

N° d'ordre : 2574

# THESE

présentée à

**L'UNIVERSITE BORDEAUX I**

ECOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

par **Melle Marjolaine LEBON**

POUR OBTENIR LE GRADE DE

**DOCTEUR**

SPECIALITE : **CHIMIE ORGANIQUE**

\*\*\*\*\*

**SYNTHESE ENANTIOSPECIFIQUE DE LA PUUPEHENONE**

\*\*\*\*\*

Soutenue le : 29 octobre 2002

Après avis de :

**MM. M.L. BOURGUET-KONDRACKI,  
M. SAMADI,**

Chargée de recherche au C.N.R.S.  
Professeur à l'université de Metz

**Rapporteurs**

Devant la commission d'examen formée de :

**MM. A. CASTELLAN,  
P. PICARD,  
M.L. BOURGUET-KONDRACKI,  
M. SAMADI,  
S. QUIDEAU,**

Professeur à l'Université Bordeaux I  
Chargé de recherche au C.N.R.S.  
Chargée de recherche au C.N.R.S.  
Professeur à l'Université de Metz.  
Professeur à l'Université Bordeaux I

**Président  
Rapporteur  
Examineurs**



## REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Chimie des Substances Végétales, au sein de l'Université Bordeaux 1.

Je tiens à remercier Monsieur le Professeur Alain Castellan pour m'avoir accueilli dans son laboratoire et pour avoir accepté d'avoir participé au 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.

Madame Marie-Lise Bourguet-Kondracki a bien voulu examiner ce manuscrit. Je l'en remercie respectueusement.

Monsieur le Professeur Mohamad Samadi a accepté de juger ce travail, qu'il trouve ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

Mes remerciements vont également à Monsieur Philippe Picard pour l'intérêt qu'il a manifesté pour ce travail en acceptant de faire partie du jury.

Je remercie également Madame Anne Marie Lamidey, sans l'aide de laquelle ce travail n'aurait pu aboutir.

Mes remerciements s'adressent aussi à Monsieur Jean Claude Lartigue et Monsieur Michel Petraud 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 Monsieur Laurent Pouységu et Monsieur Denis Deffieux, maîtres de conférence dans le groupe du professeur Quideau, ainsi que tous mes camarades pour les conseils qu'ils m'ont apportés.



*A ma mère,  
A ma sœur Marie-Bérenère  
A mes neveux et nièce, Pierre-Louis, Baudouin, Guillemette  
A mes proches*

*Pardon pour le temps que je ne vous ai pas accordé pendant ces trois ans  
Merci pour le soutien que vous avez su me donner.*



# SOMMAIRE

<b>AVERTISSEMENTS</b>	1
<b>I. INTRODUCTION</b>	5
<b>II. LES SESQUITERPENES QUINONES</b>	7
<b>A. Les Sesquiterpènes Quinones Naturels</b>	7
<b>1. Origine Biosynthétique</b>	7
a. Des polyprényl-quinones aux sesquiterpènes quinones : une hypothèse sur la biogenèse des terpénoïdes-quinones	7
b. Biogenèse de l'unité terpénique	12
c. Biogenèse de l'unité shikimique	15
<b>2. Occurrence et activité</b>	19
a. L'avarol	19
b. L'ilimaquinone	21
c. les zonarols	22
d. les wiedendiols	23
<b>3. La Puupéhénone et ses dérivés</b>	23
<b>B. Synthèses de Puupéhénones</b>	34
<b>1. Synthèse biomimétique de la puupéhénone</b>	34
<b>2. Synthèse énantiosélective de la (+)-puupéhénone</b>	35
<b>3. Synthèse de la (+)-puupéhédione et de la 8-épipuupéhédione</b>	38
<b>4. Synthèse de la 8-épipuupéhénone et de la 8-épipuupéhédione</b>	41
<b>5. Synthèse de la (+)-puupéhédione seule</b>	43
<b>6. Synthèse du 15-oxopuupéhénol</b>	44

<b>III. VERS UNE NOUVELLE VOIE DE SYNTHÈSE DES PUUPÉHENONES</b>	<b>----</b>	<b>47</b>
<b>A. Analyse des synthèses décrites</b>	<b>-----</b>	<b>47</b>
<b>1. Choix des synthons terpéniques</b>	<b>-----</b>	<b>47</b>
<b>2. Choix des synthons shikimiques</b>	<b>-----</b>	<b>49</b>
<b>3. L'hétérocyclisation</b>	<b>-----</b>	<b>49</b>
<b>B. Une nouvelle analyse rétrosynthétique de la puupéhénone</b>	<b>-----</b>	<b>51</b>
<b>1. Schéma général</b>	<b>-----</b>	<b>51</b>
<b>2. Hétérocyclisation</b>	<b>-----</b>	<b>53</b>
<b>IV. RESULTATS ET DISCUSSION</b>	<b>-----</b>	<b>59</b>
<b>A. Obtention d'un précurseur avancé de la puupéhénone</b>	<b>-----</b>	<b>59</b>
<b>1. Fonctionnalisation de la Partie Terpénique</b>	<b>-----</b>	<b>59</b>
a. Epimérisation du sclaréolide	<b>-----</b>	<b>59</b>
b. Voie de l'isoambradiol	<b>-----</b>	<b>60</b>
c. Voie de l'acétal de cétène silicié	<b>-----</b>	<b>61</b>
d. Voie de l'hydroxylactone	<b>-----</b>	<b>63</b>
<i>d1. Hydroxylation de Vedejs</i>	<b>-----</b>	<b>63</b>
<i>d2. Réduction de l'hydroxyisosclaréolide</i>	<b>-----</b>	<b>64</b>
<i>d3. Obtention du <math>\beta</math>-hydroxyaldéhyde et essais de protection</i>	<b>-----</b>	<b>65</b>
<b>2. Fonctionnalisation du synthon aromatique</b>	<b>-----</b>	<b>66</b>
<b>3. Couplage Terpène-Shikimique</b>	<b>-----</b>	<b>67</b>
<b>B. Voie de l'orthoquinone monocétalique</b>	<b>-----</b>	<b>67</b>
<b>1. Protection de l'hydroxyle tertiaire</b>	<b>-----</b>	<b>67</b>
<b>2. Obtention de l'orthoquinone monocétalique et essais de cyclisation</b>	<b>-----</b>	<b>73</b>
<b>C. Voie du spirohétérocycle</b>	<b>-----</b>	<b>74</b>
<b>1. Série gaïacol</b>	<b>-----</b>	<b>74</b>
<b>2. Série catéchol</b>	<b>-----</b>	<b>78</b>



<b>V.CONCLUSION</b>	87
<b>VI. PARTIE EXPERIMENTALE</b>	89
<b>A. Conditions expérimentales générales</b>	89
<b>B. Techniques d'analyse</b>	89
<b>1. Résonance magnétique nucléaire (RMN)</b>	89
a. RMN <sup>1</sup> H	89
b. RMN <sup>13</sup> C	90
<b>2. Spectroscopie Infrarouge (IR)</b>	90
<b>3. Spectrométrie de masse (SM)</b>	90
<b>4. Point de fusion (F)</b>	90
<b>C. Modes Opératoires</b>	90
<b>D. Analyse Structurale des Produits</b>	101
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	137
<b>ANNEXES</b>	143



## AVERTISSEMENTS

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

Les références bibliographiques sont désignées par un chiffre arabe placé en exposant et sont regroupées en fin de mémoire.

Nous utilisons la nomenclature IUPAC pour les composés décrits.

Pour faciliter les attributions des signaux RMN, la numérotation des précurseurs avancés de la puupéhénone est basée sur celle utilisée par Scheuer.<sup>1</sup> La numérotation adoptée pour les dérivés du sclaréolide est inspirée de la numérotation des précurseurs avancés de la puupéhénone.

Les abréviations et notations utilisées dans ce document sont explicitées ci-dessous :

<sup>13</sup> C :	carbone 13
<sup>1</sup> H :	proton
ADN :	Acide désoxyribonucléique
Anal. élém. :	Analyse élémentaire
Ar :	Aromatique
ARN :	Acide ribonucléique
benz :	Benzylique
cata. :	Quantité catalytique
CCM :	Chromatographie sur Couche Mince
DEPT :	Distortionless Enhancement by Polarisation Transfert
DL <sub>50</sub> :	Dose létale 50
ECS :	Electrode au calomel saturé
ED <sub>50</sub> :	Dose efficace 50
Enz. :	Enzyme
équ. :	Equivalent
F :	Point de fusion
FT :	Transformée de Fourier
HMBC :	Heteronuclear Multiple-Bond Correlation
HMQC :	Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation
IC <sub>50</sub> :	Concentration d'inhibition 50
IR :	Infra-Rouge
<sup>x</sup> J :	Constante de couplage à distance de x liaisons entre les noyaux

M :	Masse molaire
MIC :	Concentration minimale d'inhibition
[O] :	Oxydant
PP :	Groupe pyrophosphate
Pyr. :	Pyridine
quant :	Quantitatif
RMN :	Résonance Magnétique Nucléaire
SIDA :	Syndrome de l'immunodéficience Acquise
SM :	Spectrométrie de Masse
SMHR :	Spectrométrie de Masse Haute Résolution
t.a.:	Température ambiante
TBDMS :	Groupe tertibutyldiméthylsilyle
TES :	Groupe triéthylsilyle
TMS :	Groupe triméthylsilyle
terp. :	Terpénique
UV :	Ultra-Violet
VIH :	Virus de l'immunodéficience humaine

Les unités couramment utilisées sont citées ci-dessous :

°C :	température en degrés Celsius
g :	gramme
h :	heure
Hz :	hertz
M :	concentration en mole par litre
MHz :	mega Hertz
mg :	milligramme
min :	minute
mL :	millilitre
mm :	millimètre
mmol :	millimole
st :	vibration de tension (stretching)
$\delta$ (ppm) :	déplacement chimique exprimé en parties par million
$\delta$ :	vibration de déformation symétrique
$\gamma$ :	vibration du squelette
$\mu\text{g}$ :	microgramme

$\mu\text{L}$  : microlitre  
 $\mu\text{M}$  : concentration en micromole par litre  
 $\mu\text{mol}$  : micromole

Les solvants et composés chimiques ont été abrégés comme indiqué ci-dessous :

APTS : acide para toluène sulfonique  
ATP : Adénosine triphosphate  
BnBr : Bromure de benzyle  
BuLi : Butyllithium  
Bu<sub>2</sub>Mg : dibuthylmagnésium  
CDCl<sub>3</sub> : Chloroforme deutérié  
CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub> : Acétone deutérié  
CSA : Acide camphorsulphonique  
DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène  
DDQ : 2,3-Dichloro-6,6-dicyano-1,4benzoquinone  
DIBALH : Hydrure de diisobutylaluminium  
DMAP : Diméthylaminopyridine  
DMF : Diméthyle formamide  
Et<sub>2</sub>O : Ether Diéthylique  
EtOH : Ethanol  
Et<sub>3</sub>N : Triéthylamine  
*i*-Pr<sub>2</sub>NH : diisopropylamine  
KHMDS : Hexaméthylidisilazane de potassium  
LDA : Lithium diisopropylamine  
LHMDS : Hexaméthylidisilazane de lithium  
*m*-CPBA : Acide *mé*ta-chloroperbenzoïque  
MDA : Magnésium bis(diisopropylamine)  
MoOPh : Oxodiperoxopyridino(hexaméthylphosphoramido)  
NBS : *N*-bromosuccinimide  
NMO : Oxyde de *N*-méthylmorpholine  
NPSP : *N*-phénylsélénophthalamide  
PCC : Chlorochromate de pyridinium  
PDC : Dichromate de pyridinium

Pd/C :	Palladium sur charbon
PIDA :	Diacétoxyiodobenzène
PIFA :	Bis(trifluoroacétoxy)iodobenzène
PhI :	Iodure de phényle
<i>t</i> -BuLi :	tertio-butyllithium
<i>t</i> -BuOK :	tertio-butanolate de potassium
TBAF :	Fluorure de tétrabutylammonium
TBDMSCl :	Chlorure de tertiobutyldiméthylsilyle
TBDMSOTf :	Triflate de tertiobutyldiméthylsilyle
TESOTf :	Triflate de triéthylsilyle
TFA :	Acide trifluoroacétique
THF :	Tétrahydrofurane
TMSCl :	Chlorure de triméthylsilyle
TPAP :	Perruthénate de tétrapropylammonium
ZnAcAc :	Acétoacétonate de zinc

## **I. INTRODUCTION**





# SYNTHESE ENANTIOSPECIFIQUE DE LA PUUPEHENONE :

## I. INTRODUCTION

Le règne animal et le règne végétal constituent une source pratiquement inépuisable de nouvelles molécules. Chaque nouvelle espèce découverte est étudiée, analysée, dans l'espoir d'isoler un composé nouveau pouvant présenter un intérêt thérapeutique. Dans cette optique, toutes les nouvelles structures sont testées biologiquement et nombres d'entre elles font l'objet de travaux de synthèse totale.

Les sesquiterpènes quinones forment une classe de produits naturels constitués d'un squelette sesquiterpénique en C<sub>15</sub> couplé à une unité quinonoïde en C<sub>6</sub>. Plus d'une centaine de ces composés sont rapportés dans la littérature. Ce sont des métabolites d'organismes marins qui présentent souvent des propriétés biologiques intéressantes.<sup>2, 1, 3</sup>

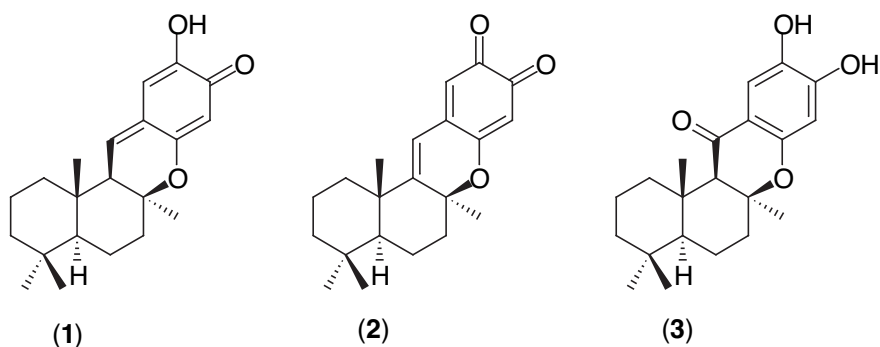
La (+)-puupéhénone (**1**), produite par des éponges, a été découverte et isolée en 1976.<sup>4</sup> Ses propriétés biologiques ainsi que celles de ses analogues ont été largement étudiées. Ces sesquiterpènes shikimiques présentent tous des activités biologiques intéressantes en tant qu'agents anticancéreux, antiviraux, immunomodulateurs, antimalariques, et antituberculeux.<sup>2, 5</sup>

Durant nos travaux, nous nous sommes plus particulièrement intéressés à la (+)-puupéhénone (**1**). Sa structure quinonoïde et son caractère chimique électrophile pourraient être à l'origine de ses propriétés biologiques, bien que le mode d'action de ce type de molécules *in vivo* demeure encore inconnu. Il serait donc intéressant de disposer de la (+)-puupéhénone (**1**) en quantité suffisante pour étudier sa réactivité face à des bionucléophiles afin de mieux appréhender les mécanismes responsables des activités qu'elle exprime.

En raison de leur faible abondance, de l'éloignement du milieu naturel des espèces les produisant, et des contraintes écologiques, techniques et temporelles d'une extraction massive, l'utilisation de molécules isolées à partir du vivant n'est guère envisageable pour une étude de réactivité. La synthèse apparaît alors comme un recours approprié.

Cependant, malgré l'intérêt biologique de ces composés naturels et de leurs analogues, ils n'ont que très rarement fait l'objet de travaux de synthèse. Ainsi, seuls la puupéhénone (**1**),

la puupéhédione (2) et le 15-oxopuuphénol (3) ont déjà fait l'objet de travaux de synthèse totale.<sup>6, 7, 8, 9</sup>



**Figure 1**

Au cours de nos travaux, nous nous sommes attachés à mettre en œuvre une nouvelle voie d'accès à la puupéhénone. Dans un premier temps, nous aborderons quelques généralités sur les sesquiterpènes quinones. Nous décrirons leur biogenèse supposée, ainsi que les activités biologiques des plus connus d'entre eux. Enfin, nous nous intéresserons plus particulièrement aux dérivés de la puupéhénone, notamment à leurs activités biologiques qui, nous le verrons, sont très variées et extrêmement prometteuses, puis nous décrirons les synthèses existantes de la puupéhénone ainsi que celles de certains analogues.

Ces analyses comparatives des voies de synthèse décrites dans la littérature nous conduiront à évaluer les raisons des choix des synthons aromatiques et terpéniques et à mettre en exergue les différences de notre propre analyse rétrosynthétique de la puupéhénone.

La mise en pratique de cette analyse et les modifications qui lui ont été apportées pour conduire à la synthèse de la (+)-puupéhénone seront ensuite décrites.

Enfin, la dernière partie sera consacrée à la description des expériences réalisées et des produits obtenus.

## **II. LES SESQUITERPENES QUINONES**



## II. LES SESQUITERPENES QUINONES

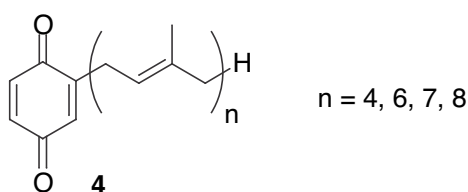
### A. Les Sesquiterpènes Quinones Naturels

#### 1. Origine Biosynthétique

##### a. Des polyprényl-quinones aux sesquiterpènes quinones : une hypothèse sur la biogenèse des terpénoïdes quinones

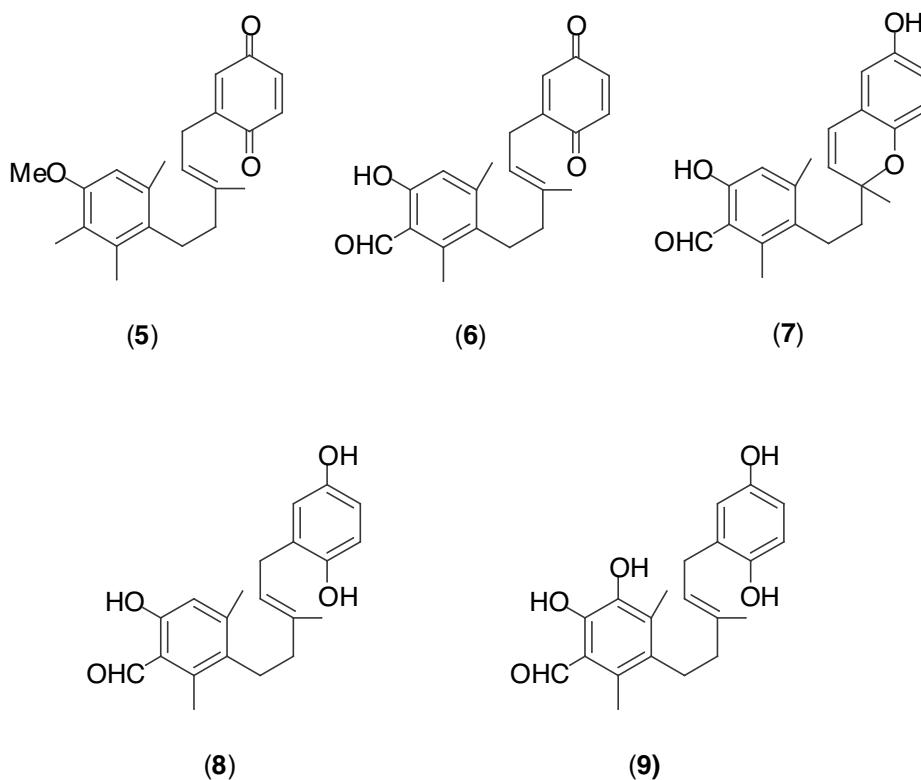
Les sesquitérpenoïdes quinones tels que la puupéhénone (**1**) sont des métabolites marins connus pour leurs effets biologiques extrêmement intéressants. Ces composés naturels font l'objet de nombreuses études pharmacologiques et synthétiques, mais leur biosynthèse est mal connue.

G. Cimino et ses collaborateurs se sont intéressés aux métabolites d'éponges marines.<sup>10, 11, 12, 13</sup> Leurs études sur différentes espèces leur ont permis d'émettre des hypothèses sur la biosynthèse des terpénoïdes quinones en général. D'autres auteurs se sont ensuite inspirés des travaux de G. Cimino pour établir une voie possible de biosynthèse d'autres sesquiterpènes quinones.<sup>14, 15, 16</sup> L'étude des éponges *Ircinia spinosula* et *Ircinia muscarum* récoltées dans la baie de Naples a permis l'isolement de métabolites de type 2-polyprényl-1,4-benzoquinone **4** (Figure 2).<sup>11, 10</sup>



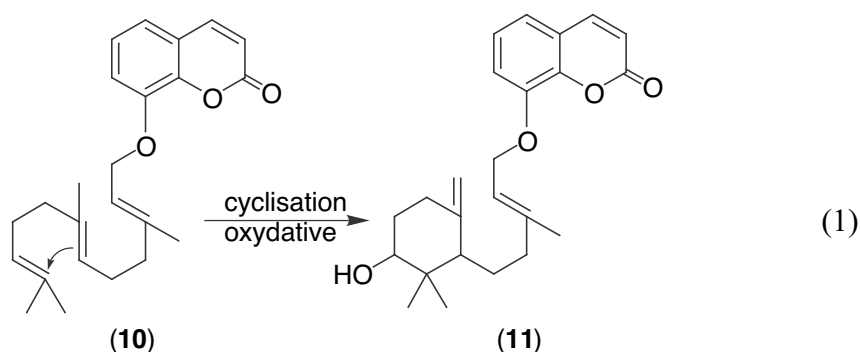
**Figure 2**

L'étude de l'éponge *Halihcondria panicea* a permis l'isolement de composés désignés sous les termes de panicein -A (**5**), -B<sub>1</sub> (**6**), -B<sub>2</sub> (**7**), -B<sub>3</sub> (**8**), et -C (**9**) (Figure 3).<sup>12</sup> L'observation de la structure des paniceins suggère que ces composés pourraient dériver, d'un point de vue biosynthétique, de la combinaison d'un sesquiterpène et d'une unité quinonoïde. Ils ont alors été classés comme « prénylphénols ». Les paniceins sont originaux puisqu'ils contiennent un cycle aromatique dans leur partie terpénique. Ce cycle aromatique peut être vu comme une réminiscence des groupes aromatiques terminaux d'arylcaroténoïdes isolés de l'éponge marine *Reniera japonica* comme le renieratene et l'isorenieratene.<sup>17, 18</sup> On peut raisonnablement penser que ces terpénoïdes proviennent de la cyclisation électrophile d'un squelette insaturé en une structure absciane, typique des di- et triterpènes.<sup>12</sup>



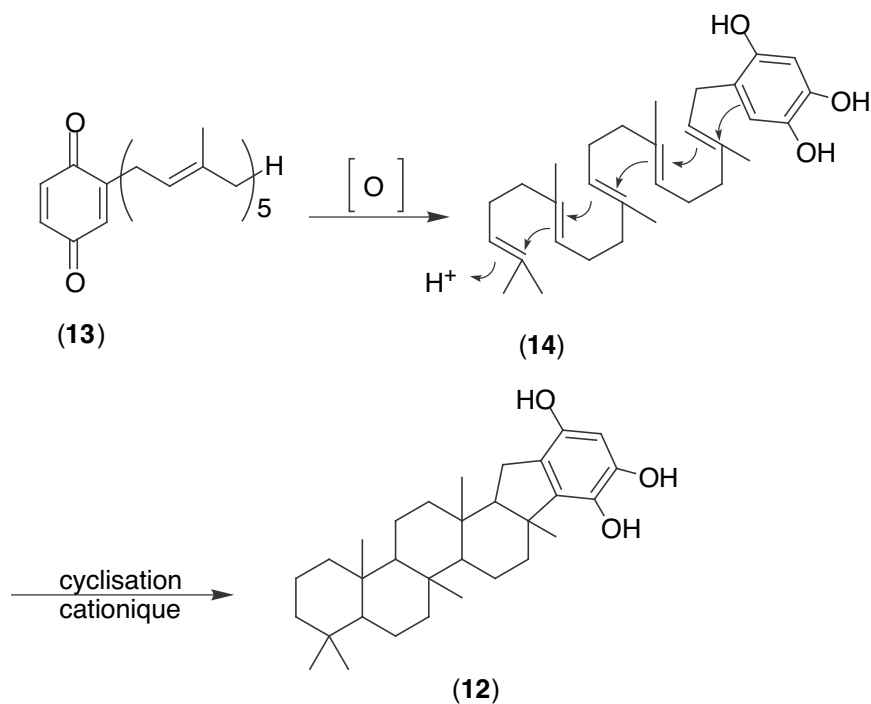
**Figure 3**

Cette origine biosynthétique mixte n'est pas inhabituelle puisque l'on peut la comparer à celle du farnésiferol-B (**11**). Ce dernier proviendrait de l'umbelliprenine (**10**), (dérivée du farnésyle) par une cyclisation oxydative (Equation 1).<sup>19</sup>



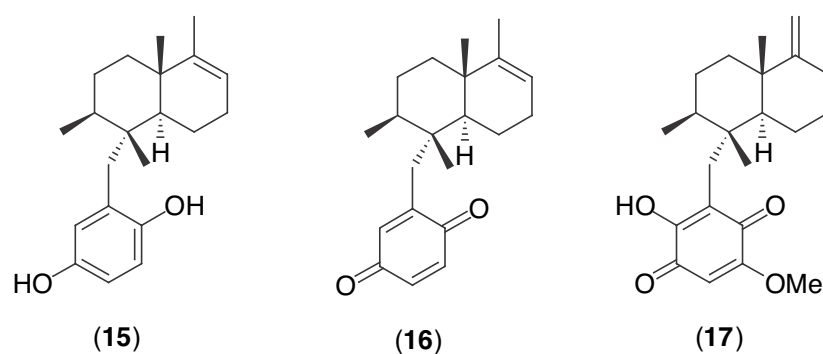
Poursuivant leurs recherches sur les métabolites marins, Cimino et ses collaborateurs ont examiné une autre éponge récoltée dans la baie de Naples : *Dysidea pallascens*.<sup>13</sup> Cette dernière leur a fourni un sesterterpène pentacyclique saturé couplé à une unité hydroxyhydroquinone qu'ils ont appelé disidein (**12**). Accompagnant la disidein, une nouvelle polyprénylbenzoquinone a également été isolée en quantité moindre : il s'agit de la 2-pentaprénylbenzoquinone (**13**) qui semble être un précurseur de la disidein (**12**). Les auteurs

supposent que la 2-pentaprénylbenzoquinone (**13**), après oxydation en **14**, pourrait conduire à la disidein (**12**) par une cyclisation cationique en cascade (Schéma 1).



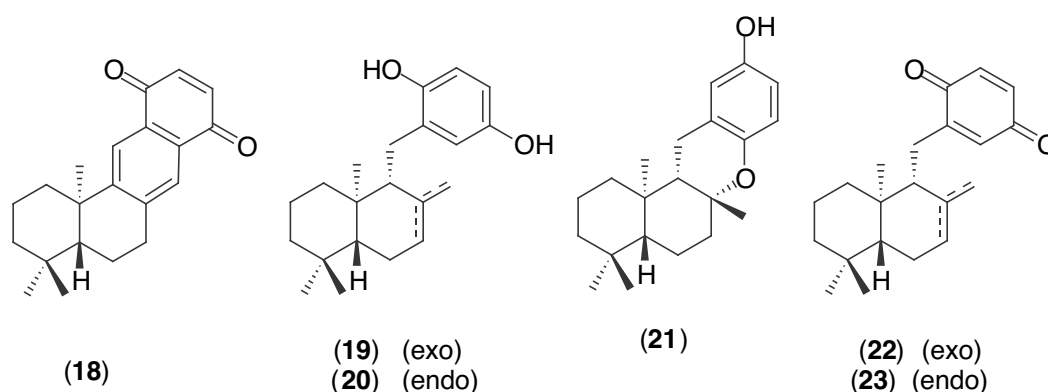
**Schéma 1**

En 1974, Minale et ses associés isolent de l'éponge *Dysidea avara* le premier sesquiterpène quinol : l'avarol (**15**), accompagné de son homologue oxydé l'avarone (**16**).<sup>16</sup> Ces deux composés sont constitués d'une partie quinonoïde couplé à une unité sesquiterpénique (Figure 4). Se basant sur les travaux de Cimino, Minale émet l'hypothèse que l'avarol pourrait dériver du pyrophosphate de farnésyle par une cyclisation cationique en cascade conduisant au squelette drimane.<sup>16</sup>



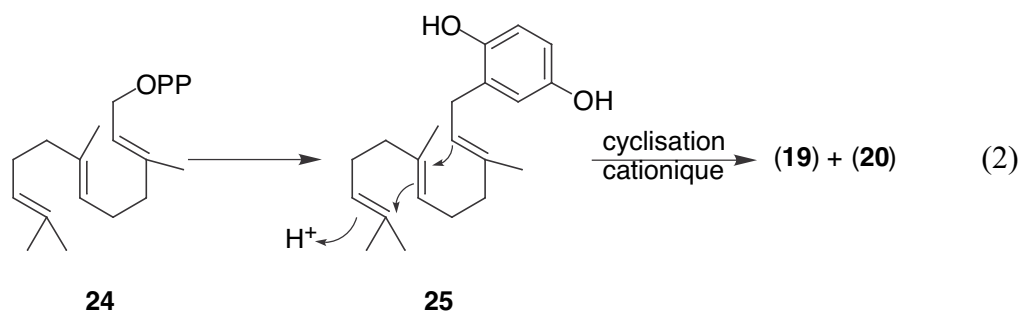
**Figure 4**

Quelques années plus tard, en 1979, Luibrand et ses collaborateurs décrivent l'ilimaquinone (**17**) (Figure 3), un sesquiterpène quinone isolé de l'éponge *Hippospongia metachromia*.<sup>15</sup> Comme les structures précédemment décrites, l'ilimaquinone (**17**) présente un squelette de drimane réarrangé auquel est liée une unité quinonoïde. Leur origine biosynthétique est donc très certainement voisine. Plus récemment, l'équipe de Kurata a isolé de l'algue brune *Dictyopteris undulata* un nouveau sesquiterpène quinone : la cyclozonarone (**18**), aux cotés du zonarol (**19**), de l'isozonarol (**20**), du chromazonarol (**21**), de la zonarone (**22**) et de l'isozonarone (**23**), déjà décrits (Figure 5).<sup>14</sup> On peut noter que la stéréochimie des composés (**19**) à (**23**) a été révisée en 1975 par Cimino<sup>20</sup> et que Kurata et ses collaborateurs ne semblent pas tenir compte de cette révision dans leurs travaux, la stéréochimie qu'ils proposent pour la cyclozonarone (**18**) serait donc erronée.



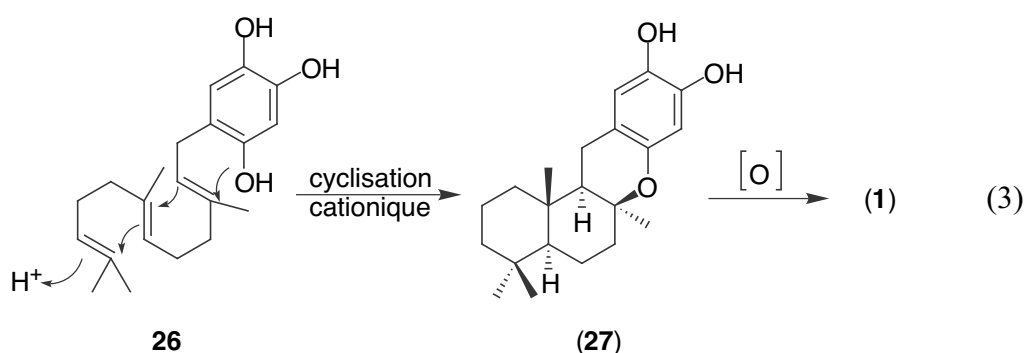
**Figure 5**

Les auteurs ont émis l'hypothèse que la farnésylhydroquinone **25**, dérivant du pyrophosphate de farnésyle **24** et d'une hydroquinone pourrait conduire au zonarol (**19**) et à l'isozonarol (**20**) par une cyclisation cationique (Equation 2). Le chromazonarol (**21**) proviendrait du zonarol (**19**) ou de l'isozonarol (**20**) par une cyclisation cationique également. La cyclozonarone (**18**), quant à elle, pourrait être biosynthétisée par l'intermédiaire d'un précurseur de type diénique provenant lui-même de la zonarone (**22**),<sup>14</sup> la stéréochimie de la cyclozonarone (**18**) serait donc celle proposée à la figure 5.

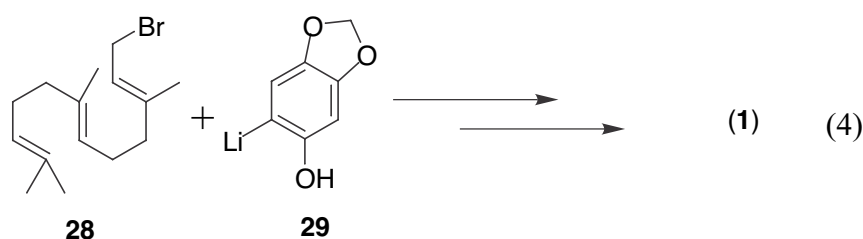




La puupéhénone (**1**), décrite par B. N. Ravi<sup>4</sup> est un sesquiterpène shikimique. Ravi suppose que la puupéhénone, ainsi que ses analogues, seraient des produits d'une biogenèse mixte issus d'un squelette drimane en C<sub>15</sub> réarrangé et d'une unité 1,2,4-trihydroxybenzène. En effet, même si aucune étude biosynthétique sur la puupéhénone n'est rapportée dans la littérature, on peut raisonnablement penser que sa biosynthèse est proche de celle des terpénoïdes quinones précédemment décrits. Ainsi, la puupéhénone proviendrait d'un polyène acyclique **26** subissant une cyclisation stéréosélective cationique en cascade conduisant au puupéhénol (**27**), oxydé en puupéhénone (**1**) par la suite (Equation 3).



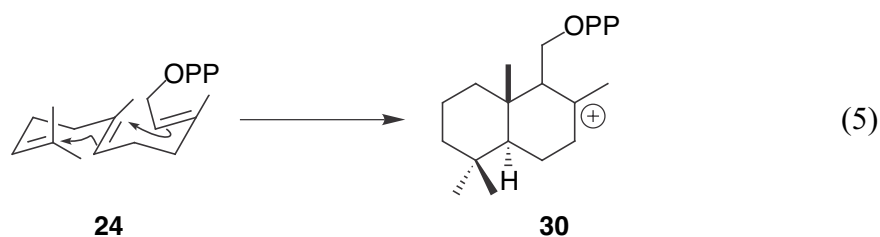
La partie shikimique serait probablement fixée au préalable sur le polyène acyclique. On peut supposer que le polyène acyclique soit un dérivé du farnésyl. Cette hypothèse peut être confirmée par les travaux de Trammel<sup>6</sup> qui a réalisé la première synthèse totale de la puupéhénone à partir du bromure de farnésyle **28** et du sel de lithium de sésamol **29** (Equation 4).



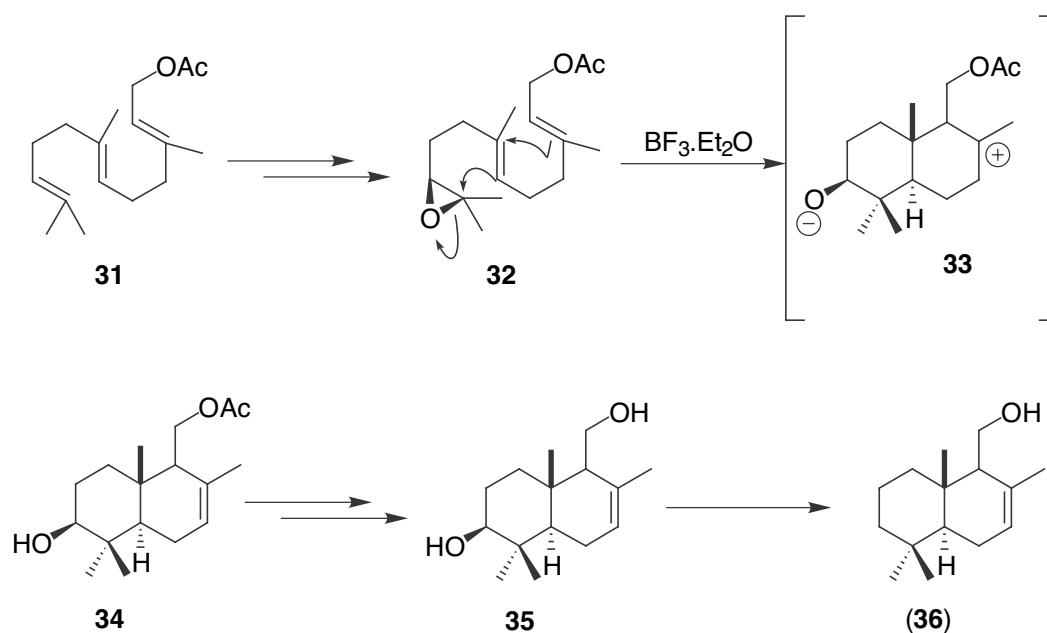
Des travaux réalisés sur les terpénoïdes quinones, on peut émettre une hypothèse sur leur biogenèse. Ils proviendraient d'un squelette hydrocarboné insaturé et d'une unité quinonoïde. Cette unité serait fixée au squelette insaturé au préalable pour former un polyprényl-quinonoïde qui subirait une cyclisation cationique en cascade conduisant au squelette cyclique terpénique.

## b. Biogenèse de l'unité terpénique

Les terpènes constituent le groupe de produits naturels le plus répandu. Ils présentent une grande diversité structurale : acyclique, mono-, bi-, tricyclique. Malgré leur diversité structurale, ces composés ont un point commun : ils sont tous constitués d'unité isoprène (2-méthylbuta-1,3-diène) en nombre variable et c'est grâce au travail de Ruzica<sup>21</sup> qui le premier a énoncé la « règle biogénétique de l'isoprène » que l'on peut relier ces structures. Les sesquiterpènes en C<sub>15</sub> sont constitués de trois unités isoprène. Il existe des composés dont la biogenèse est mixte, comme les sesquiterpènes shikimiques dont une partie du squelette est de type terpénoïde. Nous nous intéressons ici à la biogenèse de cette partie sesquiterpénoïde. Les sesquiterpènes de type drimane forment un groupe de composés bicycliques clairement originaire d'une cyclisation *trans*-antiparallèle du pyrophosphate de farnésyle **24** (Equation 5).<sup>21</sup>



Parmi eux on peut citer le driménol (**36**) dont la synthèse par voie « biogénétique » a été réalisée par van Tamelen au moyen d'une cyclisation, catalysée en milieu acide, du mono-époxyde terminal de l'acétate de farnésyle (Schéma 2).<sup>22</sup>



**Schéma 2**

Il apparaît donc clairement que les sesquiterpénoïdes de type drimane ont pour origine biogénétique le pyrophosphate de farnésyle **24**. En fait, beaucoup de terpènes supérieurs cycliques dérivent, par le biais de cyclisations et de réarrangements, de précurseurs acycliques du même type que le pyrophosphate de farnésyle. Ceci implique une biogenèse commune à tous les terpénoïdes.<sup>23</sup> Des travaux tendent à prouver que l'acide (R)-mévalonique (**42**) est impliqué dans la biogenèse des terpènes. La biogenèse de l'acide (R)-mévalonique a également été étudiée et peut être résumée schématiquement (Schéma 3).<sup>23</sup> Une unité acétyle, dérivant du métabolisme des sucres ou des lipides, liée au coenzyme A pour former l'acétylcoenzyme A permet l'élaboration de l'acide (R)-mévalonique (**42**) par voie enzymatique, en cinq étapes.

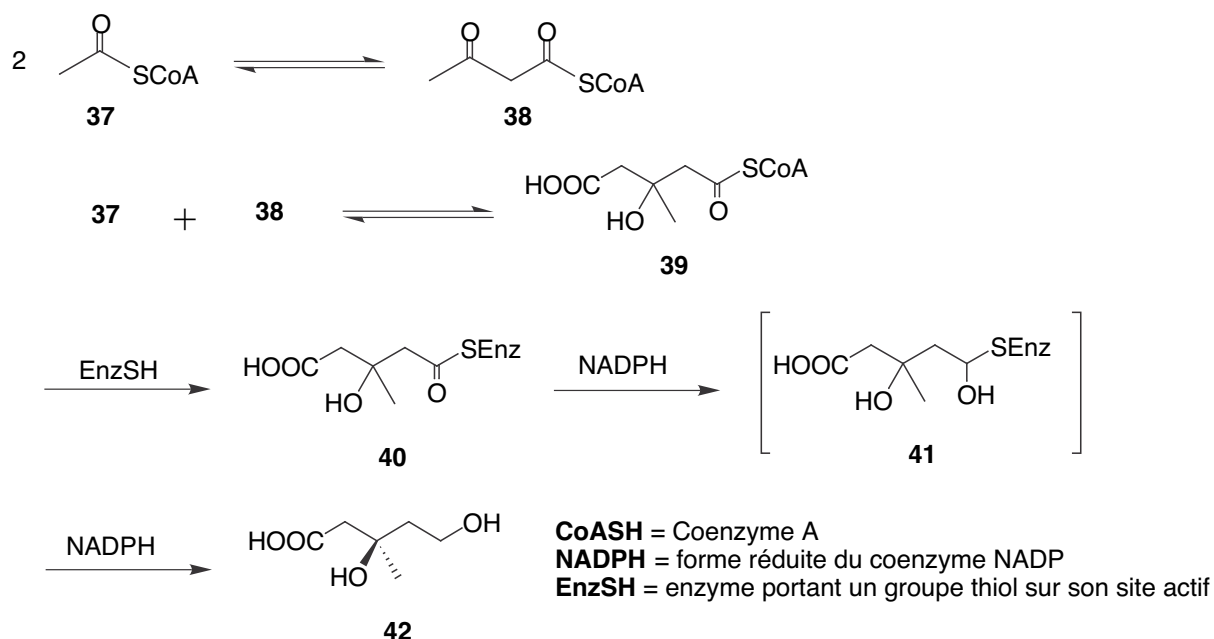


Schéma 3

Par la suite, l'action de l'acide phospho-mévalonique kinase en présence d'ATP sur l'acide (R)-mévalonique (**42**) conduit en trois étapes au pyrophosphate d'isopentényle **45** en équilibre avec le pyrophosphate de 3,3-diméthylallyle **46** probablement plus stable (Schéma 4). Ces deux unités sont considérées comme des « isoprènes actifs », équivalents biosynthétiques de l'isoprène.<sup>23</sup>

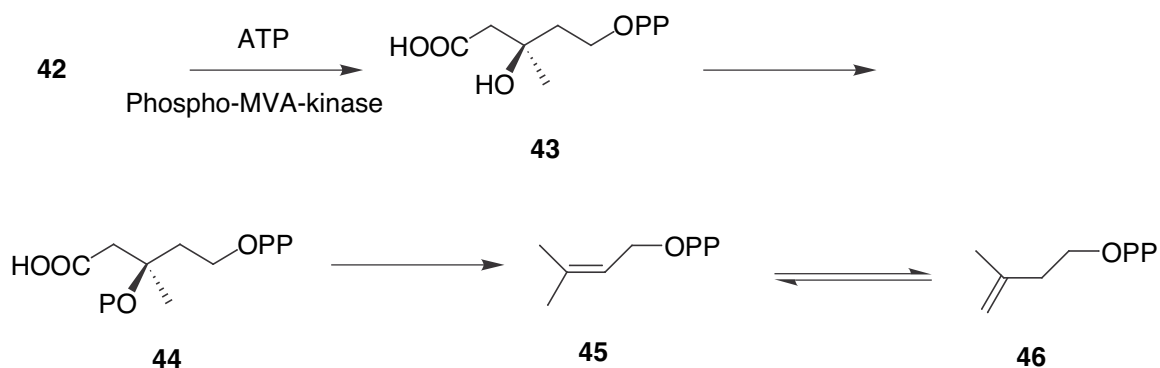


Schéma 4

Une condensation entre le pyrophosphate d'isopentényle **45** et le pyrophosphate de 3,3-diméthylallyle **46** conduit au pyrophosphate de géranyle **47** et au pyrophosphate de néryle **48**. Le pyrophosphate d'isopentényle **45** peut ensuite se condenser avec le pyrophosphate de géranyle **47** pour conduire au pyrophosphate de farnésyle **24**, précurseur clé des sesquiterpènes de type drimane (Schéma 5).<sup>23</sup>

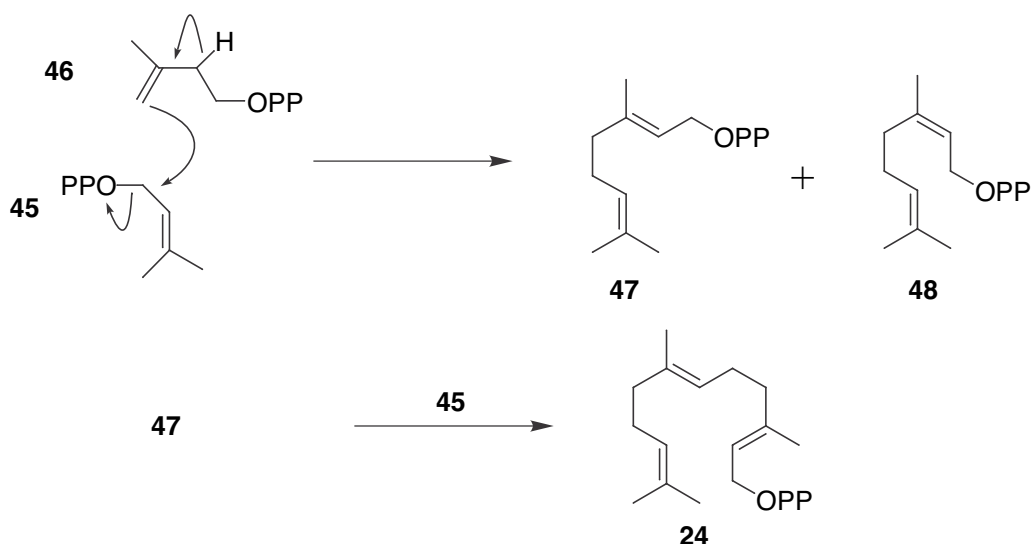


Schéma 5

### c. Biogenèse de l'unité shikimique

La biosynthèse de la partie quinonoïde des sesquiterpènes shikimiques n'est pas précisément étudiée. En revanche, de nombreux produits naturels sont dérivés de la « voie de biosynthèse shikimique ».<sup>24</sup> Cette voie de biogenèse, qui présente des ramifications à des stades plus ou moins avancés, est néanmoins commune à bon nombre de composés naturels présentant des structures de type quinone ou hydroquinone. Parmi eux figurent les ubiquinones **49**, dont la structure se rapproche de celle des polyprénylquinones **4** (Figure 6).

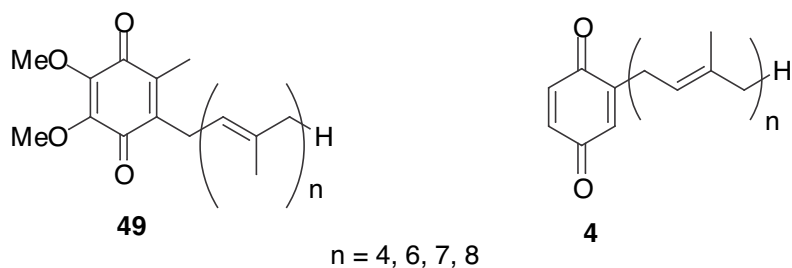
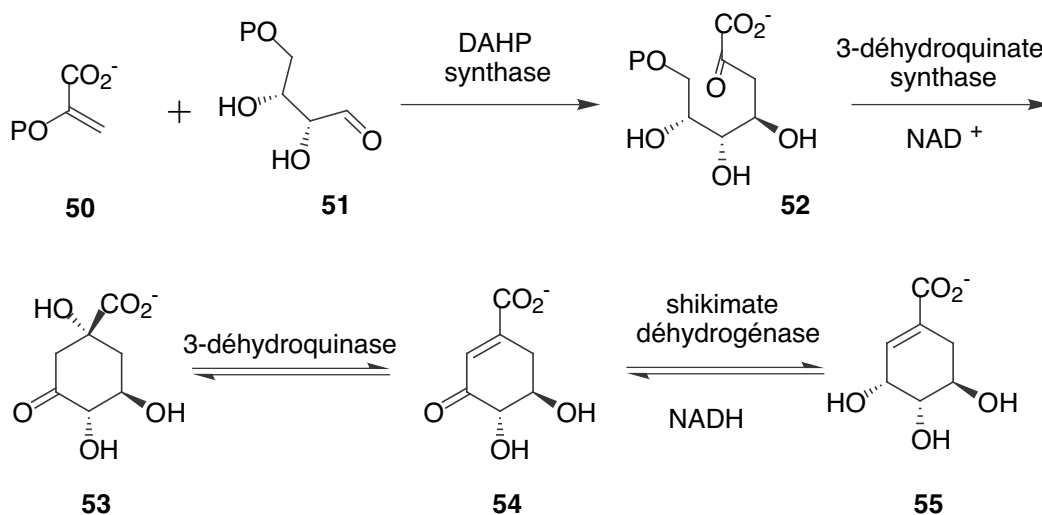


Figure 6

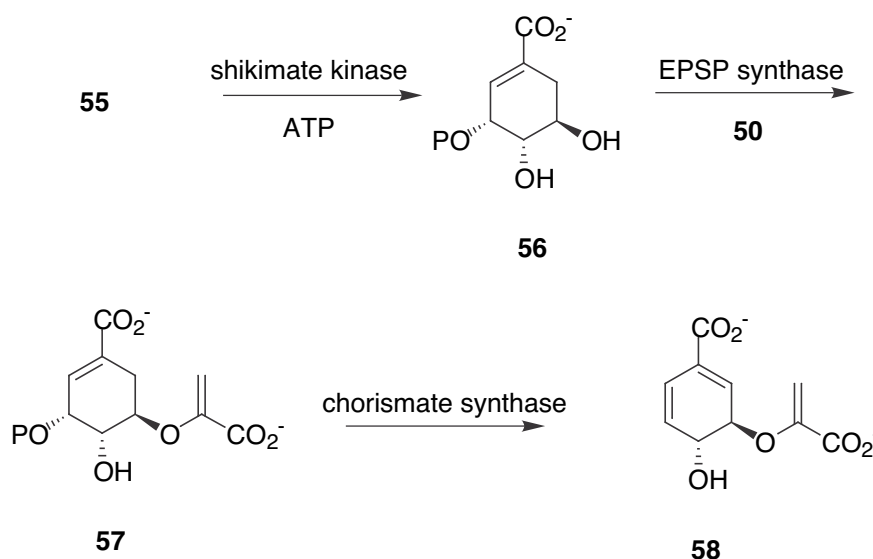
Face à cette ressemblance structurale, on peut donc penser que les sesquiterpènes shikimiques, dérivant biogénétiquement des polyprénylquinones, proviennent partiellement du « shikimate pathway ». La première étape de cette « voie de biosynthèse shikimique » consiste en une condensation de type aldolique entre le phosphoénolpyruvate (PEP) **50** et le 4-phosphate de D-erythrose **51** pour donner le 3-deoxy-D-arabino-heptulosonate-7-phosphate (DAHP) **52**. Cette réaction est catalysée par une enzyme : la DAHP synthase. La 3-déhydroquinase catalyse ensuite la conversion du DAHP **52** en 3-déhydroquinone **53**.

Il se produit une suite de réactions comprenant une oxydation, une  $\beta$ -élimination, une réduction et une condensation aldolique intramoléculaire. Le 3-déhydroquinone **53** est ensuite déshydraté en 3-déhydroshikimate **54** grâce à l'action de la 3-déhydroquinase. Puis le 3-déhydroshikimate **54** est converti en shikimate **55** par la shikimate déshydrogénase (Schéma 6).<sup>24</sup>



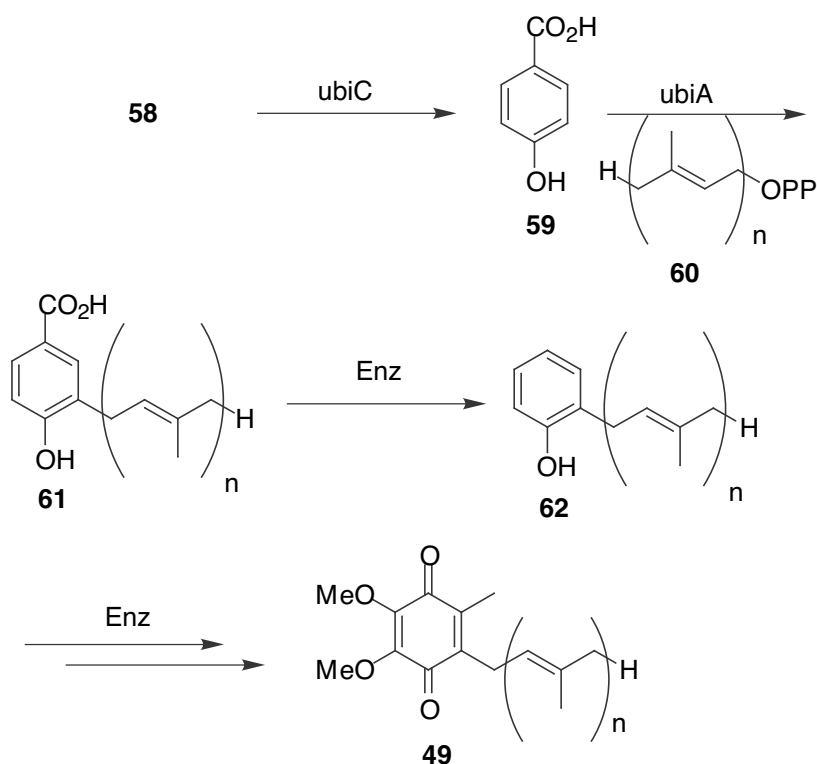
**Schéma 6**

Pour aboutir aux ubiquinones,<sup>24</sup> et sans doute aussi aux sesquiterpènes shikimiques, le shikimate **55** est ensuite transformé en chorismate **58** (Schéma 7). La phosphorylation du shikimate **55** est réalisée par la shikimate kinase en présence d'ATP pour conduire au shikimate 3-phosphate **56**. Puis la 3-phosphoshikimate 1-carboxyvinyltransférase ou EPSP synthase catalyse la condensation de **56** avec le PEP **50** pour fournir l'éther d'énol : 5-énolpyruvylshikimate 3-phosphate ou EPSP **57**. Le chorismate **58** est ensuite obtenu grâce à la chorismate synthase, par élimination d'acide phosphorique.



**Schéma 7**

Les ubiquinones dérivent du chorismate **58** via le 4-hydroxybenzoate **59** obtenu grâce à l'action de la chorismate lysase ou ubiC.<sup>24</sup> La 4-hydroxybenzoate polyprényltransférase ou ubiA permet ensuite l'alkylation du cycle aromatique par une chaîne polyprényl **60** pour conduire au composé polyprénique **61**. C'est cette étape qui laisse à penser que les sesquiterpènes shikimiques pourraient avoir une biogenèse voisine de celles des ubiquinones. Par la suite, une enzyme non identifiée à ce jour permettrait une décarboxylation pour conduire au dérivé **62**, qui subirait un certain nombre d'étapes enzymatiques supplémentaires pour aboutir aux ubiquinones **49** (Schéma 8).<sup>24</sup>



**Schéma 8**

Les ubiquinones se rapprochent structuralement des polyprénylquinones, précurseurs des sesquiterpènes shikimiques. On peut alors supposer que leur biogenèse est voisine et que les polyprénylquinones dérivent également du chorismate (Schéma 9).<sup>24</sup> On peut supposer que la transformation du chorismate **58** en dérivé polyprénylé **62** soit du même type que celle des ubiquinones, puis qu'elle soit suivie d'une série d'hydroxylation et d'oxydation qui conduirait par exemple au polyprényl quinone **4** dont la chaîne polyprényl peut subir une cyclisation. On peut ainsi imaginer aboutir, grâce à des systèmes enzymatiques, aux sesquiterpènes quinones dont la partie quinonoïde peut être différemment substituée.



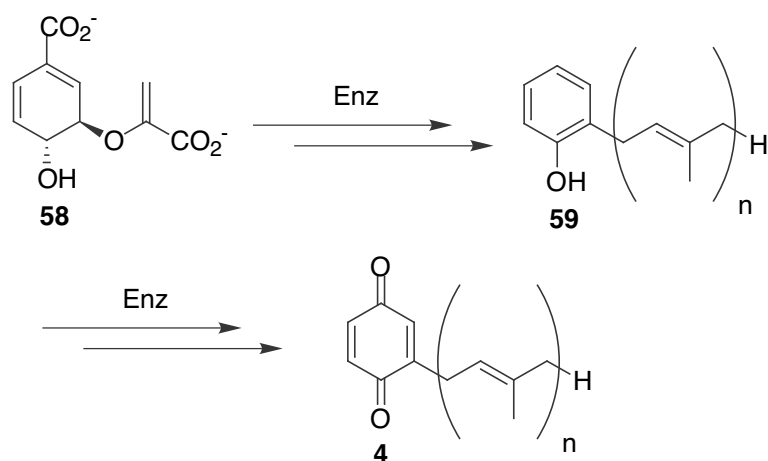


Schéma 9

## 2. Occurrence et activité

Les sesquiterpènes quinones ont été très étudiés ces dernières années en raison de leur grand intérêt pharmacologique. En effet, ils sont souvent de bons agents antimicrobiens, antiviraux, cytotoxiques, immunomodulateurs.<sup>25</sup> Ces molécules naturelles, d'origine marine essentiellement, ont donc fait l'objet de nombreuses études tant d'un point de vue structural et synthétique que d'un point de vue biologique.

