₃, est commercial.

2-[(E)-3-formylprop-2-ényl]-1,2-dihydro-2-méthyl-1-oxo-naphtalène (253).

A une solution de 2-méthylnaphtol (**251**) (100 mg ; 0,63 mmol) dans CH₂Cl₂ (10 mL) refroidie à -78 °C est additionnée goutte-à-goutte une solution de PIFA (409 mg ; 0,95 mmol) dans CH₂Cl₂ (4 mL). Ce mélange est agité pendant 1 heure à -78 °C puis transféré *via* une canule à une solution de 1-(triméthylsilyloxy)-buta-1,3-diène (**218**) (308 µL ; 1,76 mmol) en solution dans CH₂Cl₂ (5 mL). La solution est agitée à -78 °C pendant 3 heures, puis diluée avec CH₂Cl₂ (30 mL), lavée avec H₃PO₄ 1M (30 mL) et avec une solution aqueuse saturée en NaCl (30 mL). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée à température ambiante sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié sur colonne chromatographique, avec un éluant hexane-Et₂O (1:1), pour donner **253** (96 mg) partiellement purifié et 34 mg du 2-méthylnaphtol (**251**) de départ. Ce produit est purifié une seconde fois par chromatographie préparative sur plaque, avec un éluant hexane-Et₂O (1:1), pour fournir **253** (67 mg ; 47%) sous la forme d'une huile orange.

2-Benzyloxy-2-[(E)-3-formylprop-2-ényl]-1,2-dihydro-1-oxo-naphtalène (255) et 2-Benzyloxy-4-[(E)-3-formylprop-2-ényl]-naphtol (256).

A une solution de 2-benzyloxynaphtol (**239**) (100 mg ; 0,40 mmol) dans CH₂Cl₂ (5 mL) refroidie à 0 °C est additionné PIFA (258 mg ; 0,60 mmol) sous forme solide. Le mélange devient immédiatement violet et le 1-(triméthylsilyloxy)-buta-1,3-diène (**218**) (549 µL ; 3,14 mmol) en solution dans CH₂Cl₂ (4 mL) est additionné goutte-à-goutte. On laisse revenir à température ambiante pendant 3 heures, puis le mélange est dilué avec CH₂Cl₂ (30 mL), lavé

avec H₃PO₄ 1M (10 mL), une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (10 mL) et une solution aqueuse saturée en NaCl (10 mL). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée à température ambiante sous pression réduite. Le résidu huileux obtenu est purifié sur colonne chromatographique, avec un éluant hexane-Et₂O (4:1), pour fournir un mélange (2:3) de l'adduit C-2 **255** et de l'adduit C-4 **256** (52 mg ; 41%) sous la forme d'une gomme beige claire et 7 mg du 2-benzyloxynaphtol (**239**) de départ.

2-Benzyloxy-1,2-dihydro-2-(prop-2-ényl)-1-oxo-naphtalène (257).

A une solution de 2-benzyloxynaphtol (**239**) (200 mg ; 0,80 mmol) dans CH₂Cl₂ (14 mL) refroidie à 0 °C est additionné PIFA (516 mg ; 1,20 mmol) sous forme solide. Le mélange devient immédiatement violet et l'allyltriméthylsilane (**219**) (355 µL ; 2,24 mmol) est additionné goutte-à-goutte. On laisse revenir à température ambiante pendant 2 heures, puis le mélange est dilué avec CH₂Cl₂ (40 mL), lavé avec H₃PO₄ 1M (20 mL), une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (20 mL) et une solution aqueuse saturée en NaCl (20 mL). La phase organique de couleur rouge est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée à température ambiante sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié sur colonne chromatographique, avec un éluant hexane-Et₂O (4:1), pour fournir **257** (82 mg ; 36%) sous la forme d'une gomme beige claire.

Acide 2-(cyanhydroxyméthyl)-benzoïque (260).

Un mélange de KCN (8,94 g ; 137,2 mmol), d'eau (55 mL), et de 3-hydroxy-1(3*H*)-isobenzofuranone (**259**) (4,29 g ; 28,6 mmol) est agité et refroidi à 0 °C de façon à obtenir une solution homogène de couleur jaune. On ajoute de la glace (environ 35 g) puis de l'acide chlorhydrique concentré (32 mL). Le mélange est conservé à -15 °C (congélateur) pendant 18 heures. Les cristaux blancs obtenus sont filtrés, rincés avec de l'eau et séchés sous vide pour fournir la cyanhydrine **260** (3,45 g ; 68%) sous forme d'aiguilles blanches et utilisable telle quelle dans l'étape suivante.

3-Cyano-1(3*H*)-isobenzofuranone (261).

Une solution de chlorure d'oxalyle (COCl)₂ (2,89 mL ; 33,1 mmol) dans MeCN anhydre (25 mL) sous forte agitation est refroidie à -12 °C (bain carboglace + diéthylène glycol), puis est additionné du DMF anhydre (2,87 mL ; 37,5 mmol) à l'aide d'une seringue. On observe un fort dégagement gazeux et la formation d'un précipité blanc. A ce mélange est ensuite additionnée une solution de la cyanhydrine **260** (3,45 g ; 19,5 mmol) dans MeCN (35 mL). La solution devient orange et après 5 minutes d'agitation, la pyridine (5,36 mL ; 66,3 mmol) est ajoutée. Le mélange est agité encore pendant 30 minutes à -15 °C, puis traité par une solution froide d'HCl à 5% (80 mL) et extrait avec Et₂O (3 x 35 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (40 mL) et avec une solution aqueuse saturée

en NaCl (20 mL), séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée à température ambiante sous pression réduite pour donner le cyanophtalide **261** (2,74 g ; 88%) sous la forme d'une poudre jaune.

1-(3-Hydroxy-4-méthoxyphényl)-3-oxo-1,3-(dihydroisobenzofurane)-carbonitrile (271a).

A une solution de (diacétoxyiodo)benzène (PIDA ; 390 mg ; 1,21 mmol) dans CH₂Cl₂ (5 mL) refroidie à -78 °C est additionnée goutte-à-goutte une solution de gaïacol (**220**) (100 mg ; 0,80 mmol) dans CH₂Cl₂ (2 mL). Ce mélange est agité pendant 1 heure à -78 °C puis lavé avec de l'eau froide (10 mL), avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (20 mL) et extrait avec CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en NaCl (20 mL), séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée à température ambiante sous pression réduite pour donner l'acétate d'orthoquinol **270** qui est immédiatement utilisé sans purification. A une solution de *i*-Pr₂NH (123 µL ; 0,81 mmol) dans du THF anhydre (2 mL) à -78 °C est ajouté goutte-à-goutte du *n*-BuLi (2,5 M dans l'hexane ; 1,05 equiv.). Le mélange est maintenu à -78 °C pendant 30 minutes, placé à température ambiante pendant 15 minutes et refroidi de nouveau à -78 °C. Une solution de cyanophtalide **261** (128 mg ; 0,81 mmol) dans du THF (4 mL) est additionnée goutte-à-goutte. Une solution de **270** dans du THF (4 mL) est ensuite ajoutée à l'aide d'une seringue. Après 1 heure à -78 °C, le mélange est dilué avec une solution d'HCl à 10% (25 mL) et extrait au CHCl₃ (3 x 25 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl (2 x 30 mL), séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées à température ambiante sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié sur colonne chromatographique, avec un éluant hexane-Et₂O (2:1), pour fournir **271a** (131 mg ; 65%) sous la forme d'une gomme incolore.

1-(3-Hydroxy-4-benzyloxyphényl)-3-oxo-1,3-(dihydroisobenzofurane)-carbonitrile (274).

Le protocole suivi est identique à celui décrit pour l'obtention du nitrile **271a** en travaillant à partir du 2-benzyloxyphénol (**272**) (100 mg ; 0,50 mmol) commercial. Le résidu brut obtenu est purifié sur colonne chromatographique, avec un éluant hexane-Et₂O (3:2) puis (1:2), pour fournir **274** (87 mg ; 49%) sous la forme d'une gomme orange.

1,5-Diacétoxynaphtalène (284).

A une solution de 1,5-dihydroxynaphtalène (**283**) (5 g ; 31,2 mmol) dans de la pyridine (20 mL ; 247 mmol) refroidie à 0 °C est additionné goutte-à-goutte de l'anhydride acétique (20 mL ; 212 mmol). Le mélange est ensuite agité pendant 4 heures à température ambiante. Après évaporation des solvants sous vide (co-évaporation avec du toluène), le produit **284** (7,33 g ; 96%) est obtenu sous la forme d'une poudre marron. Le produit brut est suffisamment propre (RMN ¹H) pour être utilisé sans purification.

2-Hydroxybut-3-énoate de méthyle (286).

Une solution de 2-acétoxybut-3-énitrile (**285**) (5 g ; 40 mmol) dans MeOH (35 mL) est chauffée à léger reflux. Le bain d'huile est ensuite retiré et un mélange de méthanol (35 mL) saturé avec HCl gazeux (bullage pendant 10 minutes) et avec une solution d'acide chlorhydrique concentré (9 mL) est additionné progressivement de façon à maintenir le mélange en ébullition. Une fois la réaction exothermique terminée, le mélange est chauffé au reflux pendant 2 heures. On laisse refroidir et le chlorure d'ammonium formé dans le milieu est éliminé par filtration. La solution méthanolique est ensuite concentrée, diluée avec du CHCl₃ (20 mL) et lavée avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (80 mL). La phase organique obtenue par plusieurs extractions successives au CHCl₃ (6 x 30 mL) est lavée avec une solution aqueuse saturée en NaCl (80 mL), séchée sur Na₂SO₄ et filtrée. L'évaporation du solvant sous pression réduite donne le produit **286** (3,9 g ; 84%) sous la forme d'une huile légèrement colorée en jaune. Le produit brut est suffisamment propre (RMN ¹H) pour être utilisé sans purification.

2-Méthoxybut-3-énoate de méthyle (287).

Une solution de 2-hydroxybut-3-énoate de méthyle (**286**) (6,91 g ; 59,6 mmol), d'oxyde d'argent(I) (34,5 g ; 148,9 mmol) et d'iodure de méthyle (11,1 mL ; 178,8 mmol) dans CHCl₃ (190 mL) est agitée pendant 48 heures à température ambiante. Le mélange est ensuite filtré sur Célite et concentré à l'évaporateur rotatif pour donner le produit **287** (7,39 g ; 95%) sous la forme d'une huile jaune. Le produit brut est suffisamment propre (RMN ¹H) pour être utilisé sans purification.

1,2-Diméthoxy-1-(triméthylsilyloxy)-buta-1,3-diène (288).

A une solution de *i*-Pr₂NH (1,54 mL ; 11,0 mmol) dans du THF anhydre (11 mL) à -78 °C est ajouté goutte-à-goutte du *n*-BuLi (2,5 M dans l'hexane ; 1,1 équiv.). Le mélange est maintenu à -78 °C pendant 40 minutes, placé à température ambiante pendant 10 minutes et remis à -78 °C avant d'ajouter goutte-à-goutte l'ester **287** (1,30 g ; 10,0 mmol). Après 40 minutes, une solution de TMSCl (6,35 mL ; 50,0 mmol) dans du THF anhydre (3 mL) est introduite lentement et le mélange est agité pendant 1 heure à -78 °C. Le solvant est ensuite évaporé sous vide et remplacé par du pentane. La solution est filtrée sur fritté puis concentrée à l'évaporateur rotatif pour fournir une huile orange (1,96 g ; quantitatif) contenant 93% du diène **288** sous la forme d'un mélange d'isomères (*Z/E*) et 7% produit de départ (estimé par RMN ¹H). Cette huile est utilisée sans purification.

2-Méthoxy-4-méthylbut-2-énoate de méthyle (290).

Lors d'un essai de distillation du produit **288** sous vide de la pompe à palettes (~ 0,3 mm Hg), nous avons récupéré une fraction contenant majoritairement le produit de réarrangement **290**

observé parfois, avec des rendements variables, dans le mélange brut issu de la préparation du diène **288**. Nous avons caractérisé à cette occasion la structure **290** par RMN ^1H et ^{13}C .

1,5-Dihydroxy-2-méthoxy-9,10-anthraquinone (292).

Procédure A : A une solution de 5-acétoxy-2-bromo-1,4-naphtoquinone (**122**) (509 mg ; 1,73 mmol) dans le toluène (6 mL) est additionnée goutte-à-goutte une solution du diène **288** (700 mg ; 3,46 mmol) dans le toluène (3 mL). Après 2 heures, il reste toujours du produit de départ. Le mélange est agité à température ambiante pendant 4 jours. Le suivi de la réaction par CCM indique qu'il n'y a pas d'évolution. La solution est évaporée à température ambiante et le résidu obtenu est purifié sur colonne chromatographique, avec un éluant hexane-Et₂O (1:1), pour fournir une poudre de couleur terre. La RMN ^1H ne permet pas de caractériser cette structure qui, après quelques jours, évolue vers l'anthraquinone **292** (290 mg ; 54%). Une recristallisation à l'aide d'un mélange hexane-AcOEt fournit des aiguilles de couleur orange vif.

Procédure B : A une solution de 5-acétoxy-1-hydroxy-2-méthoxy-9,10-anthraquinone (**294**) (50 mg ; 0,16 mmol) dans le toluène (5 mL) sont additionnés de l'acide *para*-toluènesulfonique (6 mg ; 20%) et de l'éthylène glycol (1,34 mL ; 24 mmol). Le mélange est chauffé au reflux pendant 18 heures puis, après retour à température ambiante, est concentré à l'évaporateur rotatif. Le résidu est dissous dans CH₂Cl₂ (20 mL), lavé avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (10 mL) et une solution aqueuse saturée en NaCl (10 mL). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée sous pression réduite pour donner l'anthraquinone **292** sous la forme d'une poudre orange avec un rendement quantitatif.

5-Acétoxy-1-hydroxy-2-méthoxy-9,10-anthraquinone (294).

A une solution de 5-acétoxy-2-bromo-1,4-naphtoquinone (**122**) (666 mg ; 2,26 mmol) dans le toluène (7 mL) est additionnée goutte-à-goutte une solution du diène **288** (1,14 g ; 5,64 mmol) dans le toluène (3 mL). Le mélange est agité en présence de tamis moléculaire 4Å à température ambiante pendant 1 heure, puis au reflux du toluène pendant la nuit. La solution est évaporée sous vide et le résidu obtenu est dissous dans CH₂Cl₂, adsorbé sur silice et purifié sur colonne chromatographique, avec un éluant hexane-AcOEt (2:1) puis (1:1), pour fournir **294** (354 mg ; 50%) sous la forme d'une poudre orange-marron. Une recristallisation à l'aide d'un mélange hexane-AcOEt fournit une poudre de couleur orange.

5-Acétoxy-1,4-dihydroxy-2-méthoxy-9,10-anthraquinone (298).

A une solution de PIFA (76 mg ; 0,18 mmol) dans CH₂Cl₂ (3 mL) refroidie à 0 °C est additionnée goutte-à-goutte une solution de 5-acétoxy-1-hydroxy-2-méthoxy-9,10-anthraquinone (**294**) (50 mg ; 0,16 mmol) dans CH₂Cl₂ (2 mL). Après 3 heures à température

ambiante, le suivi par CCM, avec un éluant hexane-AcOEt (2:1), indique l'apparition d'une tache unique de couleur rouge. Le mélange est dilué avec CH₂Cl₂ (20 mL), lavé avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (10 mL), H₃PO₄ 1M (10 mL) et avec une solution aqueuse saturée en NaCl (10 mL). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée à température ambiante sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié sur colonne chromatographique, avec un éluant hexane-AcOEt (4:1) puis (2:1), pour fournir **298** (40 mg ; 76%) sous la forme d'aiguilles rouges.

5-Acétoxy-1,2-dihydro-2-méthoxy-2-(2,2,2-trifluoroéthoxy)-1-oxo-anthraquinone (300).

A une solution de PIFA (90 mg ; 0,21 mmol) dans CF₃CH₂OH (3 mL) est additionnée goutte-à-goutte une solution de 5-acétoxy-1-hydroxy-2-méthoxy-9,10-anthraquinone (**294**) (60 mg ; 0,19 mmol) dans CF₃CH₂OH (2 mL). Après 2 minutes, l'éther d'énol silicié **218** (47 µL ; 0,27 mmol) est additionné goutte-à-goutte. Une autre portion de **218** (47 µL ; 0,27 mmol) est additionnée après 30 minutes. On laisse revenir à température ambiante pendant 1 heure, puis le mélange est dilué avec CH₂Cl₂ (20 mL), lavé avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (10 mL), H₃PO₄ 1M (10 mL) et une solution aqueuse saturée en NaCl (10 mL). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée à température ambiante sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié sur colonne chromatographique, avec un éluant hexane-AcOEt (2:1) puis (1:1), pour fournir **300** (3 mg ; 4%) sous la forme d'une gomme beige.

5-Acétoxy-1-benzyloxy-2-méthoxy-9,10-anthraquinone (301).

Une solution de 5-acétoxy-1-hydroxy-2-méthoxy-9,10-anthraquinone (**294**) (173 mg ; 0,55 mmol), d'Ag₂O (514 mg ; 2,22 mmol) et de BnBr (196 µL ; 1,65 mmol) dans CHCl₃ (8 mL) est chauffée au reflux pendant 4 heures. Le mélange est ensuite filtré sur Célite et séché sous vide. Le résidu obtenu est purifié sur colonne chromatographique, avec un éluant CH₂Cl₂-Et₂O (50:1), pour fournir **301** (150 mg ; 68%) sous la forme d'un solide jaune pâle. Le produit brut est tout de même suffisamment correct (RMN ¹H) pour être utilisé par la suite sans purification.

1-Benzyloxy-2,5,9,10-tétraméthoxyanthracène (302).

A une solution de 5-acétoxy-1-benzyloxy-2-méthoxy-9,10-anthraquinone (**301**) (854 mg ; 2,12 mmol) dans un mélange THF (6 mL) et eau (2,5 mL) sont additionnés *n*-Bu₄NBr (35 mg ; 5%) et Na₂S₂O₄ (4 x 555 mg ; 12,75 mmol) en une heure. Une solution de KOH (2,4 g ; 42,5 mmol) dans l'eau (3,5 mL) est ensuite ajoutée et le mélange devient violet. Après 15 minutes, Me₂SO₄ (4 mL ; 42,5 mmol) est additionné goutte-à-goutte et le mélange est agité à température ambiante pendant la nuit, puis dilué avec CH₂Cl₂ (20 mL), lavé avec de l'eau (50 mL) et extrait au CH₂Cl₂ (3 x 40 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse

saturée en NaCl (80 mL), séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée à température ambiante sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié sur colonne chromatographique, avec un éluant hexane-AcOEt (5:1) puis (1:1), pour fournir **302** (303 mg ; 35%) sous la forme d'un solide jaune.

1-Hydroxy-2,5,9,10-tétraméthoxyanthracène (303).

Une solution de 1-benzyloxy-2,5,9,10-tétraméthoxyanthracène (**302**) (238 mg ; 0,70 mmol) dans THF (23 mL) est agitée à température ambiante pendant 24 heures sous atmosphère d'hydrogène en présence de Pd-C à 10% (3 x 29 mg). Le mélange est ensuite filtré sur Célite et rincé avec THF. Le filtrat obtenu est concentré sous vide puis purifié sur colonne chromatographique, avec un éluant hexane-AcOEt (4:1), pour fournir **302** (67 mg ; 30%) sous la forme d'une poudre jaune foncée.

1,2,5-Triméthoxy-9,10-anthraquinone (304).

A une solution de 1-hydroxy-2,5,9,10-tétraméthoxyanthracène (**303**) (50 mg ; 0,16 mmol) dans CH₂Cl₂ (10 mL) est additionné PIFA (75 mg ; 0,17 mmol) sous forme solide. Le mélange devient immédiatement violet et la CCM indique la disparition totale du produit de départ. Après 2 minutes, l'éther d'énol silicié **218** (33 µL ; 0,19 mmol) en solution dans CH₂Cl₂ (200 µL) est additionné goutte-à-goutte. Le mélange est agité à température ambiante pendant 1 heure et est dilué avec CH₂Cl₂ (20 mL), lavé avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (10 mL), H₃PO₄ 1M (10 mL) et une solution aqueuse saturée en NaCl (10 mL). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée à température ambiante sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié sur colonne chromatographique, avec un éluant hexane-Et₂O (1:1), pour fournir **304** (21 mg ; 48%) sous la forme d'une poudre rouge grenat.

1,5-Dihydroxy-2-méthoxy-9,10-dihydroanthraquinone (306).

A une solution de 5-acétoxy-1-hydroxy-2-méthoxy-9,10-anthraquinone (**294**) (30 mg ; 0,10 mmol) dans l'isopropanol (3,5 mL) est ajouté NaBH₄ (128 mg ; 3,36 mmol). Le mélange de couleur sombre est chauffé au reflux pendant 18 heures, puis versé sur de la glace pilée et traité doucement par de l'acide acétique glacial (quelques gouttes) de façon à atteindre un pH de 4-6. La solution orange est extraite au CH₂Cl₂ (3 x 30 mL), lavée avec de l'eau (40 mL) et une solution aqueuse saturée en NaCl (40 mL). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée à température ambiante sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié sur colonne chromatographique, avec un éluant hexane-AcOEt (4:1) puis (2:1), pour fournir **306** (6 mg ; 26%) sous la forme d'une poudre incolore qui noircit à la lumière.

1-Benzyloxy-5-hydroxy-2-méthoxyanthracène (307).

A une solution de 5-acétoxy-1-benzyloxy-2-méthoxy-9,10-anthraquinone (**301**) (80 mg ; 0,20 mmol) dans l'isopropanol (7,3 mL) est ajouté NaBH₄ (265 mg ; 6,96 mmol). Le mélange de couleur sombre est chauffé au reflux pendant 18 heures, puis versé sur de la glace pilée et traité doucement par de l'acide acétique glacial (quelques gouttes) de façon à atteindre un pH de 4-6. La solution orange est extraite au CH₂Cl₂ (3 x 15 mL), lavée avec de l'eau (40 mL) et une solution aqueuse saturée en NaCl (40 mL). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée à température ambiante sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié sur colonne chromatographique, avec un éluant hexane-AcOEt (4:1), pour fournir **307** (11 mg ; 17%) sous la forme d'un solide beige.

2-Bromo-5-hydroxy-1,4-naphtoquinone (308).

A une solution de 5-acétoxy-2-bromo-1,4-naphtoquinone (**122**) (2 g ; 6,78 mmol) dans EtOH (80 mL) est additionnée une solution d'acide sulfurique concentré (4 mL) dans l'eau (20 mL), puis le mélange est porté au reflux pendant 1 heure. Après concentration, le résidu est dissous dans CH₂Cl₂ (60 mL), puis la solution est lavée avec de l'eau (30 mL), H₃PO₄ 1M (30 mL) et extraite au CH₂Cl₂ (3 x 60 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en NaCl (50 mL), séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée à température ambiante sous pression réduite pour fournir **308** (1,67 g ; 97%) sous la forme d'un solide marron. Le produit brut est suffisamment propre (RMN ¹H) pour être utilisé sans purification. Une filtration rapide sur colonne de silice, avec un éluant hexane-AcOEt (5:1), donne des aiguilles oranges.

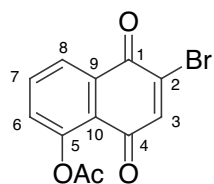
2-Bromo-5-méthoxy-1,4-naphtoquinone (309).

