

Faculté des sciences de l'Université de Neuchâtel

**Synthèse asymétrique de naphthalénone  
naturelles d'origine fongique.**

Thèse

présentée à la faculté des sciences de l'Université de Neuchâtel

pour l'obtention du titre de Docteur ès Sciences

par

**Emmanuel Couché**

Chimiste diplômé de l'Université d'Orsay (Paris XI)

# IMPRIMATUR POUR LA THESE

**Synthèse asymétrique de naphthalénone naturelle  
d'origine fongique**

de M. Emmanuel Couché

---

UNIVERSITE DE NEUCHÂTEL

FACULTE DES SCIENCES

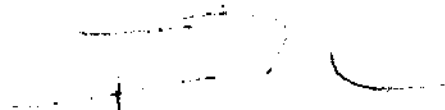
La Faculté des sciences de l'Université de  
Neuchâtel sur le rapport des membres du jury,

MM. R. Tabacchi (directeur de thèse),  
R. Neier et G. Rousseau (Paris)

autorise l'impression de la présente thèse.

Neuchâtel, le 24 octobre 2001

Le doyen:



B. Zwahlen



*à mes Parents  
à Jean-François*

*à toutes les rencontres passées,  
présentes et futures...*

## *Remerciements*

Le travail présenté dans cet ouvrage a été réalisé de Décembre 1997 à Juin 2001 au sein du Laboratoire de Chimie Organique Analytique de l'Université de Neuchâtel, sous la direction de Monsieur le Professeur Raffaele Tabacchi.

Je tiens à le remercier, tout particulièrement, pour la grande confiance et l'immense liberté d'esprit qu'il aura su m'accorder tout au long de ces trois années, et qui m'auront permis de mener à bien ce travail de recherche.

Ma reconnaissance va ensuite aux membres du jury de thèse, le Docteur Gérard Rousseau, Directeur du laboratoire des Carbocycles de l'Université d'Orsay (Paris XI) et le Professeur Reinhard Neier de l'Université de Neuchâtel, pour avoir accepté de prendre part à l'évaluation et la correction de ce travail. Je tiens à les remercier chaleureusement pour la discussion constructive qu'ils ont menée avant et pendant la soutenance.

Je remercie le Docteur Abdellatif Fkyerat pour les longues discussions scientifiques que nous avons eues, et pour l'observation attentive et quotidienne, relative à ce travail, jusqu'au jour de son départ.

Enfin, je tiens à remercier,

Madame le Professeur Stoëckli-Evans pour la structure cristallographique aux Rayons X.

Messieurs le Docteur Saturnin Claude et Heinz Bursian pour les mesures RMN 400 MHz.

Mes collègues et amis, la Dr. Christine Poliart, le Dr. Guy-Marie Dubin, la Dr Armelle Michel, Nicolas Mottier et Camille Perret, qui ont su admirablement se succéder au cours de ces trois années au service de Spectrométrie de Masse.

Ulrich Schölten et Nathalie Guicher pour m'avoir initié au maniement du spectromètre CD.

Les apprentis, Christelle Maspoli, Nicolas Droux et Florent Zbinden, dont j'ai eu la charge et qui je l'espère, auront eu le plaisir de découvrir la synthèse totale des depsidones sous ma responsabilité.

Armelle Michel, Yann Berger et Marjorie Severac pour leur étroite collaboration que nous avons eu ensemble au cours des travaux pratiques de Chimie Organique.

La Dr. Nadia Brugger pour l'étude menée sur la synthèse de la juglone durant ses trois mois de visite au sein de notre équipe.

Olivier Vallat pour sa patience et sa sympathie à mon égard et son souci de me former à un maniement plus complet des logiciels Reference Manager et Word.

Le Dr. Piotr Goetzen et Monsieur Radek Sobota pour l'aide quotidienne et précieuse qu'ils ont apportée au bon fonctionnement du réseau informatique de l'Institut.

Les étudiants de pharmacie et de chimie, avec lesquels j'ai pu m'exercer à l'enseignement pédagogique, lors des travaux pratiques de Chimie Organique et des séances de RMN.

Tous les amis et collègues avec qui j'ai eu la joie et le bonheur de partager ces trois années et demi. En particulier, Dr. Abdellatif Fkyerat, Dr. Laurent Plasseraud, Dr. Michaël Even, Dr. Blaise Nicolet, Dr. Christine Poliart, Dr. Guy-Marie Dubin, Dr. Armelle Michel, Dr. Piotr Gotzen, Frédéric Oswald, Manuel Tharin, Philippe Massiot, Radek Sobota, Nicolas Mottier, Susantha Mohottalage, Claire-Lise Zbinden, Dr. Eliane Abou-Mansour, Dr. Sandrine Perrin, Camille Perret.

Enfin, je désirerai apporter une attention spéciale au Dr David Wintgens et sa femme Nathalie pour leur fidèle et chaleureuse amitié et dont le soutien m'a été précieux.

## Abréviations.

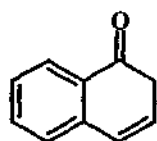
2-HJ	2-Hydroxyjuglone
3-HJ	3-Hydroxyjuglone
4-HNR	4-Hydroxynaphtalène réductase
4-HS	4-Hydroxy scytalone
5-HS	5-Hydroxy scytalone
Asn	Asparagine
Asp	Acide aspartique
BINAL-H	Hydru de 2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphtyl lithium aluminium
CCM	Chromatographie sur couche mince
COSY	COrrélation SpectroscopY
DABCO	1,4-Diazabicyclo [2.2.2] octane
DC	Dichroïsme circulaire
DHN	1,8-Dihydroxynaphtalène
DHP	3,4-Dihydro-2 <i>H</i> -pyrane
(DHQ) <sub>2</sub> PHAL	Hydroquinine 1,4-phtalazinediyl diether
(DHQD) <sub>2</sub> PHAL	Hydroquinidine 1,4-phtalazinediyl diether
DIBAL-H	Hydru de diisobutyl aluminium lithium
DMF	Diméthylformamide
DTBS	Di- <i>tert</i> -butyl silylène
ed	Excès diastéréoisomérique
ee	Excès énantiomérique
GC	Chromatographie en phase gazeuse
His	Histidine
HOMO	Higest Occuped Molecular Orbital
HPLC	Chromatographie liquide haute pression
(ipc) <sub>2</sub> BCl	Diisopinocampféylchloroborane
kDa	Kilo Dalton
KHMDS	Hexaméthylidisylilamide de potassium
LDA	Amidure de diisopropyl lithium
L-Selectride	Borohydrure de tri- <i>sec</i> -butyl lithium
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
Majo.	Composé majoritaire
<i>m</i> -CPBA	Acide <i>méta</i> -Chloro perbenzoïque
Mino.	Composé minoritaire
MoOPH	Oxidiperoxomolybdenum(pyridine)-Hexaméthyl phosphoric triamide
NADPH / NADP <sup>+</sup>	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
NHOMO	Next Higest Occuped Molecular Orbital
NMO	N-Méthyl N-Oxyde Morpholine
ppm	partie par million
Red-Al	Hydru de sodium et de bis-(2-méthoxy éthoxy) aluminium
RMN	Résonance magnétique nucléaire
SD	Scytalone déshydratase

Ser	Serine
T <sub>3</sub> HN	1,3,8-Trihydroxynaphtalène
T <sub>4</sub> HN	1,3,6,8- Tétrahydroxynaphtalène
TBDMS	<i>tert</i> -Butyl diméthylsilyle
THF	Tétrahydrofurane
THP	Tétrahydropyrane
TMEDA	Tétraméthyléthylènediamine
Tyr	Tyrosine
Val	Valine

Abréviations chimiques usuelles : Ac = Acétyle, Bn = Benzyle, *t*Bu = *tert*-Butyle, Et = éthyle, Me = Méthyle.

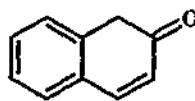
#### Remarques.

• Dans la nomenclature usuelle une naphthalèn-1(2*H*)-one ou 2*H*-naphthalèn-1-one est représentée par la structure A et une naphthalèn-2(1*H*)-one par la structure B. On indique à l'aide préfixe 3,4-dihydro, l'addition de deux hydrogènes sur la double liaison (structures C et D). Les structures C et D sont communément nommées  $\alpha$ -tétralone et  $\beta$ -tétralone. Cependant par mesure de clarté pour la lecture de ce travail nous avons gardé la nomenclature UIPAC qui impose le nom naphthalénone tout au long de ce manuscrit et nous avons omis, le plus souvent pour faciliter la lecture, le préfixe dihydro.



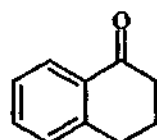
A

Naphtalèn-1(2*H*)-one



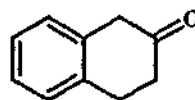
B

Naphtalèn-2(1*H*)-one



C

3,4-Dihydro-naphtalèn-1(2*H*)-one  
 $\alpha$ -Tétralone



D

3,4-Dihydro-naphtalèn-2(1*H*)-one  
 $\beta$ -Tétralone

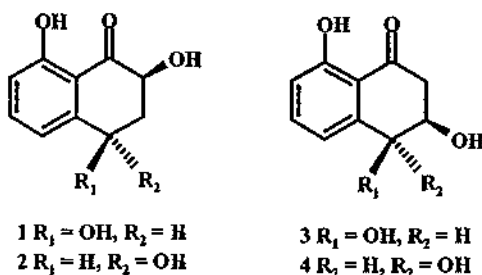
• On notera aussi qu'en langue anglaise tous les radicaux « phta » deviennent « phtha ». Ainsi phtalide et naphthalène en français, s'écrivent phthalide et naphthalene en anglais.

## Résumé.

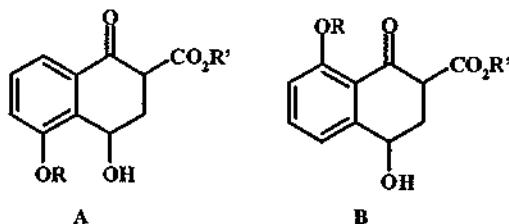
Au cours de nos investigations sur la recherche de métabolites phytotoxiques responsables des maladies du platane, du caféier, de la vigne ou de l'orme, différentes 3,4-dihydro naphthalèn-1(2H)-ones polyhydroxylées, issues de la biosynthèse de la DHN-mélanine fongique, ont été isolées.

Certaines de ces substances, telle que la 3,4-dihydro-2,4,8-trihydroxynaphthalèn-1(2H)-one, développent de profondes nécroses sur les cellules végétales. En revanche, la 3,4-dihydro-3,4,8-trihydroxynaphthalèn-1(2H)-one ne semble pas présenter de toxicité sur la plante. La grande disparité des résultats existants dans la littérature sur la toxicité potentielle des naphthalénone nous ont incité à développer une voie de synthèse générale dans l'élaboration de ces composés pour pouvoir, par la suite, affiner l'étude de leur biotoxicité.

Nous rapportons dans ce manuscrit, la synthèse asymétrique des cis et trans 3,4-dihydro-2,4,8-trihydroxynaphthalèn-1(2H)-one 1-2 et la synthèse stéréosélective des cis et trans 3,4-dihydro-3,4,8-trihydroxynaphthalèn-1(2H)-one 3-4.



L'utilisation d'ouvertures de 4 ou 7-alkyloxyphtalides par réaction tandem de Michaël-Dieckmann en présence de différents accepteurs de Michaël a permis d'accéder aux naphthalénone intermédiaires respectives A et B.



A partir de cette étape clef, une étude comparative sur les techniques d'introduction de l'hydroxyle en  $\alpha$  du carbonyle a été réalisée. Soit, en effectuant l'introduction directe de l'hydroxyle à l'aide d'une N-sulfonyloxaziridine en série racémique ou en série optiquement active sur l'énolate métallique de l'intermédiaire, soit après décarboxylation de cet intermédiaire, par différentes méthodes oxydantes de l'éther d'énol silylé. Dans cette seconde voie, l'emploi d'une dihydroxylation asymétrique de Sharpless sur l'éther d'énol silylé a permis d'accéder aux composés finaux optiquement actifs. La détermination de la configuration absolue des carbones a été obtenue pour les cis et trans 3,4-dihydro-2,4,8-trihydroxynaphthalèn-1(2H)-ones. La mesure des spectres de dichroïsme circulaire a permis de déterminer, par comparaison, les énantiomères naturels produits par *Ceratocystis fimbriata* sp. *platani*.

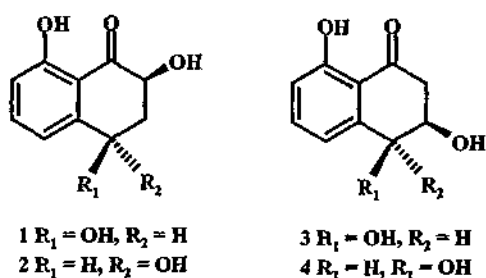
Enfin, le contrôle de la stéréosélectivité lors de la synthèse en 8 étapes à partir de la juglone des cis et trans 3,4-dihydro-3,4,8-trihydroxy naphthalèn-1(2H)-one a pu être engendré par ouverture ou non d'un pont di-*tert*-butyl silylé.

## Summary.

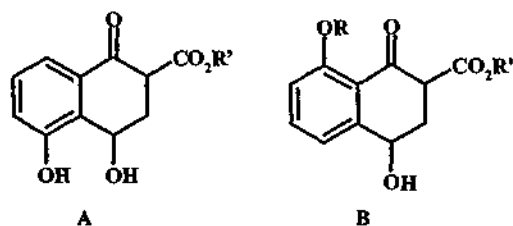
In our investigations on the phytotoxic substances involved in the diseases of plane tree, coffee, grapevine or Dutch elm tree, several polyhydroxylated 3,4-dihydro naphthalen-1(2*H*)-ones that come from the biosynthesis of the fungal DHN-melanin have been isolated.

Some of the substances, such as the 3,4-dihydro-2,4,8-trihydroxynaphthalen-1(2*H*)-one, developed deep necrosis on the plant cells. In contrast the 3,4-dihydro-3,4,8-trihydroxynaphthalen-1(2*H*)-one does not seem present toxicity towards the plant. The large disparity of results which exist in the literature on the potential toxicity of naphthalenones incited us to develop a general synthetic pathway in the work out of these compounds in the aim to confirm their biotoxicity.

Here we report the asymmetric synthesis of cis and trans 3,4-dihydro-2,4,8-trihydroxy naphthalen-1(2*H*)-one 1-2 and the stereoselective synthesis of cis and trans 3,4-dihydro-3,4,8-trihydroxy naphthalen-1(2*H*)-one 3-4.



The ring opening of 4 or 7-alkoxyphthalides by tandem reaction of Michael-Dieckmann in the presence of different Michael acceptors, allowed us to attain to the intermediates naphthalenones A and B.



From this key step, a comparative study on the methods of introduction of a hydroxyle group on the  $\alpha$  position of carbonyl was realised. It was either carried out by the direct introduction of the hydroxyle group with a *N*-sulfonyloxaziridine in a racemic pathway or an asymmetric pathway on metallic enolate of this intermediate, either after decarboxylation of this intermediate by different oxidative protocol of silyl enol ether. With the second pathway, by using an asymmetric dihydroxylation of Sharpless on the silyl enol ether we can get the final compounds optically active. The determination of the absolute configuration was obtained for the cis and trans 3,4-dihydro-2,4,8-trihydroxynaphthalen-1(2*H*)-ones. The measure of circular dichroism has permitted to determine by comparison the natural enantiomers produced by *Ceratocystis fimbriata* sp. *platani*.

The control of the stereoselectivity during the 8 steps synthesis from the starting material of cis and trans 3,4-dihydro-3,4,8-trihydroxy naphthalen-1(2*H*)-one was obtained by ring opening or not of a di-*tert*-butyl silylene bridge

## Table des matières.

<b>CHAPITRE 1.</b> ....	<b>1</b>
<b>INTRODUCTION.</b> .....	<b>1</b>
1.1. RELATIONS HÔTES-PARASITES .....	1
1.2. BUT DU TRAVAIL .....	3
<b>CHAPITRE 2.</b> .....	<b>4</b>
<b>L'ORIGINE NATURELLE DES NAPHTALENONES.</b>	
<b>FONCTIONS ET BIOSYNTHESE DE LA DHN-MELANINE FONGIQUE.</b> .....	<b>4</b>
2.1. ORIGINE FONGIQUE DES NAPHTALENONES .....	4
2.2. FONCTIONS DE LA DHN-MELANINE FONGIQUE .....	6
2.3. BIOSYNTHESE DE LA MELANINE FONGIQUE .....	6
<b>CHAPITRE 3.</b> .....	<b>14</b>
<b>SYNTHESE ASYMETRIQUE DES CIS ET TRANS 3,4-DIHYDRO-2,4,8- TRIHYDROXY-NAPHTALEN-1(2H)-ONES.</b> .....	<b>14</b>
3.1. RESULTATS ANTERIEURS. ....	14
3.2. SCHEMA RETROSYNTHETIQUE. ....	15
3.3. SYNTHESE ASYMETRIQUE DES CIS ET TRANS 3,4 - DIHYDRO - 2,4,8- TRIHYDROXY NAPHTALEN-1(2H)-ONES. ....	16
3.3.1. Préparation du 7-hydroxy phtalide et de ses dérivés. ....	16
3.3.2. Ouverture de phtalide par une réaction tandem Michael-Dieckmann. ....	19
3.3.3. Stratégies pour l'introduction asymétrique d'un hydroxyle en $\alpha$ d'un carbonyle. ....	26
3.3.4. Etude de la Voie A. $\alpha$ -hydroxylation du carbonyle - décarboxylation. ....	27
3.3.4.1. Préparation du <i>trans</i> -( $\pm$ )-2-(phénylsulfonyl)-3-phényloxaziridine 27. ....	28
3.3.4.2. Préparation du (+)-(Camphosulfonyl)oxaziridine 28a. ....	28
3.3.4.3. Réaction d' $\alpha$ -hydroxylation avec les N-sulfonyloxaziridines 27 ou (+)-28a. ....	28
3.3.4.3.1. Mécanisme du transfert d'oxygène par les N-sulfonyloxaziridines. ....	28
3.3.4.3.2. Etat de transition de l'oxaziridine chirale 28a sur un énolate métallique. Stéréospécificité de la réaction. ....	34
3.3.4.3.3. Hydroxylation des naphthalénone 25a-c avec 27 et 28a. ....	36
3.3.4.4. Décarboxylation-Déprotection. ....	43
3.3.5. Etude de la voie B - Décarboxylation. $\alpha$ -Hydroxylation du carbonyle. ....	50
3.3.5.1. Préparation de l'isosclérone 10 et ses dérivés. Réaction de décarboxylation sur 25c. ...	51
3.3.5.2. Hydroxylation de l'énolate métallique. ....	54
3.3.5.3. Hydroxylation de l'éther d'énol silylé de l'isosclérone 10. ....	55
3.3.5.3.1. Hydroxylation de l'éther d'énol silylé 65 avec l'oxaziridine (+)-28a. ....	56
3.3.5.3.2. Hydroxylation de l'éther d'énol silylé 65 par le <i>m</i> -CPBA. ....	56
3.3.5.3.3. Hydroxylation de l'éther d'énol silylé 65 par dihydroxylation catalytique au tétraoxyde d'osmium (OsO <sub>4</sub> ). ....	57
3.3.5.3.3.1. Conditions de dihydroxylation asymétrique. ....	57
3.3.5.3.3.2. Mécanisme de la réaction de dihydroxylation. ....	60
3.3.5.3.3.3. Etats de transition de la AD. ....	61

3.3.5.3.3.4. Action de l'AD sur le dérivé d'éther énol silylé 65.....	63
3.3.5.3.3.5. Mesure des excès énantiomériques (ee) et détermination de la configuration absolue des isomères.....	65
3.3.5.4. Déprotection des dérivés silylés.....	69
<b>CHAPITRE 4. ....</b>	<b>74</b>
<b>SYNTHESE STEREOSELECTIVE DES CIS ET TRANS 3,4-DIHYDRO-3,4,8-TRIHYDROXY-NAPHTALEN-1(2H)-ONES.....</b>	<b>74</b>
4.1. RESULTATS ANTERIEURS.....	74
4.2. SCHEMA RETROSYNTHETIQUE.....	75
4.3. SYNTHESE STEREOSELECTIVE DES CIS ET TRANS 3,4-DIHYDRO-3,4,8-TRIHYDROXY NAPHTALEN-1(2H)-ONES.....	76
<i>4.3.1. Etude de la voie A - utilisation d'un accepteur de Michaël possédant un groupe alkoxy en position 3.....</i>	<i>76</i>
4.3.1.1. Préparation de l'accepteur de Michaël.....	76
4.3.1.2. Ouverture du phthalide avec les accepteurs de Michaël 73 et 77.....	77
<i>4.3.2. Etude des voies B et C - Ouverture du 4-benzyloxyphthalide.....</i>	<i>77</i>
4.3.2.1. Préparation du 4-benzyloxyphthalide.....	77
4.3.2.2. Ouverture du 4-benzyloxyphthalide.....	78
<i>4.3.3. Synthèse des stéréoisomères 5-6 par la méthode des éthers d'énol silylé.....</i>	<i>79</i>
4.3.3.1. Protection de la sclérone. Utilisation du di-tert butyl silylène.....	79
4.3.3.2. Formation de l'éther d'énol silylé.....	79
4.3.3.3. Hydroxylation de l'éther d'énol silylé 85.....	80
4.3.3.3.1. Oxydation de l'éther d'énol silylé 85 avec le m-CPBA.....	80
4.3.3.3.2. Hydroxylation catalytique au OsO <sub>4</sub> .....	81
4.3.3.4. Contrôle stéréochimique de la réduction.....	85
4.3.3.5. Oxydation régiosélective de l'hydroxy en position benzylique.....	86
4.3.3.6. Schémas de synthèse, conclusions et perspectives.....	91
<b>CHAPITRE 5. ....</b>	<b>93</b>
<b>CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.....</b>	<b>93</b>
5.1. CONCLUSIONS.....	93
5.2. VERS LA SYNTHESE DE VERMELONE 1 ET SCYTALONE 2.....	94
<b>CHAPITRE 6. ....</b>	<b>97</b>
<b>PARTIE EXPERIMENTALE.....</b>	<b>97</b>
6.1. TECHNIQUES ANALYTIQUES.....	97
<i>6.1.1. Chromatographies :.....</i>	<i>97</i>
6.1.1.1. Chromatographies sur couche mince (CCM).....	97
6.1.1.2. Chromatographie sur colonne.....	97

6.1.2. Spectroscopie infrarouge (IR).....	97
6.1.3. Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN).....	97
6.1.4. Spectroscopie de masse (MS).....	98
6.1.5. Analyses élémentaires.....	98
6.1.6. Point de fusion.....	98
6.1.7. Polarimétrie.....	98
6.1.8. Dichroïsme Circulaire (DC).....	98
<b>6.2. VERRERIE ET PRODUITS.....</b>	<b>98</b>
6.2.1. Verrerie, agitation, système de chauffage et de refroidissement.....	98
6.2.2. Produits.....	99
6.2.2.1. Solvants standards.....	99
6.2.2.2. Produits chimiques.....	99
6.3. SYNTHÈSE DES CIS ET TRANS 3,4-DIHYDRO-2,4,8-TRIHYDROXY- NAPHTALEN-1(2H)-ONE.....	102
6.4. SYNTHÈSE DES CIS ET TRANS 3,4-DIHYDRO-3,4,8-TRIHYDROXY- NAPHTALEN-1(2H)-ONE.....	133
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>154</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>163</b>

# CHAPITRE 1.

## Introduction.

### 1.1. Relations hôtes-parasites

La plupart des organismes vivants, animaux ou végétaux, subissent au cours de leur existence l'attaque de multiples éléments extérieurs pathogènes (virus, bactéries, champignons...) de virulence variable.

Si la différence de transmission de l'infection se conçoit aisément entre deux micro-organismes de morphologie bien distinctes, en revanche, cette différence devient plus surprenante pour un parasite de la même famille. L'étude des micro-organismes fongiques de la famille des *Ceratocystis fimbriata* a montré, par exemple, que pour une souche donnée, ceux-ci étaient spécifiques aux plantes hôtes qu'ils infectaient. D'autre part, une souche isolée de l'hévéa au Mexique pourtant très semblable morphologiquement à celle trouvée sur la patate douce aux Etats-Unis, n'est pas pathogène pour cette dernière. Inversement, la souche de la patate douce n'est pas pathogène pour l'hévéa<sup>[1]</sup>. Il a été démontré que l'origine de cette sélectivité à la résistance provenait, dans le cas des souches du taro et de la patate douce, de la faculté de la plante hôte à produire des phytoalexines<sup>[2]</sup>, autrement dit, des composés de défense qu'elles sécrètent et qui inhibent la croissance du champignon.

Ces études ont mis en évidence que l'espèce *Ceratocystis fimbriata* est définie par des critères assez larges et qu'il existe une diversité génétique parmi les différentes souches.

Au cours de ces six dernières années, notre groupe de recherche s'est intéressé à la relation hôte-parasite sur différentes maladies causées par des *Ceratocystis fimbriata* sp. *coffea*<sup>[3,4]</sup> et sp. *platani*<sup>[5]</sup>, micro-organismes fongiques respectivement responsables des infections du caféier et du platane. Dans le même temps, nous nous sommes intéressés à l'étude d'*Ophiostoma ulmi*, un micro-organisme fongique responsable de la maladie de l'orme et classé dans la famille des *Ceratocystis*<sup>[24]</sup>.

Bien que ces micro-organismes fongiques n'aient pas forcément le même vecteur de prolifération et le même mode d'infection sur l'arbre, nous avons cherché à mettre en relation pour chacun de ces trois parasites une corrélation toxine hôte pour chacune de ces maladies.

Nous rappellerons brièvement pour mémoire les similitudes et les différents mécanismes de prolifération et de symptomatologie pour chacun des *Ceratocystis* étudiés.

La pénétration du champignon chez *Ceratocystis fimbriata* sp. *coffea* comme chez sp. *platani* se fait le long de plaies et de blessures accidentelles occasionnées sur l'arbre. Le parasite déposé sur un lambeau d'écorce saine ne peut s'y implanter ni survivre. A la faveur d'une blessure, le champignon colonise longitudinalement l'écorce et le bois, et s'enfonce jusqu'au cœur du cambium en suivant les rayons médullaires dans le cas du platane, alors qu'il ne pénètre quasiment pas dans le caféier (prof. max. 20 mm) dans le cas de l'espèce *coffea*.

Dans les deux cas en revanche, la progression du champignon dans l'arbre est suivie de nécroses colorées virant du brun-rouge au noir.

Cependant, les similitudes symptomatologiques des deux maladies s'arrêtent là. Le feuillage supérieur reste pour ainsi dire intact aussi longtemps que le cambium n'est pas détruit sur toute sa circonférence dans le cas du platane, alors que sur le caféier, c'est l'aspect fané du feuillage et la coloration jaune-verdâtre à jaune des limbes qui révèle le premier symptôme visible de la maladie. Pour le platane, c'est l'accroissement des crevasses le long de l'écorce nécrosée qui indique le signe premier de la maladie. Une forte humidité et une situation ombragée favorisent l'infection du caféier tandis que les dommages les plus importants sur le platane se manifestent en juillet et août. Enfin, des prolongements noirs s'étendent vers les sommets du platane alors qu'ils se dirigent plus nettement vers les racines dans le cas du caféier.

Contrairement à ce qui est observé dans les maladies développées par les *Ceratocystis* de la patate douce ou de l'hévéa, les insectes semblent ne jouer aucun rôle dans la propagation des espèces *coffea* et *platani*<sup>[6]</sup>. La propagation des spores pour ces deux micro-organismes se faisant par les cours d'eau, le vent ou lors de l'entretien de ces arbres par l'homme, à l'aide d'outils infectés.

En 1993, Darbon et coll. ont mis en évidence à partir de *C. fimbriata* une protéine de PM = 15000 qu'ils ont nommé fimbriatan<sup>[7a]</sup> et qui reproduit la majeure partie des symptômes occasionnés sur l'arbre à l'exception des nécroses et du flétrissement du feuillage. De leur côté, Scala et coll., en 1999, ont isolé et établie la séquence d'une seconde protéine (cerato-platanine) issue de ce même micro-organisme et qui intervient dans le mécanisme d'infection de l'hôte<sup>[7b]</sup>. En parallèle, nous pouvons indiquer qu'un champignon voisin de *Ceratocystis*, *Ophiostoma ulmi* responsable de l'infection de l'orme, possède aussi une protéine de faible poids moléculaire, reconnue comme l'agent actif principal de ce champignon<sup>[8]</sup>.

De plus, aux différents facteurs d'infections du champignon dus à sa morphologie, à sa production de phytotoxines et à sa propagation, viennent s'ajouter des facteurs de défense de l'hôte. En 1993, J.J.Macheix et coll.<sup>[9]</sup> ont mis en évidence les relations « hôte-parasite » qui surviennent dans l'arbre contaminé. Ainsi, les auteurs ont observé que l'inoculation d'une souche modérément sensible de platane (*P.aceforia*) induit la production de deux phytoalexines de la famille des hydroxycoumarines (umbelliférone et scopolétine), inhibant ainsi la croissance mycélienne. Cependant, l'arbre fournit ces substances trop tardivement et leurs productions s'atténuent rapidement.

Toutes ces dissemblances de symptômes et de mode de prolifération engendrées par des micro-organismes, à priori morphologiquement très proches, rendent la compréhension de leurs pathogénies particulièrement délicates et complexes. Cette constatation suggère que différents facteurs synergiques entre la morphologie du champignon, sa production de toxines, mais aussi la physiologie de l'hôte sont à l'origine du développement ou non de la maladie.

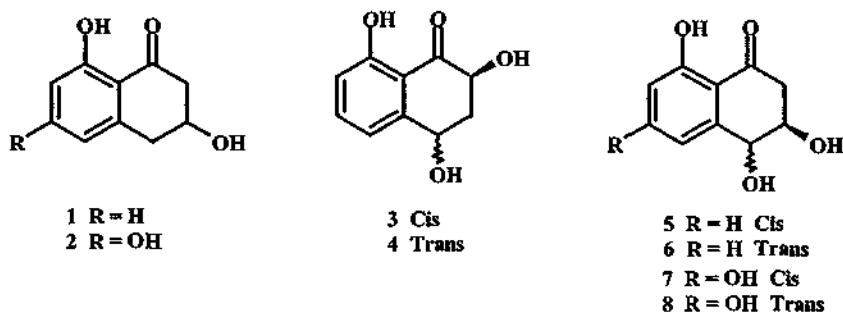
## 1.2. But du travail

Comme le décrit Burki<sup>[5]</sup> dans sa thèse sur les métabolites issus de *C. fimbriata* sp. *platani*, plusieurs facteurs sont certainement à l'origine de la maladie et favorisent le développement de celle-ci. Néanmoins, tous les facteurs provoquant divers symptômes ne sont pas parfaitement connus. En particulier, l'apparition de nécroses noires dans le tronc de l'arbre. Pour certains auteurs, ces nécroses ne seraient pas dues au champignon lui-même, mais à d'autres micro-organismes secondaires ultérieurement installés dans le bois mort (Saprophytes). Burki, en revanche, est parti de l'hypothèse que ces colorations étaient directement liées à la production de métabolites causés par le champignon. Dans sa quête sur la découverte de tels métabolites, Burki a isolé 13 substances dont 6 ont été considérées comme faiblement toxiques, c'est à dire, qu'elles engendraient la formation de petites surfaces nécrosées sur le test dit du « carré de feuille », mis au point par Ho Park et Sugawara<sup>[10,11]</sup>, et 2 substances fortement toxiques, autrement dit qu'elles développaient de grandes surfaces de nécroses sur la feuille.

Parmi les composés isolés présentant une certaine toxicité, 3 classes de substances ont été observées :

- 4 Isocoumarines ( faiblement toxiques )
- Acide p-amino benzoïque ( fortement toxique )
- 5 Naphtalénones ( 3 faiblement toxiques et 2 fortement toxiques ) (2,3,4,7,8)

De même Grémaud, dans son travail<sup>[3]</sup> de thèse sur les métabolites issus de *C. fimbriata* sp. *coffea*, a isolé entre autres choses, 4 isocoumarines et 2 composés azotés possédant une activité phytotoxique. Il n'a en revanche pas remarqué de toxicité particulière sur le test des feuilles de caféier pour les naphthalénones 2, 6, 8 isolées de *C. fimbriata* sp. *coffea*, mais de légères apparitions de nécroses pour la naphthalénone 1.



Dans l'ensemble, la littérature est assez partagée sur l'activité des naphthalénones. Les travaux de Borgschulte et coll. signalent que le métabolite 6 manifeste une activité toxique sur les feuilles de peupliers<sup>[12]</sup>. Ce même métabolite à la concentration de 100 ppm induirait une légère stimulation de la croissance des pousses de riz<sup>[3]</sup>.