Parmi eux l'on peut citer l'avarol (**15**) et son homologue oxydé l'avarone (**16**), ainsi que l'ilimaquinone (**17**) qui ont largement été étudiés. Mais également les zonarols et les wiedendiols.

### a. L'avarol

L'avarol (**15**), accompagné de l'avarone (**16**), a été isolé en 1974 par Minale.<sup>16</sup> Sa structure a été déterminée par des études spectroscopiques et par dégradation chimique, puis confirmée plus tard par synthèse chimique.<sup>16, 26</sup> Depuis, l'avarol et l'avarone ont fait l'objet de nombreux travaux de synthèse, la dernière datant de 1999.<sup>27</sup>

L'avarol est un des sesquiterpènes quinols les plus étudiés à l'heure actuelle car son potentiel thérapeutique est considérable. En 1982, l'équipe de Carriello<sup>28</sup> découvre que l'avarol manifeste des activités antimicrobiennes et antifongiques. Plus tard, l'équipe de Müller<sup>29, 30</sup> met en évidence l'activité antitumorale de l'avarol et de l'avarone. Les tests réalisés *in vitro* sur les cellules leucémiques de souris L5178y montrent qu'ils sont cytostatiques et qu'ils sont des agents antileucémiques en puissance. L'avarone possède une activité inhibitrice supérieure à celle de l'avarol : les tests *in vivo* réalisés sur des souris ont

montré que l'avarone était efficace pour 70% des souris testées (contre 20% pour l'avarol). Les études suivantes ont montré que ces deux composés étaient également mutagènes<sup>31</sup> et antimutogènes.<sup>32</sup>

L'avarol et l'avarone possèdent également une action anti-VIH. De plus, des tests *in vitro* et *in vivo* (sur le rat et la souris) ont montré que l'avarol était immunostimulant. Ces deux propriétés combinées font de lui un excellent agent anti-VIH potentiel.<sup>33, 34</sup> Dès lors, Müller et ses collaborateurs se sont efforcés de comprendre le mode d'action de ces deux sesquiterpènes quinones. Leurs travaux de recherche font l'objet de nombreuses publications et de nombreux dépôts de brevets, tant sur l'action anticancéreuse que sur l'action antivirale de ces composés.

Leur potentiel thérapeutique est tellement encourageant que ces chercheurs ont également travaillé sur le moyen d'obtenir ces composés autrement que par extraction de matériel vivant. En 2000, ils publient une méthode de production de l'avarol par une culture cellulaire de *Dysidea avara*.<sup>35</sup> Outre son immense potentiel en tant qu'agent anticancéreux et anti-VIH, l'avarol présente d'autres propriétés biologiques. Il est rapporté par De Pasquale<sup>36</sup> comme ayant des propriétés analgésiques supérieures à celles de la phénacétin. Les tests *in vivo* effectués sur le rat et la souris ont montré qu'il avait une faible toxicité ( $DL_{50} \approx 1\text{g/kg}$ ) pour une dose efficace faible ( $ED_{50} = 5\text{-}10\text{ mg/kg}$ ).

Alcaraz s'est intéressé à l'activité anti-inflammatoire de ces deux composés. Dans ce cas encore, les résultats *in vivo* et *in vitro* sont très encourageants. Sur la souris, l'administration orale d'avarol et d'avarone inhibe la formation d'œdème de la patte avec une  $ED_{50}$  de 9,2 mg/kg pour l'avarol et de 4,6 mg/kg pour l'avarone. Ces résultats restent inférieurs à ceux obtenus avec l'indométhacine ( $ED_{50} = 2,2\text{ mg/kg}$ ). Néanmoins, les résultats obtenus pour le traitement local de l'œdème de l'oreille, toujours chez la souris, sont nettement plus encourageants. En effet, même si l'avarone s'est révélée moins efficace que l'indométhacine ( $ED_{50} = 397\text{ }\mu\text{g/oreille}$  contre  $168\text{ }\mu\text{g/oreille}$ ), l'avarol, lui, présente une  $ED_{50}$  de  $97\text{ }\mu\text{g/oreille}$ . L'avarol se présente également comme un inhibiteur de la phospholipase synoviale A2, enzyme humaine intervenant dans le processus d'inflammation.<sup>37</sup>

L'avarol et son homologue oxydé l'avarone sont donc des sesquiterpènes quinonoïdes possédant un immense potentiel thérapeutique. Le grand nombre de brevets déposés à leur sujet laisse penser qu'ils sont en train de passer du stade de « composés ayant des effets biologiques intéressants » au stade de « futurs médicaments ».

L'avarol et l'avarone ne sont pas les seuls sesquiterpènes quinonoïdes, d'autres ont été moins étudiés mais sont tout aussi prometteurs que les deux précédents à leurs débuts. Citons par exemple l'ilimaquinone (17).

## b. L'ilimaquinone

L'ilimaquinone (17) a été isolée pour la première fois en 1979 d'une éponge identifiée comme étant une *Hippospongia metachromia*. Sa structure a été déterminée par des études spectroscopiques et par dégradation chimique.<sup>15</sup> En 1989, sa stéréochimie a été révisée.<sup>38</sup> En effet, la partie quinonoïde n'est pas fixée sur le C15 situé sur la face  $\beta$ , en avant du plan, comme le pensaient ses découvreurs, mais sur le C14 situé sur la face  $\alpha$ , en arrière du plan. Le C13 quant à lui, est sur la face  $\beta$  et non sur la face  $\alpha$  (Figure 7).

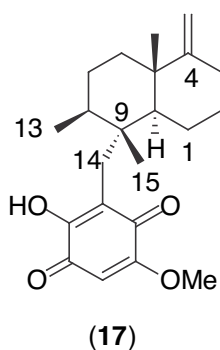


Figure 7

L'extrait dont elle a été isolée présentait une légère activité antimicrobienne contre *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* et *Mycobacterium smegmatis*.<sup>15</sup> L'ilimaquinone a également été isolée des éponges *Fenestraspongia* sp.,<sup>39</sup> *Dactylospongia elegans*<sup>40</sup> et *Polyfibrospongia australis*.<sup>41</sup> En 1989, l'ilimaquinone est isolée d'une éponge *Smenospongia* sp. au côté d'autres composés par l'équipe de M. Guyot.<sup>42, 43</sup> L'étude de son activité microbienne sur différentes souches montre qu'elle est légèrement active. Les MIC sont rarement inférieures à 50  $\mu\text{g/mL}$ , à l'exception de la souche *S. aureus* (209 P) pour laquelle la concentration minimale d'inhibition est de 25  $\mu\text{g/mL}$ . En revanche, l'ilimaquinone présente une  $\text{ID}_{50}$  de 4  $\mu\text{g/mL}$  contre les cellules leucémiques L1210.<sup>42</sup> Les résultats obtenus par Shen confirment l'activité anti-tumorale de l'ilimaquinone. Les tests effectués sur les cellules P-388, KB-16 et A-549 fournissent des  $\text{IC}_{50}$  respectivement de 0,2  $\mu\text{g/mL}$ , 0,7  $\mu\text{g/mL}$  et 0,4  $\mu\text{g/mL}$ .<sup>41</sup>

Les résultats publiés par Kuslan<sup>44</sup> montrent que l'ilimaquinone est anti-inflammatoire et qu'elle inhibe la division cellulaire des œufs d'oursin.

L'ilimaquinone est active contre le VIH : Hizi<sup>45</sup> décrit sa capacité à inhiber spécifiquement l'activité RNase H de la transcriptase inverse du VIH-I avec une  $\text{IC}_{50} = 5,4$   $\mu\text{g/mL}$ . Elle inhibe également l'activité RNase H de la transcriptase inverse du VIH-II et de la transcriptase inverse du virus de la leucémie murine.<sup>46</sup>

En 1993, Takizawa<sup>47</sup> montre que l'ilimaquinone peut affecter l'appareil de Golgi de certaines cellules et ainsi inhiber le transport des protéines de façon réversible.

Les activités biologiques intéressantes de l'ilimaquinone ont poussé les chercheurs à étudier sa synthèse totale qui a été réalisée à plusieurs reprises.<sup>48, 49</sup>

L'ilimaquinone, au même titre que l'avarol, est une substance naturelle d'origine marine digne du plus grand intérêt en raison de ses activités biologiques nombreuses et prometteuses. D'autres structures appartenant à la classe des sesquiterpènes quinonoïdes ont été isolées d'organismes marins.

### c. les zonarols

Le zonarol (**19**) et l'isozonarol (**20**) ont été isolés pour la première fois en 1973 d'une algue marine : *Dictyopteris zonaroides*.<sup>50</sup> Tous deux se sont révélés être modérément antifongiques contre *Phytophthora cinnamomi*, *Rhizoctonia solani*, *Sclerotinia sclerotiorum* et *Sclerotium rolfisii*. Ces composés ont également été isolés de l'algue marine *Dictyopteris undulata* aux cotés de composés de structures voisines : le chromazonarol (**21**), la zonarone (**22**), l'isozonarone (**23**), et la cyclozonarone (**18**).<sup>14</sup> Ces composés ont tous fait l'objet de travaux de synthèse.<sup>51, 52, 53</sup>

Il est intéressant de noter que ces six composés ont une activité « antifeeding » vis à vis des ormeaux ou oreilles de mer *Haliotis discus*.

L'activité antitumorale de l'isozonarol (**20**), l'isozonarone (**23**) et du chromazonarol (**21**) a été testée par Barrero.<sup>52</sup> Les résultats montrent que l'isozonarol (**20**) est le composé le plus actif avec une IC<sub>50</sub> de 0,16 µg/mL pour les cellules P-388 et des IC<sub>50</sub> de 0,79 µg/mL pour les cellules A-549, HT-29, MEL-28. L'isozonarone (**23**) est moins active avec une IC<sub>50</sub> de 0,80 µg/mL pour les cellules P-388. L'activité du chromazonarol (**21**) est faible puisque les IC<sub>50</sub> sont de 15,91 µg/mL pour toutes les souches testées.

L'activité biologique des zonarols a été peu étudiée. Néanmoins, les résultats présentés par Barrero sur l'activité antitumorale de certains d'entre eux laissent à penser qu'ils sont dignes d'intérêt. D'autres sesquiterpènes quinonoïdes découverts plus récemment ont manifesté des propriétés intéressantes. Il s'agit des wiedenliols.

#### d. les wiedendiols

Les wiedendiols A (**63**) et B (**64**) (Figure 8) ont été isolés de l'éponge marine *Xestospongia wiedenmayeri* par l'équipe de Coval.<sup>54</sup>

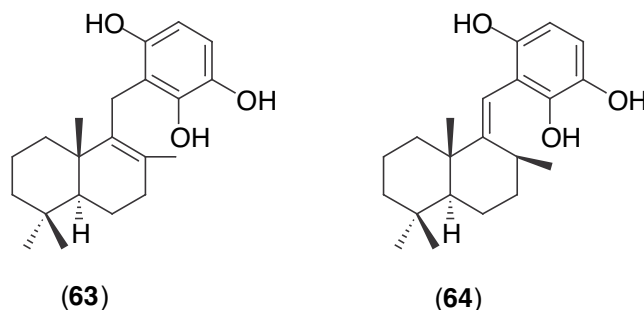
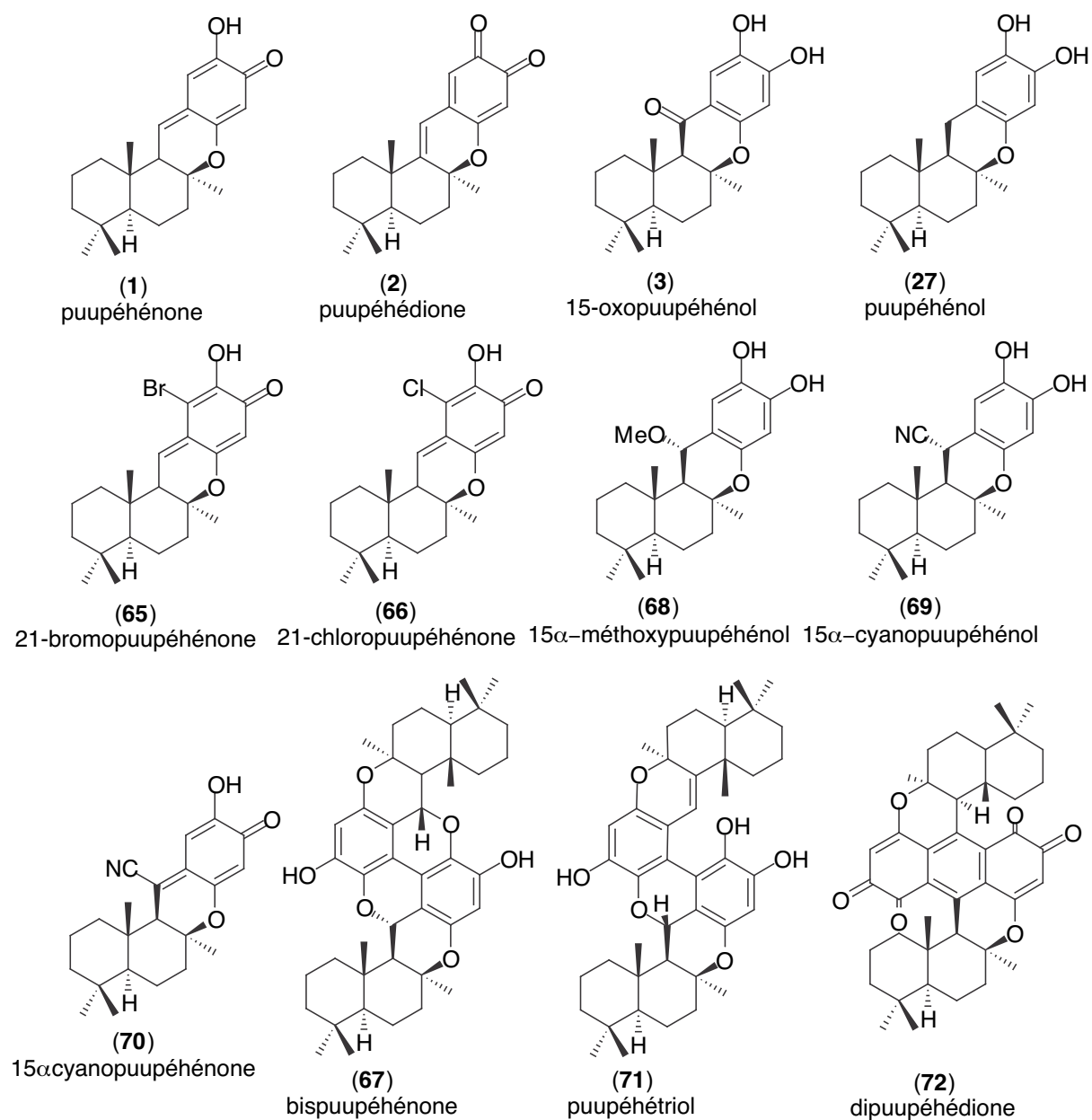


Figure 8

A plusieurs reprises, ils ont fait l'objet de travaux de synthèse.<sup>55, 56</sup> Coval a découvert que ces composés étaient des inhibiteurs de la protéine de transfert de l'ester de cholestéryle (CETP).<sup>54</sup> Ils pourraient donc trouver une utilité dans le traitement contre l'athérosclérose. Les wiedendiols ont une activité égale ( $IC_{50} = 5 \mu M$ ), voisine de celle de la puupéhénone ( $IC_{50} = 6 \mu M$ ), nettement supérieure à celle de l'ilimaquinone ( $IC_{50} = 100 \mu M$ ). On peut remarquer que la chloropuupéhénone est le composé le plus actif avec une  $IC_{50}$  de  $0,3 \mu M$ . Ce dernier résultat souligne l'existence d'une autre classe de sesquiterpènes shikimiques : les puupéhénones.

### 3. La puupéhénone et ses dérivés

Constituée d'une unité sesquiterpénique en  $C_{15}$  de type drimane et d'une unité shikimique en  $C_6$ , la puupéhénone (**1**) est la première structure appartenant à cette classe de sesquiterpènes shikimiques à avoir été isolée et caractérisée en 1976, mais dont la stéréochimie n'a été établie avec certitude que vingt ans plus tard.<sup>57</sup> Elle peut être considérée comme la base d'une série de composés naturels, isolés de différents organismes marins, représentés sur la figure 9, les puupéhénones, présentant des activités biologiques du plus haut intérêt.<sup>25</sup>



**Figure 9**

La puupéhénone (1) isolée d'une éponge vivant dans les mers Hawaïennes et décrite par B. N. Ravi s'est révélée exprimer des propriétés antibactériennes et antifongiques importantes.<sup>4</sup> Les résultats obtenus lors des tests *in vitro* sur l'activité antimicrobienne de la puupéhénone sont résumés dans le tableau 1.<sup>4</sup>

**Tableau 1**  
Activité antibactérienne de la puupéhénone

Organisme testé	MIC. en µg/mL
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,2
<i>Streptococcus pyrogenes</i>	1,8
<i>Escherichia coli</i>	>50
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	>100
<i>Candida albicans</i>	3,1
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	3,6
<i>Trichomonas vaginalis</i>	3,1

A coté de la puupéhénone, en quantité moindre, les bromo- et chloropuupéhénones (**65**) et (**66**) ont été également isolées.

En 1983, Amade et ses collaborateurs isolent de l'éponge *Hyrtios eubamma* vivant dans les mers tahitiennes, la puupéhénone (**1**) aux cotés d'une nouvelle structure : la bispuupéhénone (**67**), dimère symétrique de la puupéhénone, ainsi que le 15 $\alpha$ -méthoxypuupéhénol (**68**), ce dernier étant supposé être un artefact d'isolement.<sup>58</sup>

Malgré les premiers résultats très prometteurs sur les propriétés biologiques de la puupéhénone,<sup>4</sup> il faut attendre 1991 pour voir d'autres études sur les dérivés de ce métabolite. Hamann et Scheuer<sup>59</sup> ont travaillé sur une éponge de l'ordre des *Verongida*, issue des mers d'Hawaï, dont la chimie s'est révélée être extraordinairement riche et sans précédent. Dans un premier temps, ils ont décrit un dérivé particulièrement intéressant : le 15 $\alpha$ -cyanopuupéhénol (**69**). La position en C15 du groupe cyano suggère que l'addition de HCN s'est produite à un stade avancé de la biogenèse, mais la source de HCN demeure inconnue et son rôle intrigue les chercheurs. Il semblerait que la production d'HCN soit chez l'éponge une mesure défensive contre des prédateurs et que la puupéhénone permette la détoxification de l'HCN dans les tissus.<sup>2</sup>

Comme la puupéhénone, le 15 $\alpha$ -cyanopuupéhénol (**69**) présente des activités biologiques très intéressantes puisqu'il s'est révélé être cytotoxique contre les cellules KB à une concentration de 5µg/mL, actif contre le virus Herpes simplex II à une concentration de 5µg/mL, et antimicrobien à une concentration de 5µg/mL, contre *Penicillium notatum*, *Saccharomyces cerevisiae* et *Trichophyton mentagrophytes*.

Les mêmes auteurs<sup>25</sup> ont publié des résultats plus complets sur l'étude de la même éponge. Celle-ci est extraite à l'éthanol et au dichlorométhane. Les extraits bruts présentaient une activité contre les cellules cancéreuses KB. Cette activité faisait d'eux d'excellents

candidats pour une investigation plus poussée. L'extrait brut a alors été repris dans l'hexane, le dichlorométhane et le butanol.

L'extrait butanolique, après purification fournit, le 15 $\alpha$ -cyanopuupéhénol (**69**) précédemment décrit dans des quantités faibles (0,003%). Les extraits à l'hexane et au dichlorométhane ont été combinés avant purification. Ils se sont révélés riches en composés actifs de types puupéhénone et présentant tous des activités biologiques extrêmement intéressantes. La 15-cyanopuupéhénone (**70**), analogue oxydé du 15 $\alpha$ -cyanopuupéhénol (**69**), est isolée pour la première fois dans des quantités très faibles (0,0001%). La puupéhénone (**1**) est le composé isolé en plus grande quantité (0,11%), tandis que la 21-chloropuupéhénone (**66**), précédemment décrite,<sup>4</sup> est isolée dans des quantités très faibles (0,0001%). La puupéhédione (**2**), nouveau composé apparenté à la puupéhénone, est isolée avec un rendement de 0,003%. Le dernier produit isolé de cette éponge est un nouveau dimère de la puupéhénone : le puupéhétriol (**71**), dimère asymétrique, différent de la bispuupéhénone (**67**) décrite par Amade.<sup>58</sup>

Tous ces composés dérivés de la puupéhénone ont été testés biologiquement<sup>25</sup> et tous présentent un potentiel thérapeutique important comme anticancéreux cytotoxiques, antiviraux, immunomodulateurs et antifongiques. En effet, la puupéhénone (**1**) et la 21-chloropuupéhénone (**66**) possèdent une activité biologique similaire. Elles inhibent la synthèse des protéines, de l'ARN et de l'ADN. Ces deux composés sont également des inhibiteurs d'enzymes tels que l'adénosine déaminase (ADA), la glutathione réductase (GR), la dihydrofolate réductase (DHFR), la thymidilate synthétase (TS) et la topoisomérase II (Topo II).

La puupéhénone (**1**) et la 21-chloropuupéhénone (**66**) manifestent une cytotoxicité à des concentrations inférieures à 1  $\mu\text{g/mL}$  contre la plupart des lignées de cellules testées. L'addition de HCN à la puupéhénone pour générer le 15 $\alpha$ -cyanopuupéhénol (**69**) diminue légèrement la cytotoxicité, mais augmente l'activité antivirale contre le VIH de type II. La réduction de cytotoxicité est toujours présente lorsque le 15 $\alpha$ -cyanopuupéhénol (**69**) est oxydé en 15-cyanopuupéhénone (**70**). Cette dernière présente une légère sélectivité contre le cancer humain du poumon (A-549) par rapport aux autres lignées cancéreuses testées. Parmi tous ces composés testés, la puupéhédione (**2**) présente l'activité immunomodulatrice la plus importante, mais pas d'activité antivirale sur les souches testées. Le bispuupéhétriol (**71**), quant à lui, présente une activité sélective contre les cellules de lignées A-549 et CV-1. Ces résultats sont résumés dans le tableau 2.<sup>25</sup>



**Tableau 2**  
 Activités biologiques de la puupéhénone et de ses dérivés

Essais (MIC, µg/mL)	(1)	(66)	(69)	(70)	(2)	(71)
<b>Cytotoxicité</b>						
KB	5(+4)	5(+4)	5(+2)		1 (+2)	>10
LOVO	1(+4)	1(+4)				10(+3)
P-388, IC <sub>50</sub>	0,25	0,2	2	5	1	5
A-549, IC <sub>50</sub>	0,5	0,5	2	5	1-2	1
HT-29, IC <sub>50</sub>	0,5	0,5	2	1-2,5	1-2	10
CV-1, IC <sub>50</sub>	0,5	0,5	2	5	1	0,25
ADA, IC <sub>50</sub>	>25	>25				
GR, IC <sub>50</sub>	-	6				
DHFR, IC <sub>50</sub>	5	5				
TS, IC <sub>50</sub>	8	3				
PROT, IC <sub>50</sub>	0,4	0,3				
DNA, IC <sub>50</sub>	0,3	1				
RNA, IC <sub>50</sub>	0,4	>1				
Topo II, IC <sub>50</sub>		1				
<b>Activité antivirale, % de réduction</b>						
Mv 1 Lu/HSV II	>10	>10	5 (98)		>10	>10
CV-1/HSV-I	>4	>4	>8	>80	>80	>8
BHK/VSV	>4	>4	>8	>80	>80	>8
<b>Immunomodulation</b>						
MLR (activité IM, IC <sub>50</sub> )	-	-	3	5	2	44
LCV (cytotoxicité, IC <sub>50</sub> )	-	-	42	10	>50	50
potentiel (LCV/ MLR)	-	-	15	2	>20	CYT
<b>Activité antifongique (disque de 6mm)</b>						
<i>Aspergillus oryzae</i>	50µg/disq	50µg/disq	50µg/disq		250µg/disq	250µg/disq
	25 mm	14 mm	-		17 mm	-
<i>Penicillium notatum</i>	30 mm	14 mm	10 mm		17 mm	-
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	10 mm	8 mm	9 mm		13 mm	-
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	12 mm	neg	7 mm		15 mm	-
<i>Candida albicans</i>	11 mm	7mm	9 mm		10 mm	-

Poursuivant leurs travaux sur les éponges des mers d'Hawai, Scheuer et ses collaborateurs<sup>1</sup> se sont penchés sur deux éponges supposées être deux nouvelles espèces du genre *Hyrtios*. Elles aussi se sont révélées être des sources de sesquiterpènes shikimiques biologiquement actifs comme le 15-oxopuupéhénol (3).

Les 21-chloro-, 21-bromopuupéhénone (66) et (65), et la puupéhénone (1) déjà décrites ont été isolées des deux éponges. La puupéhénone est le composé isolé en plus grande quantité dans les deux espèces. La bispuupéhénone (67) précédemment décrite par Amade<sup>58</sup>

n'a été isolée que d'une seule de ces éponges. Elle n'a montré aucune activité contre les lignées de cellules testées à une concentration de 20 µg/mL.<sup>25, 1</sup> En revanche, le 15-oxopuupéhénol (**3**), nouvelle structure isolée des deux espèces, a montré une activité antimalariale assez intéressante avec un IC<sub>50</sub> de 2,0 µg/mL pour le clone D6 du *Plasmodium falciparum* et un IC<sub>50</sub> de 1,3 µg/mL pour le clone W2 du *Plasmodium falciparum*. Le 15-oxopuupéhénol (**3**) présente une activité antitumorale légèrement sélective envers les cellules A-549 avec une concentration minimum d'inhibition de 0,5 µg/mL. Ces derniers résultats sont résumés dans le tableau 3.<sup>1</sup>

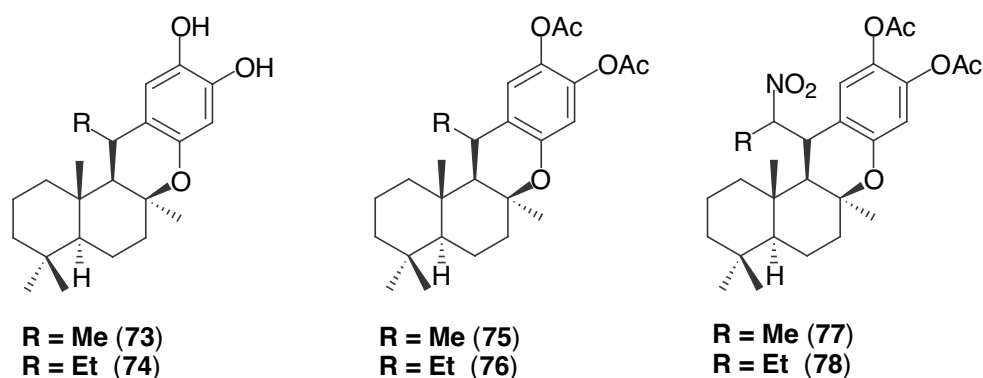
**Tableau 3**  
Activité biologique du 15-oxopuupéhénol et de la bispuupéhénone

Essais (MIC, µg/mL)	bispuupéhénone	15-oxopuupéhénol
<b>Cytotoxicité</b>		
Vero	NT	3,4
KB	>10	10(+3)
LOVO	10(+2)	5(+2)
P-388, IC <sub>50</sub>	>20	1
A-549, IC <sub>50</sub>	>20	0,5
HT-29, IC <sub>50</sub>	>20	2
CV-1, IC <sub>50</sub>	>20	1
TOPO II, IC <sub>50</sub>	NT	1
<b>Immunomodulation</b>		
MLR, IC <sub>50</sub>	NT	2,8
LCV, IC <sub>50</sub>	NT	>50
potentiel (LCV/MLR)	NT	>18
<b>Activité antivirale, % de réduction</b>		
Mv 1 Lu/HSH II	>10	>10
CV-1 /HSV-1	>40	>10
BHK/VSV	>40	<10
<b>Activité antimalariale, µg/mL, IC<sub>50</sub></b>		
<i>Plasmodium falciparum</i> , clone D6	NT	2,0
<i>Plasmodium falciparum</i> , clone W2	NT	1,3

Un troisième dimère de puupéhénone a été isolé, par l'équipe de M. Guyot,<sup>60</sup> d'une éponge appartenant au genre *Hyrtios*, vivant dans les mers néo-calédonniennes. Il s'agit de la dipuupéhédione (**72**). Cette nouvelle molécule n'a pas d'activité antibiotique contre *Staphylococcus aureus*, ni d'activité antifongique contre *Candida tropicalis*. En revanche, elle présente une activité cytotoxique contre les cellules KB (EC<sub>50</sub> = 3 µg/mL).

Hamann et Scheuer ont obtenu *in vitro* le 15α-cyanopuupéhénol (**69**) par addition de HCN sur la puupéhénone.<sup>25</sup> Ces résultats ont conduit Zjawiony et son équipe à s'intéresser à la réactivité de la puupéhénone (**1**) face à différents nucléophiles.<sup>2</sup> Lors de cette étude, les

auteurs ont réalisé l'addition de HCN sur la puupéhénone pour obtenir le 15 $\alpha$ -cyanopuupéhénol (**69**) et la 15-cyanopuupéhénone (**70**) dans des rapports variables en fonction des conditions expérimentales. Il s'agit là d'une d'addition conjuguée 1,6 de HCN sur le système méthylène quinone de la puupéhénone, parfois suivie d'une oxydation. D'autres nucléophiles ont été testés, en particulier deux réactifs de Grignard (le méthyl magnésium d'iode et l'éthyl magnésium de brome), qui ont permis la synthèse du 15 $\alpha$ -méthylpuupéhénol (**73**) et du 15 $\alpha$ -éthylpuupéhénol (**74**). Ces deux dérivés, peu stables, ont été acétylés respectivement en 15 $\alpha$ -méthyl-19,20-di-*O*-acétylpuupéhénol (**75**) et en 15 $\alpha$ -éthyl-19,20-di-*O*-acétylpuupéhénol (**76**) (Figure 10).<sup>2</sup> Les auteurs ont également réalisé l'alkylation de la puupéhénone par le nitrométhane et le nitroéthane. Les dérivés obtenus étant hautement instables, ils ont dû être acétylés *in situ* pour conduire respectivement au 15 $\alpha$ -nitrométhyl-19,20-di-*O*-acétylpuupéhénol (**77**) et au 15 $\alpha$ -(1-nitroéthyl)-19,20-di-*O*-acétylpuupéhénol (**78**) (Figure 10).<sup>2</sup>



**Figure 10**

Par la suite, la même équipe a testé l'activité antituberculeuse de différents dérivés naturels et non naturels de la puupéhénone. Douze composés ont été testés sur la souche *M. tuberculosis* (H37Rv). Les résultats sont résumés dans le tableau 4.<sup>5</sup>

**Tableau 4**  
 Activité antituberculeuse de la puupéhénone  
 et de ses dérivés naturels et hémisynthétiques

Composé	Pourcentage d'inhibition à (12,5µg/mL)
puupéhénone (1)	99 %
15-cyanopuupéhénone (70)	90 %
20- <i>O</i> -acétylpuupéhénone	6 %
puupéhédione (2)	0 %
15-oxopuupéhénol (3)	7 %
15α-méthylpuupéhénol (73)	36 %
15α-cyanopuupéhénol (69)	96 %
15α-méthyl-19,20-tri- <i>O</i> -acétylpuupéhénol	78 %
15α-méthyl-19,20-di- <i>O</i> -acétylpuupéhénol (75)	7 %
15α-cyano-19,20-di- <i>O</i> -acétylpuupéhénol	64 %
15α-nitrométhyl-19,20-di- <i>O</i> -acétylpuupéhénol (77)	22 %
15α-nitroéthyl-19,20-di- <i>O</i> -acétylpuupéhénol (78)	15 %

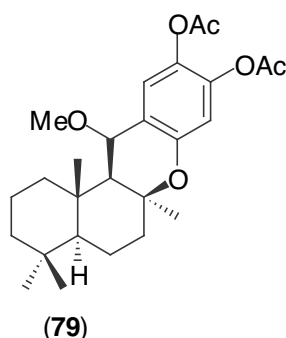
La puupéhénone (1), la 15-cyanopuupéhénone (70), le 15α-cyanopuupéhénol (69) induisent respectivement 99, 90, et 96% d'inhibition de *M. tuberculosis* (H37Rv). La puupéhénone montre une concentration minimale d'inhibition de 12,5 µg/mL et une IC<sub>50</sub> de 2,0 µg/mL. Le dérivé 15 oxo- (3) et la puupéhédione (2) se sont révélés être inactifs. Ces résultats très encourageants sur l'activité antituberculeuse de la puupéhénone et de certains de ces congénères montrent l'importance et le potentiel thérapeutique de la classe des sesquiterpènes shikimiques.

L'étude de Zjawiony sur l'alkylation de la puupéhénone montre la grande réactivité de son système méthylène quinone. Des résultats de l'équipe de M. Guyot vont dans le même sens.<sup>61</sup> Ces chercheurs ont isolé d'un extrait d'éponge le 15α-méthoxypuupéhénol (3), déjà mentionné par Amade.<sup>58</sup> Ce composé ne serait pas naturel mais plutôt un artefact expérimental ; il a néanmoins été testé biologiquement. Le 15α-méthoxypuupéhénol (3) a montré la même activité antimicrobienne contre *S. aureus* et la même activité antifongique contre *C. tropicalis* que la puupéhénone. En revanche, le 15α-méthoxypuupéhénol (3) présente une légère cytotoxicité contre les cellules KB (IC<sub>50</sub> = 6 µg/mL) alors que la puupéhénone (1) présentait une activité beaucoup plus forte (IC<sub>50</sub> = 0,5 µg/mL). Cependant, ces deux composés manifestent une toxicité similaire, très faible contre les cellules de la crevette (LC<sub>50</sub> d'environ 20-30 µg/mL). L'activité antimalariale du 15α-méthoxypuupéhénol a également été comparée à celle de la puupéhénone. Trois souches différentes de

*Plasmodium falciparum* ont été testées : une souche non résistante à la chloroquinone (F32) et deux résistantes à la chloroquinone (FcB1 et PFB). Les résultats, résumés dans le tableau 5, montrent que le 15 $\alpha$ -méthoxypuupéhénol (**3**) présente l'activité antimalariale la plus intéressante et que les deux groupes hydroxyle n'influencent pas l'activité, puisque le dérivé acétylé du 15 $\alpha$ -méthoxypuupéhénol (**79**) (Figure 11) a également été testé et que les résultats sont très voisins de ceux obtenus avec le 15 $\alpha$ -méthoxypuupéhénol.<sup>61</sup>

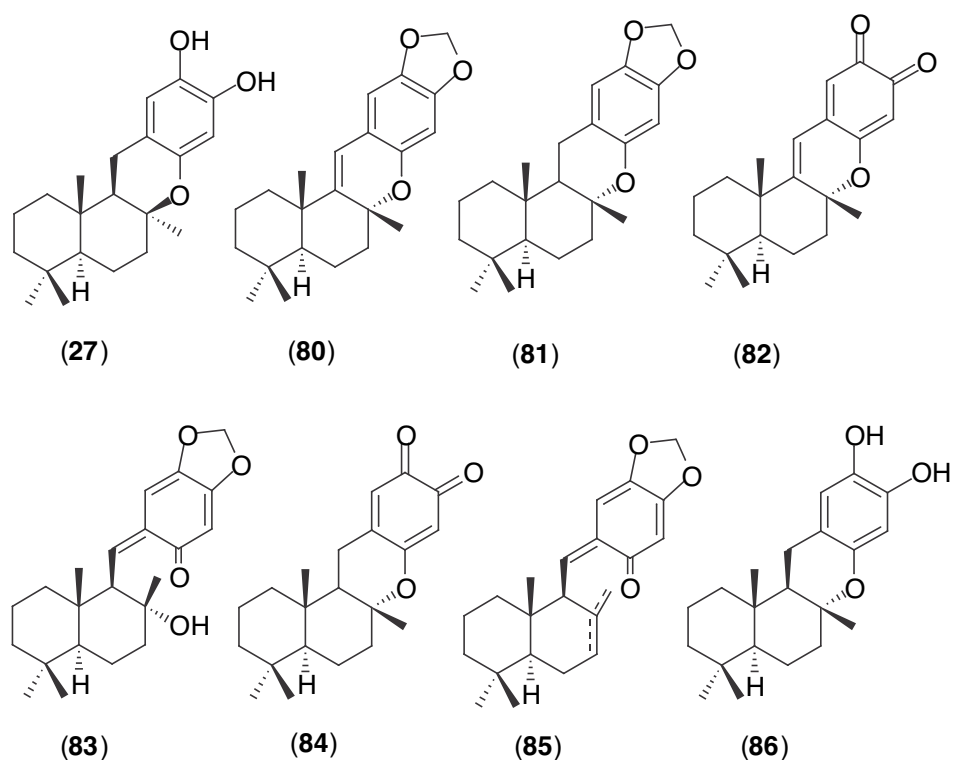
**Tableau 5**  
 Activité antimalarique  
 de la puupéhénone et de ses dérivés méthoxylés  
 (IC<sub>50</sub>  $\mu$ g/mL)

	<b>F32</b>	<b>FcB1</b>	<b>PFB</b>
<b>(1)</b>	0,6	2,1	1,5
<b>(3)</b>	0,4	1,4	1,2
<b>(79)</b>	0,6	1,4	1,4



**Figure 11**

On peut également noter que certains analogues synthétiques de la puupéhénone ont des activités biologiques intéressantes. En effet, Barrero<sup>8</sup> et ses collaborateurs, lors de leurs travaux de synthèse sur la puupéhénone et la puupéhédione, ont obtenu des dérivés synthétiques de la puupéhénone dont l'activité anticancéreuse a été évaluée. Ces structures sont représentées sur la figure 12.



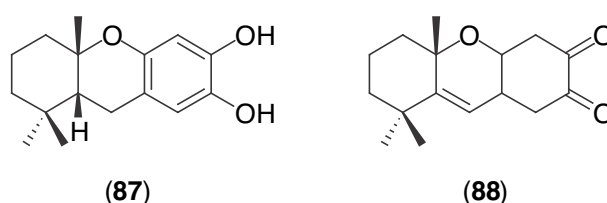
**Figure 12**

Parmi celles-ci, on peut noter des épimères non naturels des pupuphénones comme la 8-épipupuphédone (**82**), dont l'activité antitumorale est particulièrement intéressante puisqu'elle présente une  $IC_{50}$  de 0,25  $\mu\text{g/mL}$  pour toutes les souches de cellules tumorales testées. Les résultats des essais effectués sont résumés dans le tableau 6.<sup>8</sup>

**Tableau 6**  
 Activité antitumorale de dérivé naturels et synthétiques de la pupuphénone  
 ( $IC_{50}$   $\mu\text{g/mL}$ )

composé	P-388	A-549	HT-29	MEL-28
(2)	1	1-2	1-2	-
(27)	1	2,5	2,5	2,5
(69)	2	2	2	-
(80)	5	5	5	5
(81)	5	5	5	5
(82)	0,25	0,25	0,25	0,25
(83)	2,5	2,5	2,5	2,5
(84)	5	5	5	5
(85)	2,5	2,5	2,5	2,5
(86)	1,2	1,2	1,2	1,2

Des dérivés monoterpéniques de la puupéhédione et du puupéhénol ont récemment été synthétisés par la même équipe (Figure 13).<sup>62</sup> L'activité antitumorale des composés **(87)** et **(88)** a été testée et comparée à celles du puupéhénol et de la puupéhédione. Les résultats sont résumés dans le tableau 7. On peut y voir que le dérivé **(87)** présente une activité antitumorale supérieure à celle du puupéhénol alors que le dérivé **(88)** possède une activité équivalente à celle de la puupéhédione.<sup>62</sup>

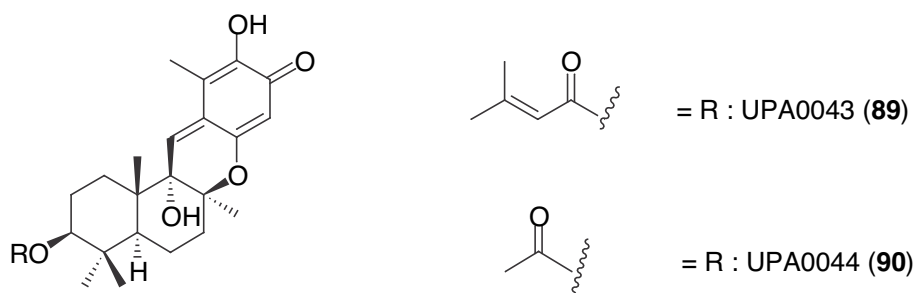


**Figure 13**

**Tableau 7**  
 Activité antitumorale du puupéhénol, de la puupéhédione  
 et de leurs analogues monoterpéniques  
 (IC<sub>50</sub> µg/mL)

	<b>P-388</b>	<b>A-549</b>	<b>HT-29</b>	<b>MEL-28</b>
<b>(87)</b>	1	2,5	2,5	2,5
<b>puupéhénol</b>	1	2,5	2,5	2,5
<b>(88)</b>	0,25	0,25	0,25	0,25
<b>puupéhédione</b>	1	1,2	1,2	1,2

Enfin, d'autres composés apparentés aux puupéhénones ont des activités biologiques intéressantes. On peut noter l'existence de l'UPA0043 **(89)** et de l'UPA0044 **(90)** (Figure 14), extraites d'un champignon terrestre et qui possèdent une structure dérivée de la puupéhénone. Elles sont à la fois cytotoxiques et antifongiques.<sup>63</sup>



**Figure 14**

La puupéhénone et ses congénères naturels, hémisynthétiques ou synthétiques possèdent donc des propriétés biologiques d'un grand intérêt. En effet, des tests *in vitro* ont montré qu'ils étaient potentiellement actifs contre des affections qui ne sont pas toujours maîtrisées aujourd'hui comme les cancers, les maladies virales telles que le SIDA, la malaria et la tuberculose dont certaines souches sont résistantes aux traitements actuels. En raison de ces propriétés biologiques, il est important de développer des voies de synthèse efficaces pour la production de ces molécules d'origine marine.

## B. Synthèses de Puupéhénones

### 1. Synthèse biomimétique de la puupéhénone

Cette synthèse que l'on doit à Trammel<sup>6</sup> est historique puisqu'il s'agit de la première synthèse totale racémique de la puupéhénone. Il s'agit d'une synthèse probablement biomimétique : la partie drimane de la puupéhénone est obtenue par cyclisation cationique en cascade d'un squelette insaturé.

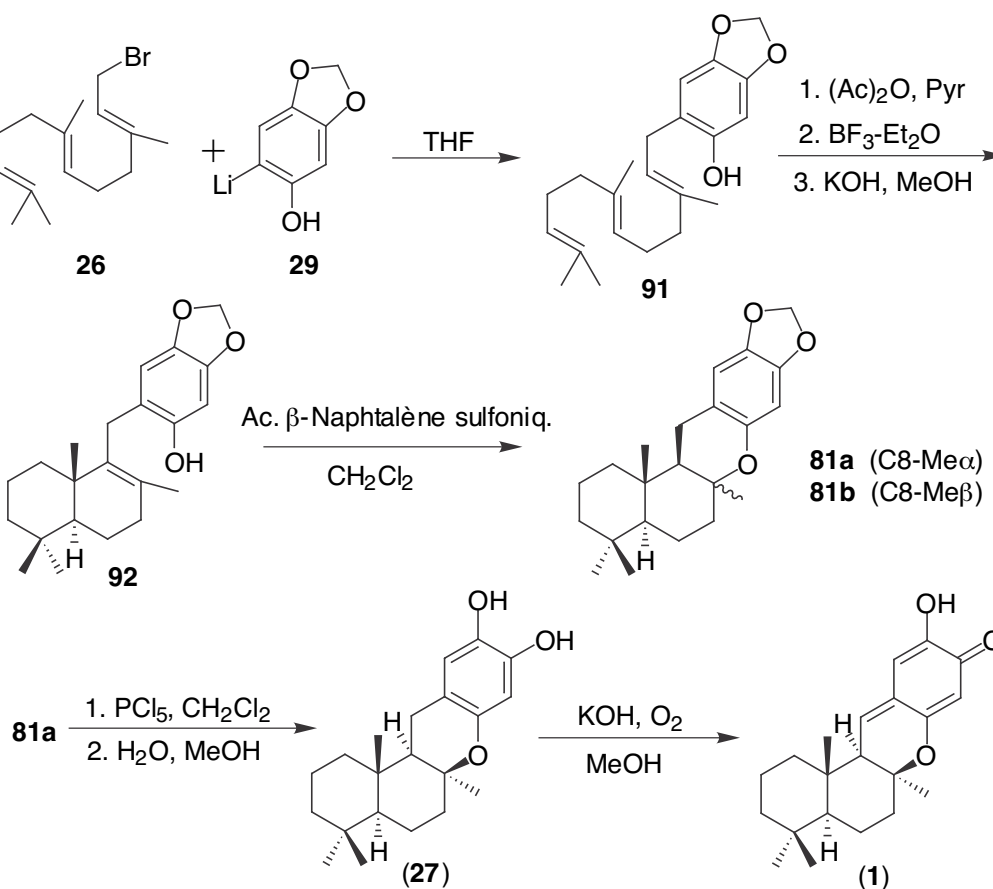


Schéma 10



Le polyène clé **91** de cette synthèse est obtenu à partir de bromure de farnésyle **26** et de sel de lithium de sésamol **29**. Après protection de **91** sous forme d'acétate, pour éviter une hétérocyclisation prématurée, la cyclisation du polyène est induite par l'éthérate de trifluorure de bore. Elle est suivie d'une déprotection du phénol par méthanolyse alcaline pour conduire au composé **92**. L'hétérocyclisation suivante, catalysée en milieu acide, conduit à deux diastéréoisomères (composés **81a** et **81b**), épimères en C8 (Schéma 10). L'isomère **81a** est le précurseur de la puupéhénone (**1**), celle-ci étant obtenue après clivage du groupe méthylènedioxy par l'action du pentachlorure de phosphore suivie d'une hydrolyse et de l'oxydation du catéchol ainsi obtenu. Cette synthèse n'est pas énantiosélective et offre des rendements faibles ; de plus, il semblerait qu'elle ne soit pas facilement reproductible.<sup>7</sup> Pendant près de vingt ans, les chercheurs semblent se désintéresser de la synthèse de la puupéhénone et il faut attendre 1997 pour noter un regain d'intérêt pour cette molécule, sans doute en raison des nouvelles données concernant son activité biologique.<sup>25, 7</sup>

## 2. Synthèse énantiosélective de la puupéhénone

En 1997, Barrero<sup>7</sup> et son équipe publient la première synthèse énantiosélective de la puupéhénone, en 15 étapes, avec un rendement annoncé de 20%. Cette nouvelle synthèse de la puupéhénone a pour substrat terpénique de départ le (-)-sclaréol (**93**), produit naturel présent en grande quantité dans la sauge sclarée et largement utilisé dans l'industrie des parfums, pour la synthèse de substituts à l'ambre gris notamment.

Une dégradation oxydante du (-)-sclaréol (**93**) permet d'obtenir le drimane acétoxy aldéhyde **96** en trois étapes. Le système tétraoxyde d'osmium-periodate de sodium conduit à l'acétoxyaldéhyde **94** à partir du (-)-sclaréol (**93**). Le traitement de l'acétoxyaldéhyde **94** par le TBDMSCl en milieu basique fournit un mélange des éthers d'énols silylés isomères **95 Z** et **95 E** dans un rapport 1 pour 4. Une ozonolyse de ce mélange, en présence de avec Me<sub>2</sub>S comme agent réducteur, donne le drimane acétoxy aldéhyde **96** (Schéma 11).<sup>64</sup>

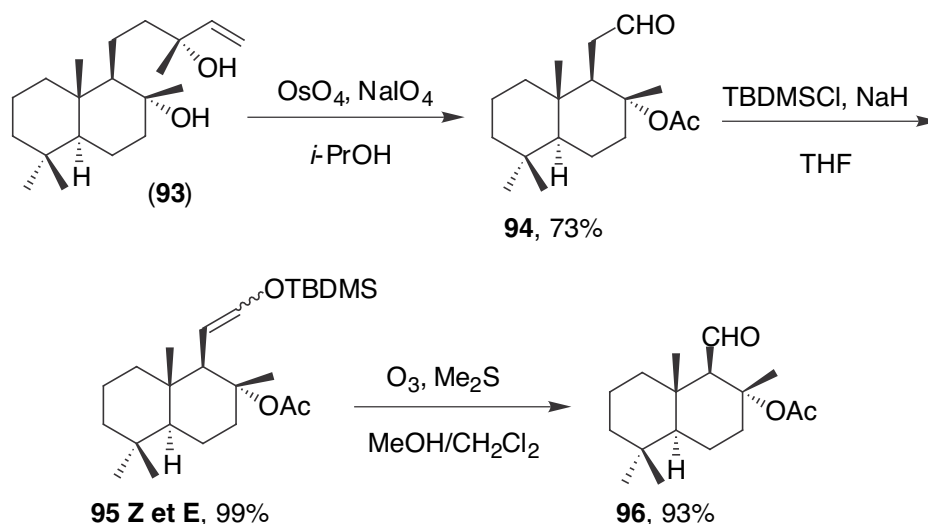


Schéma 11

Le drimane acétoxy aldéhyde **96** obtenu sera ensuite couplé à une unité aromatique afin de poursuivre la synthèse. Le synthon aromatique choisi est le protocatéchalaldéhyde (**97**) qui doit être fonctionnalisé et protégé avant couplage (Schéma 12).

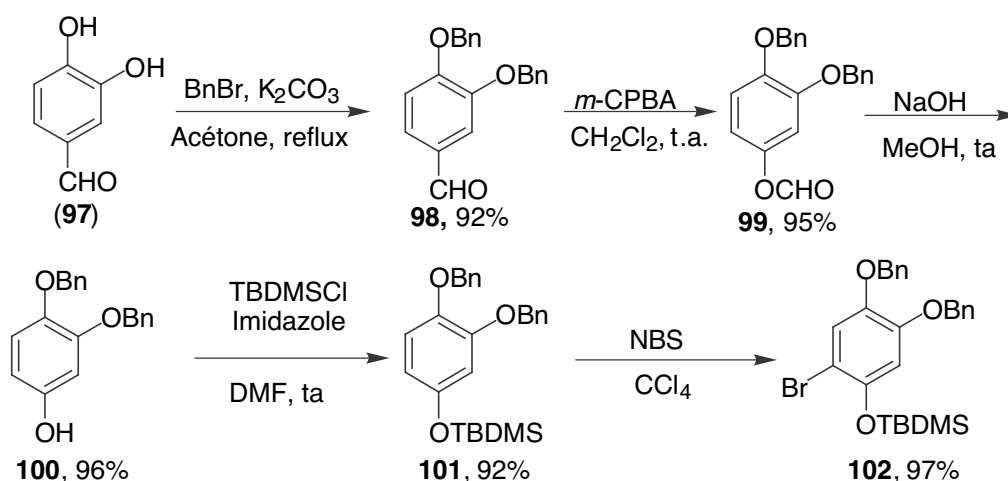


Schéma 12

Après benzylation des fonctions phénol du protocatéchalaldéhyde (**97**), l'action du *m*-CPBA conduit au formate **99** par une réaction de Bayer-Villiger. Une décarbonylation en milieu alcalin aboutit au phénol **100**. L'hydroxyle libre est alors protégé par le chlorure de tertibutyldiméthylsilyle et le dérivé **101** ainsi obtenu subit une bromation en présence de NBS pour fournir l'unité aromatique **102** utile qui sera couplée au drimane acétoxy aldéhyde **96** (Schéma 13).

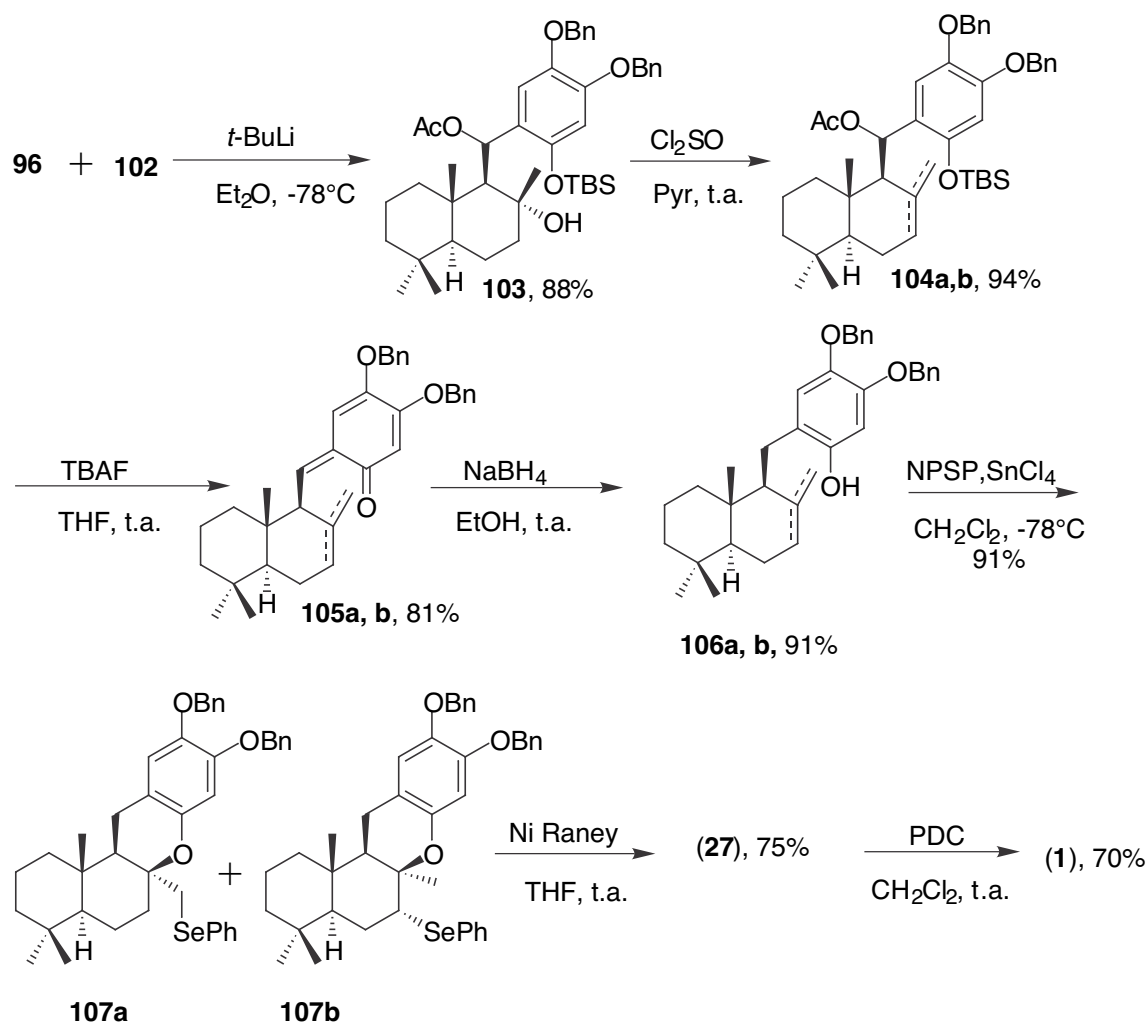


Schéma 13

Le couplage entre le drimane acétoxy aldéhyde **96** et l'aromatique bromé **102** est réalisé via un échange halogène-métal en présence de *tertio*-butyl lithium pour conduire à l'acétoxy alcool **103**. Celui-ci, une fois déshydraté, fournit un mélange de deux régioisomères **104a** et **104b**. Le traitement au TBAF permet la déprotection du phénol et l'abstraction de l'acétate, facilitée par sa position benzylique, ce qui conduit à un mélange régioisomérique des deux diénones **105a** et **105b**. Ces deux dernières sont réduites au NaBH<sub>4</sub> pour donner les dérivés phénoliques **106a** et **106b**. L'hétérocyclisation diastéréosélective en présence de NPSP (*N*-phénylsélenophthalamide) conduit aux précurseurs cycliques de la puupéhénone **107a** et **107b**. L'action du nickel de Raney permet à la fois la débenzylation des phénols et l'abstraction des substituants séléniques pour aboutir au puupéhénol (**27**), homologue réduit de la puupéhénone. Une oxydation au PDC donne la (+)-puupéhénone (**1**) (Schéma 13). Cette synthèse est réalisée avec un rendement global de 20%, en quinze étapes.

*Il s'agit de la première synthèse énantiosélective de la (+)-puupéhénone et elle a fait l'objet d'un dépôt de brevet en 1999.<sup>65</sup>*

### 3. Synthèse de la puupéhédione et de la 8-épipuupéhédione

Le choix du synthon terpénique s'est porté sur le driménal (**108**) obtenu par élimination de l'acétate de l'acétoxyaldéhyde **96** dans la collidine à 200°C.<sup>55</sup> L'aromatique quant à lui dérive du sésamol (**109**) en 2 étapes : après protection du phénol par le TBDMS, le dérivé **110** obtenu subit une bromation au NBS pour conduire au produit **111** (Schéma 14).