Une solution de 2-bromo-5-hydroxy-1,4-naphtoquinone (**308**) (1,47 g ; 5,84 mmol), d'Ag₂O (3,38 g ; 14,6 mmol) et d'iodure de méthyle (1,09 mL ; 17,52 mmol) dans CHCl₃ (20 mL) est agitée pendant 24 heures à température ambiante. Le mélange est ensuite filtré sur Célite et concentré à l'évaporateur rotatif pour donner le produit **309** (1,45 g ; 93%) sous la forme d'un solide marron. Le produit brut est suffisamment propre (RMN ¹H) pour être utilisé sans purification. Une filtration rapide sur colonne de silice, avec un éluant hexane-AcOEt (2:1), donne une poudre rouge orangée.

1-Hydroxy-2,5-diméthoxy-9,10-anthraquinone (310).

A une solution de 2-bromo-5-méthoxy-1,4-naphtoquinone (**308**) (988 mg ; 3,70 mmol) dans le toluène (15 mL) est additionnée goutte-à-goutte une solution du diène **288** (1,87 g ; 9,26 mmol) dans le toluène (5 mL). Le mélange est agité en présence de tamis moléculaire 4Å, à température ambiante, pendant 1 heure, puis au reflux du toluène pendant la nuit. La solution est évaporée sous vide et le résidu obtenu est dissous dans CH₂Cl₂, adsorbé sur silice et

purifié sur colonne chromatographique, avec un gradient d'éluants hexane-AcOEt de (4:1) à (1:1), pour fournir **310** (367 mg ; 35%) sous la forme d'une poudre marron.

5-Acétoxy-2-bromo-1,4-naphtoquinone (122).

CAS = [77189-69-6]

 $C_{12}H_7BrO_4$ M = 295,09 g.mol⁻¹

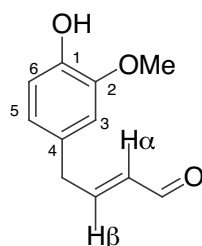
Aiguilles rouges

F = 155,1 – 156,1°C (lit.¹⁹² 154,5 – 156

°C)

- | | | |
|-------------------------------|------|----------------|
| • IR : cm ⁻¹ (KBr) | 3050 | CH aromatiques |
| | 1784 | C=O acétate |
| | 1679 | C=O quinone |
| | 1661 | C=O quinone |
- | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------|----------------------------|
| • RMN ¹ H : CDCl ₃ / 250 MHz / δ (ppm) / (multiplicité, J, intégration) | | |
| CH ₃ CO | 2,43 | (s, 3H) |
| H-3 | 7,37 | (s, 1H) |
| H-6 | 7,40 | (dd, J = 7,9 ; 1,2 Hz, 1H) |
| H-7 | 7,76 | (t, J = 7,9 Hz, 1H) |
| H-8 | 8,12 | (dd, J = 7,9 ; 1,2 Hz, 1H) |
- | | |
|----------------------------------------------------------------|-------|
| • RMN ¹³ C : CDCl ₃ / 62,9 MHz / δ (ppm) | |
| (C=O)-4 | 180,8 |
| (C=O)-1 | 177,3 |
| (C=O) acétate | 169,2 |
| C-5 | 149,7 |
| C-3 | 141,3 |
| C-2 | 138,4 |
| C-7 | 134,9 |
| C-9 | 132,4 |
| C-6 | 130,3 |
| C-8 | 126,2 |
| C-10 | 123,0 |
| CH ₃ CO | 21,0 |
- | | | |
|---------------------|-----------|------------------------|
| • SM : m/z (%) (EI) | 295 (2) | M ⁺ |
| | 252 (100) | (M-Ac) ⁺ |
| | 173 (70) | (M-Ac-Br) ⁺ |

4-(4-Hydroxy-3-méthoxyphényl)-but-2-éнал (225).

 $C_{11}H_{12}O_3$ $M = 192,21 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Huile brun clair

- **IR** : cm^{-1} (NaCl)

3420	OH phénol
1684	C=O aldéhyde α - β insaturé

- **RMN ^1H** : CDCl_3 / 300 MHz / δ (ppm) / (multiplicité, J , intégration)

CH₂	3,56	(dd, $J = 6,7 ; 1,5 \text{ Hz}$, 2H)
OCH₃	3,86	(s, 3H)
OH	5,60	(s, 1H)
Hα	6,09	(ddt, $J = 15,5 ; 7,9 ; 1,5 \text{ Hz}$, 1H)
H-3	6,63	(d, $J = 2,0 \text{ Hz}$, 1H)
H-5	6,67	(ddt, $J = 8,0 ; 2,0 ; 0,5 \text{ Hz}$, 1H)
H-6	6,86	(d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H)
Hβ	6,93	(dt, $J = 15,5 ; 6,7 \text{ Hz}$, 1H)
CHO	9,52	(d, $J = 7,9 \text{ Hz}$, 1H)

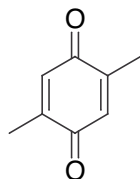
- **RMN ^{13}C** : CDCl_3 / 75,5 MHz / δ (ppm)

CHO	193,9	CH	121,7
CHβ=	156,9	CH	114,7
Q-Oxygéné	146,8	CH	111,3
Q-Oxygéné	144,7	OCH₃	56,0
CHα=	133,3	CH₂	38,8
Q	128,8		

- **SM** : m/z (%) (CI)

193 (100)	MH^+
175 (50)	$(\text{M-OH})^+$
123 (40)	$[\text{M}-(\text{buta-1,3-diéanol})]^+$

- **HRMS** : (CI) calculé pour $C_{11}H_{13}O_3$: 193,0865 trouvé : 193,0870

2,5-Diméthyl-1,4-benzoquinone (227).

CAS = [137-18-8] (commercial)

 $C_8H_8O_2$ M = 136,05 g.mol⁻¹

Solide jaune

F = 115 – 117 °C (*Acros* 123 – 126 °C)

- IR : cm⁻¹** (KBr)

1684	C=O quinone
------	-------------
- RMN ¹H :** CDCl₃ / 300 MHz / δ (ppm) / (multiplicité, *J*, intégration)

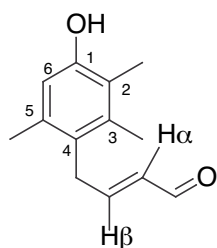
2 x CH ₃	1,98	(d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 6H)
2 x H _{arom}	6,54	(q, <i>J</i> = 1,6 Hz, 2H)
- RMN ¹³C :** CDCl₃ / 75,5 MHz / δ (ppm)

(C=O) quinone	189,0
Q	146,7
CH _{arom}	134,3
CH ₃	16,5
- SM : *m/z* (%)** (EI)

137 (16)	MH ⁺
136 (100)	M ⁺
108 (40)	(M-CO) ⁺
- Analyse élémentaire :**

calculé : C : 70,56	trouvé : C : 70,53
H : 5,93	H : 5,69

4-(4-Hydroxy-2,3,6-triméthylphényl)-but-2-éнал (230).

C₁₃H₁₆O₂M = 204,26 g.mol⁻¹

Huile jaune pâle

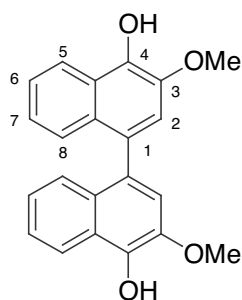
- IR : cm⁻¹ (NaCl)**

3381	OH phénol
1667	C=O aldéhyde α-β insaturé
- RMN ¹H : CDCl₃ / 200 MHz / δ (ppm) / (multiplicité, J, intégration)**

CH ₃ -3	2,15	(s, 3H)
CH ₃ -2	2,16	(s, 3H)
CH ₃ -5	2,18	(s, 3H)
CH ₂	3,63	(dd, J = 5,6 ; 1,8 Hz, 2H)
OH	5,30	(s large, 1H)
Hα	5,91	(ddt, J = 15,5 ; 8,0 ; 1,8 Hz, 1H)
H-6	6,52	(s, 1H)
Hβ	6,96	(dt, J = 15,5 ; 5,6 Hz, 1H)
CHO	9,51	(d, J = 8,0 Hz, 1H)
- RMN ¹³C : CDCl₃ / 50,3 MHz / δ (ppm)**

CHO	194,2	C-2	120,7
CHβ=	157,0	CH-6	114,7
C-1	152,3	CH ₂	32,9
C-3	136,7	CH ₃ -5	20,0
C-5	134,5	CH ₃ -3	16,0
CHα=	132,6	CH ₃ -2	12,0
C-4	125,5		
- SM : m/z (%) (EI)**

204 (69)	M ⁺
189 (10)	(M-Me) ⁺
174 (17)	[M-(2 x Me)] ⁺
136 (100)	[M-(buta-1,3-diéanol)] ⁺

4,4'-Dihydroxy-3,3'-diméthoxy-1,1'-binaphtyl (235).

CAS = [3919-64-0]

 $C_{22}H_{18}O_4$

Poudre beige

 $M = 346,38 \text{ g.mol}^{-1}$ $F = 263,3 - 263,9 \text{ }^\circ\text{C}$ (décomposition)(lit.¹⁷⁷ 275 $^\circ\text{C}$)

- **IR** : cm^{-1} (KBr) 3391 OH aromatique

- **RMN ^1H** : DMSO- d_6 / 200 MHz / δ (ppm) / (multiplicité, J , intégration)

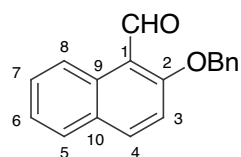
OCH ₃ -3 + OCH ₃ -3'	3,91	(s, 6H)
Harom	7,11-7,13	(m, 4H)
Harom	7,34-7,40	(m, 4H)
H-5 + H-5'	8,16	(d, $J = 8,6 \text{ Hz}$, 2H)
OH-4 + OH-4'	9,36	(s, 2H)

- **RMN ^{13}C** : DMSO- d_6 / 50,3 MHz / δ (ppm)

C-3 ou C-4	141,5		CH	124,6
C-3 ou C-4	139,7		CH	123,9
CH	128,9		CH	121,6
Q	128,6		CH	117,4
Q	125,7		OCH ₃	57,2
CH	125,1			

- **SM** : m/z (%) (LSIMS) 369 (9) MNa⁺
 347 (31) MH⁺
 346 (100) M⁺

- **HRMS** : (LSIMS) calculé : 346,1205 trouvé : 346,1199

2-Benzoyloxynaphtaldéhyde (237).

CAS = [52805-48-8]

 $C_{18}H_{14}O_2$

Poudre jaune

M = 262,30 g.mol⁻¹F = 119 °C (lit.²¹⁴ 119 – 120 °C)

• IR : cm⁻¹ (KBr) 1666 C=O aldéhyde aromatique

• RMN ¹H : CDCl₃ / 250 MHz / δ (ppm) / (multiplicité, *J*, intégration)

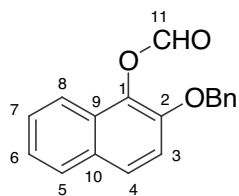
OCH ₂	5,33	(s, 2H)
Harom	7,32-7,49	(m, 7H)
Harom	7,60-7,67	(m, 1H)
Harom	7,77	(d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H)
Harom	8,03	(d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 1H)
H-8	9,30	(d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H)
CHO	10,98	(s, 1H)

• RMN ¹³C : CDCl₃ / 50,3 MHz / δ (ppm)

CHO	191,9	CH	128,3
C-2	163,1	CH	128,2
CH	137,4	CH x 2 (benzyl)	127,3
Q	135,9	CH	125,0
Q	131,5	CH	124,9
CH	129,8	C-1	117,3
CH x 2 (benzyl)	128,7	CH	113,9
Q	128,6	OCH ₂	71,5

• SM : *m/z* (%) (LSIMS) 285 (32) MNa⁺
263 (100) MH⁺
262 (78) M⁺

Formiate de 2-benzyloxynaphtalényle (238).



C₁₈H₁₄O₃
Cristaux beiges

M = 278,30 g.mol⁻¹
F = 70 °C

- IR : cm⁻¹ (KBr) 1740 C=O ester
- RMN ¹H : CDCl₃ / 250 MHz / δ (ppm) / (multiplicité, J, intégration)

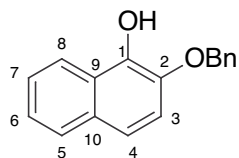
OCH ₂	5,25	(s, 2H)
Harom	7,32-7,57	(m, 8H)
Harom	7,73-7,91	(m, 3H)
OCHO	10,98	(s, 1H)

- RMN ¹³C : CDCl₃ / 62,9 MHz / δ (ppm)

OCHO	159,4	CH	127,8
C-2	146,5	CH x 3 (benzyl)	127,3
Q	136,4	CH x 2 (benzyl)	127,2
Q	133,0	CH	124,6
Q	129,3	CH	120,2
CH	128,6	CH	115,5
Q	128,4	OCH ₂	71,6
CH	128,1		

- SM : m/z (%) (EI) 278 (8) M⁺
 250 (17) (M-CO)⁺
 159 (27) (M-CO-Bn)⁺
 91 (100) Bn⁺

- Analyse élémentaire : calculé : C : 77,67 trouvé : C : 77,64
 H : 5,07 H : 5,16

2-Benzylloxynaphtol (239).

CAS = [158381-14-7]

C₁₇H₁₄O₂M = 250,29 g.mol⁻¹

Solide marron

F = 50 – 52 °C (lit.²¹⁵ 76 °C)

• **IR** : cm⁻¹ (KBr) 3528 OH aromatique

• **RMN ¹H** : CDCl₃ / 250 MHz / δ (ppm) / (multiplicité, *J*, intégration)

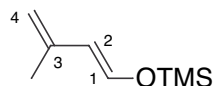
OCH ₂	5,24	(s, 2H)
OH	6,18	(s large, 1H)
Harom	7,31-7,55	(m, 9H)
Harom	7,81	(d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H)
H-8	8,25	(d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H)

• **RMN ¹³C** : CDCl₃ / 50,3 MHz / δ (ppm)

Q	140,3	CH	125,3
Q	136,7	CH	124,4
Q	129,8	Q	124,1
CH x 2 (benzyl)	128,7	CH	121,3
CH	128,3	CH	119,5
Q	127,9	CH	114,9
CH x 2 (benzyl)	127,7	OCH ₂	72,4
CH	127,4		

• **SM** : *m/z* (%) (EI)

251 (8)	MH ⁺
250 (36)	M ⁺
159 (46)	(M-Bn) ⁺
91 (100)	Bn ⁺

(E)-3-Méthyl-1-(triméthylsilyloxy)-buta-1,3-diène (241).

CAS = [161094-13-9]

C₈H₁₆OSiM = 156,30 g.mol⁻¹

Huile incolore

Eb₂₀ = 60 °C (lit.¹⁷⁸ Eb₁₅ = 45 – 47 °C)

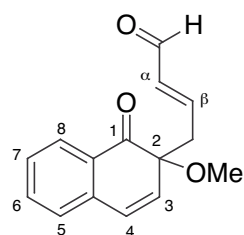
- IR : cm⁻¹ (NaCl)**

2959	=CH ₂
1639	C=C diène
- RMN ¹H : CDCl₃ / 250 MHz / δ (ppm) / (multiplicité, J, intégration)**

O(SiCH ₃) ₃	0,22	(s, 9H)
CH ₃ -3	1,81	(s, 3H)
CH ₂ =	4,73	(d large, J = 15,6 Hz, 2H)
CH=	5,83	(d, J = 12,2 Hz, 1H)
CH=	6,51	(d, J = 12,2 Hz, 1H)
- RMN ¹³C : CDCl₃ / 62,9 MHz / δ (ppm)**

CH=	141,5
C-3	139,7
CH=	116,4
CH ₂ =	112,0
CH ₃	18,9
O(SiCH ₃) ₃	-0,5
- SM : m/z (%) (EI)**

156 (40)	M ⁺
141 (31)	(M-Me) ⁺
73 (100)	(SiMe ₃) ⁺

2-[(*E*)-3-formylprop-2-ényl]-1,2-dihydro-2-méthoxy-1-oxo-naphtalène (243).C₁₅H₁₄O₃M = 242,27 g.mol⁻¹

Huile brun clair

- **IR** : cm⁻¹ (NaCl)

1690	C=O cétone
1678	C=O aldéhyde α - β insaturé
- **RMN ¹H** : CDCl₃ / 300 MHz / δ (ppm) / (multiplicité, *J*, intégration)

CH ₂	2,62-2,76	(m, 2H)
OCH ₃	3,19	(s, 3H)
H α	6,02	(ddt, <i>J</i> = 15,6 ; 7,9 ; 1,3 Hz, 1H)
CH=3	6,11	(d, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1H)
CH=4	6,77	(d, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1H)
H β	6,81	(dt, <i>J</i> = 15,6 ; 7,7 Hz, 1H)
H-5	7,23	(d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H)
H-7	7,36	(td, <i>J</i> = 7,5 ; 1,3 Hz, 1H)
H-6	7,58	(td, <i>J</i> = 7,5 ; 1,3 Hz, 1H)
H-8	7,98	(d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H)
CHO	9,40	(d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H)

- **RMN ¹³C** : CDCl₃ / 75,5 MHz / δ (ppm)

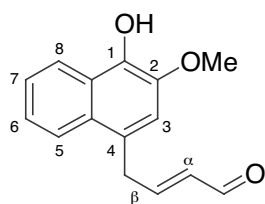
(C=O) cétone	199,3		Q	129,6
CHO	193,5		CH-7	128,7
CH β =	150,6		CH-5	127,8
Q	136,8		CH-8	127,1
CH α =	135,8		C-2	81,3
CH-6	135,3		OCH ₃	53,8
CH-3	134,6		CH ₂	42,3
CH-4	129,8			

- **SM** : *m/z* (%) (EI)

242 (10)	M ⁺
173 (100)	[M-(buta-1,3-diéno)] ⁺

- **Analyse élémentaire** :

calculé : C : 74,35	trouvé : C : 73,99
H : 5,83	H : 5,71

4-[(*E*)-3-formylprop-2-ényl]-2-méthoxynaphtol (244).C₁₅H₁₄O₃M = 242,27 g.mol⁻¹

Gomme marron

• IR : cm⁻¹ (NaCl)

3418

OH aromatique

1682

C=O aldéhyde α - β insaturé• RMN ¹H : CDCl₃ / 300 MHz / δ (ppm) / (multiplicité, *J*, intégration)

OCH ₃	3,99	(s, 3H)
CH ₂	4,03	(dd, <i>J</i> = 6,2 ; 1,6 Hz, 2H)
OH	6,00	(s, 1H)
H α	6,08	(ddt, <i>J</i> = 15,6 ; 7,9 ; 1,6 Hz, 1H)
H β	7,07	(dt, <i>J</i> = 15,6 ; 6,2 Hz, 1H)
H-3	7,12	(s, 1H)
H-6 + H-7	7,37-7,50	(m, 2H)
H-5	7,76	(d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H)
H-8	8,21	(d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H)
CHO	9,52	(d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H)

• RMN ¹³C : CDCl₃ / 75,5 MHz / δ (ppm)

CHO	193,6	CHarom	124,8
CH β =	156,4	Q	124,6
C-1 ou C-2	140,6	CHarom	123,3
C-1 ou C-2	139,3	CHarom	122,1
CH α =	133,6	CH-3	114,7
Q	127,5	OCH ₃	57,2
CHarom	125,4	CH ₂	36,1
Q	124,9		

• SM : *m/z* (%) (LSIMS)

265 (9)

MNa⁺

243 (40)

MH⁺

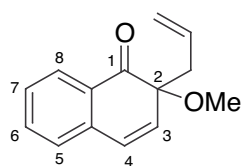
242 (100)

M⁺

• HRMS : (LSIMS)

calculé : 242,0943

trouvé : 242,0944

1,2-Dihydro-2-méthoxy-2-(prop-2-ényl)-1-oxo-naphtalène (245).CAS = [67274-88-8] (lit. ¹⁸⁰)C₁₄H₁₄O₂M = 214,26 g.mol⁻¹

Huile jaune pâle

• IR : cm⁻¹ (NaCl)

1687

C=O cétone

• RMN ¹H : CDCl₃ / 300 MHz / δ (ppm) / (multiplicité, J, intégration)

CH ₂	2,40-2,56	(m, 2H)
OCH ₃	3,17	(s, 3H)
CH ₂ =	4,94-5,02	(m, 2H)
CH=	5,59-5,73	(m, 1H)
CH=3	6,12	(d, J = 10,0 Hz, 1H)
CH=4	6,74	(d, J = 10,0 Hz, 1H)
H-5	7,22	(dd, J = 7,6 ; 1,2 Hz, 1H)
H-7	7,33	(td, J = 7,6 ; 1,2 Hz, 1H)
H-6	7,55	(td, J = 7,6 ; 1,2 Hz, 1H)
H-8	7,99	(dd, J = 7,6 ; 1,2 Hz, 1H)

• RMN ¹³C : CDCl₃ / 75,5 MHz / δ (ppm)

(C=O) cétone	200,4	CH	128,3
Q	137,2	CH	127,6
CH	135,6	CH	126,8
CH	134,9	CH ₂ =	119,2
CH	130,9	C-2	82,2
Q	130,2	OCH ₃	53,7
CH	129,0	CH ₂	44,3

• SM : m/z (%) (EI)

214 (31)

M⁺

199 (25)

(M-Me)⁺

183 (8)

(M-OMe)⁺

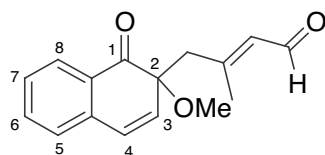
173 (98)

(M-Allyl)⁺

• HRMS : (CI)

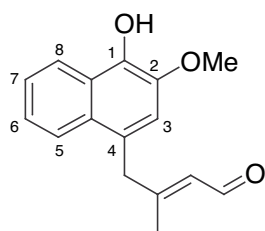
calculé pour C₁₄H₁₅O₂ : 215,1072

trouvé : 215,1063

2-[(*E*)-3-formyl-2-méthyl-prop-2-ényl]-1,2-dihydro-2-méthoxy-1-oxo-naphtalène (247).C₁₆H₁₆O₃M = 256,30 g.mol⁻¹

Gomme rouge

- | | | |
|-----------------------------|------|-----|
| IR : cm ⁻¹ (KBr) | 1670 | C=O |
|-----------------------------|------|-----|
- | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----------------------------------|
| RMN ¹ H : CDCl ₃ / 200 MHz / δ (ppm) / (multiplicité, <i>J</i> , intégration) | | |
| CH ₃ | 2,18 | (s, 3H) |
| CH ₂ | 2,55 | (s, 2H) |
| OCH ₃ | 3,15 | (s, 3H) |
| CH= | 5,74 | (d large, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H) |
| CH=3 | 6,07 | (d, <i>J</i> = 10,1 Hz, 1H) |
| CH=4 | 6,75 | (d, <i>J</i> = 10,1 Hz, 1H) |
| H-5 | 7,22 | (dd, <i>J</i> = 7,6 ; 1,2 Hz, 1H) |
| H-7 | 7,35 | (td, <i>J</i> = 7,6 ; 1,2 Hz, 1H) |
| H-6 | 7,57 | (td, <i>J</i> = 7,6 ; 1,5 Hz, 1H) |
| H-8 | 7,97 | (dd, <i>J</i> = 7,6 ; 1,5 Hz, 1H) |
| CHO | 9,88 | (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H) |
- | | | | |
|--------------------------------------------------------------|-------|------------------|-------|
| RMN ¹³ C : CDCl ₃ / 62,9 MHz / δ (ppm) | | | |
| (C=O) cétone | 199,9 | CH | 129,4 |
| CHO | 190,7 | CH | 128,6 |
| Q | 157,7 | CH | 127,8 |
| Q | 136,7 | CH | 127,0 |
| CH | 135,2 | C-2 | 82,1 |
| CH | 134,6 | OCH ₃ | 49,4 |
| CH | 131,2 | CH ₂ | 41,2 |
| Q | 129,6 | CH ₃ | 19,6 |
- | | | |
|-----------------------------|----------|----------------------|
| SM : <i>m/z</i> (%) (LSIMS) | 279 (58) | MNa ⁺ |
| | 257 (41) | MH ⁺ |
| | 256 (35) | M ⁺ |
| | 225 (59) | (M-OMe) ⁺ |
- | | | |
|----------------|--------------------|-------------------|
| HRMS : (LSIMS) | calculé : 256,1099 | trouvé : 256,1091 |
|----------------|--------------------|-------------------|

4-[(*E*)-3-formyl-2-méthyl-prop-2-ényl]-2-méthoxynaphtol (248).C₁₆H₁₆O₃M = 256,30 g.mol⁻¹

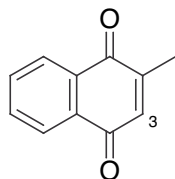
Gomme jaune pâle

- | | | |
|-----------------------------|------|------------------------------------------|
| IR : cm ⁻¹ (KBr) | 3293 | OH aromatique |
| | 1649 | C=O aldéhyde α - β insaturé |
- | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------------------------------|
| RMN ¹ H : CDCl ₃ / 200 MHz / δ (ppm) / (multiplicité, <i>J</i> , intégration) | | |
| CH ₃ | 2,21 | (s, 3H) |
| CH ₂ | 3,90 | (s, 2H) |
| OCH ₃ | 3,97 | (s, 3H) |
| CH= | 5,75 | (d large, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H) |
| OH | 6,08 | (s large, 1H) |
| H-3 | 7,09 | (s, 1H) |
| H-6 + H-7 | 7,33-7,48 | (m, 2H) |
| H-5 | 7,70 | (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H) |
| H-8 | 8,20 | (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H) |
| CHO | 9,99 | (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H) |

- RMN ¹³C : CDCl₃ / 62,9 MHz / δ (ppm)

CHO	191,2	CH	124,6
Q	162,7	Q	124,4
C-1 ou C-2	140,4	CH	123,4
C-1 ou C-2	139,2	CH	121,9
Q	131,8	CH	115,5
CH	128,2	OCH ₃	57,1
Q	127,9	CH ₂	43,5
CH	125,2	CH ₃	17,7

- | | | |
|-----------------------------|-----------|------------------|
| SM : <i>m/z</i> (%) (LSIMS) | 279 (18) | MNa ⁺ |
| | 257 (31) | MH ⁺ |
| | 256 (100) | M ⁺ |
- | | | |
|----------------|--------------------|-------------------|
| HRMS : (LSIMS) | calculé : 256,1099 | trouvé : 256,1098 |
|----------------|--------------------|-------------------|

2-Méthyl-1,4-naphtoquinone (252).