La faible quantité de matière produite par les micro-organismes fongiques ne nous a pas permis de quantifier précisément la toxicité des métabolites lors des tests biologiques. Dès lors, nous nous sommes attachés, dans ce travail, à développer une voie de synthèse dans l'élaboration des naphthalénones 3,4,5,6 décrites par Burki et Grémaud pour, dans un premier temps, confirmer la structure moléculaire du métabolite préalablement déterminé par méthodes spectroscopiques, puis dans un second temps, pour quantifier leurs activités et confirmer les résultats de leurs travaux.

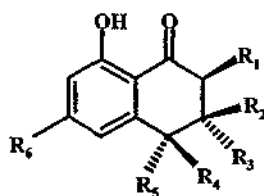
**Rq :** Par mesure de clarté, la numérotation des composés est celle indiquée tout au long de la thèse conformément au tableau 1 (§ 2.1. - tableau 1).

## CHAPITRE 2.

### L'origine naturelle des naphthalénones. Fonctions et biosynthèse de la DHN-mélanine fongique.

#### 2.1. Origine fongique des naphthalénones

Au cours de ces trente dernières années, de nombreuses naphthalénones polyhydroxylées ont été décrites et isolées de différentes souches fongiques. Le tableau 1 rassemble quelques unes de ces structures possédant le squelette ci-dessous ainsi que leur origine fongique.



cf. Tableau 1.

Plusieurs remarques sont à faire quant à la lecture de ce tableau. Tout d'abord, tous les métabolites isolés ne proviennent pas obligatoirement du champignon lui-même, mais aussi de mutants obtenus de ce dernier, ayant la propriété d'accumuler ces substances dans le milieu. C'est par exemple, le cas de la vermelone<sup>[13]</sup>, la scytalone<sup>[20]</sup>, la cis 4-hydroxyscytalone<sup>[30,31]</sup> et la cis 3,4-dihydro-3,4,8-trihydroxynaphthalèn-1(2H)-one<sup>[26]</sup>. Le pouvoir rotatoire de la scytalone originaire de *Verticillium dahliae* et qui avait été établi à  $[\alpha]_D^{25} = +32^\circ$  dans un premier temps<sup>[20]</sup>, a été mesuré de nouveau à  $+1,9^\circ$  (dextrogyre) par Viviani en 1990<sup>[17]</sup>. Ce dernier n'a pas repris, sur un échantillon de scytalone provenant de *Wangiella dermatitidis*, la mesure du pouvoir rotatoire observée lévogyre, ainsi que la mesure de l'excès énantiomérique obtenue par RMN en présence du réactif cbiral Eu(hfbc)<sub>3</sub> et déterminée nulle par Wheeler et Stipanovic<sup>[21]</sup>. Cependant, Viviani suspecte une erreur de mesure due à la concentration indiquée, car avec une longueur de cellule de 10 cm, la valeur absolue de l'angle de rotation est de  $0,002^\circ$  pour un indice de précision de  $\pm 0,003^\circ$ . De même, pour avoir repris les mesures de la scytalone par RMN en présence d'un réactif chiral, il a montré que les précédents rapporteurs avaient interprété ces résultats de manière très incorrectes. Il est à noter aussi, que seule la vermelone, la scytalone et l'isosclérone sont de configuration absolue connue, les structures 3-9 données possèdent des configurations relatives. La mesure du pouvoir rotatoire de la vermelone a été une nouvelle fois mesurée par Viviani après une héli-synthèse faite à partir de R-(+)-scytalone. La valeur trouvée est en parfaite conformité avec la mesure du pouvoir rotatoire de la R-(-)-vermelone fongique

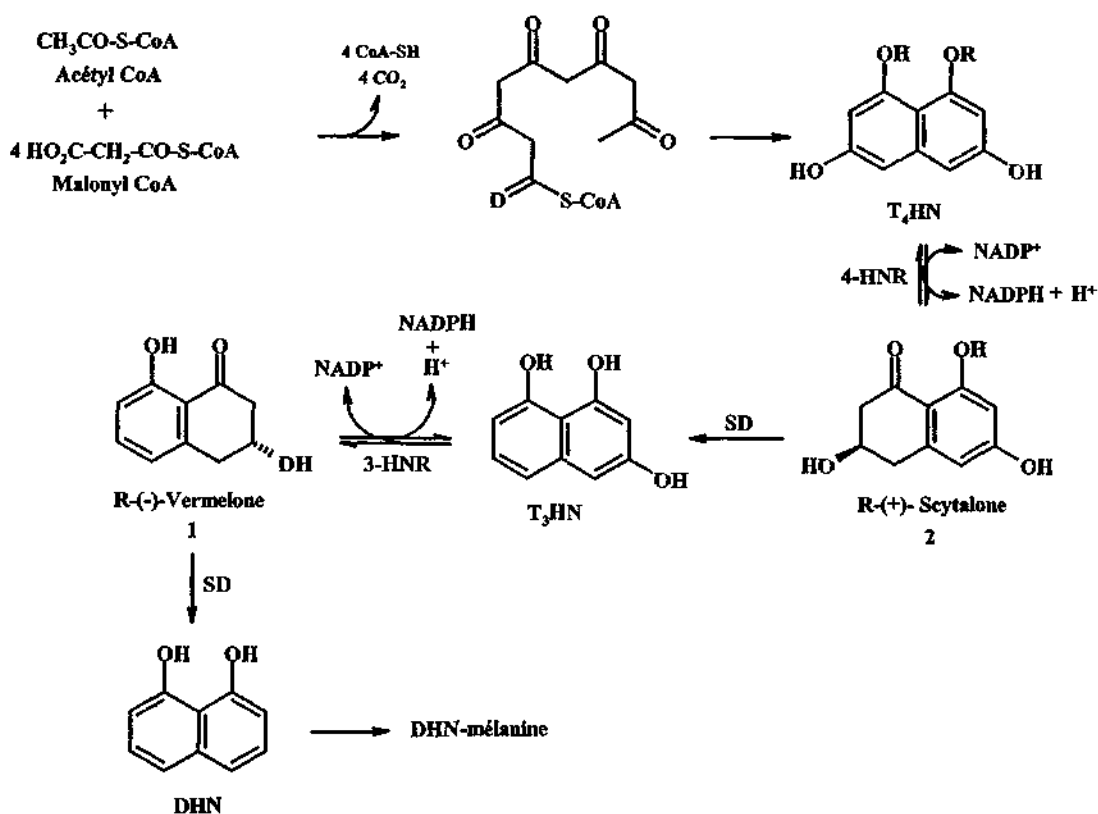
2 - L'origine naturelle des naphthalénone. Fonctions et biosynthèse de la DHN-mélanine fongique.

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	Nom usuel	Source naturelle	Activité Optique	Réf.
H	H	OH	H	H	H	Vermelone	<i>Verticillium dahliae</i> <i>Ceratocystis fimbriata</i> sp. <i>coffea</i> <i>Stagonospora convolvuli</i>	[α] <sub>D</sub> = - 18,0 ° (EtOH)	[13] [3,4] [14]
H	H	OH	H	H	OH	Scytalone	<i>Ceratocystis fimbriata</i> sp. <i>platani</i> <i>Stagonospora</i> <i>Ceratocystis fimbriata</i> sp. <i>coffea</i> <i>Valsa ambiens</i> <i>Scytalidium</i> <i>Phialaphora lagerbergii</i> <i>Ceratocystis minor</i> <i>Verticillium dahliae</i> <i>Wangiella dermatitidis</i> <i>Phaeoacremonium chlamydosporum</i> <i>Phaeoacremonium aleophilum</i> <i>Ophiostoma ulmi</i>	[α] <sub>m</sub> <sup>23</sup> = + 1,01 ° [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = + 1,5 ° (EtOH) Proche 0 ° [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = + 1,9 ° (EtOH) [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = - 1,37 °	[5] [14] [3,4] [15] [16,17] [18] [19] [17,20] [21] [22] [22,23] [24]
OH	H	H	OH	H	H	cis 3,4 dihydro-2,4,8-trihydroxy-naphthalén-1(2H)-one	<i>Penicillium diversum</i> var <i>aureum</i> <i>Ceratocystis fimbriata</i> sp. <i>platani</i>	[α] <sub>D</sub> <sup>26</sup> = - 18,6 ° (MeOH) Isomère (+)	[25] [5]
OH	H	H	H	OH	H	trans 3,4 dihydro-2,4,8-trihydroxy naphthalén-1(2H)-one	<i>Ceratocystis fimbriata</i> sp. <i>platani</i>	Isomère (-)	[5]
H	OH	H	OH	H	H	cis 3,4-dihydro-3,4,8-trihydroxy naphthalén-1(2H)-one	<i>Verticillium dahliae</i>	[α] <sub>D</sub> <sup>24</sup> = - 63,0 ° (EtOH)	[26]
H	OH	H	H	OH	H	trans 3,4-dihydro-3,4,8-trihydroxy naphthalén-1(2H)-one	<i>Stagonospora</i> <i>Ceratocystis fimbriata</i> sp. <i>coffea</i> <i>Pyricularia oryzae</i> <i>Hypoxylon mammatum</i> <i>Scotocotrichum graminis fockel</i> <i>Tubakia dryiana</i>	Isomère (-) [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = - 36,0 ° (MeOH)	[14] [3,4] [27] [12] [28] [29]
H	OH	H	OH	H	OH	cis 4-Hydroxy scytalone	<i>Ceratocystis fimbriata</i> sp. <i>platani</i> <i>Leptosphaeria</i> <i>masculans</i> <i>Thielaviopsis basicola</i> <i>Ceratocystis fimbriata</i> sp. <i>coffea</i> <i>Verticillium dahliae</i> <i>Ophiostoma ulmi</i>	Isomère (-) [α] <sub>400</sub> <sup>22</sup> = - 22,0 ° (EtOH) [α] <sub>D</sub> <sup>22</sup> = - 56,0 ° (EtOH)	[5] [30] [31] [3,4] [20] [24]
H	OH	H	H	OH	OH	trans 4-Hydroxy scytalone	<i>Ceratocystis fimbriata</i> sp. <i>platani</i> <i>Pyricularia oryzae</i>	Isomère (-) [α] <sub>400</sub> <sup>23</sup> = - 75,0 ° (EtOH)	[5] [32]
H	OH	CH <sub>3</sub>	H	H	OH	3-Methyl scytalone	<i>Stagonospora</i>		[14]
H	H	H	H	OH	H	Isosclérone	<i>Phaeoacremonium chlamydosporum</i> <i>Phaeoacremonium aleophilum</i> <i>Sclerotinia sclerotium</i> <i>Penicillium diversum</i> var <i>aureum</i> <i>Scytalidium circinatum</i> <i>Tubakia dryiana</i> <i>Diplogelasma grovesii</i> <i>Microsphaeropsis</i> <i>Pyricularia oryzae</i> <i>Scotocotrichum graminis fockel</i> <i>Botrytis cinerea</i> <i>Grignardia loricata</i> <i>Juglans regia</i> * <i>Carya tonkinensis</i> *	Isomère (+) racémique racémique [α] <sub>D</sub> = - 3,3 ° (EtOH) [α] <sub>D</sub> <sup>21</sup> = +20,5 ° (CHCl <sub>3</sub> )	[22] [22,23] [33] [25] [34] [29] [35] [36] [37] [28] [38] [39] [40] [41]



Des travaux récents, ont mis en évidence que la présence d'hydroxynaphtalène-réductases de classe B dépendante du NADPH<sup>[44,52,53,56,57]</sup> engendre la réduction énantiospécifique des 1,3,8-trihydroxy naphthalène (T<sub>3</sub>HN) et 1,3,6,8-tetrahydroxynaphtalène (T<sub>4</sub>HN) respectivement en vermélone 1 et en scytalone 2. La stéréospécificité de cette réduction a longtemps été suspectée nulle<sup>[18]</sup>. Pourtant, en 1990, l'utilisation d'une déshydratase énantiospécifique commerciale pouvant convertir 50 % de scytalone racémique en T<sub>3</sub>HN a permis la mesure de l'activité optique de la scytalone énantiomériquement pure n'ayant pas réagi. Cette valeur était en conformité parfaite avec les mesures obtenues à partir de la scytalone fongique<sup>[17]</sup> et a démontré ainsi la faible valeur de son pouvoir rotatoire spécifique  $[\alpha]_D = +1,4^\circ \pm 0,5^\circ$ . Viviani a établi que la réduction se faisait par transfert de l'hydrogène *pro-S* du NADPH sur la face Si des formes tautomériques du méta diphéno<sup>[52,54]</sup> et a déterminé les configurations absolues de la (+)-scytalone et de la (-)-vermélone comme étant toutes les deux de configuration R<sup>[42]</sup>.

Alternativement, entre ces deux phases de réduction, l'action de la scytalone déshydratase, isolée et purifiée pour la première fois en 1989 de *Cochliobolus miyabeanus*<sup>[59]</sup>, convertit respectivement la R-(+)-scytalone en T<sub>3</sub>HN et la R-(-)-vermélone en 1,8-dihydroxynaphtalène (DHN), dernier métabolite de structure connue avant la DHN-mélanine.



Note : T<sub>4</sub>HN = 1,3,6,8-Tetrahydroxynaphtalène, 4-HNR = 4-Hydroxynaphtalène réductase, SD = Scytalone déshydratase, T<sub>3</sub>HN = 1,3,8-Trihydroxynaphtalène, 3-HNR = 3-Hydroxynaphtalène réductase, DHN = 1,8-Dihydroxynaphtalène.

### Schéma 1. Biosynthèse de la DHN-mélanine fongique<sup>[52]</sup>.

Dans un premier temps, Viviani a supposé, au vu des cinétiques enzymatiques qu'il n'y avait qu'une seule et même naphthalène réductase pour les deux étapes d'hydrogénation<sup>[52]</sup>, puis a établi la séquence de la réductase purifiée<sup>[60]</sup>. En 1996, la structure RX de celle-ci complexée au NADPH et au tricyclazole 1 (inhibiteur compétitif) a été décrite par Andersson et coll.<sup>[44,56,57]</sup>, ainsi que son mécanisme cinétique. Pour ces derniers, le modèle enzymatique précédemment décrit par Viviani est

en contradiction avec la structure RX du complexe 3-HNR.NADPH.tricyclazole obtenu. Dès lors, pour Andersson, deux enzymes sont responsables de la réduction des polyhydroxynaphthalènes. L'enzyme isolé et préalablement séquencé par Viviani puis déterminé par RX étant spécifiquement la 3-HNR, c'est à dire l'enzyme qui réduit la T<sub>3</sub>HN en R(-)-vermelone. Cet enzyme n'est pas d'une grande spécificité car il peut réduire la T<sub>4</sub>HN en scytalone et inversement oxyder lentement la scytalone en T<sub>4</sub>HN en présence de NADP<sup>[56]</sup>. La 3-HNR est constitué de 4 sous unités contenant 282 acides aminés chacune pour un poids moléculaire total de 120 kDa environ. La structure RX a montré que le cofacteur NADPH est présent à l'intérieur de chaque sous unité. Sa position dans l'enzyme empêche l'accès à tout solvant encombré. L'inhibiteur quant à lui, complètement protégé de la solution extérieure, vient se loger dans une large poche de l'enzyme (57 Å<sup>3</sup>) et interagit avec le cofacteur à une distance de 3,5 Å. La 3-HNR est constituée d'une séquence d'acides aminés similaire de 20 à 60 % à plusieurs enzymes de la famille des deshydrogenases/reductases<sup>[44,56,57,60]</sup> et dont le site actif possède entre autre de la Ser,Tyr,Lys comme acides aminés communs. La figure 1 suivante, montre le mécanisme de réduction supposé du T<sub>3</sub>HN dans le site actif<sup>[56]</sup> à partir de la structure RX obtenue avec l'inhibiteur compétitif et après modélisation moléculaire.

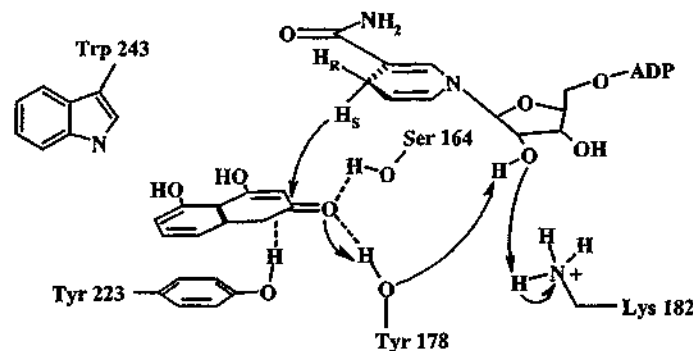
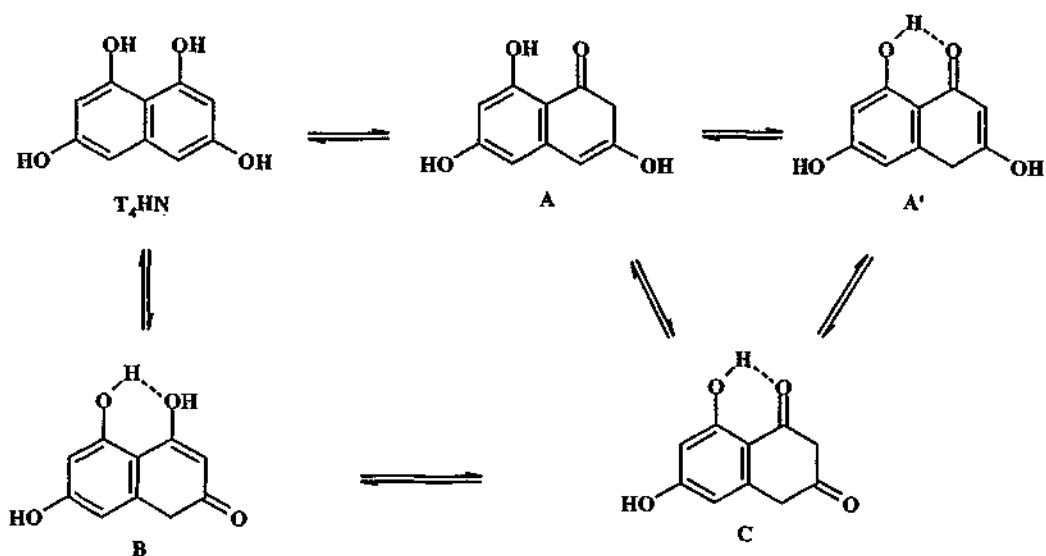


Figure 1. Mécanisme de la réduction stéréosélective de la T<sub>3</sub>HN en R(-)-Vermelone<sup>[56]</sup>.

Au sein du site actif, la Tyr178 polarise le carbonyle par liaison hydrogène et accroît ainsi l'électrophilie du carbone pour favoriser le transfert de l'hydrure *pro-S* à partir du NADPH. Suite au transfert de l'hydrure, la Tyr178 donne son proton phénolique au groupe hydroxyle du substrat. La charge négative résultante sur la Tyr178 est alors stabilisée par la Lys182, à partir d'une liaison hydrogène appartenant au groupe hydroxyle de la nicotinamide. La Ser164 sert à la reconnaissance du substrat. On notera que c'est la forme cétone du substrat qui est supposé réagir dans le site actif, bien que celle-ci n'ait jamais été observée par RMN à la différence du T<sub>4</sub>HN<sup>[42]</sup> (figure 2).

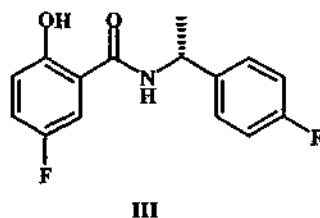
L'utilisation du tricyclazole 1 pour bloquer la biosynthèse de la mélanine et en déterminer les métabolites intermédiaires a fait l'objet de nombreux travaux par le passé<sup>[21,30,31,47,52,61]</sup>. Celui-ci est toujours utilisé à l'heure actuelle comme fongicide contre *Pyricularia oryzae cavara*, champignon pathogène du plant de riz. Ce n'est qu'à la lueur des derniers travaux énoncés ci-dessus que le mécanisme d'action du tricyclazole sur l'enzyme a été élucidé et a permis de mettre en évidence l'inhibition de la 3-HNR vis-à-vis de la T<sub>3</sub>HN. Cependant, si ce fongicide commercial demeure toujours efficace et reste encore employé, il pose quelques problèmes majeurs. Tout d'abord, utilisé par épandage, il est toxique pour l'environnement, ensuite en bloquant la biosynthèse au niveau de la réductase, il entraîne l'accumulation de flaviolin et de 2-hydroxyjuglone (2-HJ) par le champignon<sup>[21,61]</sup>. La 2-HJ est reconnue toxique sur les cellules animales et végétales.



Note : Les structures A,A',B et C représentent toutes les formes céto-énoliques potentielles. Viviani a montré que seules les formes T<sub>4</sub>HN et B sont détectées en RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C. La forme B est présente à hauteur de 6,3 %, 31 % et 50 % dans les solvants deutérés respectifs méthanol, acétone, acétonitrile.

Figure 2. Formes céto-énoliques potentielles de la T<sub>4</sub>HN [42].

Dans une optique d'amélioration du fongicide contre la pyriculariose, les industriels se sont intéressés dans le même temps à étudier le blocage de la biosynthèse à un autre niveau. Ainsi, en 1994, un groupe de recherche de *E.I DuPont de Nemours Agricultural Products*, a établi la structure RX de la scytalone déshydratase en présence d'un inhibiteur compétitif de la famille des salicylamides III<sup>[58]</sup>.



Ce groupe a décrit en 1999, le mécanisme catalytique de la déshydratation à l'aide d'effets isotopiques, de substrats secondaires, ou en modifiant le site actif de l'enzyme<sup>[55]</sup>. Dans un premier temps, il a été stipulé que lors du départ de la molécule d'eau, trois mécanismes de déshydratation étaient envisageables (Schéma 2).

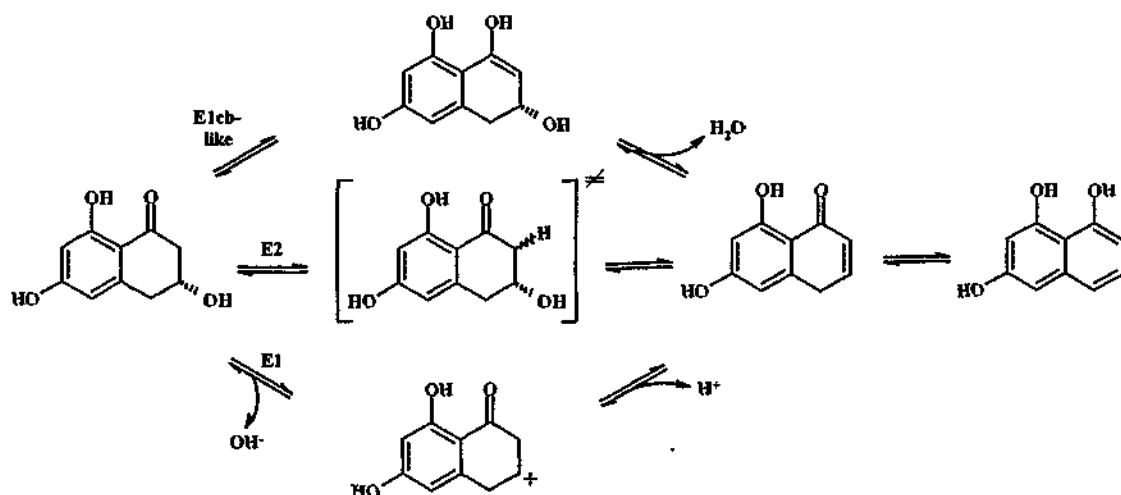


Schéma 2. Mécanismes potentiels de la déshydratation de scytalone en  $T_3HN$  <sup>[55]</sup>.

Le mécanisme E2 implique une réaction concertée du départ de l'hydrogène en  $\alpha$  du carbonyle et de la perte de l'hydroxyle. Le mécanisme E1 est provoqué par la perte rapide de l'hydroxyle, la formation d'un carbocation intermédiaire, puis le départ du proton en  $\alpha$  du carbocation. Enfin, le mécanisme s'apparentant à une E1cb, passe d'abord par la protonation du carbonyle favorisant la forme énolique et le départ du proton en  $\alpha$  du carbonyle avant l'étape d'élimination. Le passage par E1cb au lieu de E1 dépend de la différence de vitesse entre le départ du proton en  $\alpha$  du carbonyle et la perte de l'hydroxyle. Cette différence déplacera le mécanisme dans une direction ou l'autre. Au vu des 3 mécanismes envisagés, E1, E2 et E1cb, les auteurs ont montré que le mécanisme de déshydratation se faisait effectivement via une élimination E1cb.

Dans le même temps à partir de la structure aux rayons X obtenue avec l'inhibiteur compétitif III, ils ont cherché à décrire la position de la scytalone dans le site actif et le mécanisme de sa déshydratation (figure 3).

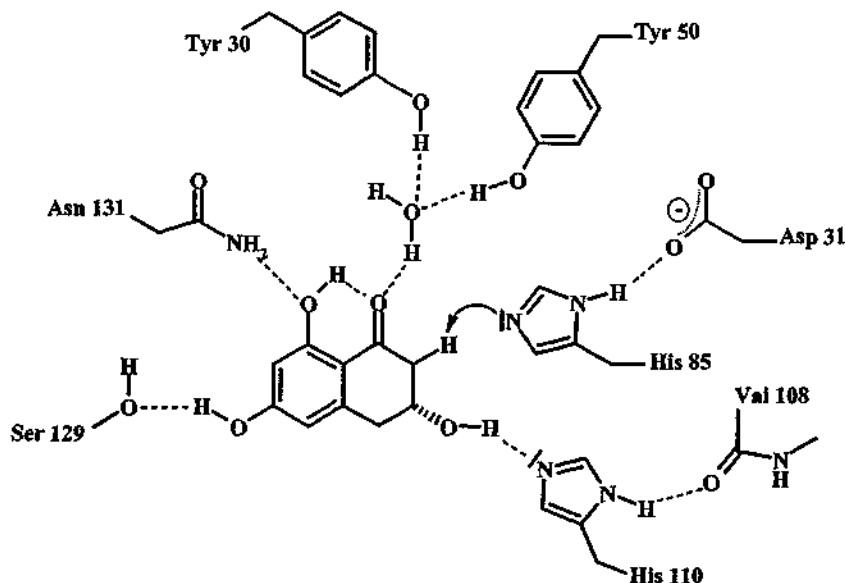
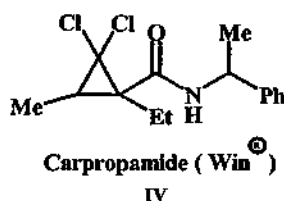


Figure 3. Position de la scytalone dans le site actif de l'enzyme (scytalone déshydratase) <sup>[55,58]</sup>.

Lors de la modélisation de la scytalone dans le site actif, les auteurs ont conclu que celle-ci se positionnait de manière à subir une élimination syn di-axiale et non anti. Dans cette conformation, l'His85 est en position idéale pour retirer le proton axiale sur le carbone C<sub>2</sub> et faire don de ce proton au groupe hydroxyle partant placé sur le carbone C<sub>3</sub>. La basicité de l'imidazole de His85 est accrue grâce aux liaisons hydrogène entre l'His85 et le carboxylate provenant de l'Asp31. Les hydroxyles des Tyr30 et Tyr50 augmentent l'acidité de la molécule d'eau associée par liaison hydrogène avec le carbonyle du substrat. Cette catalyse acide de deux parties de tyrosine avec une molécule d'eau a montré, par la théorie des orbitales moléculaires, une stabilisation de la forme énolique. Il n'est pas incohérent dès lors de présupposer cette forme dans l'état de transition. L'His110 permet l'assistance de l'allongement du groupe partant hydroxy en C<sub>3</sub>. Le groupe NH<sub>2</sub> de l'Asn131 peut aider à la protonation du carbonyle du substrat pour induire la formation de l'énol. Dans le même temps la donation de l'hydrogène du OH phénolique en C<sub>8</sub> vers l'amide pourrait servir à la reconnaissance du substrat. La Ser129 aurait aussi un rôle de reconnaissance du substrat par l'intermédiaire d'une liaison hydrogène avec le OH phénolique en C<sub>6</sub>.

La compréhension de ce mécanisme de déshydratation a permis l'emploi d'inhibiteur compétitif à cet enzyme. La commercialisation récente et conjointe par *Nihon Bayer Agrochem* et *Bayer AG* d'un de ces inhibiteurs sélectifs, la carpropamide IV (KTU 3616, Win<sup>®</sup>) comme fongicide à *Pyricularia oryzae cavara* a permis de bloquer l'activité pathogène en stoppant la biosynthèse de sa mélanine<sup>[61-63]</sup> au niveau de la scytalone déshydratase. L'accumulation de scytalone dans le milieu<sup>[61]</sup> ne semble pas engendrer de toxicité particulière



La structure RX cryogénique de la scytalone déshydratase complexée à la carpropamide a été établie en 1998<sup>[64]</sup>. Cependant, l'utilisation de ces fongicides anti-pénétrants (tricyclazole, carpropamide), n'ont aucune utilité sur des plants de riz blessés. Dans ce cas, le blocage de la biosynthèse de la DHN-mélanine ne suffit pas pour limiter le pouvoir pathogène du champignon<sup>[184]</sup>.

La figure 4 suivante résume les sites d'action des différents fongicides inhibant la biosynthèse de la mélanine fongique.

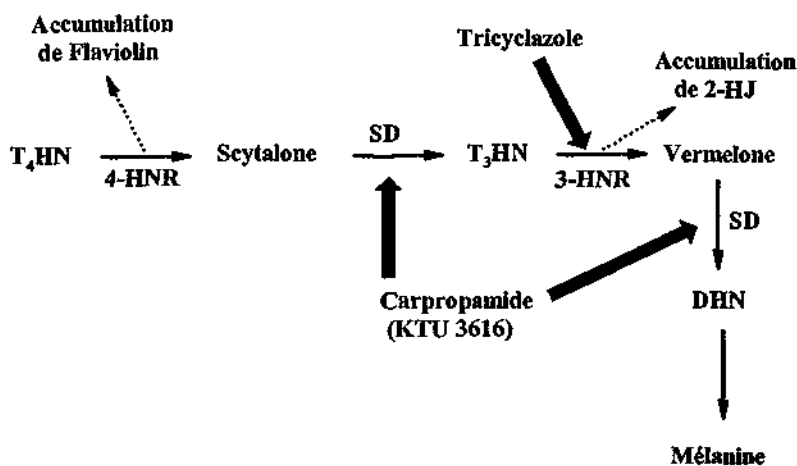
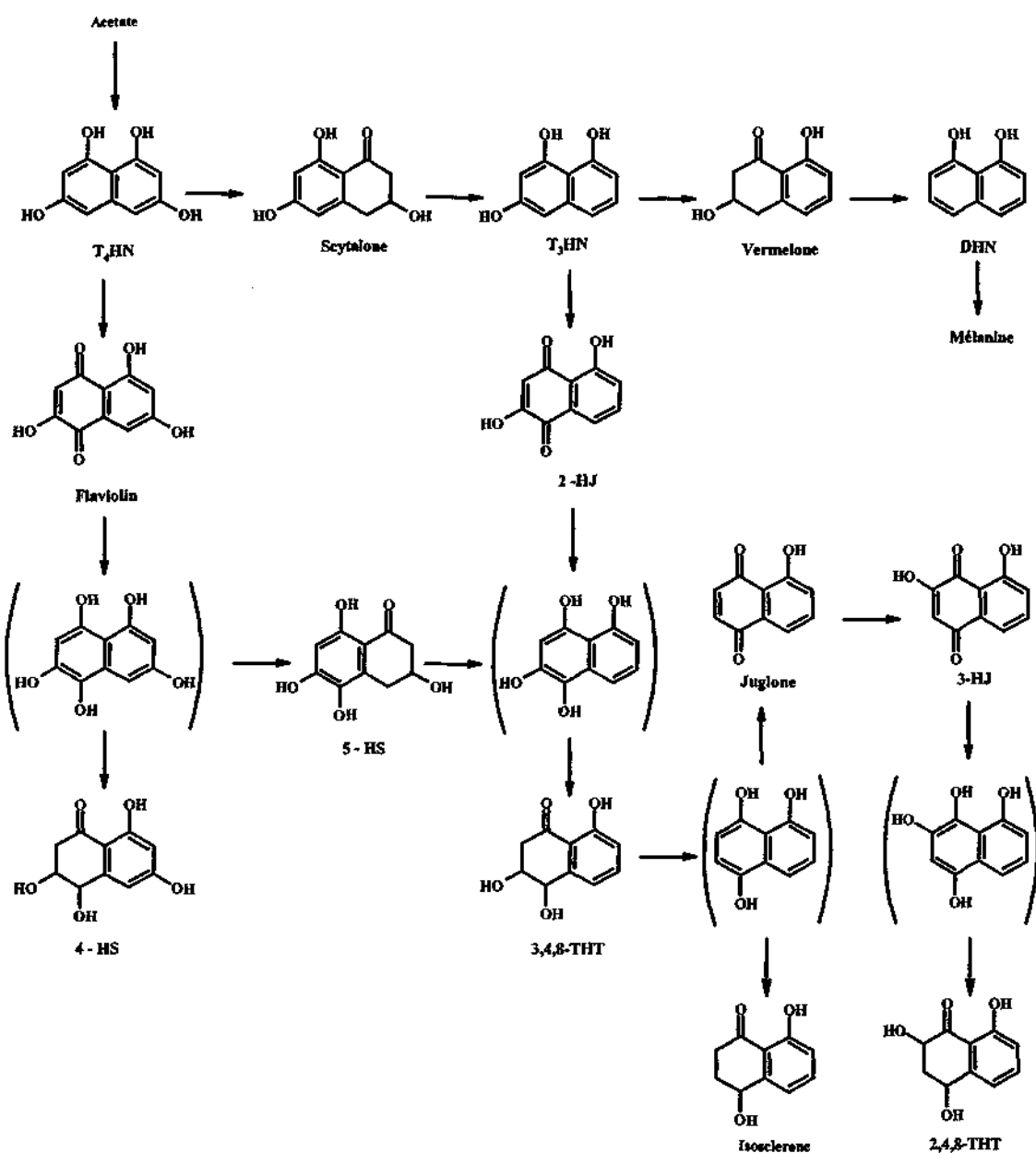


Figure 4. Blocage de la biosynthèse de la DHN-mélanine par le tricyclazole et par la carpropamide<sup>[63]</sup>.