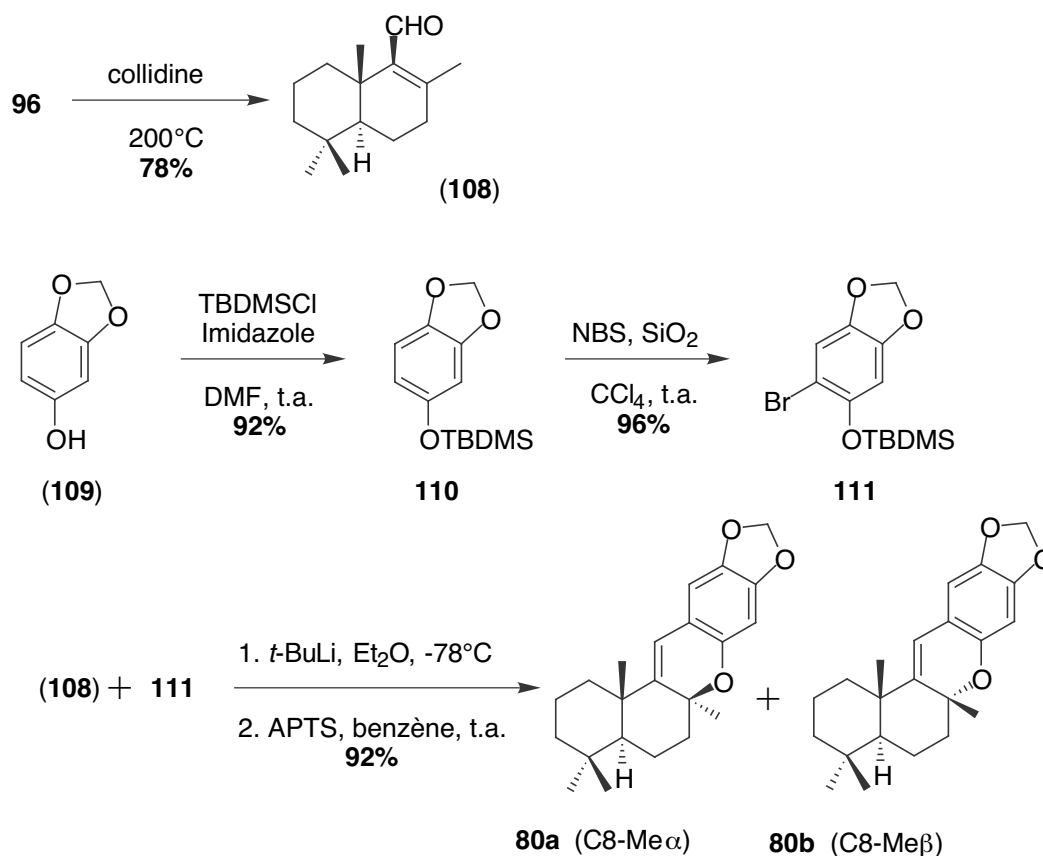
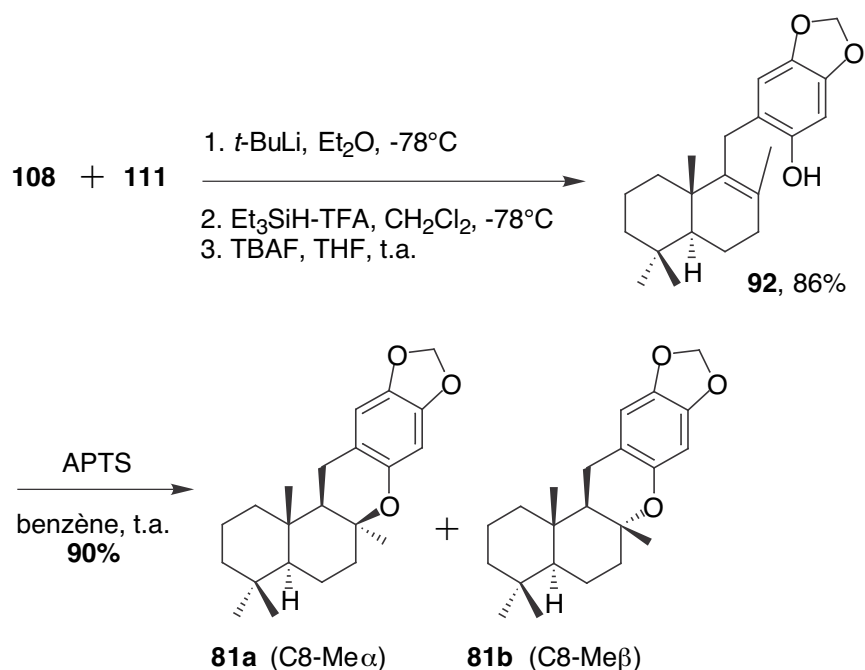


Schéma 14

Les structures **111** et (**108**) sont ensuite couplées afin de poursuivre la synthèse (Schéma 14). La condensation de l'aryllithium dérivé de **111** avec le driménal (**108**) fournit après traitement un produit brut non isolé qui, sous l'action de l'acide *para*-toluène sulfonique, donne un mélange d'épimères **80a** et **80b**, dans un rapport 2 pour 5 (Schéma 14). Le dérivé **80a** en plus faible quantité est celui pouvant conduire à la puupéhédione, le **80b** conduirait à la 8-épipuupéhédione. Face à la faible proportion de dérivé **80a**, les auteurs ont envisagé une stratégie de synthèse différente dans l'espoir de favoriser la formation d'un dérivé possédant la stéréochimie désirée (Schéma 15).<sup>55</sup>



**Schéma 15**

Le phénol **92** est préparé par condensation entre l'aryllithium de **111** et l'aldéhyde **108**, suivie de la réduction du groupe hydroxyle benzylique obtenue en même temps que la déprotection du phénol. La cyclisation du dérivé **92** est réalisée grâce à l'acide *para*-toluène sulfonique pour conduire à un mélange d'épimères **81a** et **81b** dans un rapport 1 pour 4. Ici encore, l'épimère précurseur du produit naturel **81a** est minoritaire.

Une nouvelle stratégie a alors été mise en œuvre : il s'agit d'obtenir un dérivé dont l'insaturation permettant l'hétérocyclisation soit dans une position différente de celle qu'elle occupait dans les stratégies précédentes, dans le but de favoriser une cyclisation conduisant au précurseur du produit naturel (Schéma 16).<sup>55</sup>

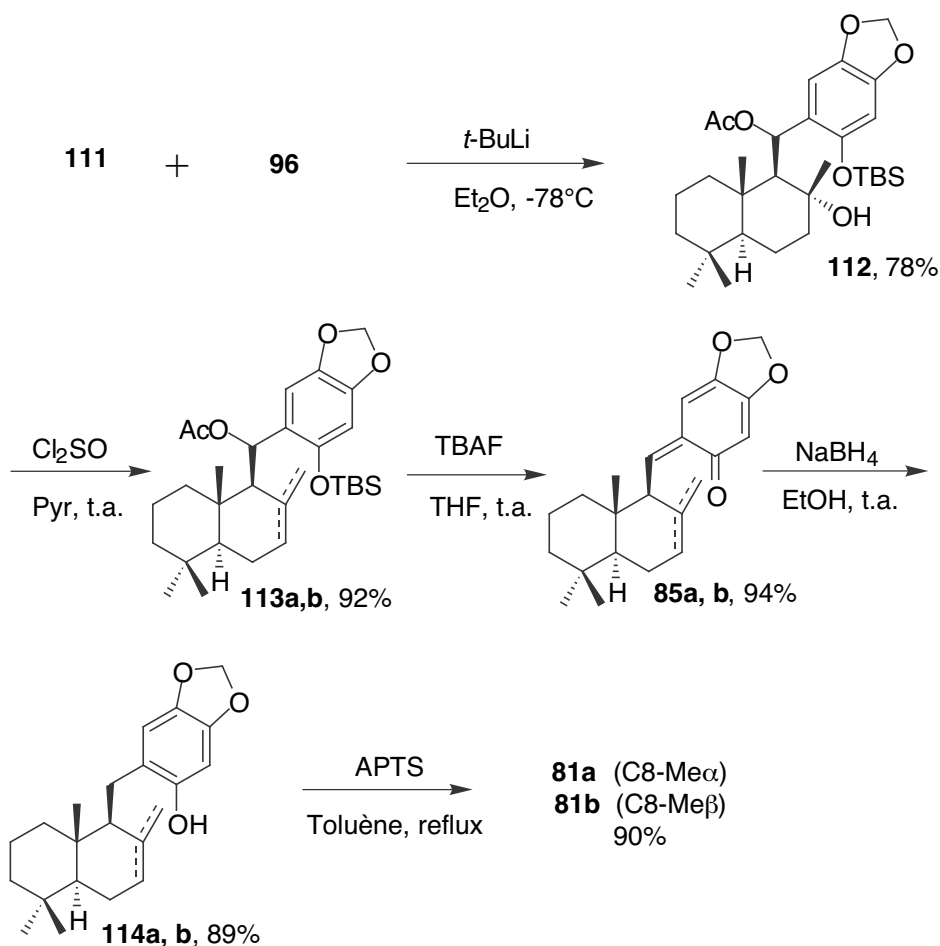
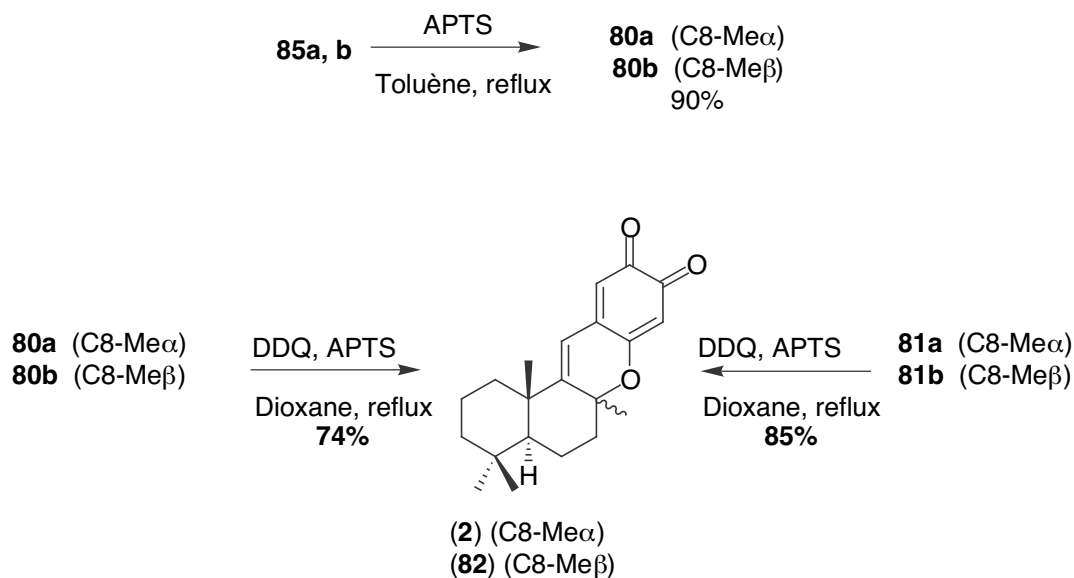


Schéma 16

Le couplage entre le dérivé lithié de **111** et l'acétoxy aldéhyde **96** conduit au produit **112**, très instable. Sa déshydratation entraîne la formation d'un mélange de régioisomères **113a** et **113b**. L'élimination de l'acétate, conjointe à la déprotection du phénol par le TBAF, fournit un mélange d'énones régioisomères **85a** et **85b** qui sont ensuite réduites au NaBH<sub>4</sub> pour donner les composés phénoliques **114a** et **114b**. Ces derniers sont soumis à l'acide *para*-toluène sulfonique et conduisent au mélange des épimères **81a** et **81b** dans un rapport 1 pour 4. Cette fois encore l'épimère « non naturel » **81b** est majoritaire.

Le traitement du mélange d'énones **85a** et **85b** par l'acide *para*-toluène sulfonique aboutit au mélange **80a-80b** dans un rapport 1 pour 4 également (Schéma 17). Par la suite, les mélanges **80a-80b** et **81a-81b** ont été soumis à une oxydation au DDQ. Tous deux ont donné un mélange de puupéhédione (**2**) et de 8-épipuupéhédione (**82**) dans un rapport 1 pour 4 (Schéma 17). On peut noter que lorsque le dérivé **80b** est traité seul par le DDQ, il conduit au même mélange d'épimères, ce qui laisse à penser que ce processus implique une ouverture de cycle suivie de sa fermeture. Les cyclisations catalysées en milieu acide des alcènes phénoliques **92**, **85** et **114**, tentées pour aboutir à la puupéhédione, n'ont pas une stéréochimie permettant d'atteindre le but fixé. L'équipe de Barrero a donc poursuivi son étude.<sup>55</sup>

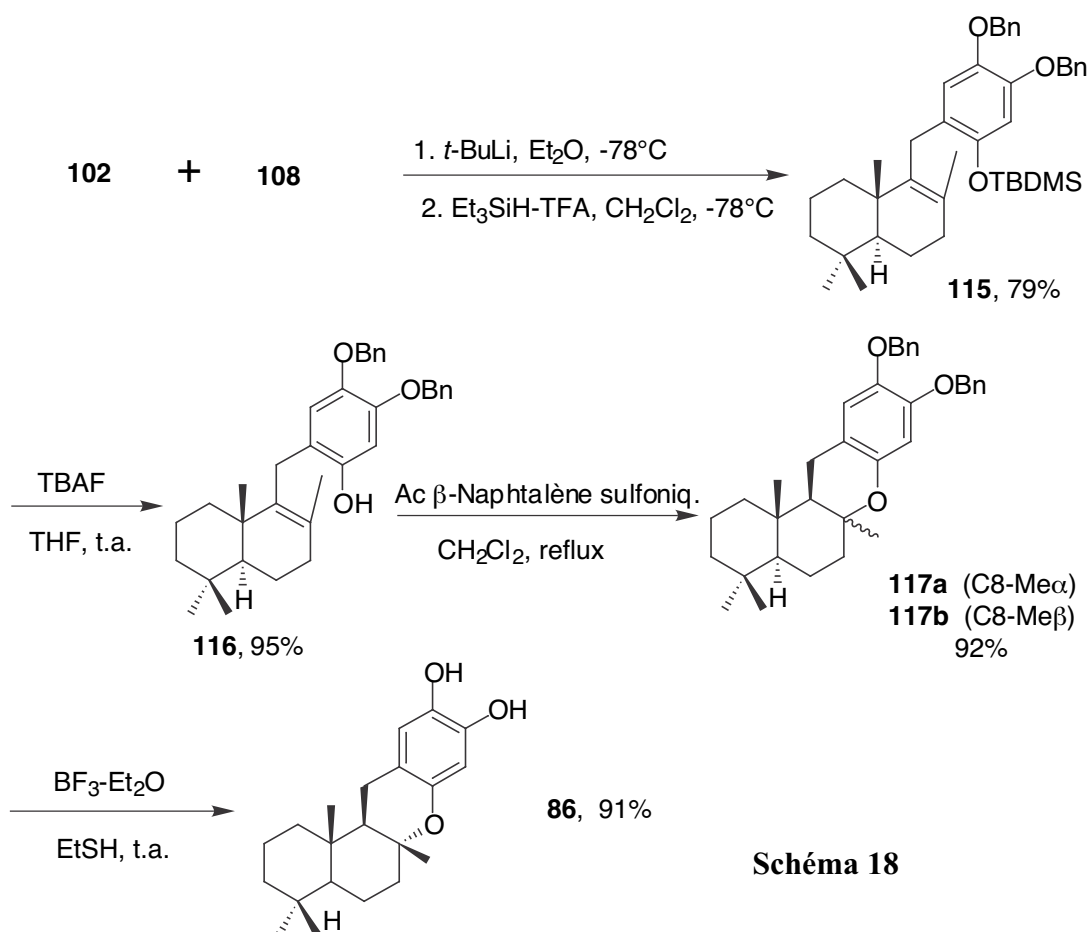


**Schéma 17**

#### 4. Synthèse de la 8-épipuupéhénone et de la 8-épipuupéhédione

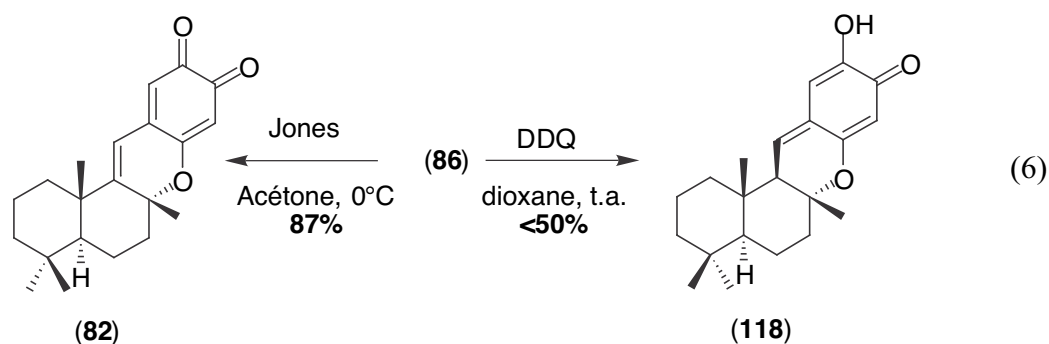
Avec le souci d'éviter l'acétoxy alcool **112** instable, Barrero<sup>55</sup> a préféré utiliser l'aldéhyde insaturé **108** comme synthon terpénique. Dans le but de s'affranchir des conditions trop fortes d'abstraction du groupe méthylène protégeant les deux phénols voisins, son choix s'est porté sur le dérivé aromatique **102** déjà utilisé dans le cas de la puupéhénone.

Le couplage entre l'aldéhyde **108** et l'aromatique **102** est du même type que dans le cas de la puupéhénone, mais ici il conduit à un dérivé portant une fonction alcool allylique. Le système TFA-Et<sub>3</sub>SiH permet sa déoxygenation cationique sans qu'il ait été isolé et purifié au préalable, ce qui conduit directement au produit **115** dont la fonction phénol silylée est déprotégée par le TBAF pour donner le précurseur ouvert **116** (Schéma 18).



La cyclisation conduite en milieu acide pour obtenir l'hétérocycle oxygéné, caractéristique des puupéhénones, a toujours abouti au dérivé **117b** comme produit très majoritaire, c'est-à-dire que le méthyle en C8 se trouve sur la face avant du plan ou face  $\beta$ , donc la cyclisation s'est produite par la face  $\alpha$ , la moins encombrée. On obtient donc un précurseur de la 8-épipuupéhénone, épimère non naturel de la puupéhénone. Par la suite la débenzylation des fonctions phénols par l'éthérate de trifluorure de bore conduit au 8-épipuupéhénol (**86**).

Une oxydation au réactif de Jones permet l'obtention de la 8-épipuupéhédione (**82**) et l'utilisation du DDQ conduit à la 8-épipuupéhénone (**118**) (Equation 6).





La cyclisation du dérivé **116** ne conduit pas à la puupéhénone (**1**) ou à la puupéhédione (**2**) mais à leurs épimères non naturels la 8-épipuupéhénone (**118**) et 8-épipuupéhédione (**82**). Cela s'explique par la grande stéréosélectivité de l'hétérocyclisation qui se produit par la face la moins encombrée, la face  $\alpha$ .

## 5. Synthèse de la puupéhédione seule

Pour aboutir à ses fins et synthétiser la puupéhédione, Barrero a mis au point une stratégie visant à encombrer la face  $\alpha$ , afin de forcer la cyclisation par la face  $\beta$  (Schéma 19).<sup>55</sup>

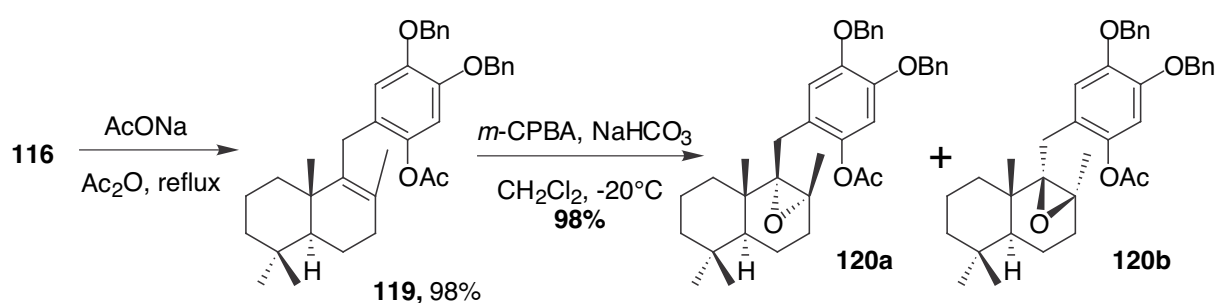
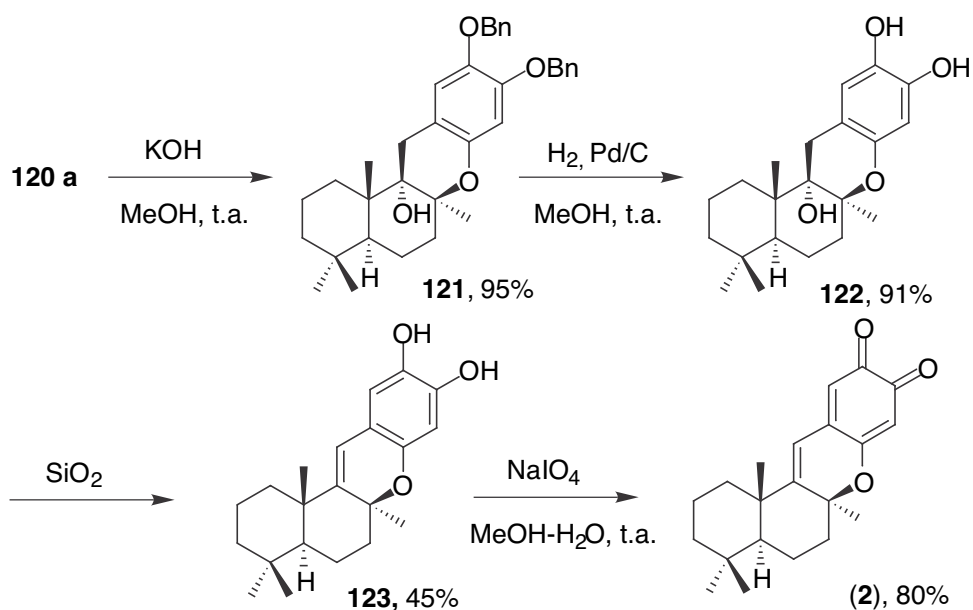


Schéma 19

Le dérivé **116** est obtenu comme précédemment. Sa fonction phénol libre est acétylé pour fournir le dérivé **119** dont l'insaturation est époxydée par l'action du *m*-CPBA. Cette époxydation conduit à un mélange équimolaire des diastéréoisomères **120a** et **120b**. Seul le dérivé **120a** est utilisable pour la suite de la synthèse. La cyclisation est induite en milieu méthanolique alcalin et aboutit à l'alcool hétérocyclique **121**, dont les fonctions phénol sont déprotégées par hydrogénolyse pour donner le précurseur réduit de la puupéhédione **122**. Celui ci est déshydraté sur silice pour fournir le dérivé **123** à partir duquel la puupéhédione (**2**) est obtenue par oxydation au NaIO<sub>4</sub> (Schéma 20).



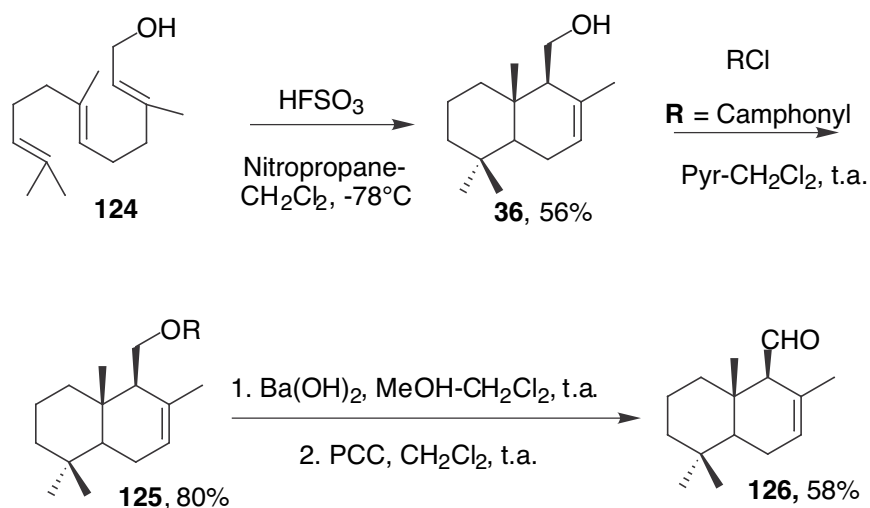
**Schéma 20**

*Il s'agit de la seule synthèse rapportée de la puupéhédione (2). Sa réalisation a nécessité de nombreuses mises au point et de nombreux détours, ce qui montre à quel point il est difficile de mettre en œuvre une synthèse rapide et efficace de ces produits naturels.*

Dans sa tentative de synthèse de la puupéhédione, Arjona quant à lui obtenu le 15-oxopuupéhénol.<sup>66</sup>

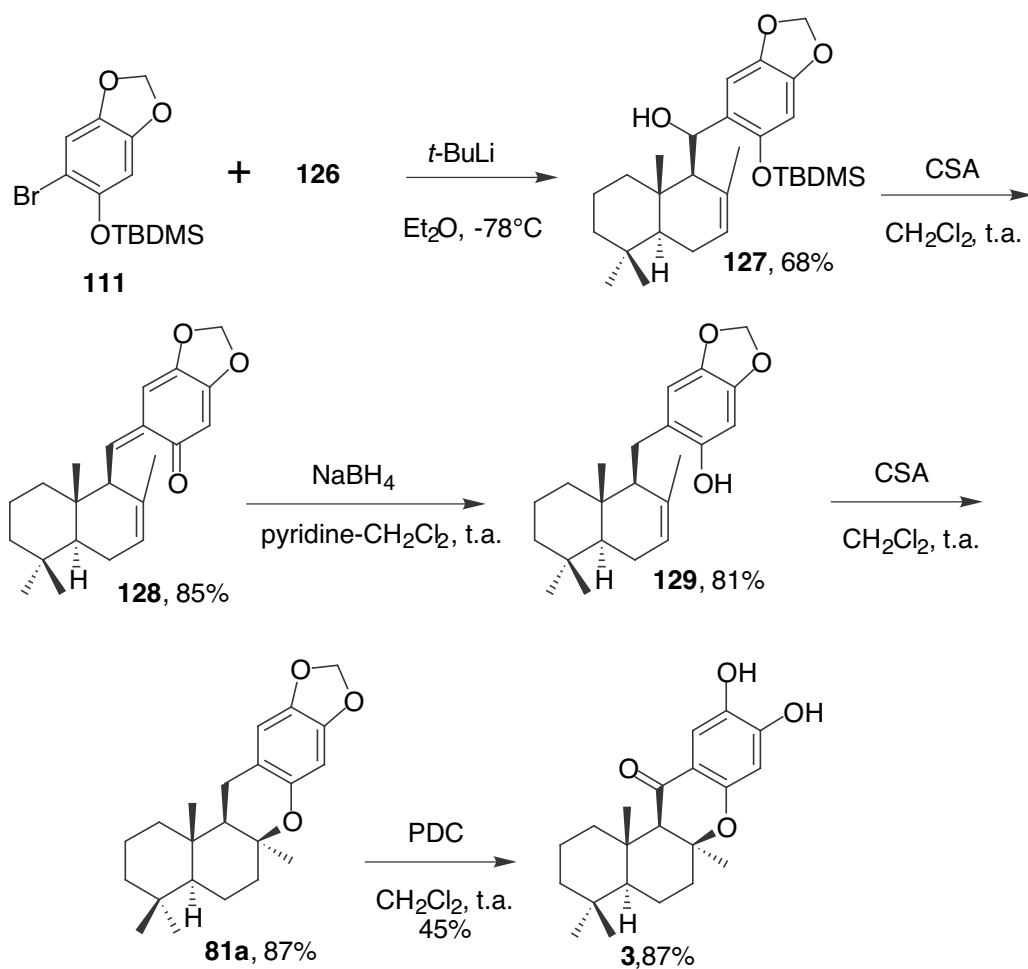
## 6. Synthèse du 15-oxopuupéhénol

Cette synthèse que l'on doit à Arjona<sup>66</sup> conduit séparément aux deux énantiomères du 15-oxopuupéhénol. Comme la synthèse de Trammel,<sup>6</sup> elle est biomométique puisque le synthon terpénique de départ est le farnésol (124) qui conduit, par cyclisation cationique en milieu acide au driménol (36) en mélange racémique. Sa résolution optique est réalisée par la préparation des camphonates 125 suivie d'une séparation chromatographique des deux diastéréoisomères. A partir de ce point, la synthèse est poursuivie séparément pour chaque énantiomère. Le driménol (36) optiquement pur est obtenu par hydrolyse au dihydroxyde de baryum du camphonate correspondant. Son oxydation au PCC conduit au dérivé 126 qui est l'unité terpénique utile (Schéma 21).



### Schéma 21

L'unité shikimique est le produit **111** déjà utilisé par Barrero. Un couplage entre les unités terpénique **126** et shikimique **111** fournit un précurseur ouvert des puupéhénones, qui conduira au 15-oxopuupéhénol (**3**) après fonctionnalisation (Schéma 22). L'alcool **127** est obtenu de façon classique à partir de **126** et **111**. Il est ensuite déprotégé et oxydé en une énone **128** sous l'action du CSA (Acide camphorsulphonique). La réduction au  $\text{NaBH}_4$  de cette énone fournit le dérivé **129**. L'hétérocyclisation suivante est conduite en présence de CSA pour donner le composé **81a** déjà rapporté par Trammel. Sa déprotection dans les conditions de Trammel<sup>6</sup> a échoué et n'a pas conduit à la puupéhénone. En revanche son oxydation au PDC fournit le 15-oxopuupéhénol (**3**).



**Schéma 22**

*Cette synthèse avait pour objectif la puupéhénone, qui n'a pas été obtenue, néanmoins elle conduit à un de ses dérivés naturels le 15-oxopuupéhénol (3) qui lui aussi présente des activités biologiques intéressantes.*

**III. VERS UNE NOUVELLE VOIE DE SYNTHÈSE DES  
PUUPÉHÉNONES**



### III. VERS UNE NOUVELLE VOIE DE SYNTHÈSE DES PUUPÉHÉNONES

#### A. Analyse des synthèses décrites

Rappelons ici que la puupéhénone est un sesquiterpène shikimique constitué d'une unité sesquiterpénique en C<sub>15</sub> et d'une partie shikimique en C<sub>6</sub> (Schéma 23). La synthèse de la puupéhénone impose donc le choix d'un synthon terpénique et d'un synthon shikimique appropriés.

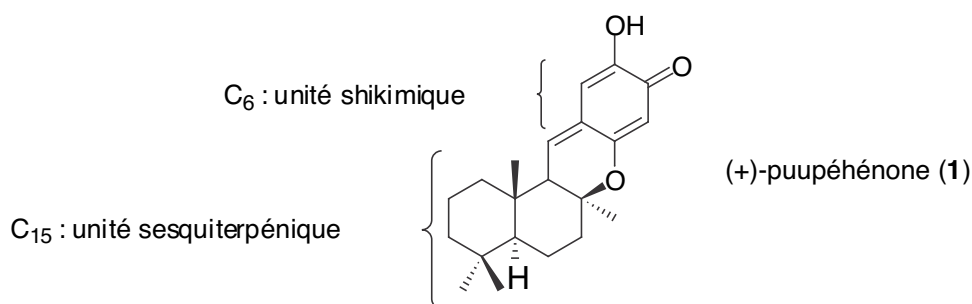


Schéma 23

#### 1. Choix des synthons terpéniques

Certains auteurs comme Trammel<sup>6</sup> dans sa synthèse de la puupéhénone (1) et Arjona<sup>66</sup> dans celle du 15-oxopuupéhénol (3) ont choisi de construire l'unité drimane par une cyclisation « biomimétique » cationique d'un polyène acyclique en C<sub>15</sub> (Schéma 24). Trammel<sup>6</sup> a néanmoins échoué dans sa tentative de tricyclisation puisque sans la protection du phénol 91 sous la forme d'un acétate 131, le dérivé 91 subit une polycyclisation incomplète qui conduit uniquement au composé 130. La protection sous la forme de l'acétate 131 permet une bicyclisation terpénique préliminaire permettant l'accès à la puupéhénone (1) (voir section II-B-1). La cyclisation qu'a réalisée Arjona<sup>66</sup> conduit à un mélange racémique qui doit être optiquement résolu pour conduire à un produit final énantiomériquement pur. Trammel<sup>6</sup> n'a pas séparé les deux énantiomères qu'il a obtenus. Sa synthèse aboutit à la puupéhénone racémique. Or la puupéhénone naturelle est la (+)-puupéhénone et il apparaît donc important de disposer d'une unité sesquiterpénique énantiomériquement pure.

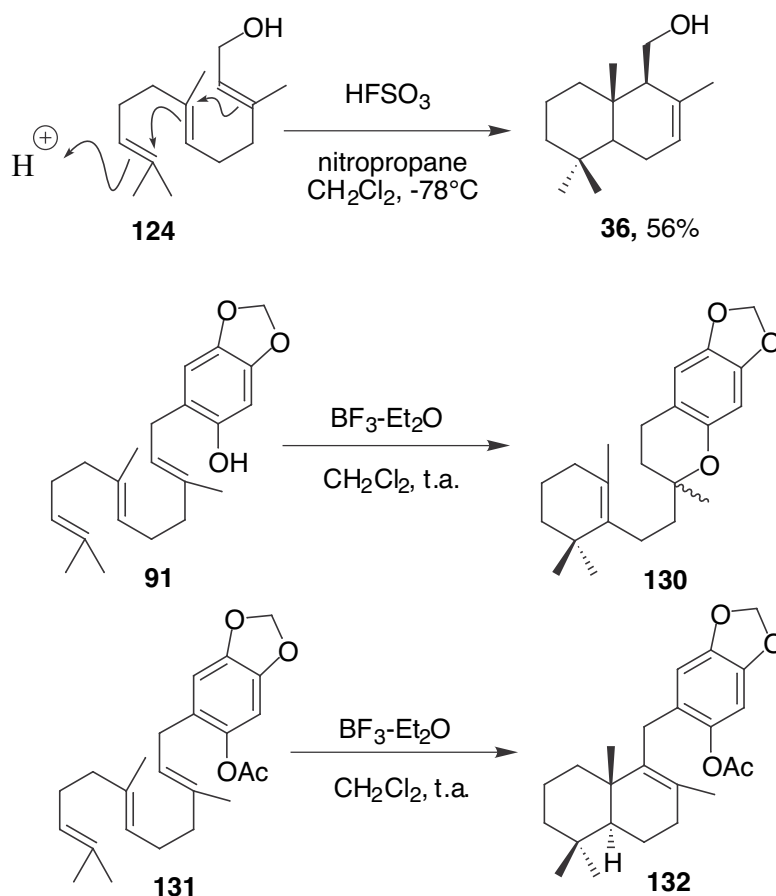


Schéma 24

Barrero<sup>7, 8</sup> s'est affranchi d'une résolution d'énantiomères et obtient une puupéhénone optiquement pure en utilisant comme synthon terpénique un produit naturel d'origine végétale : le (-)-sclaréol (**93**), extrait de la sauge sclarée, dont la structure bicyclique est quasiment identique à celle de la puupéhénone : seule la stéréochimie du C8 est inversée (Schéma 25).

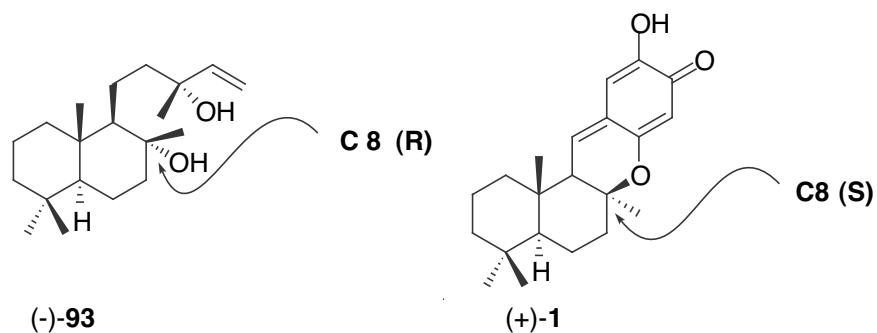


Schéma 25



Une dégradation oxydante du (-)-sclaréol (**93**), labdane en C<sub>20</sub> permet d'obtenir le squelette drimane en C<sub>15</sub> qui correspond à la partie terpénique de la puupéhénone.<sup>7,8</sup> Cette unité terpénique correctement fonctionnalisée sera ensuite couplée à la partie shikimique.

## 2. Choix des synthons shikimiques

La partie shikimique de la puupéhénone est porteuse de trois hydroxyles, et dérive structurellement du 1,2,4-trihydroxybenzène. Le sésamol (**109**) possède cette structure et présente une protection naturelle des deux hydroxyles en position vicinale par un groupe méthylène, ce qui fait de lui un substrat de choix. Le protocathécualdéhyde (**97**) possède également une structure intéressante puisqu'il présente deux hydroxyles voisins. De plus, il est possible de substituer sa fonction aldéhyde par un hydroxyle pour donner l'aromatique **100**,<sup>7</sup> le protocathécualdéhyde est donc également un substrat de choix, même s'il sera nécessaire de protéger les hydroxyles libres (Figure 16).

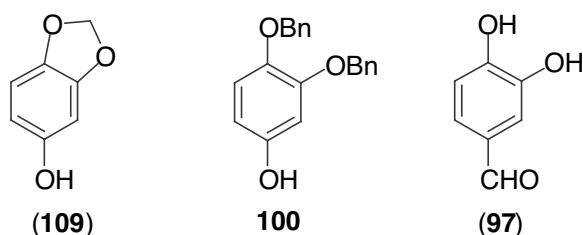
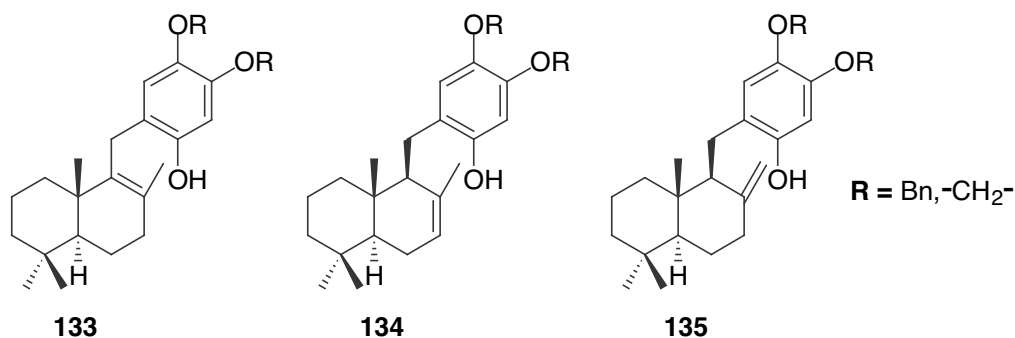


Figure 16

Ces synthons aromatiques sont tous porteurs de l'oxygène hétérocyclique de la cible. En effet, dans tous les cas, la puupéhénone (**1**) ou ses dérivés ont été obtenus par addition électrophile de phénol sur une insaturation terpénique.

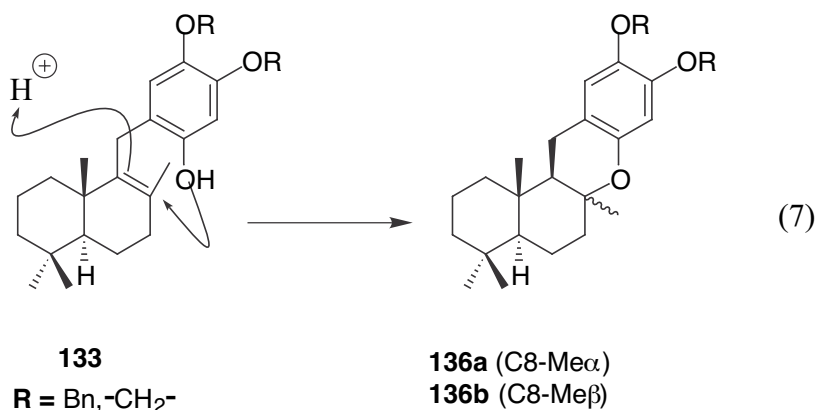
## 3. L'hétérocyclisation

Les synthèses décrites par Barrero,<sup>7,8</sup> Trammel<sup>6</sup> et Arjona<sup>66</sup> font appel à une hétérocyclisation cationique catalysée par un acide au cours de laquelle un oxygène phénolique de l'unité shikimique s'additionne à une insaturation terpénique. Au cours de leurs synthèses, les auteurs ont obtenu différents intermédiaires, candidats à ce type d'hétérocyclisation. (Figure 17).<sup>6, 66, 8, 7</sup>



**Figure 17**

L'attaque de l'oxygène peut se produire par la face  $\alpha$  ou par la face  $\beta$ . Elle peut donc conduire à deux épimères différents selon la face d'attaque. Quel que soit le substrat de départ **133**, **134** ou **135**, les deux épimères pouvant être obtenus sont identiques et le mécanisme similaire (Equation 7). Le squelette **136a** est le résultat de l'attaque nucléophile par la face  $\beta$  ; le méthyle en C8 se trouve donc sur la face  $\alpha$ . Le dérivé **136a** correspond à l'épimère naturel. A l'inverse, le squelette **136b** est le résultat de l'attaque nucléophile par la face  $\alpha$  ; le méthyle en C8 se trouve donc sur la face  $\beta$  et cette structure correspond à l'épimère non naturel. Selon les conditions de réactions, le rapport entre les dérivés **136a** et **136b** est variable mais l'épimère correspondant à la série naturelle **136a** n'est jamais majoritaire comme le montrent les résultats présentés dans le tableau 8.



**Tableau 8 : Hétérocyclisation en milieu acide**

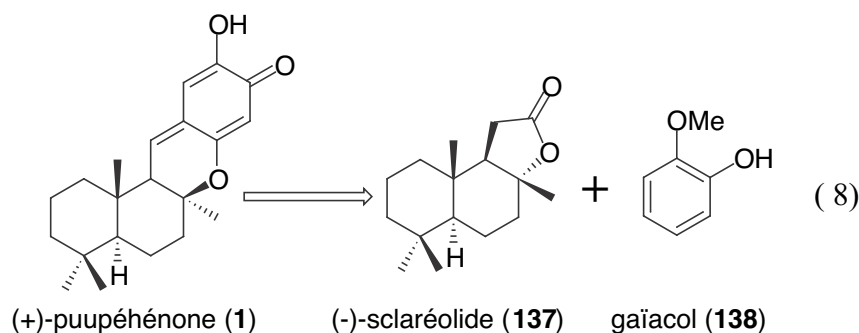
Référence	Nature de R	Structure de départ	Conditions expérimentales	Produits obtenus
Trammel <sup>6</sup>	méthylène	<b>133</b>	Acide β-naphtalène sulfonique, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<b>136a-b</b> (1 : 1)
Barrero <sup>8</sup>	méthylène	<b>133</b>	BF <sub>3</sub> -Et <sub>2</sub> O, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0°C	<b>136b</b>
Barrero <sup>8</sup>	méthylène	<b>133</b>	Acide β-naphtalène sulfonique, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<b>136a-b</b> (1 : 2,4)
Barrero <sup>8</sup>	méthylène	<b>133</b>	APTS, benzène, reflux	<b>136a-b</b> (1 : 4)
Barrero <sup>8</sup>	méthylène	<b>133</b>	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , Nitropropane, 10°C	<b>136a-b</b> (1 : 9)
Barrero <sup>8</sup>	méthylène	<b>134/135</b>	BF <sub>3</sub> -Et <sub>2</sub> O, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0°C	<b>136b</b>
Barrero <sup>8</sup>	méthylène	<b>134/135</b>	APTS, benzène, reflux	<b>136a-b</b> (1 : 4)
Barrero <sup>8</sup>	benzyl	<b>133</b>	Acide β-naphtalène sulfonique, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<b>136a-b</b> (1 : 9)
Barrero <sup>8</sup>	benzyl	<b>133</b>	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , Nitropropane, 10°C	<b>136b</b>
Barrero <sup>8</sup>	benzyl	<b>133</b>	APTS, benzène, reflux	<b>136b</b>

Le dérivé **136a**, épimère précurseur des puupéhénones est toujours minoritaire, voire absent. L'attaque du nucléophile se produit donc préférentiellement par la face α, la moins encombrée, et fournit un précurseur de la série non naturelle C8-Meβ. Pour induire une attaque nucléophile par la face β, conduisant à un précurseur de la série naturelle C8-Meα, Barrero a choisi d'encombrer la face α par un substituant séléinique dans le cas de la puupéhénone<sup>7</sup> et par un époxyde dans le cas de la puupéhédione.<sup>8</sup> Arjona, quant à lui, dans sa synthèse du 15-oxopuupéhénol, a induit sa cyclisation avec l'acide camphorsulfonique après résolution d'un couple d'énantiomères.<sup>66</sup> Ces stratégies sont efficaces pour obtenir l'épimère de la série naturelle, mais sont consommatrices de temps et de matière.

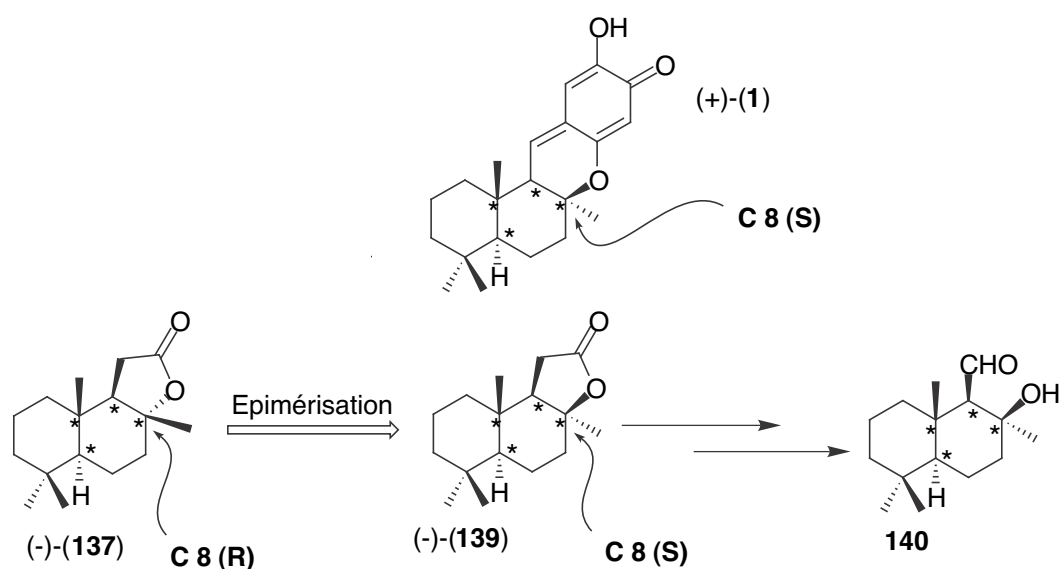
## B. Une nouvelle analyse rétrosynthétique de la puupéhénone

### 1. Schéma général

La synthèse de la puupéhénone a été envisagée à partir du (-)-sclaréolide (**137**) pour la partie terpénique et du gaïacol (**138**) pour l'unité shikimique (Equation 8). Le (-)-sclaréolide (**137**) est un intermédiaire de l'industrie des parfums. Il est dérivé du (-)-sclaréol (**93**) par dégradation oxydante. Le (-)-sclaréolide (**137**) comme le gaïacol (**138**) sont des produits commerciaux peu onéreux.



Le (-)-sclaréolide (**137**) constitue un substrat de choix pour notre synthèse. En effet, le système bicyclique présente la même stéréochimie que celle de la partie sesquiterpénique de la (+)-puupéhénone (**1**), à l'exception de la configuration de l'atome de carbone 8 qui est inversée par rapport à celle du même carbone dans la puupéhénone. Une épimérisation du (-)-sclaréolide (**137**) en (-)-isosclaréolide (**139**) sera initialement réalisée et nous permettra de disposer d'un synthon terpénique présentant la stéréochimie correspondant à celle de la puupéhénone. Après l'épimérisation du sclaréolide (**137**), une dégradation de l'isosclaréolide (**139**) nous conduira à un  $\beta$ -hydroxyaldéhyde **140** (Schéma 26). Dans notre cas, l'oxygène hétérocyclique se trouve donc sur le synthon terpénique en C8 du  $\beta$ -hydroxyaldéhyde **140**. Sa configuration bloquée permettra d'obtenir des dérivés cycliques possédant la stéréochimie souhaitée.



**Schéma 26**

Notre synthon aromatique est porteur des deux oxygènes vicinaux de la puupéhénone (**1**). Le gáïacol (**138**) présente ces deux fonctions oxygénées. L'une d'entre elles est un phénol protégé par un méthyle, mais cette protection pourra être exploitée dans la synthèse. L'autre

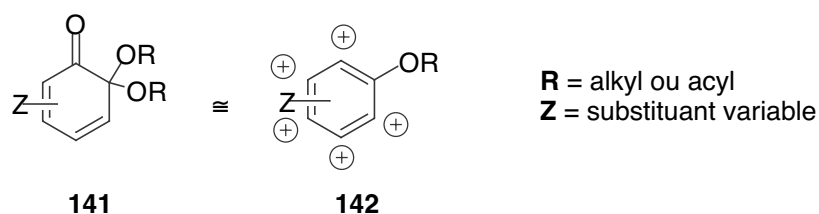
fonction oxygénée est un phénol libre qui nous permettra d'orienter correctement la bromation préalable au couplage.

Les deux unités terpénique et shikimique seront couplées pour conduire à un précurseur avancé de la puupéhénone, candidat à l'hétérocyclisation.

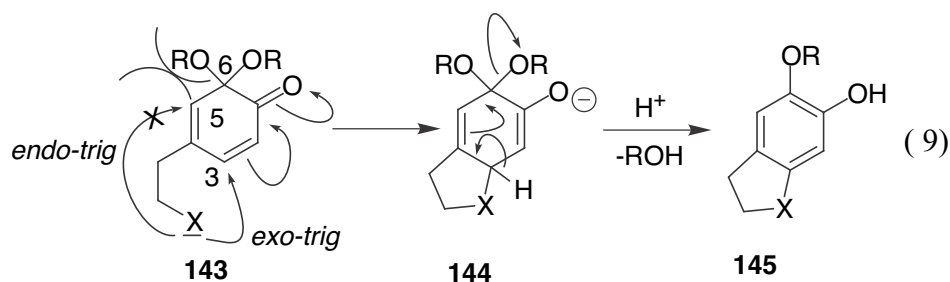
## 2. Hétérocyclisation

Nous avons envisagé une cyclisation différente de celles déjà rencontrées puisque l'oxygène hétérocyclique se trouve non pas sur l'unité aromatique mais sur l'unité terpénique. L'hétérocyclisation ne se fera donc pas par l'addition d'un phénol sur une insaturation terpénique mais par l'addition d'une fonction alcool terpénique sur l'unité shikimique. Nous avons envisagé l'utilisation d'une méthodologie nouvelle fondée sur l'utilisation d'orthoquinones monocétaliques obtenues par activation oxydante de phénols.<sup>67</sup>

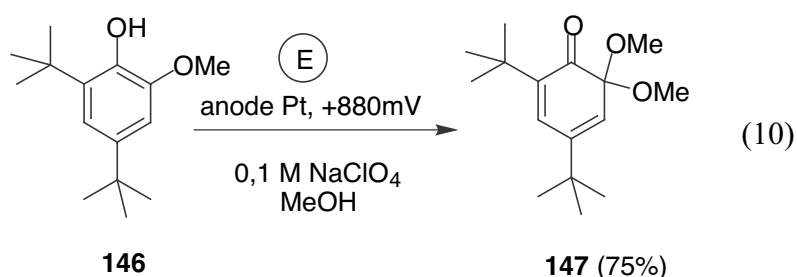
Les orthoquinones monocétaliques **141** peuvent être considérées comme des formes masquées d'orthoquinones. Elles sont peu utilisées en synthèse organique en raison de leur forte tendance à la dimérisation par des réactions de Diels-Alder, mais possèdent une réactivité très intéressante. Les orthoquinones monocétaliques peuvent être vues comme des cations aryliques masqués (Schéma 27) et sont donc susceptibles d'être attaquées par des entités nucléophiles.<sup>68</sup> On peut envisager d'utiliser ce potentiel considérable des orthoquinones monocétaliques dans des réactions d'additions nucléophiles intramoléculaires pour la construction d'hétérocycles. Cette addition intramoléculaire suit les modalités de régiosélectivité en accord avec les règles de Baldwin, c'est-à-dire que l'on observe une attaque de type *exo-trig* plutôt qu'*endo-trig*. L'encombrement stérique du carbone 5 adjacent au carbone 6 tétraédrique gêne la fermeture de cycle sur le carbone 5, ce qui favorise la fermeture du cycle sur le carbone 3 (Equation 9).



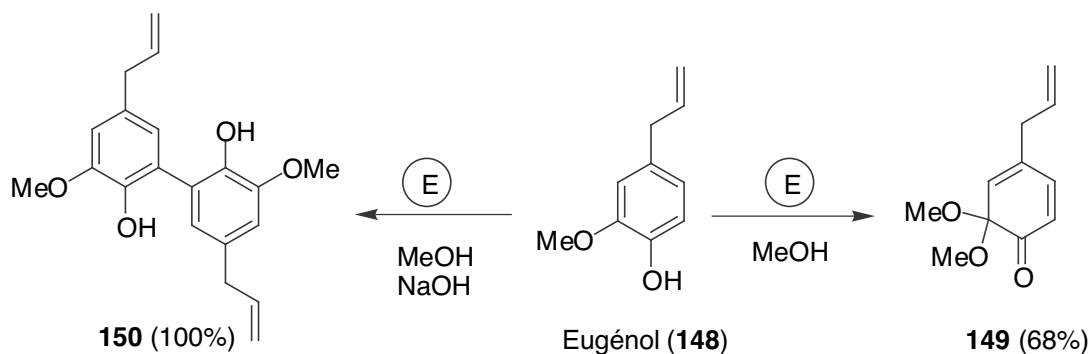
**Schéma 27**



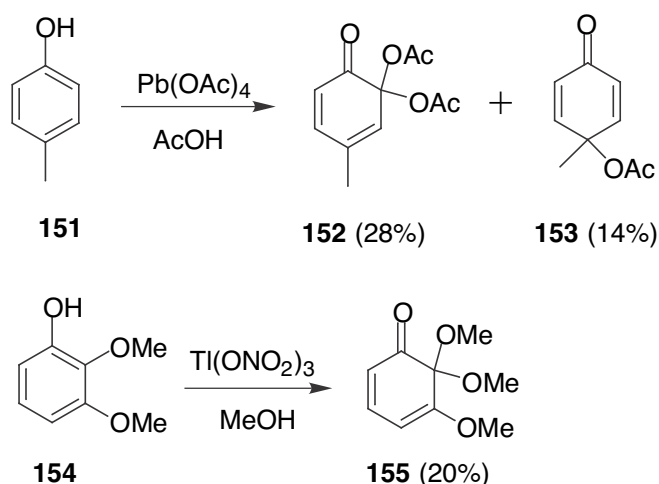
Les orthoquinones monocétaliques sont obtenues par déaromatisation oxydante de phénols. Les méthodes les plus utilisées consistent en une alkoxylation ou une acyloxylation par voie chimique mais l'on rencontre également des méthodes électrochimiques de synthèse d'orthoquinones monocétaliques. On peut citer comme exemple les travaux de Rieker<sup>69, 70</sup> qui a obtenu par oxydation anodique la 2,4-di-*t*-butyl-6,6-diméthoxycyclohexa-2,4-diénone **147** à partir du phénol **146** (Equation 10)



Les travaux de Yamamura<sup>68</sup> l'on conduit à la synthèse de l'orthoquinone monocétalique de l'eugénol **149** par oxydation anodique (90 mA, 0,56 mA/cm<sup>2</sup>, +750-780 mV / ECS). Cependant, la dimérisation conduisant au composé **150**, observée à potentiel plus faible (21 mA, 1,5 mA/cm<sup>2</sup>, +200-220 mV/ESC), en milieu basique montre combien la déaromatisation anodique de phénol est délicate (Schéma 27).