CAS = [858-27-5]

 $C_{11}H_8O_2$

Solide jaune

M = 172,18 g.mol⁻¹F = 103 – 104 °C (lit.²¹⁶ 104 °C)

• IR : cm⁻¹ (KBr) 1664 C=O quinone

• RMN ¹H : CDCl₃ / 300 MHz / δ (ppm) / (multiplicité, J, intégration)

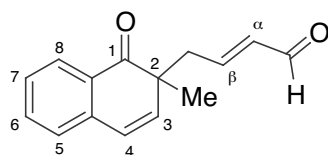
CH ₃	2,19	(d, J = 1,5 Hz, 3H)
H-3	6,84	(q, J = 1,5 Hz, 1H)
Harom	7,71-7,74	(m, 2H)
Harom	8,04-8,11	(m, 2H)

• RMN ¹³C : CDCl₃ / 75,5 MHz / δ (ppm)

(C=O) quinone	185,6
(C=O) quinone	185,0
C-2	148,2
CHarom	135,7
CHarom	133,64
CHarom	133,58
Q	132,3
Q	132,2
CHarom	126,5
CHarom	126,1
CH ₃	16,5

• SM : m/z (%) (EI)

172 (100)	M ⁺
157 (4)	(M-Me) ⁺
144 (68)	(M-CO) ⁺

2-[(*E*)-3-formylprop-2-ényl]-1,2-dihydro-2-méthyl-1-oxo-naphtalène (253).C₁₅H₁₄O₂M = 226,27 g.mol⁻¹

Huile orange

- **IR** : cm⁻¹ (NaCl) 1684 C=O
- **RMN ¹H** : CDCl₃ / 300 MHz / δ (ppm) / (multiplicité, *J*, intégration)

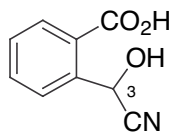
CH ₃	1,32	(s, 3H)
CH ₂ (AB)	2,50	(ddd, <i>J</i> = 8,7 ; 7,6 ; 1,1 Hz, 1H)
CH ₂ (AB)	3,00	(ddd, <i>J</i> = 8,7 ; 7,6 ; 1,1 Hz, 1H)
H _α	6,03	(dd large, <i>J</i> = 15,6 ; 7,9 Hz, 1H)
CH=3	6,06	(d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H)
H _β	6,54	(dt, <i>J</i> = 15,6 ; 7,3 Hz, 1H)
CH=4	6,62	(d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H)
H-5	7,24	(d large, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H)
H-7	7,36	(td, <i>J</i> = 7,6 ; 1,1 Hz, 1H)
H-6	7,57	(td, <i>J</i> = 7,4 ; 1,3 Hz, 1H)
H-8	8,03	(d large, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H)
CHO	9,40	(d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H)

- **RMN ¹³C** : CDCl₃ / 75,5 MHz / δ (ppm)

C=O cétone	201,9	CH	128,3
CHO	193,6	CH	127,5
CH _β =	152,8	CH	127,2
CH	138,1	CH	124,9
Q	138,0	C-2	49,0
CH	135,2	CH ₂	42,5
CH	134,8	CH ₃	25,4
Q	128,8		

- **SM** : *m/z* (%) (EI)

226 (8)	M ⁺
211 (6)	(M-Me) ⁺
197 (18)	(M-CHO) ⁺
157 (100)	[M-(buta-1,3-diéno)] ⁺
- **HRMS** : (CI) calculé pour C₁₅H₁₅O₂ : 227,1072 trouvé : 227,1078

Acide 2-(cyanhydroxyméthyl)-benzoïque (260).

CAS = [94930-53-7]

C₉H₇NO₃M = 177,16 g.mol⁻¹

Aiguilles blanches

F = 62 °C (lit.¹⁸³ 65 – 67 °C)

- **IR** : cm⁻¹ (KBr)

3472	OH (large)
2258	CN
1669	C=O acide carboxylique

- **RMN ¹H** : : Acétone-*d*₆ / 250 MHz / δ (ppm) / (multiplicité, *J*, intégration)

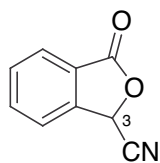
H-3	6,48	(s, 1H)
Harom	7,58-8,18	(m, 4H)

- **RMN ¹³C** : Acétone-*d*₆ / 62,9 MHz / δ (ppm)

Q	166,5
Q	140,1
CHarom	134,1
CHarom	132,3
CHarom	129,9
Q	129,8
CHarom	128,2
Q-CN	120,9
CH-3	60,9

- **SM** : *m/z* (%) (EI)

177 (4)	M ⁺
134 (100)	(M-CN-OH) ⁺
105 (81)	(benzaldéhyde) ⁺
77 (52)	(C ₆ H ₅) ⁺

3-Cyano-1(3H)-isobenzofuranone (261).

CAS = [27613-27-0]

 $C_9H_5NO_2$ M = 159,14 g.mol⁻¹

Poudre jaune

F = 120 °C (lit.¹⁸³ 120 – 121 °C)

• **IR** : cm⁻¹ (KBr) 1781 C=O lactone

• **RMN ¹H** : : CDCl₃ / 250 MHz / δ (ppm) / (multiplicité, *J*, intégration)

H-3	6,13	(s, 1H)
Harom	7,66-7,98	(m, 4H)

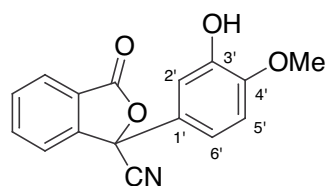
• **RMN ¹³C** : CDCl₃ / 62,9 MHz / δ (ppm)

Q	167,5
Q	141,8
CHarom	135,6
CHarom	131,3
CHarom	126,4
Q	124,2
CHarom	122,8
Q-CN	113,9
CH-3	65,7

• **SM** : *m/z* (%) (EI)

159 (56)	M ⁺
133 (6)	(M-CN) ⁺
105 (100)	(benzaldéhyde) ⁺
77 (30)	(C ₆ H ₅) ⁺

1-(3-Hydroxy-4-méthoxyphényl)-3-oxo-1,3-(dihydroisobenzofurane)-carbonitrile (271a).

C₁₆H₁₁NO₄M = 281,26 g.mol⁻¹

Gomme incolore

- **IR** : cm⁻¹ (KBr)

3448	OH aromatique
2266	CN
1798	C=O lactone

- **RMN ¹H** : CDCl₃ / 250 MHz / δ (ppm) / (multiplicité, *J*, intégration)

OCH ₃	3,92	(s, 3H)
OH	5,74	(s, 1H)
H-2'	6,84	(d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H)
H-5'	6,88	(d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H)
H-6'	7,11	(dd, <i>J</i> = 8,5 ; 2,1 Hz, 1H)
Harom	7,55	(dt, <i>J</i> = 7,6 ; 1,3 Hz, 1H)
Harom	7,70	(td, <i>J</i> = 7,6 ; 1,3 Hz, 1H)
Harom	7,80	(td, <i>J</i> = 7,6 ; 1,3 Hz, 1H)
Harom	7,99-8,02	(m, 1H)

- **RMN ¹³C** : CDCl₃ / 50,3 MHz / δ (ppm)

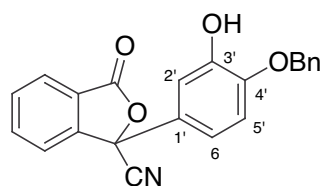
C=O	167,3	Q	124,3
Q	148,5	CHarom	123,3
Q	146,7	CHarom	118,5
Q	146,3	CN	115,9
CHarom	135,7	CHarom	112,2
CHarom	131,3	CHarom	110,8
Q	126,4	Q-CN	79,6
CHarom	126,3	OCH ₃	56,0

- **SM** : *m/z* (%) (EI)

282 (20)	MH ⁺
281 (100)	M ⁺
177 (70)	(cyanhydrine 260) ⁺

- **HRMS** : (EI)

calculé : 281,0688	trouvé : 281,0688
--------------------	-------------------

1-(3-Hydroxy-4-benzyloxyphényl)-3-oxo-1,3-(dihydroisobenzofurane)-carbonitrile (274).C₂₂H₁₅NO₄M = 357,36 g.mol⁻¹

Gomme orange

- **IR** : cm⁻¹ (KBr)

3447	OH aromatique
1798	C=O lactone

- **RMN ¹H** : CDCl₃ / 200 MHz / δ (ppm) / (multiplicité, *J*, intégration)

OCH ₂	5,13	(s, 2H)
OH	6,09	(s, 1H)
H-2'	6,88	(d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H)
H-5'	6,95	(d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H)
H-6'	7,06	(dd, <i>J</i> = 8,5 ; 2,3 Hz, 1H)
Harom (benzyl)	7,39	(s large, 5H)
Harom	7,54	(d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H)
Harom	7,65-7,89	(m, 2H)
Harom	7,99	(d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H)

- **RMN ¹³C** : CDCl₃ / 62,9 MHz / δ (ppm)

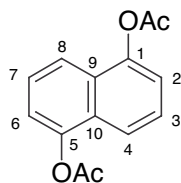
C=O	167,3	CHarom x 2	127,8
Q	147,6	CHarom	126,3
Q	146,5	Q	124,2
Q	146,4	CHarom	123,3
CHarom	135,7	CHarom	118,5
Q	135,4	CN	115,9
Q	131,4	CHarom	112,4
CHarom	131,3	CHarom	112,1
CHarom x 2	128,7	Q-CN	79,6
CHarom	128,6	OCH ₂	71,1

- **SM** : *m/z* (%) (EI)

357 (2)	M ⁺
240 (33)	(M-Bn-CN) ⁺
91 (70)	Bn ⁺

- **HRMS** : (EI)

calculé : 357,1001	trouvé : 357,0995
--------------------	-------------------

1,5-Diacétoxynaphtalène (284).

CAS = [605-89-0]

 $C_{14}H_{12}O_4$

Poudre marron

M = 244,24 g.mol⁻¹F = 159 °C (lit.²¹¹ 158 – 159 °C)

- **IR** : cm⁻¹ (KBr)

3063	CH aromatique
1728	C=O acétate

- **RMN ¹H** : CDCl₃ / 200 MHz / δ (ppm) / (multiplicité, *J*, intégration)

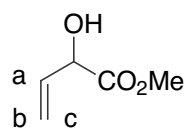
2 x CH ₃ CO	2,47	(s, 6H)
H-2 + H-6	7,30	(d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H)
H-3 + H-7	7,51	(d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H)
H-4 + H-8	7,79	(d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H)

- **RMN ¹³C** : CDCl₃ / 62,9 MHz / δ (ppm)

(C=O) acétate	169,3
C-1 + C-5	146,7
C-9 + C-10	128,1
C-3 + C-7	126,0
C-4 + C-8	119,2
C-2 + C-6	118,8
CH ₃ CO	21,0

- **SM** : *m/z* (%) (EI)

267 (16)	MNa ⁺
244 (22)	M ⁺
202 (26)	(MH-Ac) ⁺
160 (39)	[MH ₂ -(2 x Ac)] ⁺

2-Hydroxybut-3-énoate de méthyle (286).

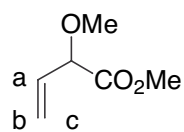
CAS = [5837-73-0]

 $C_5H_8O_3$

Huile légèrement jaune

M = 116,12 g.mol⁻¹(lit.¹⁹⁴ Eb₁₀ = 63 – 65 °C)

- | | | |
|--------------------------------|------|------------------|
| • IR : cm ⁻¹ (NaCl) | 3501 | OH |
| | 2956 | =CH ₂ |
| | 1739 | C=O ester |
| | 1644 | C=C |
- | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------------------|
| • RMN ¹ H : CDCl ₃ / 200 MHz / δ (ppm) / (multiplicité, J, intégration) | | |
| OH | 3,25 | (s large, 1H) |
| OCH ₃ | 3,71 | (s, 3H) |
| CH | 4,62 | (d, J = 5,0 Hz, 1H) |
| CH ₂ = (Hb) | 5,18 | (d, J = 10,6 Hz, 1H) |
| CH ₂ = (Hc) | 5,41 | (d, J = 17,0 Hz, 1H) |
| CH= (Ha) | 5,79-5,95 | (m, 1H) |
- | | |
|----------------------------------------------------------------|-------|
| • RMN ¹³ C : CDCl ₃ / 50,3 MHz / δ (ppm) | |
| (C=O) ester | 173,4 |
| CH= | 134,1 |
| CH ₂ = | 116,8 |
| CH | 71,4 |
| OCH ₃ | 52,5 |
- | | | |
|---------------------|-----------|-------------------------------------|
| • SM : m/z (%) (EI) | 116 (0,5) | M ⁺ |
| | 57 (100) | (M-CO ₂ Me) ⁺ |

2-Méthoxybut-3-énoate de méthyle (287).

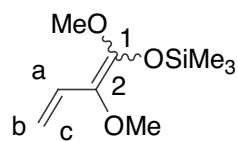
CAS = [95393-63-8]

C₆H₁₀O₃

Huile jaune

M = 130,14 g.mol⁻¹(lit.¹⁹⁵ Eb₂₄ = 63 – 64 °C)

- | | | |
|--------------------------------|------|------------------|
| • IR : cm ⁻¹ (NaCl) | 2953 | =CH ₂ |
| | 1752 | C=O ester |
| | 1643 | C=C |
- | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------|-------------------------------------|
| • RMN ¹ H : CDCl ₃ / 200 MHz / δ (ppm) / (multiplicité, J, intégration) | | |
| OCH ₃ | 3,37 | (s, 3H) |
| CO ₂ CH ₃ | 3,73 | (s, 3H) |
| CH | 4,22 | (ddd, J = 6,5 ; 1,5 ; 1,2 Hz, 1H) |
| CH ₂ = (H _b) | 5,30 | (ddd, J = 10,3 ; 2,6 ; 1,5 Hz, 1H) |
| CH ₂ = (H _c) | 5,42 | (ddd, J = 17,3 ; 2,6 ; 1,2 Hz, 1H) |
| CH= (H _a) | 5,81 | (ddd, J = 17,3 ; 10,3 ; 6,5 Hz, 1H) |
- | | |
|----------------------------------------------------------------|-------|
| • RMN ¹³ C : CDCl ₃ / 62,9 MHz / δ (ppm) | |
| (C=O) ester | 170,8 |
| CH= | 132,3 |
| CH ₂ = | 119,2 |
| CH | 81,3 |
| OCH ₃ | 57,2 |
| CO ₂ CH ₃ | 52,1 |
- | | | |
|---------------------|----------|------------------------------------------|
| • SM : m/z (%) (EI) | 130 (3) | M ⁺ |
| | 71 (100) | (M-CO ₂ Me) ⁺ |
| | 41 (41) | (MH-CO ₂ Me-OMe) ⁺ |

1,2-Diméthoxy-1-(triméthylsilyloxy)-buta-1,3-diène (288).

CAS = [159420-50-5]

 $C_9H_{18}O_3Si$

Huile orange

M = 202,32 g.mol⁻¹(lit. ¹⁹⁵ Eb_{0,3} = 36 °C)

- **IR** : cm⁻¹ (NaCl)

2957	=CH ₂
2830	OCH ₃ (vibration symétrique)
1654	C=C diène

Isomère majoritaire :

- **RMN ¹H** : CDCl₃ / 250 MHz / δ (ppm) / (multiplicité, *J*, intégration)

OSi(CH ₃) ₃	0,27	(s, 9H)
OCH ₃	3,50	(s, 3H)
OCH ₃	3,55	(s, 3H)
CH ₂ = (Hb)	4,78	(dd, <i>J</i> = 11,0 ; 2,1 Hz, 1H)
CH ₂ = (Hc)	5,07	(dd, <i>J</i> = 17,4 ; 2,1 Hz, 1H)
CH= (Ha)	6,42	(dd, <i>J</i> = 17,4 ; 11,0 Hz, 1H)

- **RMN ¹³C** : CDCl₃ / 62,9 MHz / δ (ppm)

C-1	149,6
CH=	127,5
C-2	125,8
CH ₂ =	106,2
OCH ₃	58,6
OCH ₃	55,8
OSi(CH ₃) ₃	0,0

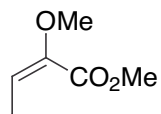
Isomère minoritaire :

- RMN ^1H : CDCl_3 / 250 MHz / δ (ppm) / (multiplicité, J , intégration)

$\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$	0,24	(s, 9H)
OCH_3	3,56	(s, 3H)
OCH_3	3,71	(s, 3H)
$\text{CH}_2=$ (Hb)	4,81	(dd, $J = 11,0 ; 2,1$ Hz, 1H)
$\text{CH}_2=$ (Hc)	5,13	(dd, $J = 17,1 ; 2,1$ Hz, 1H)
$\text{CH}=$ (Ha)	6,30	(dd, $J = 17,1 ; 11,0$ Hz, 1H)

- RMN ^{13}C : CDCl_3 / 62,9 MHz / δ (ppm)

C-1	149,6
CH=	128,0
C-2	125,8
CH₂=	106,9
OCH_3	59,6
OCH_3	56,9
$\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$	1,8

2-Méthoxy-4-méthylbut-2-énoate de méthyle (290).

CAS = [56009-29-1]

C₆H₁₀O₃M = 130,14 g.mol⁻¹

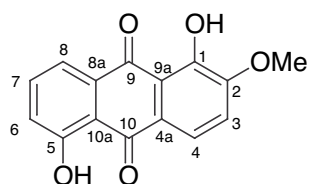
Huile incolore

- RMN ¹H : CDCl₃ / 200 MHz / δ (ppm) / (multiplicité, *J*, intégration)

CH ₃	1,75	(d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H)
OCH ₃	3,62	(s, 3H)
CO ₂ CH ₃	3,73	(s, 3H)
CH=	6,30	(q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H)

- RMN ¹³C : CDCl₃ / 62,9 MHz / δ (ppm)

(C=O) ester	164,2
Q-Oxygéné	146,7
CH=	124,3
OCH ₃	59,8
CO ₂ CH ₃	51,7
CH ₃	11,0

1,5-Dihydroxy-2-méthoxy-9,10-anthraquinone (292).

CAS = [157029-68-0]

C₁₅H₁₀O₅M = 270,24 g.mol⁻¹

Aiguilles oranges

F = 227 °C (lit.²¹⁷ 192 – 193 °C)

- **IR** : cm⁻¹ (KBr)

3464	OH aromatiques chélatés
1624	C=O quinone (1 seule raie)

- **RMN ¹H** : CDCl₃ / 200 MHz / δ (ppm) / (multiplicité, *J*, intégration)

OCH ₃	4,03	(s, 3H)
H-3	7,16	(d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H)
H-6	7,30	(dd, <i>J</i> = 8,4 ; 1,1 Hz, 1H)
H-7	7,65	(t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H)
H-8	7,83	(dd, <i>J</i> = 8,4 ; 1,1 Hz, 1H)
H-4	7,86	(d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H)
OH-1	12,84	(s, 1H)
OH-5	13,07	(s, 1H)

- **RMN ¹³C** : CDCl₃ / 50,3 MHz / δ (ppm)

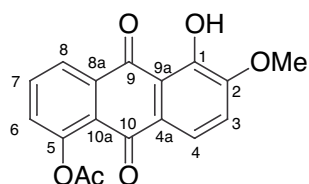
(C=O) quinone	188,4	Q	124,8
(C=O) quinone	187,0	CH-4	121,0
C-2	162,7	CH-6	119,2
C-1 ou C-5	154,5	Q	116,3
C-1 ou C-5	153,1	Q	115,9
CH-7	136,2	CH-3	115,6
Q	133,3	OCH ₃	56,4
CH-8	125,0		

- **SM** : *m/z* (%) (EI)

271 (18)	MH ⁺
270 (100)	M ⁺
241 (56)	(MH ₂ -OMe) ⁺

- **HRMS** : (EI)

calculé : 270,0528	trouvé : 270,0518
--------------------	-------------------

5-Acétoxy-1-hydroxy-2-méthoxy-9,10-anthraquinone (294).C₁₇H₁₂O₆M = 312,27 g.mol⁻¹

Poudre orange

F = 180 – 181 °C

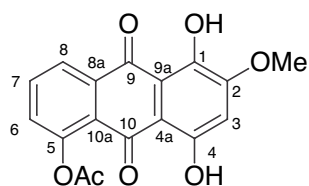
- IR : cm⁻¹ (KBr)**

3420	OH aromatique chélaté
1759	C=O acétate
1661	C=O quinone
1637	C=O quinone
- RMN ¹H : CDCl₃ / 250 MHz / δ (ppm) / (multiplicité, J, intégration)**

CH ₃ CO	2,49	(s, 3H)
OCH ₃	4,03	(s, 3H)
H-3	7,17	(d, J = 8,5 Hz, 1H)
H-6	7,43	(dd, J = 7,9 ; 1,2 Hz, 1H)
H-7	7,79	(t, J = 7,9 Hz, 1H)
H-4	7,79	(d, J = 8,5 Hz, 1H)
H-8	8,30	(dd, J = 7,9 ; 1,2 Hz, 1H)
OH-1	12,88	(s, 1H)
- RMN ¹³C : CDCl₃ / 50,3 MHz / δ (ppm)**

(C=O)-9	188,2	Q	125,8
(C=O)-10	180,2	CH-8	125,5
(C=O) acétate	169,6	Q	125,3
C-2	153,7	CH-4	121,1
C-1	152,4	CH-3	116,1
C-5	150,4	Q	115,5
Q	135,2	OCH ₃	56,3
CH-7	134,6	CH ₃ CO	21,2
CH-6	130,6		
- SM : m/z (%) (LSIMS)**

335 (3)	MNa ⁺	313 (36)	MH ⁺
312 (5)	M ⁺	271 (100)	(MH ₂ -Ac) ⁺
- HRMS : (EI)** calculé pour C₁₇H₁₃O₆ : 313,0712 trouvé : 313,0712

5-Acétoxy-1,4-dihydroxy-2-méthoxy-9,10-anthraquinone (298).C₁₇H₁₂O₇M = 328,27 g.mol⁻¹

Poudre rouge vif

F = 176 – 177 °C

- **IR** : cm⁻¹ (KBr)

3442	OH aromatique chélaté
1763	C=O acétate
1614	C=O quinone

- **RMN ¹H** : CDCl₃ / 250 MHz / δ (ppm) / (multiplicité, *J*, intégration)

CH ₃ CO	2,47	(s, 3H)
OCH ₃	4,00	(s, 3H)
H-3	6,70	(s, 1H)
H-6	7,44	(dd, <i>J</i> = 7,9 ; 1,5 Hz, 1H)
H-7	7,81	(t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H)
H-8	8,34	(dd, <i>J</i> = 7,9 ; 1,5 Hz, 1H)
OH-1	13,43	(s, 1H)
OH-4	13,63	(s, 1H)

- **RMN ¹³C** : CDCl₃ / 62,9 MHz / δ (ppm)

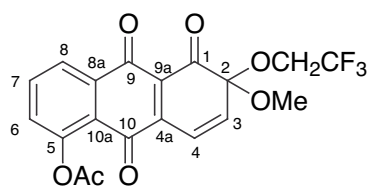
(C=O)-9	186,3	CH-6	130,5
(C=O)-10	183,8	CH-8	125,6
(C=O) acétate	169,7	Q	125,4
C-1 ou C-4	161,1	Q	112,0
C-1 ou C-4	157,4	CH-3	107,4
C-2 ou C-5	150,6	Q	106,6
C-2 ou C-5	150,2	OCH ₃	56,6
Q	135,1	CH ₃ CO	21,2
CH-7	134,6		

- **SM** : *m/z* (%) (EI)

328 (28)	M ⁺
286 (100)	(MH-Ac) ⁺
270 (21)	(MH-OAc) ⁺

- **HRMS** : (EI)

calculé : 328,0583	trouvé : 328,0572
--------------------	-------------------

5-Acétoxy-1,2-dihydro-2-méthoxy-2-(2,2,2-trifluoroéthoxy)-1-oxo-anthraquinone (300).