Toutes les structures aux rayons X et le mécanisme d'action des différentes enzymes ont été étudiés exclusivement à partir du patrimoine enzymatique de *Magnaporthe grisea*, un agent pathogène du riz. Cependant, au vu des grandes similitudes obtenues dans l'étude de la biosynthèse de divers champignons (*Verticillium dahliae*<sup>[13,20,43,46,52,54]</sup>, *Phialophora lagerbergii*<sup>[18,48,49,53]</sup>, *Pyricularia oryzae*<sup>[52,65]</sup>, *Leptosphaeria maculans*<sup>[30]</sup>, *Thielaviopsis basicola*<sup>[31]</sup>), la présence de ces enzymes est sans doute potentiellement la même pour tous les autres micro organismes susceptibles de produire cette mélanine.

Les métabolites 3 à 10 sont des dérivés à la voie directe de la mélanisation. Leur présence n'est pas nécessaire à la biosynthèse de la mélanine. Cependant, ils s'accablent dans le milieu ou sont convertis par voie enzymatique en d'autres substances. Viviani et coll.<sup>[184]</sup> ont émis l'hypothèse que certains de ces dérivés d'oxydations, dont les propriétés antibiotiques à larges spectres sont reconnues, pouvaient être utiles au champignon dans sa protection contre d'éventuelles attaques bactériennes. La biosynthèse d'un dérivé préférentiellement à un autre pour un micro organisme est due certainement au patrimoine enzymatique que celui-ci possède (tableau 1). En 1986, Wheeler et Greenblatt en pratiquant une analyse HPLC des différents intermédiaires et métabolites relatés dans la biosynthèse de la mélanine ont établi le schéma de biosynthèse suivant<sup>[66]</sup> (Schéma 3).



Note : Les composés entre parenthèse sont supposés intermédiaires mais n'ont pas été forcément isolés. 3-HJ = 3-Hydroxy juglone, 4-HS = 4-Hydroxy scytalone, 5-HS = 5-Hydroxy scytalone, 3,4,8-THT = 3,4-dihydro-3,4,8-trihydroxynaphtalèn-1(2H)-one, 2,4,8-THT = 3,4-dihydro-2,4,8-trihydroxy naphtalèn-1(2H)-one.

Schéma 3. Schéma de biosynthèses totale des naphthalénone polyhydroxylés <sup>[66]</sup>.

## CHAPITRE 3.

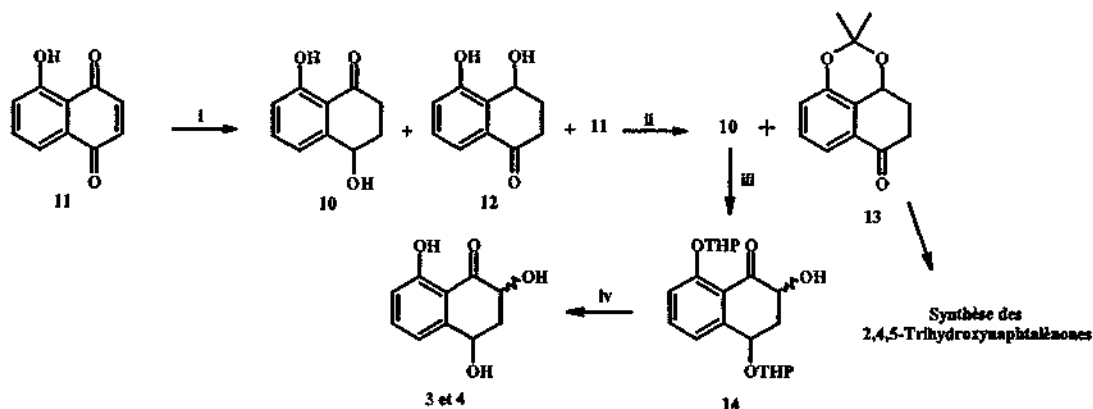
### Synthèse asymétrique des cis et trans 3,4-Dihydro-2,4,8-trihydroxy-naphtalèn-1(2H)-ones.

#### 3.1. Résultats antérieurs.

Isolés de *Ceratocystis fimbriata* sp. *platani*, l'acide *p*-amino benzoïque et les cis et trans 3,4-Dihydro-2,4,8-trihydroxy-naphtalèn-1(2H)-ones (3-4) sont les seuls métabolites développant de profondes nécroses sur les tissus cellulaires du platane<sup>[5]</sup>.

Si l'acide *p*-amino benzoïque est un composé commercial, ce qui permet une mesure quantitative aisée de son échelle de toxicité au cours de test biologiques, il n'en est pas de même pour les diastéréoisomères 3 et 4 de la naphtalénone. La faible production de ces derniers par le micro organisme fongique nous ont contraint à proposer une voie de synthèse pour obtenir ces métabolites en quantité plus abondante, et permettre ainsi une quantification plus approfondie de leur biotoxicité.

En 1986, Fujimoto et Satoh ont proposé une voie de synthèse (schéma 4)<sup>[67]</sup> pour l'élaboration de ces composés. Si cette synthèse leur a permis de confirmer le diastéréoisomère produit par *Penicillium diversum* var. *aureum* (en l'occurrence cis) et d'effectuer des mesures de cytotoxicité sur les cellules du sarcome, celle-ci se confronte néanmoins à de nombreuses critiques de notre part.



i)  $\text{LiAlH}_4$ , THF ii)  $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{OCH}_3)_2$ , CSA ( 40 % de **10**, 12 % de **13**, 5 % de **11** sur les 2 étapes)  
 iii) DHP, CSA puis LDA,  $\text{MoO}_5$ .HMPA ( 30 % de **10**, 38 % de **14** ) iv) HCl 5 % ( 11 % de **3**, 52 % de **4** ).

Schéma 4. Synthèse des naphthalénones 3 et 4 proposé par Fujimoto et Satoh <sup>[67]</sup>.

Bien que commerciale et ayant fait l'objet de nombreuses études dans l'élaboration d'antitumoraux et d'antibiotiques polycycliques, la juglone 11 reste à l'heure actuelle un produit coûteux et difficile à obtenir avec un bon rendement sur de grande quantité à partir du 1,5 naphthalenediol (§ 3.3.5.1.). Sa réduction directe avec  $\text{LiAlH}_4$  n'est pas régiosélective, elle donne le mélange des deux isomères 10 (isosclérone) et 12 (sclérone), que l'on sépare après formation de l'acétonide sur 12.

La double protection de 10 avec le DHP n'a jamais pu être reproduite. Burki rapporte quasiment 100 % de monoéther et des traces de diéther. L' $\alpha$ -hydroxylation en milieu basique (LDA) par le  $\text{MoO}_5 \cdot \text{HMPA}$  n'est jamais totale dans le cas présent et demeure très délicate à mettre en œuvre. Enfin la déprotection des THP fournit le mélange des diastéréoisomères *cis* et *trans* inséparable par chromatographie colonne sur phase normale ou inverse. Les auteurs sont parvenus à séparer les deux diastéréoisomères 3 et 4 par HPLC phase inverse semi-préparative.

Au vu des contraintes énumérées ci-dessus, nous avons décidé de proposer une voie de synthèse différente, qui soit stéréosélective et dont les étapes clefs puissent être suffisamment générales pour permettre l'accès aux composés de la même famille de façon aisée.

### 3.2. Schéma rétrosynthétique.

Pour élaborer ces naphthalénones, nous avons utilisé l'intermédiaire de synthèse 16 développé par Broom et Sammes<sup>[68,69]</sup> dans la préparation de naphthols polysubstitués, en pratiquant une réaction tandem de type Michaël-Dieckmann d'un anion phthalide 15 sur un accepteur de Michaël.

A partir de l'intermédiaire 16 obtenu, deux voies de synthèse s'offraient à nous. Soit effectuer l'hydroxylation avant la décarboxylation (Voie A), soit réaliser par une méthode différente de celle préconisée par Fujimoto et Satoh, l' $\alpha$ -hydroxylation de la naphthalénone préalablement décarboxylée (Voie B). Le schéma rétrosynthétique proposé est alors le suivant :

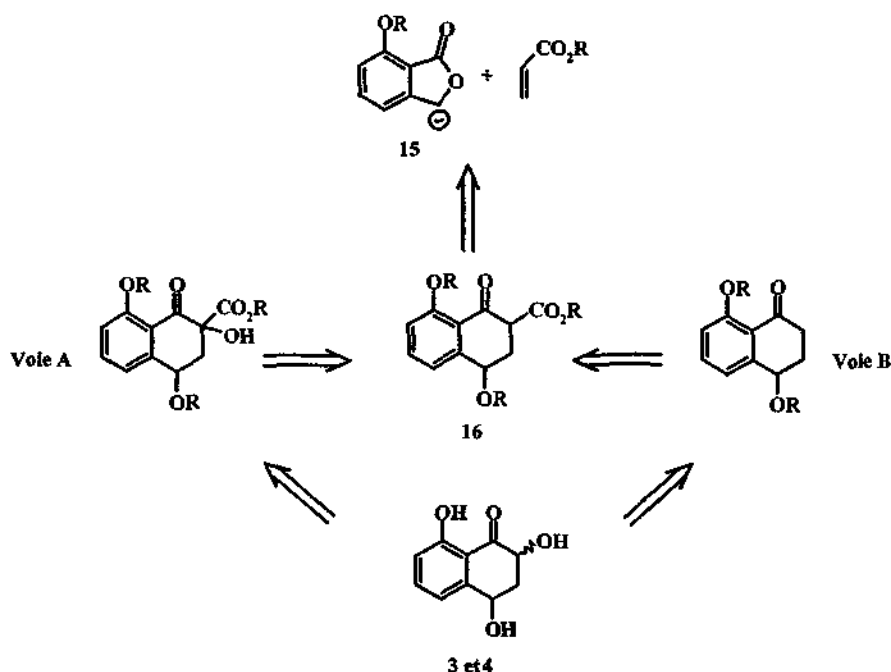


Schéma 5 - Rétrosynthèse pour l'élaboration de 3 et 4.

### 3.3. Synthèse asymétrique des cis et trans 3,4 - Dihydro - 2,4,8 trihydroxy-1(2H)-naphthalénones.

#### 3.3.1. Préparation du 7-hydroxy phtalide et de ses dérivés.

Le 7-hydroxy phtalide et ses dérivés n'étant pas des précurseurs commerciaux, nous avons dû, dans un premier temps, étudier leurs synthèses avant d'envisager la formation de l'intermédiaire clef 16.

Depuis 1951<sup>[70]</sup>, de nombreux auteurs ont cherché à synthétiser le 7-hydroxy phtalide de façon régiosélective. En 1953, Eliel<sup>[71]</sup>, est le premier à rapporter la synthèse de ce phtalide en utilisant la bromation régiosélective du 2-Acetoxy-6-méthyl benzoate de méthyle 17a en position benzylique pour permettre ainsi l'obtention de 18a. Eliel, sans donner d'information particulière sur le rendement a rapporté que l'hydrolyse de 18a aboutit au 7-hydroxy phtalide 19 (schéma 6).

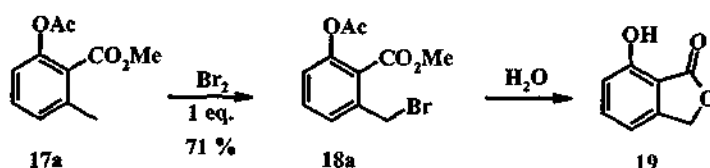


Schéma 6. Préparation du 7-Hydroxy phtalide par hydrolyse d'un *o*-Bromométhyl benzoate d'alkyle<sup>[71]</sup>.

Cependant, la méthode employée à l'époque pour préparer le composé 17a est assez délicate sur de grosses quantités. A partir du *m*-crésol, les auteurs effectuent, tout d'abord, une bromation en position 2, puis introduisent le groupement acide à l'aide du butyllithium en présence de dioxyde de carbone. Enfin, une protection du phénol par un groupement acétyle et du groupement carboxylique par le diazométhane leur permet d'accéder au produit 17a.

Depuis ce travail, de nombreux auteurs ont cherché à obtenir le 7-hydroxy phtalide ou ses dérivés de façon plus aisée. Pour mémoire, nous donnerons ici quelques exemples appliqués ces dernières années pour obtenir ce phtalide.

Le 7-méthoxy phtalide est le dérivé le plus facile à obtenir rapidement à partir de produits commerciaux. En 1980, Trost et coll.<sup>[72]</sup> rapportent la synthèse du 7-méthoxy phtalide en réalisant la substitution électrophile du dioxyde de carbone sur le carbanion lithié du 3-méthoxy benzylalcool commercial. Lors de l'emploi de cette méthode, les auteurs relevent la formation de 24 % de produit final et 71 % de produit initial avec 2 eq. de *n*-BuLi. En présence de 2,2 eq. de *n*-BuLi, ils notèrent la conversion de 40 % de produit initial. La même année, Noire et Franck<sup>[73]</sup> par ajout de TMEDA dans le milieu permirent d'amener le rendement final à 53 % (schéma 7).



i) *n*-BuLi (2 éq.), TMEDA (2 éq) ii) CO<sub>2</sub> iii) H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> Cl<sup>-</sup> 3N, (53 %).

Schéma 7. Préparation du 7-méthoxyphtalide par carboxylation d'un anion lithié<sup>[72,73]</sup>.



Bien qu'ayant préparé 4 à 5 g de 7-methoxy phtalide 20a par la méthode de Trost modifiée par Noire et Franck (schéma 7), la présence du groupement methoxy a suscité quelques problèmes lors de notre synthèse (§ 3.3.4.4.). Nous avons dû réétudier, dès lors, la synthèse du 7-hydroxy phtalide 19 pour permettre l'emploi d'un autre groupement protecteur en position 7.

L'étape finale proposée par Eliel en 1953 nous a paru la plus judicieuse, en revanche nous avons dû réexaminer l'accès au 6-méthyl salicylate d'alkyle 17.

Actuellement, la méthode la plus rapide est l'emploi d'une réaction de Mukaiyama. C'est une méthode élégante permettant l'accès au produit final en une étape. Cependant, elle reste très délicate quant à l'ajout des réactifs et totalement irréalisable sur de grosses quantités (schéma 11).

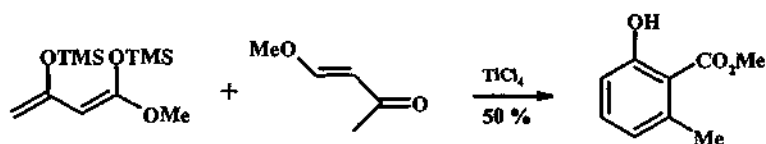
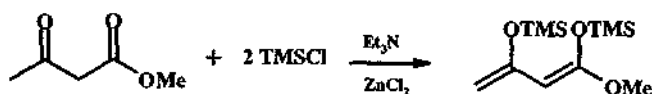
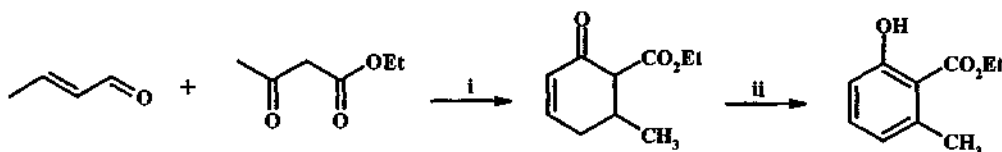


Schéma 11. Préparation du 6-méthyl salicylate de méthyle par une réaction de Mukaiyama [78].

La synthèse de l'énol silylé<sup>[79]</sup> est obtenue par l'action du chlorure de triméthylsilyle sur l'acétoacétate d'éthyle en présence de chlorure de zinc et de triéthyl amine.



En 1980, Hauser et Pogany<sup>[80]</sup> proposent la préparation du 2-hydroxy-6-méthyl benzoate d'éthyle en 3 étapes à partir du crotonaldéhyde et de l'acétoacétate d'éthyle. La grande qualité de cette synthèse réside dans le coût peu élevé des matières premières, et dans sa facilité à préparer 100 g de phénol (Schéma 12).



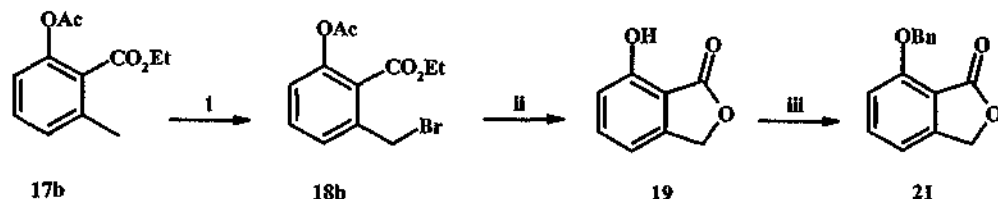
i) NaOEt cat./EtOH puis HCl sec (50 %) ii) Br<sub>2</sub> puis chauffage (81 %).

Schéma 12. Préparation du 6-méthyl salicylate d'éthyle à partir de crotonaldéhyde et acétoacétate d'éthyle [80,81].

En 1991, Hamada et coll.<sup>[81]</sup> ont apporté une amélioration à la synthèse en remplaçant l'aromatisation au brome par une oxydation CuCl<sub>2</sub>/LiCl dans le DMF à 90 °C. Leur méthode permet, en plus, d'éviter l'usage du brome, l'utilisation directe sans purification de la cyclohexénone intermédiaire. Nous avons utilisé cette dernière méthode pour préparer nos 100 g de 2-hydroxy-6-Méthyl benzoate d'éthyle.

Cette liste de préparation pour le phénol n'est pas exhaustive. Il existe par exemple des méthodes développées à partir du 2,3-diméthyl anisole<sup>[82,83]</sup>, mais le phénol obtenu possède un groupement méthoxy, ce qui n'était pas intéressant dans notre cas, au vu de ce qui a déjà été énoncé précédemment pour la suite de la synthèse.

L'acétylation du phénol, suivie de sa bromation régiosélective sur le méthyl aryle par le NBS, puis l'hydrolyse de l'intermédiaire **18b** dans un mélange eau / dioxane (1/1) a permis l'accès au 7-hydroxy phtalide avec un rendement acceptable. A partir du 7-hydroxy phtalide nous avons pu synthétiser le dérivé 7-benzyloxy (schéma 13).

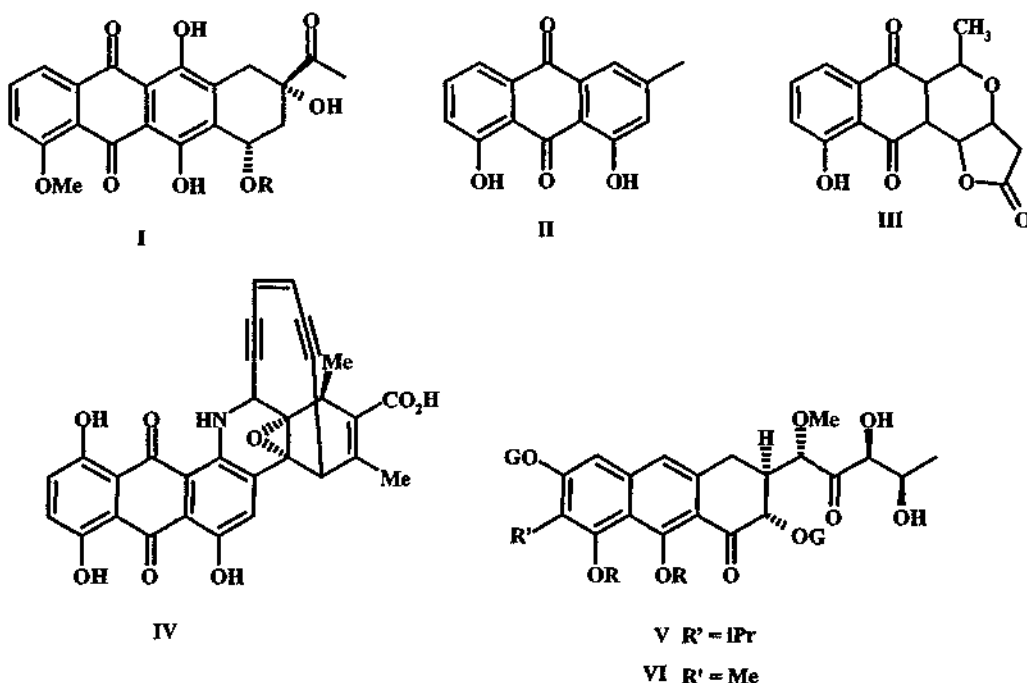


i) NBS 1,1 éq., 0,1 éq. peroxyde de benzoyle,  $\text{CCl}_4$ ,  $\Delta$  ii) eau / dioxane (1/1),  $\Delta$  (82 % sur l'ensemble des deux étapes) iii)  $\text{BnBr}$  2éq.,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  3éq., DMF sec (65 %)

Schéma 13. Préparation du 7-Benzyloxyphthalide.

### 3.3.2. Ouverture de phtalide par une réaction tandem Michaël-Dieckmann.

La synthèse de composés comportant un enchaînement linéaire de système di-,tri- ou tétracyclique a fait l'objet de nombreux travaux depuis une trentaine d'années. Les propriétés antitumorales et antibiotiques de métabolites de la famille des anthraquinones tel que la daunomycine (I), le chrysophanol (II), la kalafungine (III), la dynemicine A (IV) ou de la famille des acides aureoliques tel que l'olivomycine A (V) ou la chromomycine A<sub>3</sub> (VI) ont incité de nombreux auteurs à développer des méthodologies de synthèse pour l'élaboration de ces substances<sup>[84-87]</sup>.



Rq : Dans les structures I, V et VI, seuls les fragments aglycones ont été représentés.

Pour bâtir les fragments aglycones, Eugster et coll.<sup>[88]</sup>, eurent l'idée de faire agir un sel de sodium de phtalide selon une réaction de Michaël sur une 1,4-naphtoquinone dans l'espoir

d'engendrer directement une condensation de Dieckmann intramoléculaire. Malheureusement, si la réaction de Michaël s'est effectuée normalement dans un premier temps, la formation d'un carbanion trop stabilisé dans un second temps, n'a jamais permis de provoquer la condensation de Dieckmann. Le composé A fut le seul à être isolé après hydrolyse acide.

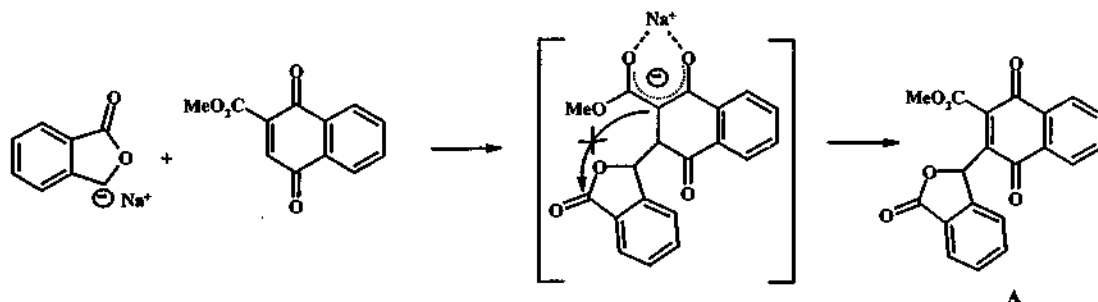


Schéma 14. Méthode aux phthalides pour la préparation d'antraquinone polycycliques <sup>1881</sup>.

En 1978, Broom et Sammes reprirent cette réaction tandem en présence d'un accepteur de Michaël moins désactivé<sup>[68,69]</sup> pour permettre ainsi un accès rapide aux naphthalénones, puis aux naphthols polysubstitués. Leur étude montra que l'emploi d'un accepteur de Michaël pas trop fortement désactivé et peu encombré est nécessaire au bon déroulement de la réaction.

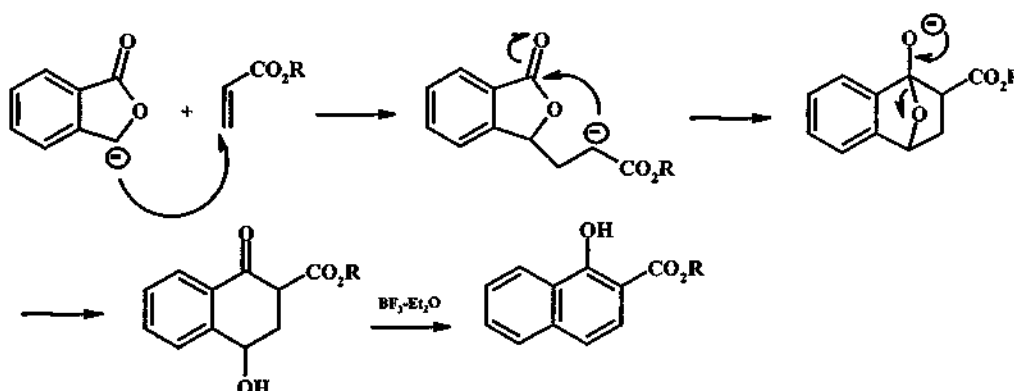
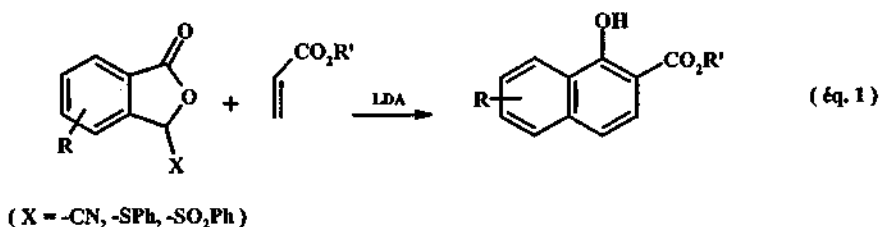
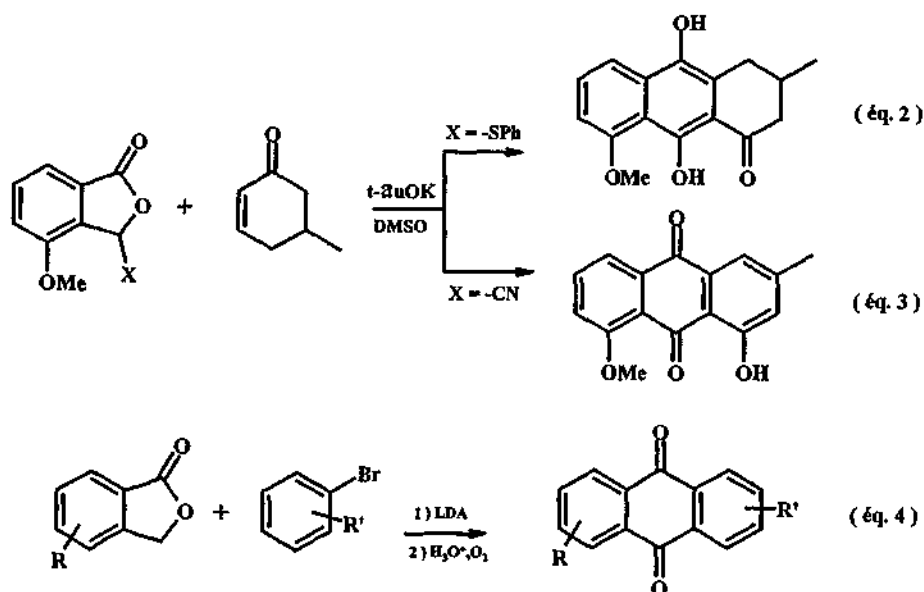


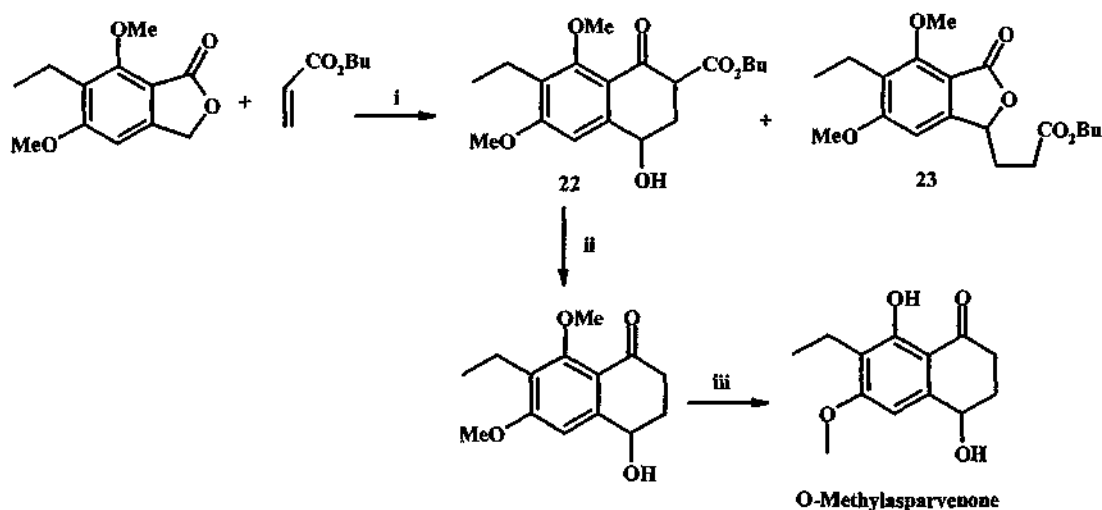
Schéma 15. Mécanisme de la réaction tandem Michaël-Dieckmann <sup>1681</sup>.

Hauser en plaçant un groupe partant en position 3, en l'occurrence une sulfone, a permis l'accès direct aux naphthalénones<sup>[89]</sup>. D'autres auteurs remplacèrent le groupe partant par un cyano ou un thiophényles<sup>[84]</sup> (éq. 1). Le même type de phthalide sur des cyclohexénones engendre la formation d'antraquinones ou de naphthols selon le groupe partant cyano ou thiophényl<sup>[84]</sup> (éq. 2 et 3). Enfin, l'action de l'anion phthalide sur le bromo benzène, permet un accès rapide aux anthraquinones<sup>[85]</sup> (éq. 4).





En 1997, Bös et coll. ont employé cette méthode pour synthétiser la O-méthylasparvenone<sup>[90]</sup>, composé antagoniste du récepteur 5-HT<sub>2c</sub> de la serotonine, en 3 étapes à partir du phtalide.



i) LDA (1,1 éq.), THF / hexane (9/1) ( 50 % de 22 et 41 % de 23 ) ii) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M, EtOH puis HCl 1 M, 60 °C ( 71 % ) iii) BBr<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -75 °C ( 57 % ).

Schéma 16. Synthèse de la O-méthylasparvenone <sup>[90]</sup>.

L'élaboration de cette synthèse a attiré notre attention sur deux points. Tout d'abord, l'emploi de 1,1 éq. de LDA indiqué par Broom et Sammes<sup>[68]</sup> sur le phthalide, le 4-méthoxy phthalide ou le 6-méthoxy phthalide n'est pas suffisant pour les phthalides possédant des groupements mésomères donneurs en position 5 et / ou 7. Ici, les auteurs constatent uniquement la conversion de 50 % de produit initial en composé final 22, le restant étant 41 % d'adduit de Michaël 23. Sans donner de raison particulière, Magnus dans la synthèse de l'olivomycin A<sub>3</sub> avait utilisé 2 éq. de LDA sur le 4,7-diméthoxy phthalide<sup>[86]</sup> pour convertir la totalité de celui-ci en produit final désiré.