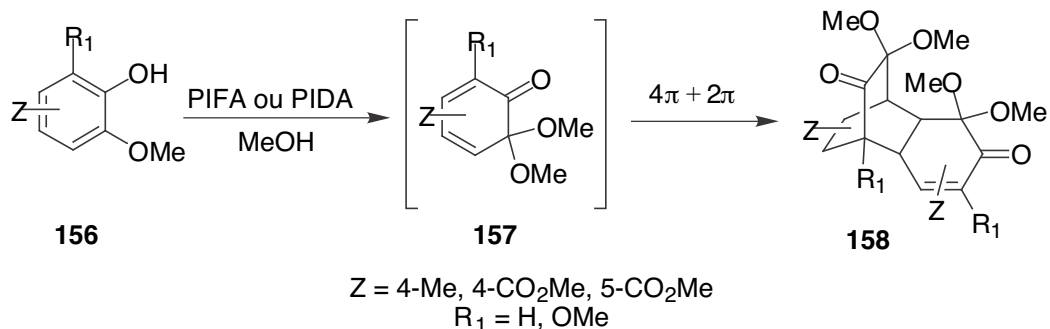


Dans la plupart des cas, les orthoquinones monocétaliques sont obtenues par voie chimique soit par oxydation à l'aide de réactifs à base de métaux, soit par des réactifs halogénés. Le protocole de Wessely<sup>68</sup> mis au point en 1950 permet la synthèse d'orthoquinones monocétaliques grâce à l'utilisation de tétraacétate de plomb dans l'acide acétique. Le plomb n'est pas le seul métal permettant la conversion de phénol en orthoquinones monocétaliques. Des dérivés du thallium, comme le trinitrate de thallium ont également été utilisés (Schéma 28).<sup>68</sup>



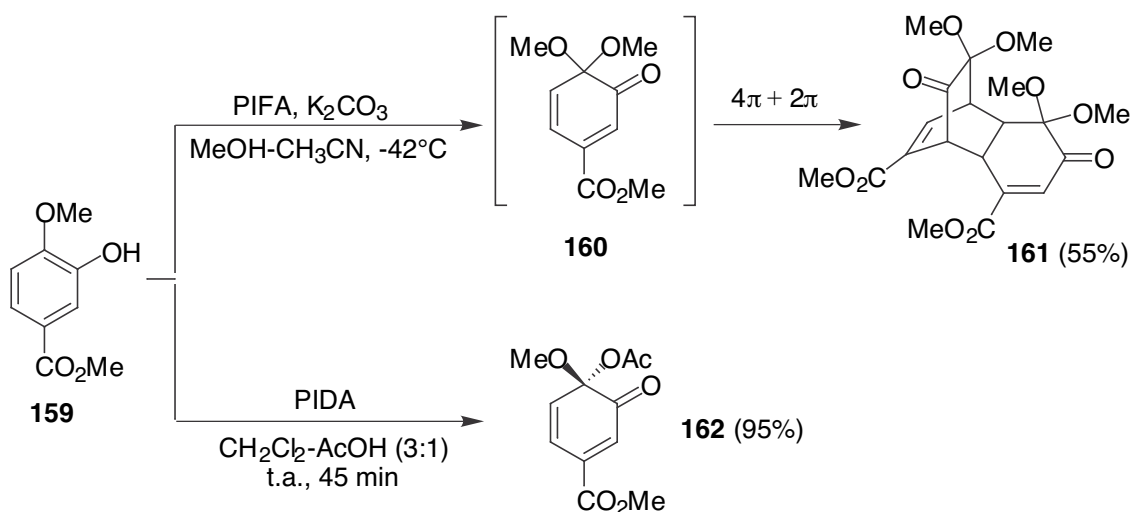
**Schéma 28**

Le principal défaut de ces méthodes oxydantes utilisant des métaux est la toxicité des réactifs et des sous-produits de réaction. C'est pourquoi beaucoup de chimistes se tournent à présent vers l'utilisation de réactifs d'oxydation halogénés. Les plus largement utilisés sont des réactifs à base d'iode hypervalent : le diacétoxyiodobenzène (ou PIDA) et le bis(trifluoroacétoxy)iodobenzène (ou PIFA). L'engouement pour ces réactifs s'explique par leur forte électrophilie, leur faible toxicité, et la facilité d'élimination de leurs sous-produits : l'iodure de phényle, l'acide acétique ou l'acide trifluoroacétique qui sont facilement évaporés sous pression réduite.<sup>67, 68</sup> La simplicité d'utilisation de ces réactifs a poussé de nombreux chimistes à les utiliser dans leurs synthèses d'orthoquinones monocétaliques. Liao<sup>69, 71, 72</sup> a oxydé par exemple le 2-méthoxyphénol **156** à l'aide du PIFA ou du PIDA. Il n'a pas obtenu l'orthoquinone monocétalique **157** instable mais son dimère **158** (Schéma 29).



**Schéma 29**

Plus tard, Andersson<sup>69, 73, 74, 75</sup> a montré que les orthoquinones monocétaliques peuvent être stabilisées en faisant varier leurs substituants, en particulier en remplaçant un méthoxy par un acétoxy. Des travaux récents de Quideau et Birney vont dans ce sens (Schéma 30).<sup>76</sup>



**Schéma 30**

L'orthoquinone **160** obtenue avec le PIFA à partir du phénol **159** dans le méthanol possède deux groupes méthoxy. Elle n'a pas été isolée et a dimérisé pour conduire au produit **161**. En revanche, l'utilisation du PIDA dans un mélange dichlorométhane-acide acétique conduit à une orthoquinone monocétalique **162** isolable, portant un groupe méthoxy et un groupe acétoxy.<sup>76</sup>

Les acétates d'orthoquinol possédant en position 4 une chaîne carbonée de longueur variable, portant en bout de chaîne un oxygène protégé par un groupe silicié, peuvent être obtenus par déaromatation des phénols correspondant au moyen d'une acétoxylation oxydative.<sup>67</sup> Cette transformation est réalisée avec des rendements quantitatifs en utilisant le protocole mis au point au laboratoire [ $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , à  $-78^\circ\text{C}$ ]. L'addition



nucléophile intramoléculaire entraînant l'hétérocyclisation est obtenue par déprotection de l'oxygène à l'aide d'une source d'ion fluorure comme le fluorure de tétrabutylammonium. L'atome d'oxygène ainsi libéré peut alors attaquer un des atomes de carbone électrophile de l'acétate d'orthoquinol. Cette addition intramoléculaire conduit à la formation d'un hétérocycle oxygéné. (Schéma 31).<sup>67</sup>

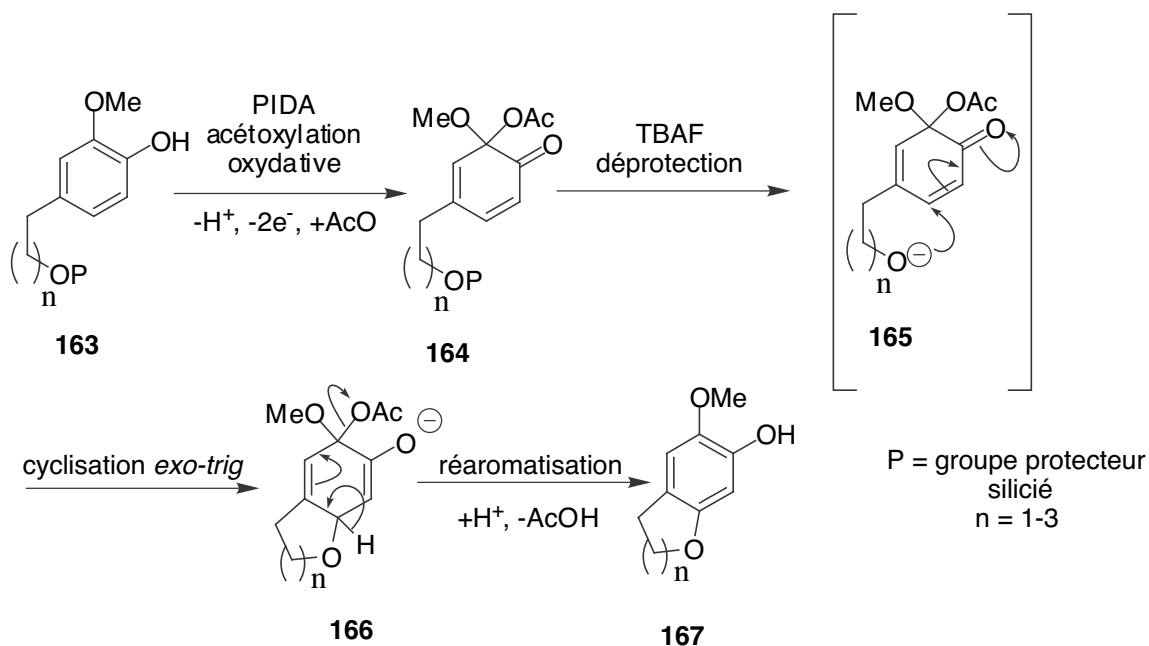
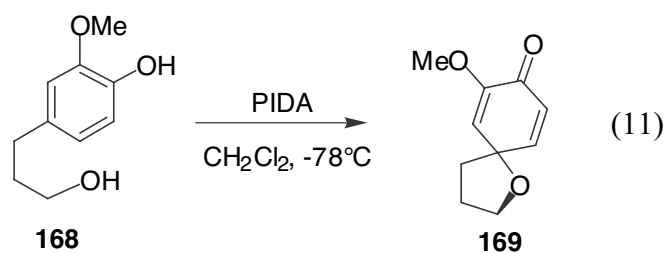


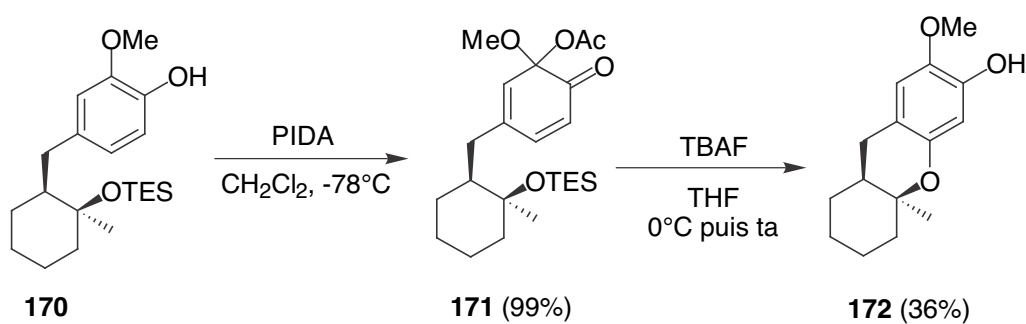
Schéma 31

Il est à noter que le choix du groupe protecteur silicié est très important. En effet, suivant sa nature, divers problèmes se sont posés : manque de réactivité de l'agent de silylation,  $\beta$ -élimination du groupe silyloxy, ou encore difficultés à réaliser la déprotection. Le groupe triéthylsilyle (TES) s'est révélé être le plus intéressant puisqu'il supporte les conditions d'oxydation et se comporte bien lors de la séquence déprotection-hétérocyclisation. De plus, sa présence est indispensable lors de la synthèse de l'orthoquinone monocétalique. En effet, en l'absence de protection de l'hydroxyle en bout de chaîne, l'oxydation au PIDA ou au PIFA d'un phénol comme **168**, conduit non pas à une orthoquinone monocétalique mais au spirohétérocycle **169** correspondant (Equation 11).<sup>67</sup>



En série oxygénée, la synthèse du composé modèle **172** a été réalisée. Ce résultat était très prometteur pour la synthèse totale de puupéhénone que nous envisagions (Schéma 32).<sup>67</sup>

Des travaux en série azotée ont permis la formation d'hétérocycles similaires. Les orthoquinones monocétaliques sont aussi obtenues par l'action du PIDA sur le phénol correspondant.<sup>77</sup>



**Schéma 32**

## **IV. RESULTATS ET DISCUSSION**



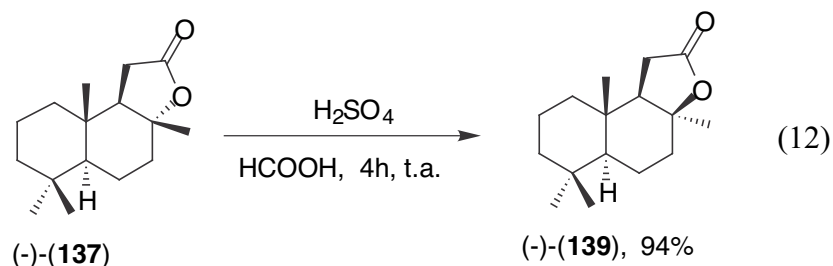
## IV. RESULTATS ET DISCUSSION

### A. Obtention d'un précurseur avancé de la puupéhénone

#### 1. Fonctionnalisation de la Partie Terpénique

##### a. Epimérisation du sclaréolide

La partie terpénique en C<sub>15</sub> de la puupéhénone dérive du (-)-sclaréolide (**137**). La première étape consiste en une épimérisation de sclaréolide en (-)-isosclaréolide (**139**). Celle-ci est aisément réalisée avec un bon rendement. D'après Hinder et Stoll,<sup>78</sup> l'épimérisation s'effectue avec des rendements de l'ordre de 50 %, et nécessite un temps de réaction de 96 heures à 60°C, dans l'acide acétique en présence d'un équivalent d'acide sulfurique. Plus récemment, d'autres auteurs<sup>79, 80</sup> ont décrit cette transformation dans l'acide formique, en présence d'H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentré, à 20°C, mais sans préciser les rendements obtenus, ni les concentrations utilisées. L'utilisation de l'acide formique comme solvant, en présence d'H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, à température ambiante, nous a permis d'obtenir le (-)-isosclaréolide (**139**) en 4 heures, avec un rendement de 94 % (Equation 12).



La suite de la synthèse nécessite une transformation adéquate de l'isosclaréolide (**139**) en **176**, aldéhyde  $\beta$ -hydroxylé dont la fonction alcool tertiaire sera protégée par un groupe triéthylsilyle. Nous avons envisagé trois voies pour réaliser cette transformation : soit en réduisant l'isosclaréolide en isoambradiol, soit en passant par l'acétal de cétène silicié de l'isosclaréolide, soit en hydroxylant l'isosclaréolide en  $\alpha$  du carbonyle.

## b. Voie de l'isoambradiol

Nous avons donc envisagé la synthèse de l'aldéhyde **176** à partir de l'isosclaréolide (**139**). La réduction de l'isosclaréolide (**139**) en isoambradiol (**173**) a été réalisée dans l'éther diéthylique au reflux, en présence de 3 équivalents de  $\text{LiAlH}_4$ . L'isoambradiol (**173**) est obtenu avec un rendement de 91% (Schéma 33).

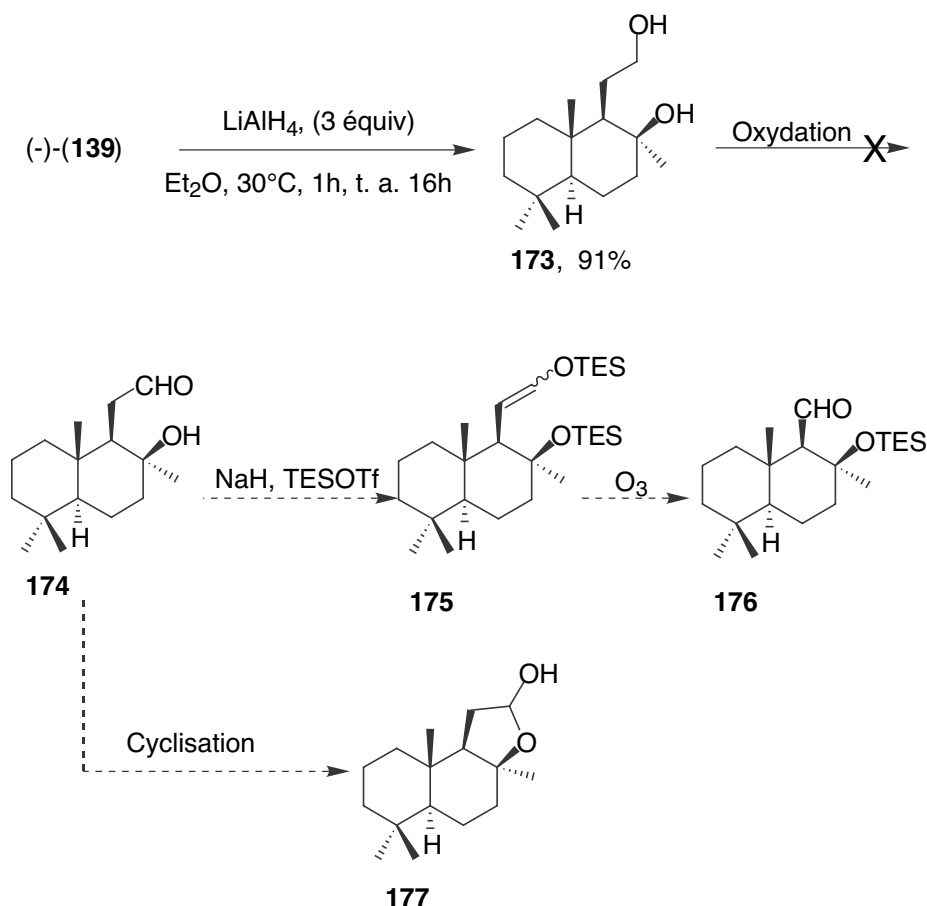


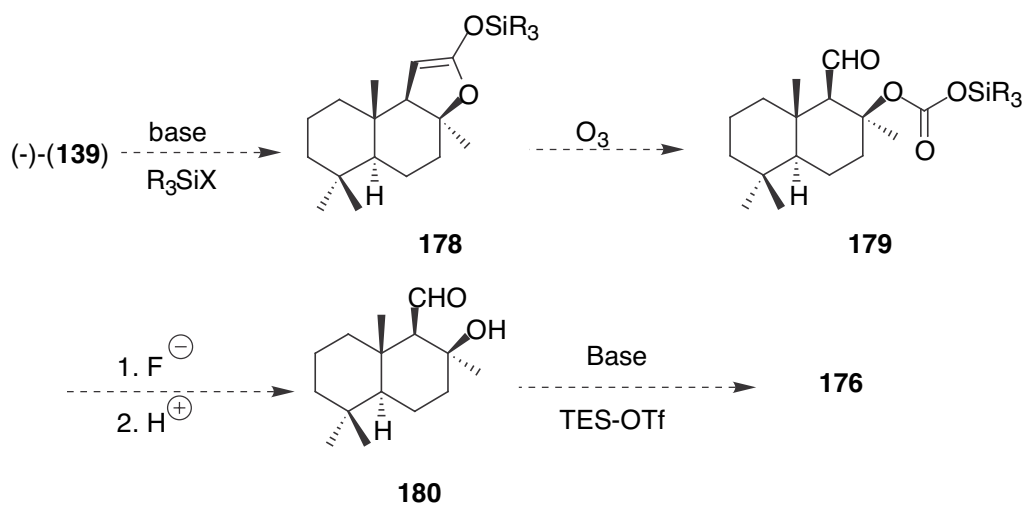
Schéma 33

L'étape suivante était plus délicate, puisqu'il s'agissait de contrôler l'oxydation de l'alcool primaire en aldéhyde ; une cyclisation sous forme de lactol **177** (Schéma 33) et une « suroxydation » de ce lactol en isosclaréolide (**139**) étaient à craindre. Nous avons choisi les réactifs d'oxydation suivants : le  $\text{PDC}$ <sup>81</sup> et le  $\text{TPAP}$ ,  $\text{NMO}$ .<sup>82</sup> L'oxydation de l'isoambradiol (**173**) par le  $\text{PDC}$  conduit à un mélange d'isosclaréolide (**139**) (52%) et d'isoambradiol (**173**) n'ayant pas réagi (11%). On peut noter que l'oxydation de l'isoambradiol par  $\text{TPAP}$ ,  $\text{NMO}$  donne un mélange constitué de la lactone de départ **139** (29%) et de produits secondaires indéterminés, mais pas de lactol **177**.

*Cette étape ne fournit pas les résultats escomptés. La suroxydation en lactone semble être particulièrement difficile à éviter. En raison de ces difficultés, nous nous sommes tournés vers une alternative basée sur la formation d'un acétal de cétène silicié de l'isosclaréolide.*

### c. Voie de l'acétal de cétène silicié

L'action d'une base et d'un dérivé silicié sur l'isosclaréolide (**138**) aurait dû fournir un acétal de cétène de l'isosclaréolide correspondant **178**. Ce dernier aurait conduit à l'hydroxyaldéhyde **176** qui nous intéresse en 3 étapes (Schéma 34). L'utilisation conjointe du MDA<sup>83</sup> et du TMSCl ne conduit pas à l'énolate silicié désiré mais à un produit de C-silylation (Equation 13). Dans un premier temps, nous avons essayé le LDA comme base de Brönsted, mais cette dernière s'est révélée inefficace, bien que la formation de l'énolate d'isosclaréolide soit ainsi décrite dans la littérature.<sup>84</sup> Nous avons donc réalisé plusieurs essais avec des bases différentes. Les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 9.



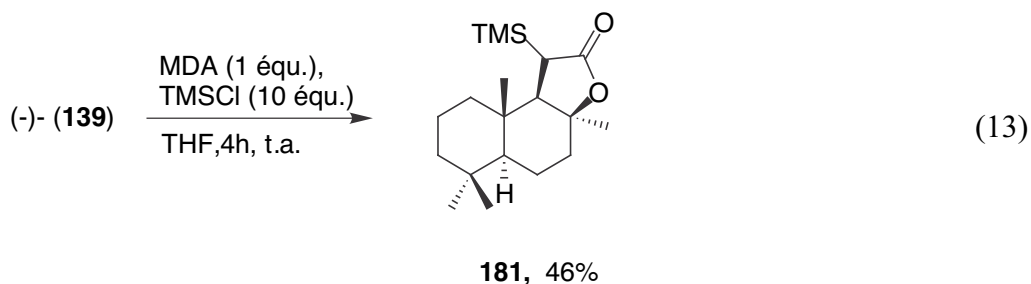
**Schéma 34**

**Tableau 9** : essais de formation d'un acétal de cétène silicié de l'isosclaréolide

Bases	Conditions opératoires	Agent piégeant	Résultat
LDA	-78°C (1h) → t.a. (19h) THF	1,5 équ. TBDMSOTf	produit de départ
LDA	t.a. (1h) → reflux (23h) THF	1,2 équ. TESOTf	produit de départ
BuLi	-78°C (15min) → t.a (12) THF	1,5 équ. TBDMSOTf	produit de départ
BuLi	-78°C (30min) → t.a. (2h30) reflux (12h), THF	1,5 équ. TBDMSOTf	produit de départ
NaH	0°C (30 min) → t.a. (20 h) THF	1,2 équ. TBDMSOTf	produit de départ
KHMDS	0°C (1h15), THF	1,2 équ. TMSCl	produit de départ
KHMDS	0°C (6h), THF	1,5 équ. TESOTf,	produit de départ
KHMDS	0°C (4h), THF	1,2 équ. TESOTf,	produit de départ
KHMDS	t.a. (5h30), THF	1,5 équ. TBDMSOTf,	produit de départ
MDA	t.a. (4h), THF	10 équ. TMSCl	C-Silylation

Chaque essai d'une base a été suivi de l'addition d'un réactif de silylation (TMSCl, TESOTf ou TBDMSOTf). Nous avons observé que dans la plupart des cas, la réaction souhaitée n'avait pas lieu. L'utilisation de KHMDS et de MDA a permis l'observation par CCM de composés différents de l'isosclaréolide, après l'ajout du réactif de silylation. Le KHMDS pourrait donc être une base adéquate pour la formation de l'acétal silicié, mais nous n'avons pas été en mesure d'isoler le produit puisqu'il ne résiste pas au traitement aqueux du milieu réactionnel, ni à l'acidité de la silice lors de la purification. En revanche l'utilisation conjointe de TMSCl et de MDA conduit non pas à l'énolate silylé **178** de l'isosclaréolide, mais au produit de C-silylation **181**, avec un rendement de 46% (Equation 13).



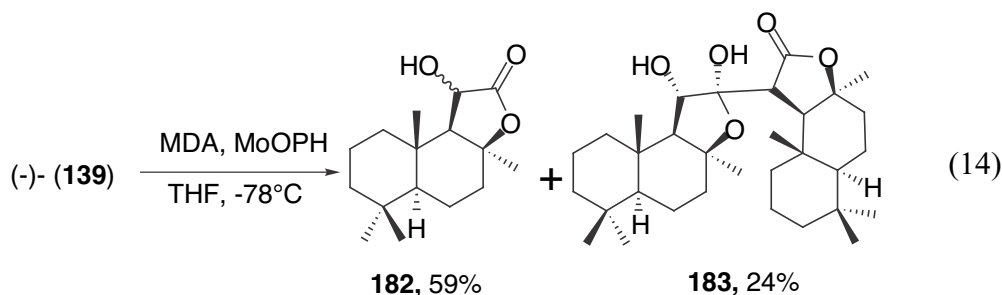


Cette r\u00e9activit\u00e9 peut \u00eatre exploit\u00e9e pour nous permettre d'arriver \u00e0 nos fins. En effet, il existe une m\u00e9thode d' $\alpha$ -hydroxylation des esters qui consiste formellement en l'addition d'un hydroxonium ( $\text{HO}^+$ ) sur un carbanion. Il s'agit de la m\u00e9thode de Vedejs.<sup>85</sup>

#### d. Voie de L'hydroxylactone

##### d1. Hydroxylation de Vedejs

Le r\u00e9actif de Vedejs est connu sous l'acronyme de MoOPH [Oxidiperoxopyridino (hexam\u00e9thylphosphoramido) molybd\u00e8ne] et permet l' $\alpha$ -hydroxylation de d\u00e9riv\u00e9s carbonyl\u00e9s. Il s'agit d'un complexe peroxydique covalent du molybd\u00e8ne synth\u00e9tis\u00e9 pour la premi\u00e8re fois en 1968 par Mimoun.<sup>86</sup> Dans la m\u00e9thode de Vedejs, l'action d'une base, le LDA, entra\u00eene la d\u00e9protonation de l'ester et le carbanion ainsi form\u00e9 r\u00e9agit avec le MoOPH pour former un d\u00e9riv\u00e9  $\alpha$ -hydroxycarbonyl\u00e9. Comme nous l'avons vu pr\u00e9c\u00e9demment, le LDA ne semblait pas \u00eatre une base suffisamment forte pour d\u00e9protoner l'isosclar\u00e9olide, nous avons donc modifi\u00e9 la m\u00e9thode de Vedejs et utilis\u00e9 le MDA \u00e0 la place du LDA. L'hydroxyisosclar\u00e9olide (**182**) peut ainsi \u00eatre obtenu avec un rendement de 59% (Equation 14).

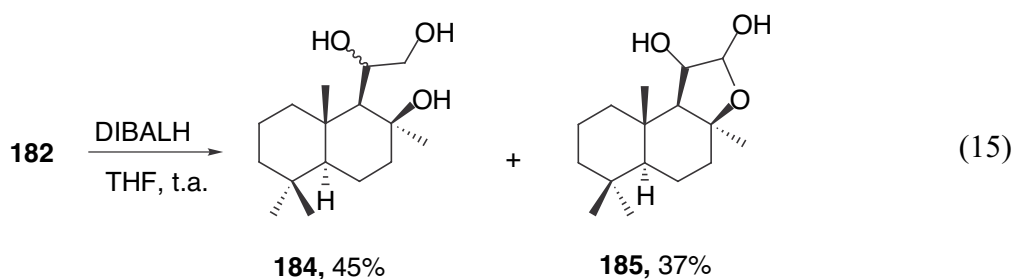


On peut noter la pr\u00e9sence d'un produit secondaire au c\u00f4t\u00e9 de l'hydroxyisosclar\u00e9olide (**182**). Il s'agit de l'hydroxydiisosclar\u00e9olide (**183**) produit d'addition nucl\u00e9ophile entre l'hydroxyisosclar\u00e9olide (**182**) et l'isosclar\u00e9olide (**139**). Il est important de travailler en exc\u00e8s de base de fa\u00e7on \u00e0 observer une conversion satisfaisante, mais plus de deux \u00e9quivalents de

MDA pour un équivalent d'isosclaréolide entraîne en général un rendement trop important en hydroxydiisosclaréolide (**183**) au détriment de celui en hydroxyisosclaréolide (**182**). De plus, la température est un facteur important et ne doit pas remonter au-delà de  $-25^{\circ}\text{C}$  de façon à limiter la formation de l'hydroxydiisosclaréolide (**183**).

**d2. Réduction de l'hydroxyisosclaréolide.**

Une fois l'hydroxyisosclaréolide (**182**) obtenu, l'étape suivante consiste en sa réduction en triol correspondant **184**. Cette transformation est réalisée grâce à 10 équivalents de DIBALH et conduit au triol **184** avec un rendement de 45%, accompagné d'un produit secondaire, l'hydroxylactol **185** avec un rendement de 37% (Equation 15).



Il s'agit là des meilleurs résultats obtenus. En effet de nombreux essais ont été réalisés et ont donné des résultats décevants (Tableau 10).

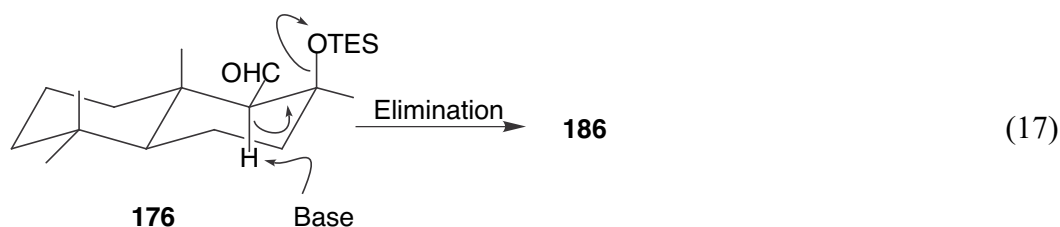
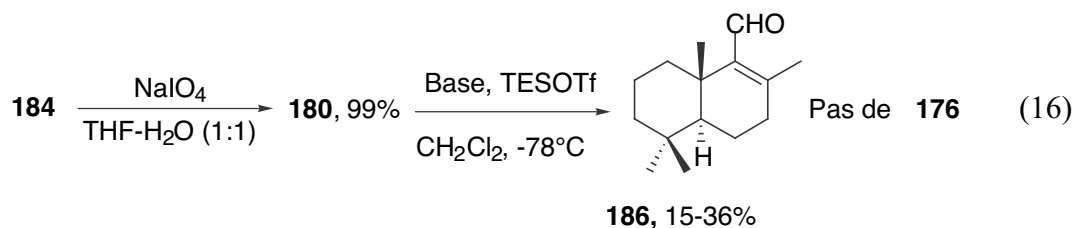
**Tableau 10** : Réduction de l'hydroxyisosclaréolide (**182**)

Réactif	Conditions	Résultat
DIBALH (1M toluène) 5 équ.	Et <sub>2</sub> O -78°C (1h30)	Lactol : 79% Triol : 0%
DIBALH (1M toluène) 5 équ.	Et <sub>2</sub> O 0°C (3h)	Lactol : 52% Triol : 36%
DIBALH (1M toluène) 5 équ.	Et <sub>2</sub> O, 0°C (1h) → t.a. (48h)	Lactol : 43% Triol : 27%
DIBALH (1M toluène) 10 équ.	Et <sub>2</sub> O, 0°C (1h) → t.a. (24h)	Lactol : 45% Triol : 38%
DIBALH (1M toluène) 10 équ.	Et <sub>2</sub> O, 0°C (1h) → t.a. (48h)	Lactol : 31% Triol : 39%
DIBALH (1M toluène) 10 équ.	Et <sub>2</sub> O, 0°C (1h) → t.a. (96h)	Lactol : 30% Triol : 39%
DIBALH (1M toluène) 10 équ.	Et <sub>2</sub> O 0°C (1h) → t.a. (40h)	Lactol : 37% Triol : 45%
LiAlH <sub>4</sub> 2 équ.	Et <sub>2</sub> O t.a. (2h)	Lactol : quant Triol : 0%
LiAlH <sub>4</sub> 2 équ.	Et <sub>2</sub> O, t.a. (3h) → reflux (0h30)	Lactol : quant Triol : 0%
LiAlH <sub>4</sub> 2 équ.	Et <sub>2</sub> O, reflux (2h) → t.a. (14h)	Lactol : 72% Triol : 0%
LiAlH <sub>4</sub> 1 équ.	THF, reflux (2h)	Lactol : quant Triol : 0%
LiAlH <sub>4</sub> 3 équ.	THF, reflux (20h)	Lactol : quant Triol : 0%
NaBH <sub>4</sub> 8 équ.	MeOH t.a. (4h)	Lactol : quant Triol : 0%
NaBH <sub>4</sub> , 8 équ. Na, cata	MeOH t.a. (48h)	Lactol : 76% Triol : 0%
LiBH <sub>4</sub> 5 équ.	MeOH t.a. (1h)	Lactol : 77% Triol : 0%

**d3. Obtention du  $\beta$ -hydroxyaldéhyde et essais de protection.**

Une fois le triol **184** obtenu, il est soumis à l'action du periodate de sodium pour conduire au  $\beta$ -hydroxyaldéhyde **180** avec un rendement de 99% (Equation 16). Nous avons envisagé de protéger l'hydroxyle tertiaire par un groupe protecteur silicié et notre choix s'était porté sur le groupe triéthylsilyle. Celui-ci était apparu comme le plus approprié lors de l'utilisation des orthoquinones monocétaliques dans la formation d'hétérocycles.<sup>67</sup> Les essais effectués ne nous ont pas fourni le produit désiré mais un produit d'élimination **186**. L'utilisation de deux équivalents de triéthylamine et d'une quantité catalytique de DMAP en

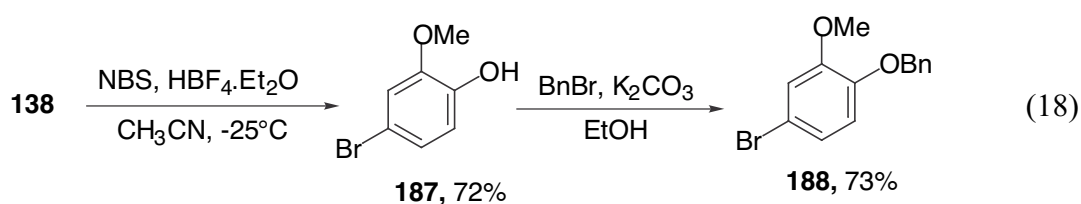
présence de 3 équivalents de TESOTf nous a conduit au produit **186** avec un rendement de 36%. 1,2 équivalent de *t*-BuOK et 1,2 équivalent de TESOTf nous a fourni le produit **186** avec un rendement de 15% (Equation 16).



Ce résultat n'est pas surprenant puisque le proton porté par le carbone en  $\alpha$  de la fonction carbonyle est relativement acide et antipériplanaire au groupe triéthylsilyle de l'intermédiaire présumé **176**. Cette disposition facilite l'élimination et conduit à l'aldéhyde  $\alpha,\beta$  insaturé **186** (Equation 17). Nous avons donc décidé de coupler les synthons shikimiques et terpéniques au préalable afin d'éviter ou, tout du moins, de limiter la formation d'oléfine par élimination.

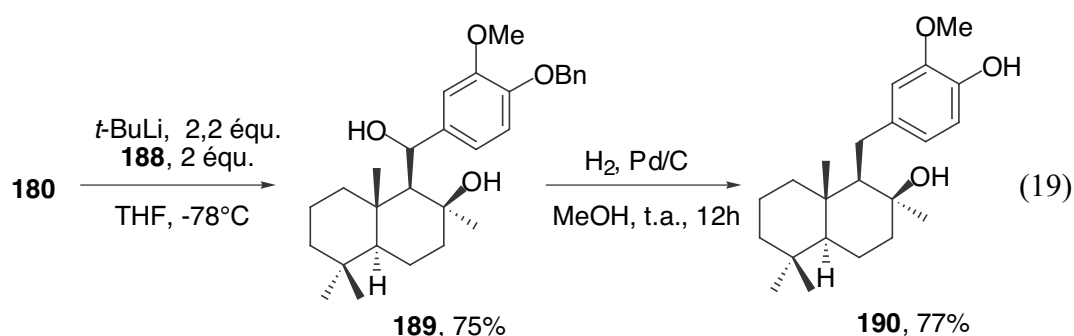
## 2. Fonctionnalisation du synthon aromatique

Le gaïacol (**138**) est bromé selon la méthode d'Oberhauser<sup>87</sup> qui permet une bonne régiosélectivité de la bromation et permet d'obtenir uniquement le dérivé **187**. Celui-ci est ensuite benzylé par le bromure de benzyle en présence de  $K_2CO_3$  dans l'éthanol pour donner le bromure **188** (Equation 18). Ce dernier sera ensuite couplé à l'aldéhyde **180**.



### 3. Couplage Terpène-Shikimique

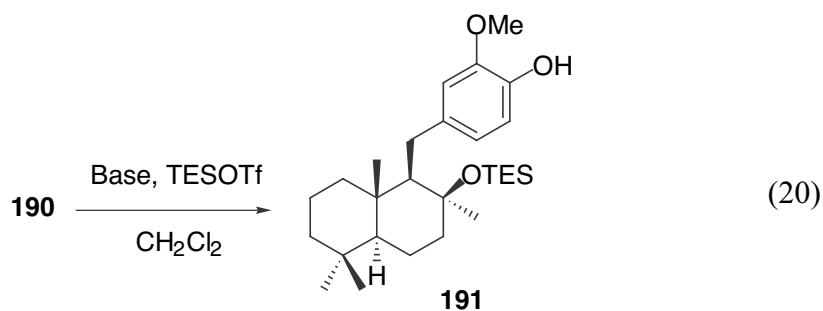
Le couplage terpène-shikimique est réalisé à l'aide d'un échange halogène-métal en utilisant le tertiobutylolithium en solution 1M dans le pentane. L'aryllithium du dérivé **188** ainsi obtenu s'additionne à l'aldéhyde **180** pour conduire au produit **189** avec un rendement de 75%. Pour réaliser ce type de couplage, il est nécessaire d'utiliser deux équivalents d'aryllithium pour un équivalent d'aldéhyde. En effet, l'aryllithium est une base forte qui déprotone rapidement l'hydroxyle tertiaire de **180**. Le second équivalent d'aryllithium n'est alors plus disponible pour réagir en tant que nucléophile avec l'aldéhyde **180**. Après ce couplage, on fait subir une réaction de débenzylation-déshydroxylation<sup>88</sup> au dérivé **189**, dans le méthanol, en présence de palladium sur charbon, sous atmosphère d'H<sub>2</sub>. Cette transformation conduit au précurseur avancé **190** de la puupéhénone (**1**) avec un rendement de 77 % (Equation 19).



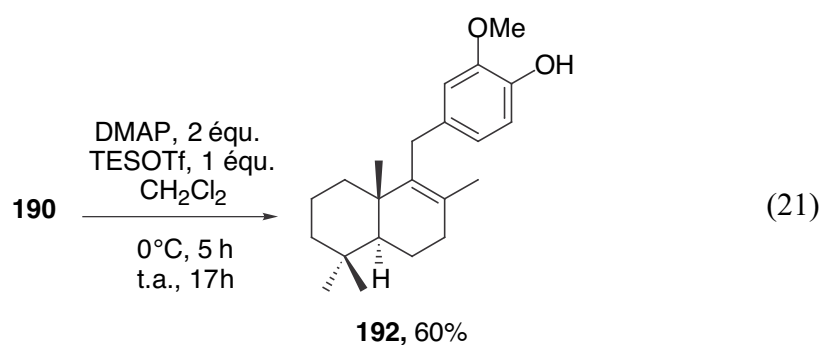
## B. Voie de l'orthoquinone monocétalique

### 1. Protection de l'hydroxyle tertiaire

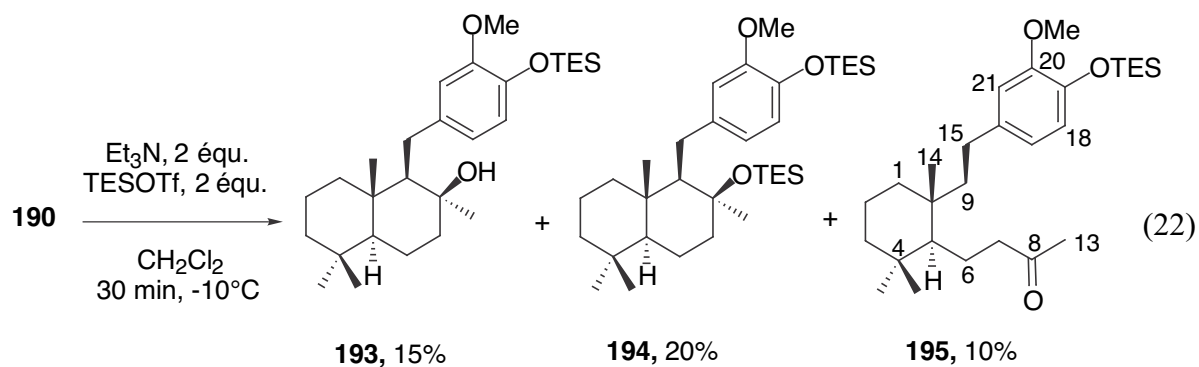
La protection par le triflate de triéthylsilyle de l'hydroxyle tertiaire n'avait pu être effectuée avant couplage. Celle-ci est nécessaire pour la synthèse des orthoquinones monocétaliques.<sup>67</sup> Notre but était donc de protéger l'hydroxyle tertiaire libre du dérivé **190** pour conduire au produit **191** (Equation 20) :



Cette protection directe était audacieuse puisque le phénol est plus acide que l'hydroxyle tertiaire. Néanmoins, l'utilisation d'un excès de base devrait permettre la formation d'un dianion dont la fonction tertiaire devrait davantage exprimer son caractère nucléophile pour donner lieu à la formation préférentielle du dérivé monosilylé **191**. Le premier test que nous avons réalisé nous a conduit à un produit d'élimination (Equation 21).



La réaction est conduite dans le dichlorométhane en présence de deux équivalents de DMAP et d'un équivalent de TESOTf. Le produit de silylation n'a pas été isolé, mais comme dans le cas de l'aldéhyde, on peut raisonnablement penser que la protection de l'hydroxyle a été réalisée mais qu'il s'est produit une élimination qui a conduit au dérivé **192** avec un rendement de 60%. Travailler dans des conditions plus douces devrait permettre d'éviter cette déshydratation. Nous avons donc choisi d'utiliser la triéthylamine, base moins forte que DMAP et de conduire la réaction à plus basse température (Equation 22).

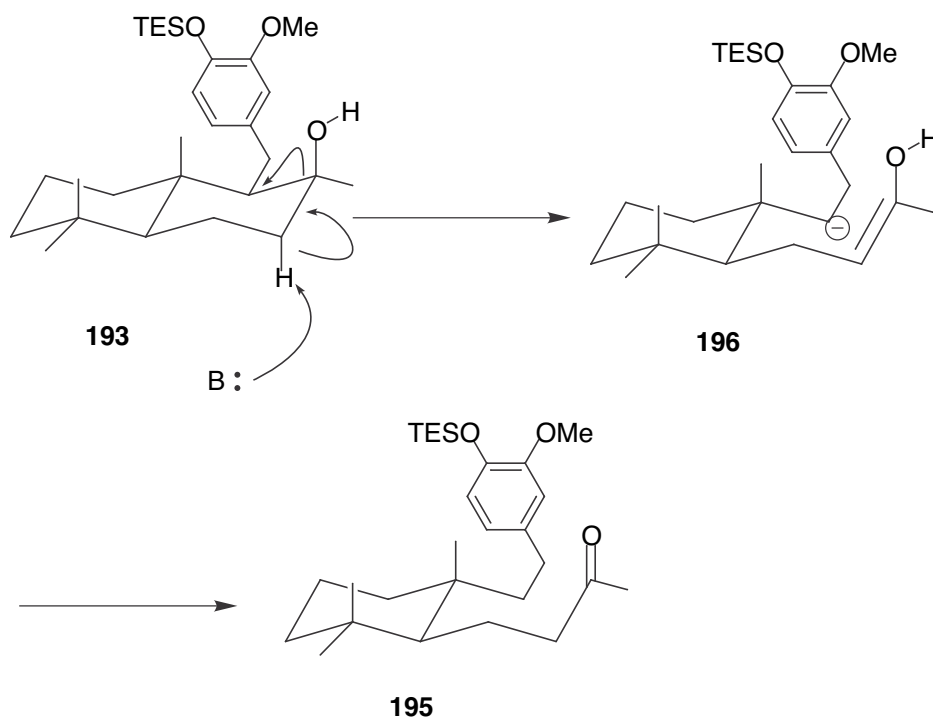


Aux côtés des produits **193** et **194**, on observe la présence du produit **195** dont la structure n'a pas été élucidée avec certitude, ainsi que des produits de dégradation non analysables. L'analyse RMN du proton nous a permis de nous assurer de la position du groupe TES sur le dérivé **193**. En effet, en RMN du proton, le dérivé **190** présentait un singulet large à 5,63 ppm correspondant au proton phénolique. Sur le spectre RMN du proton du dérivé **193**, on n'observe pas de singulet large correspondant à un phénol. Les analyses de RMN et de spectrométrie de masse ont montré que la structure **194** est sans ambiguïté. L'analyse RMN du proton, du carbone et des expériences bidimensionnelles (HMQC et HMBC) nous ont permis d'émettre une hypothèse sur la structure du produit **195**. Le spectre du carbone (Annexes 1a et 1b) présente un carbonyle (209,1 ppm) et on remarque l'absence du carbone quaternaire hydroxylé en position 8 aux environs de 70 ppm. Le carbonyle serait donc le C8. La structure ne comporte qu'un seul CH aliphatique (54,2 ppm) et on voit que deux carbones quaternaires aliphatiques (38,2 et 35,79 ppm). Les quatre méthyles sont présents (34,1 ; 30,4 ; 22,4 ; 19,6 ppm). De façon surprenante, on observe sept CH<sub>2</sub> au lieu de six sur le produit de départ, une coupure de liaison carbone-carbone a donc pu se produire. La partie aromatique est claire, elle est détaillée dans la partie expérimentale.

Le spectre du proton (Annexe 2) est simple dans sa partie aromatique, la partie terpénique est plus complexe. Le singulet à 2,08 ppm appartient à un des méthyles qui peut être un méthyle en  $\alpha$ . d'une cétone, ce qui laisse à penser qu'il y a eu rupture de la liaison entre les carbones N°8 et 9. On observe un massif complexe à 2,46 ppm, intégrant pour quatre protons, qui pourrait correspondre à la superposition du CH<sub>2</sub> benzylique et d'un CH<sub>2</sub> voisin du carbonyle. Le reste du spectre est complexe du fait des nombreux couplages dans la partie terpénique et de la présence du groupe TES.

Les expériences HMQC (Annexes 3a et 3b) et HMBC (Annexes 4a et 4b) nous ont aidé dans l'élucidation de la structure **195**. La corrélation  $^2J$  entre le C16 et le massif à 2,46 ppm donne le déplacement chimique des protons benzyliques. Le couplage en  $^3J$  entre le C17 et ce

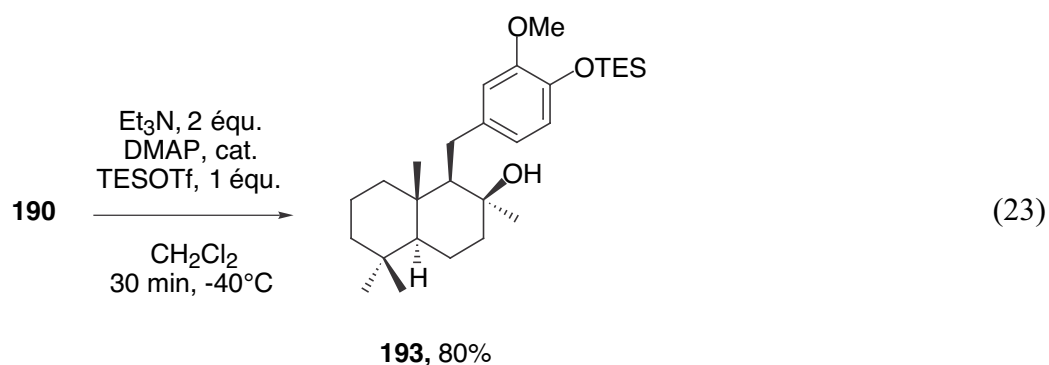
même massif, ainsi que celui avec le C21, confirment le déplacement chimique des protons benzyliques. On observe un couplage en  $^1J$  entre le massif à 2,46 ppm et deux groupes méthylène  $\text{CH}_2$ . Parmi ces deux groupes méthylènes se trouve le C15 benzylique dont le déplacement chimique est de 47,7 ppm ou de 29,4 ppm. Un couplage en  $^1J$  entre le singulet à 2,08 ppm et le pic à 28,9 ppm donne le déplacement chimique du C13. On observe également un couplage en  $^3J$  entre le CO et les protons du C13. On peut voir sur l'HMBC une tache de corrélation entre le CO et le massif à 2,46 ppm. Il peut s'agir d'un couplage en  $^3J$  avec les protons benzyliques, ou d'un couplage en  $^2J$  avec les protons du  $\text{CH}_2$  de déplacement chimique 29,4, soit le C7, le déplacement chimique du C15 serait donc de 47,7 ppm. On observe un couplage en  $^3J$  entre le C5 (54,2 ppm) et les protons du C7. On remarque que le carbone quaternaire à 35,2 ppm n'a de corrélation qu'avec la partie terpénique, il doit donc s'agir du C4. Le carbone quaternaire à 37,6 ppm présente des corrélations avec le massif à 2,46 ppm, avec un des  $\text{CH}_2$  de la partie terpénique et un méthyle. Il ne peut donc s'agir que du C10. Le  $\text{CH}_2$  à 46,6 ppm est le C6. En effet il présente des couplages en  $^2J$  avec les protons du C7. L'attribution des  $\text{CH}_2$  1, 2, 3 est 9 est plus délicate. Le spectre de masse (impact électronique) montre un pic  $m/z$  460 d'intensité 48 qui correspond à la masse de la structure **195**. Le mécanisme de formation de ce composé pourrait être celui présenté sur le schéma 35.



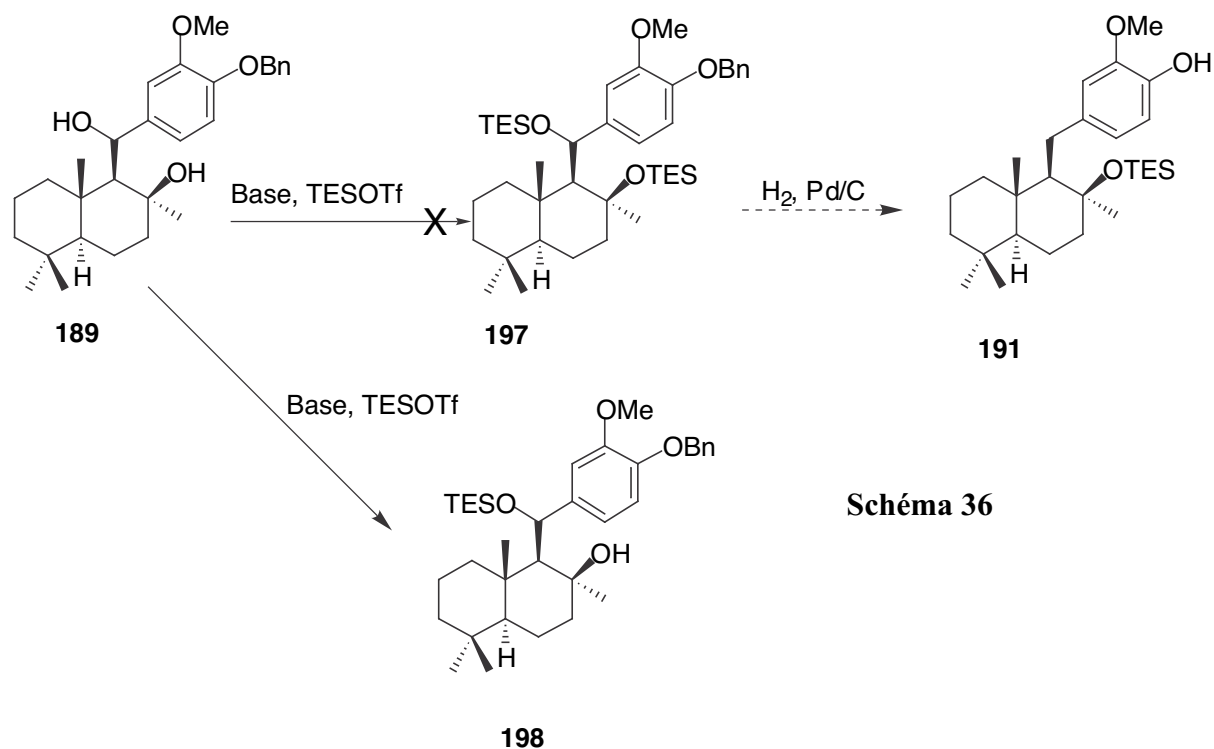
**Schéma 35**



Les conditions expérimentales ne nous ont pas permis d'obtenir le dérivé **191**. Nous les avons donc modifiées. La température a été abaissée à  $-40^{\circ}\text{C}$ , une quantité catalytique de DMAP a été ajoutée et le nombre d'équivalents de TESOTf diminué afin d'éviter une double protection. Le produit **193** est obtenu avec un rendement de 80% (Equation 23). On peut penser que la température trop basse nous a placé dans des conditions cinétiques et que l'anion le plus accessible, le phénolate, a réagit plus vite. Le proton du phénol est plus acide que celui de l'hydroxyle tertiaire et le phénol est plus accessible que l'hydroxyle tertiaire. Il semble donc difficile de réaliser une protection sélective de ce dernier.



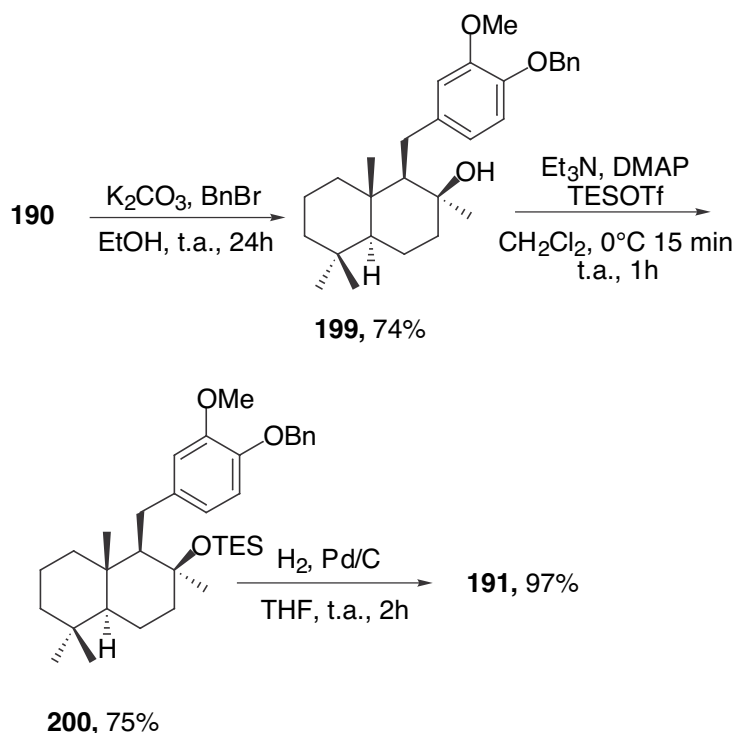
Nous nous sommes donc tournés vers une alternative qui consiste à protéger les hydroxyles secondaire et tertiaire du dérivé **189** par un groupe triéthylsilyle pour obtenir le produit **196**, puis de réaliser une hydrogénolyse conduisant au produit **191**. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 12. Dans tous les cas, le seul produit isolable et caractérisable était le produit **198** (Schéma 36).



**Tableau 12** : essais de silylation du dérivé **189**

Base, Agent de silylation	Conditions	Rendement en <b>198</b>
2 équ. Et <sub>3</sub> N 2 équ. TESOTf	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -40°C (1h)	80%
2 équ. Et <sub>3</sub> N 2 équ. TESOTf	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -40°C → t.a. (18h)	65%
2 équ. Et <sub>3</sub> N, 10% DMAP 2 équ. TESOTf	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -40°C → t.a. (18h)	47%

*Face à ces échecs de protection de l'hydroxyle tertiaire de notre précurseur, nous nous sommes tournés vers une nouvelle stratégie afin d'obtenir l'intermédiaire **191**. Une séquence de protection du phénol libre, protection de l'hydroxyle tertiaire, puis déprotection du phénol nous a permis d'arriver à nos fins (Schéma 37).*



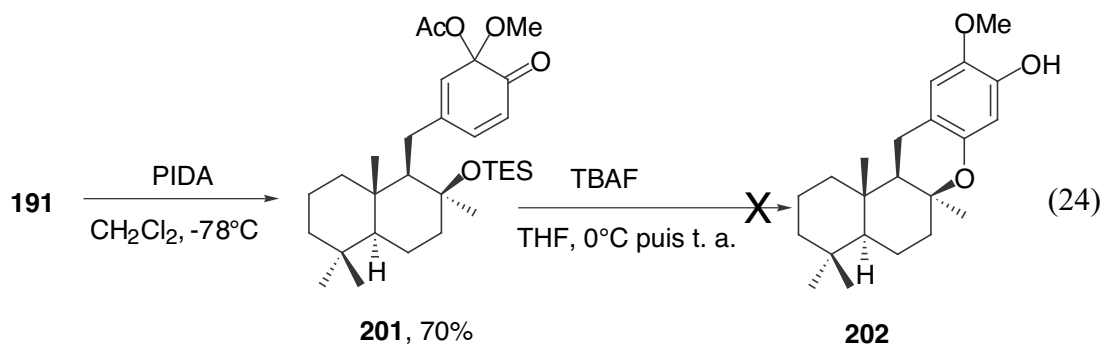
**Schéma 37**

La protection du phénol **190** est réalisée par benzoylation dans l'éthanol à température ambiante, en présence de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  et de bromure de benzyle pour conduire au produit **199** avec un rendement de 74%. La silylation de l'hydroxyle tertiaire, fournissant le produit **200** avec un rendement de 75%, est effectuée dans le dichlorométhane en présence de deux équivalents de triéthylamine et d'une quantité catalytique de DMAP. Le groupe protecteur TES a été choisi pour sa capacité à résister aux hydrogénolyses. Le composé **200** est débenzylé en présence de palladium sur charbon, sous atmosphère de dihydrogène pour conduire au produit attendu **191**, précurseur clé de l'orthoquinone monocétalique **201**, avec un rendement de 97%.

## 2. Obtention de l'orthoquinone monocétalique et essais de cyclisation

Lors de la synthèse des modèles,<sup>67</sup> les orthoquinones monocétaliques sont obtenues pures avec des rendements quasi quantitatifs. Les cyclisations induites par le TBAF conduisent aux hétérocycles oxygénés avec des rendements allant de 36 à 89%. Nos essais d'oxydation au PIDA du dérivé **191** nous ont conduit à l'orthoquinone monocétalique **201** avec des rendements satisfaisants (Equation 24). Néanmoins, contrairement aux modèles, l'orthoquinone **201** n'est pas obtenue pure. Même après plusieurs heures sous pression réduite, l'iodure de phényle et l'acide acétique ne sont pas éliminés du milieu. Les

orthoquinones monocétaliques étant connues pour leur instabilité, il n'était pas envisageable de procéder à une purification sur colonne de silice. Nous avons donc dû nous résoudre à tester l'hétérocyclisation sur un produit non purifié. Chaque essai réalisé nous a conduit à une dégradation de l'orthoquinone monocétalique. Le produit cyclisé **202** n'a jamais été observé (Equation 24).