$C_{19}H_{13}F_3O_7$
Gomme beige

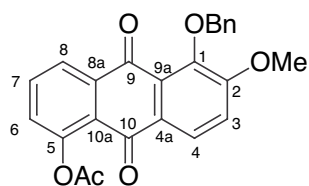
$M = 410,30 \text{ g.mol}^{-1}$

- IR :** cm^{-1} (NaCl)

1759	C=O acétate
1715	C=O
1687	C=O quinone
- RMN ^1H :** CDCl_3 / 200 MHz / δ (ppm) / (multiplicité, J , intégration)

CH_3CO	2,38	(s, 3H)
OCH_3	3,36	(s, 3H)
OCH_2CF_3	3,86-4,01	(m, 2H)
H-3	6,00	(d, $J = 10,3 \text{ Hz}$, 1H)
H-4	6,24	(d, $J = 10,3 \text{ Hz}$, 1H)
H-6	7,35	(d, $J = 7,9 \text{ Hz}$, 1H)
H-7	7,68	(t, $J = 7,9 \text{ Hz}$, 1H)
H-8	7,95	(d, $J = 7,9 \text{ Hz}$, 1H)
- SM :** m/z (%) (LSIMS)

433 (85)	MNa^+
411 (30)	MH^+
369 (56)	$(\text{M-Ac})^+$
327 (47)	$(\text{M-CH}_2\text{CF}_3)^+$
311 (29)	$(\text{M-OCH}_2\text{CF}_3)^+$
269 (37)	$(\text{MH-Ac-OCH}_2\text{CF}_3)^+$

5-Acétoxy-1-benzyloxy-2-méthoxy-9,10-anthraquinone (301).C₂₄H₁₈O₆M = 402,40 g.mol⁻¹

Solide jaune pâle

F = 146,7 – 147,4 °C

- IR : cm⁻¹ (KBr)**

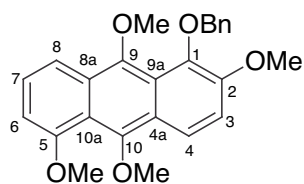
1759	C=O acétate
1675	C=O quinone
- RMN ¹H : CDCl₃ / 250 MHz / δ (ppm) / (multiplicité, J, intégration)**

CH ₃ CO	2,48	(s, 3H)
OCH ₃	3,92	(s, 3H)
OCH ₂	5,11	(s, 2H)
H-3	7,21	(d, J = 8,8 Hz, 1H)
Harom	7,33-7,45	(m, 4H)
Harom	7,66	(dd, J = 7,9 ; 1,5 Hz, 2H)
H-7	7,73	(t, J = 7,9 Hz, 1H)
H-4	8,04	(d, J = 8,5 Hz, 1H)
H-8	8,20	(dd, J = 7,9 ; 1,5 Hz, 1H)
- RMN ¹³C : CDCl₃ / 62,9 MHz / δ (ppm)**

(C=O) quinone	181,7	CHarom x 2 (benzyl)	128,2
(C=O) quinone	180,9	CHarom	128,0
(C=O) acétate	169,5	Q	127,7
C-1 ou C-2 ou C-5	158,8	Q	126,6
C-1 ou C-2 ou C-5	149,5	CHarom	125,6
C-1 ou C-2 ou C-5	147,5	CHarom	125,2
Q	137,0	Q	124,2
Q	136,8	CHarom	116,1
CHarom	134,4	CH ₂	75,0
CHarom	129,0	OCH ₃	56,1
CHarom x 2 (benzyl)	128,6	CH ₃ CO	21,1
- SM : m/z (%) (EI)**

402 (6)	M ⁺	360 (7)	(MH-Ac) ⁺
91 (100)	Bn ⁺		
- HRMS : (EI)**

calculé : 402,1103	trouvé : 402,1107
--------------------	-------------------

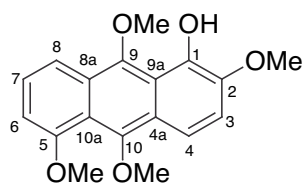
1-Benzyloxy-2,5,9,10-tétraméthoxyanthracène (302).C₂₅H₂₄O₅

Solide jaune

M = 404,46 g.mol⁻¹

F = 130 – 131 °C

- | | | |
|------------------------------------|------|-----------------------------------------|
| IR : cm ⁻¹ (KBr) | 2931 | C-H aliphatique |
| | 2830 | OCH ₃ (vibration symétrique) |
- | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------------------------|
| RMN ¹H : CDCl ₃ / 200 MHz / δ (ppm) / (multiplicité, J, intégration) | | |
| OCH ₃ | 3,95 | (s, 3H) |
| OCH ₃ | 4,01 | (s, 3H) |
| OCH ₃ | 4,02 | (s, 3H) |
| OCH ₃ | 4,08 | (s, 3H) |
| OCH ₂ | 5,08 | (s, 2H) |
| H-6 | 6,74 | (d, J = 7,6 Hz, 1H) |
| Harom (benzyl) | 7,32-7,48 | (m, 5H) |
| H-3 + H-7 | 7,68 | (d large, J = 7,1 Hz, 2H) |
| H-4 | 8,12 | (d, J = 8,9 Hz, 1H) |
| H-8 | 8,27 | (dd, J = 9,6 ; 1,9 Hz, 1H) |
- | | | | |
|--------------------------------------------------------------------|-------|----------------------|---------------------------|
| RMN ¹³C : CDCl ₃ / 50,3 MHz / δ (ppm) | | | |
| Q-oxygéné | 156,2 | CHarom | 125,3 |
| Q-oxygéné | 149,6 | Q | 124,2 |
| Q-oxygéné | 149,2 | Q | 121,8 |
| Q-oxygéné | 146,4 | CHarom | 120,7 |
| Q | 140,3 | Q | 116,8 |
| Q | 138,1 | CHarom | 115,5 |
| CHarom x 2 (benzyl) | 129,0 | CHarom | 115,1 |
| Q | 128,8 | CHarom | 103,1 |
| CHarom x 2 (benzyl) | 128,2 | CH ₂ | 76,6 |
| CHarom | 127,7 | OCH ₃ x 4 | 63,4 ; 63,3 ; 57,0 ; 56,0 |
- | | | | | |
|-----------------------------|-----------|---------------------|----------|----------------|
| SM : m/z (%) (LSIMS) | 405 (17) | MH ⁺ | 404 (33) | M ⁺ |
| | 313 (100) | (M-Bn) ⁺ | | |
- | | | |
|-----------------------|--------------------|-------------------|
| HRMS : (LSIMS) | calculé : 404,1624 | trouvé : 404,1618 |
|-----------------------|--------------------|-------------------|

1-Hydroxy-2,5,9,10-tétraméthoxyanthracène (303). $C_{18}H_{18}O_5$ $M = 314,33 \text{ g.mol}^{-1}$

Poudre jaune foncé

 $F = 134 \text{ }^\circ\text{C}$

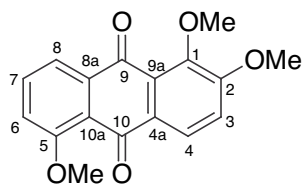
- IR : cm^{-1} (KBr)**

3341	OH aromatique
2934	C-H aliphatique
2838	OCH_3 (vibration symétrique)
- RMN ^1H : CDCl_3 / 200 MHz / δ (ppm) / (multiplicité, J , intégration)**

OCH_3	3,99	(s, 3H)
OCH_3	4,05-4,07	(m, 9H)
H-6	6,70	(d, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 1H)
H-3 + H-7	7,26-7,39	(m, 2H)
H-4	7,72	(d, $J = 8,9 \text{ Hz}$, 1H)
H-8	7,94	(d large, $J = 9,6 \text{ Hz}$, 1H)
OH	9,56	(s, 1H)
- RMN ^{13}C : CDCl_3 / 50,3 MHz / δ (ppm)**

Q-oxygéné	156,4	Q	116,8
Q-oxygéné	149,8	CHarom	116,4
Q-oxygéné	145,9	CHarom	114,8
Q-oxygéné	141,7	CHarom	113,5
Q-oxygéné	139,5	CHarom	102,9
Q	126,3	OCH_3	63,7
CHarom	125,6	OCH_3	63,3
Q	123,5	OCH_3	57,2
Q	117,1	OCH_3	56,0
- SM : m/z (%) (LSIMS)**

337 (13)	MNa^+
314 (66)	M^+
299 (100)	$(\text{M-Me})^+$

1,2,5-Triméthoxy-9,10-anthraquinone (304).

Numéro Belstein : 3409065

 $C_{17}H_{14}O_5$ $M = 298,29 \text{ g.mol}^{-1}$ Poudre rouge grenat $F = 186 - 188 \text{ }^\circ\text{C}$ (lit.²¹⁸ $203 - 204 \text{ }^\circ\text{C}$)

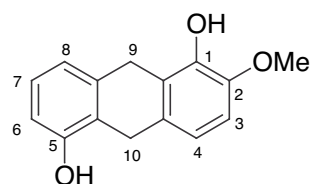
- **IR** : cm^{-1} (KBr) 1663 C=O quinone
- **RMN ^1H** : CDCl_3 / 200 MHz / δ (ppm) / (multiplicité, J , intégration)

OCH ₃	3,88	(s, 3H)
OCH ₃	4,03	(s, 3H)
OCH ₃	4,05	(s, 3H)
H-3	6,49	(d, $J = 10,3 \text{ Hz}$, 1H)
H-6	7,13	(d, $J = 7,4 \text{ Hz}$, 1H)
H-7	7,57	(dd, $J = 8,1 ; 8,1 \text{ Hz}$, 1H)
H-8	7,98	(dd, $J = 8,4 ; 1,0 \text{ Hz}$, 1H)
H-4	8,10	(d, $J = 10,3 \text{ Hz}$, 1H)

- **RMN ^{13}C** : CDCl_3 / 50,3 MHz / δ (ppm)

(C=O) quinone	181,0	Q	122,5
(C=O) quinone	178,7	Q	119,0
C-1 ou C-2 ou C-5	160,0	CHarom	118,1
C-1 ou C-2 ou C-5	157,1	Q	117,5
C-1 ou C-2 ou C-5	152,8	CHarom	111,6
CHarom	140,9	OCH ₃	64,1
Q	133,8	OCH ₃	62,7
CHarom	129,8	OCH ₃	54,4
CHarom	126,4		

- **SM** : m/z (%) (LSIMS) 321 (97) MNa^+
299 (100) MH^+
298 (21) M^+
- **HRMS** : (LSIMS) calculé pour $C_{17}H_{15}O_5$: 299,0919 trouvé : 299,0928

1,5-Dihydroxy-2-méthoxy-9,10-dihydroanthraquinone (306).C₁₅H₁₄O₃M = 242,27 g.mol⁻¹

Poudre incolore

F = 141 – 142 °C

- **IR** : cm⁻¹ (KBr) 3420 OH aromatiques (bande large)

- **RMN ¹H** : CDCl₃ / 200 MHz / δ (ppm) / (multiplicité, *J*, intégration)

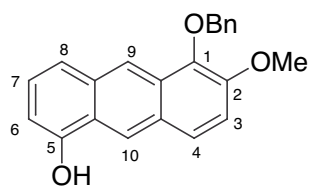
OCH ₃	3,89	(s, 3H)
CH ₂	3,91	(s, 2H)
CH ₂	4,00	(s, 2H)
OH-5	4,82	(s, 1H)
OH-1	5,77	(s, 1H)
H-6	6,66	(d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H)
H-3	6,75	(d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H)
H-4	6,83	(d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H)
H-8	6,93	(d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H)
H-7	7,07	(t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H)

- **RMN ¹³C** : CDCl₃ / 50,3 MHz / δ (ppm)

C-1 ou C-2 ou C-5	152,4	CHarom	120,7
C-1 ou C-2 ou C-5	144,4	CHarom	118,5
C-1 ou C-2 ou C-5	142,4	CHarom	112,3
Q	137,3	CHarom	108,5
Q	128,8	OCH ₃	56,2
CHarom	126,5	CH ₂	28,5
Q	122,7	CH ₂	27,7
Q	122,1		

- **SM** : *m/z* (%) (LSIMS) 243 (17) MH⁺
 242 (100) M⁺
 225 (45) (M-OH)⁺
 210 (53) (M-OH-Me)⁺

- **HRMS** : (LSIMS) calculé : 242,0943 trouvé : 242,0942

1-Benzyloxy-5-hydroxy-2-méthoxyanthracène (307).C₂₂H₁₈O₃M = 330,38 g.mol⁻¹

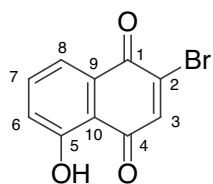
Solide beige

- **RMN ¹H** : CDCl₃ / 250 MHz / δ (ppm) / (multiplicité, *J*, intégration)

OCH ₃	4,04	(s, 3H)
OCH ₂	5,26	(s, 2H)
OH-5	5,65	(s, 1H)
H-3	6,70	(d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H)
Harom	7,22-7,28	(m, 2H)
Harom	7,36-7,47	(m, 4H)
Harom	7,56	(d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H)
Harom	7,63	(d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H)
Harom	7,84	(d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H)
H-9 ou H-10	8,62	(s, 1H)
H-9 ou H-10	8,73	(s, 1H)

- **SM** : *m/z* (%) (LSIMS)

331 (6)	MH ⁺
330 (20)	M ⁺
239 (100)	(M-Bn) ⁺
91 (33)	Bn ⁺

2-Bromo-5-hydroxy-1,4-naphtoquinone (308).

CAS = [69008-03-3]

 $C_{10}H_5BrO_3$ M = 253,05 g.mol⁻¹

Aiguilles oranges

F = 127 – 129 °C (lit.²¹¹ 135 – 136 °C)

- **IR : cm⁻¹ (KBr)**

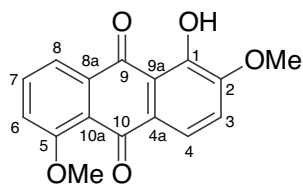
1677	C=O quinone
1639	C=O quinone (chélaté)

- **RMN ¹H : CDCl₃ / 250 MHz / δ (ppm) / (multiplicité, J, intégration)**

H-6	7,29	(dd, J = 8,2 ; 1,5 Hz, 1H)
H-3	7,47	(s, 1H)
H-7	7,62	(dd, J = 8,2 ; 7,6 Hz, 1H)
H-8	7,70	(dd, J = 7,6 ; 1,5 Hz, 1H)
OH	11,7	(s, 1H)

- **RMN ¹³C : CDCl₃ / 62,9 MHz / δ (ppm)**

(C=O)-4	187,4
(C=O)-1	177,1
C-5	161,6
C-9 ou C-10	140,8
CH	140,2
CH	136,4
C-9 ou C-10	130,6
CH	125,1
CH-3	120,9
C-2	114,6

1-Hydroxy-2,5-diméthoxy-9,10-anthraquinone (310).

$C_{16}H_{12}O_5$
Poudre marron

$M = 284,26 \text{ g.mol}^{-1}$
 $F = 163 - 165 \text{ }^\circ\text{C}$ (lit.²¹⁹ $165 - 167 \text{ }^\circ\text{C}$)

- IR :** cm^{-1} (KBr)

3420	OH aromatique chélaté
1640	C=O quinone
- RMN ^1H :** CDCl_3 / 250 MHz / δ (ppm) / (multiplicité, J , intégration)

OCH ₃	3,98	(s, 3H)
OCH ₃	4,02	(s, 3H)
H-3	7,16	(d, $J = 8,5 \text{ Hz}$, 1H)
H-6	7,34	(dd, $J = 8,5 ; 0,9 \text{ Hz}$, 1H)
H-7	7,69	(t, $J = 8,1 \text{ Hz}$, 1H)
H-4	7,78	(d, $J = 8,5 \text{ Hz}$, 1H)
H-8	7,95	(dd, $J = 7,9 ; 0,9 \text{ Hz}$, 1H)
OH-1	12,82	(s, 1H)
- RMN ^{13}C :** CDCl_3 / 62,9 MHz / δ (ppm)

(C=O)-9	189,0	Q	121,7
(C=O)-10	181,0	CHarom	120,6
C-1 ou C-2 ou C-5	160,5	CHarom	119,4
C-1 ou C-2 ou C-5	152,8	CHarom	118,6
C-1 ou C-2 ou C-5	151,9	CHarom	116,2
Q	135,5	Q	115,5
CHarom	134,7	OCH ₃	56,5
Q	126,7	OCH ₃	56,2
- SM :** m/z (%) (LSIMS)

285 (100)	MH^+
284 (9)	M^+
271 (15)	$(\text{MH}_2\text{-Me})^+$
- HRMS :** (LSIMS) calculé pour $C_{16}H_{13}O_5$: 285,0763 trouvé : 285,0765

CHAPITRE III : METHODES DE MODELISATION MOLECULAIRE

*La signification des différentes abréviations employées est donnée dans la partie de ce mémoire intitulée **avertissement**.*

En raison du nombre élevé d'atomes d'une partie des arénols étudiés, nous avons commencé par optimiser les géométries en utilisant une méthode semi-empirique AM1.²²⁰ Ces calculs ont été effectués en utilisant le logiciel AMPAC.²²¹ Le formalisme LCAO/HF utilisé dans ces calculs repose sur une fonction d'onde développée sur des orbitales moléculaires qui sont généralement délocalisées sur l'ensemble de la molécule. Cette approche diffère ainsi du formalisme de résonance classique (« Valence-Bond ») utilisé dans la Figure 51 (page 62) où sont représentées des structures électroniques de résonance porteuses d'une charge ponctuelle. La modélisation appliquée aux cations arénoxénium impose une charge positive +1 distribuée sur la totalité de la structure.

Les calculs HF et DFT ont été réalisés avec le logiciel GAUSSIAN98.²²²

Les charges de Mulliken AM1 sont regroupées dans le tableau de la Figure 89, page 112. Elles sont comparées dans le même tableau aux données obtenues par un calcul *ab initio* de type Hartree-Fock (HF) effectué avec la base STO-3G et à celles obtenues par un calcul de DFT (Density Functional Theory) avec la fonctionnelle B3LYP en utilisant la base cc-pVDZ.

Les coefficients atomiques de la LUMO sont regroupés dans le tableau de la Figure 90, page 114.

Les charges de Mulliken des atomes de carbone C-2 et C-4 ont également été calculées à partir d'une base plus étendue (*i.e.*, cc-pVDZ) et par des méthodes de DFT en utilisant deux fonctionnelles différentes (*i.e.*, B3LYP et BP86) afin de vérifier l'influence de la taille de la base et l'effet de la corrélation électron-électron sur le résultat obtenu (Figure 92, page 116).

Les représentations des orbitales moléculaires ont été générées à partir du logiciel SPARTAN 5.0²²³ : les coefficients AM1 de la LUMO sont projetés sur une carte de densité électronique à 0,08 électrons / au³ (Figure 91, page 115). Les charges électrostatiques ont été calculées par la méthode CHelp²²⁴ et sont reportées dans le tableau de la Figure 94 (page 120).

CONCLUSION

GENERALE

Dans le premier chapitre de ce mémoire, nous avons rappelé les motivations qui nous ont conduit à nous intéresser aux angucyclinones de type SS-228Y et de type aquayamycine et les principes de la rétrosynthèse que nous avons envisagée afin d'atteindre les squelettes polycycliques complexes de ces substances naturelles en un minimum d'étapes.

Pour la première fois, la substitution nucléophile oxydante de 2-alcoxyarénols *via* la désaromatisation par un réactif de type *iodane- λ^3* suivie *in situ* de l'attaque orientée d'un nucléophile carboné a permis la **formation régiosélective d'une liaison carbone-carbone intermoléculaire**. Cette méthodologie fournit des motifs de type *éther d'orthoquinol* qui représentent des synthons clés pour la synthèse totale.

Les études effectuées à partir de modèles de type phénol et naphтол nous ont permis de mettre au point les conditions opératoires permettant d'isoler des produits d'addition d'une chaîne carbonée et de favoriser son introduction au pied d'un groupe régiosélecteur en ortho de la fonction phénolique.

Trois espèces nucléophiles carbonées ont été utilisées en présence de [bis(trifluoroacétoxy)iodo]benzène (PIFA) et nous avons ainsi réalisé la désaromatisation de 2-benzyloxy-, 2-méthyl- et 2-méthoxynaphтоls. Ce dernier substrat offre les résultats les plus intéressants, les meilleurs rendements pouvant atteindre 74%.

Nous avons ensuite dirigé nos efforts vers la préparation de dérivés de type anthraquinone dans l'objectif d'obtenir des précurseurs tricycliques des angucyclinones sur lesquelles se porte notre intérêt. Deux voies de synthèse ont été considérées.

La première stratégie est basée sur l'annélation d'un phtalide avec une cyclohexa-2,4-diénone issue de l'activation oxydante d'un 2-alcoxyphénol selon des techniques développées au sein de notre groupe. Bien que la cycloaddition n'ait pas encore abouti, l'exploitation d'une première liaison formée entre les deux unités de départ devrait permettre de construire les tricycles désirés de façon élégante.