Nos travaux ont abouti aux mêmes observations, à savoir une conversion complète du phtalide avec 1,1 équivalent de LDA si celui-ci est le 4-alkyloxy (§ 4.3.2.2.) et la stricte nécessité de 2 équivalents de LDA pour obtenir la conversion complète du phtalide si celui-ci est substitué en position 5 et / ou 7.

La raison invoquée par notre groupe pour justifier de l'emploi de 2 équivalents repose sur la quantité de forme énolique présente au cours de la réaction. Dans le cas des produits d'ouverture des 7-alkyloxy phtalides, la délocalisation des électrons du système aromatique sur la cétone en  $\alpha$  du phényl défavorise la forme énolique dans l'adduit final au détriment des formes diastéréoisomériques (figure 5-a). Les diastéréoisomères possédant dans ce cas un hydrogène labile ( $pK_a \approx 10$ ) entre la cétone et l'ester, celui-ci va réagir rapidement sur les alcoolates ( $pK_a \approx 17$ ) ou plus grave sur l'adduit de Michaël dont l'anion en  $\alpha$  de l'ester possède un  $pK_a \approx 24$ . Cet échange acido-basique dans le milieu inhibe alors la condensation de Dieckmann.

Au contraire, la très forte proportion de forme énolique (figure 5-b) par rapport à la quantité de diastéréoisomères lors de l'ouverture des 4-alkoxyphthalides (§ 4.3.2.2.) entraîne l'absence du proton facilement labile. Ainsi, un équivalent de LDA est suffisant pour convertir tout le phtalide en composé final.

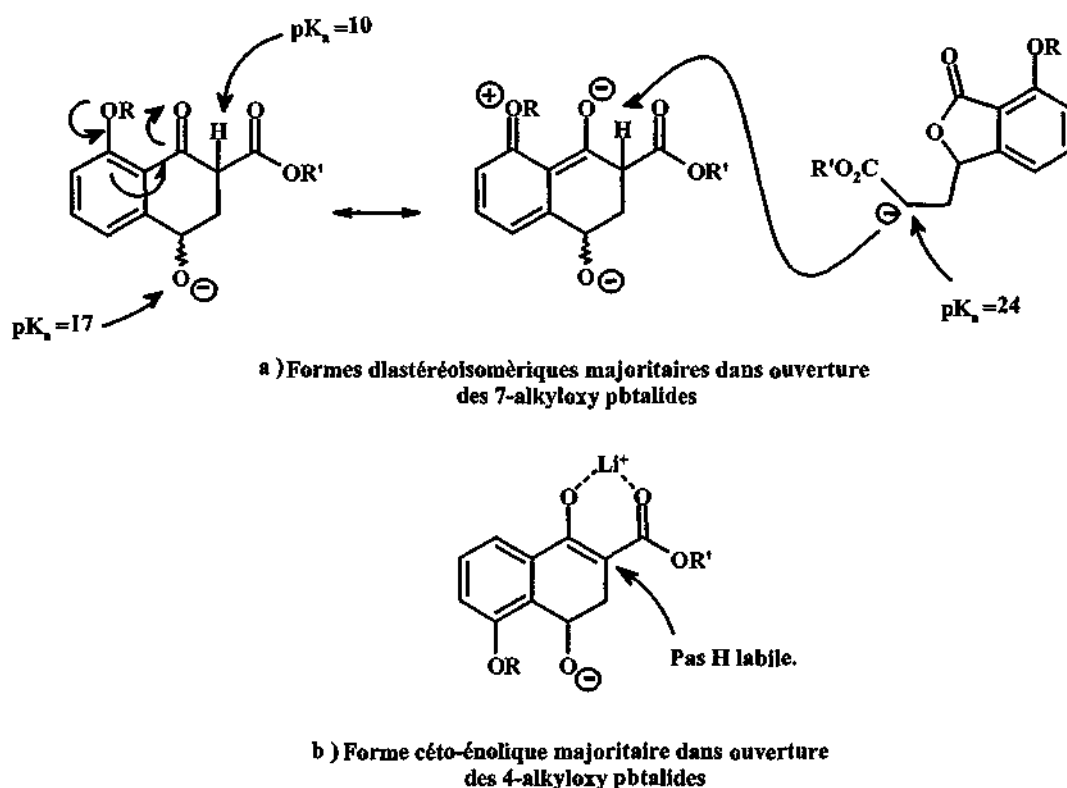
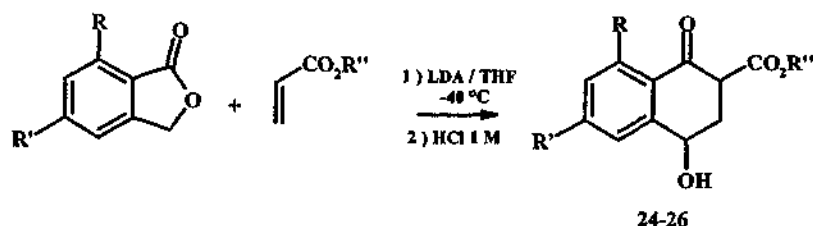


Figure 5. a et b ) Formes majoritaires dans le milieu réactionnel en fonction de la position des substituants sur le cycle aromatique.

Dans le tableau 2 suivant nous indiquons le rendement des ouvertures du phtalide et de ses dérivés 7-methoxy, 7-benzyloxy et 5,7-diméthoxy en fonction du nombre d'équivalent de base et de l'accepteur de Michaël employé. Les mesures de proportion entre la forme énolique et les deux formes diastéréoisomères ont été réalisées par RMN- $^1H$  sur un 400 MHz dans le  $CDCl_3$ .

Tableau 2. Ouverture de phtalides par réaction tandem Michaël-Dieckmann.



Produit	R	R'	R''	Nbre éq. LDA	% Cis / % Enol / % Trans	Rendement
24	H	H	Me	2	9 / 82 / 9	39 %
25a	OMe	H	Me	1,1 2	23 / 48 / 29	25 %* 57 %
25b	OMe	H	Bn	2	24 / 43 / 33	60 %
25c	OBn	H	Bn	2	26 / 36 / 38	40 %**
26	OMe	OMe	Me	2	39 / 19 / 42	84 %

\* Le rendement de 25 % est calculé sur le produit final attendu. Avec 1 équivalent de LDA notre réaction donne un mélange constitué de 14 % de phtalide de départ 20, de 22 % de produit d'addition de Michaël, de 41 % de produit final 25a, et de 6 % et 17 % de deux stéréoisomères de structures indéterminées possédant chacun un singulet à ~6,10 ppm et deux doublets ( $J=12,9$  Hz) à 4,33 ppm et 5,04 ppm pour le composé minoritaire ainsi que 4,91 ppm et 5,06 ppm pour l'isomère majoritaire.

\*\* Dans ce cas, le rapport des formes céto-énolique est mesuré sur les signaux présents respectivement à 2,75 ppm, 3,69 ppm et 4,15 ppm.

La séparation des diastéréoisomères et de la forme énolique, est impossible sur chromatographie colonne. Cependant, la différenciation des formes diastéréoisomères et de la forme énolique peut être obtenue par vue des spectres RMN- $^1\text{H}$  et COSY.

Sur la forme énolique, les deux protons du groupement méthylène sont quasiment équivalents dans le  $\text{CDCl}_3$ . Leurs déplacements chimiques est aux alentours de 2,7 ppm et ils donnent un ou deux doublets avec le proton en position benzylique dans le  $\text{CDCl}_3$  (figure 6a). Celui-ci aux environs de 4,7 ppm renvoie alors un signal triplet (figure 6c). En revanche, dans le méthanol deutéré, les protons du méthylène de la forme énolique donne deux doublets de doublets bien distincts à 2,61 et 2,69 ppm possédant respectivement les constantes  $^3J_{\text{trans}} = 8,2$  Hz et  $^3J_{\text{cis}} = 5,1$  Hz ainsi que  $^2J_{\text{gem}} = 15,5$  Hz sur chacun des signaux (figure 6b).

Pour différencier les deux formes diastéréoisomériques nous avons comparé les constantes de couplage sur les signaux respectivement à environ 4,90 ppm et 5,02 ppm correspondant aux protons benzylique de ces formes (figure 6c) et les protons en position  $\alpha$  du céto ester à 3,70 ppm et 4,10 ppm. Le spectre COSY nous indique via le groupement méthylène de ces deux positions spécifiques que le signal situé à 3,70 ppm corrèle avec 4,90 ppm et 4,10 ppm avec celui à 5,02 ppm. Dans le méthanol deutéré, les formes énol et trans existent en quantité quasi égale et importante, on observe très peu de forme cis.



Figure 6a.

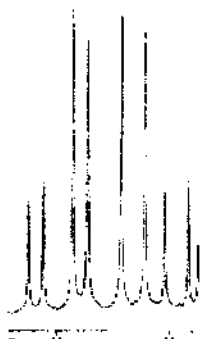


Figure 6b.

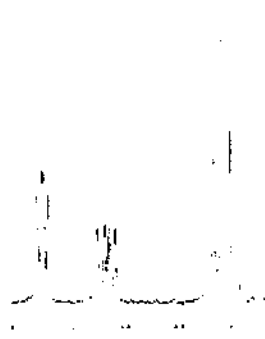


Figure 6c.

Figure 6. a) Protons du méthylène dans  $\text{CDCl}_3$  pour la forme énolique. b) Protons du méthylène dans le  $\text{CD}_3\text{OD}$  pour la forme énolique. c) Protons benzylique des diastéréoisomères trans ( $\delta \sim 5$  ppm), cis ( $\delta \sim 4,9$  ppm) et pour l'énol ( $\delta \sim 4,75$  ppm).

De plus, par comparaison analogique avec les déplacements chimiques et les constantes de couplages des protons rapportés dans les isomères cis et trans du 3,4-Dihydro-2,4,8-trihydroxy-naphthalèn-1(2H)-ones, nous pouvons certifier avec exactitude les valeurs appartenant à chacun des diastéréoisomères.

Les valeurs des constantes de couplage et du déplacement chimique des protons étudiés dans le chloroforme deutéré, sont résumées dans le tableau 3. La figure 7 présente le déplacement des signaux pour chacune des formes.

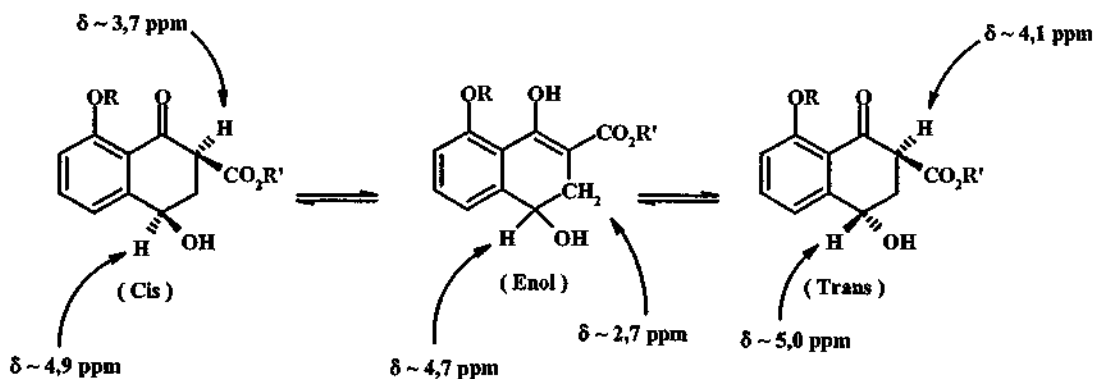


Figure 7. Attribution des signaux pour chacune des formes de l'équilibre céto-énolique.

Tableau 3. Détermination des formes diastéréoisomères et de la forme énolique.

Produit	R	R'	Diastéréoisomères	Déplacement chimique $\delta$ ppm	Constantes de couplage ( Hz )
25a	Me	Me	Cis	3,69 ppm 4,93 ppm	m J = 4,7 Hz J = 8,2 Hz
			Enol	2,75 ppm 4,75 ppm	J = 6,0 Hz J = 6,0 Hz
			Trans	4,09 ppm 5,04 ppm	J = 5,1 Hz J = 10,7 Hz J = 3,4 Hz J = 5,1 Hz
25b	Me	Bn	Cis	3,69 ppm 4,89 ppm	J = 5,4 Hz J = 10,0 Hz J = 4,8 Hz J = 8,6 Hz
			Enol	2,77 ppm 4,72 ppm	m J = 6,0 Hz
			Trans	4,10 ppm 5,00 ppm	m J = 3,5 Hz J = 4,9 Hz
25c	Bn	Bn	Cis	3,73 ppm 4,90 ppm	J = 5,5 Hz J = 9,4 Hz m
			Enol	2,80 ppm 4,73 ppm	m J = 6,6 Hz
			Trans	4,15 ppm 5,00 ppm	J = 5,1 Hz J = 10,5 Hz m

Dans le tableau 2, nous remarquons une plus forte proportion de stéréoisomère trans par rapport au stéréoisomère cis. Or, la forme cis est thermodynamiquement la plus favorable puisque les groupements hydroxyle et ester sont équatoriaux. Le rapport des diastéréoisomères est encore plus flagrant dans le méthanol deutéré. Dans ce solvant, l'équilibre céto-énolique donne une très forte proportion d'énol et de diastéréoisomère trans et une très faible proportion de forme cis (~45/45/10).

A l'aide du tableau 3 et des constantes de couplage obtenues sur le proton benzylique, nous pouvons déterminer le conformère le plus stable (figure 8) pour chacun des diastéréoisomères comme étant les suivants :

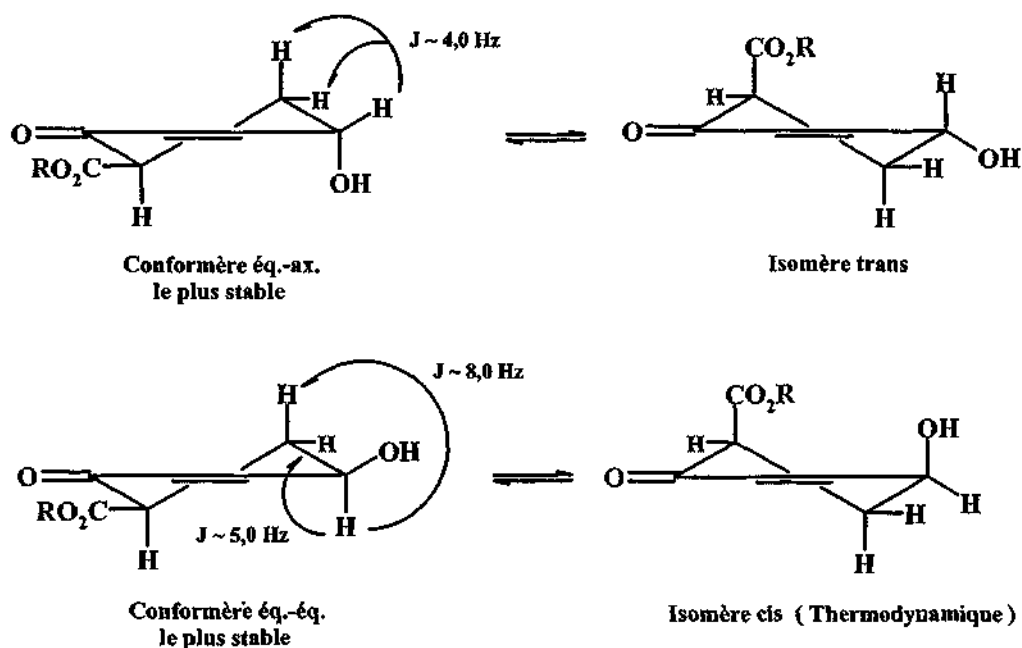


Figure 8. Représentation des conformères pour chacun des isomères.

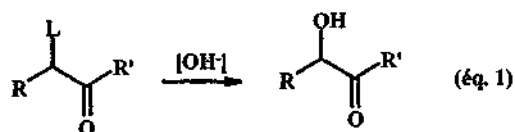
Bien que, l'acrylate de méthyle soit commercial, que le 7-méthoxy phthalide **20a** puisse être rapidement obtenu (§ 3.3.1.) et que les rendements de l'ouverture soient supérieurs à ceux obtenus lors de l'ouverture du 7-benzyloxy phthalide **21**, nous verrons par la suite que l'utilisation des groupements protecteurs benzyle sur les parties carboxylique et phénolique s'est avéré primordiale pour l'élaboration de la synthèse (§ 3.3.4.4).

L'intermédiaire clef **16** obtenu, les deux voies de synthèse présentées lors de la rétrosynthèse s'offrent à nous, soit nous effectuons l' $\alpha$ -hydroxylation du  $\beta$ -céto ester avant la décarboxylation (Voie A), soit nous réalisons la procédure inverse (Voie B).

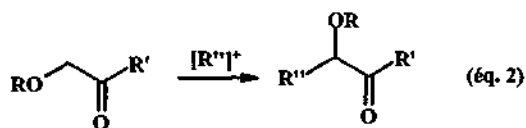
### 3.3.3. Stratégies pour l'introduction asymétrique d'un hydroxyle en $\alpha$ d'un carbonyle.

Il existe à l'heure actuelle, 4 grandes stratégies de synthèse pour introduire un groupement hydroxyle en  $\alpha$  d'un carbonyle de manière stéréosélective.

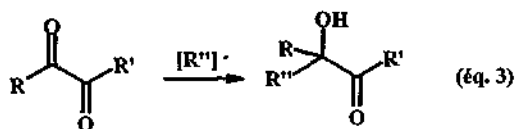
La méthode classique pour préparer un carbonyle  $\alpha$ -hydroxylé consiste à réaliser une réaction de substitution à partir d'un acide  $\alpha$ -aminé ( $L=NH_2$ ) ou d'un amide  $\alpha$ -halogéné ( $L=Cl, Br$ ) (éq. 1).



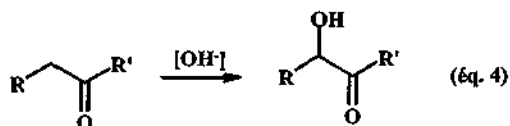
On peut engendrer aussi une bomologation en faisant agir un auxiliaire chiral sur un substrat possédant des groupements stéréodirecteurs (éq. 2).



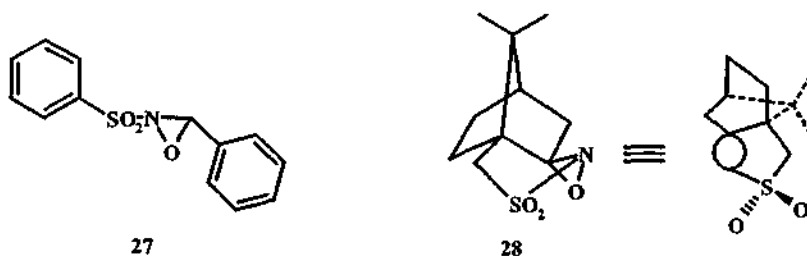
L'addition d'hydrure ou d'un carbanion peut être réalisée sur un composé  $\alpha$ -dicarbonylé (éq. 3).



Enfin, deux méthodes oxydantes ont été développées pour la synthèse de carbonyles  $\alpha$ -hydroxylé. Une des deux méthodes consiste à préformer l'éther d'énol silylé à partir du composé carbonylé puis d'oxyder, par exemple, celui-ci en présence de *m*-CPBA, d'une N-sulfonyloxaziridine ou d'un agent de dihydroxylation tel que le tétraoxyde d'osmium ( $\text{OsO}_4$ ). L'autre méthode étant l'émergence de l'oxydation directe des énolates métalliques par différents réactifs tel que le dioxygène, le peroxydicarbonate de dibenzyle, le  $\text{MoOPH}$ , ou bien encore les N-sulfonyloxaziridines (éq. 4).



Au cours de ce travail c'est l'emploi de ces deux dernières méthodes qui a fait l'objet de toute notre attention. Dans un premier temps, nous avons étudié l'emploi de l'oxydation directe des énolates métalliques par les N-sulfonyloxaziridines 27 ou (+)-28a (Voie A) puis nous avons réalisé l'oxydation d'un éther d'énol silylé par le *m*-CPBA, le  $\text{OsO}_4$  et les N-sulfonyloxaziridines (Voie B).



27  
*trans*-(±)-2-(phénylsulfonyl)-3-phenyloxaziridine

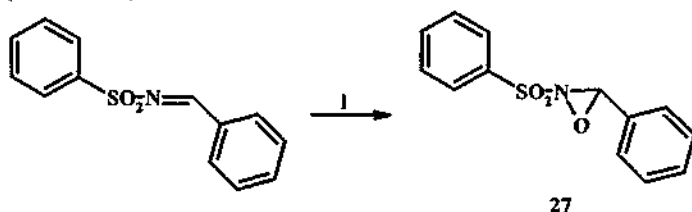
28  
(+)-(Camphorylsulfonyl)oxaziridine

### 3.3.4. Etude de la Voie A. $\alpha$ -hydroxylation du carbonyle - décarboxylation.

Dans cette voie de synthèse, on génère un énolate à l'aide d'une base, puis on fait agir sur celui-ci une N-sulfonyloxaziridine. Nous avons préparé cette dernière en employant les méthodes décrites dans la littérature.

3.3.4.1. Préparation du *trans*-(±)-2-(phénylsulfonyl)-3-phényloxaziridine 27.

Ce réactif est synthétisé en une étape à partir du N-sulfonylbenzylidène commercial en utilisant une oxydation biphasique dans un mélange eau / toluène avec l'hydrogénoperoxyde de potassium (oxone) (schéma 17)<sup>[92]</sup>.

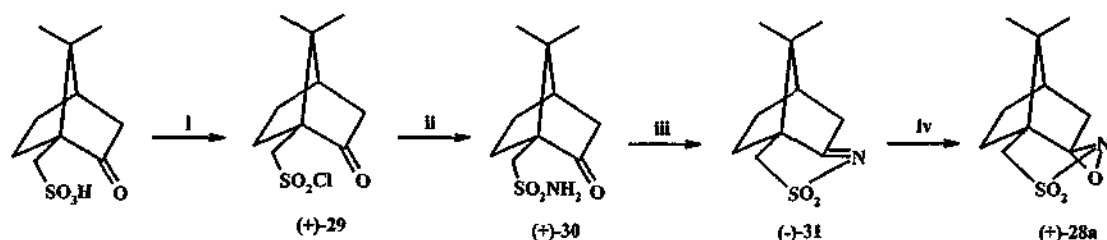


i) Oxone, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Toluène / eau (1/1) (90 %).

Schéma 17. Synthèse du *trans*-(±)-2-(phénylsulfonyl)-3-phényloxaziridine 27<sup>[92]</sup>.

## 3.3.4.2. Préparation du (+)-(Camphosulfonyl)oxaziridine 28a.

Bien que commercial, le (+)-(Camphosulfonyl)oxaziridine 28a reste un réactif onéreux et vendu en petites quantités (1g). Cependant, il peut être préparé en 4 étapes à partir du (+)-acide camphosulfonique<sup>[93]</sup>. Dans une première étape, l'acide (+)-camphosulfonique est converti en son chlorure d'acide (+)-29 dans le toluène anhydre à l'aide du chlorure de thionyle. Puis l'action, d'une solution concentrée d'ammoniaque donne la (+)-sulfonamine 30, qui par déshydratation dans le toluène anhydre en présence de résine acide (Amberlyst 15) dans un montage Dean-Stark, fournit la (-)-sulfonimine 31. Enfin, l'oxydation en employant l'oxone permet l'accès à la (+)-(2R,8aS)-(Camphorylsulfonyl)oxaziridine 28a. La pureté optique de notre échantillon a été mesurée par polarimétrie et comparée avec la valeur du pouvoir rotatoire énoncée dans la littérature<sup>[93]</sup> (schéma 18).



i) SOCl<sub>2</sub>, Toluène, Δ, 1h (70 %) ii) NH<sub>3</sub> conc., 0°C, 2h (90 %) iii) Toluène, Amberlyst 15, Dean-Stark, Δ, 4 h (95 %) iv) Oxone, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Toluène / eau (1/1) (90 %).

Schéma 18. Synthèse de la (+)-(Camphosulfonyl)oxaziridine 28a<sup>[93]</sup>.

## 3.3.4.3. Réaction d'α-hydroxylation avec les N-sulfonyloxaziridines 27 ou (+)-28a.

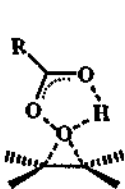
## 3.3.4.3.1. Mécanisme du transfert d'oxygène par les N-sulfonyloxaziridines.

L'époxydation des alcènes par les peroxydes d'acide est l'une des réactions les plus anciennes connues des organiciens. Elle consiste au transfert d'un oxygène du peracide sur une double liaison carbone-carbone.

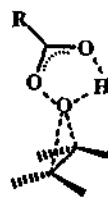


Le mécanisme communément admis, suggéré par Bartlett, décrit un état de transition concerté où le proton est reçu par l'oxygène du carbonyle du peracide et où, dans le même temps, l'oxygène « électrophile » se transfère sur la double liaison. Bartlett avait évoqué une conformation « butterfly » autrement dit, un état de transition dans lequel un processus polaire cyclique se situe dans le plan de la double liaison.

Des études théoriques postérieures<sup>[94,95]</sup> ont montré que l'état de transition présente un minimum d'énergie en conformation spiro, c'est-à-dire lorsque l'attaque du peracide et de la double liaison se déroule de manière croisée.



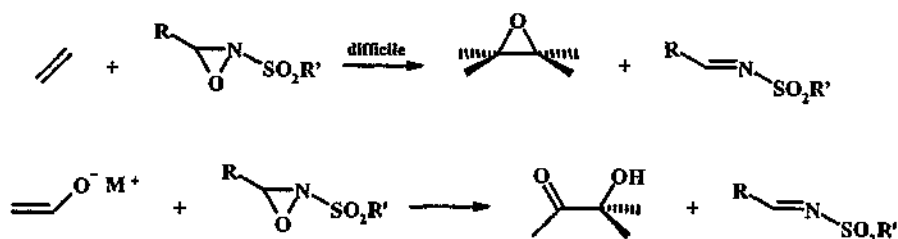
Conformation « Butterfly »  
ou planaire



Conformation spiro

Outre, la compréhension sur la conformation d'approche des réactifs qui demeure essentielle pour la détermination de la stéréosélectivité de la réaction, l'étude du transfert électronique de l'oxygène a fait l'objet de nombreuses discussions. Il est admis que l'oxygène de transfert du peracide bien que possédant deux doublets d'électrons se comporte dans ce type de réaction comme un « électrophile » et que l'orbitale pleine  $\pi$  de l'alcène est considérée comme nucléophile.

Par analogie, l'oxygène d'une N-sulfonyloxaziridine qui possède aussi deux doublets d'électrons est considéré comme un « électrophile ». L'action d'une N-sulfonyloxaziridine sur une oléfine donne un époxyde (60°C pendant plusieurs heures, impossible avec **2g**) et sur un énolate elle engendre la formation d'une  $\beta$ -hydroxy cétone.



Les études théoriques combinant la théorie des orbitales moléculaires frontières et les calculs *ab-initio* lors du transfert d'oxygène d'une oxaziridine vers une double liaison carbone-carbone<sup>[96]</sup> ou un énolate de lithium<sup>[97]</sup> ont permis de comprendre l'origine de la nature électrophile de l'oxygène. Ces études ont tenté de mettre en évidence la conformation d'approche des réactifs, à savoir planaire ou spiro.

Bach et Coll.<sup>[96]</sup> ont d'abord assimilé ce transfert d'oxygène à une  $S_N2$  classique où il est couramment admis que l'attaque d'un nucléophile se fait sur l'orbitale  $\sigma^*$  de la liaison C-X partante.

En se basant sur la théorie des orbitales de fragment et en y ajoutant une base STO-3G, les auteurs ont pu établir pour l'oxaziridine le diagramme d'énergie suivant aux alentours des orbitales moléculaires frontières (figure 9).

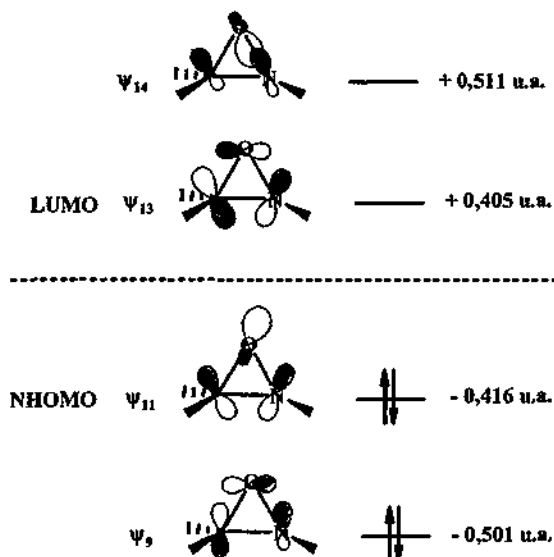
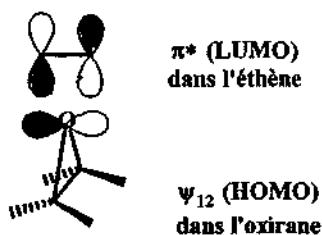


Figure 9. Diagramme d'énergie aux alentours des orbitales moléculaires frontières pour une oxaziridine sur la base STO-3G<sup>[9]</sup>.

On notera que les deux doublets libres de l'oxygène n'ont pas la même symétrie ni la même énergie. Dans le cas d'un éther, la différence d'énergie entre les deux doublets libres de l'oxygène est de 1,35 eV (~31,1 kcal.mol<sup>-1</sup>). Dans l'OM  $\psi_{11}$  (NHOMO), le doublet libre de l'oxygène se combine avec les orbitales p du carbone et de l'azote pour former une orbitale de type  $\sigma$  ayant la symétrie propre pour interagir avec l'OM  $\pi$  pleine de l'alcène. Dans l'OM  $\psi_{12}$  (HOMO), le second doublet libre de l'oxygène se comporte comme une orbitale p pure perpendiculaire à la liaison  $\sigma_{C-N}$  de l'oxaziridine. Lors de leur étude, les auteurs ont d'abord eu l'idée d'étudier le transfert d'oxygène de l'oxirane (oxyde d'éthylène) sur l'éthène. La symétrie parfaite du système permet à la fonction  $\psi_{12}$  (HOMO) d'avoir la symétrie de  $\pi^*$  de l'éthène. Ces deux orbitales peuvent alors interagir ensemble et présenter la conformation spiro par l'intermédiaire d'une interaction stabilisante HOMO-LUMO à 2 électrons. Cependant l'écart d'énergie trop élevé entre ces deux orbitales ne favorise pas leurs interactions.



Dans le cas de l'oxaziridine, la symétrie est rompue par l'interaction de l'orbitale p du doublet de l'azote et le recouvrement de celle-ci avec l'orbitale p appartenant au second doublet libre de l'oxygène. Cette rupture de symétrie donne à  $\psi_{12}$  un caractère non-liant.

Le doublet de l'oxygène qui se combine aux orbitales p de l'azote et du carbone pour former une liaison  $\sigma$ , dirigée vers l'orbitale pleine  $\pi$  de l'alcène donne les orbitales liantes  $\psi_6$  et anti-liantes  $\psi_8$ . Il se forme dans ce cas, une interaction HOMO-HOMO déstabilisante à quatre électrons entre les deux orbitales  $\sigma_n$  ( $\psi_{11}$ ) de l'oxaziridine et  $\pi$  de l'alcène. Dans le même temps, l'orbitale anti-liante  $\psi_{14}$

de symétrie identique à  $\psi_b$  interagit avec cette dernière pour établir une interaction HOMO-LUMO stabilisante à deux électrons. Le diagramme d'interaction des orbitales frontières est représenté ci-dessous (figure 10).