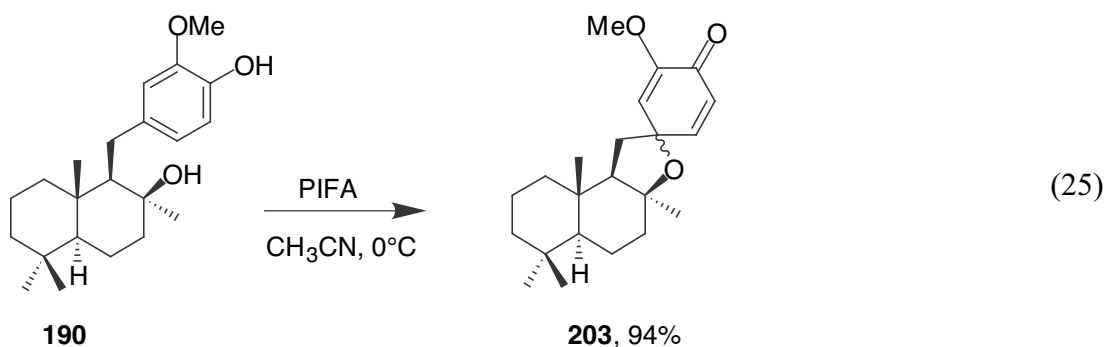
### C. Voie du spirohétérocycle

Face à cet échec de cyclisation, nous avons décidé d'utiliser un spirohétérocycle comme intermédiaire clé. En effet, en l'absence de protection de l'hydroxyle en bout de chaîne, l'oxydation en présence de PIDA ou de PIFA d'un phénol conduit à un spirohétérocycle,<sup>67</sup> qui pourrait être ensuite réarrangé en milieu acide pour conduire à un précurseur avancé de la puupéhénone.<sup>89, 90</sup>

*Cette nouvelle voie de synthèse a pour avantage de diminuer le nombre d'étapes en s'affranchissant de la protection de l'hydroxyle tertiaire.*

#### 1. Série gaiacol

L'oxydation du dérivé **190** en présence d'un équivalent de PIDA dans le dichlorométhane à  $-78^\circ\text{C}$  conduit au spirohétérocycle **203** avec des rendements modérés de l'ordre de 30%. De plus, malgré une purification sur colonne de silice, le produit **203** n'est pas obtenu pur et de nombreux produits de dégradation non identifiés l'accompagnent. En revanche, l'oxydation de **190** en présence d'un équivalent de PIFA dans l'acétonitrile à  $0^\circ\text{C}$  conduit au spirohétérocycle **203** sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères (rapport 3 pour 1) non séparables avec un rendement de 94 % (Equation 25).



Nous nous sommes ensuite basés sur les travaux de Yang<sup>90</sup> qui réalise des réarrangements de spirohétérocycles en milieu acide par migration de groupe alkyle. Nous avons choisi les mêmes conditions. La réaction est conduite dans l'acétonitrile, en présence d'un grand excès d'acide chlorhydrique aqueux. Nous aurions dû obtenir le dérivé cyclisé **204**. La réaction nous a conduit à un mélange 3:1 des produits d'élimination **205a** et **205b** non séparables avec un rendement global de 64% (Schéma 38).

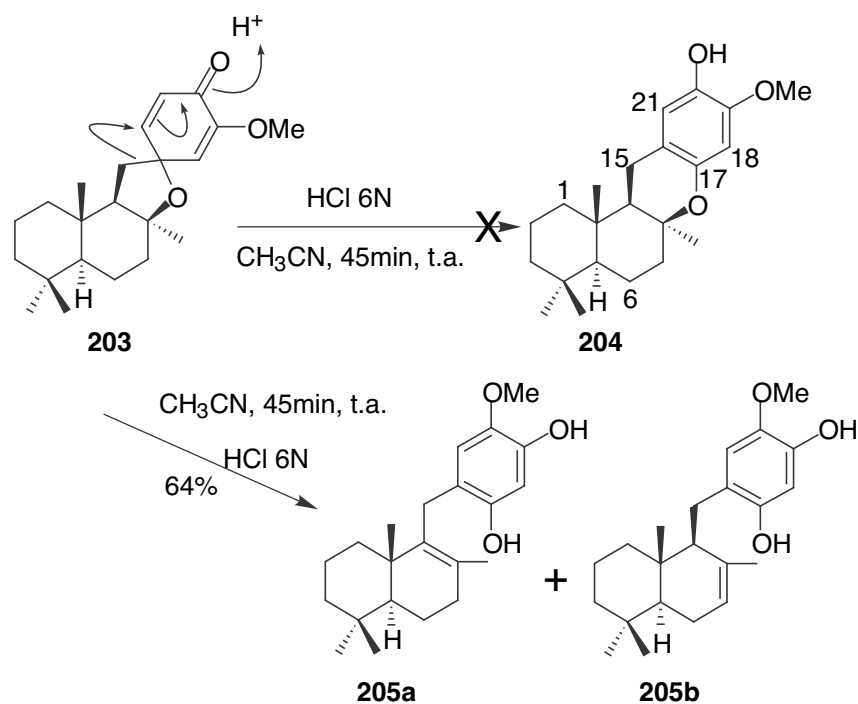
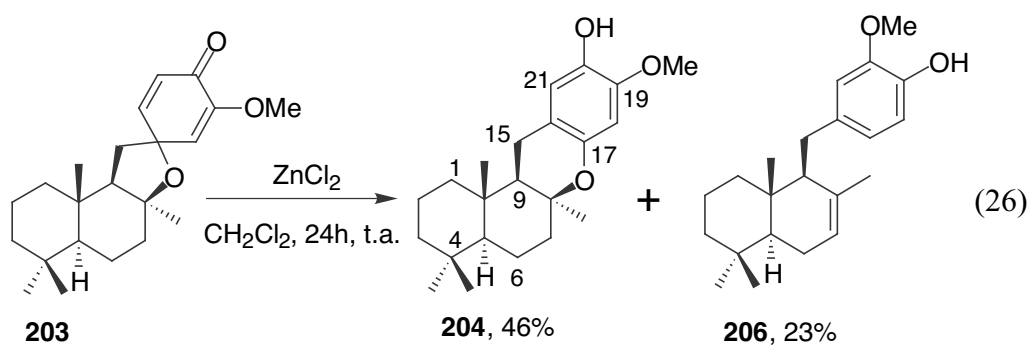


Schéma 38

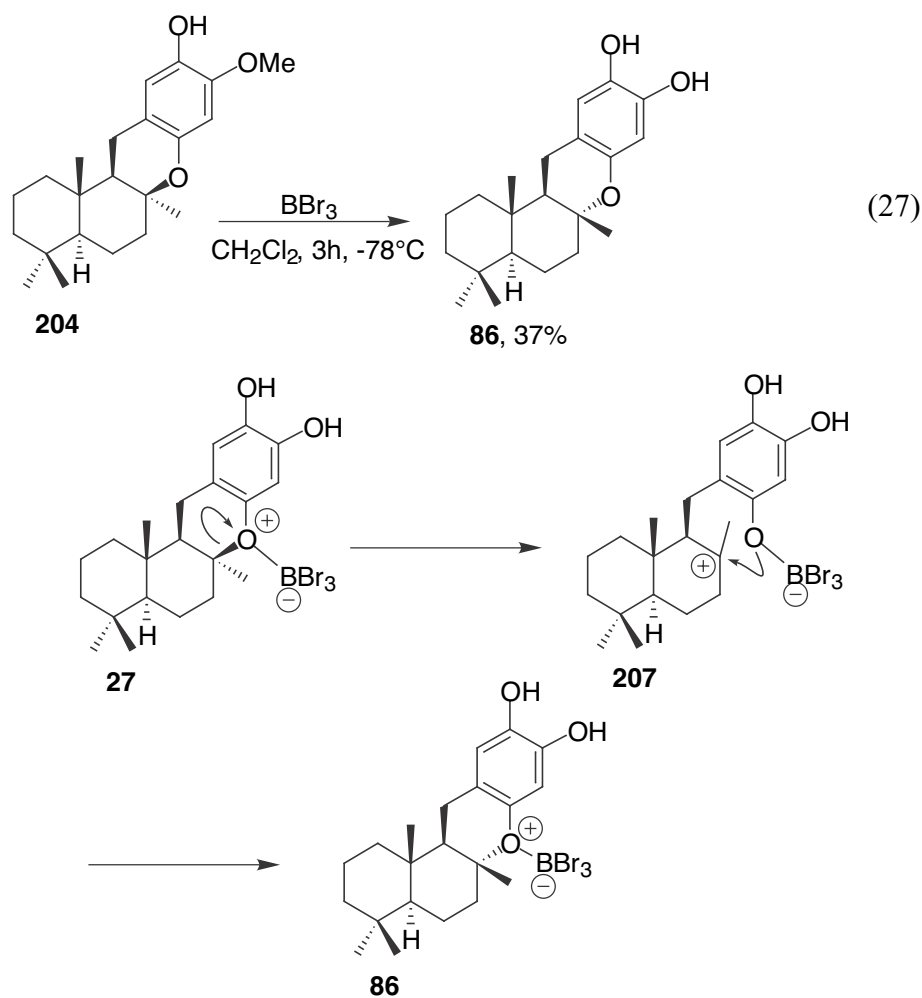
Nous avons donc décidé de nous inspirer des travaux de Mori<sup>89</sup> qui effectue des réarrangements de spirodiénones grâce à des acides de Lewis. Nous avons choisi le dichlorure de zinc pour réaliser notre réarrangement. La réaction est conduite dans le dichlorométhane, à température ambiante, en présence d'un équivalent de  $ZnCl_2$ , pendant 24 heures pour conduire aux produits **204** et **206** (Equation 26). La position du groupe méthoxy aromatique

du dérivé **204** a été confirmée par des analyses RMN bidimensionnelles (HMBC et HMQC). Le spectre de RMN du  $^{13}\text{C}$  (Annexe 5) montre entre autres six carbones aromatiques : deux CH à 100,2 et 113,4 ppm (C18 et 21) ; trois carbones quaternaires liés chacun à un oxygène à 138,8, 145,5 et 147,6 ppm (C17, 19 et 21) ainsi qu'un quatrième carbone quaternaire lié à trois carbones (C16). Le spectre de RMN du proton (Annexe 6) montre entre autres deux CH aromatiques à 6,30 et 6,57 ppm (C18 et 21), un singulet large à 5,13 ppm correspondant au phénol, un singulet à 3,81 ppm correspondant au OMe et un massif entre 2,59 et 2,87 ppm appartenant au  $\text{CH}_2$  benzylique (C15). L'HMQC (Annexe 7) a permis de déterminer le déplacement chimique du OMe à 55,3 ppm et celui du C15 à 22,5 ppm. Cette expérience a en outre montré que le proton à 6,30 ppm était lié au carbone à 100,2 ppm, et que le proton à 6,57 ppm était lié au carbone à 113,4 ppm. L'HMBC (Annexe 4) nous a permis d'attribuer complètement les déplacements chimiques des protons et des carbones de la partie aromatique, ainsi que de déterminer la position du groupement méthoxy. Le C15 benzylique est couplé en  $^3J$  avec le proton porté par le C21 (6,57 ppm), donc le déplacement chimique du C21 est de 113,4, celui du C18 de 100,2 ppm et celui du H18 de 6,30 ppm. On observe un couplage en  $^3J$  entre le C21 et le proton du phénol, celui-ci est donc porté par le C20. Un couplage en  $^3J$  entre le C19 et les protons du méthoxy vient confirmer la structure du produit **204**.



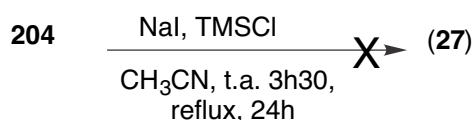
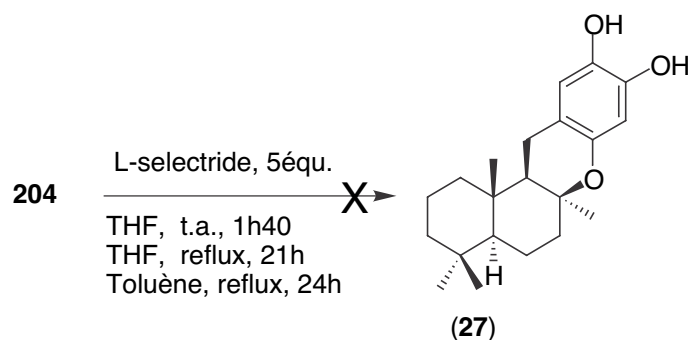
Le produit **204** doit être déméthylé pour conduire au puupéhénol (**27**), et celui-ci devra être oxydé en puupéhénone (**1**). Nous avons effectué notre premier essai de déméthylation en présence de  $\text{BBr}_3$ ,<sup>91</sup> dans le dichlorométhane à  $-78^\circ\text{C}$ . Cela nous a conduit non pas au puupéhénol (**27**) comme nous l'espérions mais à son épimère en C8, le 8-épipuupéhénol (**86**) avec un rendement de 37% (Equation 27). Ce résultat s'explique car le tribromure de bore peut également cliver les éthers d'alkyle et d'aryles dont le groupe alkyle est plus substitué. La déméthylation a eu lieu mais il s'est également produit une ouverture de l'hétérocycle par rupture de la liaison C8–O. Des calculs par modélisation moléculaire (Spartan, AM1)

montrent que le 8-épipuupéhénol (**86**) est plus stable que le puupéhénol (**27**). En effet, les calculs donnent une énergie de -142,44 kcal/mol pour le 8-épipuupéhénol et de -137,18 kcal/mol pour le puupéhénol. Lors de la « refermeture » de l'hétérocycle, c'est l'épimère de la série non naturelle qui se forme (Schéma 39).



**Schéma 39**

Nous avons donc envisagé de travailler dans des conditions non acides afin d'éviter l'ouverture de l'hétérocycle. L'utilisation du L-selectride<sup>92</sup> n'a pas permis la déméthylation et nous avons récupéré le produit de départ. La tentative de déméthylation par l'iodure de triméthylsilyle synthétisé *in situ*<sup>93</sup> a conduit à de nombreux produits de dégradation non identifiés (Schéma 40).

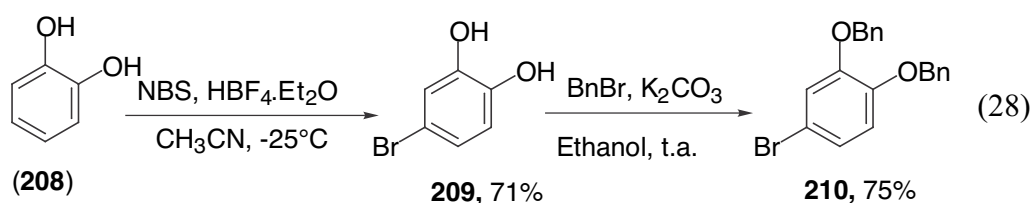


### Schéma 40

*Les déméthylations sont connues pour être des déprotections délicates. Nous avons donc envisagé de nous en affranchir en travaillant en série catéchol.*

## 2. Série catéchol

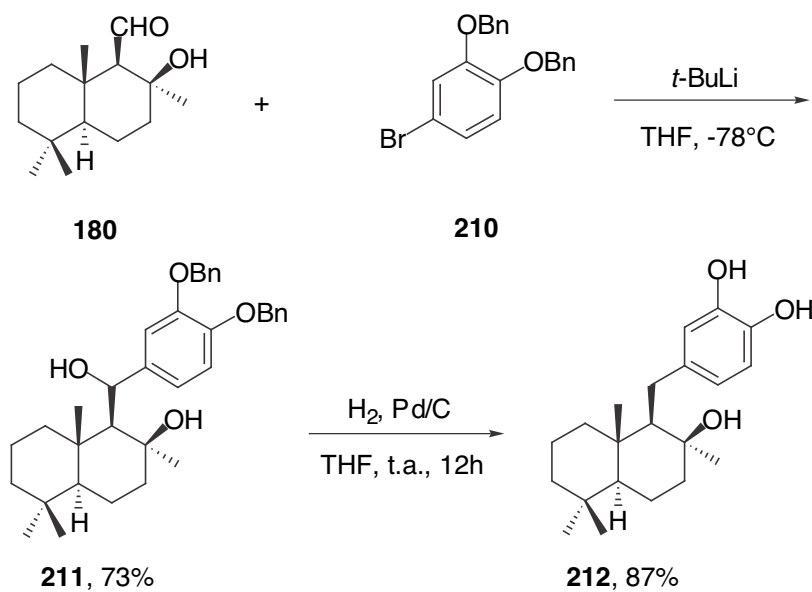
Le synthon aromatique choisi pour cette voie est le catéchol (**208**). Comme pour la série gaïacol, le catéchol (**208**) est bromé, par la méthode d'Oberhauser<sup>87</sup> pour conduire au dérivé **209**. Celui-ci est ensuite benzylé par le bromure de benzyle, en présence de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , dans l'éthanol pour donner le synthon **210** (Equation 28). Ce dernier sera ensuite couplé à l'aldéhyde **180**.



Le couplage est réalisé comme précédemment via un échange halogène-métal en utilisant le tertiobutyllithium. L'aryllithium du dérivé **210** ainsi obtenu s'additionne à l'aldéhyde **180** pour conduire au produit **211** avec un rendement de 73%. (Schéma 41). Après ce couplage, on fait subir une réaction de débenzylation-déshydroxylation<sup>88</sup> au dérivé **211**,



dans le THF en présence de palladium sur charbon, sous atmosphère d'H<sub>2</sub>. cette transformation conduit au produit **212** avec un rendement de 87 % (Schéma 41).



**Schéma 41**

La formation du spirohétérocycle est plus délicate dans le cas de la version catéchol que dans le cas de la version gaïacol. En effet, nos premiers essais ont été conduits dans l'acétonitrile à température ambiante en raison de la faible solubilité du produit de départ. Ces essais nous ont fourni le produit **213** accompagné de nombreux produits de dégradation (Schéma 41). Ce type d'addition de PhI a été décrite par Spyroudis<sup>94, 95</sup> et Prakash<sup>96</sup> sur des phénols.

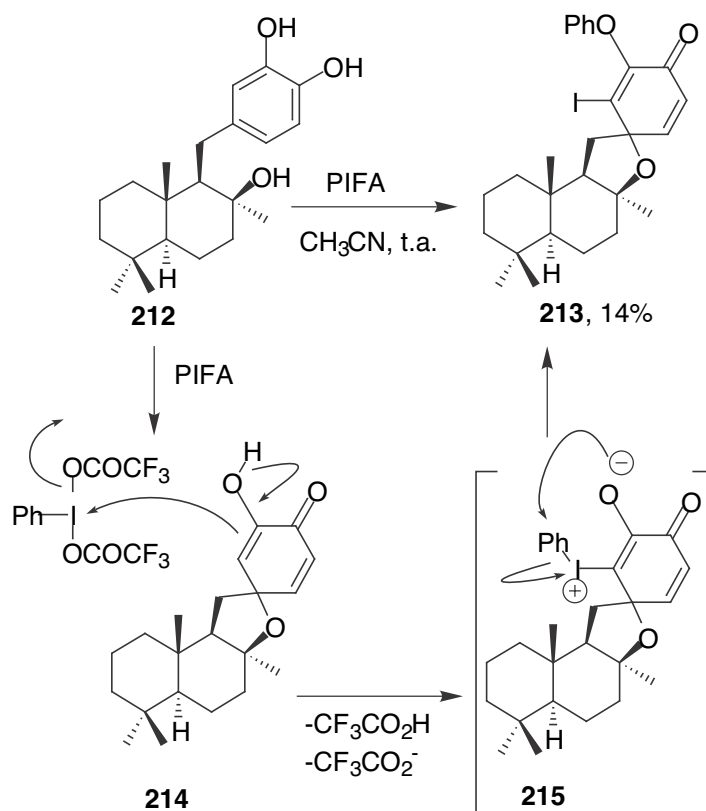
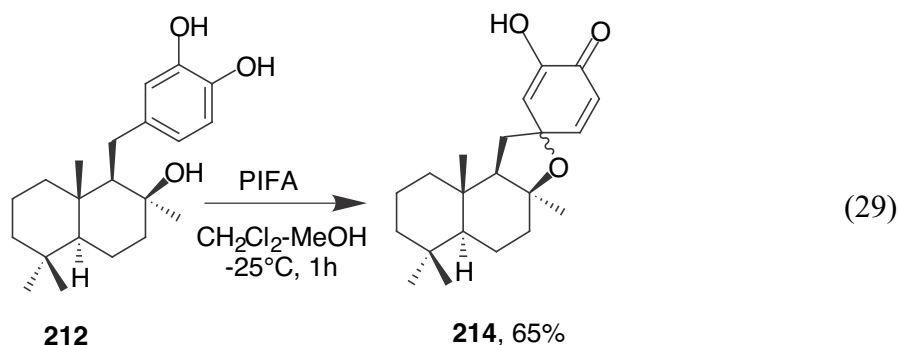


Schéma 42

L'abaissement de la température de réaction à  $-25^{\circ}\text{C}$  nous a permis de nous affranchir de cette addition indésirable. Néanmoins, il nous a été difficile au début d'obtenir un spirohétérocycle pur. En effet, s'il se formait correctement dans le milieu réactionnel, il résistait mal au traitement au  $\text{NaHCO}_3$  aqueux et à l'extraction. L'utilisation d'une base étant nécessaire pour neutraliser l'acide trifluoroacétique pendant le traitement, nous avons choisi d'abandonner tout traitement aqueux et d'ajouter du  $\text{NaHCO}_3$  solide en fin de réaction. Nous avons également changé le solvant de la réaction pour travailler dans un mélange dichlorométhane-méthanol (100 : 2) afin de solubiliser correctement le produit de départ **212**. Après formation du spirohétérocycle, le milieu réactionnel est concentré et directement purifié sur gel de silice. Ces modifications des paramètres réactionnels nous ont permis d'obtenir un spirohétérocycle **214** pur sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères (3 : 1) non séparables (Equation 29).

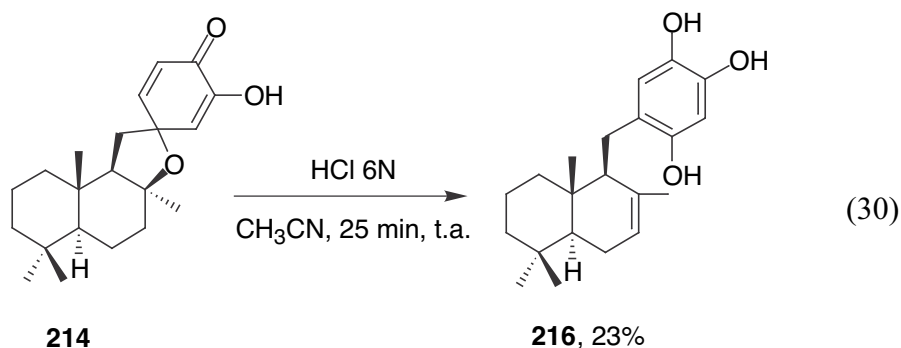


Un réarrangement en milieu acide du produit **214**, comme pour le spirohétérocycle de la série gaïacol **203**, aurait dû nous conduire au pupuphéhol (**27**). Les essais réalisés en milieux acides ne nous ont pas permis d'atteindre notre but. Ces résultats sont résumés dans le Tableau 13. Suivant les conditions, nous avons observé des dégradations du spirohétérocycle **215**, la formation du produit **216** (Equation 30), la formation du 8-épupuphéhol (**86**) et le retour au catéchol de départ **212**.

**Tableau 13** : essais de réarrangement en milieu acide de **213**

	Acide	Conditions	Résultats
1	HCl 6N <sup>90</sup>	CH <sub>3</sub> CN, t.a. (25 min)	<b>216</b> , 21%
2	APTS.H <sub>2</sub> O 10%	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0°C (1h20) → t.a. (4h)	Dégradation
3	ZnCl <sub>2</sub> , 1,1 équ.	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78°C → -20°C (23 h)	Dégradation
4	ZnCl <sub>2</sub> , 1,1 équ.	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -20°C → t.a. (28 h)	Dégradation
5	Znacac, 1,1 équ.	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0°C → t.a. (25 h)	Dégradation
6	AlCl <sub>3</sub> <sup>97</sup> , 1 équ.	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78°C → 10°C (15 h)	Dégradation
7	TFA <sup>98</sup>	MeOH/TFA, -40°C (20 h)	<b>212</b> , 38%
8	Et <sub>2</sub> AlCl, 1 équ. <sup>97</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78°C → t.a. (22 h)	<b>(86)</b> , 23%
9	Et <sub>2</sub> AlCl, 1 équ.	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78°C → t.a., (11 h)	<b>(86)</b> , 38%
10	BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O, 16 équ. <sup>89</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78°C (30 min)	Dégradation
11	BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O, 2 équ.	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78°C → -50°C, (3 h)	Dégradation
12	SiO <sub>2</sub> , 20%	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -20°C → t.a. (45 h)	<b>214</b> , 35%, <b>212</b> , 13%
13	SiO <sub>2</sub> , 40%	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -20°C → t.a. (96 h)	Dégradation
14	TMSOTf, 1 équ. <sup>97</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78°C (1 h15)	Dégradation

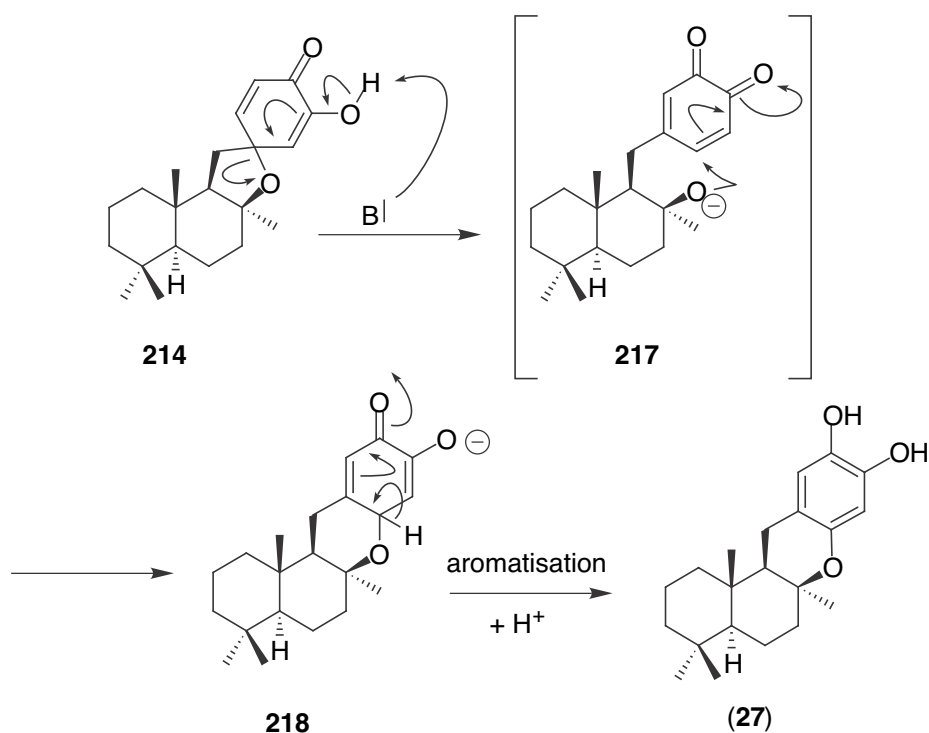
La réaction du spirohétérocycle **214** en présence d'HCl 6N a probablement conduit au produit **215** mais la structure n'a pas été déterminée avec certitude (Entrée 1, Tableau 13, Equation 30)



Le spectre RMN du carbone (Annexe 9) et le spectre DEPT (Annexe 10) montrent, dans la zone entre 80 et 10 ppm, que la molécule porte quatre CH<sub>3</sub> présents dans le produit de départ **214**, cinq CH<sub>2</sub> (contre six dans le composé **214**) et que le C8 portant l'atome d'oxygène hétérocyclique dans le produit **214** a disparu. Ces observations laissent à penser que l'hétérocycle s'est ouvert et qu'une insaturation s'est établie dans la partie terpénique. Dans la zone entre 150 et 110 ppm, la présence de carbones quaternaires à des déplacements chimiques correspondant à des carbones aromatiques porteurs d'oxygène démontre que la partie aromatique présente probablement trois hydroxyles. Les trois pics de CH correspondraient alors aux deux CH aromatiques et au CH éthylénique. La présence dans la même zone de deux carbones quaternaires ne portant pas d'oxygène pourrait confirmer l'hypothèse sur la structure du produit **216**. Ces carbones seraient le carbone aromatique lié à la partie terpénique et le carbone quaternaire éthylénique. Le spectre RMN du proton (Annexe 11) est beaucoup moins clair. Il montre de façon évidente la présence de trois méthyles aliphatiques à 0,88, 0,89 et 0,90 ppm. Le signal large à 1,46 ppm pourrait être le signal du méthyl éthylénique. Le massif large entre 5,2 et 5,4 ppm pourrait correspondre au proton éthylénique. Néanmoins, on pourrait s'attendre à observer deux singulets dans la partie aromatique. Un seul singulet accompagné d'un petit massif complexe est apparent. Le spectre de masse obtenu ne montre pas de pic à  $m/z$  330 (masse molaire de la structure **216**) mais une masse de 348. La structure du produit **216** est donc incertaine.

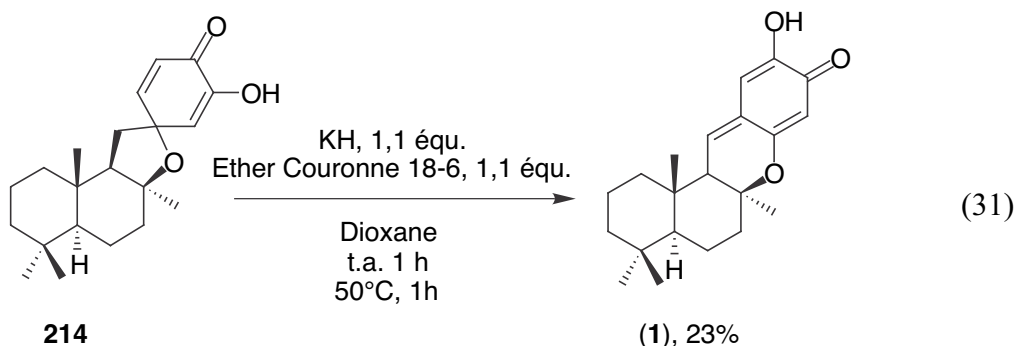
Aucun des essais de réarrangements du spirohétérocycle **214** en milieu acide ne nous a conduit au puupéhénol (**27**) espéré. La présence de l'hydroxyle libre sur **214** nous a laissé

envisagé un réarrangement en milieu basique qui pourrait se produire selon le mécanisme exposé dans le Schéma 43.



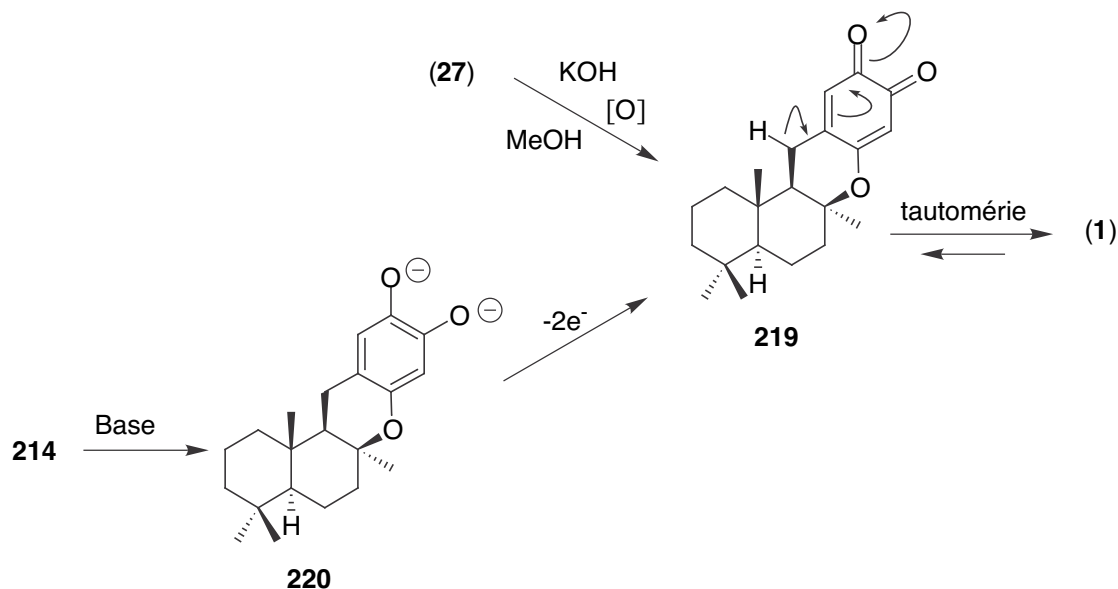
**Schéma 43**

Nos premiers essais en présence de DBU, de *t*-BuOK, ou de LHMDS ont été infructueux et ne nous ont pas fourni le puupéhénol (**27**), mais ont conduit à une dégradation du spirohétérocycle **214**. Le quatrième essai avec KH comme base, en présence d'éther couronne 18-6 dans le dioxane<sup>68</sup> ne nous a pas non plus fourni le puupéhénol (**27**), mais a directement abouti à notre cible, la puupéhénone (**1**) (Equation 31).



La littérature apporte des éléments de réponse quant à la formation directe de la puupéhénone. Trammel<sup>6</sup> rapporte que la puupéhénone (**1**) est obtenue par oxydation du

puupéhénol (**27**) en milieu basique méthanolique et que cette transformation passerait par un intermédiaire réactionnel de type « orthoquinonique » **219**. Cette orthoquinone conduirait par tautomérie à la puupéhénone (**1**) (Schéma 44).



**Schéma 44**

Les catéchols sont connus pour s'oxyder en milieu alcalin selon un mécanisme vraisemblablement radicalaire pour donner des orthoquinones.<sup>99, 100</sup> Bien que nous ayons travaillé sous atmosphère inerte, on peut penser que de l'oxygène dissous dans le solvant a pu provoquer l'oxydation du phénolate **220** en orthoquinone **219**, laquelle conduit à la puupéhénone (**1**) par tautomérie (Schéma 44).

L'obtention de la puupéhénone (**1**) directement à partir du spirohétérocycle (**214**) est un résultat satisfaisant. Les rendements sont modérés (de l'ordre de 20 à 25%). Il est donc nécessaire d'améliorer les paramètres de la réaction. Les essais réalisés sont résumés dans le tableau 14

**Tableau 14 : Oxydation de 214 en puupéhénone (1)**

	Réactifs	Conditions	Résultats
1	KH, 1,1éq. 18-6, 1,1éq.	Dioxane, t.a. (1h) → 60°C (1h), N <sub>2</sub>	(1) 23%
2	KH, 1,1éq. 18-6, 1,1éq.	Dioxane, 60°C (20min), N <sub>2</sub>	Dégradation
3	KH, 1,1éq. 18-6, 1,1éq.	Dioxane, t.a. (30min) → 60°C (1h), N <sub>2</sub>	Dégradation
4	KH, 1,1éq. 18-6, 1,1éq.	Dioxane, t.a (2h30) → 60°C (10min), N <sub>2</sub>	(1) traces
5	KH, 1,1éq. 18-6, 1,1éq.	Dioxane, t.a (1h10) → 45°C (20min), N <sub>2</sub>	(1) 27%
6	KH, 1,1éq. 18-6, 1,1éq.	Dioxane, t.a. (1h15), N <sub>2</sub>	(1) 20%
7	KH, 1,1éq. 18-6, 1,1éq.	THF, t.a. (4h), N <sub>2</sub>	Dégradation
8	KH, 1,1éq. 18-6, 1,1éq.	THF, t.a. (1h), N <sub>2</sub>	(1) 21%
9	KH, 1,1éq. 18-6, 1,1éq.	THF, t.a. (30min), N <sub>2</sub>	(1) 21%
10	KH, 1,1éq. 18-6, 1,1éq.	THF, t.a. (1h15), N <sub>2</sub>	(1) 24%
11	KH, 1,1éq. 18-6, 1,1éq.	THF, t.a. (30min), bullage d’N <sub>2</sub>	(1) traces
12	KOH, 1,1éq.	THF, t.a. (30min), N <sub>2</sub>	Dégradation

Le remplacement du dioxane par le THF ne modifie pas les rendements. Le chauffage du milieu réactionnel ne semble pas nécessaire puisque des rendements comparables sont obtenus lors des expériences 1, 5 et 6. En revanche, un temps de réaction trop long entraîne une baisse de rendement et la formation de produits de dégradation (expériences 4 et 7). Le remplacement du système KH / éther – couronne 18-6 par KOH (expérience 12) conduit à des produits de dégradation. Ce résultat est en accord avec ceux de Zjawiony<sup>2</sup> qui a montré l’instabilité de la puupéhénone en milieu alcalin. Il serait donc possible que la puupéhénone se dégrade après sa formation puisqu’elle serait instable en milieu basique. Un bullage d’azote important dans le milieu réactionnel (expérience 11) entraîne également une chute importante du rendement. La quantité d’oxygène présente dans le milieu pourrait également influencer le rendement. Pour vérifier cette dernière hypothèse, on peut envisager de conduire la réaction non pas sous bullage d’azote mais d’oxygène.

***De nombreux travaux d’optimisation restent à faire, mais les résultats obtenus sont très positifs et décrivent une nouvelle synthèse énantiospécifique de la (+)-puupéhénone en 10 étapes !***





## **V. CONCLUSION**



## V. CONCLUSION

Ce travail avait pour objectif de mettre en œuvre une nouvelle synthèse énantioselective de la (+)-puupéhénone (**1**). Les innovations majeures de cette synthèse par rapport à celles déjà décrites<sup>66, 7, 6</sup> sont l'exploitation d'un oxygène terpénique pour construire l'hétérocycle oxygéné et le mode de cyclisation par addition d'une fonction alcool terpénique sur l'unité shikimique activée par oxydation.

Le premier stade important de l'élaboration de cette synthèse a été l'obtention du synthon terpénique **180**. Nous avons tout d'abord amélioré la méthode d'épimérisation de Hinder et Stoll<sup>78</sup> pour obtenir l'isosclaréolide (**139**). Puis grâce au passage par une hydroxylactone,<sup>85</sup> nous avons pu parvenir au synthon **180**. Pour cela, nous avons modifié la méthode de Vedejs<sup>101</sup> en remplaçant le LDA par le MDA<sup>83</sup> afin d'obtenir l'hydroxyisosclaréolide (**182**) qui nous a conduit au synthon terpénique **180**, destiné à être couplé au synthon shikimique aromatique. Les synthons aromatiques utilisés pour les différentes voies ont été obtenus à partir du gaïacol et du catéchol par bromation selon la méthode d'Oberhauser<sup>87</sup> suivie d'une benzyltion. Les couplages ont été réalisés à l'aide d'un échange halogène métal, suivis d'une hydrogénéolyse pour conduire aux précurseurs avancés de la puupéhénone.

Dans un premier temps, nous avons envisagé la synthèse de la puupéhénone grâce à l'utilisation d'une méthodologie<sup>67</sup> mettant en œuvre des orthoquinones monocétaliques utilisées pour la formation d'hétérocycles oxygénés. La mise en application de cette méthodologie, pourtant efficace sur des modèles assez complexes, ne nous a pas permis d'aboutir à la puupéhénone. Lors de nos travaux, nous avons rencontré des problèmes de silylation de l'hydroxyle tertiaire, résolus par une séquence de protection-déprotection. L'orthoquinone monocétalique **201** devant conduire à la puupéhénone a bien été obtenue, mais son hétérocyclisation n'a pas abouti.

Nous nous sommes donc tourné vers la voie du spirohétérocycle en série gaïacol dans un second temps. Après avoir obtenu le spirohétérocycle **203**, nous l'avons réarrangé en milieu acide pour obtenir un dérivé hétérocyclique **204**. Les essais de déméthylation de **204** ayant été peu satisfaisants, nous nous sommes intéressés à la voie spirohétérocyclique en série catéchol. L'obtention du spirohétérocycle **214** n'a pas été aisée et son réarrangement en milieu acide ne nous a fourni que des produits de dégradation ou du 8-épipuupéhénol (**86**). En revanche, le réarrangement de **214** en présence de KH et d'éther couronne 18-6 nous a

directement fourni la puupéhénone (**1**). Ce résultat est donc extrêmement satisfaisant malgré des rendements n'excédant pas 27%.

Notre synthèse est réalisée en 10 étapes avec un rendement global de 2,6%. De nombreux travaux d'amélioration des rendements restent à faire en particulier pour l'hydroxylation de l'isosclaréolide, la réduction en triol, et bien évidemment la conversion du spirohétérocycle **214** en puupéhénone (**1**). Néanmoins, nos travaux nous ont permis de mettre au point une nouvelle synthèse de la puupéhénone par une voie radicalement différente de celle existant déjà et comportant nettement moins d'étapes.

Ces travaux ont été motivés d'une part par l'intérêt de la mise en application d'une méthodologie nouvelle dans la synthèse de molécules naturelles et l'ouverture d'une nouvelle voie de synthèse vers d'autres sesquiterpènes shikimiques.

D'autre part, la potentialité thérapeutique de la puupéhénone faisait d'elle un candidat de choix pour ces travaux de synthèse. Si ses effets biologiques sont très prometteurs, son mécanisme d'action *in vivo* reste inconnu, mais on peut supposer que sa structure de méthylène quinone et son électrophilie pourraient être à l'origine de certaines de ses propriétés biologiques. Il serait donc intéressant d'étudier sa réactivité face à des bionucléophiles comme les acides aminés et les peptides. Des travaux ont été réalisés à ce sujet au laboratoire.

## **VI. PARTIE EXPÉRIMENTALE**



## VI. PARTIE EXPERIMENTALE

### A. Conditions expérimentales générales

Le THF et l'éther diéthylique sont purifiés par distillation sur sodium / benzophénone, sous argon. Le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, le méthanol, et l'acétonitrile sont purifiés par distillation sur hydrure de calcium, sous argon. Les réactions sont conduites sous N<sub>2</sub>, 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, avec de la silice Merck de granulométrie 40-63 µm, les solvants d'élution utilisés sont indiqués en rapport de volume. Le suivi des purifications et des réactions se fait par CCM sur gel de silice 60 F<sub>254</sub> 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.

### B. Techniques d'analyse

#### 1. Résonance magnétique nucléaire (RMN)

##### a. RMN <sup>1</sup>H

Les spectres RMN du proton ont été enregistrés sur les appareils suivants :

- BRUKER AC-200 (à 200,131 MHz) et AC-250 (à 250,133 MHz),
- BRUKER DPX-200 (à 200,131 MHz).

Dans tous les cas, le solvant est précisé lors de la description des spectres. Les déplacements chimiques sont exprimés en  $\delta$  (ppm) par rapport au TMS (référence interne) ; les constantes de couplages ( $J$ ) sont données en Hz. En raison de la complexité des spectres de la partie terpénique de certaines molécules, tous les protons ne sont pas mentionnés lors de la description des résultats.

Les abréviations suivantes sont utilisées pour décrire la multiplicité des signaux : s (singulet), d (doublet), dd (doublet dédoublé), bs (singulet élargi), bd (doublet élargi), t (triplet), m (massif complexe ou multiplet).

## b. RMN <sup>13</sup>C

Les spectres RMN du carbone-13 ont été enregistrés sur les appareils suivants :

- BRUKER AC-250 (à 62,9 MHz),
- BRUKER DPX-200 (à 50,3 MHz).

## 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.

## 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 précisées lors de la description des résultats.

## 4. Point de fusion (F)

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

## C. Modes Opératoires

**Remarque :** Les modes opératoires et les fiches descriptives des produits sont présentés dans l'ordre chronologique de la synthèse.

### **Produit N° 139 : Isosclaréolide ou 3a,6,6,9a-Tétraméthyl-décahydro-naphto[2,1-*b*]furan-2-one.**

10 g de sclaréolide (40 mmol) sont dissous dans un mélange d'acide formique (99%, 170 mL) et d'acide sulfurique (93% , 7 mL). Le mélange réactionnel est agité, sous N<sub>2</sub>, à température ambiante, pendant 4 heures, puis est versé sur de la glace. La solution ainsi obtenue est extraite à l'Et<sub>2</sub>O (4 × 100 mL) ; les phases étherées sont combinées, lavées avec une solution aqueuse saturée en Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, puis à la saumure. Après séchage sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtration et évaporation du solvant, on obtient 10 g de produit brut, sous forme d'un solide beige. Celui-ci est purifié par recristallisation dans l'hexane. On obtient **139** sous forme d'un solide blanc (9,4 g, 94%).



**Produit N° 173 : Isoambradiol ou 1-(2-Hydroxy-éthyl)-2,5,5,8a-tétraméthyl-décahydro-naphthalèn-2-ol.**

5 g d'isosclaréolide en solution dans 35 mL d'Et<sub>2</sub>O anhydre sont additionnés goutte à goutte à une suspension de LiAlH<sub>4</sub> (2,6 g, 65 mmol) dans 90 mL d'Et<sub>2</sub>O anhydre. Le mélange est porté au reflux durant 1 heure, puis après une nuit d'agitation à température ambiante, le milieu est hydrolysé avec une solution aqueuse saturée en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, ajoutée goutte à goutte jusqu'à formation d'un précipité. Après filtration et évaporation du solvant, on obtient 5,5 g de produit brut. Celui-ci est purifié par recristallisation dans l'heptane pour donner **173** sous forme d'un solide blanc (4,54 g, 91%).

**Oxydation de l'isoambradiol 173 par PCC.**

222 mg (0,59 mmol) de PCC sont mis en suspension dans 2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre, à 0°C. 100 mg (0,39 mmol) d'isoambradiol en solution dans 3 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre sont ensuite ajoutés goutte à goutte. Après 5 h 30 min d'agitation à 0°C, le milieu est dilué dans 10 mL d'Et<sub>2</sub>O, filtré sur Célite et lavé à la saumure. Après séchage sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtration et évaporation du solvant, on obtient 130 mg de produit brut. Celui-ci est purifié par chromatographie sur colonne [éluant : hexane-Et<sub>2</sub>O (4 : 1)] pour donner 52 mg d'isosclaréolide **139** (52%) et 16 mg d'isoambradiol **173** (11%).

**Oxydation de l'isoambradiol 173 par TPAP, NMO.**

Le TPAP (7 mg, 0,097 mmol) est ajouté en une fois à un mélange d'isoambradiol (100 mg, 0,39 mmol), de NMO (80 mg, 0,59 mmol) et de 300 mg de tamis moléculaire de 4 Å dans 2 mL de solvant [CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>CN (10 : 1)]. Après 5 heures d'agitation à température ambiante le solvant est évaporé et le résidu repris dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La suspension est ensuite filtrée sur silice (60-200 µm). Le produit brut est élué au MeOH. Après évaporation du solvant, on obtient 98 mg de produit brut. Celui-ci est purifié par chromatographie sur colonne [éluant : hexane-Et<sub>2</sub>O (4 : 1)] pour donner 28,3 mg d'isosclaréolide **139** (29%) et 28,8 mg d'isoambradiol **173** (29%).

**Produit N° 181 : Isosclaréolide C-silylé ou 3a,6,6,9a-Tétraméthyl-1-triméthylsilanyl-décahydro-naphto[2,1-b]furan-2-one.**

Une solution de *i*Pr<sub>2</sub>NH (560 µL, 4,0 mmol) et de Bu<sub>2</sub>Mg (1M en solution dans l'hexane, 2 mL, 2,0 mmol) dans 5 mL de THF anhydre est portée au reflux pendant 1 heure.

Le mélange est ensuite refroidi à 0°C. On ajoute alors goutte à goutte le TMSCl (2,5 mL, 20 mmol) et l'isosclaréolide (500 mg, 2 mmol) en solution dans 2 mL de THF anhydre. Après 12 heures d'agitation à température ambiante, le mélange est concentré, repris dans l'éther de pétrole froid, lavé avec une solution froide d'acide chlorhydrique à 5 %, puis avec une solution aqueuse froide saturée en NaHCO<sub>3</sub> et séché sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après filtration et évaporation du solvant, on obtient 501 mg de produit brut. Celui-ci est purifié par chromatographie sur colonne [éluant : hexane-Et<sub>2</sub>O (4 : 1)] pour fournir **181** sous forme un solide blanc (297 mg, 46 %).

**Produits N° 183 et 182 : Hydroxydiisosclaréolide ou 1-(3a,6,6,9a-Tétraméthyl-décahydro-naphto[2,1-*b*]furan-1,2-diol)-3a,6,6,9a-tétraméthyl-décahydro-naphto[2,1-*b*]furan-2-one et hydroxyisosclaréolide ou 1-Hydroxy-3a,6,6,9a tétraméthyl-décahydro-naphto[2,1-*b*]furan-2-one.**

A une solution de *i*Pr<sub>2</sub>NH (13,4 mL, 95,7 mmol) dans le THF sec (80 mL), on ajoute 48 mL de Bu<sub>2</sub>Mg (1M en solution dans l'hexane, 47,9 mmol). Le mélange est alors porté au reflux pendant 1 heure, puis on laisse le milieu réactionnel revenir à température ambiante et une solution d'isosclaréolide **1** (4,0 g, 16,0 mmol) dans le THF sec (20 mL) est ajoutée. Après 1 heure d'agitation à température ambiante, le mélange est refroidi à -78 °C et le MoOPH solide (14,4 g, 32 mmol) est ajouté en une fois. On laisse le milieu réactionnel revenir à -25 °C au cours de la nuit. On obtient ainsi une solution brune limpide. L'addition de 5 mL d'eau donne un précipité blanc qui est filtré. Le filtrat est extrait à l'Et<sub>2</sub>O (4 × 50 mL). Les extraits combinés sont lavés avec une solution aqueuse d'HCl à 10%, puis à la saumure et séchés sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après filtration, l'évaporation donne 4,3 g d'un produit beige. Celui-ci est purifié par chromatographie sur colonne [éluant : hexane-Et<sub>2</sub>O (3 : 2)] pour donner l'hydroxydiisosclareolide **183** (1,0 g, 24%), l'isosclaréolide **139** (0,3 g, 7,5%) et l'hydroxyisosclaréolide **182** (2,5 g, 59%) sous forme de trois solides blancs.

**Produits N° 185 et 184 : Hydroxylactol ou 3a,6,6,9a-Tétraméthyl-décahydro-naphto[2,1-*b*]furan-1,2-diol et Hydroxyisosambradiol ou 1-(2-Hydroxy-2,5,5,8a-tétraméthyl-décahydro-naphthalèn-1-yl)-éthane-1,2-diol.**

A une solution d'hydroxyisosclaréolide **7** (2,4 g, 9,0 mmol), dans l'Et<sub>2</sub>O anhydre (200 mL), refroidie à 0°C on ajoute goutte à goutte une solution de DIBALH (1M dans le THF, 90 mL, 90 mmol). On laisse le mélange revenir à température ambiante et il est agité

pendant 40 heures. Le milieu est ensuite hydrolysé avec une solution d'HCl à 10 % (150 mL). Les phases organiques et aqueuses sont séparées, puis la phase aqueuse est extraite à l'Et<sub>2</sub>O (4 × 50 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse saturée de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, à la saumure et séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après filtration, l'évaporation du solvant donne 2,6 g d'un produit brut. Celui-ci est purifié par chromatographie sur colonne [éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (40 : 1)] pour donner l'hydroxyisolactol **185** sous forme d'un solide blanc (0,9 g, 37%), et l'hydroxyisoambradiol **184** sous forme d'un solide blanc (1,1 g, 45%).

**Produit N° 180 : Isohydroxyaldéhyde ou 2-Hydroxy-2,5,5,8a-tétraméthyl-décahydro-naphthalène-1-carbaldéhyde.**

A une solution d'hydroxyisoambradiol **184** (1,29 g, 4,8 mmol) dans le THF (25 mL), refroidie à 0°C, on ajoute goutte à goutte une solution de NaIO<sub>4</sub> (1,20 g, 5,60 mmol) dans l'eau (25 mL). Après 20 minutes d'agitation, le précipité formé est filtré et le filtrat extrait à l'Et<sub>2</sub>O (4 × 40 mL), lavé avec une solution aqueuse de thiosulfate de sodium, à la saumure, séché sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et filtré. L'évaporation du solvant fournit le produit brut **180** propre sous forme d'un solide blanc (1,12 g, 99 %) qui n'est pas purifié.

**Produit N° 186 : Aldéhyde α, β-insaturé ou 2,5,5,8a-Tétraméthyl-3,4,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-naphthalène-1-carbaldéhyde.**

A une solution d'hydroxyaldéhyde **180** (51 mg, 0,21 mmol) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sec (3 mL), refroidie à 0°C, sont ajoutés la Et<sub>3</sub>N (59 μL, 0,42 mmol), le TESOTf (93 μL, 4,2 mmol) et la DMAP (6,5 mg, 0,053 mmol). Après 3 heures d'agitation à 0°C, le milieu est versé dans 3 mL de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 1M, extrait au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 5 mL), lavé à la saumure, puis séché sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après filtration et évaporation, on obtient une huile jaune qui est purifiée par chromatographie sur colonne [éluant : hexane-Et<sub>2</sub>O (3 : 2)] pour donner **186** sous forme d'une huile jaune pâle (17 mg, 36 %).

**Produit N° 187 : 4-Bromo-2-méthoxyphénol.**

A une solution refroidie à -30 °C de guaiacol (4,0 g, 32,25 mmol) dans le CH<sub>3</sub>CN (30 mL, qualité pour HPLC), on ajoute goutte à goutte HBF<sub>4</sub>.Et<sub>2</sub>O (54 % dans Et<sub>2</sub>O, 8,3 mL, 32,25 mmol) et le NBS solide par petites fractions (6,0 g, 33,87 mmol). On laisse ensuite le milieu revenir progressivement à température ambiante et il est agité toute une nuit. Le mélange est alors versé sur de l'eau (30 mL), extrait à l'Et<sub>2</sub>O, (3 × 30 mL), lavé au NaHSO<sub>3</sub>

(4%, 30 mL), à la saumure et séché sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après filtration, l'évaporation fournit 6,8 g d'une huile grise qui est purifiée par chromatographie sur colonne [éluant : hexane-AcOEt (1 : 1)] pour donner **187** sous forme d'un solide blanc (6,7 g, 98%).

**Produit N° 188 : 4-Bromo-2-méthoxy-1-benzyloxyphénol.**

A une solution de **27** (6,0 g, 29 mmol) dans l'EtOH absolu (150 mL), on ajoute K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,3 g, 60 mmol), BnBr (7,1 mL, 60 mmol). Le mélange est agité toute une nuit, puis il est filtré sur Célite. Le solide est lavé à l'Et<sub>2</sub>O. Le filtrat est lavé avec H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 1M (60 mL), à la saumure, et séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. L'évaporation du solvant fournit 17,3 g d'une huile jaune qui est purifiée par chromatographie sur colonne [éluant : hexane-Et<sub>2</sub>O (9 : 1)] pour donner **188** sous forme d'un solide blanc (8,4 g, 99%).

**Produit N° 189 : 1-[(3-Méthoxy-4-benzyloxy-phényl)-hydroxy-méthyl]-2,5,5,8a-tétraméthyl-décahydro-naphthalèn-2-ol.**

Une solution de *t*-BuLi (1,5 M dans le pentane, 3,1 mL, 4,6 mmol) est ajoutée goutte à goutte à une solution de **188** (1,23 g, 4,2 mmol) dans le THF sec (50 mL) à -78 °C. Après 1 h 30 min d'agitation, une solution de **180** (0,5 g, 2,1 mmol) dans le THF sec (10 mL) est ajoutée et le milieu est agité pendant 15 minutes supplémentaires à -78 °C. 40 mL d'H<sub>2</sub>O sont ensuite ajoutés et le milieu est extrait à l'Et<sub>2</sub>O (4 × 40 mL). La phase organique est lavée à l'HCl 10 %, à la saumure et séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après filtration et évaporation, le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne [éluant : hexane-Et<sub>2</sub>O (3 : 2)] pour donner **189** sous forme d'un solide blanc (0,71 g, 75 %).

**Produit N° 190 : 1-(3-Méthoxy-4-hydroxy-benzyl)-2,5,5,8a-tétraméthyl-décahydro-naphthalèn-2-ol.**

La réaction de débenzylation-déshydroxylation de **189** (0,4 g, 0,885 mmol) est conduite toute la nuit dans le MeOH sec (20 mL), sous atmosphère d'H<sub>2</sub> (boudruche) en présence de 20 % en masse de Pd/C comme catalyseur (80 mg). Le milieu est ensuite filtré sur Célite et lavé à l'acétone. L'évaporation des solvants fournit un solide brun pâle qui est purifié par chromatographie sur colonne [éluant : hexane-Et<sub>2</sub>O (7 : 3)] pour donner **190** sous forme d'un solide jaune pâle (0,235 g, 77 %).

**Produit N° 192 : 2-Méthoxy-4-(2,5,5,8a-tétraméthyl-3,4,4a,5,6,6,8,8a-octahydro-naphthalèn-1-ylméthyl)-phénol.**

A une solution de **190** (79 mg, 0,23 mmol) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sec (5 mL), refroidie à 0°C, on ajoute la DMAP (56 mg, 0,46 mmol). Après 1 heure d'agitation à 0 °C, le TESOTf (52,5 µL, 0,23 mmol) est ajouté. Après 5 heures d'agitation à 0 °C, on laisse le milieu réactionnel revenir à température ambiante et on maintient sous agitation 18 heures supplémentaires. Le milieu est alors versé sur 3 mL d'H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 1M, extrait au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × mL) et lavé à la saumure. La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée pour donner une huile jaune pâle qui est purifiée par chromatographie sur colonne [éluant : hexane-Et<sub>2</sub>O (3 : 2)] pour donner **192** sous forme d'une huile jaune pâle (45 mg, 60 %).