Parallèlement, une deuxième voie de synthèse centrée sur une réaction de Diels-Alder nous a permis de disposer d'anthraquinones substituées par des fonctions oxygénées en positions 1, 2 et 5, en un nombre limité d'étapes (6 ou 8) et avec des rendements globaux compris entre 22% et 35%.

Ces systèmes tricycliques préfigurent le squelette des angucyclinones ciblées. Malheureusement, l'application de notre méthodologie mise au point sur les naphтоls n'a pour

l'instant pas conduit à l'observation de la formation d'une liaison carbone-carbone. Les variations apportées au mode opératoire ainsi que les modifications du motif quinonique ont cependant donné lieu à l'isolement de composés originaux.

Enfin, une étude théorique a complété ce travail expérimental et a permis de mieux cerner les effets des substituants sur la régiochimie des substitutions nucléophiles oxydantes considérées grâce à des outils de modélisation moléculaire adaptés.

Par conséquent, au terme de nos travaux nous pouvons considérer que les principaux objectifs de notre thèse ont été atteints :

- pour la première fois, des éthers d'orthoquinol ont été synthétisés, et isolés, à partir de naphthols préfigurant le système angulaire AB des angucyclinones de type SS-228Y ou de type aquayamycine
- des précurseurs tricycliques polyfonctionnalisés sont désormais disponibles en peu d'étapes et constituent la partie BCD des angucyclinones d'intérêt

La combinaison de ces deux éléments permettra de fournir un accès rapide à ces antibiotiques naturels. La fin de la construction du cycle A est en cours de réalisation à partir du modèle 2-méthoxynaphtol ayant subi l'attaque du 3-méthyl-1-(triméthylsilyloxy)-buta-1,3-diène en position 2.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Acar, J.; Courvalin, P. *La Recherche* **1998**, *314*, 50-52.
- (2) Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 215-234.
- (3) Kotra, L. P.; Golemi, D.; Vakulenko, S.; Mobashery, S. *Chemistry & Industry* **2000**, *5*, 341-344.
- (4) Lespagnol, A. *Chimie des Médicaments Tome 3*; Technique et Documentation ed.; Librairie Lavoisier: Paris, 1974.
- (5) Gao, Y. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 100-107.
- (6) Henry, C. M. *Chemical & Engineering News* **2000**, *78*, 41-58.
- (7) Slee, A. M.; Wuonola, M. A.; McRipley, R. J.; Zajac, I.; Zawada, M. J.; Bartholomew, P. T.; Gregory, W. A.; Forbes, M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1987**, *31*, 1791-1797.
- (8) Larouche, G. *Pharmactuel* **2001**, *34*, 40-46.
- (9) Andremont, A.; Corpet, D.; Courvalin, P. *Pour la Science* **1997**, *232*, 66-73.
- (10) Laurent-Pezet, A. *L'Usine Nouvelle - Biotech.Info* **2000**, *Hors série*, p 30-32.
- (11) Trieu-Cuot, P.; Poyart, C. *La Recherche* **1998**, *314*, 62-66.
- (12) Desnottes, J.-F. *La Recherche* **1998**, *314*, 70-73.
- (13) Rohr, J.; Thiericke, R. *Nat. Prod. Rep.* **1992**, *9*, 103-137.
- (14) Krohn, K.; Rohr, J. *Top. Curr. Chem.* **1997**, *188*, 127-195.
- (15) Dann, M.; Lefemine, D. V.; Barbatschi, F.; Shu, P.; Kunstmann, M. P.; Mitscher, L. A.; Bohonos, N. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1965**, 832-835.
- (16) Kunstmann, M. P.; Mitscher, L. A. **1966**, *31*, 2920-2925.
- (17) Kelly, T. R. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4537.
- (18) Sezaki, M.; Hara, T.; Ayukawa, S.; Takeuchi, T.; Okami, Y.; Hamada, M.; Nagatsu, T.; Umezawa, H. *J. Antibiot.* **1968**, *21*, 91-97.
- (19) Nagatsu, T.; Ayukawa, S.; Umezawa, H. *J. Antibiot.* **1968**, *21*, 354-357.
- (20) Sezaki, M.; Kondo, S.; Maeda, K.; Umezawa, H.; Ohno, M. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 5171-5190.
- (21) Weber, S.; Zolke, C.; Rohr, J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4211-4214.
- (22) Drautz, H.; Zähler, H.; Rohr, J.; Zeeck, A. *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 1657-1669.
- (23) Uchida, T.; Imoto, M.; Watanabe, Y.; Miura, K.; Dobashi, T.; Matsuda, N.; Sawa, T.; Naganawa, H.; Hamada, M.; Takeuchi, T.; Umezawa, H. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 1171-1181.
- (24) Rasmussen, R. R.; Nuss, M. E.; Scherr, M. H.; Mueller, S. L.; McAlpine, J. B.; Mitscher, L. A. *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 1515-1526.
- (25) Rawlings, B. J. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 425-484.

-
- (26) Gould, S. J.; Tamayo, N.; Melville, C.; Cone, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2207-2208.
- (27) Mithani, S.; Weeratunga, G.; Taylor, N. J.; Dmitrienko, G. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2209-2210.
- (28) Ceroni, M.; Séquin, U. *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 302-316.
- (29) Okazaki, T.; Kitahara, T.; Okami, Y. *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 176-184.
- (30) Irie, H.; Mizuno, Y.; Kouno, I.; Nagasawa, T.; Tani, Y.; Yamada, H.; Taga, T.; Osaki, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 174-175.
- (31) Nagasawa, T.; Fukao, H.; Irie, H.; Yamada, H. *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 693-699.
- (32) Sasaki, T.; Yoshida, J.; Itoh, M.; Gomi, S.; Shomura, T.; Sezaki, M. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 835-842.
- (33) Sasaki, T.; Gomi, S.; Sezaki, M.; Takeuchi, Y.; Kodoma, Y.; Kawamura, K. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 843-848.
- (34) Kitahara, T.; Naganawa, H.; Okazaki, T.; Okami, Y.; Umezawa, H. *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 280-285.
- (35) Imamura, N.; Kakinuma, K.; Ikekawa, N.; Tanaka, H.; Omura, S. *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 602-608.
- (36) Tamura, Y.; Fukata, F.; Sasho, M.; Tsugoshi, T.; Kita, Y. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2273-2277.
- (37) Igarashi, M.; Sasao, C.; Yoshida, A.; Naganawa, H.; Hamada, M.; Takeuchi, T. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 335-337.
- (38) Gould, S. J.; Halley, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5092-5093.
- (39) Gould, S. J.; Cheng, X.-C. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 400-405.
- (40) Kim, K.; Boyd, V. A.; Sobti, A.; Sulikowski, G. A. *Isr. J. Chem.* **1997**, *37*, 3-22.
- (41) Omura, S.; Nakagawa, A.; Fukamachi, N.; Miura, S.; Takahashi, Y.; Komiyama, K.; Kobayashi, B. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 812-813.
- (42) Hayakawa, Y.; Iwakiri, T.; Imamura, K.; Seto, H.; Otake, N. *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 1785-1787.
- (43) Hayakawa, Y.; Furihata, K.; Seto, H.; Otake, N. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3475-3478.
- (44) Kawashima, A.; Kishimura, Y.; Tamai, M.; Hanada, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 3429-3431.
- (45) Henkel, T.; Ciesiolka, T.; Rohr, J.; Zeeck, A. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 299-311.
- (46) Ohta, K.; Kamiya, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 154-155.
- (47) Chu, M.; Yarborough, R.; Schwartz, J.; Patel, M. G.; Horan, A. C.; Gullo, V. P.; Das, P. R.; Puar, M. S. *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 861-863.
- (48) Simpson, T. J. *Nat. Prod. Rep.* **1984**, *1*, 281-297.
- (49) Simpson, T. J. *Nat. Prod. Rep.* **1985**, *2*, 321-347.

- (50) Simpson, T. J. *Nat. Prod. Rep.* **1987**, *4*, 339-376.
- (51) Tsuda, M.; Sato, H.; Tanaka, Y.; Yazawa, K.; Mikami, Y.; Sasaki, T.; Kobayashi, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1996**, 1773-1775.
- (52) Rohr, J.; Beale, J. M.; Floss, H. G. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1151-1157.
- (53) Gould, S. J.; Cheng, X.-C. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 11135-11144.
- (54) Udvarnoki, G.; Henkel, T.; Machinek, R.; Rohr, J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1274-1276.
- (55) Gerlitz, M.; Udvarnoki, G.; Rohr, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1617-1621.
- (56) Gould, S. J.; Cheng, X.-C.; Halley, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10066-10068.
- (57) Gould, S. J.; Cheng, X.-C.; Melville, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1800-1804.
- (58) Henkel, T.; Zeeck, A. *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 830-837.
- (59) Angle, S. R.; Rainier, J. D.; Woytowicz, C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5884-5892.
- (60) Ayukawa, S.; Takeuchi, T.; Sezaki, M.; Hara, T.; Umezawa, H.; Nagatsu, T. *J. Antibiot.* **1968**, *21*, 350-353.
- (61) Hayaishi, O.; Okuno, S.; Fujisawa, H. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1970**, *39*, 643-650.
- (62) Brown, P. M.; Thomson, R. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1976**, 997-1000.
- (63) Jacobsen, N.; Torsell, K. *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 3211-3216.
- (64) Guingant, A.; Baretto, M. M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3107-3110.
- (65) Valderrama, J. A.; Araya-Maturana, R.; Gonzalez, M. F.; Tapia, R.; Farina, F.; Paredes, M. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1991**, 555-559.
- (66) Larsen, D. S.; O'Shea, M. D. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1373-1376.
- (67) Larsen, D. S.; O'Shea, M. D. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3769-3772.
- (68) Larsen, D. S.; O'Shea, M. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1995**, 1019-1028.
- (69) Larsen, D. S.; O'Shea, M. D.; Brooker, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 203-204.
- (70) Kraus, G. A.; Wu, Y. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3803-3806.
- (71) Uemura, M.; Take, K.; Hayashi, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 858-859.
- (72) Katsuura, K.; Snieckus, V. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 124-130.
- (73) Matsumoto, T.; Sohma, T.; Yamaguchi, H.; Kurata, S.; Suzuki, K. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7347-7360.
- (74) Matsumoto, T.; Sohma, T.; Yamaguchi, H.; Kurata, S.; Suzuki, K. *Synlett* **1995**, 263-266.
- (75) Krohn, K.; Müller, U.; Priyono, W.; Sarstedt, B.; Stoffregen, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 306-318.
- (76) Krohn, K.; Dröge, W.; Hintze, F. *An. Quim.* **1995**, *91*, 388-393.
- (77) Krohn, K.; Ballwanz, F.; Baltus, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 911-913.

- (78) Valderrama, J. A.; Pessoa-Mahana, C. D.; Tapia, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1994**, 3521-3523.
- (79) Danishefsky, S. J.; Uang, B. J.; Quallich, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2453-2455.
- (80) Danishefsky, S. J.; Uang, B. J.; Quallich, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1285-1293.
- (81) Krohn, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1351-1362.
- (82) Yamaguchi, M.; Okuma, T.; Horiguchi, A.; Ikeura, C.; Minami, T. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1647-1649.
- (83) Krohn, K.; Böker, N.; Flörke, U.; Freund, C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2350-2356.
- (84) Krohn, K.; Khanbabaee, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 99-100.
- (85) Fleming, I.; Henning, R.; Plaut, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 29-31.
- (86) Krohn, K.; Khanbabaee, K.; Micheel, J. *Liebigs Ann.* **1995**, 1529-1537.
- (87) Krohn, K.; Khanbabaee, K.; Flörke, U.; Jones, P. G.; Chrapkowski, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 471-477.
- (88) Krohn, K.; Khanbabaee, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 1109-1112.
- (89) Yamaguchi, M.; Horiguchi, A.; Ikeura, C.; Minami, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 434-436.
- (90) Boyd, V. A.; Drake, B. E.; Sulikowski, G. A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3191-3193.
- (91) Boyd, V. A.; Sulikowski, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8472-8473.
- (92) Rohr, J.; Schönewolf, M.; Udvarnoki, G.; Eckardt, K.; Schumann, G.; Wagner, C.; Beale, J. M.; Sorey, S. D. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2547-2551.
- (93) Andrews, F. L.; Larsen, D. S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8693-8696.
- (94) Andrews, F. L.; Larsen, D. S.; Larsen, L. *Aust. J. Chem.* **2000**, *53*, 15-24.
- (95) Matsumoto, T.; Katsuki, M.; Suzuki, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6935-6938.
- (96) Toshima, K.; Matsuo, G.; Ishizuka, T.; Ushiki, Y.; Nakata, M.; Matsumura, S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2307-2313.
- (97) Matsuo, G.; Miki, Y.; Nakata, M.; Matsumura, S.; Toshima, K. *Chem. Commun.* **1996**, 225-226.
- (98) Matsuo, G.; Miki, Y.; Nakata, M.; Matsumura, S.; Toshima, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7101-7106.
- (99) Rohr, J.; Zeeck, A. *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 459-467.
- (100) Nicolas, T. E.; Franck, R. W. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6904-6911.
- (101) Kraus, G. A.; Wan, Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6509-6512.
- (102) Krohn, K.; Frese, P.; Flörke, U. *Chem. Eur. J.* **2000**, 3887-3896.
- (102a) Krohn, K.; Bernhard, S. *Synthesis* **1996**, 699-701.
- (103) Matsumoto, T.; Yamaguchi, H.; Tanabe, M.; Yasui, Y.; Suzuki, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8393-8396.
- (104) Gordon, D. M.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7052-7055.
- (105) Kim, K.; Reibenspies, J.; Sulikowski, G. A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5557-5559.

- (106) Kim, K.; Guo, Y.; Sulikowski, G. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6866-6871.
- (107) Kim, K.; Sulikowski, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2396-2398.
- (108) Krohn, K.; Khanbabaee, K.; Jones, P. G. *Liebigs Ann.* **1995**, 1981-1985.
- (109) Boyd, V. A.; Reibenspies, J.; Sulikowski, G. A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4001-4004.
- (110) Krohn, K.; Micheel, J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4827-4838.
- (111) Krohn, K.; Flörke, U.; Freund, C.; Hayat, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1627-1632.
- (112) Krohn, K.; Frese, P.; Freund, C. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1193-1196.
- (113) Matsumoto, T.; Yamaguchi, H.; Hamura, T.; Tanabe, M.; Kuriyama, Y.; Suzuki, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8383-8387.
- (114) Yamaguchi, H.; Konegawa, T.; Tanabe, M.; Nakamura, T.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8389-8392.
- (115) Takahara, P. M.; Freudenberger, J. H.; Konradi, A. W.; Pedersen, S. F. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7177-7180.
- (116) Freudenberger, J. H.; Konradi, A. W.; Pedersen, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8014-8016.
- (117) Matsumoto, T.; Sohma, T.; Yamaguchi, H.; Suzuki, K. *Chem. Lett.* **1995**, 677-678.
- (118) Hosoya, T.; Takashiro, E.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1004-1015.
- (119) Matsumoto, T.; Konegawa, T.; Yamaguchi, H.; Nakamura, T.; Sugai, T.; Suzuki, K. *Synlett* **2001**, 1650-1652.
- (120) Quideau, S.; Pouységu, L. *Org. Prep. Proc. Int.* **1999**, *31*, 617-680.
- (121) Quideau, S.; Looney, M. A.; Pouységu, L. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1651-1654.
- (122) Quideau, S.; Pouységu, L.; Oxoby, M.; Looney, M. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 319-329.
- (123) Quideau, S.; Feldman, K. S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, ix-x.
- (124) Nicolaou, K. C.; Vassilikogiannakis, G.; Simonsen, K. B.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L.; Vidali, V. P.; Pitsinos, E. N.; Couladouros, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3071-3079.
- (125) Barnes-Seeman, D.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1503-1504.
- (126) Swenton, J. S. In *The Chemistry of Quinonoid Compounds*; Patai, S., Rappoport, Z., Eds.; John Wiley: New York, 1988; Vol. 2, Part 2, p 899-962.
- (127) Miller, B. In *Mechanisms of Molecular Migrations*; Thyagarajan, B. S., Ed.; Wiley: New York, 1968; Vol. 1, p 247-313.
- (128) Gao, S.-Y.; Ko, S.; Lin, Y.-L.; Peddinti, R. K.; Liao, C.-C. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 297-308.
- (129) Quideau, S.; Pouységu, L.; Avellan, A.-V.; Whelligan, D. K.; Looney, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7393-7396.

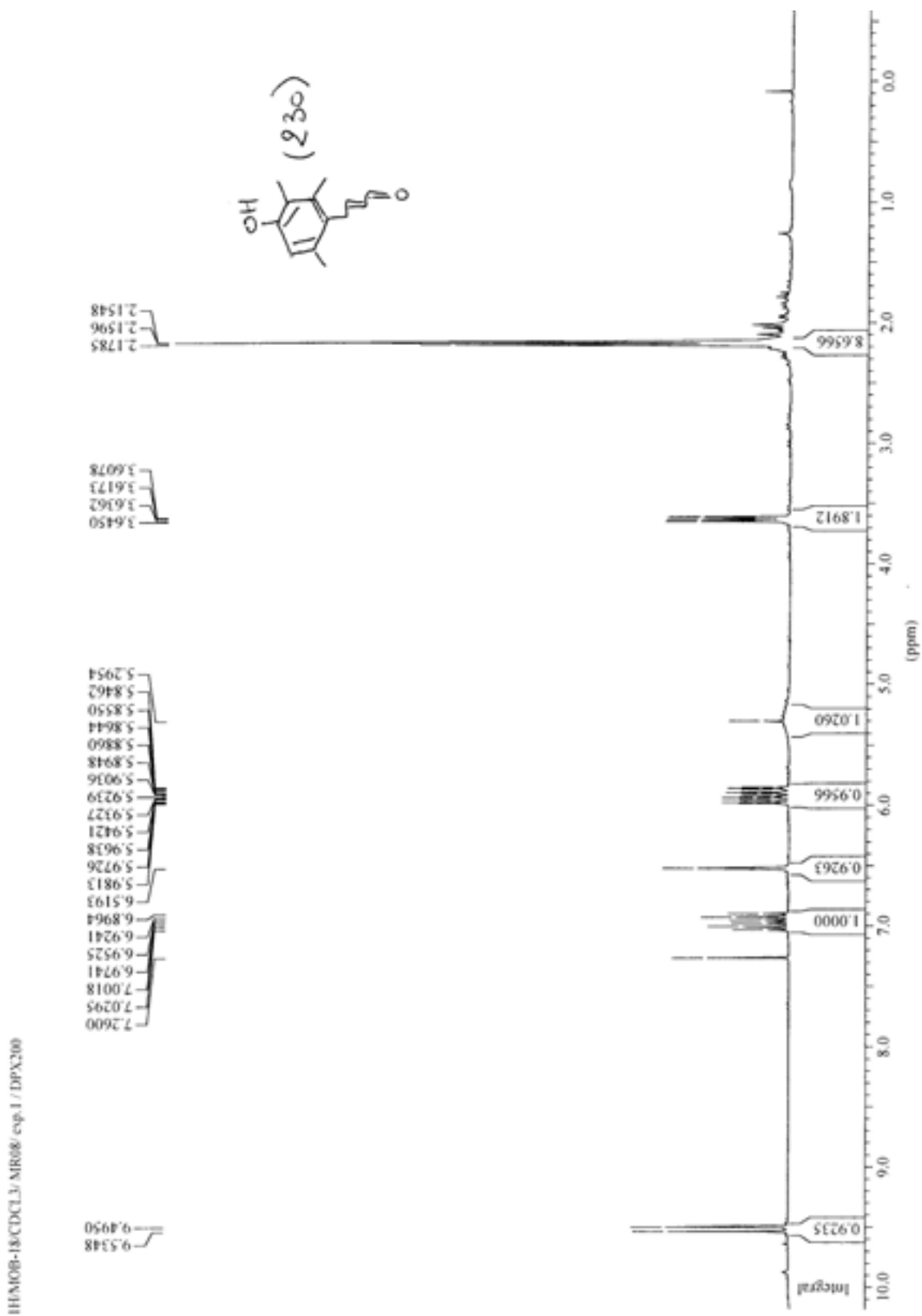
- (130) Pouységu, L.; Avellan, A.-V.; Quideau, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3425-3436.
- (131) Quinkert, G.; Scherer, S.; Reichert, D.; Nestler, H.-P.; Wennemers, H.; Ebel, A.; Urbahns, K.; Wagner, K.; Micheaelis, K.-P.; Wiech, G.; Prescher, G.; Bronstert, B.; Freitag, B.-J.; Wicke, I.; Lisch, D.; Belik, P.; Crecelius, T.; Hörstermann, D.; Zimmermann, G.; Bats, J. W.; Dürner, G.; Rehm, D. *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 1683-1772, et références citées à l'intérieur.
- (132) Liao, C.-C.; Wei, C.-P. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4553-4556.
- (133) Churcher, I.; Hallet, D.; Magnus, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10350-10358.
- (134) Mitchell, S. A.; Russell, R. A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4387-4410.
- (135) Torii, S. In *Electroorganic Syntheses: Methods and Applications. Part I: Oxidations*; VCH: Tokyo, 1984, p 97-152.
- (136) Eickhoff, H.; Jung, G.; Rieker, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 353-364
- (137) Yamamura, S.; Shizuri, Y.; Shigemori, H.; Okuno, Y.; Ohkubo, M. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 635-644.
- (138) Swenton, J. S.; Callinan, A.; Chen, Y.; Rohde, J. J.; Kerns, M. L.; Morrow, G. W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1267-1274.
- (139) Deffieux, D.; Fabre, I.; Courseille, C.; Quideau, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4458-4465.
- (140) Becker, H.-D. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2027-2028.
- (141) Bubb, W. A.; Sternhell, S. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *51*, 4499-4502.
- (142) McKillop, A.; Perry, D. H.; Edwards, M.; Antus, S.; Farkas, L.; Nógrádi, M.; Taylor, E. C. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 282-287.
- (143) Adler, E.; Andersson, G.; Edman, E. *Acta Chem. Scand.* **1975**, *B 29*, 909-920.
- (144) Barton, D. H. R.; Fekih, A.; Lusinchi, X. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1988**, 681-687.
- (145) Stang, P. J.; Zhdankin, V. V. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1123-1178.
- (146) Varvoglis, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1179-1255.
- (147) Wirth, T.; Hirt, U. H. *Synthesis* **1999**, 1271-1287.
- (148) Pelter, A.; Elgendy, S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 677-680.
- (149) Tamura, Y.; Yakura, T.; Haruta, J.-I.; Kita, Y. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3927-3930.
- (150) Mitchell, A. S.; Russell, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 545-548.
- (151) Mal, D.; Roy, H. N.; Hazra, N. K.; Adhikari, S. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2177-2184.
- (152) Hauser, F. M.; Dorsch, W. A.; Mal, D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2237-2239.
- (153) Quideau, S.; Looney, M. A.; Pouységu, L.; Ham, S.; Birney, D. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 615-618.
- (154) McKillop, A.; McLaren, L.; Taylor, R. J. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1994**, 2047-2048.