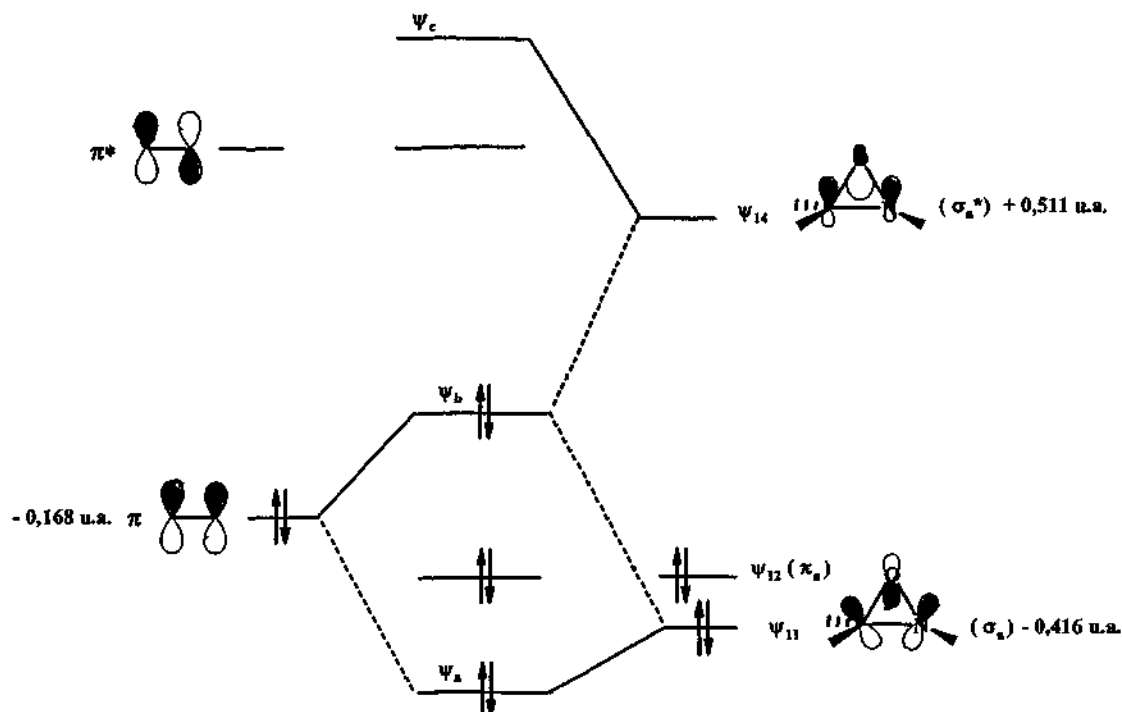


Figure 10. Diagramme d'interaction des orbitales moléculaires frontière de l'éthène et d'une oxaziridine <sup>[96]</sup>.

Le diagramme d'énergie de la réaction montre que l'interaction stabilisante à deux électrons permet une diminution de l'énergie de  $\psi_{14}$  et que dans le même temps, l'interaction répulsive à quatre électrons engendre une forte augmentation de l'énergie dans  $\psi_b$ . La figure 11 représente le diagramme d'énergie de transformation des réactifs en produit. Les valeurs des différences d'énergie ont été calculées sur la base d'une 4-31G//STO-3G.

Ainsi, dans beaucoup de réactions « électrophiles » sur un alcène, la trajectoire de la réaction est dominée par une interaction inéluctable à quatre électrons produite entre la liaison nucléophile  $\pi$  de l'alcène et le doublet de l'hétéroatome. La nature électrophile de l'oxygène est attribuée directement au fait que l'orbitale anti-liante vide  $\psi_{14}$  décroît fortement en énergie et que son interaction stabilisante développée sur  $\psi_b$  facilite l'addition électrophile sur l'alcène. Lors de l'abaissement d'énergie de  $\psi_{14}$ , les liaisons C-O et N-O de l'oxaziridine s'allongent de 30 à 40 %.

Dans le cas du transfert d'oxygène sur une double liaison, les calculs *ab-initio* n'ont pas permis de donner la conformation la plus stable entre une approche planaire ou spiro des réactifs. Avec une base 4-31G//STO-3G, l'écart d'énergie s'est avéré plus favorable de 3,41 kcal.mol<sup>-1</sup> pour la conformation planaire, mais nul en utilisant une base HF/6-31G\*<sup>[98]</sup>.

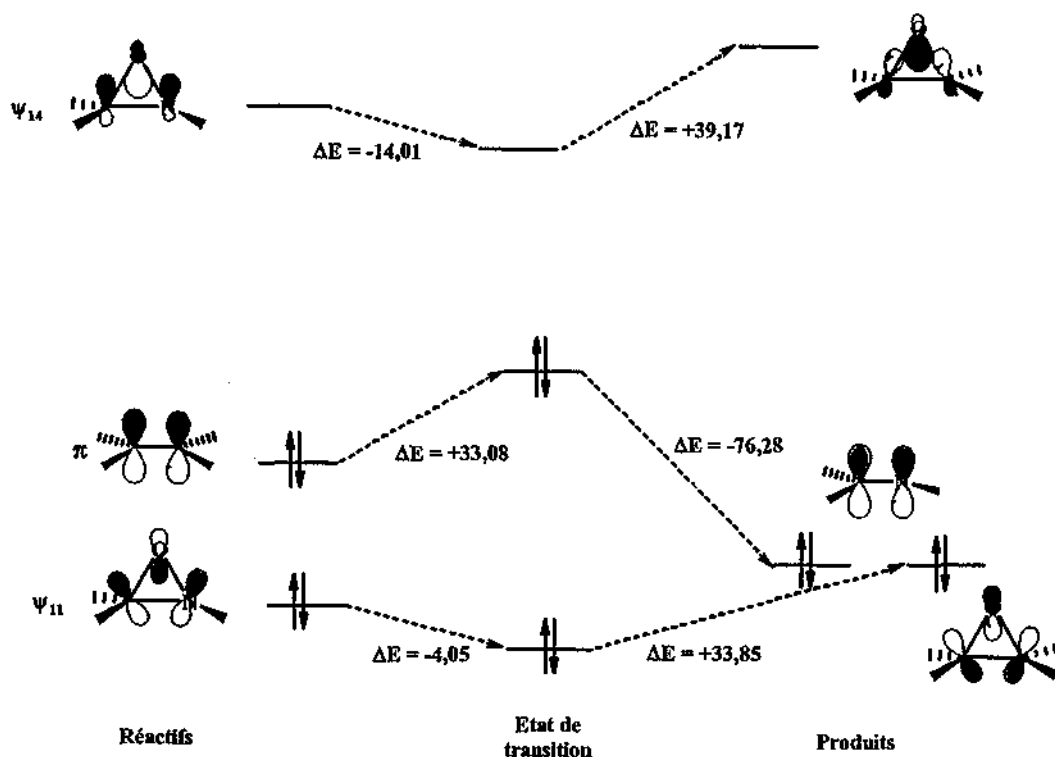


Figure 11. Diagramme d'énergie du transfert d'oxygène au cours de la réaction <sup>[96]</sup>.

L'action du transfert d'oxygène de l'oxaziridine sur l'énolate de lithium de l'acétaldéhyde<sup>[97]</sup> s'est avérée de par son mécanisme très similaire à celui occasionné sur l'éthène. L'orbitale pleine  $\psi_{11}$  de l'oxaziridine interagit avec l'HOMO de l'énolate de lithium (figure 12).

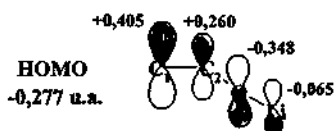
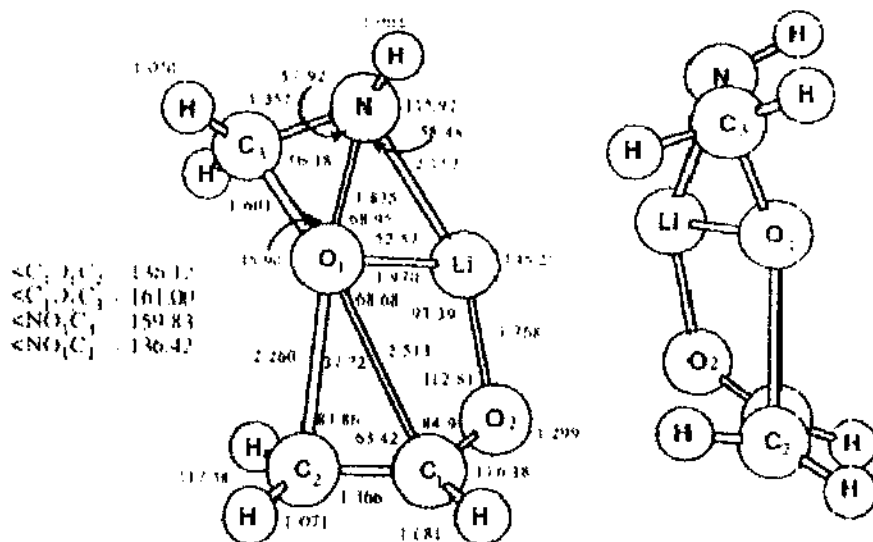


Figure 12. HOMO de l'énolate de lithium de l'acétaldéhyde <sup>[97]</sup>.

L'HOMO de l'énolate étant d'énergie plus basse de 0,109 u.a. par rapport à l'HOMO de l'éthène, elle interagit plus fortement avec l'orbitale HOMO  $\psi_{11}$  de l'oxaziridine, créant ainsi une orbitale anti-liante  $\psi_b$  plus haute en énergie que dans le cas de l'éthène. La LUMO  $\psi_{14}$  s'abaisse alors plus fortement en énergie et donne une interaction stabilisante à 2 électrons plus importante que dans le cas de l'éthène. L'accroissement de l'interaction stabilisante, entraîne une diminution de l'énergie d'activation de la réaction permettant à celle-ci de se dérouler sans difficulté à  $-78^\circ\text{C}$ .

Bach et coll.<sup>[97]</sup> ont montré par des calculs *ab-initio* établis sur la base HF/4-31G que la conformation d'approche entre l'oxaziridine et l'énolate de lithium de l'acétaldéhyde était planaire (figure 13). Dans cette conformation, la liaison C-N de l'oxaziridine se trouve dans l'alignement de la double liaison C=C de l'énolate. Les calculs montrent que le carbone C<sub>2</sub> est dans le prolongement de la liaison N-O de l'oxaziridine permettant ainsi un déplacement vers la formation de H<sub>2</sub>C=NH à la manière d'une S<sub>N</sub>2. Enfin, le lithium n'est pas seulement lié à l'oxygène de l'énolate (O<sub>2</sub>) mais il se chélate aussi avec l'azote et l'oxygène de l'oxaziridine.



Rq : A gauche, géométrie de structure pour l'état de transition du transfert d'oxygène à partir d'une oxaziridine sur l'énolate de lithium de l'acétaldéhyde. A droite, vue de la même structure après rotation de 90°. L'angle dièdre définie par l'atome centrale d'oxygène et la liaison C-N et C-C est  $\sim 160^\circ$ .

Figure 13. Etat de transition lors de l'approche d'une oxaziridine sur l'énolate de lithium de l'acétaldéhyde <sup>[97]</sup>.

Les études expérimentales<sup>[93,99-103]</sup> et théoriques<sup>[97]</sup> ont montré cependant que le contrôle de l'approche des deux réactifs, dans la plupart des cas, était d'origine stérique. Ainsi, l'oxaziridine et l'énolate interagissent en subissant une rotation le long de la liaison C<sub>2</sub>-O<sub>1</sub>-N lorsque les groupements portés par les deux réactifs deviennent volumineux. Des effets de chélation entre le contre-ion et des sites nucléophiles présents sur les réactifs peuvent subvenir dans certains cas (§ 3.3.4.3.2.) et faciliter la rotation de la liaison C<sub>2</sub>-O<sub>1</sub>-N.

Au vu des résultats expérimentaux et théoriques énoncés précédemment, Davis et coll. ont proposé un mécanisme de type S<sub>N</sub>2 lors de l'hydroxylation des énolates par les oxaziridines (schéma 19) <sup>[91,104]</sup>.

Dans ce mécanisme, le déplacement direct de l'oxygène s'établit le long de la liaison N-O de l'oxaziridine vers le carbone C<sub>2</sub> de l'énolate métallique pour donner l'hémiaminal intermédiaire 32 qui se fragmente en sulfonimine 33 et en alkyloxyde. Lorsque le cation est un lithium, l'addition de 27 sur l'énolate peut produire l'imino-aldol 34 provenant de l'addition de l'énolate sur la sulfonimine 33<sup>[99,104-106]</sup>. Lorsque le cation est un sodium ou un potassium, il n'y a pas formation de 34. Cette constatation implique que l'intermédiaire 32 possède une durée de vie suffisamment longue lorsque le cation est un sodium ou un potassium. En revanche, dans le cas d'un cation lithium, l'intermédiaire 32 a une durée de vie très courte, et en libérant dans le milieu la sulfonimine 33, celle-ci entre en compétition avec l'énolate métallique qui n'a pas eu encore le temps de réagir sur 27.

En calculant le diagramme d'énergie de la réaction, Bach et coll.<sup>[97]</sup> ont pu mettre évidence la forte exothermicité de la réaction ( $\sim 70 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ).

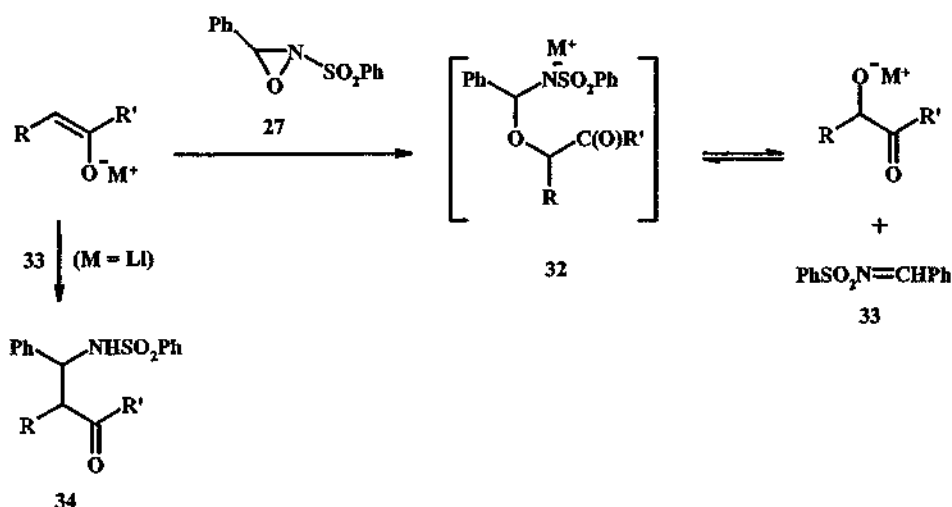


Schéma 19. Mécanisme de transfert d'oxygène d'une oxaziridine sur un énolate de lithium <sup>[91,104]</sup>.

### 3.3.4.3.2. Etat de transition de l'oxaziridine chirale 28a sur un énolate métallique. Stéréospécificité de la réaction.

Précédemment, nous avons vu qu'un état de transition planaire s'établit lors du transfert d'oxygène d'une oxaziridine sur l'énolate de lithium de l'acétaldéhyde. Cependant, l'énolate possède deux faces énantiotopiques, autrement dit, l'attaque d'un réactif achiral sur chacune de ces faces donnera des énantiomères en quantité égale, constituant ainsi un mélange racémique (figure 14).

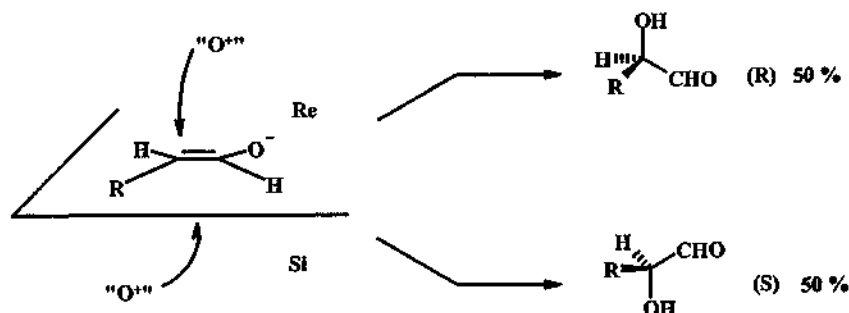


Figure 14. Approche d'un électrophile achiral sur les faces prochirales d'un énolate.

En revanche, lors de l'attaque d'un réactif chiral sur des faces énantiotopiques il se produit un dédoublement cinétique (appelé aussi *résolution cinétique*). Le réactif chiral différencie les faces prochirales en développant, lors de son approche, sur les faces énantiotopiques du substrat des états de transition diastéréoisomères. De ce fait, les états de transition ne possèdent pas la même énergie d'activation, ce qui entraîne une différence de vitesse lors de la réaction sur chacune des faces.

Par exemple, supposons l'approche d'une oxaziridine énantiomériquement pure 35 (R' = alkyle) qui interagit selon une conformation planaire sur un énolate. L'approche de l'oxaziridine sur la face Re donnera l'état de transition ET-1 de configuration [Re-R], et sur la face Si elle produira l'état de transition d'énergie différente ET-2 et de configuration [Si-R] (figure 15).

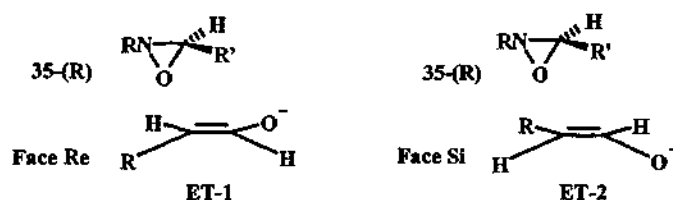


Figure 15. Approche d'une oxaziridine chirale théorique sur les faces prochirales d'un énolate.

On remarque que dans ET-1, le groupement R' s'éclipse avec l'hydrogène peu volumineux alors que dans ET-2 il s'éclipse avec l'oxygène. Si on suppose l'interaction entre le groupe R' et l'oxygène de l'énolate comme étant répulsive, alors l'état de transition ET-1 sera d'énergie plus basse que ET-2. En conséquence, la réaction se fera préférentiellement sur la face Re.

Plus la différence d'énergie entre les états de transition sera importante, plus les vitesses de réaction seront différentes et plus la pureté des énantiomères désirés sera élevée.

En 1988, Davis et coll.<sup>[93]</sup> ont développé la synthèse du réactif chiral 28a dont la synthèse a été décrite au paragraphe 3.3.4.2. Ce réactif chiral est particulièrement intéressant car, au bout de 3 ans, notre échantillon n'a subi aucune racémisation, ni même de dégradation (figure 16).

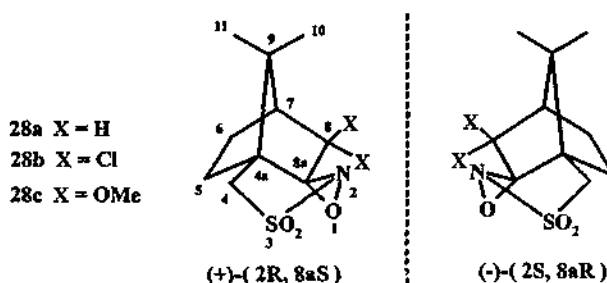
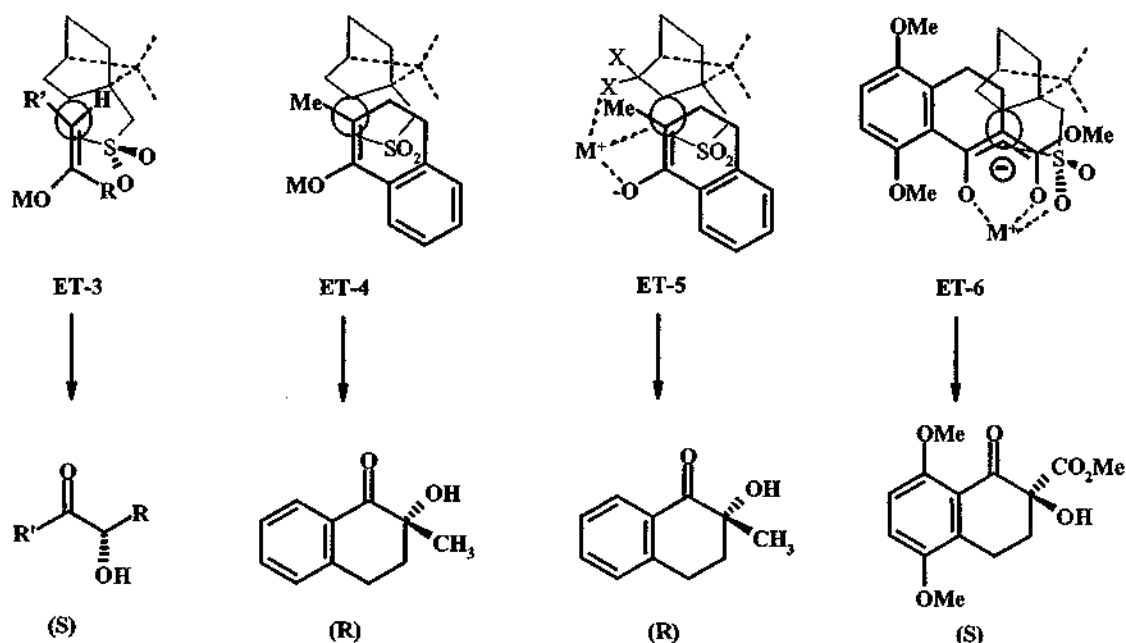


Figure 16. N-Sulfooxaziridines chirales 28a-c.

La réaction de 28a ou de ses dérivés (28b-c) sur un énolate métallique a fait l'objet de nombreuses études expérimentales<sup>[93,99-103]</sup> ainsi que d'une étude théorique<sup>[97]</sup> sur l'énolate de lithium. Les résultats obtenus ont montré qu'il était particulièrement difficile de prévoir la stéréochimie de la réaction. Celle-ci se heurte à l'influence de nombreux paramètres comme la structure de l'énolate, aussi bien sa stéréochimie Z ou E que les substituants qu'il porte, mais aussi au type de l'oxydant employé (28a-c) ou encore aux conditions de réaction (solvant, température, contre-ion, co-solvant...). Dans une grande majorité de cas, les auteurs ont supposé l'état de transition de la réaction comme « ouvert », autrement dit non chélaté avec le contre ion métallique lors de l'emploi de 28a et un état de transition « fermé » entre 28b-c et le cation métallique. Pour Davis et coll.<sup>[91]</sup> l'élément de contrôle prioritaire à l'état de transition est d'origine stérique. Ainsi, les auteurs proposent de représenter les états de transition lors de l'action de (+)-28a sur un énolate acyclique (propiophénone ou deoxybenzoïne) sous la forme ET-3<sup>[91]</sup>, et sur un énolate cyclique (naphthalénone ou chromone) sous la forme ET-4<sup>[91,101]</sup>. En revanche, lors de l'emploi de (+)-28b-c, où les excès énantiomériques sont nettement supérieurs à ceux trouvés à l'aide (+)-28a, ils supposent un état de transition « fermé » de la forme ET-5<sup>[103]</sup>. Enfin l'action d'une naphthalénone possédant un carboxylate de méthyle en position 2 sous la forme ET-6<sup>[100]</sup>. Dans ce dernier cas, les auteurs présupposent une chélation possible entre le cation métallique, l'énolate et un oxygène de la sulfone, mais aussi, une répulsion stérique entre le carboxylate et le groupement X si la représentation avait été de type ET-5. Ainsi, les excès énantiomériques les plus importants (ee >95 %) s'établissent lorsque X=OMe et M<sup>+</sup>=K<sup>+</sup>. (figure 17).

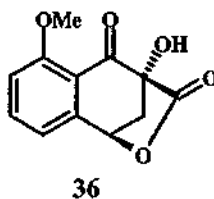


*Note* : La représentation de ces états de transition est un moyen mnémotechnique pour retrouver rapidement la configuration du carbone qui subit l'hydroxylation. Elle ne reflète en rien l'état de transition véritable au cours de la réaction. En fonction des interactions stériques et des chélationes avec le contre-ion, l'approche du substrat et de l'oxaziridine se fera par l'intermédiaire d'une rotation le long de la liaison C<sub>2</sub>-O<sub>1</sub>-N.

**Figure 17.** Etats de transition lors de l'approche de (+)-28a-c sur un éuolate cyclique ou acyclique <sup>[91,106,101,103]</sup>.

### 3.3.4.3.3. Hydroxylation des naphthalénones 25a-c avec 27 et 28a.

L'hydroxylation directe à l'aide du réactif chiral (+)-28a sur le produit d'ouverture 25a a d'abord été effectuée en l'absence de groupement protecteur sur l'hydroxyle en position 4 avec deux équivalents de KHMDS dans le THF sec à -60°C. Dans ces conditions, seul le composé 36 a pu être isolé avec un rendement moyen de 28 %.



Par la suite, nous avons pratiqué la protection du groupe hydroxyle en position 4 avec l'iodométhane ou avec le bromure de benzyle, soit directement dans le milieu réactionnel soit après purification de 25a. Dans les deux cas, nous avons obtenu exclusivement la naphthalénone 37 (schéma 20) après purification sur silice.

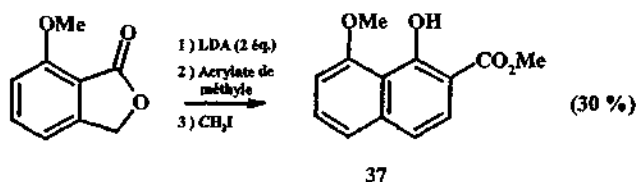
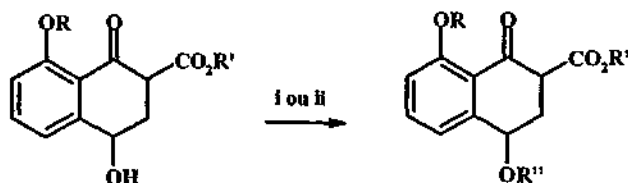


Schéma 20. Protection de l'intermédiaire 25a avec l'iodométhane.

De nouvelles protections ont été mises au point avec plus de succès en utilisant le DHP dans le dichlorométhane en présence d'une quantité catalytique d'acide camphorsulfonique ou à l'aide de deux équivalents de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle et d'imidazole dans le DMF (schéma 21). Les rendements et les rapports des formes diastéréoisomériques et énoliques mesurés de la même manière qu'au paragraphe 3.3.2 dans le cas du TBDMS sont résumés dans le tableau 4.



i) TBDMSCl (2éq.), imidazole (2éq.), DMF, rt ii) DHP (3éq.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CSA cat., rt., 3 h.

Schéma 21. Protection des intermédiaires 25a-c en position 4 avec le DHP ou le TBDMSCl.

Tableau 4. Protection des hydroxyles en position 4.

Produit	R	R'	R''	Cis / Enol / Trans	Rendement
38a	Me	Me	TBDMS	20 / 41 / 39	44 %
38b	Me	Bn	TBDMS	0 / 100 / 0	48 %
38c	Bn	Bn	TBDMS	19 / 60 / 21	15 %
39a	Me	Me	THP	-	76 %
39b	Me	Bn	THP	-	62 %
39c	Bn	Bn	THP	-	73 %

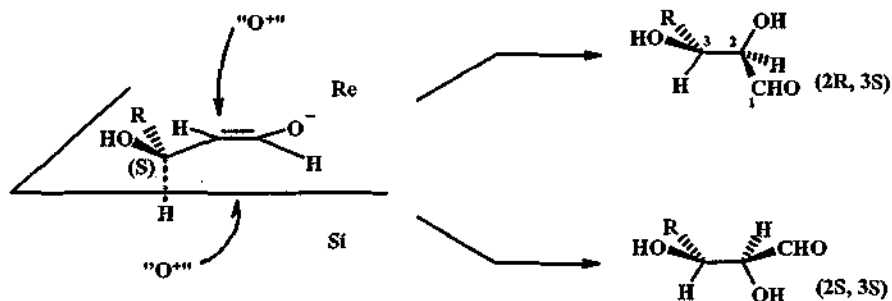
Lors de la protection avec TBDMSCl, l'utilisation de 1 éq. sur 25a ne permet pas l'accès au composé 38a. Si cette protection permet des rendements raisonnables pour R = R' = Me ou R = Me et R' = Bn, en revanche cette réaction donne un rendement faible pour R = R' = Bn. Il est probable dans ce dernier cas, que les conditions de réactions soient suffisantes pour déprotéger le groupement benzyle sur la partie phénolique.

L'emploi du DHP dans le dichlorométhane en présence d'une quantité catalytique de CSA donne de meilleurs rendements pour les trois dérivés. Cependant, le DHP ajoute un centre chiral ; ce qui complique le suivi des produits de réaction.

Dans le paragraphe précédent nous avons vu qu'un énolate possède deux faces énantiotopiques. Dans notre cas, le carbone en position 4 sur la partie du cycle saturé de la naphthalénone possède un centre asymétrique qui élimine le plan de symétrie délimitant les deux faces. Les faces ne sont alors plus reliées par une relation d'énantiotropie mais par une relation de diastéréoisométrie. L'attaque d'un réactif achirale tel que 27 sur chacune des faces diastéréotopiques donnera, en proportions différentes, des diastéréoisomères. Chacun de ces diastéréoisomères possédant

en proportions égales son énantiomère. En revanche, l'action de (+)-28a sur chacune des faces diastéréotopiques donnera les quatre stéréoisomères en proportions différentes.

L'exemple suivant illustre la relation de diastéréotopie. On suppose ici R comme étant un groupement alkyle (figure 18).



*Note :* Par mesure de clarté, nous n'avons représenté que l'attaque sur les 50 % de faces Re-S et Si-S. Dans la réaction, l'attaque s'établit aussi sur les 50 % restant de Re-R et Si-R donnant ainsi respectivement (2R,3R) et (2S,3R). L'emploi d'un réactif achiral donnera les énantiomères (2R,3R) et (2S,3S) en proportions racémiques. De même, les énantiomères (2S,3R) et (2R,3S) seront aussi en proportions racémiques entre eux. Le rapport diastéréoisomérique sera quant à lui en proportion différente. L'utilisation d'un réactif chiral donnera les quatre stéréoisomères en proportions différentes.

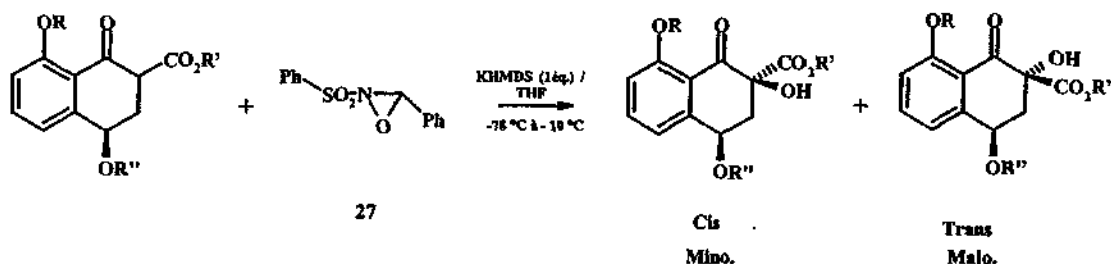
Figure 18. Approche d'un réactif électrophile sur les deux faces diastéréotopiques.

#### Action de l'oxaziridine racémique 27 sur les naphthalénone 38a-c et 39a-c

L'hydroxylation de nos naphthalénone protégées a toujours été effectuée dans les mêmes conditions, à savoir l'utilisation d'un équivalent de KHMDS comme base, le THF comme solvant et l'ajout de l'oxaziridine 27 ou (+)-28a à  $-78^{\circ}\text{C}$  en remontant gentiment en température jusqu'à  $-10^{\circ}\text{C}$  (1h30).

L'oxaziridine 27 étant un réactif achiral nous donnerons les rapports diastéréoisomériques sous la forme d'excès diastéréoisomérique (ed), c'est à dire de différence entre les quantités de diastéréoisomère majoritaire et minoritaire obtenu.

Dans ce travail, nous conserverons la nomenclature cis et trans des composés naturels finaux. Ainsi, le diastéréoisomère cis sera nommé de cet façon lorsque les deux groupements hydroxyles seront du même côté du plan et il sera nommé trans lorsque ceux-ci seront de part et d'autre du plan. Pour faciliter la lecture du tableau 5, nous ne considérerons pas l'ajout du centre chiral occasionné par le groupe THP et nous prendrons la valeur de l'excès diastéréoisomérique comme étant la différence entre la somme des diastéréoisomères (2S\*,4S\*,2'R\*) et (2S\*,4S\*,2'S\*) et la somme des diastéréoisomères (2R\*,4S\*,2'R\*) et (2R\*,4S\*,2'S\*) (Rq : numérotation du composé cf. figure 20).



La diastéréoselectivité de la réaction donne avec 27 une majorité en diastéréoisomère trans. L'excès diastéréoisomérique sera ed = % trans - % cis.

Tableau 5. Excès diastéréoisomériques obtenues lors de l'action de (±)-27 sur 38a-c et 39a-c.