**Produits N° 193 : 1-(3-Méthoxy-4-triéthylsilyloxy-benzyl)-2,5,5,8a-tétraméthyl-décahydro-naphthalèn-2-ol ; 194 : 1-(3-Méthoxy-4-triéthylsilyloxy-benzyl)-2-triéthylsilyloxy-2,5,5,8a-tétraméthyl-décahydro-naphthalèn-2-ol ; 195. : 1(Butan-2-one)-2,2,6triméthyle-6[2-(1-triéthylsilyloxy-2-méthoxy)-phényl]-cyclohexane.**

A une solution de **190** (120 mg, 0,35 mmol) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sec (5 mL) refroidie à -10°C, sont ajoutés la Et<sub>3</sub>N (97 µL, 0,70 mmol) et le TESOTf (158 µL, 0,70 mmol). Après 30 minutes d'agitation à -10 °C, le milieu est versé sur 3 mL d'H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 1M, extrait au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 5 mL) et lavé à la saumure. La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée pour donner une huile jaune pâle. Celle-ci est purifiée par chromatographie sur colonne [éluant : hexane-Et<sub>2</sub>O (1 : 1)] pour donner : **194** (40 mg, 20 %), **193** (24 mg, 15 %) et **195** (16 mg, 10 %) tous trois sous forme d'huiles jaunes pâles.

**Produit N° 198 : 1-[(3-Méthoxy-4-benzyloxy-phényl)-triéthylsilyloxy-méthyl]-2,5,5,8a-tétraméthyl-décahydro-naphthalèn-2-ol.**

A une solution de **189** (150 mg, 0,32 mmol) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sec (5 mL) refroidie à -40°C, on ajoute la Et<sub>3</sub>N (89 µL, 0,64 mmol). Après 1 heure d'agitation à -40 °C, on ajoute le TESOTf (144 µL, 0,64 mmol). Après 1 heure d'agitation à -40 °C, le milieu est versé sur 3 mL d'H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 1M, extrait au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 5 mL), et lavé à la saumure. La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée pour donner une huile jaune pâle qui est purifiée par chromatographie sur colonne [éluant : hexane-Et<sub>2</sub>O (1 : 1)] pour donner **198** sous forme d'une huile jaune pâle (144 mg, 80 %).

**Produit N° 199 : 1-(3-Méthoxy-4-benzyloxy-benzyl)-2,5,5,8a-tétraméthyl-décahydro-naphthalèn-2-ol.**

A une solution de **190** (100 mg, 0,29 mmol) dans l'EtOH absolu (1 mL) on ajoute K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (80 mg, 0,58 mmol) et BnBr (0,58 mmol, 69 mL, 0,58 mmol). Le mélange est agité pendant 18 heures, puis il est filtré sur Célite, le solide est lavé à l'Et<sub>2</sub>O. Le filtrat est lavé avec H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 1M (10 mL), à la saumure (2 × 10 mL) et séché sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. L'évaporation du solvant donne 101 mg d'une huile brute qui est purifiée par chromatographie sur colonne [éluant : hexane-Et<sub>2</sub>O (1 : 1)] pour donner **199** sous forme d'une huile jaune pâle (93,5 mg, 74%).

**Produit N° 200 : 1-(3-Méthoxy-4-benzyloxy-benzyl)-2-triéthylsilyloxy-2,5,5,8a-tétraméthyl-décahydro-naphthalèn-2-ol.**

A une solution de **199** (200 mg, 0,47 mmol) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sec (6 mL) refroidie à 0°C, on ajoute la Et<sub>3</sub>N (131 µL, 0,94 mmol), le TESOTf (212 µL, 0,94 mmol) et la DMAP (20 mg, 10% en masse). Après 10 minutes d'agitation à 0°C, on laisse le mélange revenir à température ambiante et il est laissé sous agitation pendant une heure. Le milieu est alors versé sur H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 1M (3 mL), extrait au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 5 mL) et lavé à la saumure. La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée pour donner une huile brute qui est purifiée par chromatographie sur colonne [éluant : hexane-Et<sub>2</sub>O (9 : 1)] pour donner **200** sous forme d'une huile jaune pâle (189 mg, 75%).

**Produit N° 191 : 1-(3-Méthoxy-4-hydroxy-benzyl)-2-triéthylsilyloxy-2,5,5,8a-tétraméthyl-décahydro-naphthalèn-2-ol.**

La réaction de débenzylation de **200** (250 mg, 0,45 mmol) est conduite toute la nuit dans le THF sec (15 mL), sous H<sub>2</sub> en présence de 10 % en masse de Pd/C comme catalyseur (25 mg). Le milieu est filtré sur Célite et lavé à l'acétone. L'évaporation des solvants fournit une huile incolore qui est purifiée par chromatographie sur colonne [éluant : hexane-Et<sub>2</sub>O (9 : 1)] pour donner **191** sous forme d'une huile incolore (200,0 mg, 97%).

**Produit N° 201 : Acétate d'orthoquinol.**

Une solution de **191** (100,0 mg, 0,22 mmol), dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sec (1 mL) est ajoutée goutte à goutte à une solution de PIDA (70,0 mg, 0,22 mmol) dans 2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sec à -78°C. Après 3 heures d'agitation à -78°C, le mélange est versé sur une solution aqueuse saturée en NaHCO<sub>3</sub> refroidie à 0°C (10 mL), extrait au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 10 mL), lavé à la

saumure, séché sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtré et évaporé. Le résidu est ensuite séché toute la nuit sous vide pour donner l'acétate d'orthoquinol **201** (89,4 mg, 77%).

**Produit N° 203 : Spirohétérocyle.**

A une solution de **190** (100 mg, 0,29 mmol), dans le CH<sub>3</sub>CN anhydre (10 mL) refroidie à 0°C, on ajoute goutte à goutte une solution de PIFA (124 mg, 0,29 mmol dans le CH<sub>3</sub>CN anhydre (2 mL). Après 2 heures d'agitation à 0°C, le mélange est dilué avec 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, lavé à la saumure, séché sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtré et évaporé pour donner 118 mg de produit brut. Celui-ci est purifié par chromatographie sur colonne [éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (40 :1)] pour donner **203** sous forme d'une huile jaune, (mélange de deux diastéréoisomères, 94 mg, 94%).

**Produit N° 205 : 2-Méthoxy-4-(2,5,5,8a-tétraméthyl-3,4,4a,5,6,6,8,8a-octahydro-naphthalèn-1-ylméthyl)-5-hydroxy-phénol et 2-Méthoxy-4-(2,5,5,8a-tétraméthyl-1,4,4a,5,6,6,8,8a-octahydro-naphthalèn-1-ylméthyl)-5-hydroxy-phénol.**

A une solution de **203** (45 mg, 0,13 mmol) dans le CH<sub>3</sub>CN anhydre (4 mL), on ajoute à température ambiante une solution aqueuse d'HCl 6 M (2 mL). Le mélange est porté au reflux pendant 1 heure, puis dilué dans l'AcOEt (20 mL), lavé avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> (20 mL), extrait à l'AcOEt (4 × 20 mL), lavé à la saumure, séché sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et filtré. L'évaporation du solvant fournit 51 mg de produit brut qui est purifié par chromatographie sur plaque préparative [éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (40 : 1)] pour donner un mélange de deux produits **205a** et **205b** (23 mg, 64%) .

**Produits N° 204 : 9-Méthoxy-4,4,6a,12b-tétraméthyl-1,3,4,4a,5,6,6a,12,12a,12b-décahydro-2H-benzo[a]xanthèn-10-ol et 206 : 2-Méthoxy-4-(2,5,5,8a-tétraméthyl-1,4,4a,5,6,6,8,8a-octahydro-naphthalèn-1-ylméthyl)-phénol.**

A une solution de **203** (105 mg, 0,30 mmol) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (3 mL), on ajoute du ZnCl<sub>2</sub> solide (41,6 mg, 0,30 mmol), à température ambiante. Après 24 heures d'agitation à température ambiante, le milieu est dilué dans 30 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, lavé à la saumure, séché sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après filtration, l'évaporation fournit une huile brune qui est purifiée par chromatographie sur colonne [éluant : hexane-Et<sub>2</sub>O (7 : 3)] pour donner **204** sous forme d'un solide rose pâle (48,8 mg, 46 %) et **206** sous forme d'une huile jaune pâle (23,2 mg, 23 %).

**Produit N° 86 : 8-épipoupéhénol ou 4,4,6a,12b-Tétraméthyl-1,3,4,4a,5,6,6a,12,12a,12b-décahydro-2H-benzo[*a*]xanthène-9,10-diol.**

Une solution 1M de BBr<sub>3</sub> dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,058 mL, 0,058 mmol) est ajoutée goutte à goutte, à -78°C, à une solution de **204** (19 mg, 0,055 mmol) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sec (4mL). Le milieu est agité à -78°C pendant 3 heures, puis on ajoute de l'eau (4 mL) et le milieu est extrait au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 × 5 mL). La phase organique est lavée à la saumure, séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après filtration, l'évaporation fournit le produit brut qui est purifié par chromatographie sur colonne [éluant : hexane-Et<sub>2</sub>O (7 : 3)] pour donner **86** sous forme d'une huile brune (6,7 mg, 37%).

**Produit N° 209 : 3,4-Dihydroxybromobenzène.**

A une solution de catéchol (4,4 g, 40,0 mmol) dans le CH<sub>3</sub>CN anhydre (30 mL) refroidie à -30 °C, on ajoute goutte à goutte HBF<sub>4</sub>.Et<sub>2</sub>O (54 % dans Et<sub>2</sub>O, 10 mL, 40,0 mmol) et le NBS solide par petites fractions (7,5 g, 42,0 mmol). On laisse ensuite le milieu revenir progressivement à température ambiante et l'agitation est maintenue toute une nuit. Le mélange est alors versé sur de l'eau (30mL), extrait à l'Et<sub>2</sub>O, (3 × 20 mL), lavé avec une solution aqueuse NaHSO<sub>3</sub> (4%, 30 mL), à la saumure et séché sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après filtration, l'évaporation fournit 9,4 g d'une huile grise qui est purifiée par chromatographie sur colonne [éluant : hexane-AcOEt (3 : 2)] pour donner **209** sous forme d'un solide blanc (7,6 g, 100%).

**Produit N° 210 : 3,4-Dibenzyloxybromobenzène.**

A une solution de **209** (4,4g, 23,4 mmol) dans l'EtOH absolu (130 mL), on ajoute K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (12,8 g, 93.1 mmol), BnBr (11,06 mL, 93,1 mmol) et KI (1,6 g). Le mélange est agité toute une nuit, puis il est filtré sur Célite. Le solide est lavé à l'Et<sub>2</sub>O. Le filtrat est lavé avec H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 1M (30 mL), à la saumure (2 × 10 mL) et séché sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. L'évaporation du solvant fournit 15,6 g d'une huile jaune qui est purifiée par chromatographie sur colonne [éluant : hexane-Et<sub>2</sub>O (9 : 1)] pour donner **210** sous forme d'un solide blanc (6,3g, 74%).

**Produit N° 211 : 1-[(3,4-Dibenzyloxy-phényl)-hydroxy-méthyl]-2,5,5,8a-tétraméthyl-décahydro-naphthalèn-2-ol.**

Une solution de *t*-BuLi 1,5 M dans le pentane (1,85 mL, 2,77 mmol) est ajoutée goutte à goutte à une solution de **210** (930 mg, 2,52 mmol) dans le THF sec (30 mL) à -78 °C. Après 20 minutes d'agitation, une solution de **180** (300 mg, 1,26 mmol) dans le THF sec (10 mL) est



ajoutée et le milieu est agité pendant 15 minutes supplémentaires à -78 °C. Ensuite, 30 mL d'H<sub>2</sub>O sont ajoutés et le milieu est extrait avec Et<sub>2</sub>O (4 × 30 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse d'HCl 10 %, à la saumure et séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après filtration, l'évaporation fournit le produit brut qui est purifié par chromatographie sur colonne [éluant : hexane-Et<sub>2</sub>O (3 : 2)] pour donner **211** sous forme d'un solide blanc (483,4 mg, 73 %).

**Produit N° 212 : 1-(3,4-Dihydroxy-benzyl)-2,5,5,8a-tétraméthyl-décahydro-naphthalèn-2-ol.**

La réaction de débenzylation-déshydroxylation de **211** (1,6 g, 2,2 mmol) est conduite toute la nuit dans le THF sec (55 mL), sous atmosphère d'H<sub>2</sub> (baudruche) en présence de 30 % en masse de Pd/C comme catalyseur (350 mg). Le milieu est ensuite filtré sur Célite et lavé à l'acétone. L'évaporation des solvants fournit un solide brun pâle qui est purifié par chromatographie sur colonne [éluant : hexane-Et<sub>2</sub>O (3 : 2)] pour donner **212** sous forme d'un solide blanc (0,638 g, 87 %).

**Produit N° 213 : Spirohétérocyle.**

A une solution de **212** ( 105 mg, 0,31 mmol) dans le CH<sub>3</sub>CN anhydre (8 mL), on ajoute goutte à goutte, à température ambiante, une solution de PIFA (150 mg, 0,35 mmol) dans le CH<sub>3</sub>CN anhydre (1 mL). Après 45 minutes d'agitation, le milieu est évaporé, le résidu est dilué dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, lavé à la saumure, séché sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et filtré. L'évaporation du solvant fournit le produit brut qui est purifié par chromatographie sur plaque préparative [éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (50 : 1)] pour donner **213** sous forme d'une huile brune, (mélange de deux diastéréoisomères, 24 mg, 14%).

**Produit N° 214 : Spirohétérocyle.**

A une solution de **212** (101,2 mg, 0,304 mmol), dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (25 mL) refroidie à -25°C, on ajoute goutte à goutte une solution de PIFA (136,7 mg, 0,317 mmol) dans un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH (100 : 2, 2 mL). Après 45 minutes d'agitation à -25 °C, on ajoute du NaHCO<sub>3</sub> en poudre (26,6 mg, 0,317 mmol). Le mélange est agité pendant 10 minutes supplémentaires, puis concentré et directement purifié par chromatographie sur colonne [éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (100 : 1)] pour donner **214** sous forme d'une huile jaune, (mélange de deux diastéréoisomères, 66,0 mg, 65%).

**Produit N° 216 : 2-Méthoxy-4-(2,5,5,8a-tétraméthyl-1,4,4a,5,6,6,8,8a-octahydro-naphthalèn-1-ylméthyl)-5-hydroxy-phénol.**

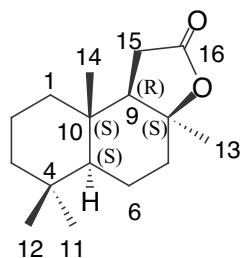
A une solution de **214** ( 49,5 mg, 0,15 mmol) dans le CH<sub>3</sub>CN anhydre (5 mL), on ajoute à température ambiante une solution aqueuse d'HCl 6 M (2,5 mL). Le mélange est porté au reflux pendant 25 min puis dilué dans l'AcOEt (20 mL), lavé avec une solution aqueuse saturée en NaHCO<sub>3</sub> (20 mL), extrait à l'AcOEt (4 × 20 mL), lavé à la saumure, séché sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et filtré. L'évaporation du solvant fournit 54 mg de produit brut qui est purifié par chromatographie sur plaque préparative [éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (40 : 1)] pour donner **216** sous forme d'une huile brune (10 mg, 20%).

**Produit N° 1 : Puupéhénone ou 10-Hydroxy-4,4,6a,12b-tetraméthyl-1,2,3,4,4a,5,6,6a,12a,12b-décahydro-benzo[a]xanthèn-9-one.**

A une suspension de KH (5,9 mg, 0,146 mmol) dans le dioxane sec (2 mL) est ajoutée l'éther couronne 18-6 (38,5 mg, 0,146 mmol), puis une solution de **214** (44,0 mg, 0,133 mmol) dans le dioxane sec (1 mL). Le milieu réactionnel est agité pendant 1 h 15 min à température ambiante, puis chauffé à 60°C pendant 1 h. Il est alors versé sur une solution d'H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 1M (5 mL) refroidie à 0°C, puis extrait à l'Et<sub>2</sub>O (4 × 10 mL). La phase organique est lavée à la saumure, séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée pour fournir le produit brut. Celui-ci est purifié par chromatographie sur colonne [éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (40 : 1)] pour donner **1** sous forme d'un solide jaune (10,2 mg, 23%).

## D. Analyse Structurale des Produits

### Produit N° 139 : Isosclaréolide ou 3a,6,6,9a-Tétraméthyl-décahydro-naphto[2,1-b]furan-2-one



$C_{16}H_{26}O_2$      $M = 250 \text{ g.mol}^{-1}$

Solide blanc     $F = 92-93 \text{ }^\circ\text{C}$

$[\alpha]_D^{22} = -31,7^\circ$  ( $c = 0,4$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

N° CAS :    [30450-17-0]

**RMN  $^{13}\text{C}$**  :  $\text{CDCl}_3$  ; 62,9 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; multiplicité (attribution).

14,3	$\text{CH}_3$ (14)	34,8	$\text{CH}_2$ (7)
17,7	$\text{CH}_2$ (6)	35,7	Cq (10)
18,0	$\text{CH}_2$ (2)	40,4	$\text{CH}_2$ (1)
21,9	$\text{CH}_3$ (11)	41,4	$\text{CH}_2$ (3)
29,6	$\text{CH}_3$ (13)	51,1	CH (9)
32,1	$\text{CH}_2$ (15)	54,3	CH (5)
32,6	Cq (4)	85,3	Cq (8)
33,3	$\text{CH}_3$ (12)	177,4	Cq (16)

**RMN  $^1\text{H}$**  :  $\text{CDCl}_3$  ; 250 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; (multiplicité, intégration, attribution).

0,78	(s, 3H, H-11)	2,21	(m, 1H, H-2)
0,82	(s, 6H, H-12 et 14)	2,27	(d, $J = 18 \text{ Hz}$ , 1H, H-15)
1,23	(s, 3H, H-13)	2,65	(dd, $J = 8, 18 \text{ Hz}$ , 1H, H-15)
1,69	(d, $J = 8 \text{ Hz}$ , 1H, H-5)		

**IR** : KBr,  $\text{cm}^{-1}$ , attribution

1774, C=O(st)

1147, C-O (st)

**SM** : EI+ ;  $m/z$  (intensité relative), attribution.

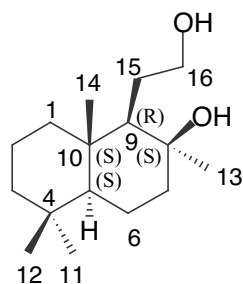
250 (46), M

235 (42), M- $\text{CH}_3$

207 (15), M+H- $\text{CO}_2$

136 (100)

**Produit N° 173 : Isoambradiol ou 1-(2-Hydroxy-éthyl)-2,5,5,8a-tétraméthyl-décahydro-naphthalèn-2-ol**



$C_{16}H_{30}O_2$      $M = 254 \text{ g.mol}^{-1}$

Solide blanc     $F = 185-188 \text{ }^\circ\text{C}$

$[\alpha]_D^{25} = +12,1^\circ$  ( $c = 0,164$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

N° CAS :    [41747-05-1]

**RMN  $^{13}\text{C}$**  :  $\text{CDCl}_3$  ; 62,9 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; multiplicité (attribution).

15,1	$\text{CH}_3$ (14)	38,5	Cq (10)
18,1	$\text{CH}_2$ (6)	39,3	$\text{CH}_2$ (1)
18,3	$\text{CH}_2$ (2)	41,9	$\text{CH}_2$ (3)
21,6	$\text{CH}_3$ (11)	42,2	$\text{CH}_2$ (7)
28,6	$\text{CH}_2$ (15)	54,6	CH (5)
30,6	$\text{CH}_3$ (13)	55,8	CH (9)
33,2	Cq (4)	64,9	$\text{CH}_2$ (12)
33,4	$\text{CH}_3$ (12)	72,9	Cq (8)

**RMN  $^1\text{H}$**  :  $\text{CDCl}_3$  ; 250 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; (multiplicité, intégration, attribution).

0,83	(s, 3H, H-11)	1,14	(s, 3H, H-13)
0,87	(s, 3H, H-12 ou 14)	1,78	(d, $J = 8 \text{ Hz}$ , 1H, H-5)
0,97	(s, 3H, H-12 ou 14)	3,54-3,69	(m, 1H, H-2)

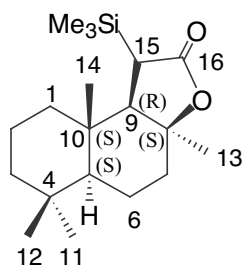
**IR** : KBr,  $\text{cm}^{-1}$ , attribution

3342, OH (st)  
1057, C-O (st)

**SM** : EI+ ;  $m/z$  (intensité relative), attribution.

254 (46), M	221 (15), M-H <sub>2</sub> O-Me
236 (7), M-H <sub>2</sub> O	43 (100)

**Produit N° 181 : 3a,6,6,9a-Tétraméthyl-1-triméthylsilanyl-décahydro-naphto[2,1-b]furan-2-one**



$C_{19}H_{34}O_2Si$   $M = 322 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$[\alpha]_D^{25} = -27,9^\circ$  ( $c = 0,156$ ,  $CHCl_3$ )

Solide blanc  $F = 80-81^\circ C$

**RMN  $^{13}C$**  :  $CDCl_3$  ; 62,9 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; multiplicité (attribution).

-1,3	$CH_3$ (3Me-Si)	34,3	$CH_3$
16,1	$CH_3$	37,0	Cq (4 ou 10)
18,0	$CH_2$	41,7	$CH_2$
18,1	$CH_2$	42,6	$CH_2$
21,1	$CH_3$	48,5	CH (5 ou 9)
30,1	$CH_3$	58,9	CH (5 ou 9)
32,3	CH (15)	84,7	Cq (8)
32,7	$CH_2$	179,0	Cq (16)
33,5	Cq (4 ou 10)		

**RMN  $^1H$**  :  $CDCl_3$  ; 250 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; (multiplicité, intégration, attribution).

0,18	(s, 9H, Me-Si)	1,33	(s, 3H, H-13)
0,82	(s, 3H, H-11)	2,13	(d, $J = 3 \text{ Hz}$ , 1H, H-15)
0,88	(s, 6H, H-12 et 14)		

**IR** : KBr,  $cm^{-1}$ , attribution

1724, C=O (st)

841, Si-C ( $\gamma$ )

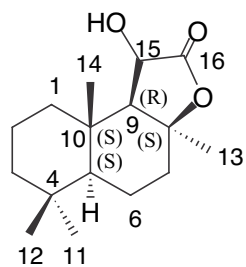
**SM** : LSIMS+ ;  $m/z$  (intensité relative) attribution.

323 (100) M+1

**SMHR** :

Calculée pour  $C_{19}H_{35}O_2Si$  323,2404 trouvé 323,2406.

**Produits N° 182 : Hydroxyisosclaréolide ou 1-Hydroxy-3a,6,6,9a tétraméthyl-décahydro-naphto[2,1-*b*]furan-2-one**



$C_{16}H_{26}O_3$        $M = 267 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$[\alpha]_D^{23} = -72,9^\circ$  ( $c = 0,158$ ,  $CHCl_3$ )

Solide blanc     $F = 85^\circ C$

**RMN  $^{13}C$**  :  $CDCl_3$  ; 62,9 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; multiplicité (attribution).

16,2	$CH_3$ (14)	35,6	Cq (10)
17,8	$CH_2$	41,6	$CH_2$
17,9	$CH_2$	41,7	$CH_2$
21,6	$CH_3$ (11)	48,6	CH (5)
31,4	$CH_3$ (13)	61,2	CH (9)
32,7	$CH_2$	70,9	CH (15)
32,9	Cq (4)	86,1	Cq (8)
33,0	$CH_3$ (12)	177,7	Cq (16)

**RMN  $^1H$**  :  $CDCl_3$  ; 250 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; (multiplicité, intégration, attribution).

0,86	(s, 3H, H-11)	2,00-2,11	(m, 1H)
0,88	(s, 3H, H-12)	3,90	(bs, 1H, OH)
0,91	(s, 3H, H-14)	4,37	(d, $J = 4,0$ Hz, 1H, H-15)
1,50	(s, 3H, H-13)		

**IR** : KBr,  $cm^{-1}$ , attribution.

3278, OH (st)  
1759, C=O (st)

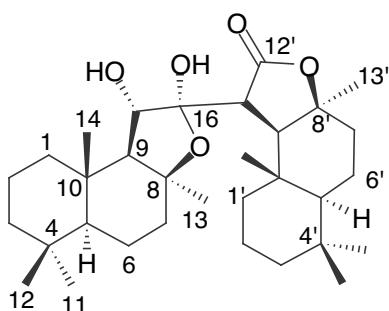
**SM** : EI+ ;  $m/z$  (intensité relative), attribution.

267 (12), M+H	191 (17), M-CO <sub>2</sub> -Me-H
251 (3), M-Me	189 (14), M-CO <sub>2</sub> -Me-2H
249 (9), M-OH	84 (100).
207 (20), M-CO <sub>2</sub> -Me	

**Anal. élém. :**

Calculée pour  $C_{16}H_{26}O_3$  : C, 72,10 ; H, 9,74. Trouvée : C, 72,48 ; H, 9,97.

**Produits N° 183 : Hydroxydiisosclaréolide ou 1-(3a,6,6,9a-Tétraméthyl-décahydro-naphto[2,1-b]furan-1,2-diol)-3a,6,6,9a-tétraméthyl-décahydro-naphto[2,1-b]furan-2-one**



$C_{32}H_{52}O_5$       $M = 516 \text{ g.mol}^{-1}$

$[\alpha]_D^{23} = -78,5^\circ$  ( $c = 0,162, CHCl_3$ )

Solide blanc      $F = 171-174^\circ C$

**RMN  $^{13}C$  :**  $CDCl_3$ ; 62,9 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; multiplicité (attribution).

17,2	CH <sub>3</sub>	32,1	CH <sub>3</sub>	46,2	CH
17,7	CH <sub>2</sub>	32,2	CH <sub>3</sub>	47,8	CH
17,8	CH <sub>2</sub>	33,3	CH <sub>3</sub>	50,2	CH
18,1	CH <sub>3</sub>	33,4	Cq	57,2	CH
18,2	CH <sub>2</sub>	33,9	Cq	62,5	CH
18,6	CH <sub>2</sub>	36,6	Cq	75,9	CH
21,0	CH <sub>3</sub>	36,8	Cq	81,4	Cq
21,7	CH <sub>3</sub>	41,9	CH <sub>2</sub>	87,9	Cq
29,1	CH <sub>3</sub>	42,3	CH <sub>2</sub>	100,6	Cq
31,7	CH <sub>2</sub>	42,5	CH <sub>2</sub>	178,9	Cq
31,9	CH <sub>2</sub>	44,4	CH <sub>2</sub>		

**RMN  $^1H$  :**  $CDCl_3$ ; 250 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; (multiplicité, intégration, attribution).

0,83	(s, 6H, 2Me)	1,47	(s, 3H, H-13 ou 13')
0,88	(s, 3H, Me)	2,71	(d, $J = 4,11$ Hz, 1H, H-16 ou 16')
0,90	(s, 3H, Me)	4,15	(d, $J = 8,5$ Hz, 1H, H-9 ou 9')
0,94	(s, 3H, Me)	5,11	(bs, 1H, OH)
1,37	(s, 3H, H-13 ou 13')		

**IR :** KBr,  $cm^{-1}$ , attribution.

3506, OH (st)	1735, C=O (st)
3469, OH (st)	1068, C-O (st)

**SM :** LSIMS+ ;  $m/z$  (intensité relative) attribution.

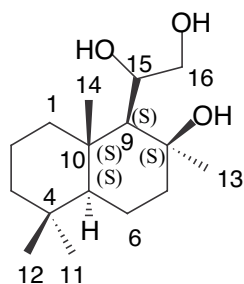
499 (100), M-H<sub>2</sub>O+1

**Anal. élém. :**

Calculée pour  $C_{32}H_{52}O_5$  : C, 74,38; H, 10,14. Trouvée : C, 74,47 ; H, 10,22.

**Structure RX :** voir Annexe 12

**Produits N° 184 : Hydroxyisosambradiol ou 1-(2-Hydroxy-2,5,5,8a-tétraméthyl-décahydro-naphthalèn-1-yl)-éthane-1,2-diol**



$C_{16}H_{30}O_3$   $M = 270 \text{ g.mol}^{-1}$

$[\alpha]_D^{23} = +169,7^\circ$  ( $c = 0,165$ ,  $CHCl_3$ )

Solide blanc  $F = 145-148^\circ C$

**RMN  $^{13}C$**  :  $CD_3COCD_3$  ; 62,9 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; multiplicité (attribution).

17,2	$CH_3$	41,2	$CH_2$
19,0	$CH_2$	42,5	$CH_2$
19,2	$CH_2$	45,1	$CH_2$
22,2	$CH_3$	57,2	CH (5)
32,7	$CH_3$	62,0	CH (9)
34,0	Cq (4 ou 10)	67,7	$CH_2$ (16)
34,3	$CH_3$	73,5	CH (15)
40,1	Cq (4 ou 10)	74,3	Cq (8)

**RMN  $^1H$**  :  $CD_3COCD_3$  ; 250 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; (multiplicité, intégration, attribution).

0,86	(s, 3H, Me)	2,89	(s, 2H)
0,87	(s, 3H, Me)	3,50	(s, 1H)
1,22	(s, 3H, Me)	3,73-3,87	(m, 3H)
1,31	(s, 3H, Me)		

**IR** : KBr,  $cm^{-1}$ , attribution.

3374, OH (st)

Pas de bande C=O

**SM** : EI+ ;  $m/z$  (intensité relative), attribution.

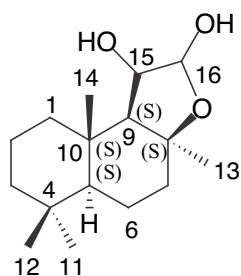
252 (2,5) M- $H_2O$	177 (78)
237 (17) M- $H_2O$ -Me	123 (48)
219 (8) M-2 $H_2O$ -Me	109 (100)

**Anal. élém.** :

Calculée pour  $C_{16}H_{30}O_3$  : C, 71,11 ; H, 11,11. Trouvée : C, 71,39 ; H, 11,10.



**Produits N° 185 : Hydroxylactol ou 3a,6,6,9a-tétraméthyl-décahydro-naphto[2,1-b]furan-1,2-diol**



$C_{16}H_{28}O_3$   $M = 268 \text{ g.mol}^{-1}$

$[\alpha]_D^{23} = -65,4^\circ$  ( $c = 0,16, CHCl_3$ )

Solide blanc  $F = 125-127^\circ C$

**RMN  $^{13}C$  :**  $CDCl_3$  ; 62,9 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; multiplicité (attribution).

16,9	$CH_3$	35,6	Cq (4 ou 10)
18,1	$CH_2$	42,0	$CH_2$
18,4	$CH_2$	42,8	$CH_2$
21,9	$CH_3$	48,8	CH (5)
32,5	$CH_3$	64,2	CH (9)
33,2	Cq (4 ou 10)	74,4	CH (15)
33,4	$CH_3$	82,5	Cq (8)
34,0	$CH_2$	96,0	CH (16)

**RMN  $^1H$  :**  $CDCl_3$  ; 250 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; (multiplicité, intégration, attribution).

0,86	(s, 3H, H-11)	1,76-1,92	(m, 2H)
0,90	(s, 3H, H-12 ou 14)	4,20	(t, $J = 4,7 \text{ Hz}$ , 1H, H-15)
0,94	(s, 3H, H-12 ou 14)	5,25	(d, $J = 4,7 \text{ Hz}$ , 1H, H-16)
1,40	(s, 3H, H-13)		

**IR :** KBr,  $cm^{-1}$ , attribution.

3455, OH (st)  
3334, OH (st)  
Pas de bande C=O

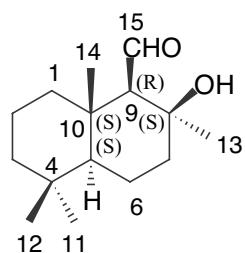
**SM :**  $CI^+$  ;  $m/z$  (intensité relative), attribution.

268 (9), M	250 (6), M- $H_2O$
253 (5), M-Me	233 (100)
251 (31), M-OH	

**Anal. élém. :**

Calculée pour  $C_{16}H_{28}O_3$  : C, 71,64 ; H, 10,40. Trouvée : C, 71,74 ; H, 10,31

**Produit N° 180 : Isohydroxyaldéhyde ou 2-hydroxy-2,5,5,8a-tétraméthyl-décahydro-naphthalène-1-carbaldéhyde**



$C_{15}H_{26}O_2$

$M = 238 \text{ g.mol}^{-1}$

$[\alpha]_D^{23} = +144,4^\circ$  ( $c = 0,162$ ,  $CHCl_3$ )

Solide blanc  $F = 72-73^\circ C$

**RMN  $^{13}C$  :**  $CDCl_3$  ; 62,9 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; multiplicité (attribution).

16,7	$CH_3$	40,2	$CH_2$
17,8	$CH_2$	41,3	$CH_2$
18,2	$CH_2$	41,5	$CH_2$
21,5	$CH_3$	55,0	CH (5)
30,9	$CH_3$	69,2	CH (9)
33,2	Cq (4 ou 10)	71,2	Cq (8)
33,5	$CH_3$	209,5	CO (15)
39,6	Cq (4 ou 10)		

**RMN  $^1H$  :**  $CDCl_3$  ; 250 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; (multiplicité, intégration, attribution).

0,85	(s, 3H, Me)	2,14	(d, $J = 2,5$ Hz, 1H, H-9)
0,88	(s, 3H, Me)	2,86	(s, 1H, OH)
1,15	(s, 3H, Me)	10,05	(d, $J = 2,5$ Hz, 1H, H-15)
1,18	(s, 3H, Me)		

**IR :** KBr,  $cm^{-1}$ , attribution.

3531, OH (st)  
1724, C=O (st)

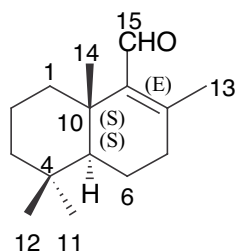
**SM :** EI+ ;  $m/z$  (intensité relative), attribution.

239 (10), M+1	205 (18), M-H <sub>2</sub> O-Me
238 (58), M	192 (64)
220 (5), M-H <sub>2</sub> O	177 (100)
223 (20), M-Me	

**Anal. élém. :**

Calculée pour  $C_{15}H_{26}O_2$  : C, 75,58 ; H, 10,99. Trouvée : C, 75,19 ; H, 11,00.

**Produit N° 186 : 2,5,5,8a-tétraméthyl-3,4,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-naphthalène-1-carbaldéhyde**



$C_{15}H_{24}O$        $M = 220 \text{ g.mol}^{-1}$

Huile jaune pâle

N° CAS :      [105426-71-9]

**RMN  $^{13}C$**  :  $CDCl_3$  ; 62,9 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; multiplicité (attribution).

18,3	$CH_2$	36,5	$CH_2$
18,8	$CH_2$	37,5	Cq (4 ou 10)
19,1	$CH_3$	41,5	$CH_2$
20,1	$CH_3$	51,5	CH (5)
21,6	$CH_3$	136,2	Cq (9)
33,3	CH	143,6	Cq (8)
33,4	$CH_3$	192,6	Cq (15)
36,2	Cq (4 ou 10)		

**RMN  $^1H$**  :  $CDCl_3$  ; 250 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; (multiplicité, intégration-attribution).

0,85	(s, 3H, Me)	2,23-2,28	(q, $J = 4,3 \text{ Hz}$ , 2H)
0,89	(s, 3H, Me)	2,55	(bd, $J = 14,3 \text{ Hz}$ , 1H)
1,17	(s, 3H, Me)	10,04	(s, 1H, H-15)
2,03	(s, 3H, 13)		

**IR** :  $NaCl$ ,  $cm^{-1}$ , attribution.

1681  $C=O$  (st)

**SM** :  $EI^+$  ;  $m/z$  (intensité relative), attribution.

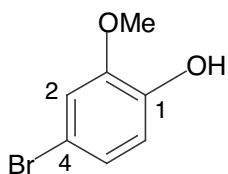
221 (24), $M+1$	191 (91), $M-CHO$
220 (100), $M$	192 (22), $M-CO$
205 (50), $M-Me$	

**Produit N° 187 : 4-Bromo-2-méthoxyphénol**

$C_7H_7O_2Br$      $M = 203 \text{ g.mol}^{-1}$

Solide blanc     $F = 85-87 \text{ }^\circ\text{C}$

N° CAS :    [7368-78-7]



**RMN  $^{13}\text{C}$**  :  $\text{CDCl}_3$  ; 62,9 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; multiplicité (attribution).

56,0	$\text{CH}_3$	(OMe)
111,5	Cq	(1)
114,1	CH	(2, 5 ou 6)
115,7	CH	(2, 5 ou 6)
124,0	CH	(2, 5 ou 6)
144,7	Cq	(3 ou 4)
147,1	Cq	(3 ou 4)

**RMN  $^1\text{H}$**  :  $\text{CDCl}_3$  ; 250 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; (multiplicité, intégration, attribution).

3,86	(s, 3H, OMe)
5,74	(bs, 1H, OH)
6,68-7,09	(m, 3H, H-2, 5 et 6)

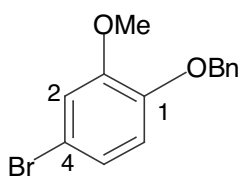
**IR** : KBr,  $\text{cm}^{-1}$ , attribution.

3510,	OH (st)
1490,	C=C (st)
774,	C-H <sub>Ar</sub> ( $\delta$ )

**SM** : EI+ ;  $m/z$  (intensité relative), attribution.

204 (4,6),	M+2
202 (4,7),	M
189 (2,6),	M+2-Me
187 (2,9),	M-Me

**Produit N° 188 : 4-Bromo-2-méthoxy-1-benzyloxyphénol**



$C_{14}H_{13}O_2Br$   $M = 292 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Solide blanc  $F = 49-51 \text{ }^\circ\text{C}$

N° CAS : [7368-78-7]

**RMN  $^{13}C$**  :  $CDCl_3$  ; 62,9 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; multiplicité (attribution).

56,0	$CH_3$	(OMe)
71,1	$CH_2$	( $OCH_2Ph$ )
113,3	Cq	(1)
115,1	CH	(2, 5 ou 6)
115,2	CH	(2, 5 ou 6)
123,2	CH	(2, 5 ou 6)
127,2	CH	(2 $CH_{Ph}$ )
127,9	CH	(2 $CH_{Ph}$ )
128,5	CH	( $CH_{Ph}$ )
136,6	Cq	( $C_{qPh}$ )
147,3	Cq	(3 ou 4)
150,4	Cq	(3 ou 4)

**RMN  $^1H$**  :  $CDCl_3$  ; 250 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; (multiplicité, intégration, attribution).

3,87	(s, 3H, OMe)
5,12	(s, 2H, $OCH_2Ph$ )
6,75	(d, $J = 8,5 \text{ Hz}$ , 1H, H-5)
6,96	(dd, $J = 2,4 ; 8,5 \text{ Hz}$ , 1H, H-6)
7,01	(d, $J = 2,4 \text{ Hz}$ , 1H, H-2)
7,32-7,48	(m, 5H, Ph)

**IR** : KBr,  $cm^{-1}$ , attribution.

Pas de bande OH  
1502, C=C (st)  
748, C-H<sub>Ar</sub> ( $\delta$ )

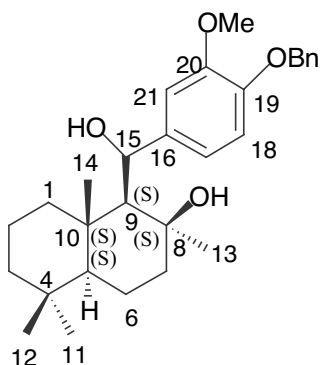
**SM** : EI+ ;  $m/z$  (intensité relative), attribution.

294 (15), M+2  
292 (15), M  
201 (2), M-Ph  
91 (100) Ph

**SMHR** :

Calculée pour  $C_{14}H_{13}O_2Br$  292,0099, trouvé 292,0098.

**Produit N° 189 : 1-[3-Méthoxy-4-benzyloxy-phényl]-hydroxy-méthyl]-2,5,5,8a-tétraméthyl-décahydro-naphthalèn-2-ol**



$C_{29}H_{40}O_4$

$M = 452 \text{ g.mol}^{-1}$

$[\alpha]_D^{24} = +36,1^\circ (c = 0,158, CHCl_3)$

Solide blanc  $F = 65-70^\circ C$

**RMN  $^{13}C$  :**  $CDCl_3$  ; 62,9 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; multiplicité (attribution).

15,8	CH <sub>3</sub> (13)	70,6	CH (15)
17,9	CH <sub>2</sub>	70,8	CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> -Ph)
18,4	CH <sub>2</sub>	75,0	Cq (8)
21,4	CH <sub>3</sub> (12 ou 14)	109,1	CH (17, 18 ou 21)
31,9	CH <sub>3</sub> (12 ou 14)	113,4	CH (17, 18 ou 21)
33,3	Cq (4 ou 10)	116,8	CH (17, 18 ou 21)
33,4	CH <sub>3</sub> (11)	127,0	CH (2 CH <sub>Ph</sub> )
39,0	Cq (4 ou 10)	127,5	CH (CH <sub>Ph</sub> )
40,6	CH <sub>2</sub>	128,2	CH (2 CH <sub>Ph</sub> )
41,7	CH <sub>2</sub>	137,0	Cq (16)
43,2	CH <sub>2</sub>	141,3	Cq (Cq <sub>Ph</sub> )
55,6	CH (5 ou 9)	145,7	Cq (19 ou 20)
55,7	CH <sub>3</sub> (OMe)	148,8	Cq (19 ou 20)
62,8	CH (5 ou 9)		

**RMN  $^1H$  :**  $CDCl_3$  ; 250 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; (multiplicité, intégration-attribution).

0,88	(s, 6H, H-12,14)	5,13	(s, 1H, H-15)
1,00	(s, 3H, H-11)	5,29	(bs, 1H, OH <sub>terp</sub> )
1,27	(s, 3H, H-13)	6,78	(s, 2H, H <sub>Ar</sub> )
3,87	(s, 3H, OMe)	7,08	(s, 1H, H <sub>Ar</sub> )
4,20	(bs, 1H, OH <sub>benz</sub> )	7,28-7,45	(m, 5H-Ph)
5,10	(s, 2H, H <sub>benz</sub> )		

**IR :** KBr,  $cm^{-1}$ , attribution.

3300, OH (st)	1136, C-O (st)
1605, C=C (st)	740, C-H <sub>Ar</sub> ( $\delta$ )

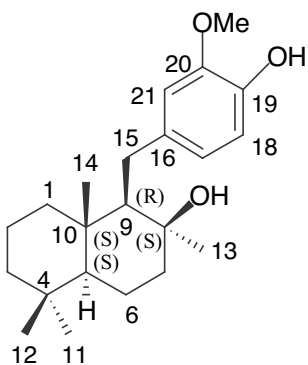
**SM :** LSIMS+ ;  $m/z$  (intensité relative), attribution.

452 (16), M	251 (8), M-Ph(OMe, OBn)
435 (27), M-OH	242 (100)

**SMHR :**

Calculée pour  $C_{29}H_{40}O_4$  452,2927, trouvé 452,2930.

**Produit N° 190 : 1-(3-Méthoxy-4-hydroxy-benzyl)-2,5,5,8a-tétraméthyl-décahydro-naphthalèn-2-ol.**



$C_{22}H_{34}O_3$                        $M = 346 \text{ g.mol}^{-1}$

$[\alpha]_D^{24} = +12,8^\circ$  ( $c = 0,158$ ,  $CHCl_3$ )

Solide jaune pâle       $F = 95-97^\circ C$

**RMN  $^{13}C$  :**  $CDCl_3$  ; 62,9 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; multiplicité (attribution).

15,3	$CH_3$	42,6	$CH_2$
18,2	$CH_2$	55,8	CH (5)
18,3	$CH_2$	55,9	$CH_3$ (OMe)
21,7	$CH_3$	59,7	CH (9)
30,7	$CH_2$	73,5	Cq (8)
31,6	$CH_3$	111,4	CH (17, 18 ou 21)
33,3	Cq (4 ou 10)	114,1	CH (17, 18 ou 21)
33,4	$CH_3$	120,8	CH (17, 18 ou 21)
38,9	Cq (4 ou 10)	136,7	Cq (16)
40,1	$CH_2$	143,0	Cq (19 ou 20)
41,9	$CH_2$	146,1	Cq (19 ou 20)

**RMN  $^1H$  :**  $CDCl_3$  ; 250 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; (multiplicité, intégration, attribution).

0,86	(s, 3H, Me)	2,69-2,73	(m, 2H- $H_{benz}$ )
0,89	(s, 3H, Me)	3,86	(s, 3H, OMe)
1,02	(s, 3H, Me)	5,6	(bs, 1H, OH)
1,05	(s, 3H, Me)	6,72-6,83	(m, 3H, H-17, 18, 21)
2,08-2,10	(m, 1H)		

**IR :** KBr,  $cm^{-1}$ , attribution.

3544, OH (st)  
1616, C=C (st)  
795, C- $H_{Ar}$  ( $\delta$ )

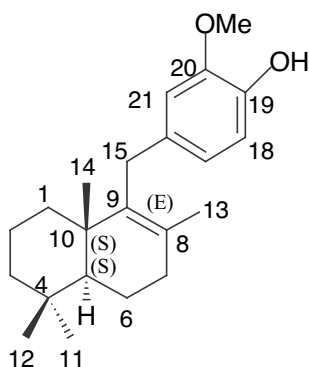
**SM :** EI+ ;  $m/z$  (intensité relative), attribution.

346 (43), M	191 (18)
328 (14), M- $H_2O$	177 (13)
203 (25)	137 (100)

**SMHR :**

Calculée pour  $C_{22}H_{34}O_3$  346,2508, trouvé 346,2509.

**Produit N° 192 : 2-Méthoxy-4-(2,5,5,8a-tétraméthyl-3,4,4a,5,6,6,8,8a-octahydro-naphthalèn-1-ylméthyl)-phénol.**



$C_{22}H_{32}O_2$   $M = 328 \text{ g.mol}^{-1}$

$[\alpha]_D^{23} = +53,1^\circ$  ( $c = 0,18, CHCl_3$ )

Huile jaune pâle

**RMN  $^{13}C$  :**  $CDCl_3$  ; 62,9 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; multiplicité (attribution).

18,9	$CH_2$	41,6	$CH_2$
19,1	$CH_2$	52,0	CH (5)
20,3	$CH_3$	55,8	$CH_3$ (OMe)
20,4	$CH_3$	110,8	CH (17, 18 ou 21)
21,7	$CH_3$	113,9	CH (17, 18 ou 21)
32,7	$CH_2$	120,5	CH (17, 18 ou 21)
33,2	$CH_3$	128,3	Cq (8 ou 9)
33,3	Cq (4 ou 10)	133,5	Cq (8 ou 9)
33,5	$CH_2$	138,2	Cq (16)
36,7	$CH_2$	143,1	Cq (19 ou 20)
38,9	Cq (4 ou 10)	146,2	Cq (19 ou 20)

**RMN  $^1H$  :**  $CDCl_3$  ; 250 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; (multiplicité, intégration, attribution).

0,85	(s, 3H, Me)	3,86	(s, 3H, OMe)
0,91	(s, 3H, Me)	5,62	(s, 1H, OH)
0,99	(s, 3H, Me)	6,72-6,83	(m, 3H, $H_{Ar}$ )
1,57	(s, 3H, H-13)		
3,23-3,52	(AB ; $\gamma_A = 3,47, \gamma_B = 3,28,$ $J = 16,40 \text{ Hz}, 2H, H-15$ )		

**IR :**  $NaCl, cm^{-1}$ , attribution.

3558, OH (st)  
1511, C=C (st)

**SM :** LSIMS+ ;  $m/z$  (intensité relative), attribution.

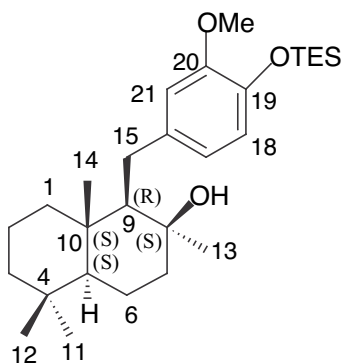
328 (64), M  
136 (100)

**SMHR :**

Calculée pour  $C_{22}H_{32}O_2$  328,2402, trouvé 328,2404.



**Produits N° 193 : 1-(3-Méthoxy-4-triéthylsilyloxy-benzyl)-2,5,5,8a-tétraméthyl-décahydro-naphthalèn-2-ol.**



$C_{28}H_{48}O_3Si$   $M = 460 \text{ g.mol}^{-1}$

$[\alpha]_D^{23} = +134,5^\circ$  ( $c = 0,16$ ,  $CHCl_3$ )

Huile jaune pâle

**RMN  $^{13}C$  :**  $CDCl_3$  ; 62,9 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; multiplicité (attribution).

5,0	$CH_2$ ( $3 \times SiCH_2CH_3$ )	41,9	$CH_2$
6,6	$CH_3$ ( $3 \times SiCH_2CH_3$ )	42,7	$CH_2$
15,3	$CH_3$	55,6	CH
18,2	$CH_2$	55,9	CH
18,3	$CH_2$	59,9	$CH_3$ (OMe)
21,7	$CH_3$	73,6	Cq (8)
30,8	$CH_2$	113,0	CH (17, 18 ou 21)
31,6	$CH_2$	120,3	CH (17, 18 ou 21)
33,4	Cq (4 ou 10)	120,5	CH (17, 18 ou 21)
33,5	$CH_3$	130,9	Cq (16)
38,9	Cq (4 ou 10)	138,4	Cq (19 ou 20)
40,2	$CH_2$	142,4	Cq (19 ou 20)

**RMN  $^1H$  :**  $CDCl_3$  ; 250 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; (multiplicité, intégration, attribution).

0,07-0,75	(m, 6H)	3,79	(s, 3H, OMe)
1,85-0,79	(m, 33H)	6,65-6,78	(m, 3H, H-17, 18 et 21)
2,67	(d, $J = 2,0$ Hz, 2H-15)		

**IR :**  $NaCl$ ,  $cm^{-1}$ , attribution.

3540, OH (st)  
1513, C=C (st)  
740, C-H<sub>Ar</sub> ( $\delta$ )

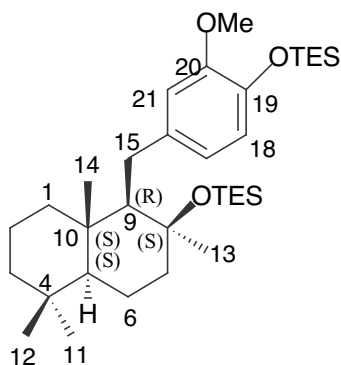
**SM :** LSIMS+ ;  $m/z$  (intensité relative), attribution.

460 (37), M	431 (25)
459 (2), M-H	251 (100)

**SMHR :**

Calculée pour  $C_{28}H_{48}O_3Si$  460,3373, trouvé 460,3359.

**Produits N° 194 : 1-(3-Méthoxy-4-triéthylsilyloxy-benzyl)-2-triéthylsilyloxy-2,5,5,8a-tétraméthyl-décahydro-naphthalèn-2-ol.**



$C_{34}H_{62}O_3Si_2$

$M = 574 \text{ g.mol}^{-1}$

$[\alpha]_D^{23} = +16,2^\circ$  ( $c = 0,156$ ,  $CHCl_3$ )

Huile jaune pâle

**RMN  $^{13}C$  :**  $CDCl_3$  ; 62,9 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; multiplicité (attribution).

5,1	$CH_2$ ( $3 \times SiCH_2CH_3$ )	42,1	$CH_2$
6,6	$CH_3$ ( $3 \times SiCH_2CH_3$ )	43,0	$CH_2$
6,9	$CH_2$ ( $3 \times SiCH_2CH_3$ )	55,5	CH (5 ou 9)
7,3	$CH_3$ ( $3 \times SiCH_2CH_3$ )	56,3	CH (5 ou 9)
	15,3 $CH_3$	61,6	$CH_3$ (OMe)
18,5	$CH_2$	76,5	Cq (8)
21,8	$CH_3$	113,0	CH (17, 18 ou 21)
31,0	$CH_2$	120,3	CH (17, 18 ou 21)
31,7	$CH_2$	120,6	CH (17, 18 ou 21)
33,4	Cq (4 ou 10)	139,2	Cq (16)
33,6	$CH_3$	142,2	Cq (19 ou 20)
39,0	Cq (4 ou 10)	150,4	Cq (19 ou 20)
40,5	$CH_2$		

**RMN  $^1H$  :**  $CDCl_3$  ; 250 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; (multiplicité, intégration, attribution).

0,46-0,79	(m, 12H)	3,80	(s, 3H, OMe)
0,84-1,81	(m, 30H)	6,67-6,75	(m, 3H, H-17, 18 et 21)
2,59-2,80	(m, 2H, H-15)		

**IR :**  $NaCl$ ,  $cm^{-1}$ , attribution.

Pas de bande OH	740, C-H <sub>Ar</sub> ( $\delta$ )
1513, C=C (st)	

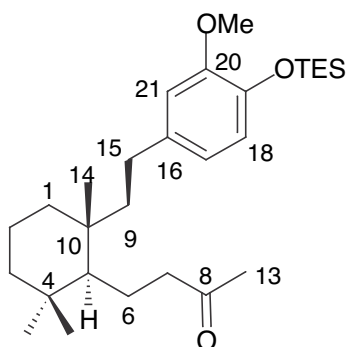
**SM :** LSIMS+ ;  $m/z$  (intensité relative), attribution.

574 (2), M	443 (9), M-OTES
545 (13)	251, (100)
442 (24), M-HOTES	

**SMHR :**

Calculée pour  $C_{34}H_{62}O_3Si_2$  574,4237, trouvé 574,4205.

**Produits N° 195 : 1(Butan-2-one)-2,2,6-triméthyle-6[2-(1-triéthylsilyloxy-2-méthoxy)-phényl]-cyclohexane**



$C_{28}H_{48}O_3Si$   $M = 460 \text{ g.mol}^{-1}$

$[\alpha]_D^{23} = +17,7^\circ$  ( $c = 0,168$ ,  $CHCl_3$ )

Huile jaune pâle

**RMN  $^{13}C$**  :  $CDCl_3$  ; 62,9 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; multiplicité (attribution).

5,0	$CH_2$ (3 $\times$ $SiCH_2CH_3$ )	42,1	$CH_2$
6,6	$CH_3$ (3 $\times$ $SiCH_2CH_3$ )	46,6	$CH_2$ (6)
18,7	$CH_2$	47,7	$CH_2$ (15)
19,0	$CH_3$	54,2	$CH$ (5)
20,4	$CH_2$	55,5	$CH_3$ (OMe)
21,8	$CH_3$	112,4	$CH$ (21)
29,4	$CH_2$ (7)	120,2	$CH$ (17)
29,8	$CH_3$ (13)	120,4	$CH$ (18)
33,5	$CH_3$	136,7	Cq (16)
35,2	Cq (4)	142,7	Cq (19)
37,6	Cq (10)	150,6	Cq (20)
38,1	$CH_2$	209,1	Cq (8)

**RMN  $^1H$**  :  $CDCl_3$  ; 250 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; (multiplicité, intégration, attribution).

0,66-0,76	(m, 6H)	3,80	(s, 3H)
0,82-1,62	(m, 27H)	6,57	(dd, $J = 1,8 ; 7,9$ Hz, 1H, H-17)
2,07	(s, 3H)	6,63	(d, $J = 1,8$ Hz, 1H, H-21)
2,41-2,50	(m, 4H)	6,74	(d, $J = 7,9$ Hz, 1H, H-18)

**IR** :  $NaCl$ ,  $cm^{-1}$ , attribution.

1717, C=O (st)	735, C-H <sub>Ar</sub> ( $\delta$ )
1513, C=C (st)	Pas de bande OH

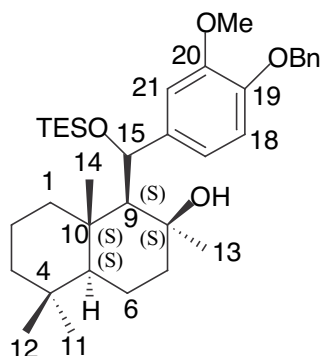
**SM** : EI+ ;  $m/z$  (intensité relative), attribution.

460, (34), M	251 (100)
--------------	-----------

**SMHR** :

Calculée pour  $C_{28}H_{48}O_3Si$  460,3373, trouvé 460,3367.

**Produit N° 198 : 1-[(3-Méthoxy-4-benzyloxy-phényl)-triéthylsilyloxy-méthyl]-2,5,5,8a-tétraméthyl-décahydro-naphthalèn-2-ol**



$C_{35}H_{54}O_4Si$        $M = 566 \text{ g.mol}$

$[\alpha]_D^{23} = +40,0^\circ$  ( $c = 0,16, CHCl_3$ )

Huile jaune pâle

**RMN  $^{13}C$  :**  $CDCl_3$  ; 62,9 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; multiplicité (attribution).

5,0	$CH_2$ (3 $\times$ $SiCH_2CH_3$ )	64,6	$CH$ (9)
6,7	$CH_3$ (3 $\times$ $SiCH_2CH_3$ )	70,9	$CH_2$ ( $OCH_2Ph$ )
16,0	$CH_3$	73,6	$Cq$ (8)
18,2	$CH_2$	74,9	$CH$ (15)
18,5	$CH_2$	110,4	$CH$ (17, 18 ou 21)
21,5	$CH_3$	113,2	$CH$ (17, 18 ou 21)
33,3	$CH_3$	118,3	$CH$ (17, 18 ou 21)
33,4	$CH_3$	127,2	$CH$ (2 $CH_{Ph}$ )
33,5	$Cq$ (4 ou 10)	127,6	$CH$ ( $CH_{Ph}$ )
39,5	$Cq$ (4 ou 10)	128,3	$CH$ (2 $CH_{Ph}$ )
41,1	$CH_2$	137,0	$Cq$ (16 ou $Cq_{Ph}$ )
41,7	$CH_2$	140,4	$Cq$ (16 ou $Cq_{Ph}$ )
43,0	$CH_2$	146,2	$Cq$ (19 ou 20)
55,6	$CH$ (5)	148,7	$Cq$ (19 ou 20)
55,7	$CH_3$ (OMe)		

**RMN  $^1H$  :**  $CDCl_3$  ; 250 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; (multiplicité, intégration, attribution).