- (155) Varvoglis, A. In *First International Conference on Hypervalent Iodine: New Methodologies and Applications with Emphasis in the Synthesis of Drugs and Natural Products* Thessaloniki, Greece, 2001, p 1-8.
- (156) Musher, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 65.
- (157) Ley, S. V.; Thomas, A. W.; Finch, H. J. *Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1999**, 669-671.
- (158) Varvoglis, A. *Hypervalent Iodine in Organic Synthesis*; Academic Press: San Diego, 1997.
- (159) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2523-2584.
- (160) Koser, G. F. In *The Chemistry of Functional Groups*; Patai, S., Rappoport, Z., Eds.; Wiley: New York, 1983, p 721-811.
- (161) Koser, G. F. *Aldrichim. Acta* **2001**, *34*, 89-102.
- (162) Okuyama, T.; Takino, T.; Sueda, T.; Ochiai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3360-3367.
- (163) Pelter, A.; Ward, R. S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 273-282.
- (164) Bodajla, M.; Jones, G. R.; Ramsden, C. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2573-2576.
- (165) Dimroth, K.; Umbach, W.; Thomas, H. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 132-141.
- (166) Rieker, A.; Beisswenger, R.; Regier, K. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 645-654.
- (167) Swenton, J. S.; Carpenter, K.; Chen, Y.; Kerns, M. L.; Morrow, G. W. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3308-3316.
- (168) Kürti, L.; Herczegh, P.; Visy, J.; Simonyi, M.; Antus, S.; Pelter, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1999**, 379-380.
- (169) Kim, J. W.; Lee, J.-J.; Lee, S.-H.; Ahn, K.-H. *Synthetic Comm.* **1998**, *28*, 1287-1292.
- (170) Carlini, R.; Fang, C.-L.; Herrington, D.; Higgs, K.; Rodrigo, R. *Aust. J. Chem.* **1997**, *50*, 271-278.
- (171) Maruyama, K.; Kusukawa, T.; Mashino, T.; Nishinaga, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3342-3349.
- (172) Moriarty, R. M.; Vaid, R. K. *Synthesis* **1990**, 431-447.
- (173) Zhdankin, V. V.; Mullikin, M.; Tykwinski, R.; Berglund, B.; Caple, R.; Zefirov, N. S.; Koz'min, A. S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2605-2608.
- (174) Yonezawa, S.; Komurasaki, T.; Kawada, K.; Tsuru, T.; Fuji, M.; Kugimiya, A.; Haga, N.; Mitsumori, S.; Inagaki, M.; Nakatani, T.; Tamura, Y.; Takechi, T.; Taishi, T.; Ohtani, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5831-5837.
- (175) Hüe, R.; Jubier, A.; Andrieux, J.; Resplandy, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, *10*, 3617-3624.
- (176) Crosby, D. G. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 1215-1217.
- (177) Coutts, I. G. C.; Humphreys, D. J.; Schofield, K. *J. Chem. Soc. (C)* **1969**, 1982-1986.
- (178) Colvin, E. W.; Thom, I. G. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3137-3146.

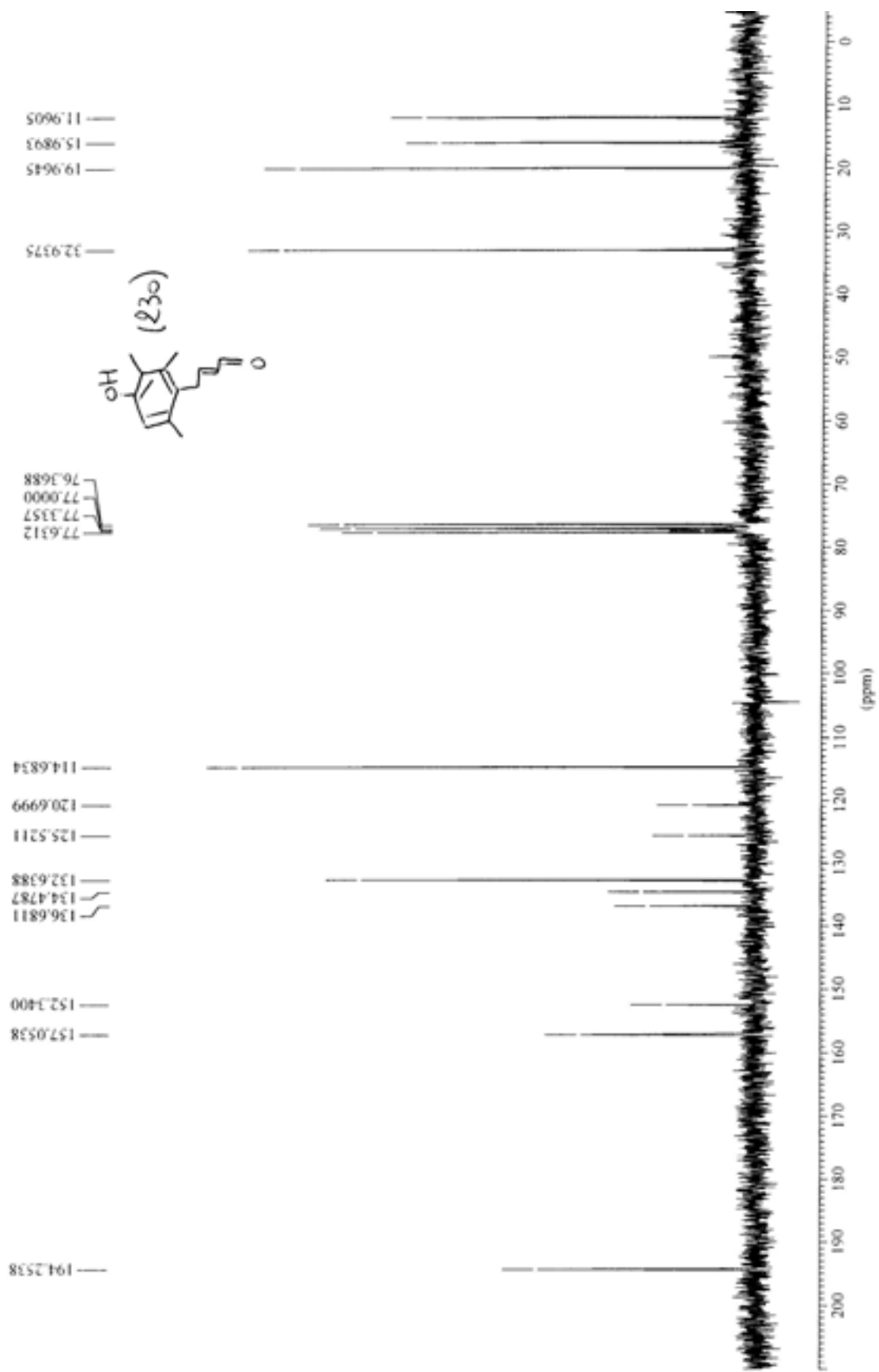
- (179) Gaonac'h, O.; Maddaluno, J.; Chauvin, J.; Duhamel, L. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4045-4048.
- (180) Miller, B.; Lin, W.-O. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4441-4446.
- (181) Zhdankin, V. V. *Rev. Heteroatom Chem.* **1997**, *17*, 133-151.
- (182) Adam, W.; Herrmann, W. A.; Lin, J.; Saha-Möller, C. R.; Fischer, R. W.; Correia, J. D. G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2475-2477.
- (183) Freskos, J. N.; Morrow, G. W.; Swenton, J. S. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 805-810.
- (184) Khanapure, S. P.; Reddy, T. R.; Biehl, E. R. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5685-5690.
- (185) Kürti, L.; Szilagy, L.; Antus, S.; Nogradi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2579-2581.
- (186) Bax, A.; Freeman, R. *J. Magn. Reson.* **1981**, *44*, 542-561.
- (187) Swenton, J. S.; Freskos, J. N.; Dalidowicz, P.; Kerns, M. L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 459-464.
- (188) Deshpande, P. P.; Price, K. N.; Baker, D. C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 455-458.
- (189) Saimoto, H.; Yoshida, K.; Murakami, T.; Morimoto, M.; Sashiwa, T.; Shigemasa, Y. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6768-6769.
- (190) Khanapure, S. P.; Biehl, E. R. *Heterocycles* **1988**, *27*, 2643-2650.
- (191) Runcie, K. A.; Taylor, R. J. K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3237-3239.
- (192) Heinzman, S. W.; Grunwell, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4305-4308.
- (193) Jung, M. E.; Hagenah, J. A. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5359-5361.
- (194) Palm, R.; Ohse, H.; Cherdron, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 994-1000.
- (195) Savard, J.; Brassard, P. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 3455-3464.
- (196) Brown, C. A.; Barton, D. *Synthesis* **1974**, 434-436.
- (197) Guay, V.; Brassard, P. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 5039-5045.
- (198) Bauman, J. G.; Hawley, R. C.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1569-1573.
- (199) Saitz B., C.; Valderrama, J. A.; Tapia, R. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 955-960.
- (200) Zhdankin, V. V.; Tykwinski, R.; Berglund, B.; Mullikin, M.; Caple, R.; Zefirov, N. S.; Koz'min, A. S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2609-2612.
- (201) Kita, Y.; Takada, T.; Tohma, H. *Pure & Appl. Chem.* **1996**, *68*, 627-630.
- (202) Takada, T.; Arisawa, M.; Gyoten, M.; Hamada, R.; Tohma, H.; Kita, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7698-7706.
- (203) Braun, N. A.; Ousmer, M.; Bray, J. D.; Bouchu, D.; Peters, K.; Peters, E.-M.; Ciufolini, M. A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4397-4408.
- (204) Kraus, G. A.; Man, T. O. *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 1037-1042.
- (205) Roush, W. R.; Coffey, D. S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4412-4418.
- (206) de Vries, J. G.; Kellogg, R. M. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4126-4129.
- (207) Sumimoto Chemical Co.; Japan, **1983**, JP 58059937.
- (208) Zaidi, J. H. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 2407-2419.
- (209) Shyamasundar, N.; Caluwe, P. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 809-811.

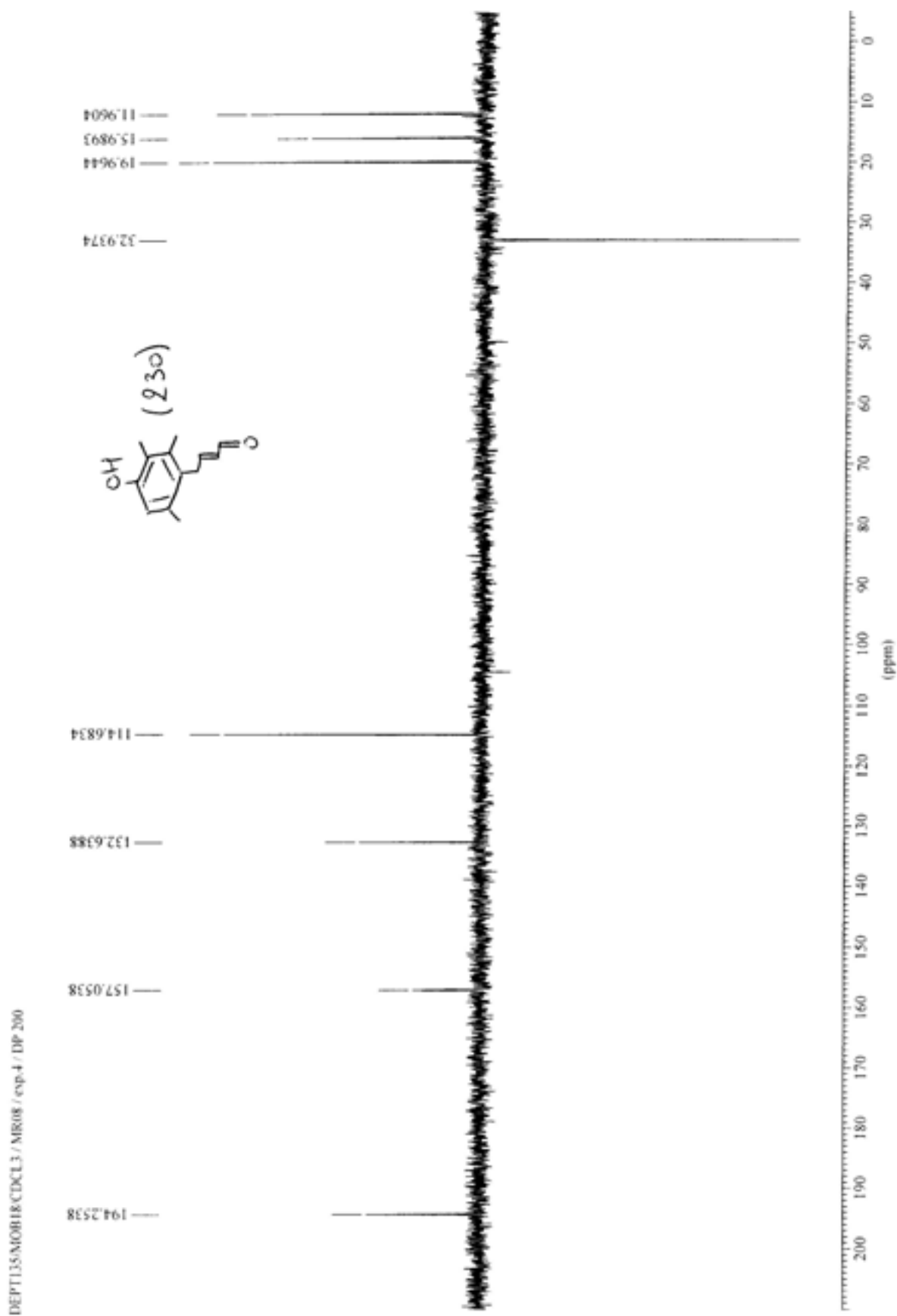
- (210) Tius, M. A.; Gomez-Galeno, J.; Gu, X.; Zaidi, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5775-5783.
- (211) Jung, M. E.; Hagenah, J. A. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1889-1902.
- (212) Patil, M. L.; Borate, H. B.; Ponde, D. E.; Bhawal, B. M.; Deshpande, V. H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4437-4438.
- (213) Young, D. C. *Computational Chemistry, A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems*; Wiley: New York, 2001.
- (214) Brenna, E.; Fuganti, C.; Perozzo, V.; Serra, S. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15029-15040.
- (215) Kral, A.; Laatsch, H. *Z. Naturforsch.* **1993**, *48b*, 1401-1407.
- (216) Perumal, P. T.; Bhatt, M. V. *Synthesis* **1980**, 943-945.
- (217) Lee, S.-W.; Kuo, S.-C.; Chen, Z.-T. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 1313-1315.
- (218) Fischer, O.; Ziegler, H. *J. Prakt. Chem.* **1912**, *86*, 298-305.
- (219) Rho, Y. S.; Park, S. H.; Kim, S.; Yun, Y. K.; Cho, I. H.; Kang, H.-S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1994**, *15*, 360-364.
- (220) Dewar, M. J. S.; Zoebisch, E. G.; Healy, E. F.; Stewart, J. J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902.
- (221) AMPAC 6.0, Semichem, 7204 Mullen, Shawnee, KS 66216, USA.
- (222) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Zakrzewski, V. G.; Montgomery, J. A. J.; Stratmann, R. E.; Burant, J. C.; Dapprich, S.; Millam, J. M.; Daniels, A. D.; Kudin, K. N.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Petersson, G. A.; Ayala, P. Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, B.; Cioslowski, J.; Ortiz, J. V.; Baboul, A. G.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Gonzalez, C.; Head-Gordon, M.; Replogle, E. S.; Pople, J. A. In *Gaussian, Inc.* Pittsburgh PA, 1998.
- (223) Spartan; v. 5.0. Wavefunction Inc., 18401 Von Karman Ave., Suite 370, Irvine, CA 92612.
- (224) Chirlian, L. E.; Francl, M. M. *J. Comp. Chem.* **1997**, *8*, 894.

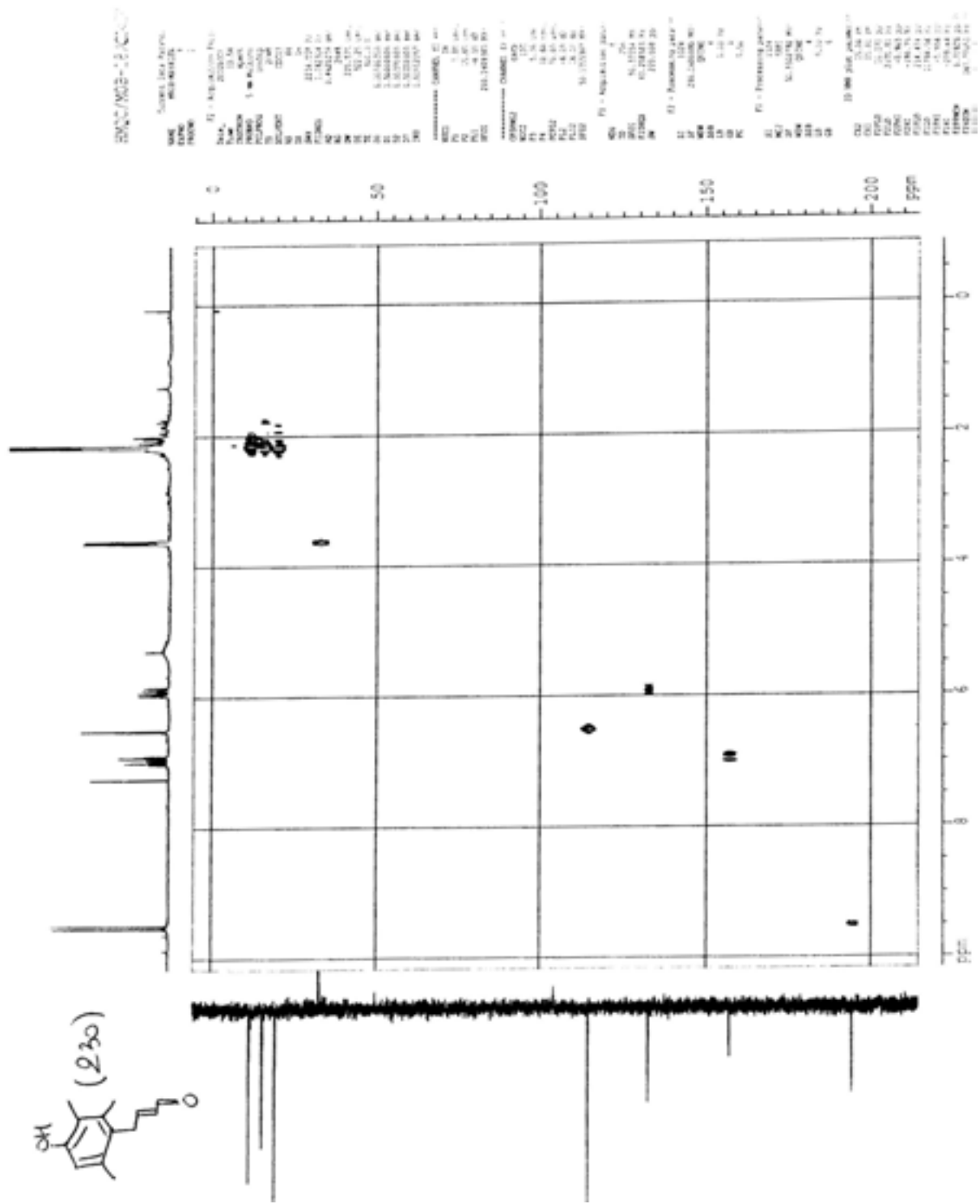
ANNEXES



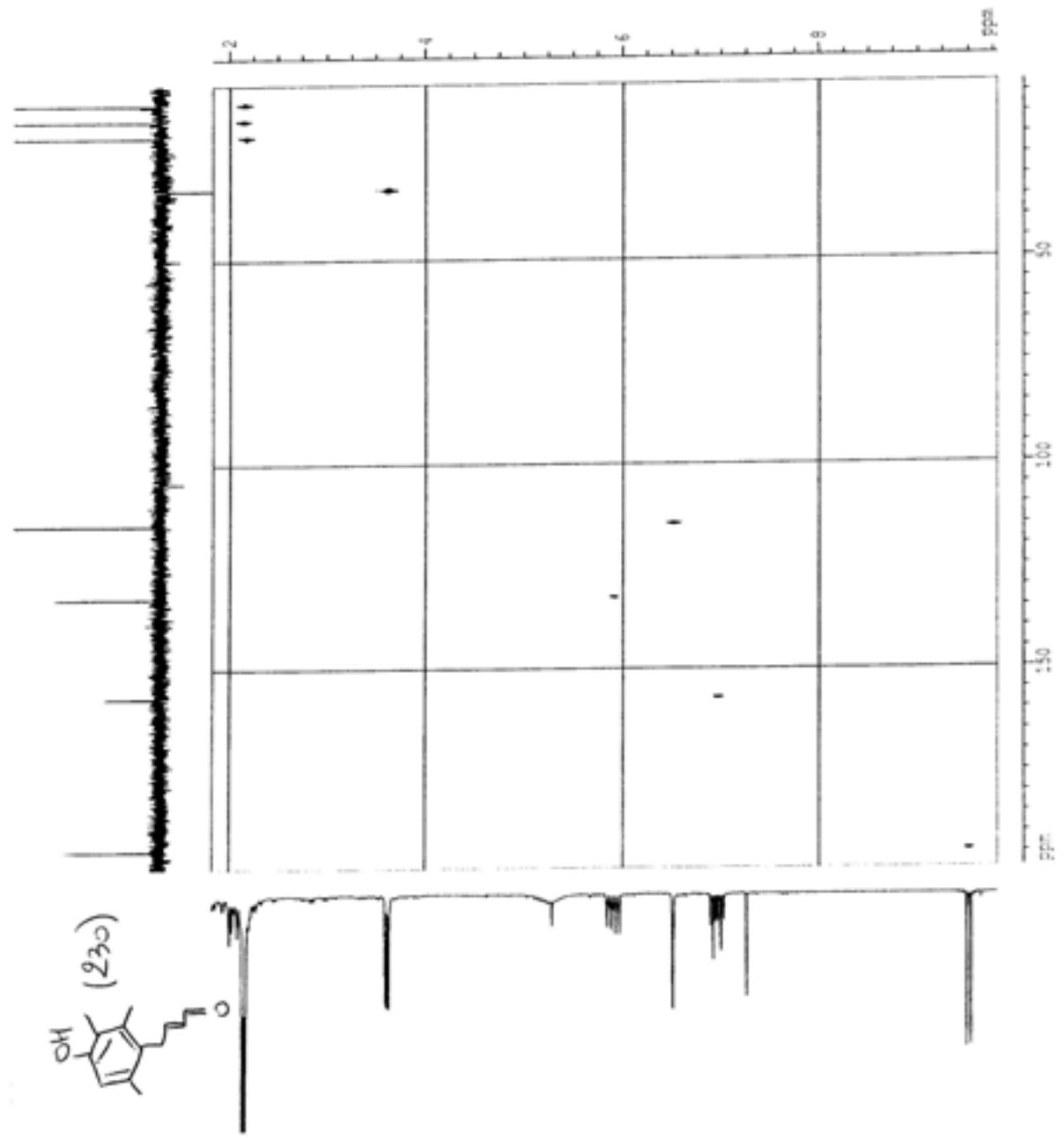
13C NMR (18/CDCl3 / MIR08 / exp2 / DPX 200