Substrat	R	R'	R''	Trans	Cis	ed	Rendement
38a	Me	Me	TBDMS	40t	40c	21 %	51 %
38b	Me	Bn	TBDMS	41t	41c	27 %	64 %
38c	Bn	Bn	TBDMS	42t	42c	20 %	57 %
39a	Me	Me	THP	43t	43c	68 %	59 %
39b	Me	Bn	THP	44t	44c	70 %	45 %
39c	Bn	Bn	THP	45t	45t	54 %	57 %

La mesure des rapports diastéréoisomériques a été effectuée par RMN-<sup>1</sup>H à 400 MHz dans du CDCl<sub>3</sub> en mesurant le rapport des signaux d'intégration des protons diastéréotopiques du méthylène entre 2 et 3 ppm (figure 19 - exemple est donné pour R = R' = Me R'' = TBDMS.). Dans le diastéréoisomère cis, les protons AB du système ABX sont respectivement à ~2,20 ppm et ~3,00 ppm, en revanche pour le diastéréoisomère trans les signaux sont à ~2,40 ppm et 2,60 ppm. Ces valeurs ne sont pas sans rappeler les déplacements chimiques dans le méthanol deutéré des protons diastéréotopiques du méthylène dans les composés naturels finaux respectivement à 2,02 ppm et 2,66 ppm pour le diastéréoisomère cis et à 2,28 ppm et 2,52 ppm pour le trans. De plus, une déprotection du THP se produit dans le CDCl<sub>3</sub> au cours du temps et donne une lactonisation spontanée produisant 36 lorsque l'hydroxyle et le groupe carboxylate sont du même côté du plan, au contraire dans le diastéréoisomère cis, la présence de ces deux groupements de part et d'autre du plan ne donne pas de lactonisation. Ainsi, nous avons pu confirmer la stéréochimie de nos isomères.

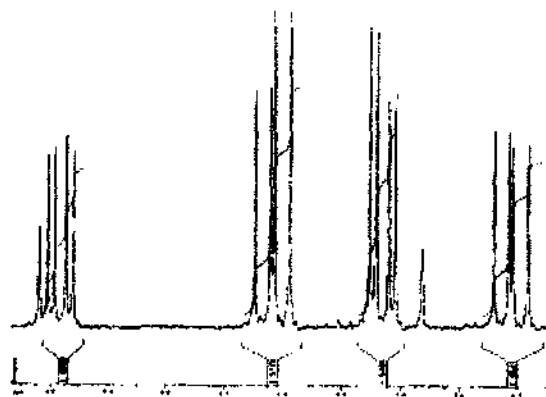
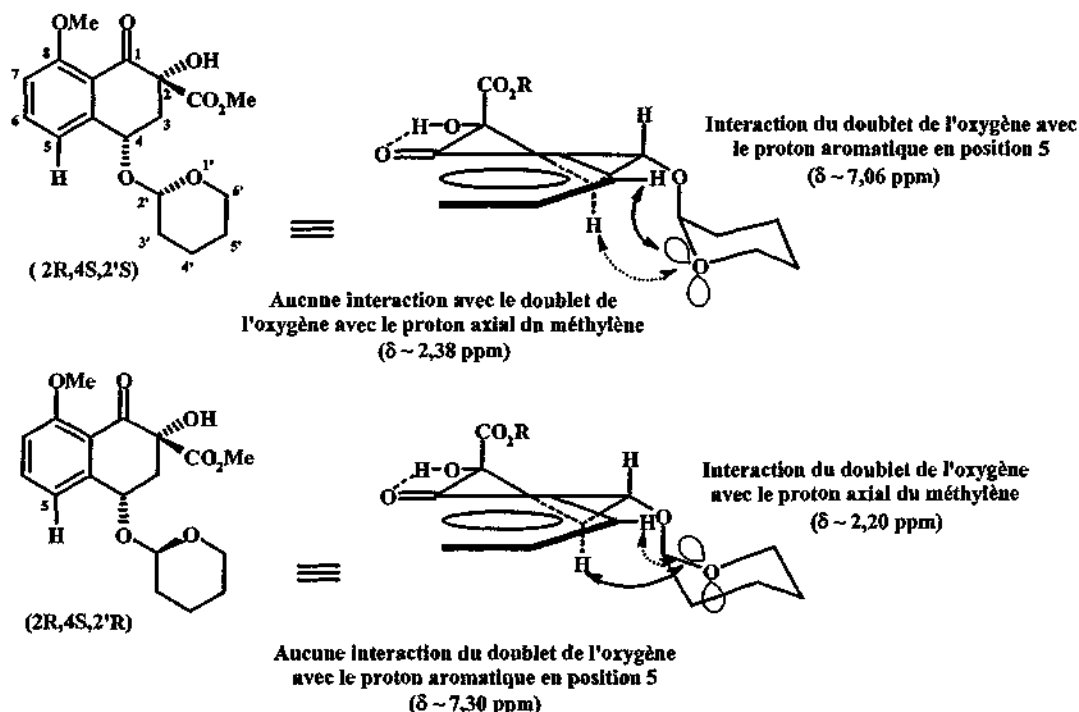


Figure 19. Mesure des excès diastéréoisomériques.

Comme nous l'avons énoncé plus haut, les ed donnés pour les naphthalénones protégées avec le THP sont la somme des diastéréoisomères (2S\*,4S\*,2'R\*) et (2S\*,4S\*,2'S\*) moins la somme des diastéréoisomères (2R\*,4S\*,2'R\*) et (2R\*,4S\*,2'S\*). Cependant nous pouvons attribuer les différentes formes diastéréoisomériques en suivant le déplacement chimique du proton aromatique en position 5 et du proton axial du méthylène présent sur le cycle saturé. En ce qui concerne le déplacement chimique du proton aromatique, celui-ci varie par exemple de 7,06 ppm pour les (2R\*,4S\*,2'S\*)(cis) et (2R\*,4R\*,2'R\*)(trans) à environ 7,30 ppm pour les (2R\*,4S\*,2'R\*)(cis) et

(2R\*,4R\*,2'S\*)(trans). De même, le proton axial du méthylène est aux alentours de 2,38 ppm pour (2R\*,4S\*,2'S\*)(cis) et (2R\*,4R\*,2'R\*)(trans) et à environ 2,20 ppm pour les (2R\*,4S\*,2'R\*)(cis) et (2R\*,4R\*,2'S\*)(trans). Dans la figure 20, nous avons représenté dans le cas des diastéréoisomères (2R\*,4S\*,2'S\*) et (2R\*,4S\*,2'R\*) les conformations supposées thermodynamiquement les plus favorables, et donné la cause de ces différences de déplacement chimique.

Cette étude a été facilement suivie pour R=R'=Me. En revanche lorsque R'=Bn, la déprotection facile du THP dans le chloroforme deutéré ne nous a pas permis de façon absolue de mesurer ces rapports. On notera cependant que si le déplacement chimique du proton en position 5 n'est plus visible lorsque nos produits finaux comportent des groupements benzyles, nous pouvons toujours établir les stéréoisomères en présence à l'aide des déplacements chimique des protons du méthylène.



Note: Par mesure de clarté, seuls les éléments importants à la détermination de la conformation la plus stable ont été représentés.

Figure 20. Attribution des formes (2R\*,4S\*,2'S\*) et (2R\*,4S\*,2'R\*).

Les conformations les plus stables ont été supposées pour l'hydroxylation cis en plaçant le groupement hydroxyle en position 2 en équatorial permettant ainsi la formation d'une liaison hydrogène avec le carbonyle. Cette conformation impose de plus à l'oxygène en position 4 d'être aussi positionnée en équatorial. Le THP quant à lui est représenté dans sa conformation la plus stable, autrement dit en tenant compte de l'effet anomérique des oxygènes<sup>[107]</sup>. Ainsi dans les deux cas, le proton acétalique est en position équatorial sur le THP. Les représentations obtenues, on constate dans l'isomère (2R\*,4S\*,2'S\*) que les doublets de l'oxygène sont du côté de l'hydrogène aromatique en position 5 et qu'ils induisent ainsi un déplacement chimique de ce proton vers les champs forts. Réciproquement, l'absence de ces doublets du côté du méthylène entraîne un déplacement du proton axial vers les champs faibles. En revanche, dans l'isomère (2R\*,4S\*,2'R\*), l'oxygène est du côté opposé au proton aromatique en position 5, donc déplace celui vers les champs faibles et, à l'inverse, sa présence du côté du méthylène tend à amener le proton axial vers les champs forts.

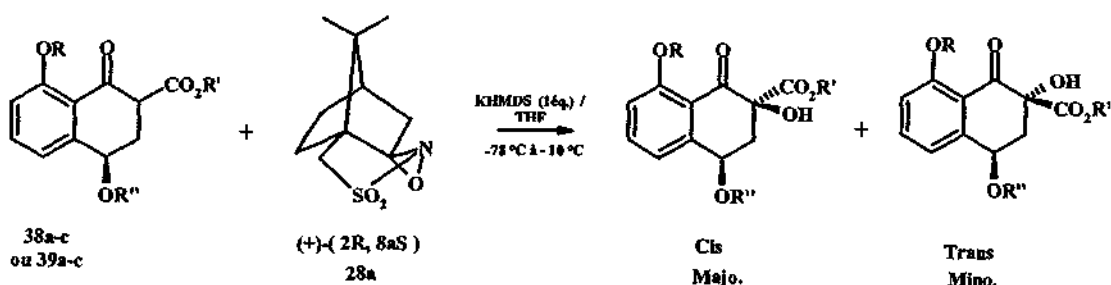
Le tableau 6 donne le rapport de chacun des diastéréoisomères pour R=R'=Me et R=Me, R'=Bn. Comme dans le tableau 5, la mesure de ce rapport a été effectuée sur les signaux des protons diastéréotopiques du méthylène de la naphthalénone.

Tableau 6. Mesure de chacun des diastéréoisomères pour R'' = THP avec utilisation de 27.

Substrat	R	R'	Cis		Trans	
			(2R,4S,2'S) + (2S,4R,2'R)	(2R,4S,2'R) + (2S,4R,2'S)	(2S,4S,2'S) + (2R,4R,2'R)	(2S,4S,2'R) + (2R,4R,2'S)
39a	Me	Me	9 % (43c)	7 % (43c')	44 % (43t)	40 % (43t')
39b	Me	Bn	8 % (44c)	7 % (44c')	43 % (44t)	42 % (44t')

Action de l'oxaziridine chirale (+)-28a sur les naphthalénone 38a-c et 39a-c

L'action de l'oxaziridine chirale (+)-28a donne aussi un mélange de diastéréoisomères, cependant comme nous l'avons décrit précédemment, celui-ci sera enrichi en énantiomères respectifs. Ainsi nous aurons en plus de l'excès diastéréoisomérique, l'excès énantiomérique (ee) comme étant la différence entre l'énantiomère majoritaire et minoritaire.



Dans un premier temps, on constate que l'emploi de (+)-28a inverse les diastéréoisomères majoritaires et minoritaires par rapport à l'utilisation de l'oxaziridine 27. Ainsi, l'excès diastéréoisomérique devient  $ed = \% \text{ cis} - \% \text{ trans}$ . Par mesure de clarté, nous ne donnerons que l'ed dans le tableau 7 et nous discuterons de l'énantiosélectivité possible de la réaction par la suite. Les rapports cis et trans pour les composés possédant le THP comme groupement protecteur sont donnés de la même façon qu'au tableau 5.

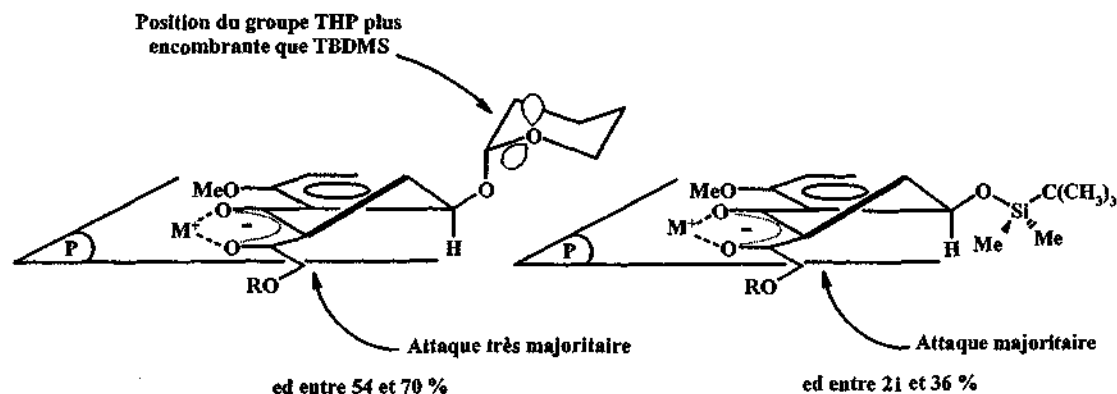
Tableau 7. Excès diastéréoisomériques obtenues lors de l'action de (+)-28a sur 38a-c et 39a-c.

Substrat	R	R'	R''	ed	Rendement
38a	Me	Me	TBDMS	> 98 %	57 %
38b	Me	Bn	TBDMS	> 98 %	36 %
38c	Bn	Bn	TBDMS	-	-
39a	Me	Me	THP	22 %	59 %
39b	Me	Bn	THP	4 %*	38 %
39c	Bn	Bn	THP	6 %*	20 %

\* = Diastéréoisomère trans majoritaire. Comme précédemment, les mesures des ed ont été réalisées en intégrant les signaux diastéréotopiques du méthylène.

La plupart des résultats de la littérature montre que le transfert d'oxygène de l'oxaziridine 27 se fait du côté le moins encombré, en particulier si on utilise comme contre ion du sodium ou du potassium, cations peu responsables de chélation. Cependant, si la molécule de substrat possède des sites de chélation avec les contre ions métalliques, les résultats peuvent alors complètement s'inverser et donner le diastéréoisomère sur la face la plus encombrée. Le phénomène de chélation se déroule principalement avec l'emploi du lithium<sup>[91]</sup>.

Dans notre cas, le pouvoir chélatant du potassium étant faible, les facteurs stériques seront très largement majoritaires. Le tableau 5 montre en effet que pour un groupement THP en position 4, les *ed* sont plus importants que lors de l'utilisation d'un TBDMS. Dans la figure 21, nous avons représenté la conformation probable du TBDMS et du THP en position 4. Dans ces conformations, on remarque, que le TBDMS est moins encombrant que le THP, ce qui diminue les *ed* lors de l'emploi de ce premier comme groupement protecteur en position 4.



Note : Par mesure de clarté, la partie aromatique n'a pas été complètement représentée.

Figure 21. Stéréosélectivité du transfert d'oxygène de l'oxaziridine 27 sur l'énolate.

Lorsque l'on utilise (+)-28a, le diastéréoisomère majoritaire devient le cis, autrement dit, dans ce cas, l'attaque se fait du côté du plan qui porte le groupement protecteur en position 4. Ainsi, les états de transition conduisant à ce diastéréoisomère sont soit le ET-7, soit le ET-8. En supposant un état de transition similaire à ET-6 (§ 3.3.4.3.2.) proposé par Davis<sup>[100]</sup>, c'est-à-dire au cours duquel le cation potassium se chélate entre l'énolate et un oxygène du sulfonyle et pour lequel la répulsion du carboxylate et de X=H soit la plus faible, on obtient de façon majoritaire ET-7 qui permet l'accès à l'énantiomère (2S,4R). Si le groupement en position 4 devient trop encombrant (cas du THP) on observe une diminution de la diastéréosélectivité et la formation du diastéréoisomère trans via ET-9 et ET-10. Cependant, l'encombrement stérique en position 4 n'est pas le seul facteur de diastéréosélectivité puisque lorsque le groupement est un hydroxyle non protégé nous avons vu que nous obtenions uniquement le produit de cyclisation 36 résultant d'une approche sur le côté le moins encombré. La figure 22 représente les quatre états de transition possibles lors de l'approche de (+)-28a vis-à-vis de notre naphthalénone.

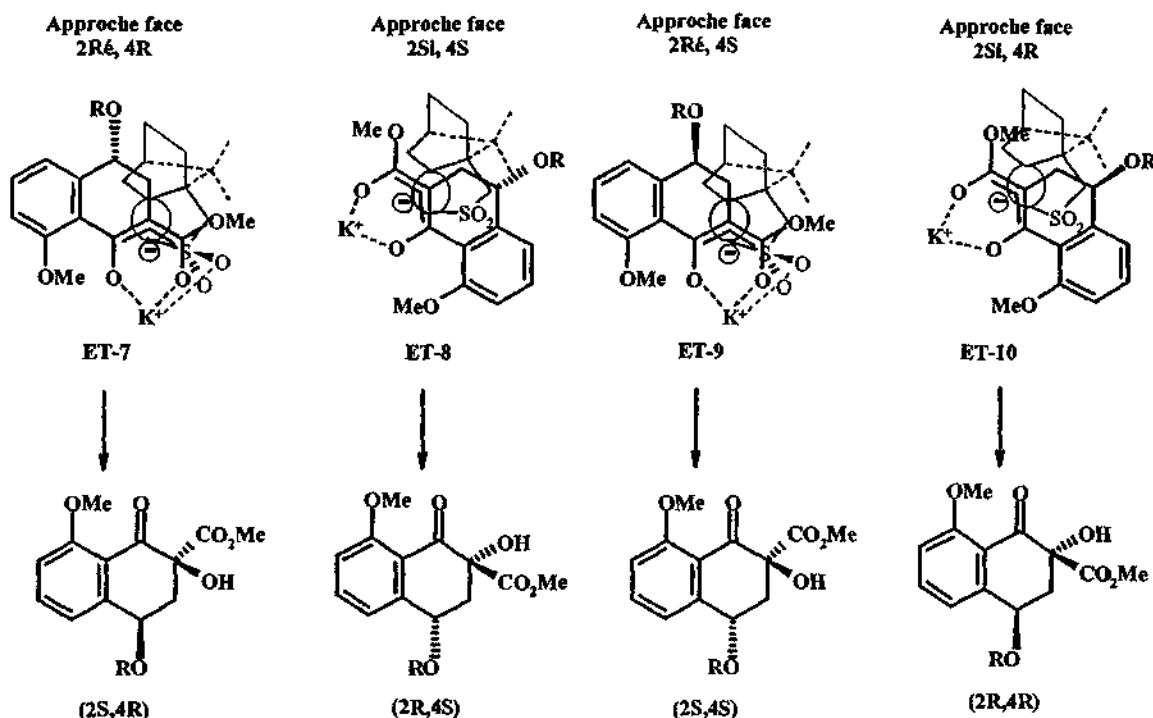


Figure 22. Approches potentielles de la naphthalénone par rapport à l'oxaziridine (+)-28a.

Tableau 8. Mesure de chacun des diastéréoisomères pour R'' = THP avec utilisation de (+)-28a.

Substrat	R	R'	Cis		Trans	
			(2R,4S,2'S) + (2S,4R,2'R)	(2R,4S,2'R) + (2S,4R,2'S)	(2S,4S,2'S) + (2R,4R,2'R)	(2S,4S,2'R) + (2R,4R,2'S)
39b	Me	Bn	20 % (44c)	28 % (44c')	33 % (44t)	19 % (44t')

Les mesures des excès énantiomériques n'ont pas été effectuées pour ces réactions. Cependant, au vu des résultats des excès diastéréoisomériques, en particulier lorsque R'=TBDMS, il est fort probable que ceux-ci soient élevés.

#### 3.3.4.4. Décarboxylation-Déprotection.

La dernière étape de cette voie de synthèse consiste à la décarboxylation des composés précédemment hydroxylés. Le principe de la réaction réside à hydrolyser l'ester, puis en milieu acide, de permettre au β-céto-acide de se décarboxyler à l'aide d'un mécanisme concerté à six centres (figure 23). Enfin, le départ des groupements protecteurs donnant l'accès aux composés finaux désirés.

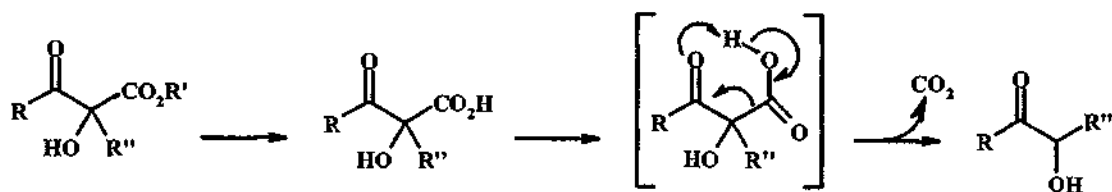


Figure 23. Mécanisme concerté de décarboxylation d'un  $\beta$ -cétone.

Lorsque l'ester est méthylique, la décarboxylation en milieu basique des diastéréoisomères 43c et 43t ne nous a pas permis d'obtenir le produit final désiré mais des produits d'oxydation ou d'aromatisation en fonction des conditions de réaction. La réaction effectuée au contact de l'air ambiant produit uniquement la 1,4-naphtoquinone 46 après réacidification, et en l'absence d'oxygène celle-ci donne exclusivement le naphtol 47 (schéma 22).

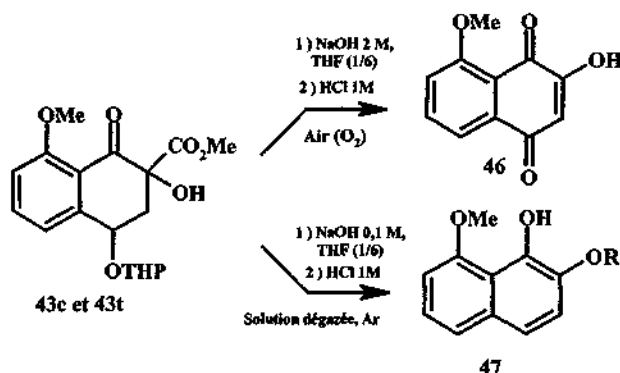


Schéma 22. Déprotection des diastéréoisomères 43c et 43t en milieu basique aérobie et anaérobie.

A partir des naphthalénone 43c et 43t, on réalise dans un premier temps l'hydrolyse de l'ester méthylique en milieu basique selon un mécanisme  $B_{AC}2$ <sup>[108]</sup>. Lors de cette hydrolyse, la présence de substituants électro-attracteurs tel que l'hydroxyle en position  $\alpha$  favorise la stabilisation de l'intermédiaire tétraédrique formé au cours de l'étape cinétiquement déterminante. La présence du groupement carbonyle, substituant électro-attracteur, en position  $\beta$ , devrait aussi stabiliser l'intermédiaire tétraédrique. Cependant, la conjugaison de ce dernier avec le groupement méthoxy présent sur la partie aromatique diminue son effet électro-attracteur. Le départ du groupement méthoxy engendre la formation du composé intermédiaire I. Etant en milieu fortement basique, l'équilibre acido-basique est déplacé vers la formation rapide de l'intermédiaire carboxylate II. La décarboxylation concertée décrite selon la figure 23, à partir de l'intermédiaire I semble peu probable. Il faudrait dans ce cas, que la constante de vitesse  $k_1$  relative à la décarboxylation soit plus rapide que la réaction acido-basique régi par  $k_2$ . Or, généralement la réaction de décarboxylation d'un  $\beta$ -cétone selon la figure 23 nécessite bien souvent un chauffage pour provoquer l'élimination du groupe carboxylique. Dans notre cas, il est plus probable que l'intermédiaire II se décarboxyle spontanément en formant l'énolate IV. Ce mécanisme de  $\beta$ -cétone décarboxylation, peu souvent rapporté, est connu cependant lorsque le groupement carboxylate est substitué en position  $\alpha$  et  $\beta$  par des groupements électro-attracteurs. Par exemple, l'obtention du  $\beta$ -bromo styrène peut s'obtenir en milieu basique à partir de l'acide 2,3-dibromo-3-phénylpropanoïque par ce mécanisme, avec dans ce cas élimination du brome en position 3 (schéma 23)<sup>[109]</sup>.

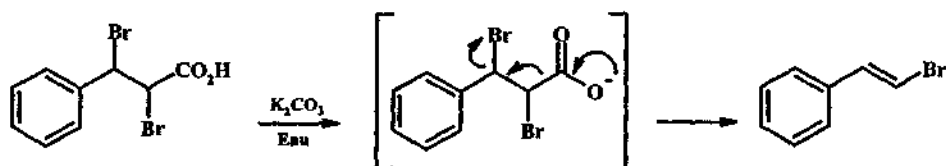


Schéma 23. Décarboxylation en milieu basique de l'acide 2,3-dibromo-3-phénylpropanoïque<sup>[109]</sup>.

La deuxième partie de la réaction est l'élimination du groupement tétrahydropyranyl. En milieu basique, un groupement acétal ne s'élimine normalement pas facilement. En ce qui concerne les dérivés du 2-alcoxy tétrahydropyrane, il existe une corrélation entre la longueur de la liaison exocyclique C-O et la nature du substituant de l'oxygène<sup>[107]</sup>. Plus le groupe est attracteur d'électrons (ici un groupe benzyle), plus la liaison exocyclique C-O est longue et plus l'amplitude de l'effet anomérique augmente. On peut représenter l'allongement de la liaison C-O exocyclique selon la figure 24.

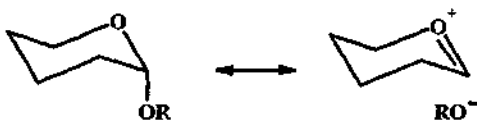


Figure 24. Allongement de la liaison exocyclique C-O<sup>[107]</sup>.

Dans notre mélange de solvant, THF / Eau (6/1), la présence d'un nucléophile fort tel que OH<sup>-</sup> peut provoquer le départ du groupe tétrahydropyranyl par substitution (schéma 24).

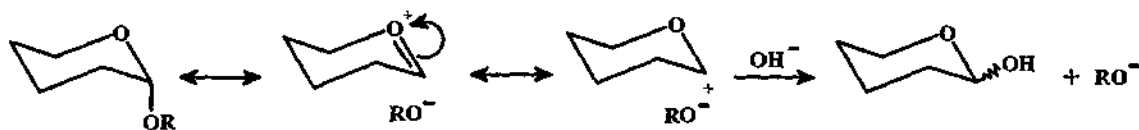


Schéma 24. Substitution nucléophile du THP.

Le départ du groupe tétrahydropyranyl entraîne la formation de l'alcool benzyle secondaire, meilleur groupe partant que le tétrahydropyrane pour engendrer une  $\beta$ -élimination et obtenir le dianion phénolique VI. En l'absence d'oxygène, et après hydrolyse acide, on obtient le diphenol 47 (schéma 25).

Dans un second temps, la présence d'oxygène dans le milieu réactionnel provoque la formation de la 1,4-naphtoquinone 46. L'étude menée par Oliviero et Maurette<sup>[110]</sup> sur l'oxydation des naphthaléniols à l'aide de superoxyde de potassium (KO<sub>2</sub>) a montré clairement que le mécanisme de la réaction dépend de la substitution présente sur le naphthalène. Ainsi, les auteurs décrivent lors de la réaction d'oxydation des naphthaléniols substitués sur le même cycle aromatique un mécanisme similaire au schéma 26. Dans ce mécanisme, les auteurs ont montré qu'après arrachement des protons sur le naphthaléniol à l'aide du radical anion superoxyde, l'intermédiaire A et sa forme mésomère B subissent l'attaque en cage du dioxygène pour former C, qui conduit après élimination de l'hydroxyle au sel de potassium de la lawsone. La lawsone D est alors obtenue par hydrolyse acide.

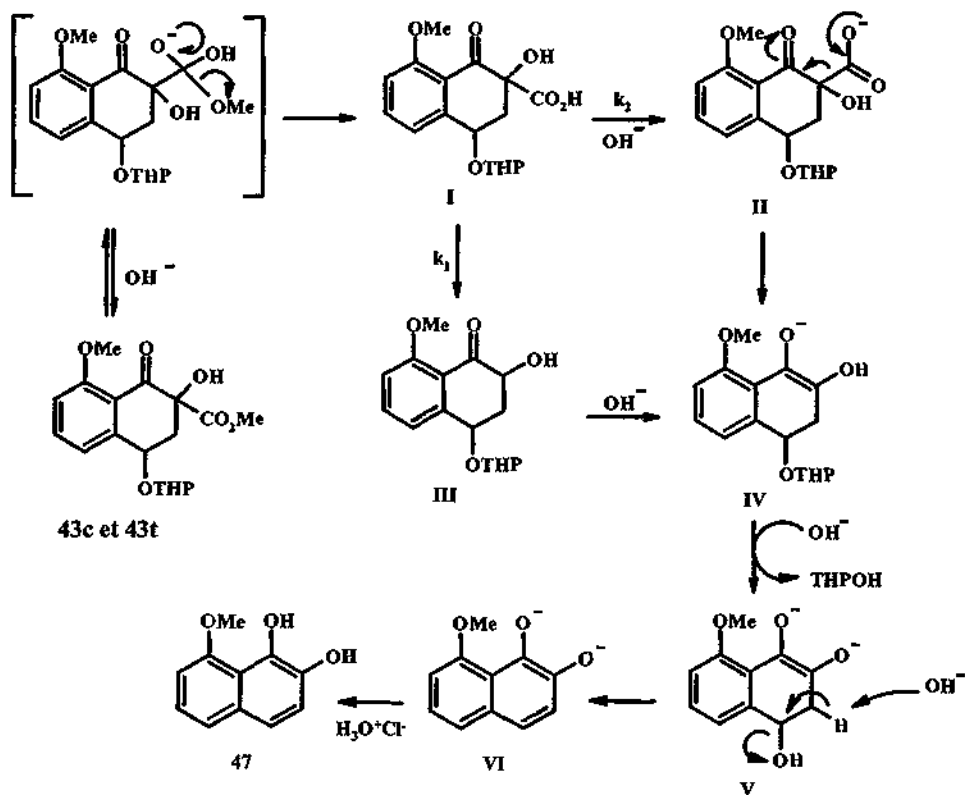


Schéma 25. Mécanisme de formation du 8-méthoxy-1,2-naphtalènediol 47.

En revanche, d'après les auteurs, le mécanisme diffère si les hydroxyles du naphtalènediol sont répartis de part et d'autre des deux cycles aromatiques. Dans ce cas, l'oxydation du naphtalènediol subit deux séries de réactions consécutives à savoir, dans un premier temps, la formation d'une monohydroxynaphtoquinone E selon un mécanisme analogue au schéma 26 puis, dans un deuxième temps, l'hydroxylation de celle-ci impliquant un transfert d'électron de l'anion superoxyde à la quinone pour former l'anion semi-quinone F ou G correspondant (schéma 27).

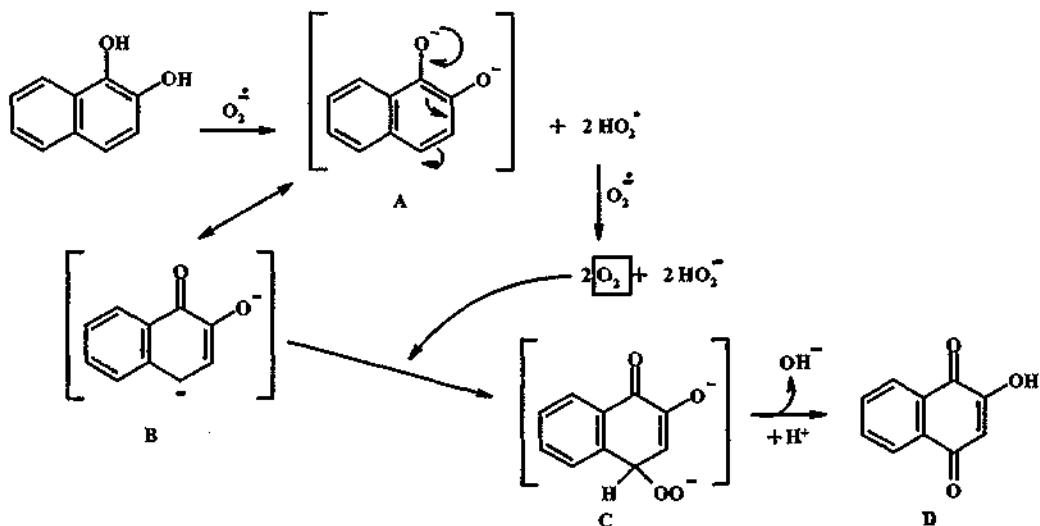


Schéma 26. Mécanisme d'oxydation du 1,2-naphtalènediol par le superoxyde de potassium [110].