0,50-2,00	(m, 39H)	5,32	(s, 1H, OH)
3,86	(s, 3H, OMe)	6,79	(s, 2H, $H_{Ar}$ )
4,54	(s, 1H, H-15)	7,00	(s, 1H, $H_{Ar}$ )
5,10	(s, 2H, $OCH_2Ph$ )	7,26-7,43	(m, 5H, $OCH_2Ph$ )

**IR :**  $NaCl, cm^{-1}$ , attribution.

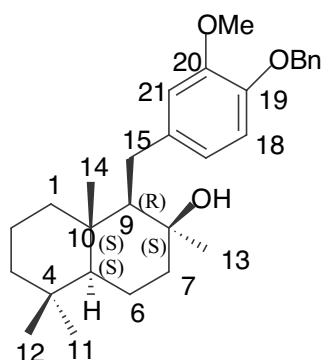
3520, OH (st)	735, $C-H_{Ar}$ ( $\delta$ )
1511, $C=C$ (st)	

**SM :** LSIMS+ ;  $m/z$  (intensité relative), attribution.

566 (1), M	435 (6), M-OSiEt <sub>3</sub>
548 (2), M-H <sub>2</sub> O	417 (2), M-OSiEt <sub>3</sub> -H <sub>2</sub> O
459 (4), M-OBn	357 (100)

**SMHR :** Calculée pour  $C_{35}H_{54}O_4Si$  566,3791, trouvé 566,3777.

**Produit N° 199 : 1-(3-Méthoxy-4-benzyloxy-benzyl)-2,5,5,8a-tétraméthyl-décahydro-naphthalèn-2-ol.**



$C_{29}H_{40}O_3$        $M = 436 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Huile jaune pâle

**RMN  $^{13}C$  :**  $CDCl_3$  ; 62,9 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; multiplicité (attribution).

15,3	CH <sub>3</sub>	59,7	CH <sub>3</sub> (OMe)
18,2	CH <sub>2</sub>	71,1	CH <sub>2</sub> (OCH <sub>2</sub> Ph)
18,3	CH <sub>2</sub>	73,4	Cq (8)
21,6	CH <sub>3</sub>	112,9	CH (17, 18 ou 21)
30,6	CH <sub>2</sub>	114,1	CH (17, 18 ou 21)
31,6	CH <sub>3</sub>	120,3	CH (17, 18 ou 21)
33,2	Cq	127,2	CH (2 CH <sub>Ph</sub> )
33,4	CH <sub>2</sub>	127,6	CH (CH <sub>Ph</sub> )
38,8	Cq	128,3	CH (2 CH <sub>Ph</sub> )
40,1	CH <sub>2</sub>	137,4	Cq (16 ou Cq <sub>Ph</sub> )
41,9	CH <sub>2</sub>	138,1	Cq (16 ou Cq <sub>Ph</sub> )
42,6	CH <sub>2</sub>	145,8	Cq (19 ou 20)
55,9	CH	149,2	Cq (19 ou 20)
56,0	CH		

**RMN  $^1H$  :**  $CDCl_3$  ; 250 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; (multiplicité, intégration-attribution).

0,88	(s, 3H, Me)	3,90	(s, 3H, OMe)
0,92	(s, 3H, Me)	5,13	(s, 2H, OCH <sub>2</sub> Ph)
1,03	(s, 3H, Me)	6,72-6,82	(m, 3H, H-17, 18 et 21)
1,07	(s, 3H, Me)	7,29-7,47	(m, 3H, OCH <sub>2</sub> Ph)
2,64-2,76	(m, 2H, 15)		

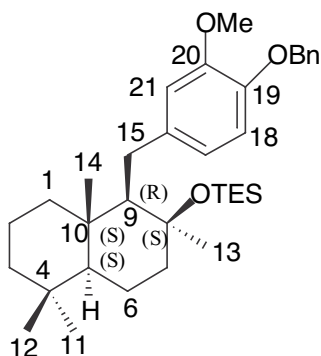
**IR :**  $NaCl$ ,  $cm^{-1}$ , attribution.

3531, OH (st)	735, C-H <sub>Ar</sub> ( $\delta$ )
1512, C=C (st)	

**SM :** LSIMS+ ;  $m/z$  (intensité relative), attribution.

436 (98), M
227 (100)

**Produit N° 200 : 1-(3-Méthoxy-4-benzyloxy-benzyl)-2-triéthylsilyloxy-2,5,5,8a-tétraméthyl-décahydro-naphthalèn-2-ol**



$C_{35}H_{54}O_3Si$

$M = 550 \text{ g.mol}^{-1}$

Huile jaune pâle

**RMN  $^{13}C$  :**  $CDCl_3$  ; 62,9 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; multiplicité (attribution).

6,9	$CH_2$ ( $3 \times SiCH_2CH_3$ )	56,3	CH
7,3	$CH_3$ ( $3 \times SiCH_2CH_3$ )	61,4	CH
15,3	$CH_3$	71,2	$CH_2$ ( $OCH_2Ph$ )
18,4	$CH_2$	76,4	Cq (8)
21,8	$CH_3$	112,9	CH (17, 18 ou 21)
31,0	$CH_2$	114,1	CH (17, 18 ou 21)
31,7	$CH_3$	120,3	CH (17, 18 ou 21)
33,4	$CH_3$	127,3	CH ( $2 CH_{Ph}$ )
33,6	Cq	127,6	CH ( $CH_{Ph}$ )
39,0	Cq	128,4	CH ( $2 CH_{Ph}$ )
40,4	$CH_2$	137,5	Cq (16 ou $Cq_{Ph}$ )
42,1	$CH_2$	138,9	Cq (16 ou $Cq_{Ph}$ )
42,9	$CH_2$	145,7	Cq (19 ou 20)
56,0	$CH_3$ (OMe)	149,3	Cq (19 ou 20)

**RMN  $^1H$  :**  $CDCl_3$  ; 250 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; (multiplicité, intégration, attribution).

0,60-1,83	(m, 39H)	5,13	(s, 2H, $OCH_2Ph$ )
2,59-2,84	(m, 2H, H-15)	6,68-6,80	(m, 3H, H-17, 18 et 20)
3,90	(s, 3H, OMe)	7,29-7,46	(m, 5H, $OCH_2Ph$ )

**IR :**  $NaCl$ ,  $cm^{-1}$ , attribution.

Pas de bande OH  
1513, C=C (st)  
738, C- $H_{Ar}$  ( $\delta$ )

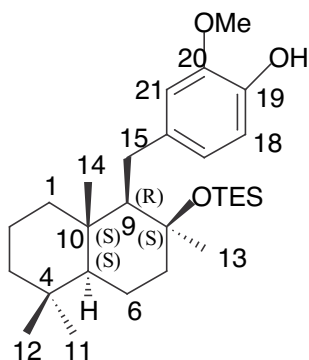
**SM :** LSIMS+ ;  $m/z$  (intensité relative), attribution.

550 (24), M  
418 (93), M-OTES  
227 (100)

**SMHR :**

Calculée pour  $C_{35}H_{54}O_3Si$  550,3842 trouvé 550,3832.

**Produit N° 191 : 1-(3-Méthoxy-4-hydroxy-benzyl)-2-triéthylsilyloxy-2,5,5,8a-tétraméthyl-décahydro-naphthalèn-2-ol.**



$C_{28}H_{48}O_3Si$   $M = 460 \text{ g.mol}^{-1}$

Huile jaune pâle

**RMN  $^{13}C$  :**  $CDCl_3$  ; 62,9 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; multiplicité (attribution).

6,9	$CH_2$ ( $3 \times SiCH_2CH_3$ )	42,9	$CH_2$
7,2	$CH_3$ ( $3 \times SiCH_2CH_3$ )	55,8	$CH_3$ (OMe)
15,3	$CH_3$	56,3	CH
18,4	$CH_2$	61,5	CH
21,8	$CH_3$	76,4	Cq (8)
31,0	$CH_2$	111,3	CH (17, 18 ou 21)
31,7	$CH_3$	114,0	CH (17, 18 ou 21)
33,3	$CH_3$	120,9	CH (17, 18 ou 21)
33,6	Cq	137,5	Cq (16)
39,0	Cq	143,0	Cq (19 ou 20)
40,4	$CH_2$	146,1	Cq (19 ou 20)
42,0	$CH_2$		

**RMN  $^1H$  :**  $CDCl_3$  ; 250 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; (multiplicité, intégration, attribution).

0,61-1,84	(m, 39H)	5,51	(s, 1H, OH)
2,59-2,85	(m, 2H, H-15)	6,73-6,86	(m, 3H, H-17, 18 et 21)
3,89	(s, 3H, OMe)		

**IR :**  $NaCl$ ,  $cm^{-1}$ , attribution.

3560, OH (st)  
1514, C=C (st)  
743, C-H<sub>Ar</sub> ( $\delta$ )

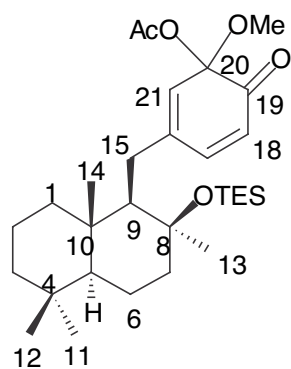
**SM :**  $CI^+$  ;  $m/z$  (intensité relative), attribution.

460 (4), M	329 (3), M-OTES
459 (12), M-H	227 (100)
345 (4), M-TES	

**SMHR :**

Calculée pour  $C_{28}H_{48}O_3Si$  460,3373, trouvé 460,3372.

**Produit N° 201 :**



$C_{30}H_{54}O_4Si$   $M = 460 \text{ g.mol}^{-1}$

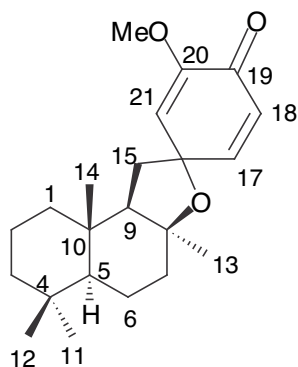
Huile jaune vif

**RMN  $^1H$  :**  $CDCl_3$  ; 250 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; (multiplicité, intégration, attribution)

0,55-1,80	(m, 39H)	5,92	(bs, 1H, H-21)
2,06	(s, 3H, Ac)	6,10	(d, $J = 10,1$ Hz, 1H, H-18)
3,42	(s, 3H, OMe)	6,86	(bd, $J = 10,1$ Hz, 1H, H-18)



**Produit N° 203 :**



Huile jaune, mélange de deux diastéréoisomères **203** et **203'** (3 : 1)

**RMN  $^{13}C$  :**  $CDCl_3$  ; 62,9 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; multiplicité (attribution).

17,7	$CH_3$	39,6	$CH_2$	84,8	Cq (8' ou 16')
17,8	$CH_3'$	42,2	$CH_2$	85,2	Cq (8 ou 16)
18,2	$CH_2$	42,2	$CH_2'$	117,4	CH
18,3	$CH_2'$	44,6	$CH_2$	118,7	$CH'$
18,6	$CH_2$	44,7	$CH_2'$	125,4	$CH'$
21,7	$CH_3$	46,4	$CH'$	126,9	CH
21,8	$CH_3'$	46,5	CH	148,9	$CH'$
32,2	$CH_2$	54,7	CH	150,2	Cq' (20')
32,3	$CH_2'$	54,8	$CH'$	150,6	Cq (20)
32,6	$CH_3$	60,1	$CH_3$ (OMe)	152,6	CH
33,2	$CH_3$	60,2	$CH_3'$ (OMe)	180,9	Cq (19)
33,3	Cq	78,5	Cq (8 ou 16)		
37,4	Cq	78,7	Cq (8' ou 16')		

**RMN  $^1H$  :**  $CDCl_3$  ; 250 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; (multiplicité, intégration, attribution).

0,86	(s, 3H, Me)	5,62	(d, $J = 2,9$ Hz, 1H, H-21')
0,95	(s, 3H, Me)	5,89	(d, $J = 2,9$ Hz, 1H, H-21)
0,97	(s, 3H, Me)	6,08	(d, $J = 10,0$ Hz, 1H, H-18')
1,46	(s, 3H, Me)	6,13	(d, $J = 10,0$ Hz, 1H, H-18)
3,65	(s, 3H, OMe)	6,73	(dd, $J = 10,0 ; 2,9$ Hz, 1H, H-17)
3,66	(s, 3H, OMe')	7,07	(dd, $J = 10,0 ; 2,9$ Hz, 1H, H-17')

**IR :**  $NaCl$ ,  $cm^{-1}$ , attribution.

1676, C=O (st)  
733, C-H<sub>Ar</sub> ( $\delta$ )

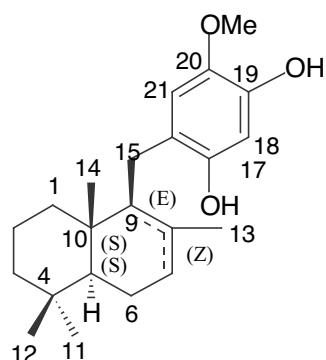
**SM :** LSIMS+ ;  $m/z$  (intensité relative), attribution.

345 (100), M+1  
344 (56), M

**SMHR :**

Calculée pour  $C_{22}H_{32}O_3$  344,2351, trouvé 344,2352.

**Produit N° 205 a et b: 2-Méthoxy-4-(2,5,5,8a-tétraméthyl-3,4,4a,5,6,6,8,8a-octahydro-naphthalèn-1-ylméthyl)-5-hydroxy-phénol et 2-Méthoxy-4-(2,5,5,8a-tétraméthyl-1,4,4a,5,6,6,8,8a-octahydro-naphthalèn-1-ylméthyl)-5-hydroxy-phénol**



$C_{22}H_{32}O_3$        $M = 344 \text{ g.mol}^{-1}$

Huile brune, mélange de deux régioisomères  
**205a et 205b** (3 :1)

**RMN  $^{13}C$**  :  $CDCl_3$  ; 62,9 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; multiplicité (attribution).

13,8	CH <sub>3</sub> b	33,5	Cq a	109,9	CH b
18,7	CH <sub>2</sub> a	36,7	CH <sub>2</sub> a	118,9	Cq a
18,9	CH <sub>2</sub> a	38,8	Cq a	120,7	CH a
20,2	2 CH <sub>3</sub> a	39,7	CH <sub>2</sub> b	121,4	CH b
21,6	CH <sub>3</sub> a	41,5	CH <sub>2</sub> a	122,5	CH b
21,8	CH <sub>3</sub> b	42,0	CH <sub>2</sub> b	128,8	Cq a
23,2	CH <sub>3</sub> b	50,0	CH b	133,8	Cq a
23,6	CH <sub>2</sub> b	51,8	CH a	135,0	Cq b
32,5	CH <sub>2</sub> a	55,5	CH b	136,2	Cq b
33,0	CH <sub>2</sub> b	56,1	OMe a	137,5	Cq a
33,1	CH <sub>3</sub> a	56,2	OMe b	139,3	Cq a
33,3	CH <sub>2</sub> a	109,4	CH a	147,0	Cq a

**RMN  $^1H$**  :  $CDCl_3$  ; 250 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; (multiplicité, intégration, attribution).

0,84	(s, 3H, Me a)	3,18-3,47	(AB ; $\gamma_A = 3,42$ , $\gamma_B = 3,24$ ,	5,65	(bs, 1H, OH b)
0,89	(s, 3H, Me a)	$J = 16,7 \text{ Hz}$ , 2H, H-15)		6,57	(s, 1H, H <sub>Ar</sub> a)
0,96	(s, 3H, Me a)	3,86	(s, 3H, OMe a)	6,64	(s, 1H, H <sub>Ar</sub> b)
1,55	(s, 3H, Me a)	3,89	(s, 3H, OMe b)	6,69	(s, 1H, H <sub>Ar</sub> a)
		5,35	(s, 1H, H-7 b)	6,82	(s, 1H, H <sub>Ar</sub> b)
		5,63	(bs, 1H, OH a)		

**IR** : NaCl,  $cm^{-1}$ , attribution.

3535, OH (st)

1502, C=C (st)

792, C-H<sub>Ar</sub> ( $\delta$ )

**SM** : EI+ ;  $m/z$  (intensité relative), attribution.

344 (10), M      139 (12)

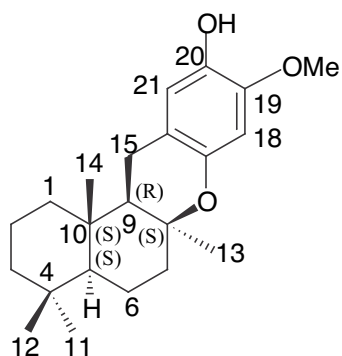
329 (10), M-Me      69 (100)

205 (10)

**SMHR** :

Calculée pour  $C_{22}H_{32}O_3$  344,2351, trouvé 344,2347.

**Produits N° 204 : 9-Méthoxy-4,4,6a,12b-tétraméthyl-1,3,4,4a,5,6,6a,12,12a,12b-décahydro-2H-benzo[a]xanthèn-10-ol.**



$C_{22}H_{32}O_3$                        $M = 344 \text{ g.mol}^{-1}$

$[\alpha]_D^{23} = -28,4^\circ$  ( $c = 0,16$ ,  $CHCl_3$ )

Solide rose pâle               $F = 152-155^\circ C$

**RMN  $^{13}C$  :**  $CDCl_3$  ; 62,9 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; multiplicité (attribution).

14,1	$CH_3$ (14)	41,8	$CH_2$ (3)
18,2	$CH_2$ (6 ou 2)	49,6	$CH$ (9)
18,4	$CH_2$ (6 ou 2)	55,3	$CH_3$ (OMe)
21,8	$CH_3$ (11 ou 12)	55,7	$CH$ (15)
22,1	$CH_2$ (15)	75,3	$Cq$ (8)
27,1	$CH_3$ (13)	100,2	$CH$ (18)
33,2	$Cq$ (4)	113,4	$CH$ (21)
33,7	$CH_3$ (11 ou 12)	114,1	$Cq$ (16)
38,3	$Cq$ (10)	138,8	$Cq$ (20)
40,0	$CH_2$ (1)	145,1	$Cq$ (19)
40,7	$CH_2$ (7)	147,6	$Cq$ (17)

**RMN  $^1H$  :**  $CDCl_3$  ; 250 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; (multiplicité, intégration, attribution).

0,72	(s, 3H, H-14)	3,81	(s, 3H, OMe)
0,81	(s, 3H, H-11 ou 12)	5,13	(bs, 1H, OH)
0,89	(s, 3H, H-11 ou 12)	6,30	(s, 1H, H-18)
1,15	(s, 3H, H-13)	6,57	(s, 1H, H-21)
2,59-2,87	(m, 2H, H-15)		

**IR :**  $NaCl$ ,  $cm^{-1}$ , attribution.

3446, OH (st)	732, $C-H_{Ar}$ ( $\delta$ )
1521, $C=C$ (st)	

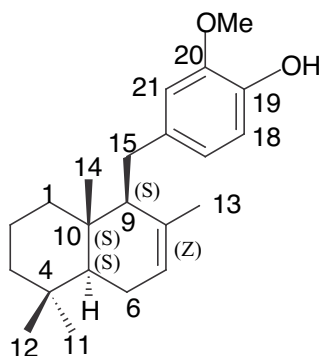
**SM :** LSIMS+ ;  $m/z$  (intensité relative), attribution.

344 (100), M

**SMHR :**

Calculée pour  $C_{22}H_{32}O_3$  344,2351, trouvé 344,2349.

Produit N°206 : 2-Méthoxy-4-(2,5,5,8a-tétraméthyl-1,4,4a,5,6,6,8,8a-octahydro-naphthalèn-1-ylméthyl)-phénol.



$C_{22}H_{32}O_2$      $M = 328 \text{ g.mol}^{-1}$

$[\alpha]_D^{23} = +7,5^\circ$  ( $c = 0,156, CHCl_3$ )

Huile jaune pâle

**RMN  $^{13}C$**  :  $CDCl_3$  ; 62,9 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; multiplicité (attribution).

13,9	$CH_3$	50,2	CH (9 ou 5)
18,9	$CH_2$	55,8	CH (9 ou 5)
21,9	$CH_3$	55,9	$CH_3$ (OMe)
23,3	$CH_3$	111,2	CH (7)
23,7	$CH_2$	114,0	CH (17, 18, ou 21)
33,0	Cq (4 ou 10)	121,2	CH (17, 18, ou 21)
33,1	$CH_2$	122,3	CH (17, 18, ou 21)
33,2	$CH_3$	135,6	Cq (8 ou 16)
36,7	Cq (4 ou 10)	136,1	Cq (8 ou 16)
39,8	$CH_2$	143,2	Cq (19 ou 20)
42,3	$CH_2$	146,2	Cq (19 ou 20)

**RMN  $^1H$**  :  $CDCl_3$  ; 250 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; (multiplicité, intégration, attribution).

0,86	(s, 3H, Me)	3,88	(s, 3H, OMe)
0,88	(s, 3H, Me)	5,37	(bs, 1H, OH)
0,91	(s, 3H, Me)	5,44	(s, 1H, H-7)
1,46	(s, 3H, H-13)	6,72-6,84	(m, 3H, H-17, 18 et 21)
2,84	(bd, $J = 14,1 \text{ Hz}$ , 1H)		

**IR** :  $NaCl, cm^{-1}$ , attribution.

3550, OH (st)	741, $C-H_{Ar}$ ( $\delta$ )
1515, $C=C$ (st)	

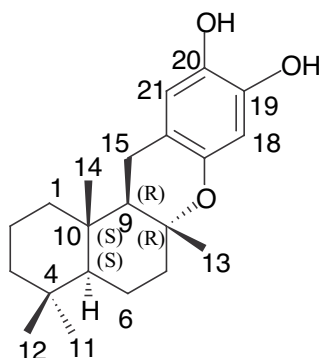
**SM** : EI+ ;  $m/z$  (intensité relative), attribution.

328 ; 28 ; M	138 ; 22
313 ; 9 ; M-Me	137 ; 100
191 ; 25	

**SMHR** :

Calculée pour  $C_{22}H_{32}O_2$  328,2402, trouvé 328,2398.

**Produit N° 86 : 8-épipuupéhénol ou 4,4,6a,12b-Tétraméthyl-1,3,4,4a,5,6,6a,12,12a,12b-décahydro-2H-benzo[*a*]xanthène-9,10-diol.**



$C_{21}H_{30}O_3$      $M = 330 \text{ g.mol}^{-1}$

Huile incolore

$[\alpha]_D^{23} = +26,0^\circ$  ( $c = 0,128$ ,  $CHCl_3$ )

N° CAS :    [257288-34-9]

**RMN  $^{13}C$  :**  $CD_3COCD_3$  ; 62,9 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; multiplicité (attribution).

15,2	$CH_3$	42,5	$CH_2$
19,2	$CH_2$	53,4	CH (5 ou 9)
20,3	$CH_3$	56,9	CH (5 ou 9)
21,0	$CH_2$	76,5	Cq (8)
21,9	$CH_3$	104,5	CH (18 ou 21)
22,3	$CH_2$	115,2	Cq (16)
33,7	$CH_3$	116,2	CH (18 ou 21)
34,0	Cq (4 ou 10)	139,3	Cq (17)
37,4	Cq (4 ou 10)	144,8	Cq (19 ou 20)
39,9	$CH_2$	147,0	Cq (19 ou 20)
42,0	$CH_2$		

**RMN  $^1H$  :**  $CD_3COCD_3$  ; 250 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; (multiplicité, intégration, attribution).

0,86	(s, 6H, 2Me)	6,18	(s, 1H, H-18 ou 21)
0,89	(s, 3H, Me)	6,50	(s, 1H, H-18 ou 21)
1,29	(s, 3H-Me)	7,19	(s, 1H, OH)
2,45-2,49	(m, 2H)	7,60	(s, 1H, OH)

**IR :** NaCl,  $cm^{-1}$ , attribution.

3374, OH (st)

Pas de bande C=O

**SM :** EI+ ;  $m/z$  (intensité relative), attribution.

330 (83), M

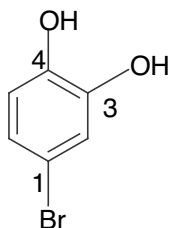
315 (4), M-Me

139 (100)

**SMHR :**

Calculée pour  $C_{21}H_{30}O_3$  330,2195, trouvé 330,2194.

**Produit N° 209 : 3,4-Dihydroxybromobenzène**



$C_6H_5O_2Br$   $M = 188 \text{ g.mol}^{-1}$

Solide blanc  $F = 85-87 \text{ }^\circ\text{C}$

N° CAS : [17345-77-6]

**RMN  $^{13}C$**  :  $CDCl_3$  ; 62,9 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; multiplicité (attribution).

112,6 Cq (1)  
116,7 CH (2, 5 ou 6)  
118,7 CH (2, 5 ou 6)  
124,0 CH (2, 5 ou 6)  
142,5 Cq (3 ou 4)  
144,2 Cq (3 ou 4)

**RMN  $^1H$**  :  $CDCl_3$  ; 250 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; (multiplicité, intégration, attribution).

5,81 (bs, 1H, OH)  
5,95 (bs, 1H, OH)  
6,73 (d,  $J = 8,6 \text{ Hz}$ , 1H, H-5)  
6,92 (dd,  $J = 2,2 ; 8,6 \text{ Hz}$ , 1H, H-6)  
7,01 (d,  $J = 2,2 \text{ Hz}$ , 1H, H-2)

**IR** : KBr,  $cm^{-1}$ , attribution.

3486, OH (st)  
1506, C=C (st)  
736, C-H<sub>Ar</sub> ( $\delta$ )

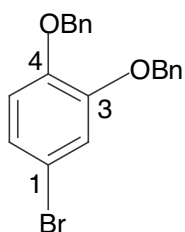
**SM** : LSIMS+ ;  $m/z$  (intensité relative), attribution.

190 (83), M+2  
188 (85), M  
154 (100)

**SMHR** :

Calculée pour  $C_6H_5O_2Br$  187,9473, trouvé 187,9475.

**Produit N° 210 : 3,4-Dibenzyloxybromobenzène**



$C_{20}H_{17}O_2Br$   $M = 368 \text{ g.mol}^{-1}$

Solide blanc  $F = 64-66 \text{ }^\circ\text{C}$

N° CAS : [16047-57-7]

**RMN  $^{13}C$**  :  $CDCl_3$  ; 62,9 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; multiplicité (attribution).

71,2	$CH_2$ ( $OCH_2Ph$ )	127,8	$CH$ ( $CH_{Ph}$ )
71,3	$CH_2$ ( $OCH_2Ph$ )	128,9	$CH$ ( $CH_{Ph}$ )
113,3	$C_q$ (1)	128,4	$CH$ (2 $CH_{Ph}$ )
116,3	$CH$ (2, 5 ou 6)	128,5	$CH$ (2 $CH_{Ph}$ )
117,9	$CH$ (2, 5 ou 6)	136,5	$C_q$ ( $C_{qPh}$ )
124,0	$CH$ (2, 5 ou 6)	136,8	$C_q$ ( $C_{qPh}$ )
127,2	$CH$ (2 $CH_{Ph}$ )	148,0	$C_q$ (3 ou 4)
127,3	$CH$ (2 $CH_{Ph}$ )	149,7	$C_q$ (3 ou 4)

**RMN  $^1H$**  :  $CDCl_3$  ; 250 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; multiplicité, intégration, attribution).

5,14	(s, 4H, 2 $OCH_2Ph$ )
6,81	(d, $J = 8,5$ Hz, 1H, H-5)
7,01	(dd, $J = 2,2$ ; 8,5 Hz, 1H, H-6)
7,09	(d, $J = 2,2$ Hz, 1H, H-2)
7,32-7,48	(m, 10H, 2Ph)

**IR** : KBr,  $cm^{-1}$ , attribution.

Pas de bande OH  
1500, C=C (st)  
752, C-H<sub>Ar</sub> ( $\delta$ )

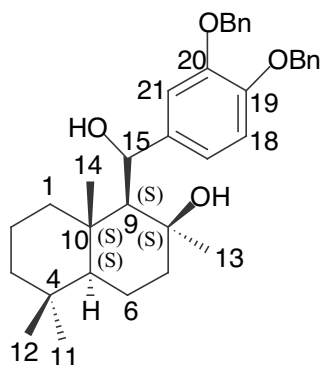
**SM** : LSIMS+ ;  $m/z$  (intensité relative), attribution.

370 (100), M+2  
368 (98), M

**SMHR** :

Calculée pour  $C_{20}H_{17}O_2Br$  368,0412, trouvé 368,0415.

**Produit N° 211 : 1-[(3,4-Dibenzyloxy-phényl)-hydroxy-méthyl]-2,5,5,8a-tétraméthyl-décahydro-naphthalèn-2-ol.**



$C_{35}H_{44}O_4$      $M = 528 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$[\alpha]_D^{23} = +38,1^\circ$  ( $c = 0,162, \text{CHCl}_3$ )

Solide blanc     $F = 58-60^\circ \text{C}$

**RMN  $^{13}$**  :  $\text{CDCl}_3$  ; 62,9 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; multiplicité (attribution)

16,0	$\text{CH}_3$	71,3	$\text{CH}_2$ ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ )
18,1	$\text{CH}_2$	75,1	Cq (8)
18,6	$\text{CH}_2$	113,0	CH (17, 18 ou 21)
21,6	$\text{CH}_3$	114,5	CH (17, 18 ou 21)
32,0	$\text{CH}_3$	117,9	CH (17, 18 ou 21)
33,4	Cq (4 ou 10)	127,2	CH ( $\text{CH}_{\text{Ph}}$ )
33,6	$\text{CH}_3$	127,3	CH ( $\text{CH}_{\text{Ph}}$ )
39,1	Cq (4 ou 10)	127,6	CH ( $\text{CH}_{\text{Ph}}$ )
40,6	$\text{CH}_2$	127,7	CH ( $\text{CH}_{\text{Ph}}$ )
41,9	$\text{CH}_2$	128,3	CH ( $\text{CH}_{\text{Ph}}$ )
43,4	$\text{CH}_2$	137,3	Cq (16 ou $\text{Cq}_{\text{Ph}}$ )
55,7	CH (5 ou 9)	141,5	Cq (16 ou $\text{Cq}_{\text{Ph}}$ )
62,9	CH (5 ou 9)	146,8	Cq (19 ou 20)
70,7	CH (15)	147,9	Cq (19 ou 20)
71,1	$\text{CH}_2$ ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ )		

**RMN  $^1\text{H}$**  :  $\text{CDCl}_3$  ; 250 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; (multiplicité, intégration, attribution).

0,86	(s, 3H, Me)	4,10	(bs, 1H, OH)
0,89	(s, 3H, Me)	5,07-5,17	(m, 5H, 2 $\text{OCH}_2\text{Ph}$ )
0,91	(s, 3H, Me)	6,84-6,92	(m, 3H, H-17, 18 et 21)
1,25	(s, 3H, H-13)	7,28-7,48	(m, 10H, 2 Ph)

**IR** : KBr,  $\text{cm}^{-1}$ , attribution.

3358, OH (st)	735, C-H <sub>Ar</sub> ( $\delta$ )
1509, C=C (st)	

**SM** : LSIMS+ ;  $m/z$  (intensité relative), attribution.

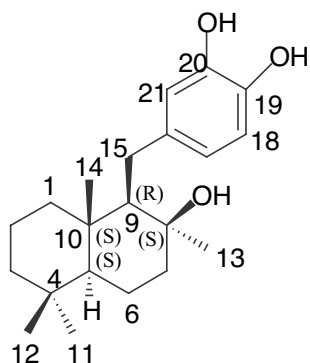
551 (100), M+Na
528 (15), M

**SMHR** :

Calculée pour  $C_{35}H_{44}O_4$  528,3240, trouvé 528,3220.



**Produit N° 212 : 1-(3,4-Dihydroxy-benzyl)-2,5,5,8a-tétraméthyl-décahydro-naphthalèn-2-ol.**



$C_{21}H_{32}O_3$        $M = 332 \text{ g.mol}^{-1}$

$[\alpha]_D^{23} = +15,2^\circ$  ( $c = 0,158$ ,  $CHCl_3$ )

Solide blanc     $F = 165-168 \text{ }^\circ\text{C}$

**RMN  $^{13}C$  :**  $CD_3OCD_3$  ; 62,9 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; multiplicité (attribution).

15,8	$CH_3$	43,7	$CH_2$
19,1	$CH_2$	56,9	CH (5 ou 9)
19,2	$CH_2$	60,9	CH (5 ou 9)
22,2	$CH_3$	72,9	Cq (8)
31,0	$CH_2$	115,7	CH (17, 18, ou 21)
32,3	$CH_3$	116,4	CH (17, 18, ou 21)
33,9	Cq (4 ou 10)	120,6	CH (17, 18, ou 21)
34,0	$CH_3$	138,0	Cq (16)
39,7	Cq (4 ou 10)	143,1	Cq (19 ou 20)
41,1	$CH_2$	145,5	Cq (19 ou 20)
42,8	$CH_2$		

**RMN  $^1H$  :**  $CD_3OCD_3$  ; 250 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; (multiplicité, intégration, attribution).

0,87	(s, 3H, Me)	2,37-2,81	(m, 2H, H-15)
0,89	(s, 3H, Me)	6,49-6,77	(m, 3H, H-17, 18 et 21)
0,99	(s, 3H, Me)	7,55	(bs, 1H, OH)
1,07	(s, 3H, H-13)	7,62	(bs, 1H, OH)

**IR :** KBr,  $cm^{-1}$ , attribution.

3466,	OH (st)
1516,	C=C (st)
797,	C-H <sub>Ar</sub> ( $\delta$ )

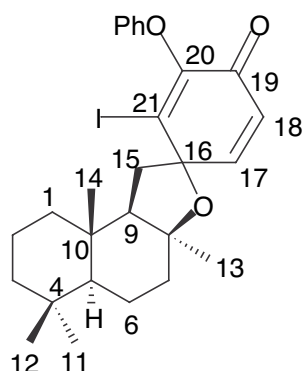
**SM :** LSIMS+ ;  $m/z$  (intensité relative), attribution.

355	(51), M+Na
332	(30), M

**Anal. élém. :**

Calculée pour  $C_{21}H_{32}O_3$  : C, 75,62 ; H, 9,98. Trouvée : C, 75,40 ; H, 9,59.

**Produit N° 213 :**



$C_{27}H_{33}O_3I$   $M = 532 \text{ g.mol}^{-1}$

Huile brune, mélange de deux diastéréoisomères **213** et **213'** (3 : 1)

**RMN  $^{13}C$  :**  $CDCl_3$  ; 62,9 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; multiplicité (attribution).

18,0	$CH_3$	38,2	$Cq'$	122,4	CH
18,1	$CH_3'$	38,5	$CH_q'$	122,7	$CH'$
18,6	$CH_2'$	38,9	$CH_2$	128,0	$CH'$
19,1	$CH_2$	42,9	$CH_2$	128,5	CH
19,3	$CH_2$	43,0	$CH_2'$	129,7	$CH'$
19,4	$CH_2'$	45,3	$CH_2$	130,0	CH
22,0	$CH_3$	45,7	$CH_2'$	130,3	CH
22,1	$CH_3'$	46,5	$CH'$	131,9	$CH'$
30,0	$CH_3$	46,6	CH	140,0	CH
32,9	$CH_3'$	59,6	$CH'$	140,1	$CH'$
33,2	$CH_2$	60,9	CH	141,5	$Cq$
33,4	$CH_3$	83,1	$Cq$	143,6	$Cq$
33,7	$CH_3'$	85,2	$Cq$	155,8	$CH'$
33,8	$Cq$	87,7	$Cq$	159,3	CH
37,6	$CH_2'$	104,0	$Cq$	182,3	CO

**RMN  $^1H$  :**  $CDCl_3$  ; 250 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; (multiplicité, intégration-attribution).

0,60	(s, 3H, Me)	1,01	(s, 3H, Me)	7,04-7,15	(m, 1H et 1H')
0,64	(s, 3H, Me')	2,41-2,75	(m, 2H et 2H')	7,26-7,53	(m, 3H et 3H')
0,79	(s, 3H, Me)	6,15	(d, $J = 10,1$ Hz, 1H)	7,94	(dd, $J = 7,9, 1,2$ Hz, 1H)
0,81	(s, 3H, Me')	6,18	(d, $J = 10,1$ Hz, 1H')	7,96	(dd, $J = 7,9, 1,2$ Hz, 1H')
0,87	(s, 3H, Me')	7,11	(d, $J = 9,8$ Hz, 1H)		
0,93	(s, 3H, Me)	7,14	(d, $J = 9,2$ Hz, 1H')		

**IR :**  $NaCl$ ,  $cm^{-1}$ , attribution.

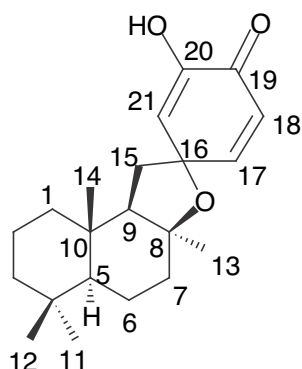
Pas de bande OH	1460, C=C (st)
1652, C=O (st)	751, C-H <sub>Ar</sub> ( $\delta$ )

**SM :** LSIMS+ ;  $m/z$  (intensité relative), attribution.

555 (100), M+Na	532 (30), M
533 (72), M+H	

**SMHR :** Calculée pour  $C_{27}H_{34}O_3I$  533,1553, trouvé 533,1550.

**Produit N° 214 :**



$C_{21}H_{30}O_3$        $M = 330 \text{ g.mol}^{-1}$

$[\alpha]_D^{23} = -60,6^\circ$  ( $c = 0,162$ ,  $CHCl_3$ )

Huile jaune, mélange de deux diastéréoisomères **214** et **214'** (3 : 1)

**RMN  $^{13}C$  :**  $CD_3COCD_3$ ; 62,9 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; multiplicité (attribution).

18,1	CH <sub>3</sub>	14'	39,7	CH <sub>2</sub> '	120,0	CH	21
18,2	CH <sub>3</sub>	14	40,0	CH <sub>2</sub>	121,6	CH'	21'
18,9	CH <sub>2</sub>		42,9	CH <sub>2</sub>	123,9	CH	18'
19,3	CH <sub>2</sub>		45,2	CH <sub>2</sub>	125,6	CH	18
22,1	CH <sub>3</sub>	11 ou 12	47,0	CH	146,0	Cq	16
32,6	CH <sub>3</sub>	13	47,2	CH	147,0	Cq	16'
32,8	CH <sub>3</sub>	13'	60,7	CH	154,3	CH	17'
33,0	CH <sub>2</sub>		60,8	CH	156,3	CH	17
33,2	CH <sub>2</sub> '		79,2	Cq	182,3	CO	19
33,6	CH <sub>3</sub>	11 ou 12	79,5	Cq	182,4	CO	19'
33,9	Cq		85,0	Cq			
38,0	Cq		85,3	Cq			

**RMN  $^1H$  :**  $CD_3COCD_3$ ; 250 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; (multiplicité, intégration, attribution)

0,92	(s, 4H, Me-11, 11' ou 12, 12')	6,09	(d, $J = 10,0$ Hz, 1H, H-18')
1,02	(s, 4H, Me)-11, 11' ou 12, 12'	6,17	(d, $J = 9,8$ Hz, 1H, H-18)
1,04	(s, 3H, Me-14)	6,28	(d, $J = 2,7$ Hz, 1H, H-21)
1,06	(s, 3H, Me-14')	6,94	(dd, $J = 9,8 ; 2,7$ Hz, 1H, H-17)
1,45	(s, 3H, Me-13')	7,30	(dd, $J = 10,0 ; 3,0$ Hz, 1H, H-17')
1,47	(s, 3H, Me-13)	7,40	(bs, 1H, OH)
5,93	(d, $J = 2,7$ Hz, 1H, H-21')	7,46	(bs, 1H, OH')

**IR :** NaCl,  $cm^{-1}$ , attribution.

3416, OH (st)

742, 751, C-H<sub>Ar</sub> ( $\delta$ )

1687, C=O (st)

**SM :** EI+ ;  $m/z$  (intensité relative), attribution.

330 (10), M

126 (27),  $C_6O_3H_4$

315 (4), M-Me

461 (100)

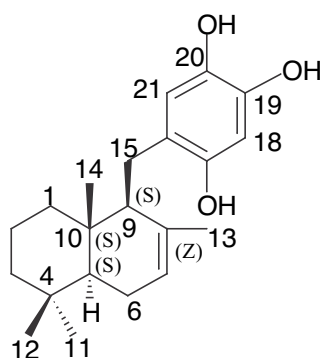
205 (12),  $C_{15}H_{25}$

177 (36),  $C_{15}H_{25}-2Me-2H$

191 (50),  $C_{15}H_{25}-Me$

**SMHR :** Calculée pour  $C_{21}H_{30}O_3$  330,2195, trouvé 330,2194.

**Produit N° 216 : 2-Méthoxy-4-(2,5,5,8a-tétraméthyl-1,4,4a,5,6,6,8,8a-octahydro-naphthalèn-1-ylméthyl)-5-hydroxy-phénol.**



$C_{21}H_{30}O_3$        $M = 330 \text{ g.mol}^{-1}$

Huile brune

**RMN  $^{13}C$  :**  $CDCl_3$  ; 62,9 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; multiplicité (attribution).

14,0	$CH_3$	50,3	CH
18,9	$CH_2$	54,4	CH
21,9	$CH_3$	115,7	Cq
22,3	$CH_3$	116,0	CH
23,7	$CH_2$	116,3	CH
29,2	$CH_2$	121,1	Cq
32,7	Cq	122,5	CH
33,3	$CH_3$	133,8	Cq
36,8	Cq	135,0	Cq
39,5	$CH_2$	141,5	Cq
42,2	$CH_2$		

**RMN  $^1H$  :**  $CDCl_3$  ; 250 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; (multiplicité, intégration-attribution).

0,88	(s, 3H, Me)	1,45	(s, 3H, Me)
0,89	(s, 3H, Me)	5,09-5,60	(m, 1H, H-7)
0,91	(s, 3H, Me)	6,65-6,86	(m, 2H)

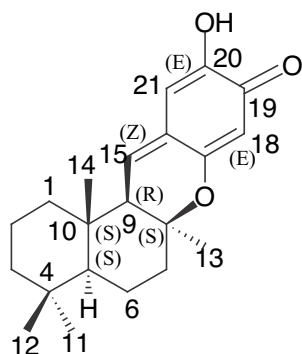
**IR :**  $cm^{-1}$ .

3545,	OH (st)
1497,	C=C (st)
783,	C-H <sub>Ar</sub> ( $\delta$ )

**SM :** EI ; m/z ; intensité relative ; attribution.

348	(18), M+18
314	(9)
191	(100)

**Produit N° 1 : Puupéhénone ou 10-Hydroxy-4,4,6a,12b-tetraméthyl-1,2,3,4,4a,5,6,6a,12a,12b-décahydro-benzo[a]xanthèn-9-one**



$C_{21}H_{28}O_3$

$M = 328 \text{ g.mol}^{-1}$

solide jaune

$[\alpha]_D^{23} = +101,2^\circ$  ( $c = 0,41$ ,  $CHCl_3$ )

N° CAS : [73573-17-8]

**RMN  $^{13}C$  :**  $CDCl_3$  ; 62,9 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; multiplicité (attribution).

15,0	$CH_3$ (14)	53,8	CH (5)
18,1	$CH_2$ (2 ou 6)	54,8	CH (9)
18,4	$CH_2$ (2 ou 6)	78,8	Cq (8)
21,9	$CH_3$ (12)	105,1	CH (18)
28,0	$CH_3$ (13)	106,0	CH (21)
33,3	Cq (4)	129,3	Cq (16)
33,7	$CH_3$ (11)	140,6	CH (15)
39,2	$CH_2$ (1, 3 ou 7)	147,4	Cq (20)
40,0	$CH_2$ (1, 3 ou 7)	162,8	Cq (17)
40,7	$CH_2$ (1, 3 ou 7)	182,0	CO (19)
41,6	Cq (10)		

**RMN  $^1H$  :**  $CDCl_3$  ; 250 MHz ;  $\delta$  (ppm) ; (multiplicité, intégration, attribution).

0,82	(s, 3H, H-12)	5,87	(d, $J = 1,2$ Hz, 1H, H-18)
0,85	(s, 3H, H-11)	6,21	(s, 1H, H-21)
0,92	(s, 3H, H-14)	6,66	(d, $J = 6,6$ Hz, 1H, H-15)
1,24	(s, 3H, H-13)	6,86	(bs, 1H, OH)
2,05	(d, $J = 7,1$ Hz, 1H, H-9)		

**IR :**  $NaCl$ ,  $cm^{-1}$ , attribution.

3374, OH (st)

740, 741, C-H<sub>Ar</sub> ( $\delta$ )

1601, C=O (st)

**SM :** LSIMS+ ;  $m/z$  (intensité relative), attribution.

329 (100), M+1

328 (9), M

**SMHR :**

Calculée pour  $C_{21}H_{29}O_3$  329,2117, trouvé 329,2129.



## **BIBLIOGRAPHIE**





## BIBLIOGRAHIE

- (1) Nasu, S. S.; Yeung, B. K. S.; Hamman, M. T.; Scheuer, P. J.; Kelly-Borgues, M.; Goins, K. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7290-7292.
- (2) Zjawiony, J. K.; Bartyzel, P.; Hamman, M. T. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1502-1508.
- (3) Capon, R. J. In *Studies in Natural Products Chemistry*; Atta-ur-Rahman, Ed.; Elsevier Science: New York, 1995; Vol. 15, p 289-326.
- (4) Ravi, B. N.; Perzanowski, H. P.; Ross, R. A.; Erdman, T. R.; Scheuer, P. J.; Finer, J.; Clardy, J. *Pure and Appl. Chem.* **1979**, *51*, 1893-1900.
- (5) El Sayed, K. A.; Bartyzel, P.; Shen, X.; Perry, T. L.; Zjawiony, K. J.; Hamman, M. T. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 949-953.
- (6) Trammel, G. L. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *18*, 1525-1528.
- (7) Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2325-2328.
- (8) Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; Cortés, M.; Armstrong, V. *Tetrahedron*. **1999**, *55*, 15181-15208.
- (9) Arjona, O.; Medel, R.; Plumet, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8431-8433.
- (10) Cimino, G.; De Stephano, S.; Minale, L. *Experientia* **1972**, *28*, 1401-1402.
- (11) Cimino, G.; De Stephano, S.; Minale, L. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 1315-1324.
- (12) Cimino, G.; De Stephano, S.; Minale, L. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 2565-2570.
- (13) Cimino, G.; De Lucas, P.; de Stephano, S.; Minale, L. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 271-275.
- (14) Kurata, K.; Taniguchi, K.; Suzuki, M. *Phytochemistry* **1996**, *41*, 749-752.
- (15) Luibrand, R. T.; Erdman, T. R.; Vollmer, J. J.; Scheuer, P. J.; Finer, J.; Clardy, J. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 609-612.
- (16) Minale, L.; Riccio, R.; Sodano, G. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *38*, 3401-3404.
- (17) Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Japan* **1957**, *30*, 979-983.
- (18) Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Japan* **1958**, *31*, 51-55.
- (19) Caglioti, L.; Naef, H.; Arigoni, D.; Jeger, O. *Helv. Chim. Acta.* **1959**, *42*, 2557-2570.

- (20) Cimino, G.; De Stephano, S.; Minale, L. *Experientia* **1975**, *31*, 1250-1251.
- (21) Roberts, J. S. In *Chemistry of terpenes and terpenoids*; Newman, A. A., Ed.; Academic Press: London and New York, 1972, p 88-93.
- (22) van Tamelen, E. E.; Storni, A.; Hessler, E. J.; Schwartz, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3295-3296.
- (23) Banthorpe, D. P.; Charlwood, B. V. In *Chemistry of terpenes and terpenoids*; Newman, A. A., Ed.; Academic press: London and New York, 1972, p 337-349.
- (24) Dewick, P. M. *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15*, 17-58.
- (25) Hamman, M. T.; Scheuer, P. J.; Kelly-Borgues, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6565-6569.
- (26) Locke, P. E.; Hecht, S. M. *Chem. Commun.* **1996**, *24*, 2717-2718.
- (27) Ling, T.; Xiang, A. X.; Theodorakis, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3089-3091.
- (28) Cariello, L.; Zanetti, L.; Cuomo, V.; Vanzanella, F. *Comp. Biochem. Physiol.* **1982**, *71B*, 281-283.
- (29) Müller, W. E. G.; Zahn, R. K.; Gasic, M. J.; Dogovic, N.; Maidhof, A.; Becker, C.; Diehlt-Seifert, B.; Eich, E. *Comp. Biochem. Physiol.* **1985**, *80C*, 47-52.
- (30) Müller, W. E. G.; Maidhof, A.; Zahn, R. K.; Schröder, H. C.; Gasic, M. J.; Heidemann, D.; Bernd, A.; Kurelec, B.; Eich, E.; Seibert, G. *Cancer Res.* **1985**, *45*, 4822-4826.
- (31) Kurelec, B.; Zahn, R. K.; Gasic, M. J.; Britvic, S.; Lucic, D.; Müller, W. E. G. *Mutat. Res* **1985**, *144*, 63-66.
- (32) Müller, W. E. G.; Dogovic, N.; Zahn, R. K.; Maidhof, A.; Diehlt-Seifert, B.; Becker, C.; Sachsse, W.; Gasic, M. J.; Schroeder, H. C. *Basic Appl. Histochem.* **1985**, *29*, 321-330.
- (33) Müller, W. E. G.; Sobel, C.; Diehlt-Seifert, B.; Maidhof, A.; Schröder, H. C. *Biochem. Pharmacol.* **1987**, *36*, 1489-1494.
- (34) Sarin, P. S.; Sun, D.; Thornton, A.; Müller, W. E. G. *J. Natl. Cancer Inst.* **1987**, *78*, 663-664.
- (35) Müller, W. E. G.; Boehm, M.; Batel, R.; De Rosa, S.; Tommonaro, G.; Müller, I. M.; Schroeder, H. C. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1077-1081.

- (36) De Pasquale, R.; Circosta, C.; Occhiuto, F.; De Stephano, S.; De Rosa, S. *Pharmacol. Res. Commun.* **1988**, *20*, 23-26.
- (37) Ferrandiz, M. L.; Sanz, M. J.; Bustos, G.; Paya, M.; Alcaraz, M. J.; De Rosa, S. *Eur. J. Pharmacol.* **1994**, *253*, 75-82.
- (38) Capon, R. J.; MacLeod, J. K. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5059-5060.
- (39) Carté, B.; Rose, C. B.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2785-2787.
- (40) Rodriguez, J.; Quinoa, E.; Riguera, R.; Peters, B.; Abrell, L. M.; Crews, P. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6667-6680.
- (41) Shen, Y. C.; Hsieh, P. W. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 93-97.
- (42) Kondracki, M. L.; Guyot, M. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1995-2004.
- (43) Kondracki, M. L.; Guyot, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5815-5818.
- (44) Kushlan, D. M.; Faulkner, D. J.; Parkanyi, L.; Clardy, J. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3307-3312.
- (45) Loya, S.; Tal, R.; Kashman, Y.; Hizi, A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1990**, *34*, 2009-2012.
- (46) Loya, S.; Hizi, A. *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 9323-9328.
- (47) Takizawa, P. A.; Yucel, J. K.; Veit, B.; Faulkner, D. J.; Deerinck, T.; Soto, G.; Ellisman, M.; Malhotra, V. *Cell* **1993**, *73*, 1079-1090.
- (48) Ling, T.; Poupon, E.; Rueden, E.; Theodorakis, E. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 819-822.
- (49) Poigny, S.; Guyot, M.; Samadi, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5890-5894.
- (50) Fenical, W.; Sims, J. J.; Squatrito, D.; Wing, M. R.; Radlick, P. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2383-2386.
- (51) Welch, S. C.; Rao, A. S. C. P. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *6*, 506-508.
- (52) Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Herrador, M. M.; Chahboun, R.; Galera, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2325-2328.
- (53) Schröder, J.; Magg, C.; Seifert, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5469-5473.
- (54) Coval, J.; Conover, M. A.; Mierzwa, R.; King, A.; Puar, M.; Phife, D. W.; Pai, J. K.; Burrier, R. E.; Ahn, H. S.; Boykow, G.; Mahesh, P.; Pomponi, S. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 605-610.

- (55) Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5635-5650.
- (56) Chackalamannil, S.; Wang, Y. W.; Xia, Y.; Czarniecki, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5315-5318.
- (57) Urban, S.; Capon, R. J. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 900-901.
- (58) Amade, P.; Chevelot, L.; Perzanowski, H. P.; Scheuer, P. J. *Helv. Chim. Acta.* **1983**, *66*, 1672-1675.
- (59) Hamman, M. T.; Scheuer, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5671-5672.
- (60) Bourguet-Kondracki, M. L.; Debitus, C.; Guyot, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3861-3864.
- (61) Bourguet-Kondracki, M. L.; Lacombe, F.; Guyot, M. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1304-1305.
- (62) Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Herrador, M. M.; Valdivia, M. V.; Chahboun, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2425-2428.
- (63) Takao, K.; Sasaki, T.; Kozaki, T.; Yanagisawa, Y.; Tadano, K.; Kawashima, A.; Shinonaga, H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4291-4294
- (64) Barrero, A. F.; Manzaneda, E. A.; Altarejos, J.; Salido, S.; Ramos, J. M.; Simmonds, M. S. J.; Blaney, W. M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7435-7450.
- (65) Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; CODEN: SPXXAD ES 2127690 A1 19990416 Can 131:310745 AN 1999:732144: Span, 1999.
- (66) Arjona, O.; Garranzo, M.; Mahugo, J.; Maroto, E.; Plumet, J.; Saez, B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7249-7252.
- (67) Quideau, S.; Pouységu, L.; Looney, M. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9597-9600.
- (68) Quideau, S. In *Modern Arene Chemistry*; Astruc, D. Ed.; Wiley, **2002**, Chap 16. Sous presse.
- (69) Quideau, S.; Pouységu, L. *Organic Preparations and Procedures Int.* **1999**, *31*, 617-680.
- (70) Riecker, A.; Dreher, E. L.; Geisel, H.; Khalifa, M. H. *SYNTHESIS* **1978**, 851.
- (71) Liao, C. C. In *Modern Methodology in Organic Synthesis*, Kodansha, Tokyo, **1992**, p. 409.
- (72) Husiu, P. Y.; Liao, C. C. *Chem. Commun.* **1997**, 1085.
- (73) Anderson, G. *Acta Chemica Scandinavia* **1975**, *B 29*, 948.

- (74) Anderson, G. *Acta Chemica Scandinavia* **1976**, B 30, 64.
- (75) Anderson, G. *Acta Chemica Scandinavia* **1976**, B 30, 403.
- (76) Quideau, S.; Looney, M. A.; Pouységu, L.; Ham, S.; Birney, D. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 615-618.
- (77) Pouységu, L.; Avellan, A. V.; Quideau, S. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3425-3436.
- (78) Hinder, M.; Stoll, M. *Helv. Chim. Acta.* **1953**, 36, 1995-2008.
- (79) Ohloff, G.; Giersch, W.; Pickenhagen, W.; Furrer, A.; Frei, B. *Helv. Chim. Acta.* **1985**, 68, 2022-2029.
- (80) Escher, S.; Giersch, W.; Niclass, Y.; Bernardinelli, G.; Ohloff, G. *Helv. Chim. Acta.* **1990**, 73, 1935-1947.
- (81) Ratcliffe, R.; Rodrehorst, R. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 4000-4002.
- (82) Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. *SYNTHESIS* **1994**, 639-666.
- (83) Lessène, G.; Tripoli, R.; Cazeau, P.; Biran, C.; Bordeau, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4037-4040.
- (84) Ohloff, G.; Vial, C.; Demole, E.; Enggist, P.; Giersch, W.; Jégou, E.; Polonsky, J.; Caruso, A. J.; Lederer, E. *Helv. Chim. Acta.* **1986**, 69, 163-173.
- (85) Vedejs, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5944-5946.
- (86) Mimoun, H.; Seree de Roch, I.; Sajus, L. *Bulletin de la société chimique de France* **1969**, 5, 1481-1492.
- (87) Oberhauser, T. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4504-4506.
- (88) Ueki, Y.; Itoh, M.; Katoh, T.; Terashima, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5719-5722.
- (89) Mori, K.; Yamamura, S.; Nishiyama, S. *Tetrahedron* **2001**, 57, 5533-5542.
- (90) Yang, D.; Wong, M. K.; Yang, Z. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4179-4184.
- (91) Wipf, P.; Jung, J. K. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6319-6337.
- (92) Coop, A.; Janetka, J. W.; Lewis, J. W.; Rice, K. C. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4392-4396.