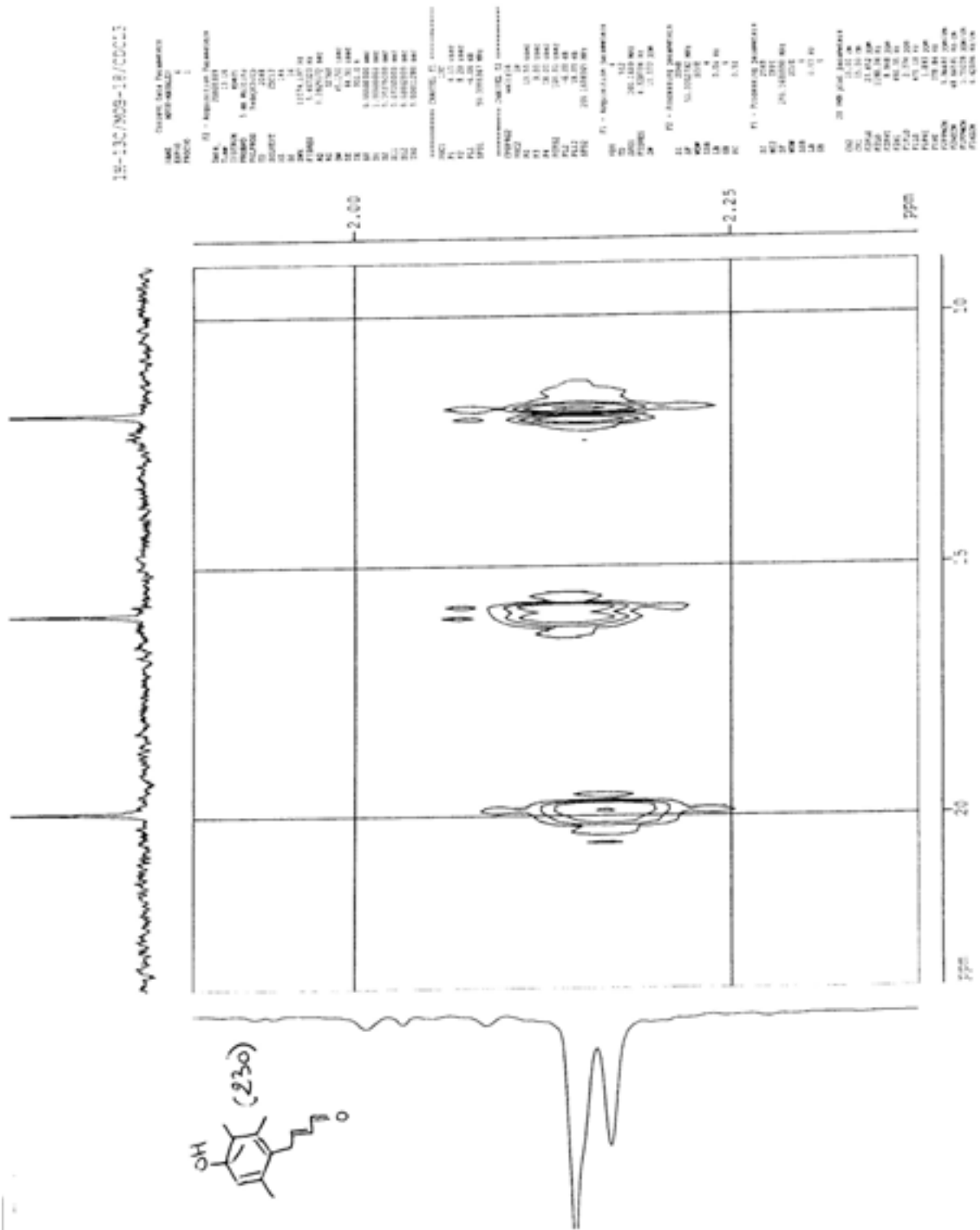


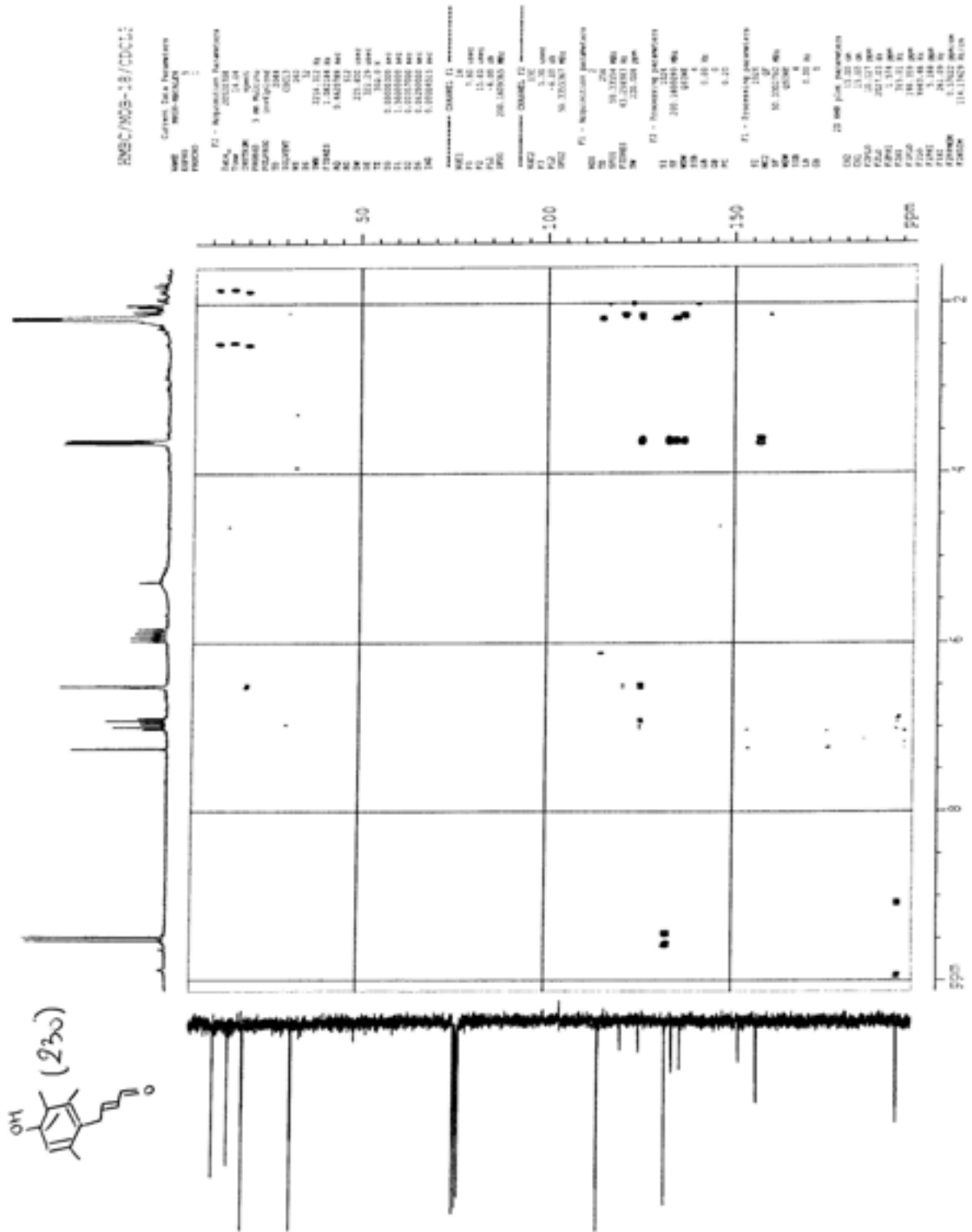


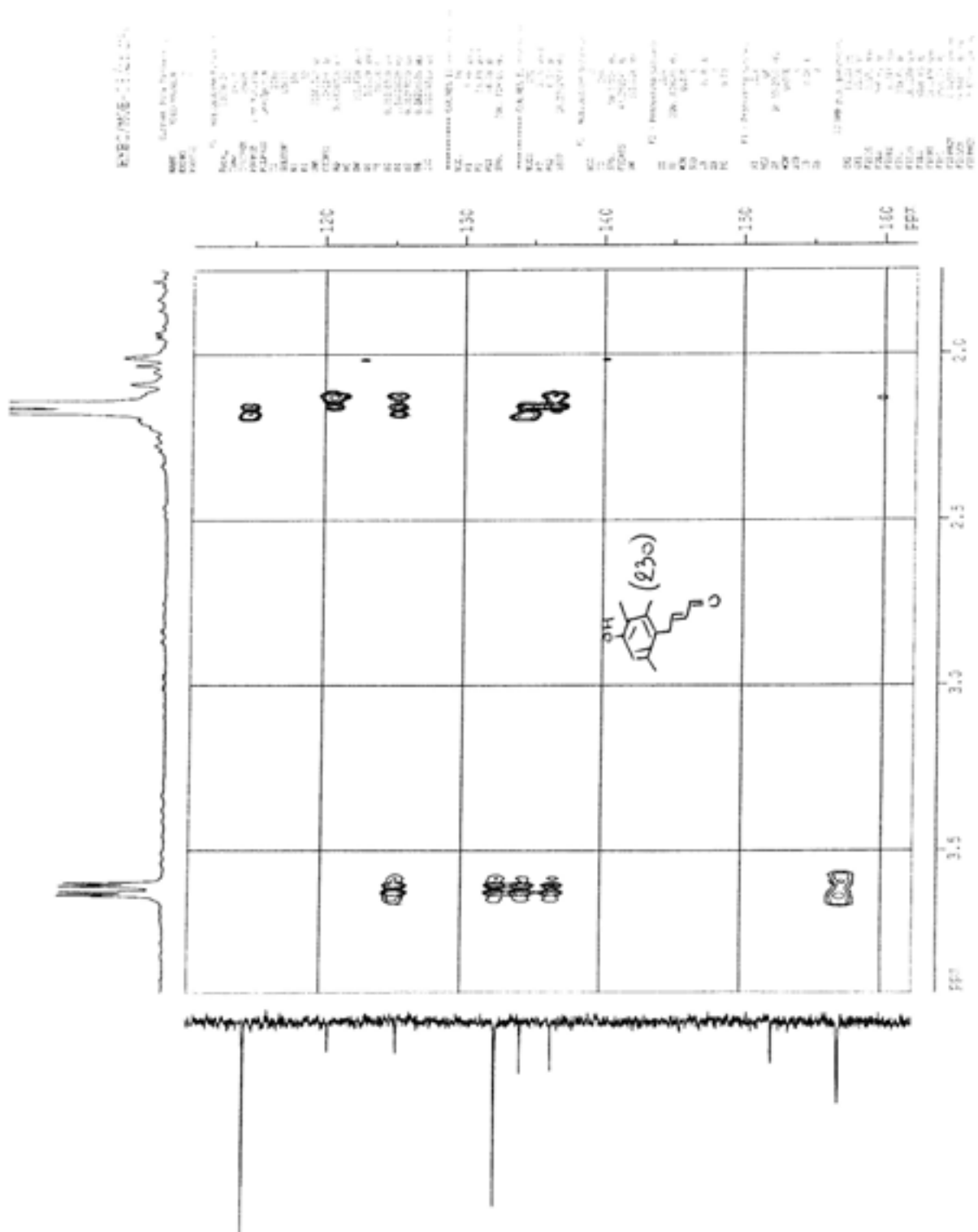


1H-13C NMR-19/04/11









NAME: 230

EXP: 20230101

PROB: 1H

PROC: 1D

NAME: 230

EXP: 20230101

PROB: 1H

PROC: 1D

NAME: 230

EXP: 20230101

PROB: 1H

PROC: 1D

NAME: 230

EXP: 20230101

PROB: 1H

PROC: 1D

NAME: 230

EXP: 20230101

PROB: 1H

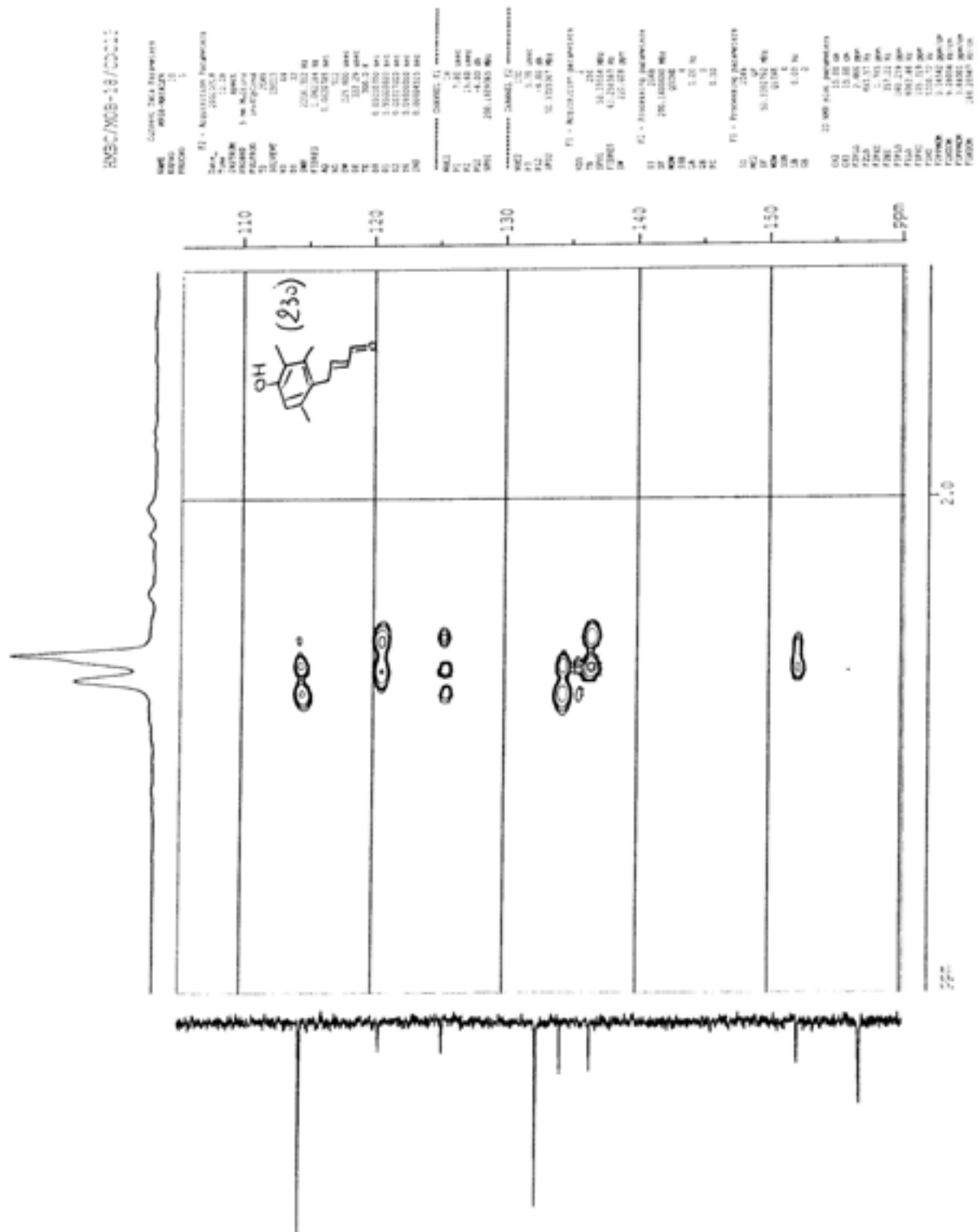
PROC: 1D

NAME: 230

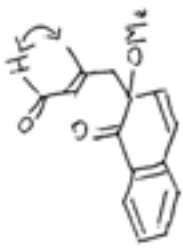
EXP: 20230101

PROB: 1H

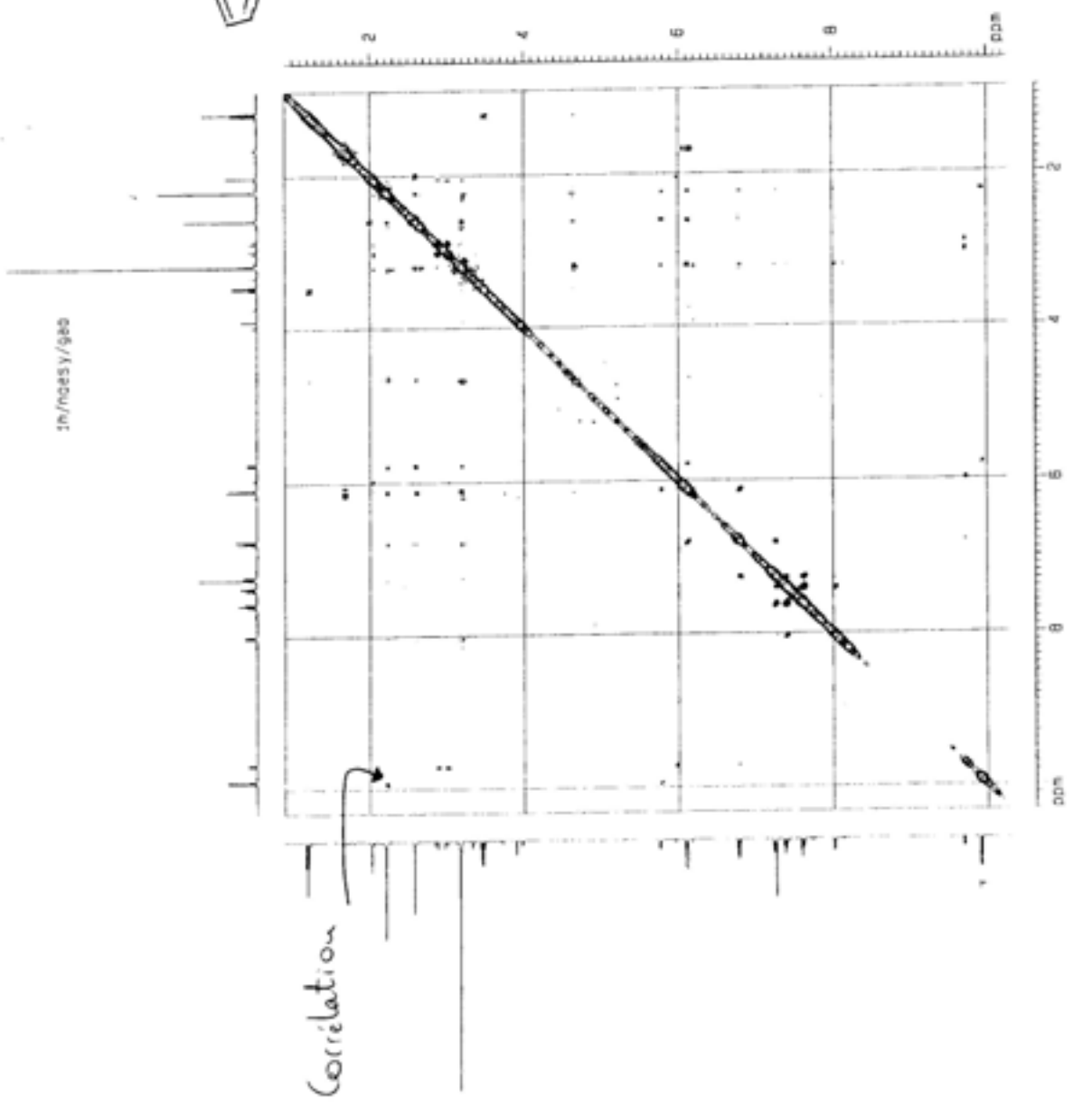
PROC: 1D



Current Data Parameters	
NAME	240.10
UNIT	2
PROB	1
*2 - ACQUISITION PARAMETERS	
DATE	03/04/2004
TIME	18.33
INSTRUM	MSDET
ANALYS	5.00 mL/100UL
INTEGR	INTegrator
FILE	240.10
IN. UNIT	10.17
IN. MS	18
IN. MS	18
IN. MS	4380.312 Hz
IN. MS	2.30512 Hz
IN. MS	2.313812 Hz
IN. MS	80
IN. MS	150.400 V/MS
IN. MS	8.95 V/MS
IN. MS	200.0 V
IN. MS	3.0000000 MS
IN. MS	3.0000000 MS
IN. MS	3.0000000 MS
IN. MS	3.0000000 MS
IN. MS	3.0000000 MS
IN. MS	3.0000000 MS
***** Channel: F1 *****	
NAME	240.10
UNIT	2.00 V/MS
PROB	2.00 V/MS
INSTRUM	400 (3.0000000 MS)
*1 - ACQUISITION PARAMETERS	
DATE	03/04
TIME	18.33
INSTRUM	MSDET
ANALYS	5.00 mL/100UL
INTEGR	INTegrator
FILE	240.10
IN. UNIT	10.17
IN. MS	18
IN. MS	18
IN. MS	4380.312 Hz
IN. MS	2.30512 Hz
IN. MS	2.313812 Hz
IN. MS	80
IN. MS	150.400 V/MS
IN. MS	8.95 V/MS
IN. MS	200.0 V
IN. MS	3.0000000 MS
IN. MS	3.0000000 MS
IN. MS	3.0000000 MS
IN. MS	3.0000000 MS
IN. MS	3.0000000 MS
IN. MS	3.0000000 MS
***** Channel: F2 *****	
NAME	240.10
UNIT	2.00 V/MS
PROB	2.00 V/MS
INSTRUM	400 (3.0000000 MS)
*1 - ACQUISITION PARAMETERS	
DATE	03/04
TIME	18.33
INSTRUM	MSDET
ANALYS	5.00 mL/100UL
INTEGR	INTegrator
FILE	240.10
IN. UNIT	10.17
IN. MS	18
IN. MS	18
IN. MS	4380.312 Hz
IN. MS	2.30512 Hz
IN. MS	2.313812 Hz
IN. MS	80
IN. MS	150.400 V/MS
IN. MS	8.95 V/MS
IN. MS	200.0 V
IN. MS	3.0000000 MS
IN. MS	3.0000000 MS
IN. MS	3.0000000 MS
IN. MS	3.0000000 MS
IN. MS	3.0000000 MS
IN. MS	3.0000000 MS



(247)



Chemical Data Parameters
 NAME MOA141
 LITNO 2
 PROCD 1

DATA_ F1 - Acquisition Parameters
 20000424
 TIME 11.33
 SYSTEM SPY05
 PUSHD 5 MHz MULTINA
 PULPROG zgpg30
 TD 32768
 SFO 124.8
 SOLVENT CDCl3
 NS 24
 DS 24
 SWH 1451.460 MHz
 F1FREQ 1.274278 MHz
 AQ 0.2818248 sec
 RG 3149.4
 ZW 275.200 MHz
 DE 4.30 MHz
 TE 300.2 K
 D0 0.0000200 sec
 D1 2.0000000 sec
 D4 0.2500000 sec
 D6 0.0000000 sec
 D80 0.0000000 sec

===== CHANNEL F1 =====
 NUCL 1H
 PC 7.70 MHz
 P1 4.00 dB
 SFO1 500.1400000 MHz

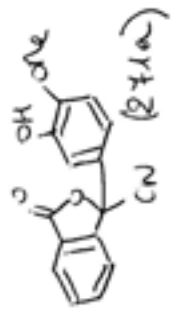
F1 - Acquisition parameters
 NS0 1
 TS 256
 SF01 500.1400000 MHz
 F1FREQ 1.000111 MHz
 ZW 6.077 MHz

F2 - Processing parameters
 S1 2048
 SF 200.1400000 MHz
 KW 6196
 SSB 0
 LB 0.40 MHz
 GB 0
 PC 0.40