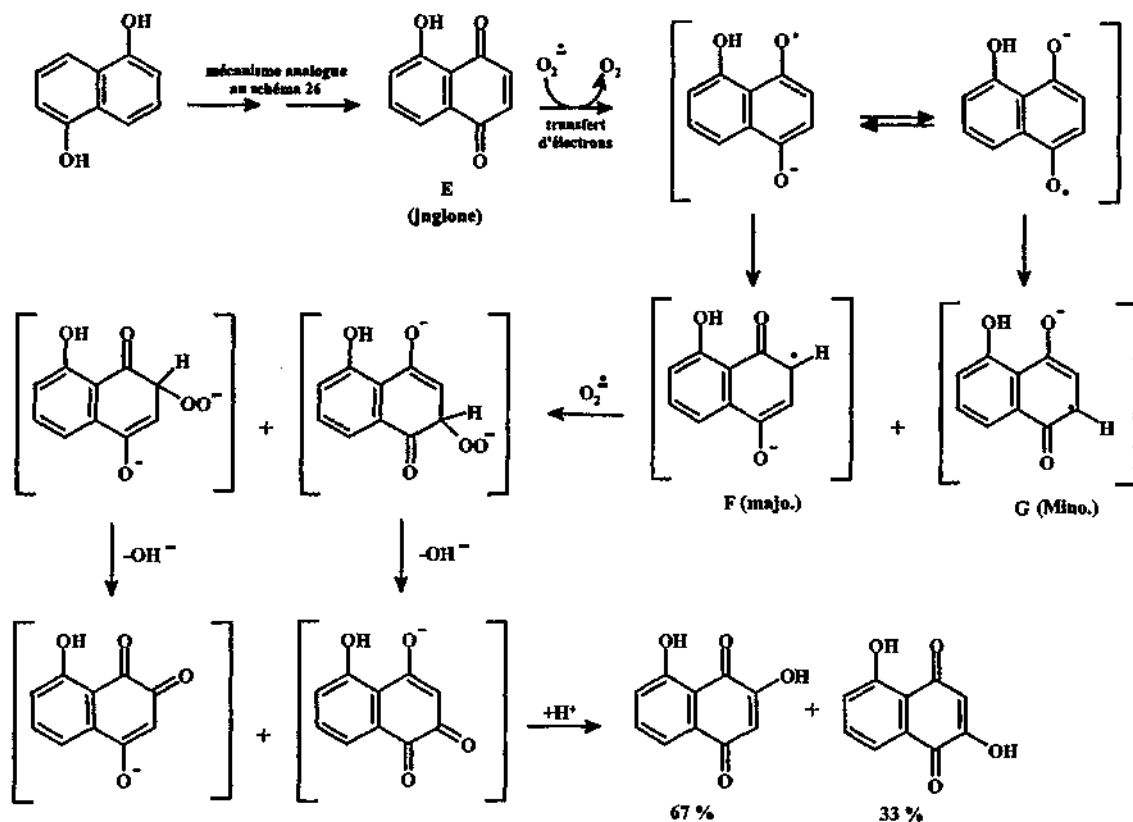


Schéma 27. Mécanisme d'oxydation du 1,5-naphthalénediol par le superoxyde de potassium <sup>[110]</sup>.

Ces mécanismes de transfert d'électron sont connus<sup>[111,112]</sup> et ont été observés par RPE dans le cas de quinones dont les potentiels redox sont inférieurs à ceux du couple  $\text{O}_2 / \text{O}_2^{\cdot-}$ <sup>[113]</sup>. Ceci est généralement le cas, une exception notable étant la lawsone **D**, obtenue exclusivement avec les naphthalénediols hydroxylés sur un seul noyau. Dans ce cas, le potentiel redox étant supérieur au couple  $\text{O}_2 / \text{O}_2^{\cdot-}$ , il ne permet pas la formation d'un mélange de 3,5-dihydroxy-1,4-naphtoquinone et 3,7-dihydroxy-1,4-naphtoquinone. Enfin, les auteurs ont remarqué une particularité lors de l'oxydation du 1,8-naphthalénediol dans leurs condition de réactions, c'est le passage d'un intermédiaire 1,2-naphtoquinone **H** (schéma 28) sans aucune trace de 1,4-naphtoquinone.

On remarquera au vu du schéma 28 que la formation de la monohydroxynaphtoquinone **H** suppose une attaque du dioxygène sur le dianion **A** ou **B** (schéma 26) en position 2. Pour les auteurs, cette différence de réactivité entre le 1,5-naphthalénediol et le 1,8-naphthalénediol n'est pas due à un contrôle électronique occasionné par la position des substituants sur chacune des parties aromatiques mais aux conditions hétérogènes du milieu réactionnel dans lequel leur étude a été menée. En effet, ces mêmes auteurs lors de travaux antérieurs<sup>[114]</sup>, concernant l'oxydation des 1,5 et 1,8-naphthalénediols à l'aide de l'oxygène singulet, ont montré que via un endoperoxyde, seule la monohydroxynaphtoquinone **E** était isolée dans les deux cas et que la réaction se bloquait à ce stade. Cette dernière observation est intéressante car elle permet de confirmer la différence de réactivité entre l'oxygène singulet et l'anion radical superoxyde et démontre l'importance du transfert d'électron pour engendrer la formation des dihydroxyquinones à partir des monohydroxyquinones **E** ou **H** intermédiaires. Enfin, lors de l'emploi de l'anion radical superoxyde, les auteurs rapportent qu'ils ont pu isoler l'intermédiaire **E** mais qu'en revanche, ils ne sont jamais parvenus à isoler l'intermédiaire **H**.

Cette dernière observation implique une plus grande réactivité de l'intermédiaire H, donc un potentiel redox certainement plus bas que celui de la juglone E.

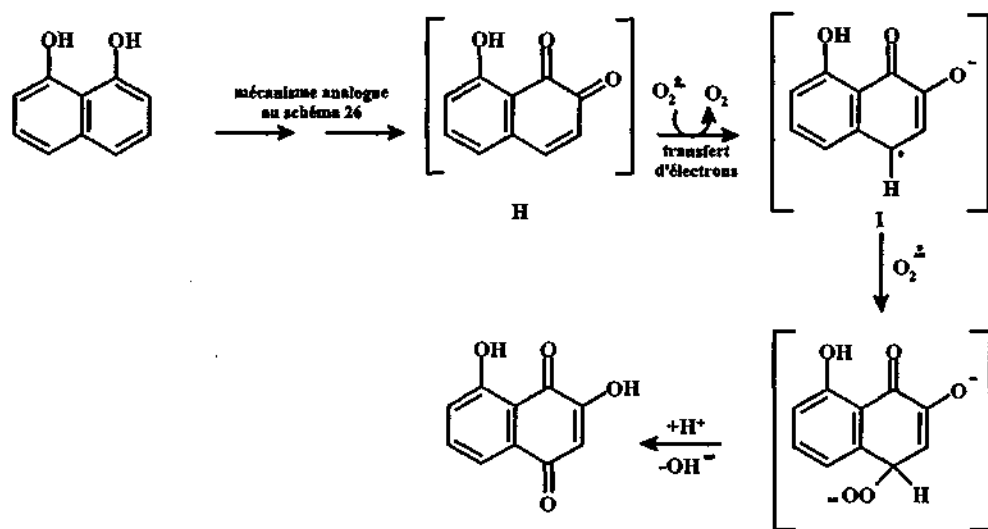


Schéma 28. Mécanisme d'oxydation du 1,8-naphthalénediol par le superoxyde de potassium <sup>[110]</sup>.

Au vu des résultats précédents, il est maintenant envisageable de supposer que le dianion du 8-méthoxy-1,2-naphthalénediol (VI-schéma 25) formé au cours de la réaction réagit de façon analogue au dianion B (schéma 26) vis-à-vis de l'oxygène et entraîne la formation de la 3-hydroxy-5-méthoxy-1,4-naphtoquinone 46 (schéma 29).

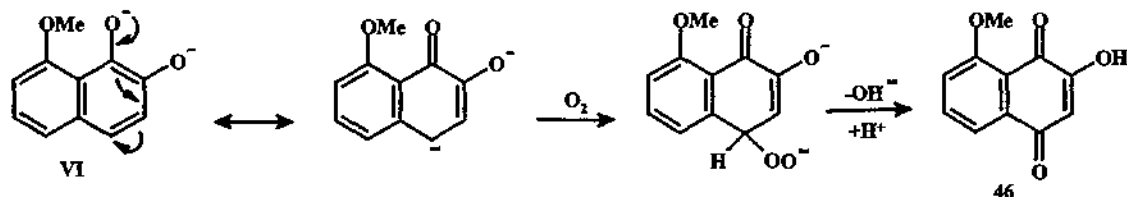


Schéma 29. Formation de la 3-hydroxy-5-méthoxy-1,4-naphtoquinone 46.

En pratiquant des conditions de réaction plus douces, comme l'emploi d'une estérase ou l'utilisation d'un tampon à pH = 8 ou pH = 10, nous ne sommes pas parvenu à hydrolyser l'ester. Seul l'isomère cis 48 fut isolé dans ces conditions à partir du mélange 43c et 43t. (schéma 30).

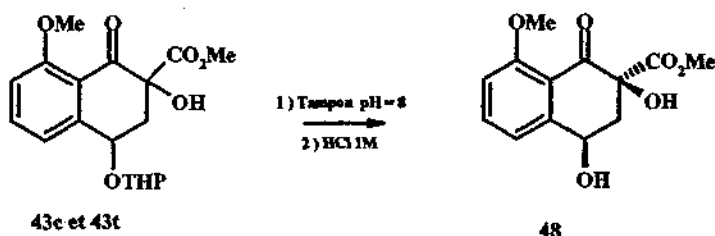


Schéma 30. Déprotection des isomères 43c et 43t en conditions douces.

D'autres méthodes ont été employées pour hydrolyser l'ester méthylique, tel que l'utilisation d'iodure de lithium en présence de pyridine dégazée<sup>[115]</sup>, de trichlorure de bore<sup>[116]</sup> ou de cyanure de sodium en milieu aprotique polaire<sup>[117,118]</sup>, malheureusement sans grand succès.

Au vu de ces différents échecs, nous avons décidé dans un premier temps, de changer le groupe protecteur sur la partie du cycle saturé. Pour ce faire, nous avons utilisé l'acrylate de benzyle lors de l'ouverture des phtalides. L'acrylate de benzyle n'étant pas commercial, nous avons dû le préparer en faisant agir l'alcool benzylique sur le chlorure d'acryloyle dans le dichlorométhane sec en présence de triéthylamine. L'apport d'un benzyle sur la partie du carboxylate est intéressant, car des conditions très douces sous atmosphère d'hydrogène en présence d'un catalyseur de Pd /C(10%) permettent d'hydrogénéolyser ce groupement. Dans ces conditions, nous pouvons réaliser la décarboxylation sans aromatiser la naphthalénone (schéma 31). Cependant cette réaction est très sensible au choix du solvant et, dans notre cas, celui-ci doit être aprotique et peu polaire (tableau 9).

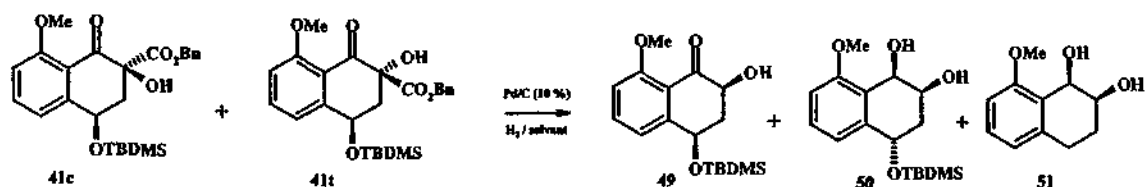


Schéma 31. Hydrogénolyse des composés 41c et 41t.

Tableau 9. Hydrogénolyse du mélange racémique 40c et 40t en fonction du solvant.

Substrat		Solvant	Produits		
41c	41t		49	50	51
61 %	39 %	AcOEt	93 %	-	-
35 %	65 %	AcOEt	90 %	-	-
35 %	65 %	MeOH	-	44 %	9 %

En partant du mélange diastéréoisomérique, et en pratiquant l'hydrogénation dans l'acétate d'éthyle, nous avons obtenu exclusivement l'isomère cis avec un excellent rendement. En revanche, dans le méthanol, nous n'avons pas pu isoler le produit final souhaité, mais des produits de réduction du carbonyle.

La déprotection du groupe *tert*-butyldiméthylsilyle s'effectue en présence de résine acide dans le méthanol. On obtient le produit final avec rendement moyen (schéma 32).

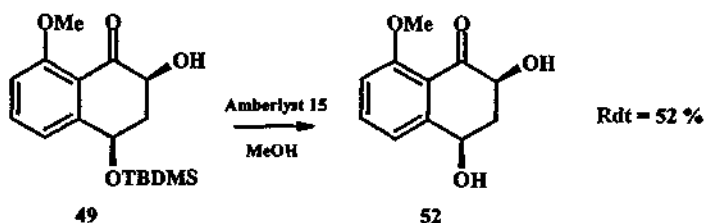


Schéma 32. Déprotection du TBDMS sur 49.

En revanche, la déprotection du méthoxy arylique avec  $BBr_3$  engendre des problèmes d'aromatisation du composé 52, et de ce fait, nous n'avons pas optimisé cette réaction pour obtenir 3.

L'alternative à ce résultat, aurait été d'effectuer la déprotection du méthoxy arylique avant l'hydrogénolyse de l'ester benzylique. Cependant, l'épimérisation totale de l'hydroxyle en position 2 pour donner exclusivement le diastéréoisomère cis lors de l'hydrogénolyse ne nous a pas incité à poursuivre la synthèse dans cette voie.

Dans le même temps, nous avons pratiqué l'hydrogénolyse sur le mélange des diastéréoisomères 45c et 45c' pur et sur celui des diastéréoisomères 45t et 45t' pur. Dans tous les cas, nous avons obtenu après acidification du milieu le diastéréoisomère 3 final, mais aussi le composé de déhydroxylation en position 4 et dans des quantités importantes (schéma 33-tableau 10).

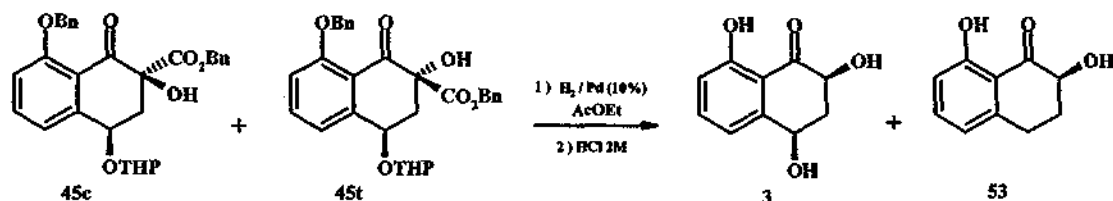


Schéma 33. Déprotection des diastéréoisomères 45t et 45c.

Tableau 10. Hydrogénolyse des diastéréoisomères 45t et 45c.

Substrat		Solvant	Produits	
45c et 45c'	45t et 45t'		3	53
100 %	-	AcOEt	25 %	16 %
-	100 %	AcOEt	7 %	7 %

A la lecture du tableau 10, on observe que les rendements obtenus sont assez faibles lors de l'hydrogénolyse des diastéréoisomères 45c et 45t. Il est probable dans ce cas, qu'à la différence des composés 41c et 41t qui présente un groupement TBDMS en position 4, le substituant THP ne supporte pas les conditions acides libérées dans le milieu au cours de la réaction (AcOEt peut donner de l'acide acétique durant l'hydrogénolyse). Le départ du THP fragilise alors l'hydroxyle en position benzylique et provoque la substitution de ce dernier pour donner 53.

La réaction n'a pas été réalisée sur les diastéréoisomères 42c et 42t, c'est-à-dire lorsque le groupement protecteur en position 4 est le TBDMS, car nous avons vu précédemment (cf. tableau 4) que la protection de la naphthalénone 38c dans ces conditions ne donne que 10 % de rendement. La quantité d'isomère 42c et 42t n'a pas été suffisante pour étudier de manière satisfaisante la réaction de déprotection.

Au vu de ces résultats, et en particulier la formation du seul diastéréoisomère 3 au cours de cette voie de synthèse, nous avons décidé de développer la voie B. Lors de l'élaboration de cette seconde voie de synthèse, la décarboxylation des composés 25a-c est effectuée avant l'introduction de l'hydroxyle en  $\alpha$  du carbonyle.

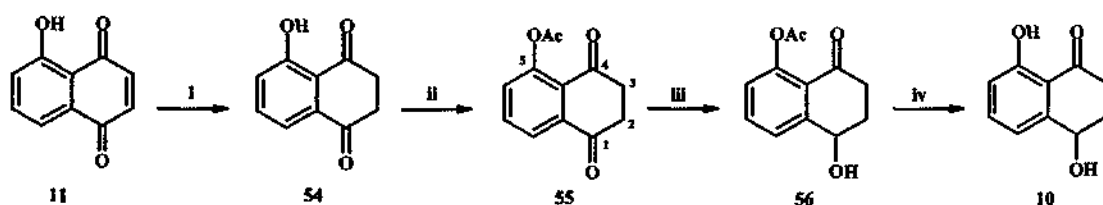
### 3.3.5. Etude de la voie B - Décarboxylation. $\alpha$ -Hydroxylation du carboyle.

Dans le schéma 4 (§-3.1.), Satoh et Fujimoto avaient employé l'hydroxylation de l'énolate de lithium de l'isoscylérone 10 protégé en position 4 et 8 avec des THP par le  $\text{MoO}_5\cdot\text{HMPA}$ . Les difficultés de reproductibilité évoquées au paragraphe 3.1. lors de l'utilisation de cette méthode nous ont incité à exploiter des procédés plus récents pour introduire l'hydroxyle en  $\alpha$  du carbonyle.

## 3.3.5.1. Préparation de l'isosclérone 10 et ses dérivés. Réaction de décarboxylation sur 25c.

L'isosclérone 10 est une substance présente à l'état naturel et trouve sa source en tant que dérivé secondaire dans la biosynthèse de la DHN-mélanine de micro-organismes fongiques (cf. Chapitre 2-tableau 1). Cependant, à la différence des autres naphthalénone polyhydroxylées citées dans ce travail, ce composé est le seul à avoir aussi été isolé de l'écorce de *Juglans regia*<sup>[40]</sup> (noyer) et des feuilles de *Carya tonkinensis* H. Lec<sup>[41]</sup> (arbre endémique du nord-vietnam de la famille des Juglandaceae). Malheureusement, la faible quantité d'isosclérone 10 naturelle obtenue par l'intermédiaire de champignons ou de plantes ne permet pas son exploitation pour une synthèse. De ce fait, nous avons dû réétudier la synthèse de l'isosclérone 10.

La seule méthode existante à l'heure actuelle pour synthétiser l'isosclérone est basée sur la réduction régiosélective de la juglone 11. Comme nous l'avons décrit précédemment (schéma 4), Satoh et Fujimoto ont montré que la réduction directe de la juglone par LiAlH<sub>4</sub> fournit de façon majoritaire l'isosclérone 10 mais qu'elle entraîne aussi la formation de sclérone 12 en quantité non négligeable (4/1). En 1964, Volkov et coll.<sup>[119a]</sup> ont réalisé la réduction régiosélective du carbonyle en position 1 en protégeant l'hydroxyle phénolique en position 5 par un groupe acétyle (schéma 34). En revanche, l'utilisation du NaBH<sub>4</sub> en solution alcoolique sur la β-hydrojuglone 54 produit exclusivement la sclérone 12<sup>[119b]</sup>.



i) Zn, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2N (96 %)<sup>[119]</sup> ou SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O, HCl 3,5M, Δ, 1h (75 %)<sup>[120]</sup> ii) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Ac<sub>2</sub>O, -5°C, 20 min. (55 %) iii) LiAlH<sub>4</sub> 1M dans l'éther (0,27 éq.), THF, -60°C (70 %) iv) KOH 0,1M, rt (78 %).

Schéma 34. Synthèse régiosélective de l'isosclérone 10 à partir de la juglone<sup>[119a]</sup>.

Ces différences de régiosélectivité lors de la réduction des carbonyles ne sont pas sans rappeler les résultats obtenus pour la préparation du 4 ou 7-méthoxyphthalide à partir de l'anhydride phtalique correspondant (schéma 8). En 1987, Soucy et coll.<sup>[74]</sup> ont apporté une explication théorique à cette différence de régiosélectivité en comparant la réduction de différents dérivés d'anhydride phtalique en fonction de l'agent réducteur employé. Par analogie, nous pouvons interpréter la sélectivité de la réduction des carbonyles en position 1 et 4 sur la β-hydrojuglone acétylé 55. Le substituant donneur sur la partie aromatique augmente le coefficient de la LUMO sur l'atome de carbone en position 1 donc favorise dans un premier temps l'attaque du nucléophile sur cette position. Ensuite, dans le THF, LiAlH<sub>4</sub> est présent sous la forme de paire d'ions lâches entraînant la solvation du lithium par 4 molécules de THF<sup>[121]</sup> ou la chélation de celui-ci avec les carbonyles en position 1 ou 4. Lorsque le cation lithium se chélate avec le carbonyle en position 4, la forme mésomère la plus représentative devient la forme 2 (figure 25), ainsi on diminue le caractère électrophile du carbone en position 4. A l'inverse, la chélation du carbonyle par le lithium en position 1 voit l'électrophilie de son carbone augmenter et permet ainsi l'attaque du nucléophile de façon exclusive sur ce site réactionnel.

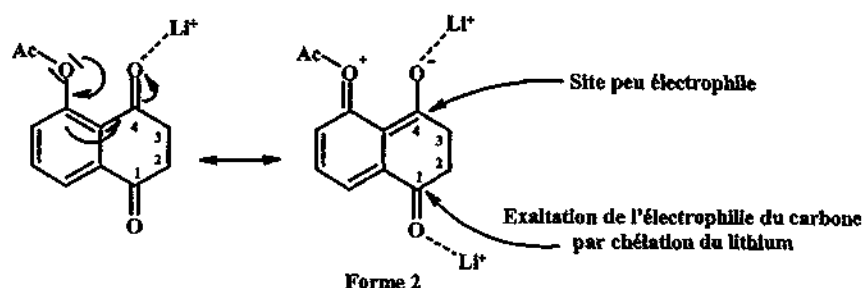


Figure 25. Régiotransfert de charge dans la réduction de la  $\beta$ -hydrojuglone par l'hydrure de lithium et d'aluminium dans le tétrahydrofurane.

Lorsque l'on réduit directement la  $\beta$ -hydrojuglone 54 par  $\text{NaBH}_4$  en solution alcoolique, on obtient directement la sclérone 12 avec une bonne régiotransfert de charge (>90 %). Lors de l'emploi de cet agent réducteur, il y a formation d'un alcoxyborane intermédiaire avec l'hydroxyle phénolique puis réduction du carbonyle voisin par l'hydrure de bore lié à la partie phénolique (figure 26)<sup>[1196]</sup>.

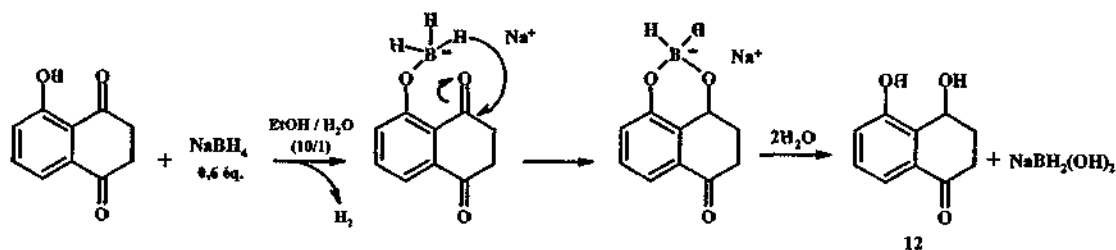


Figure 26. Réduction de la  $\beta$ -hydrojuglone par le borohydride de sodium dans EtOH<sup>[1196]</sup>.

Si ces réductions sélectives permettent un accès rapide pour l'obtention de l'isosclérone 10 ou la formation de sclérone 12, elles se confrontent néanmoins à la difficulté d'obtenir à l'heure actuelle la matière première en quantité importante. En effet, bien que la juglone soit un produit naturel présent dans les feuilles, l'écorce, le tronc, les branches, les racines de nombreux noyers<sup>[122,125]</sup> (*Juglans regia*, *J. nigra*, *J. cinera*, *Carya ovata*, *C. alba*, *C. olivae*...) mais aussi dans le brou de la noix<sup>[126]</sup> sa synthèse à grande échelle est particulièrement délicate à partir de composés peu onéreux. La voie la plus simple et qui fait l'objet de nombreux travaux actuellement est l'oxydation du naphthalène-1,5-diol (schéma 35). Plusieurs méthodes ont été employées comme l'utilisation de l'acide peracétique<sup>[127]</sup>, de l'oxygène<sup>[128]</sup>, de l'acide periodique<sup>[129]</sup>, du superoxyde de potassium<sup>[130]</sup>, de complexe oxygéné de chlorure de cuivre-acétonitrile<sup>[131]</sup> ou bien encore de composés iodés hypervalents<sup>[132]</sup>. La méthode la plus ancienne et la plus pratique demeure l'oxydation à l'aide d'un mélange sulfochromique<sup>[133-135]</sup>. Cependant, dans ce dernier cas, le rendement de produit pur ne dépasse jamais 15 %. Pour l'instant aucune des méthodes citées ci-dessus ne permet l'accès à la juglone en quantité abondante, ce composé est pourtant particulièrement intéressant dans la synthèse des composés antitumoraux ou antibiotiques polycycliques<sup>[136-142]</sup>.

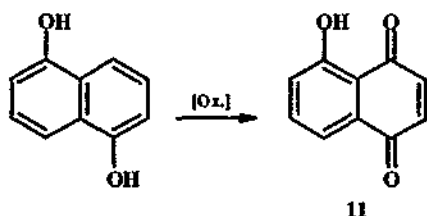


Schéma 35. Oxydation du naphthalène-1,5-diol en Juglone<sup>[127-135]</sup>.

La juglone est connue depuis longtemps pour ses propriétés toxiques, et en particulier, comme étant la cause de l'effet allelopathique du noyer<sup>[43]</sup>. L'effet allelopathique est défini comme la faculté d'une espèce végétale à inhiber la croissance des plantes qui l'entourent. Le noyer possède cette propriété, entre autre, contre les tomates, les pommes de terre, les asperges, les pommiers, les poivriers, la rhubarbe... Cette substance possède aussi des effets sédatifs sur certaines espèces de poissons.

Dans notre cas, nous proposons la formation de l'isosclérone 10 directement à partir du phtalide en deux étapes. Lors de l'hydrolyse de l'adduit 25a par de l'eau distillée puis l'ajout d'acide, nous n'avons jamais isolé le composé 25a, mais nous obtenons directement le produit de décarboxylation 57. La déprotection du groupe méthyle est effectuée à l'aide de BBr<sub>3</sub> dans le dichlorométhane (schéma 36).

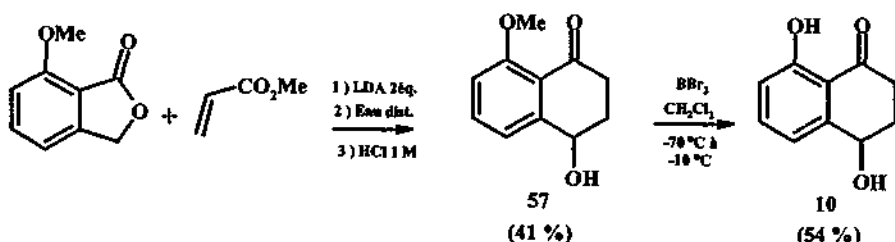
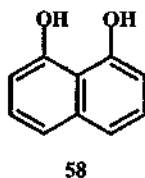
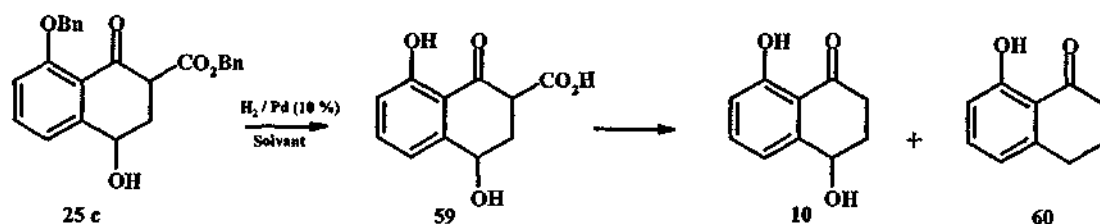


schéma 36. Réaction tandem Michaël-Dieckmann avec hydrolyse par de l'eau distillée.

Cette méthode au demeurant très pratique reste cependant particulièrement délicate à réaliser car le rendement de 41 % pour obtenir 57 est assez difficile à reproduire et on obtient généralement aux alentours de 25 % de rendement. De plus, l'utilisation du BBr<sub>3</sub> entraîne la formation d'alcoxyborane stable et difficile à hydrolyser. Lors de cette déprotection, la température doit être scrupuleusement surveillée pour éviter la formation de 1,8-naphtalènediol 58.



La méthode la plus facilement reproductible sur le rendement est l'hydrogénolyse de l'adduit 25c (schéma 37). Il faut en revanche suivre attentivement la réaction de déprotection par CCM pour arrêter celle-ci avant la formation de 60 ou d'autres produits de réduction. Il est possible alors que la réaction de décarboxylation ne soit pas complètement achevée après l'hydrogénolyse des benzyles. Dans ce cas, le palladium est filtré sur célite, puis le milieu réactionnel est soumis quelques heures à un léger chauffage (40-50 °C) au bain marie. La formation de la liaison hydrogène entre l'hydroxyle phénolique et le carbonyle est sûrement la cause de cette diminution de cinétique de décarboxylation par rapport à la formation de 49 ou de 57. On notera que le produit 59 n'a jamais été purifié mais observé uniquement par CCM. L'utilisation d'un milieu alcoolique ou de l'acétate d'éthyle lors de l'hydrogénolyse donne de nombreux produits de réduction et un faible rendement en isosclérone 10. Le meilleur solvant pour réaliser la réaction demeure le THF.



Substrat	Solvant	Rendement en 10
25c	THF	41 %
	THF 99 / H <sub>2</sub> O 1	44 %
	AcOEt	17 %
	MeOH	10 %

Schéma 37. Décarboxylation directe de l'adduit 38c.

L'utilisation d'un mélange THF-eau 99/1 permet l'accès direct à l'isoscylérone 10. En revanche, l'emploi de THF sec montre par CCM qu'il se forme peu d'isoscylérone 10 après l'hydrogénolyse de 25c et qu'il reste une forte présence de 59. Cependant, l'élimination du palladium sur célite, puis l'ajout dans le solvant de 1 % d'eau distillée, permettent en 5 h à 50 °C le départ du groupement carboxylique.

### 3.3.5.2. Hydroxylation de l'énolate métallique.

Avant d'hydroxyler l'énolate du composé 57, nous avons protégé ce produit par un THP en position 4 pour obtenir 61a et 61b, puis nous avons étudié l'hydroxylation avec l'oxaziridine (+)-28a. Cependant, si la réaction se produit puisque nous ne récupérons aucune trace de composé de départ, nous ne récupérons non plus aucune trace de composé de produit final 62 attendu (schéma 38).

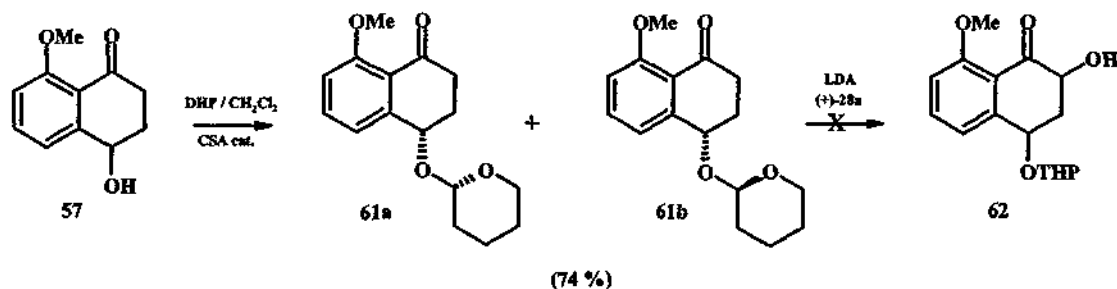


Schéma 38. Hydroxylation de la naphthalèneone 61 avec l'oxaziridine (+)-28a.

Davis et coll. ont rapporté ce même résultat sur la naphthalèn-1-one<sup>[100]</sup> en utilisant l'oxaziridine 27. Les auteurs supposent la formation d'un complexe soluble en phase aqueuse avec l'oxaziridine mais sans jamais avoir pu isoler le produit final souhaité. Dans ce même travail, les auteurs ont utilisé l'oxaziridine (+)-28a et l'anhydride acétique pour piéger le complexe soluble en phase aqueuse. Il rapporte alors l'isolement du produit final avec des rendements de 10 à 60 % et des ee de 14 à 70 % en fonction de la base et de l'emploi de l'oxaziridine (+)-28a ou (+)-28b (schéma 39).

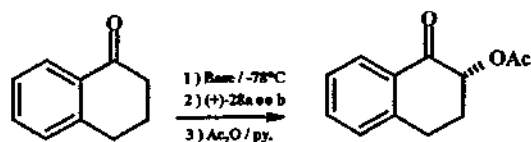


Schéma 39. Hydroxylation de la 1-naphtalène-1-one avec les oxaziridines (+)28a-b<sup>[100]</sup>.