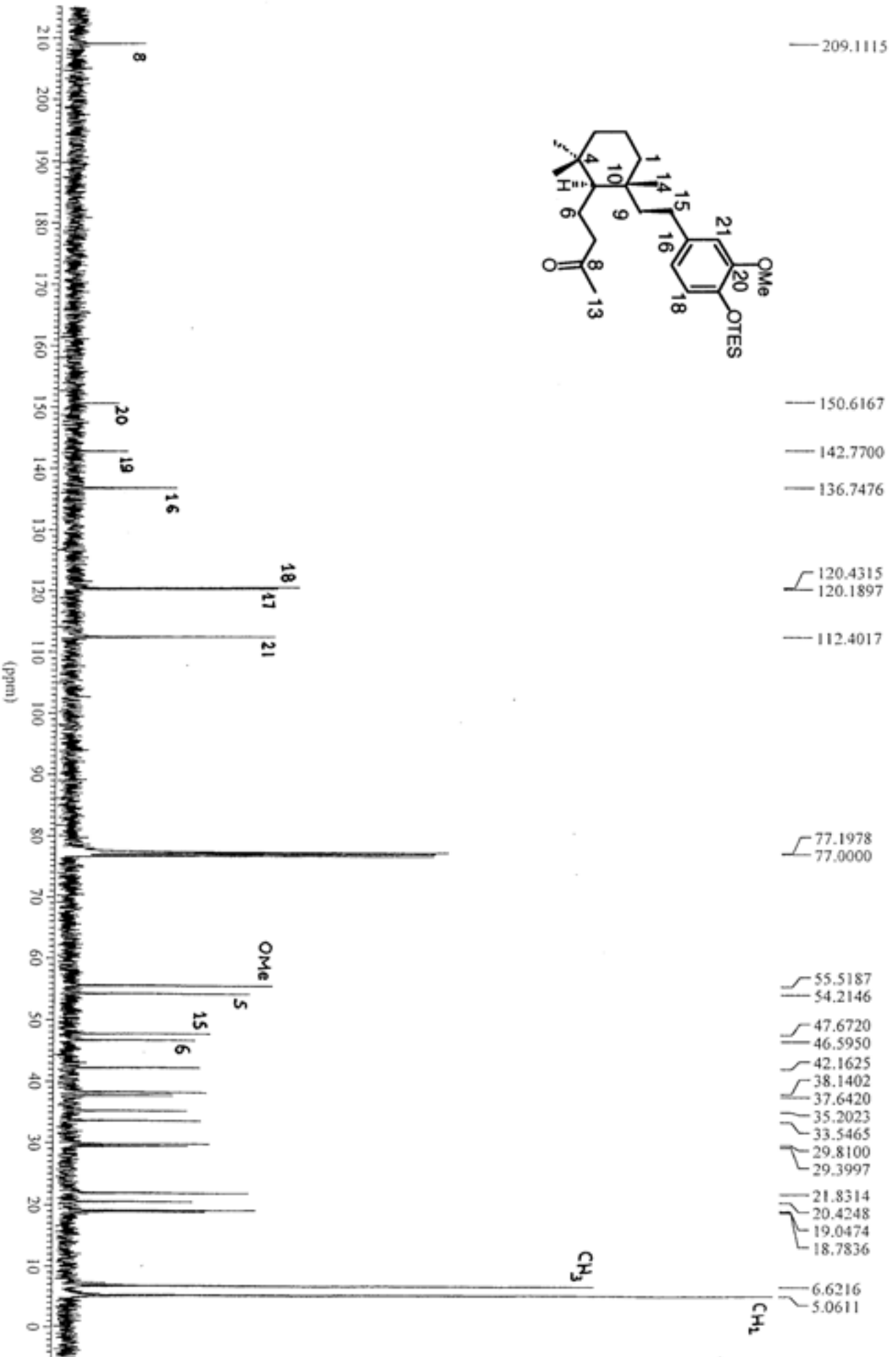
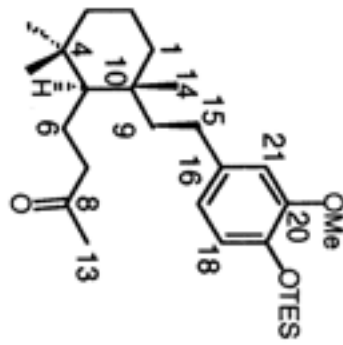
- (93) Olah, G. A.; Narang, S. C.; Gupta, B. G. B.; Malhotra, R. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1247-1251.
- (94) Papoustis, I.; Spiroudis, S.; Varvoglis, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8449-8452.
- (95) Spiroudis, S.; Tarantili, P. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11541-11552.
- (96) Prakash, O.; Tanwar, M. P.; Goyal, S.; Pahuja, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6519-6522.
- (97) Coleman, R. S.; Guernon, J. M.; Roland, J. T. *Org. Lett.* **1999**, *2*, 277-280.
- (98) Pelter, A.; Satchwell, P.; Ward, R. S.; Blake, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1995**, 2201-2202.
- (99) Mihailo, L. M.; Zivorad, C. In *The Chemistry of the hydroxyl group. Part I*; Patai, Ed.
- (100) Stone, T. J.; Waters, W. A. *J. Chem. Soc.* **1965**, 1488-1494.
- (101) Vedejs, E.; Larsen, S. *Org. Synth.* **1986**, 127-137.

## **ANNEXES**

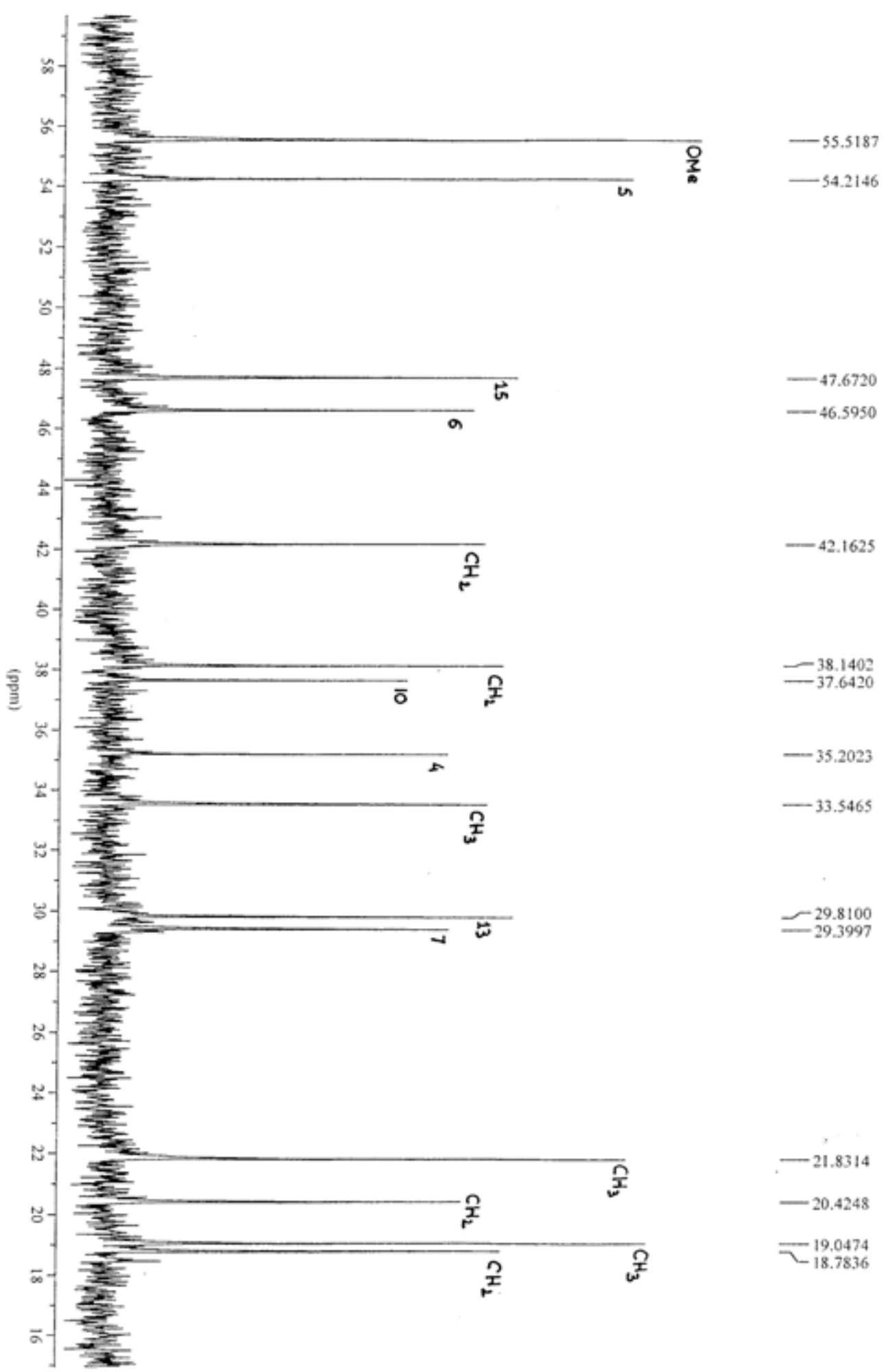




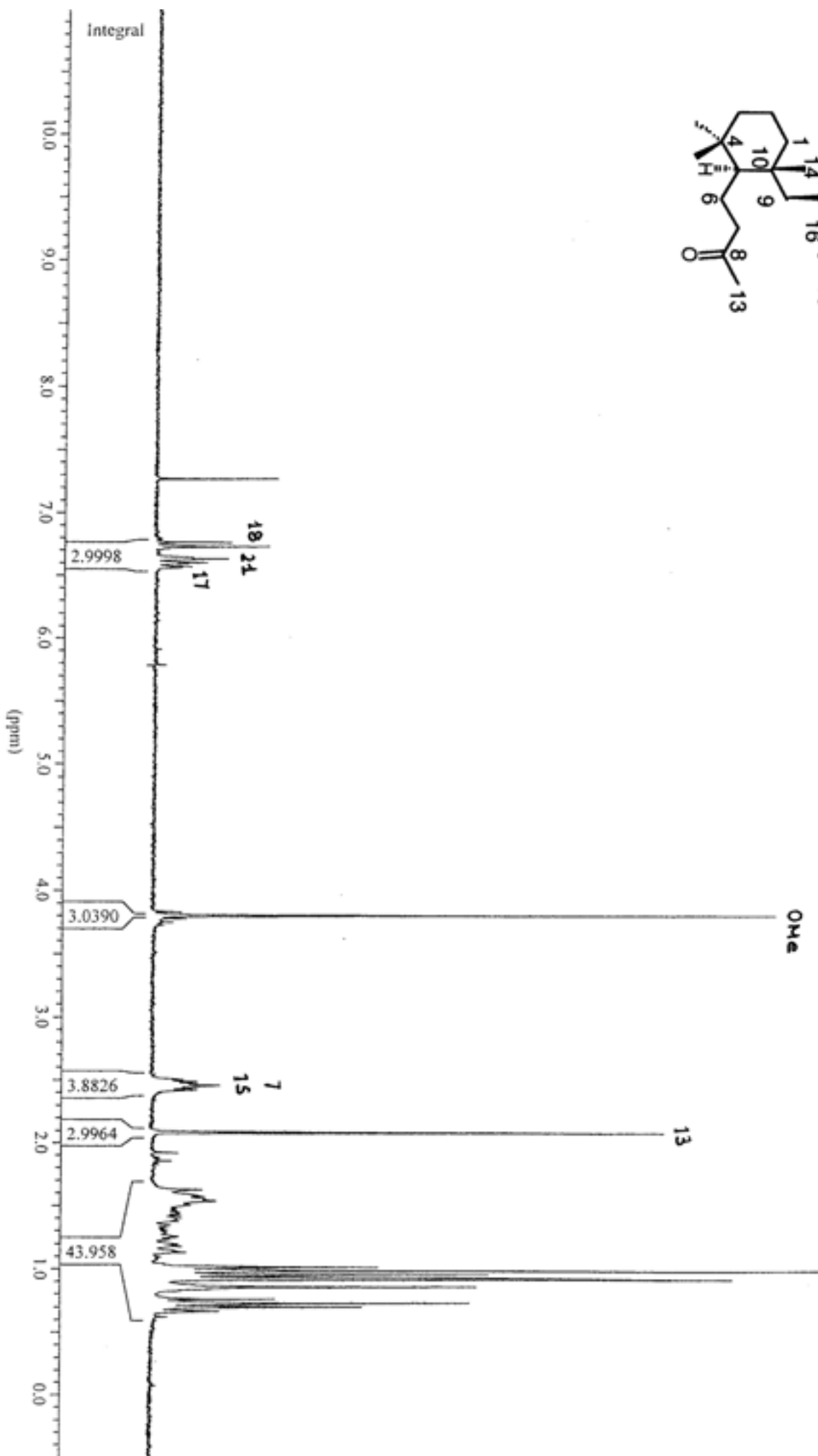
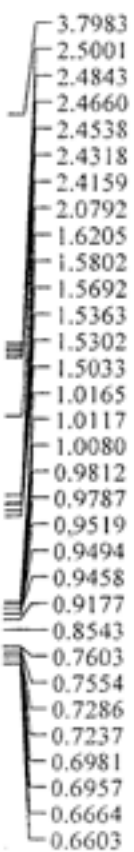
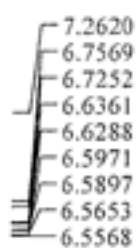
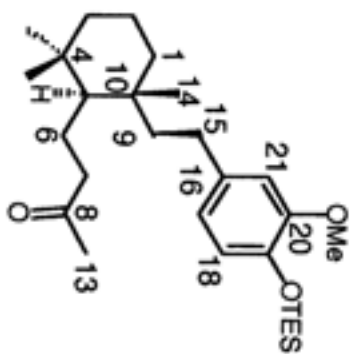
Annexe 1a : Spectre RMN du carbone du produit 195



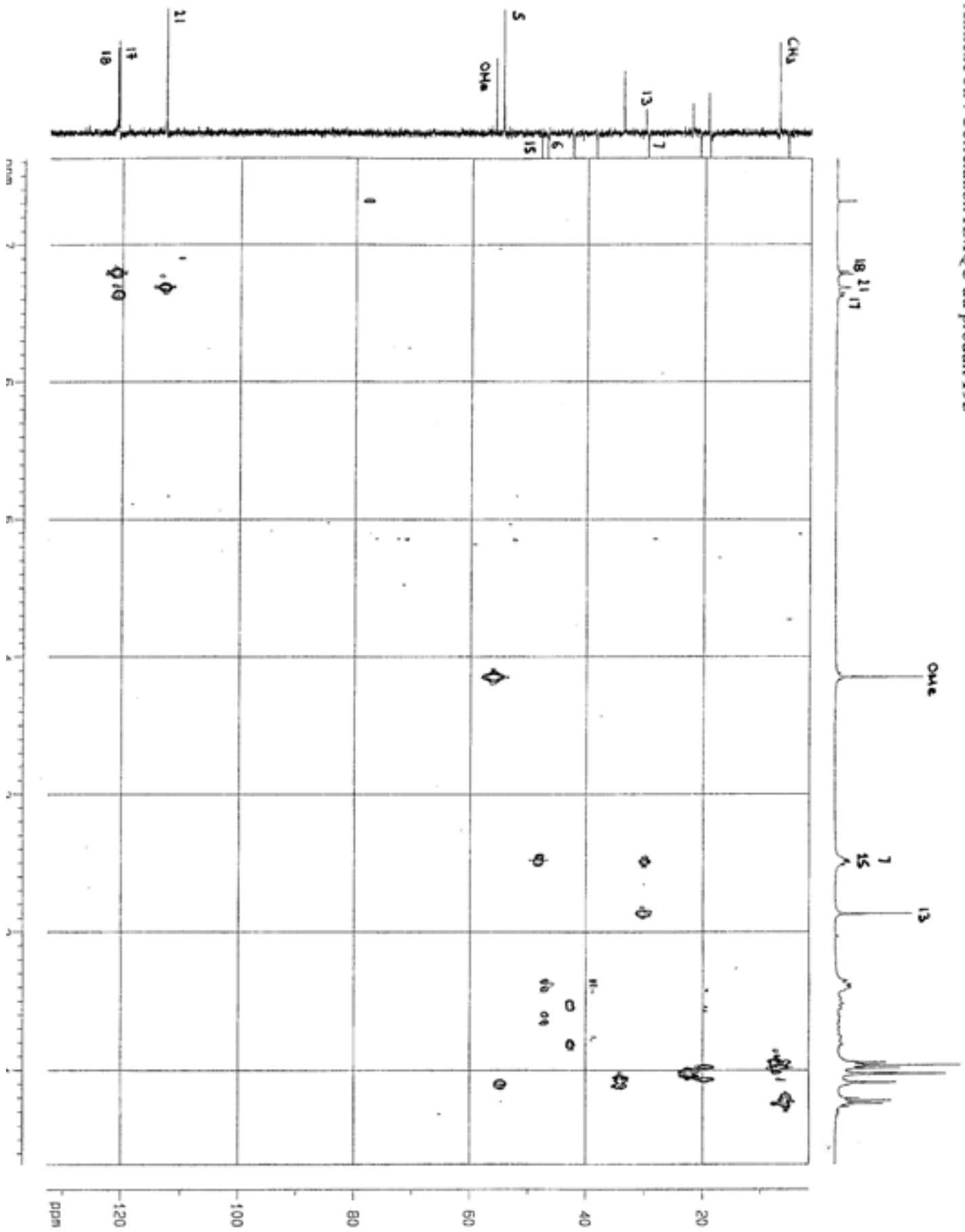
Annexe Ib : Spectre RMN du carbone du produit **195** (zoom)



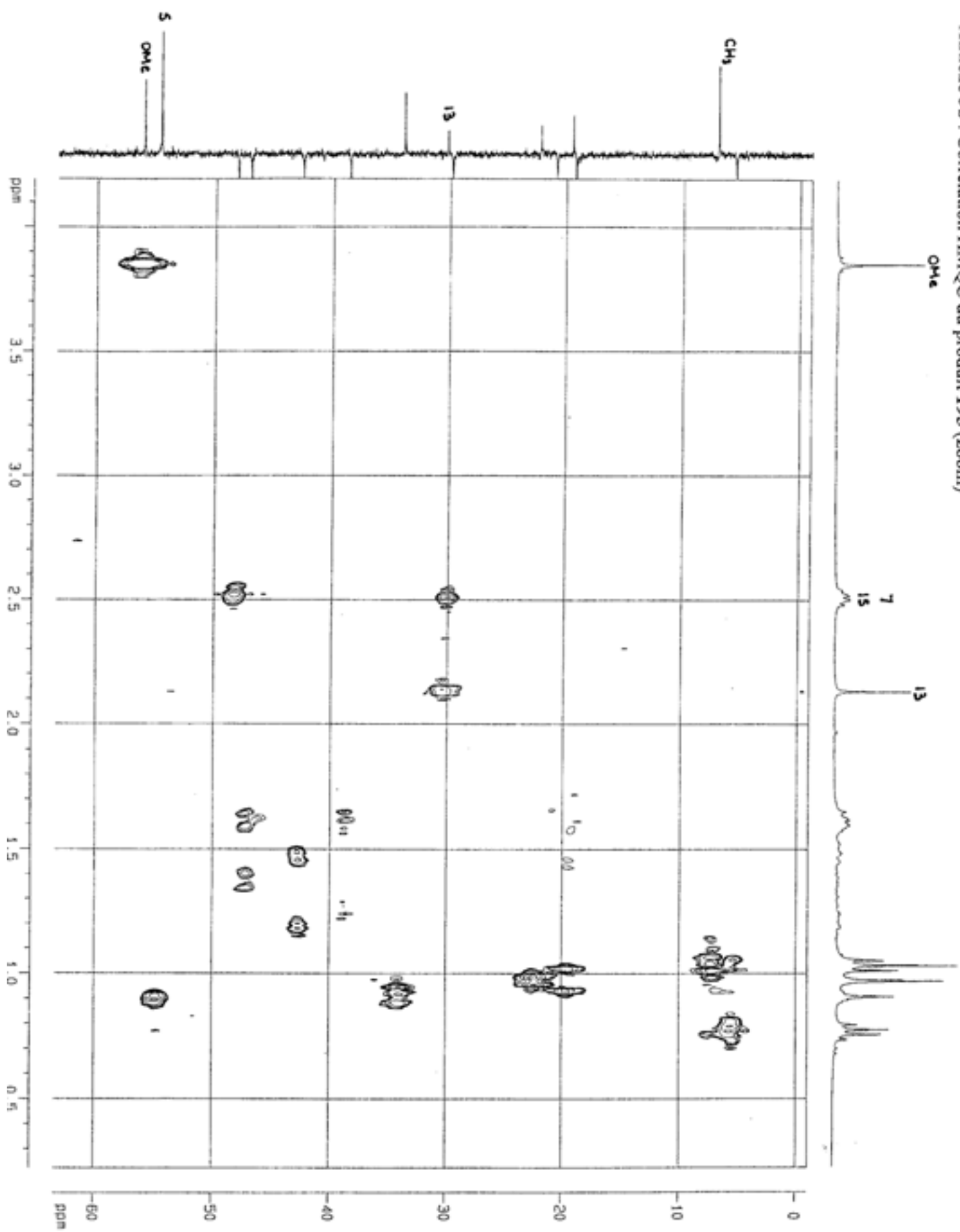
Annexe 2 : Spectre RMN du proton du produit 195



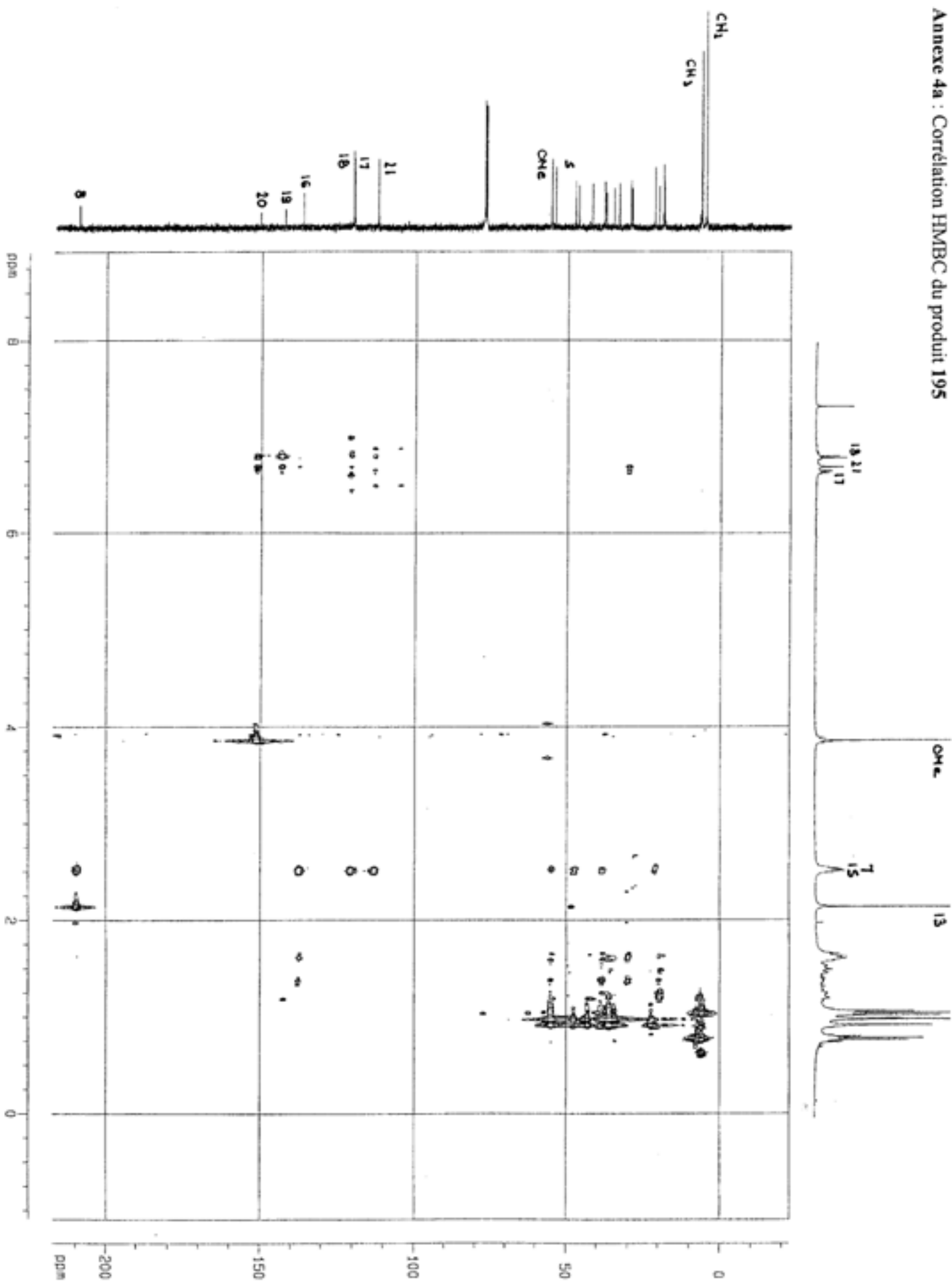
Annexe 3a : Corrélation HMQC du produit 195



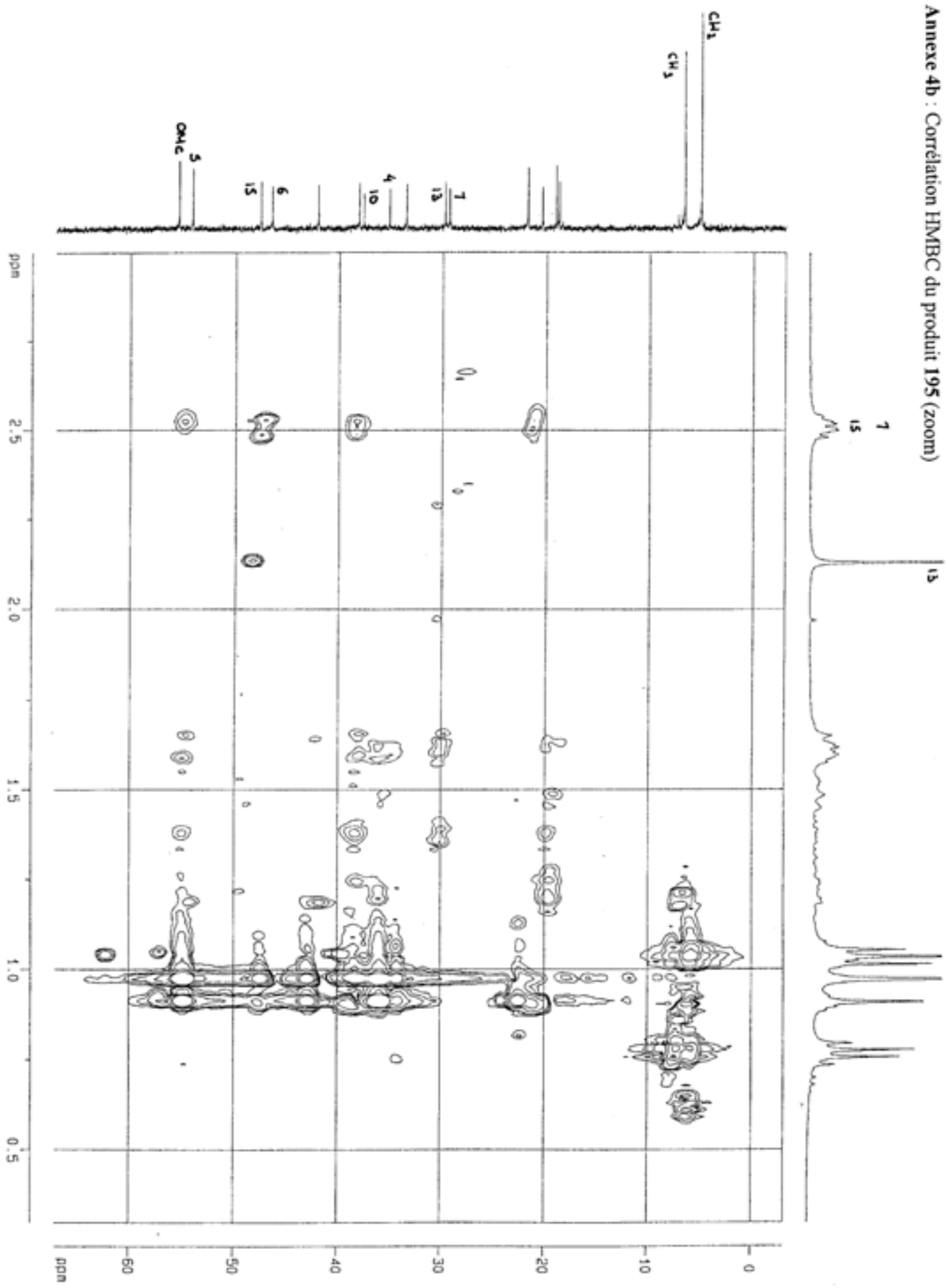
Annexe 3b : Corrélation HMQC du produit 195 (zoom)



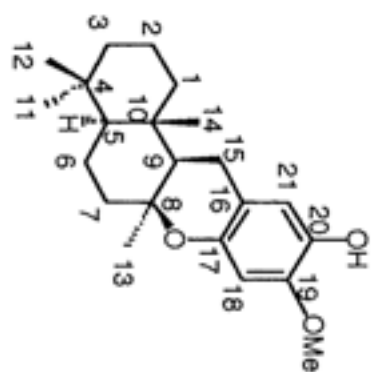
Annexe 4a : Corrélation HMBC du produit 195



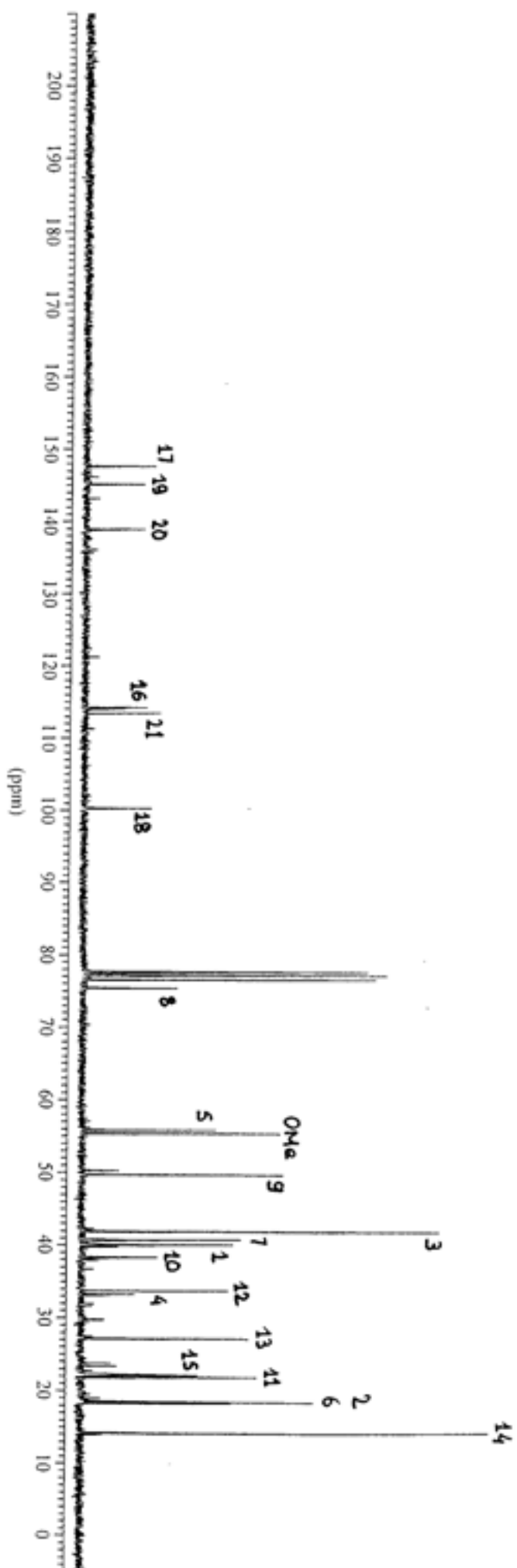
Annexe 4b : Corrélation HMQC du produit 195 (zoom)



**Annexe 5 : Spectre RMN du carbone du produit 204**

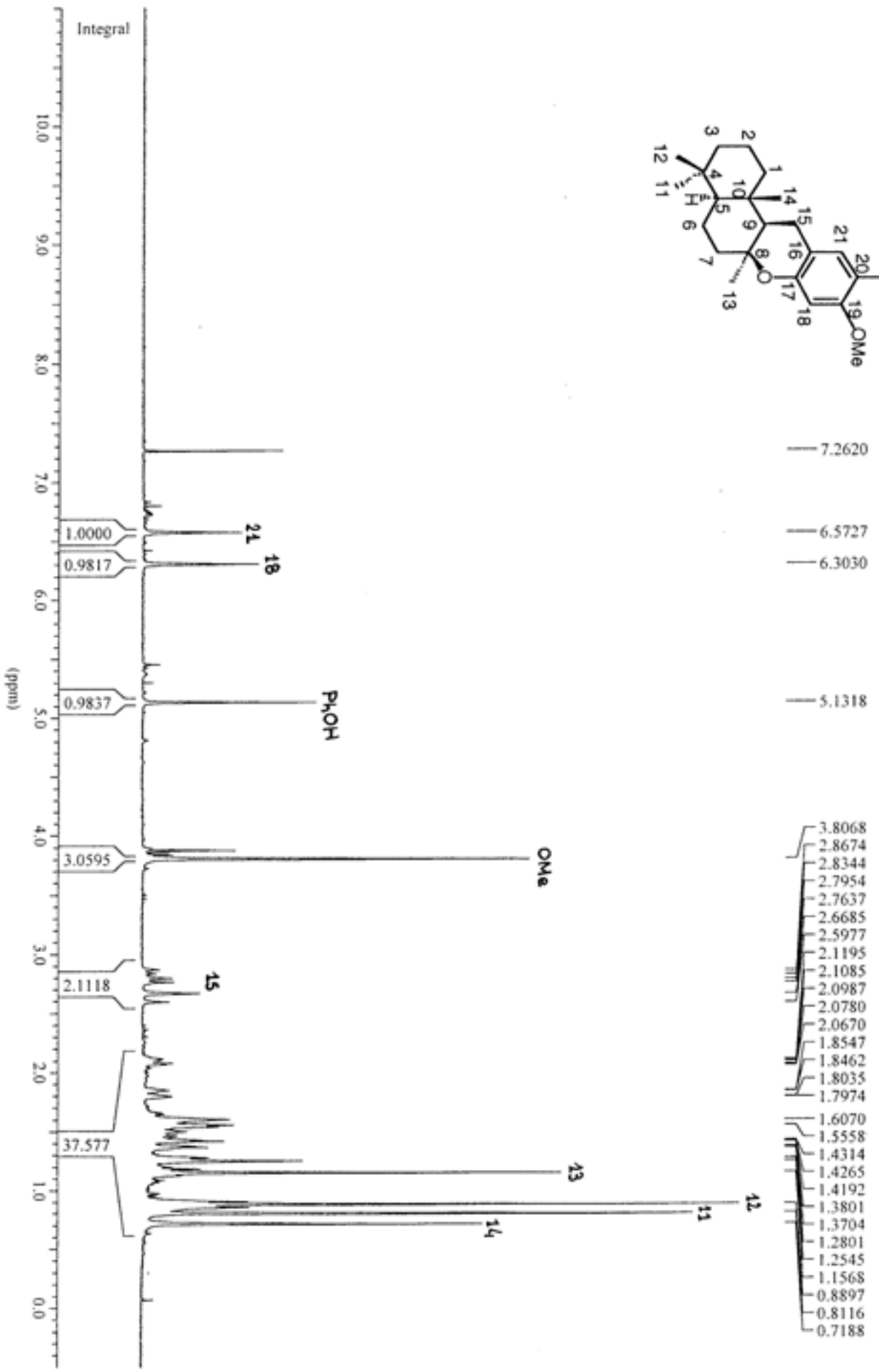
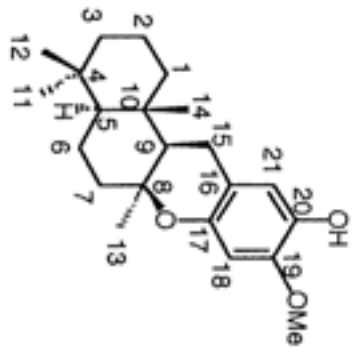


—	147.5825
—	145.1110
—	138.8336
—	114.1487
—	113.3905
—	100.2596
—	77.0000
—	75.2866
—	55.7570
—	55.2870
—	49.6009
—	41.8831
—	40.7156
—	40.0333
—	38.2744
—	33.6801
—	27.1146
—	22.1261
—	21.8532
—	18.4567
—	18.2596
—	14.1505

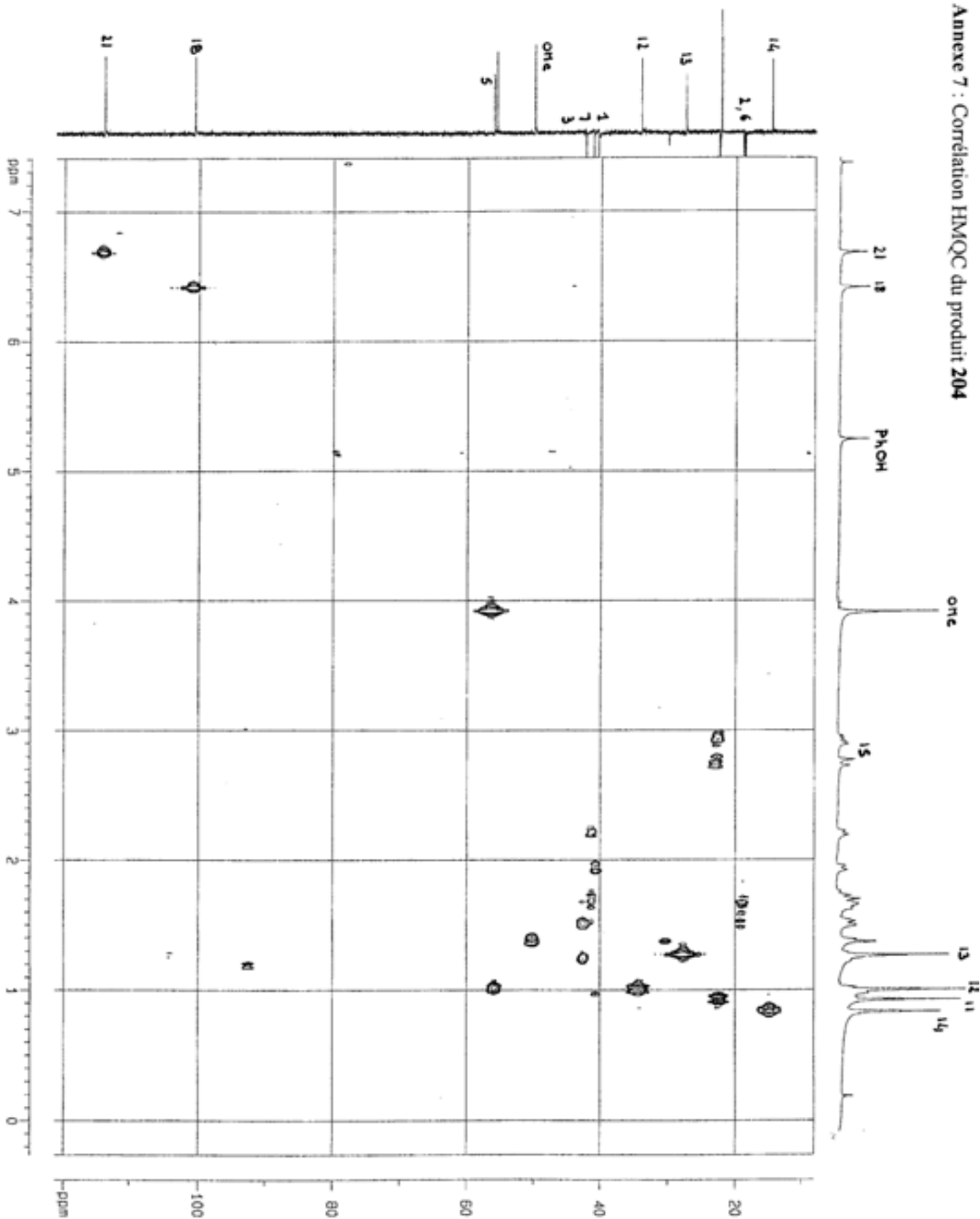




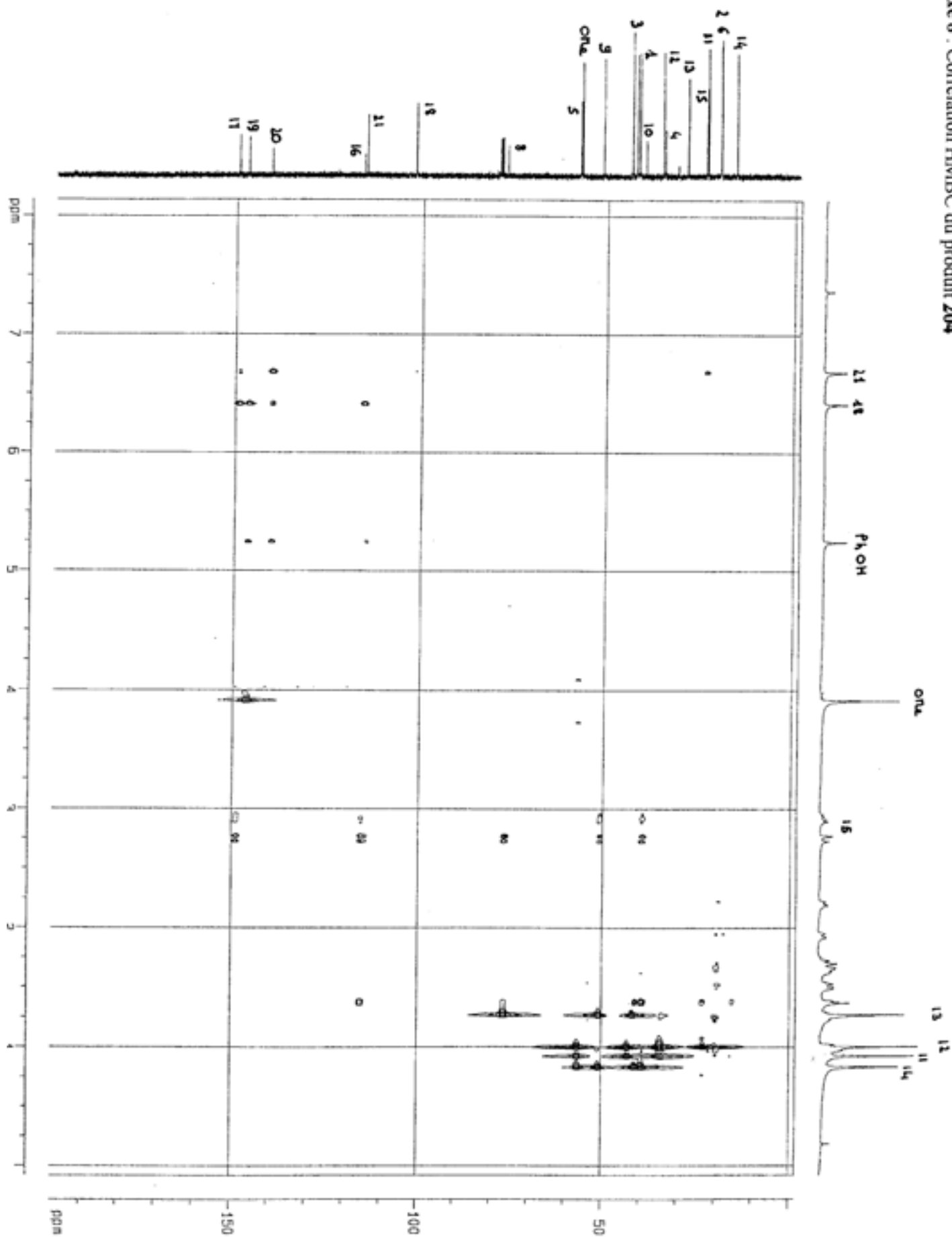
Annexe 6 : Spectre RMN du proton du produit **204**



Annexe 7 : Corrélation HMQC du produit 204

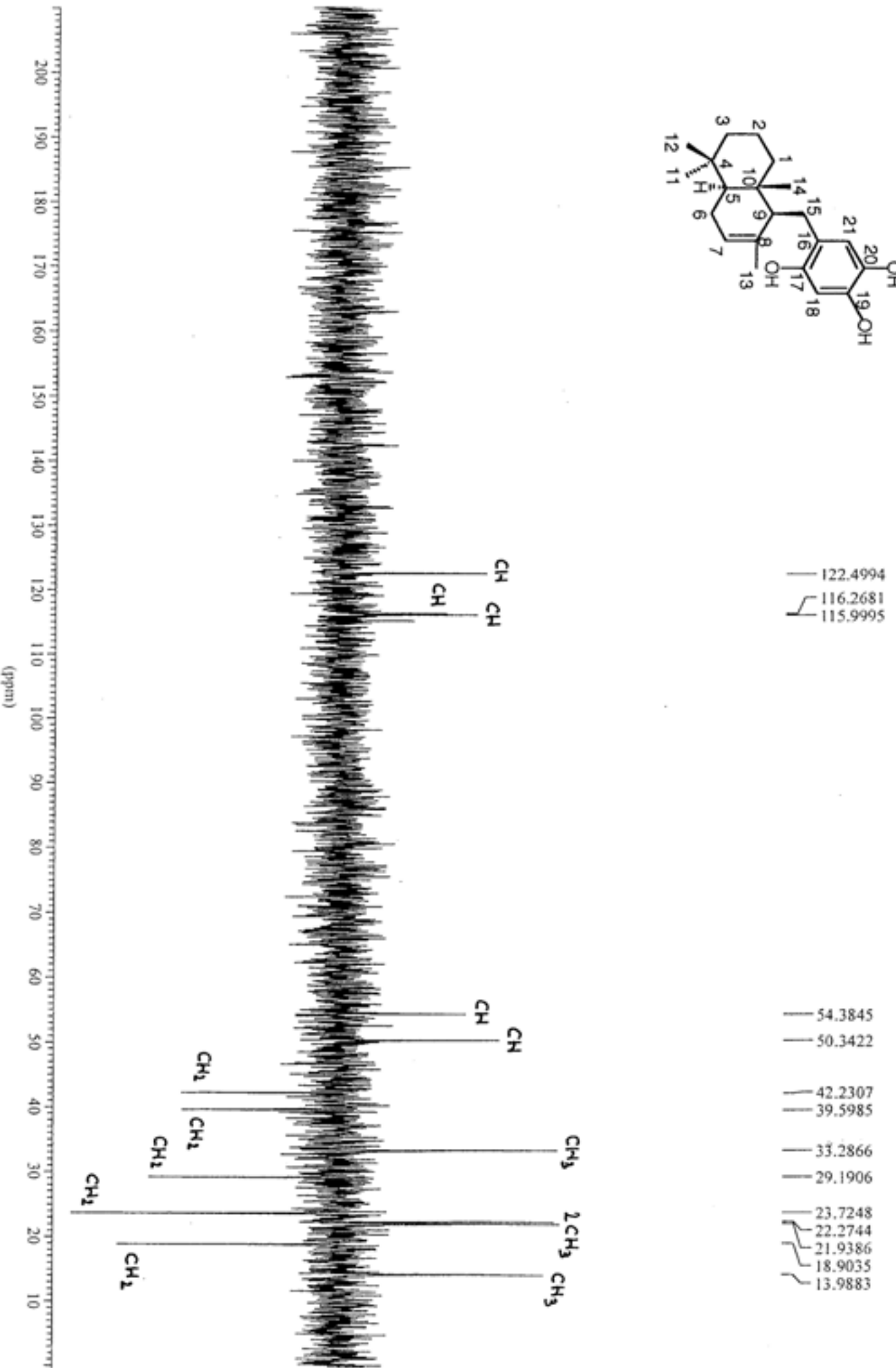
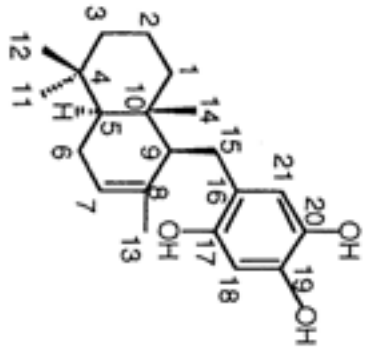


Annexe 8 : Corrélation HMBC du produit 204

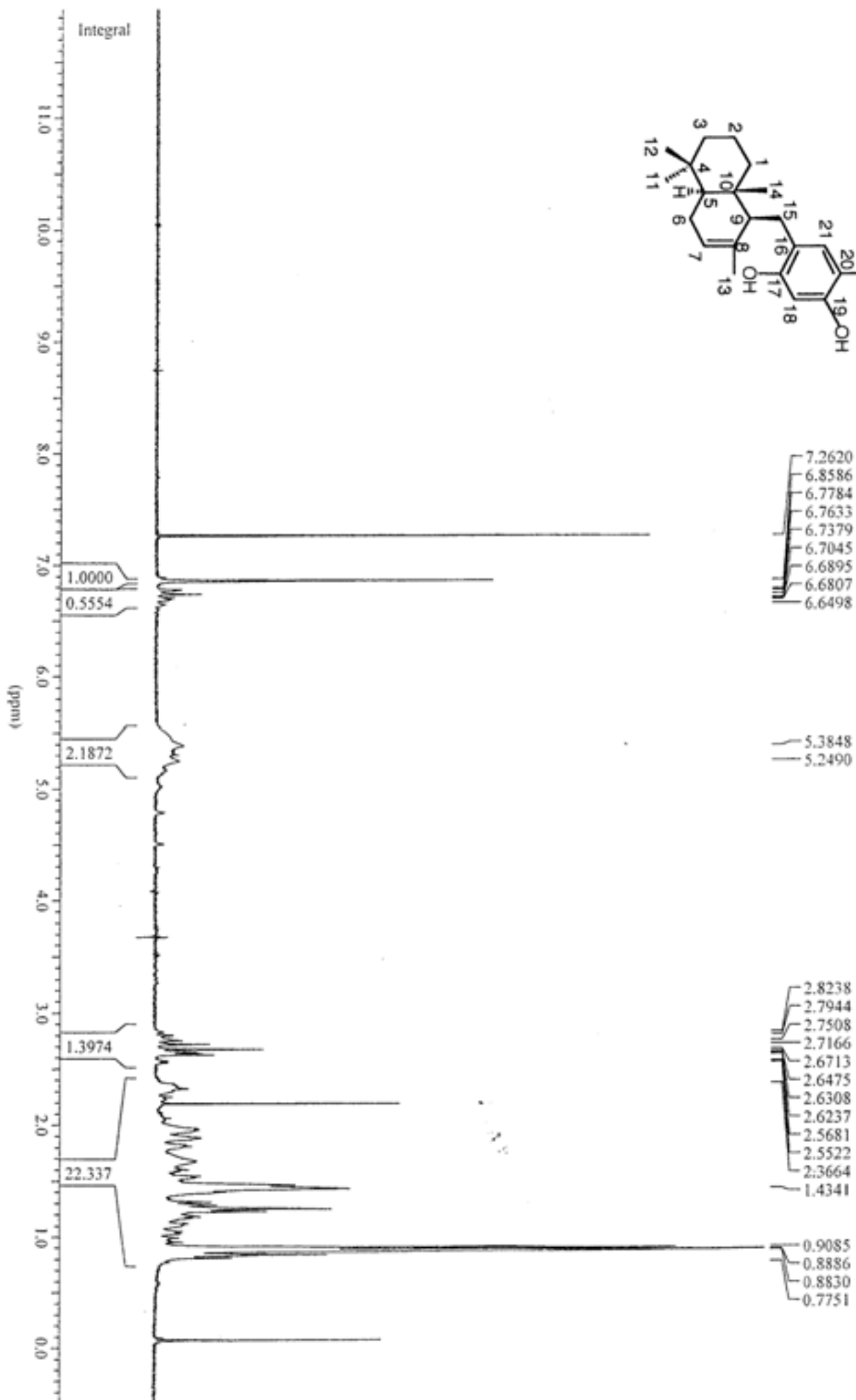
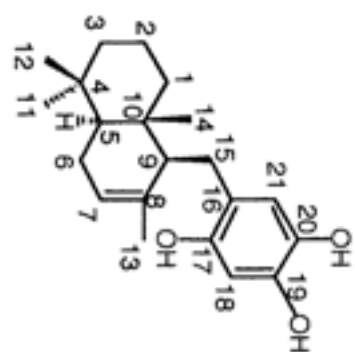




Annexe 10 : Spectre DEPT du produit 216



Annexe 11 : Spectre RMN du proton du produit **216**



## Annexe 12 : Structure RX du produit 183

$R = 3,7\%$  (2900 réflexions  $> 4\sigma F_0$ )

Groupe  $P2_1$  monoclinique

$a = 13,566 \text{ \AA}$

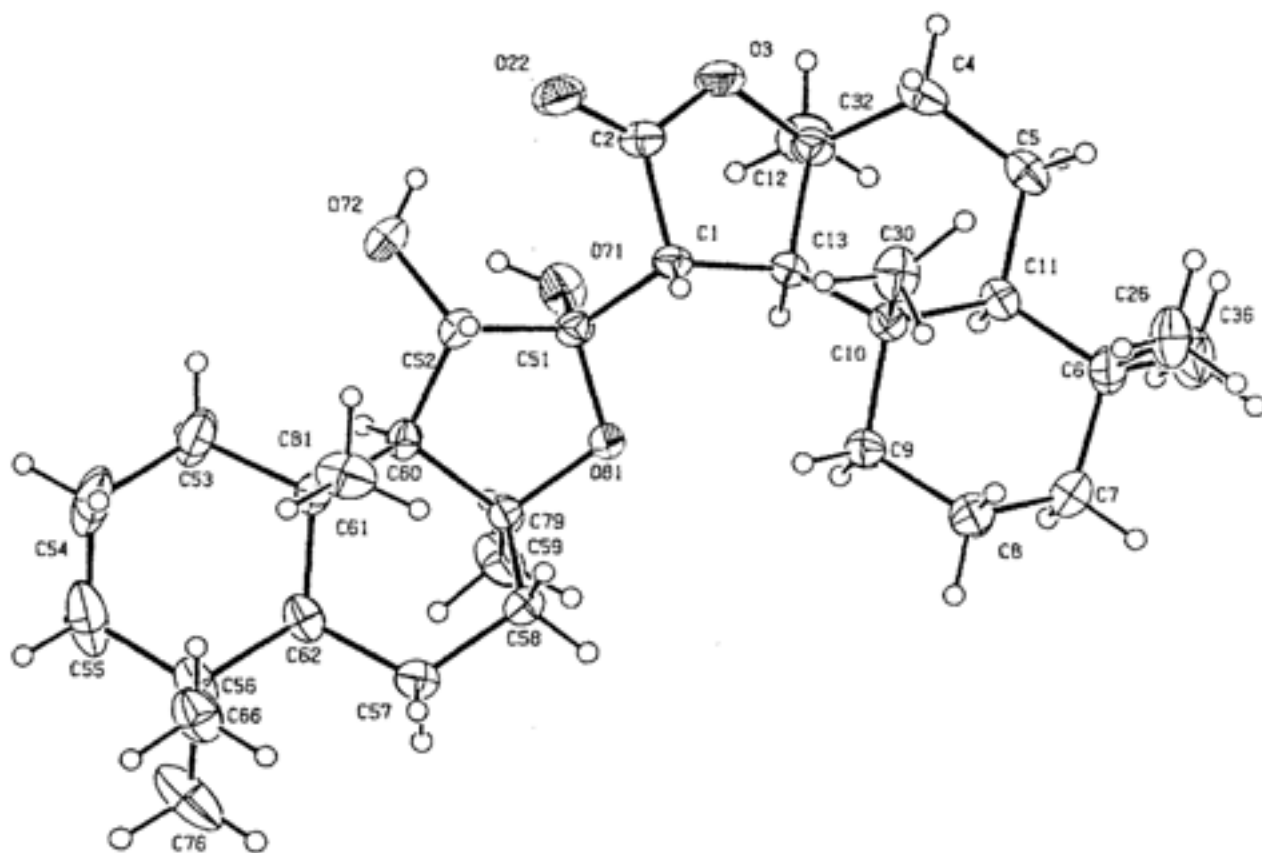
$b = 13,447 \text{ \AA}$

$c = 8,116 \text{ \AA}$

$\alpha = 90^\circ$

$\beta = 85,89^\circ$

$\gamma = 90^\circ$



## Résumé :

La (+)-puupéhénone est un sesquiterpène quinone d'origine marine doué de propriétés biologiques intéressantes. Une voie probable de biogenèse de cette famille de produits naturels est proposée. Les travaux d'isolement et les études biologiques sur la puupéhénone et ses analogues sont décrits, ainsi que les synthèses existantes. Deux nouvelles voies de synthèse énantiospécifique sont proposées à partir du (+)-sclaréolide commercial pour la partie terpénique et du gaïacol ou du catéchol pour l'unité shikimique. Pour la première voie, l'hétérocyclisation est envisagée au moyen d'une orthoquinone monocétalique, synthon obtenu par acétoxylation oxydative d'un motif gaïacol à l'aide d'un réactif de type iodane- $\lambda^3$ . La seconde voie est basée sur la préparation d'un spirohétérocycle comme intermédiaire clé, obtenu lui aussi par action d'un iodane- $\lambda^3$  sur un précurseur phénolique. Son réarrangement en milieu basique, accompagné d'une oxydation in situ, conduit à la (+)-puupéhénone en seulement dix étapes.

Mots clés : Sesquiterpène quinone, orthoquinone monocétalique, hétérocyclisation, spirohétérocycle, réarrangement, hétérocycle benzannelé, iodane- $\lambda^3$ .

## Abstract :

(+)-Puupehenone is a marine sesquiterpene quinone which exhibits interesting biological properties. A probable biogenetic route for this family of natural products is proposed. Isolation works and biological studies on puupehenone and its analogues are described, as well as reported syntheses. Two new enantiospecific synthetic routes are envisaged from commercially available (+)-sclareolide for the terpenic part, and from guaiacol or catechol for the shikimic unit. In the first route, the heterocyclization is envisaged via an orthoquinone monoketal, which is obtained by a  $\lambda^3$ -iodane reagent-mediated oxidative acetoxylation of a guaiacol unit. The second route is based on the preparation of a spiroheterocycle as the key intermediate from a phenolic precursor by using of a  $\lambda^3$ -iodane as the oxidizing agent. Its rearrangement in basic conditions, which is concomitant with an in situ oxidation, gives (+)-puupehenone in ten steps only.

Key words : Sesquiterpene quinone, orthoquinone monoketal, heterocyclization, spiroheterocycle, rearrangement, benzannulated heterocycle, iodane- $\lambda^3$ .