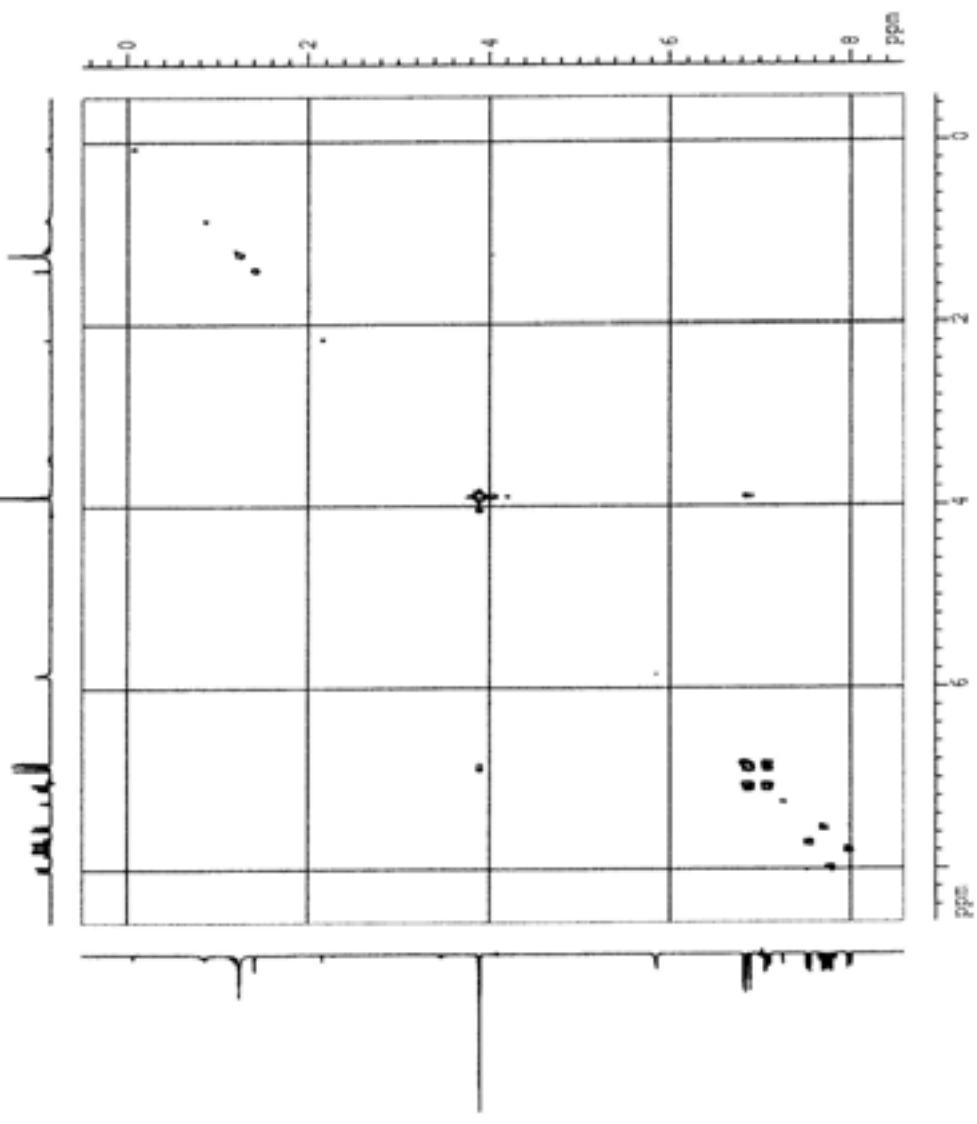
F1 - Processing parameters
 S2 13
 SF 13.00 MHz
 KW 5196
 SSB 5
 LB 0.40 MHz
 GB 0

2D 90H NMR Parameters
 CH1 13.00 MHz
 CH2 13.00 MHz
 F1F2D 8.583 MHz
 F1F2 1718.01 MHz
 F1F4 -6.494 MHz
 F1F5 98.45 MHz
 F1F2D 1718.01 MHz
 F1F4 -6.494 MHz
 F1F5 98.45 MHz

F2F3D 0.00021000 MHz
 F2F3 139.75048 MHz
 F2F3D 0.00021000 MHz
 F2F3 139.75048 MHz



MOA141



```

Current Data Parameters
NAME      MOA1-MOA141
EXPNO    2
PROCNO   1

F1 - Acquisition Parameters
Date_    20050614
Time     11.33
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm NUC1H3
PULPROG  zgpg30
TD        65536
SFOF0    300.1362894 MHz
AQ       0.030000000
RG        327.500
WDW       EM
SSB       0
LB        0.000000000
GB        0.000000000
PC        0.000000000
SFOF1    300.1362894 MHz
AQ2      0.030000000
RG2       327.500
WDW2      EM
SSB2      0
LB2       0.000000000
GB2       0.000000000
PC2       0.000000000

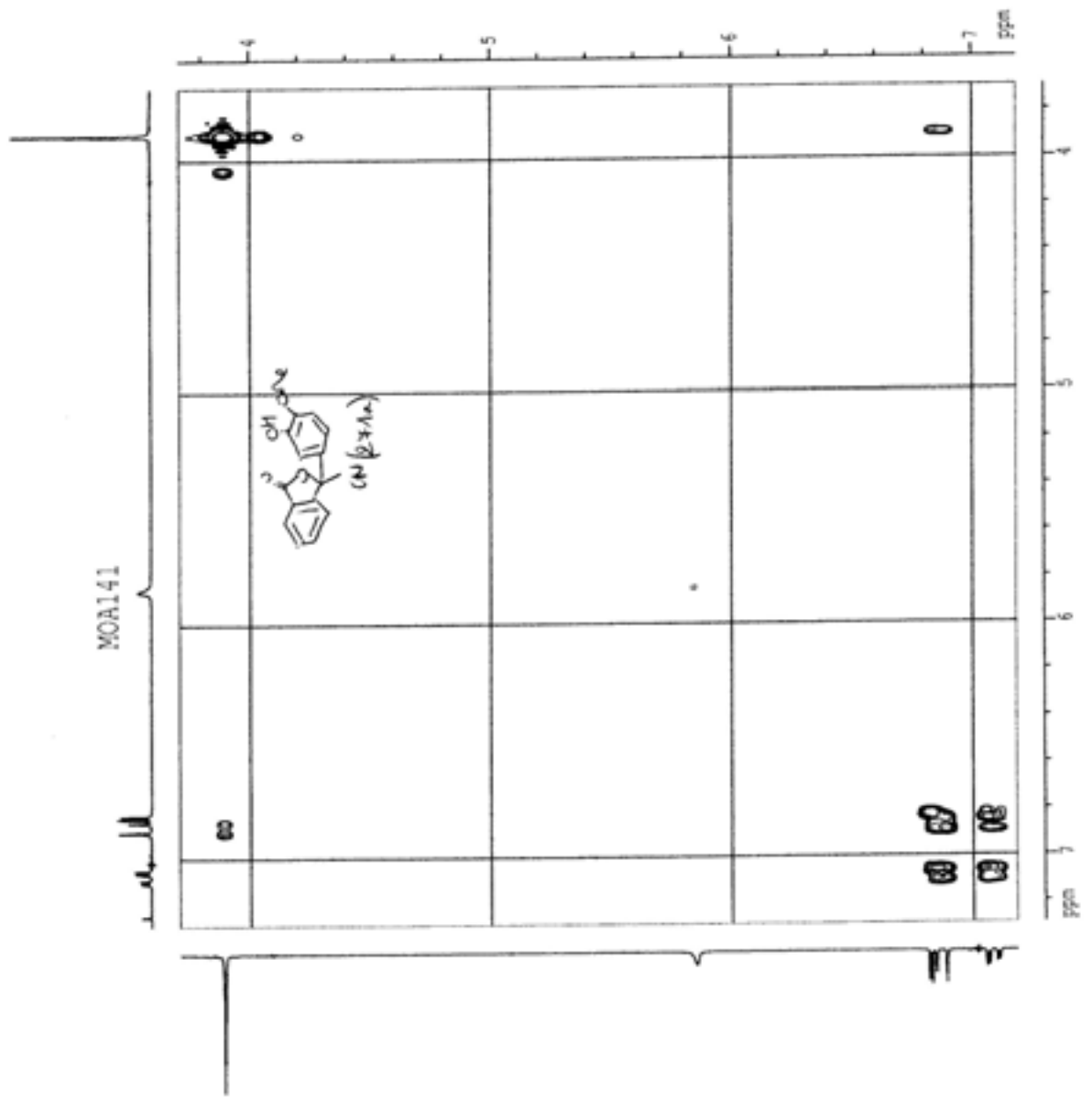
***** CHANNEL F1 *****
NUC1     1H
P1        7.70 nsec
PC1       -6.00 dB
SFO2     200.1463789 MHz

F2 - Acquisition Parameters
NUC2     13C
P2        256
PC2       200.1463789 MHz
SFO3     125.7603125 MHz
AQ3      0.030000000
RG3       327.500
WDW3      EM
SSB3      0
LB3       0.000000000
GB3       0.000000000
PC3       0.000000000

F3 - Processing parameters
SI        32768
SF        200.1463789 MHz
WDW       SINC
SSB       0
LB        0.000000000
GB        0.000000000
PC        0.000000000

F4 - Processing parameters
SI        32768
SF        200.1463789 MHz
WDW       SINC
SSB       0
LB        0.000000000
GB        0.000000000
PC        0.000000000

2D NMR file parameters
CQ1      15.00 n
CQ2      15.00 n
F2P1A0   3.793 000
F2P1A1   1459.45 n
F2P1A2   3.493 000
F2P1A3   338.45 n
F2P1A4   3.383 000
F2P1A5   3437.47 n
F2P1A6   3.383 000
F2P1A7   342.34 n
F2P1A8   342.34 n
F2P1A9   0.24622 000/n
F2P1A10  48.08295 000/n
F2P1A11  0.23145 000/n
F2P1A12  48.38379 000/n
    
```



Chemical Data Parameters
 NAME AF14-MOL-1
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20100424
 Time 22.53
 INSTRUM spect
 PROBR0 5 mm BBO-LH
 PULPROG zgpg30
 TS 1624
 ACQRES01 320.0
 SOLVENT CDCl3
 NS 35
 DS 35
 SWH 1458.843 Hz
 F2FREQ 1.714278 Hz
 AQ 0.2818548 sec
 RC 2.145.4
 ZM 273.202 MHz
 ZC 4.50 uMTC
 ZS 500.0 X
 ZD 0.0002305 sec
 D1 2.8000000 sec
 D6 0.2500000 sec
 DMO 0.0025546 sec

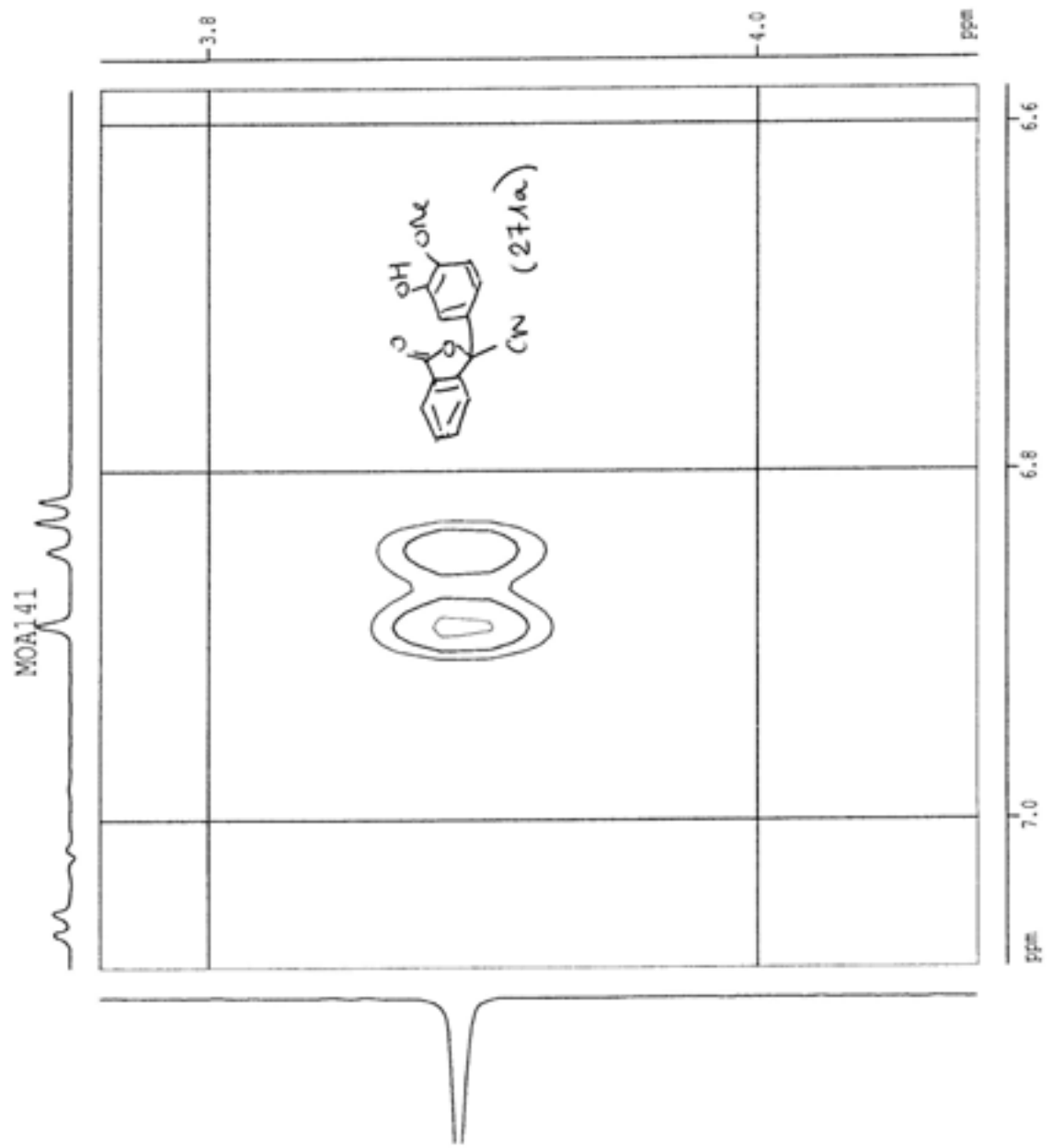
===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 13C
 P1 7.30 uMTC
 PL1 -5.00 dB
 SFO1 100.6261800 MHz

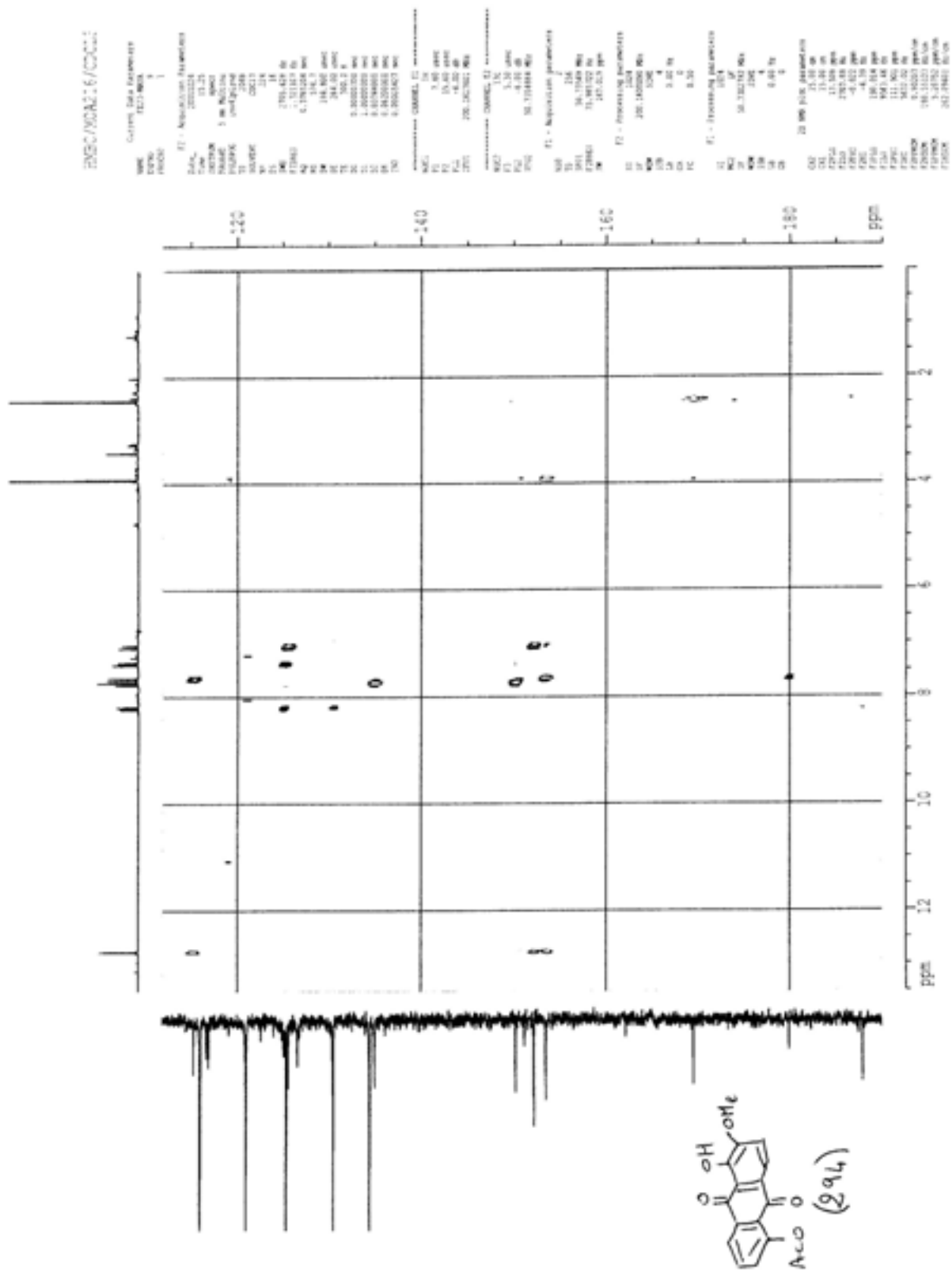
F1 - Acquisition parameters
 NS0 1
 TS 356
 SFO0 250.1302000 MHz
 F2FREQ 1.017011 Hz
 ZM 1.017 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 250.1302000 MHz
 WDM 2
 SSB 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 0.50

F1 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 250.1302000 MHz
 WDM 2
 SSB 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0

2D NMR F1AQ Parameters
 CQ1 15.00 cm
 CE1 15.00 cm
 F2FQ0 7.000 ppm
 F2FQ1 1454.126 Hz
 F2FQ2 6.580 ppm
 F2FQ3 1257.822 Hz
 F2FQ4 4.000 ppm
 F2FQ5 614.938 Hz
 F2FQ6 3.790 ppm
 F2FQ7 752.80 Hz
 F2FQCN 0.00348 ppm/cm
 F3FQCN 4.74225 Hz/cm
 F1FQCN 0.02127 ppm/cm
 F1AQCN 4.25427 Hz/cm





QUAT/MDA216/CDCl3

Current Data Parameters
 NAME FE27-MAYA
 EXPNO 10
 PROCNO 1

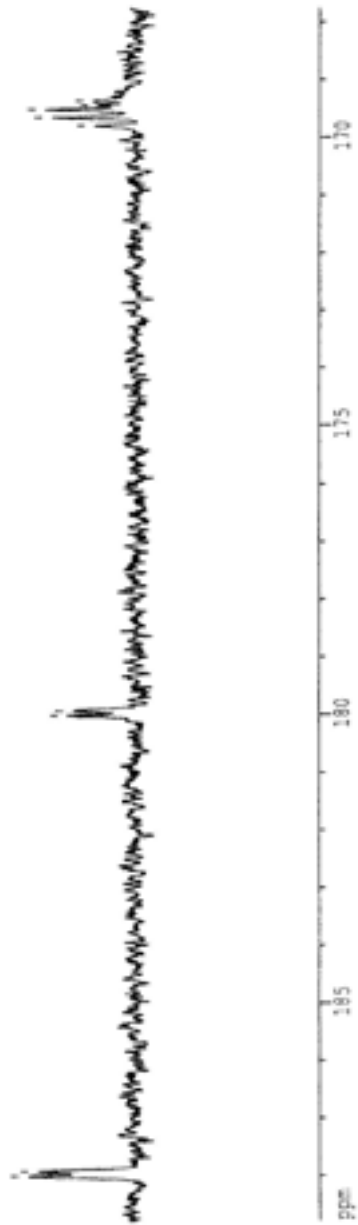
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20010226
 Time 8.41
 INSTRUM spect
 PROBR0 5 mm Multis2
 PULPROG zgpg30
 ID 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 11239
 DS 4
 SWS 4026.738 Hz
 FIDRES 0.122886 Hz
 AQ 4.088534 sec
 RG 26008
 DM 124.170 uSAC
 DE 155.41 uSAC
 TE 300.0 K
 D1 2.0000000 sec
 D2 0.00344000 sec
 D3 0.0000000 sec

***** CHANNEL F1 *****
 NUCL1 13C
 P1 4.10 uSAC
 P2 8.20 uSAC
 PL1 -6.00 dB
 SFO1 50.3179294 MHz

***** CHANNEL F2 *****
 CPDPRG2 WALTZ16
 NUCL2 1H
 P3 9.00 uSAC
 PCPD2 100.00 uSAC
 PL2 -6.00 dB
 PL12 19.00 dB
 SFO2 200.1459007 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 16304
 SF 50.3102792 MHz
 MW EM
 SS 0
 LB 0.80 Hz
 GB 0
 PC 0.20

ID RMS plot parameters
 CX 20.00 cm
 FIP 100.000 ppm
 F1 9502.34 Hz
 F2 167.746 ppm
 FWHM 1.00270 ppm/cm
 ROCK 57.98349 Hz/cm



Résumé : Les angucyclinones sont des antibiotiques naturels qui se caractérisent par un système tétracyclique ABCD assemblé de façon angulaire et issu de la biosynthèse des polyketides. Plusieurs synthèses totales de ces squelettes benz[*a*]anthracéniques ont été rapportées et la difficulté synthétique réside actuellement dans l'introduction de fonctions oxygénées en positions angulaires, présentes dans les angucyclinones de type SS-228Y et de type aquayamycine. En outre, ces composés possèdent un large spectre d'activités biologiques, notamment une activité anticancéreuse vis-à-vis des lignées de cellules leucémiques P388 devenues résistantes aux traitements thérapeutiques existants. Nous avons développé une nouvelle méthodologie de formation d'éthers d'orthoquinol afin d'envisager une stratégie de synthèse efficace et unifiée de ces produits naturels. L'activation oxydante de 2-alkoxyarénols par des réactifs à base d'iode hypervalent I(III) en présence d'un nucléophile carboné extérieur permet la formation d'une liaison carbone-carbone de façon régiosélective et intermoléculaire. Les conditions opératoires de cette substitution nucléophile oxydante ont été mises au point sur des modèles de type phénols et naphthols puis testées sur des précurseurs tricycliques préparés à cet effet. Enfin, une étude théorique a complété ce travail expérimental et a permis de mieux cerner les mécanismes qui gouvernent les réactions mises en jeu.

Mots clés : méthodologie ; oxydation de phénols ; formation de liaison carbone-carbone ; iode hypervalent ; modélisation moléculaire

Title : Studies Toward the Total Synthesis of Angucyclinone Group Natural Antibiotics

Abstract : Angucyclinone antibiotics are characterized by an unsymmetrically assembled ABCD tetracyclic frame, which is biosynthetically derived from a decaketide. Several total syntheses have been directed toward these benz[*a*]anthracene moieties, but synthetic difficulties remained when attempting to introduce two vicinal atoms of oxygen in angular positions such as in SS-228Y- and aquayamycin-like angucyclinones. Aside from their synthetically challenging architecture, these compounds are potential new drugs. Aquayamycin has been notably found to possess antitumoral activity against adriamycin-sensitive and resistant strains of P388 leukemia. Both synthetic and therapeutic concerns are the reason of our involvement in elaborating a rapid access to the highly functionalized ring A. We developed a novel synthetic methodology leading to orthoquinol ethers which can serve as valuable synthons to build targeted compounds. Oxidative dearomatization of 2-alkoxyarenes via hypervalent iodine(III)-based reagents in the presence of an external carbon-based nucleophile regioselectively furnish cyclohexa-2,4-dienone species. Oxidative nucleophilic substitutions have been accomplished on 2-substituted phenols and naphthols. We then prepared new 1-hydroxy-2-alkoxyanthraquinone-derived precursors to apply our methodology to these tricyclic starting materials. Moreover, we embarked in a computational study in order to rationalize the regioselectivity observed in these one-pot reactions.

Keywords : methodology ; phenol oxidation ; carbon-carbon bond formation ; hypervalent iodine ; molecular modelisation