Nous avons dès lors, tenté cette méthode à partir de 61 et en présence de LDA mais sans aucun résultat. Nous avons aussi réalisé l'hydroxylation de l'adduit 63, obtenue en faisant agir l'anion du 7-méthoxy phthalide 20a sur la 3-butène-2-one commercial. A nouveau nous n'avons pas isolé le produit final attendu 64. Dans ce dernier cas, la méthode ne nous a pas semblé intéressante avant l'hydroxylation, car le rendement de l'ouverture du phthalide ne permet l'isolement que de 10 % d'adduit 63. De plus, Davis et coll.<sup>[100]</sup> ont montré la racémisation du produit final obtenu dans leur cas. Les auteurs supposent alors qu'après le transfert de l'oxygène il y a une attaque nucléophile intramoléculaire de l'alcoolate sur le carbonyle puis réouverture de l'époxyde avec racémisation. Dans le schéma 40, nous avons décrit le mécanisme proposé par Davis sur notre produit, bien que dans notre cas, nous n'ayons pas isolé 64.

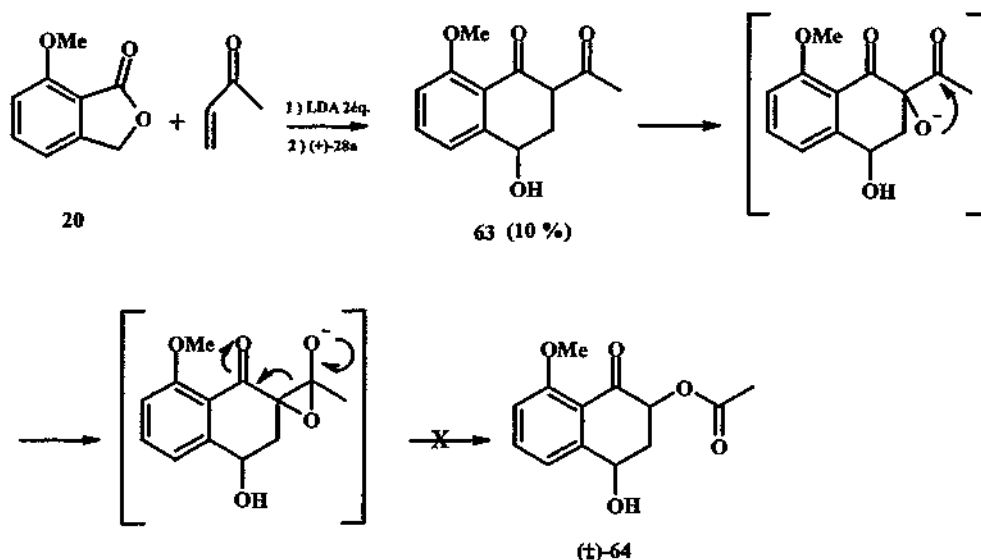


Schéma 40. Hydroxylation de l'adduit 63.

Nous avons tenté aussi l'hydroxylation de l'énolate du produit 61 avec le MoO<sub>5</sub>.HMPA et en présence de LDA à -78°C. A nouveau, nous n'avons obtenu aucun résultat. Tous ces échecs, nous ont incité à modifier la voie de synthèse B en générant par exemple l'éther d'énol silylé de l'isosclérone 10 puis en pratiquant dessus l'attaque d'une oxaziridine, du *m*-CPBA ou de OsO<sub>4</sub>.

### 3.3.5.3. Hydroxylation de l'éther d'énol silylé de l'isosclérone 10.

A partir de l'isosclérone 10 obtenue à partir des schémas 34 ou 37, nous avons synthétisé l'éther d'énol silylé 65 par la méthode de Mander et Sethi<sup>[144]</sup> en utilisant 3 équivalents de TBDMS triflate en présence de 4,5 équivalents de triéthylamine dans le 1,2-dichloroéthane (schéma 41). Puis à partir de cet énor silylé, nous avons employé plusieurs techniques d'oxydation telle que la méthode de Rubottom<sup>[145]</sup> à l'aide du *m*-CPBA, la méthode de dihydroxylation asymétrique de Sharpless<sup>[146]</sup> en utilisant le tétraoxyde d'osmium OsO<sub>4</sub> en quantité catalytique ou encore en utilisant une oxaziridine chirale.

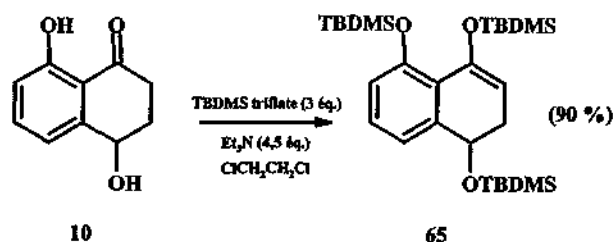


Schéma 41. Formation de l'éther d'énol silylé 65 à partir de l'isosclérone 10.

Il est à noter que lors de deux essais infructueux, nous avons perdu l'éther d'énol silylé 65 lors de la purification et que nous avons obtenu l'isosclérone diprotégé 66. Les tentatives de former l'éther d'énol silylé 65 ont été vaines à partir de 66. En utilisant 1 équivalent de TBDMS triflate avec 1,5 équivalent de triéthylamine, nous avons obtenu exclusivement le naphtol 67 (schéma 42).

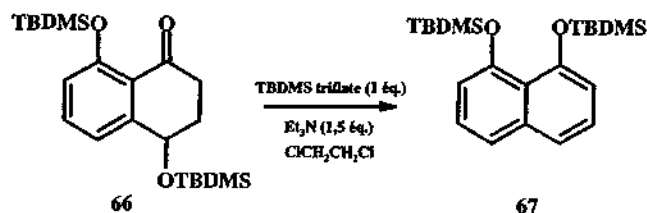


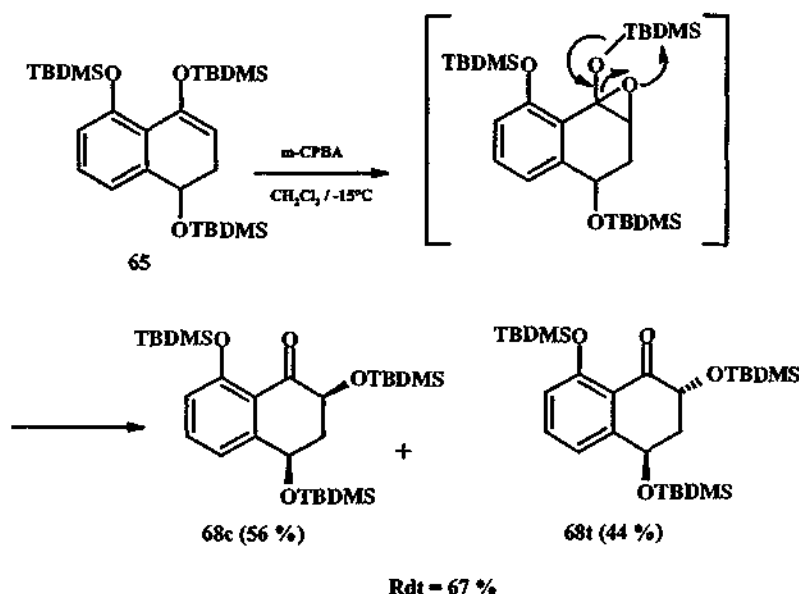
Schéma 42. Tentative de formation de l'éther d'énol silylé à partir de 66.

### 3.3.5.3.1. Hydroxylation de l'éther d'énol silylé 65 avec l'oxaziridine (+)-28a.

La tentative d'hydroxylation de l'éther d'énol silylé 65 avec l'oxaziridine (+)-28a dans le THF sec à température ambiante est une méthode infructueuse. Dans ce cas, l'éther d'énol silylé manque de réactivité pour donner le produit d'hydroxylation. L'avancement de la réaction par CCM montre qu'au bout de 24h à température ambiante, la moitié de l'éther d'énol silylé se convertit en naphthalénone 66. Au bout de 48 h, l'éther d'énol est hydrolysé sous forme de naphthalénone 66. Le manque de réactivité de l'énol peut provenir aussi de l'encombrement stérique apporté par les 3 groupes *tert*-butyl diméthyl silyl.

### 3.3.5.3.2. Hydroxylation de l'éther d'énol silylé 65 par le *m*-CPBA.

L'action du *m*-CPBA à  $-15^\circ\text{C}$  sur l'éther d'énol silylé 65 dans le dichlorométhane permet en une heure, via une époxydation, la conversion de ce dernier en un mélange de diastéréoisomère final 68c et 68t avec migration du TBDMS (schéma 43). L'emploi du *m*-CPBA entraîne la formation du diastéréoisomère *cis* 68c en majorité avec un excès diastéréoisomérique de 12 %. Cette méthode rapide pour obtenir le composé  $\alpha$ -hydroxylé ce confronte néanmoins au problème d'obtention des deux diastéréoisomères purs. Or, nous savons (§3.1) que les diastéréoisomères naturels finaux ne sont pas séparables par chromatographie colonne. Au vu de ce résultat, il était impératif d'hydroxyler l'éther d'énol silylé par une autre méthode.

Schéma 43. Hydroxylation de l'éther d'énol silylé 65 par le *m*-CPBA.3.3.5.3.3. Hydroxylation de l'éther d'énol silylé 65 par dihydroxylation catalytique au tétraoxyde d'osmium ( $\text{OsO}_4$ ).

La dernière méthode employée est la dihydroxylation de l'éther d'énol silylé par le  $\text{OsO}_4$ . Cette méthode utilisée pour la première fois par McCormick et coll.<sup>[147]</sup> est particulièrement intéressante pour former des composés  $\alpha$ -hydroxylés. Initialement, l'utilisation du  $\text{OsO}_4$  est l'une des méthodes les plus douces connues pour produire des composés de *syn* dihydroxylation sur les oléfines.

3.3.5.3.3.1. Conditions de dihydroxylation asymétrique<sup>[146]</sup>.

Cependant, le coût de ce réactif et sa forte toxicité ne permettent pas un emploi stoechiométrique de ce réactif à l'échelle industrielle. Dès lors de nombreux auteurs ont tenté de développer des méthodes catalytiques pour employer le  $\text{OsO}_4$  en ajoutant un co-oxydant dans le milieu réactionnel. L'idée du co-oxydant est de régénérer le  $\text{OsO}_4$  à son état d'oxydation (VI) au cours de la réaction et d'utiliser ainsi le  $\text{OsO}_4$  en quantité catalytique<sup>[148]</sup>. La découverte de certains co-oxydants tel que le chlorate de sodium ou de potassium, le peroxyde d'hydrogène, ou mieux le *tert*-butyl hydroperoxyde<sup>[149]</sup>, ou du NMO (Procédé Upjohn)<sup>[150]</sup> ont permis de relancer l'intérêt de cette méthode en synthèse. Récemment, Minamoto, Yamamoto et Tsuji ont démontré que  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$  en présence de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  produit un système puissant pour la dihydroxylation catalysée des oléfines<sup>[151]</sup>.

Dans le même temps, Sharpless et Hentgens ont tenté d'introduire de l'énantiosélectivité lors de cette dihydroxylation. A la différence de l'époxydation asymétrique (AE) qui nécessite la présence d'un groupement fonctionnel tel qu'un alcool allylique dans le substrat, la dihydroxylation asymétrique (AD) est réalisable sur un choix plus large de substrats car elle ne nécessite pas l'utilisation de groupements fonctionnels particuliers. En revanche, les auteurs ont montré que le procédé d'énantiosélectivité dépendait fortement de l'effet d'accélération du ligand (LAE) donc de son affinité avec le  $\text{OsO}_4$  (schéma 44). Dès le milieu des années 1930, Criegee a observé que l'ajout de pyridine sur le  $\text{OsO}_4$  permet une forte accélération de la réaction. Cependant, l'emploi de ligands chiraux dérivés de la pyridine n'ont jamais donné de bon excès énantiomérique en raison de la faible affinité de la pyridine avec le  $\text{OsO}_4$ .

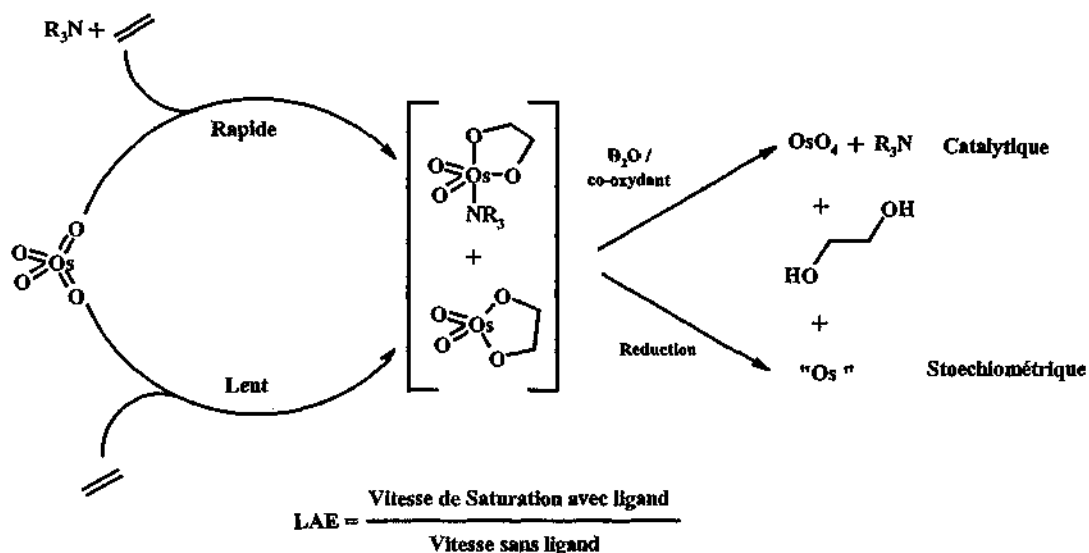
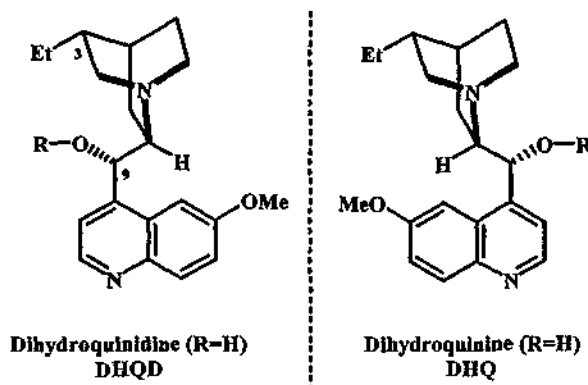


Schéma 44. Osmylation des oléfines.

L'emploi de dérivés chiraux azotés ayant des affinités plus grandes avec  $\text{OsO}_4$ , tels que les dérivés des quinuclidines, a été dès lors étudié. Ainsi, en 1979, l'utilisation par Hentges des dérivés d'acétate d'ester des alcaloïdes de la quinquina ( $\text{R}=\text{Ac}$ ) comme ligand chiral a permis d'isoler le diol attendu avec un bon ee (figure 27)<sup>[152]</sup>.



*Note:* On remarquera que le DHQD et le DHQ ne sont pas énantiomères entre eux mais diastéréoisomères à cause du groupe éthyle en position 3. Cependant, les résultats de la littérature montre que les ee des diols énantiomères obtenus sont en général très semblables.

Figure 27. Ligands dérivés des alcaloïdes de la quinquina pour AD sous conditions catalytiques.

D'autres ligands azotés chiraux ont été employés ces dernières années tel que le DABCO<sup>[153]</sup>, ou les isoxazolidines<sup>[154]</sup>. Cependant, les ee restent encore pour l'heure actuelle modeste. Des méthodes récentes permettent l'accès à de bons ee en utilisant les ligands diamine<sup>[155]</sup>. En revanche, les ligands nécessitent actuellement l'emploi du  $\text{OsO}_4$  en quantité stoechiométrique. Initialement, développé sous conditions stoechiométrique, l'AD en utilisant les dérivés des alcaloïdes de quinquina a pu être, en 1987, placé sous des conditions catalytiques en utilisant le NMO comme co-oxydant<sup>[156]</sup>. Cependant, les ee du diol obtenus sous les conditions catalytiques étaient plus faibles que ceux mesurés sous les conditions stoechimétriques. La mise en évidence d'un second cycle catalytique<sup>[157]</sup>

qui annule ou diminue tout effet d'énantiosélectivité a permis d'expliquer l'origine de cette divergence (schéma 45).

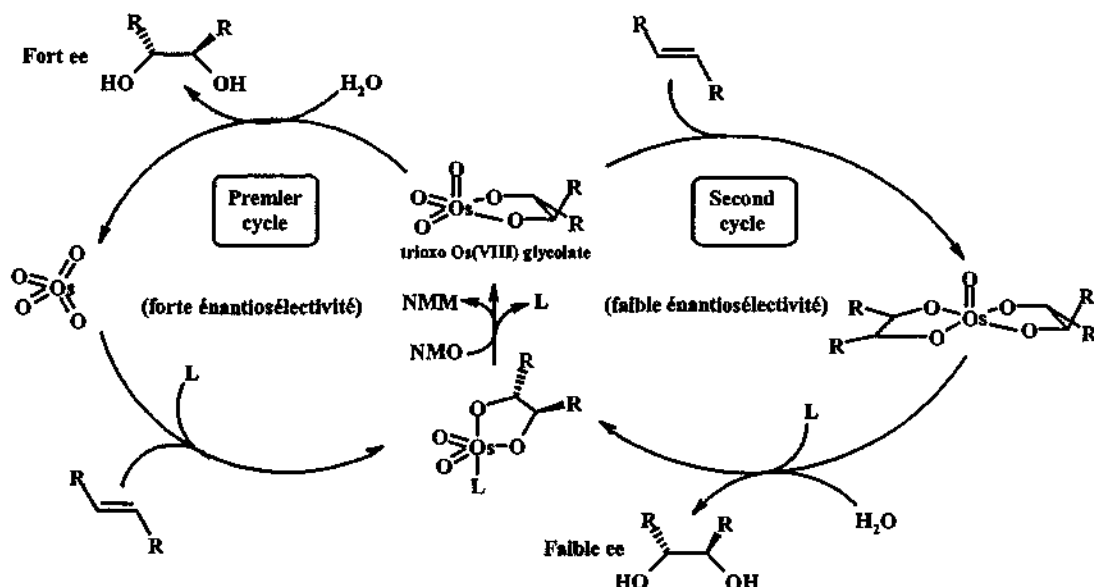


Schéma 45. Les deux cycles catalytiques pour la dihydroxylation asymétrique utilisant le NMO comme co-oxydant <sup>[157]</sup>.

Cependant, trois découvertes majeures au début des années 1990, ont donné un essor à ce procédé. Tout d'abord, l'emploi en milieu biphasique du  $K_3Fe(CN)_6$  comme co-oxydant stoechiométrique a permis d'éliminer la formation du second cycle catalytique (schéma 46). Dans ces conditions, il n'y a pas d'oxydant autre que  $OsO_4$  dans la phase organique, c'est-à-dire dans la phase où se produit la réaction d'osmylation <sup>[158]</sup>. L'association du mélange  $K_2OsO_2(OH)_4$  avec le cooxydant inorganique  $K_3Fe(CN)_6$  est commercialisé sous le nom de « AD-mix ». En fonction du ligand chiral ajouté, il sera vendu sous la dénomination « AD-mix  $\alpha$  » ou « AD-mix  $\beta$  » (cf. fig. 32).

Ensuite, l'ajout de méthane sulfonamine ( $CH_3SO_2NH_2$ ) dans le milieu a permis d'augmenter la vitesse de réaction de 50 fois <sup>[159]</sup>, et d'enclencher ainsi la formation de hauts « turnover » catalytiques sur des substrats encombrés, par exemple des oléfines tétrasubstituées. L'ajout de méthane sulfonamine a pour effet de développer les réactions d'AD à 0°C au lieu de 20°C précédemment. En revanche, sur les oléfines terminales, l'ajout d'un équivalent de méthane sulfonamine a rendu la réaction plus lente.

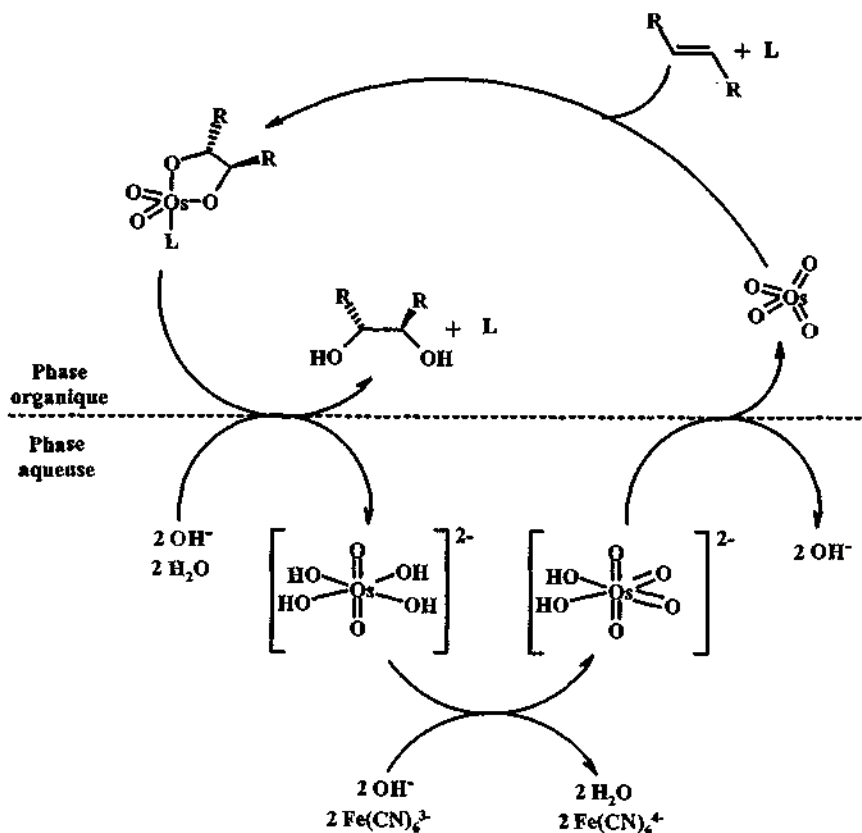
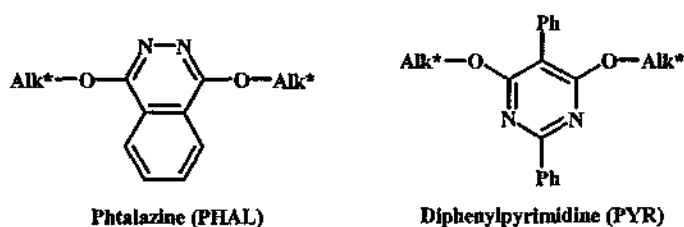


Schéma 46. Cycle catalytique de la réaction AD avec  $K_3Fe(CN)_6$  comme co-oxydant <sup>[158]</sup>.

Enfin, la découverte de ligands possédant deux unités alcaloïdes de quinquina indépendantes liées par un espaceur hétérocyclique telle que la phthalazine (PHAL) ou la diphenylpyrimidine (PYR) (figure 28) a permis d'accroître considérablement la portée de la réaction sur un large choix d'alcène, ainsi que son énantiosélectivité <sup>[159-161]</sup>.



Note : Alk\* = DHQD ou DHQ.

Figure 28. Ligands espaceurs entre deux unités d'alcaloïdes de quinquina.

### 3.3.5.3.3.2. Mécanisme de la réaction de dihydroxylation

De nombreuses investigations ont été menées dans la compréhension du mécanisme de la dihydroxylation depuis son exploitation. Deux mécanismes différents ont été suggérés. Celui de Böseken et Criegee a longtemps été couramment admis et propose originellement un mécanisme concerté [3+2] (schéma 47 - voie A) <sup>[162]</sup> tandis que Sharpless et coll. <sup>[163, 168]</sup> suppose un mécanisme par étapes, initié par une addition [2+2] de l'oléfine sur une liaison Os=O, puis suivi d'un réarrangement de l'osmaoxétane intermédiaire en produit glycolate (schéma 47 - Voie B). Les observations récentes

d'une relation de Eyring non linéaire entre  $\log k$  et la température est en désaccord avec le mécanisme concerté de Böseken [3+2] en une étape<sup>[164]</sup>. Ainsi, Sharpless et coll. envisagent le mécanisme de la voie B de façon plus probable. Différentes méthodes de calculs *ab-initio* ou semi-empirique ont montré que les osmaoxétanes sont énergétiquement accessibles, car il possède un minima sur le potentiel de l'énergie de surface<sup>[164-166,168]</sup>.

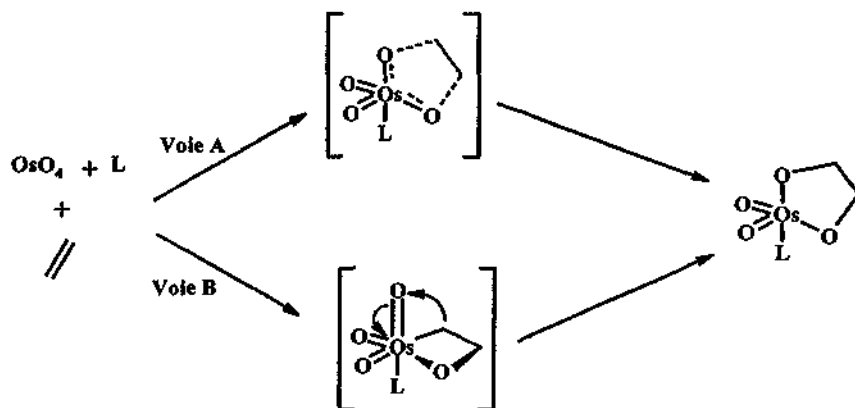


Schéma 47. Mécanismes de l'osmylation.

#### 3.3.5.3.3. Etats de transition de la AD.

Des études récentes reliant l'activité et la structure du ligand ont mise en évidence l'origine de l'énantioselectivité dans la réaction AD. Ces études ont démontré, dans le cas des ligands « dimériques » des alcaloïdes de quinquina, l'importance de la poche d'interactions liantes analogue au site actif d'un enzyme<sup>[165]</sup>.

Les résultats de ces travaux ont montré que l'influence de la vitesse de réaction est principalement due à la nature du substituent placé sur l'oxygène présent en position 9 sur l'alcaloïde de quinquina. Lorsque le ligand espaceur est aromatique (Ex : PHAL) et que substrat possède une oléfine aromatique, les vitesses de réaction sont très largement accélérées. La raison de cette accélération est due à la forte stabilisation de l'état de transition engendrée par la présence d'interactions stabilisantes de type « stacking » entre les parties aromatiques du substrat et de la phtalazine, et de type « edge-to-face » avec la partie methoxyquinoline spectatrice du ligand chiral (figure 29).

La géométrie de la poche d'interactions liantes tolère la présence de substituants volumineux en *méta* sur le cycle phényl du substrat sans perte des attractions « edge-to-face » avec le cycle methoxyquinoline. Ainsi, le *m-tert*-butyl styrene donne des énantiométries comparables au styrène. En revanche, l'ajout d'un deuxième groupement volumineux sur la seconde position *méta* disponible provoque des interférences sérieuses avec le mur perpendiculaire de la poche liante et entraîne une perte de sélectivité.

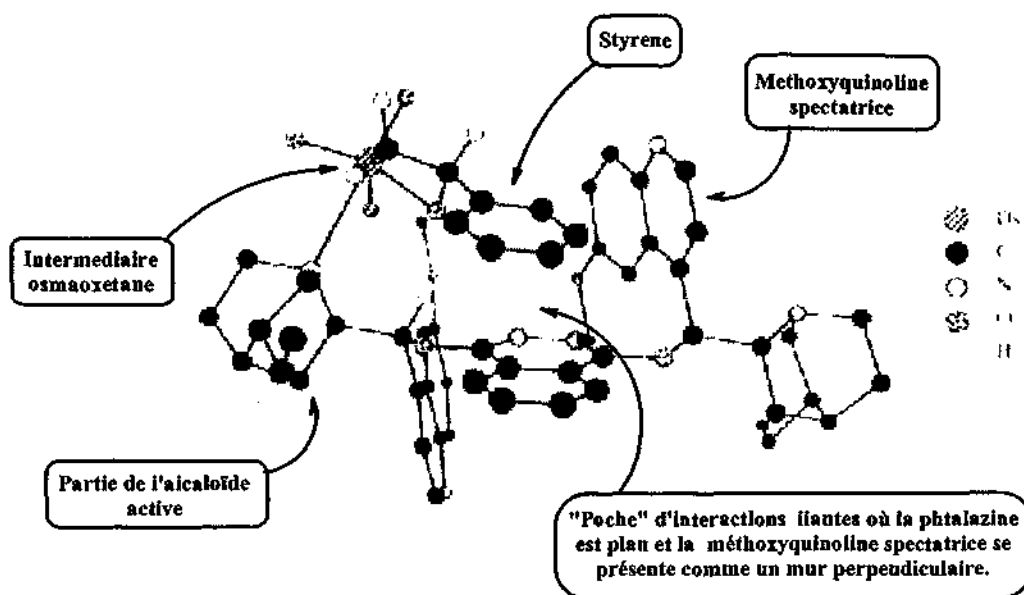


Figure 29. Structure de l'intermédiaire osmaoxetane dérivé du styrène et du (DHQD)<sub>2</sub>PHAL, calculé en utilisant un champs de force MM2 modifié<sup>[165]</sup>. La partie aromatique du substrat est positionnée dans la poche chirale.

L'ensemble des différentes observations expérimentales<sup>[146]</sup> et théoriques<sup>[165-168]</sup> ont permis d'établir un schéma mnémotechnique pour prédire de façon aisée la sélectivité énantiofaciale de la réaction. Sharpless propose ainsi de représenter l'oléfine dans un plan partagé en quatre zones géographiques et de disposer chacun des substituants de la double liaison carbone-carbone dans un quadrant différent (figure 30).

Ainsi, le quadrant sud-est (SE) possède un substituant moins volumineux que le quadrant nord-ouest (NO) qui présente dans son cas, une barrière stérique tandis que le quadrant nord-est (NE) est relativement ouvert pour les substituants de taille moyenne. Le quadrant sud-ouest (SO), quant à lui, est particulier car il se présente comme étant la zone attractive. Cette zone s'accommode parfaitement des cycles aromatiques, ou en leur absence, de larges groupes aliphatiques. Une oléfine positionnée dans ces contraintes sera attaquée sur la face du dessus (face  $\beta$ ) par les dérivés du DHQD ou sur la face du dessous (face  $\alpha$ ) par les dérivés du DHQ. La dénomination conventionnelle des faces  $\alpha$  et  $\beta$  de l'oléfine dans cette réaction asymétrique a donné aux réactifs vendus dans le commerce, les noms respectifs de « AD-mix  $\alpha$  » et « AD-mix  $\beta$  ». Des études récentes ont cependant montré que le quadrant nord-ouest qui est normalement considéré comme une barrière stérique modeste, peut aussi jouer le rôle de zone attractive dans le cas de certains alcools allyliques ou homoallyliques.

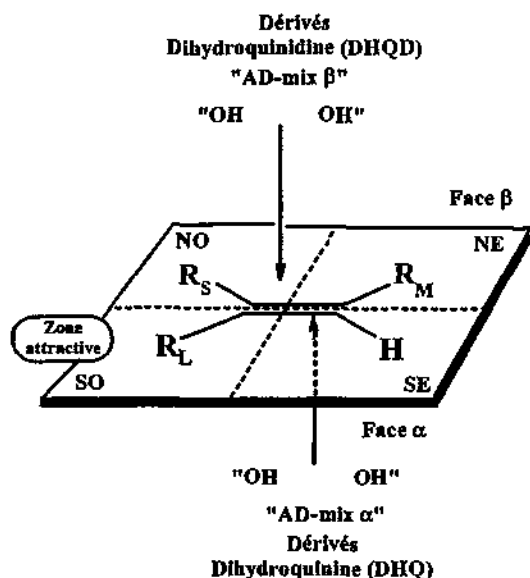


Figure 30. Modèle mnémotechnique empirique pour déterminer l'approche des hydroxyles en fonction du dérivé alcaloïde de quinquina<sup>[146]</sup> dans le cas d'une oléfine trisubstituée.

#### 3.3.5.3.4. Action de l'AD sur le dérivé d'éther énol silylé 65.

Comme dans le cas des oléfines trisubstituées (figure 30), l'étude de la dihydroxylation des dérivés d'éther d'énol silylé des 2-méthyl et 2-phényl naphthalèn-1-one par Sharpless et coll.<sup>[169]</sup> montre que la partie aromatique et le groupement le moins volumineux se positionnent respectivement dans la zone attractive sud-ouest et dans le quadrant sud-est (figure 31).

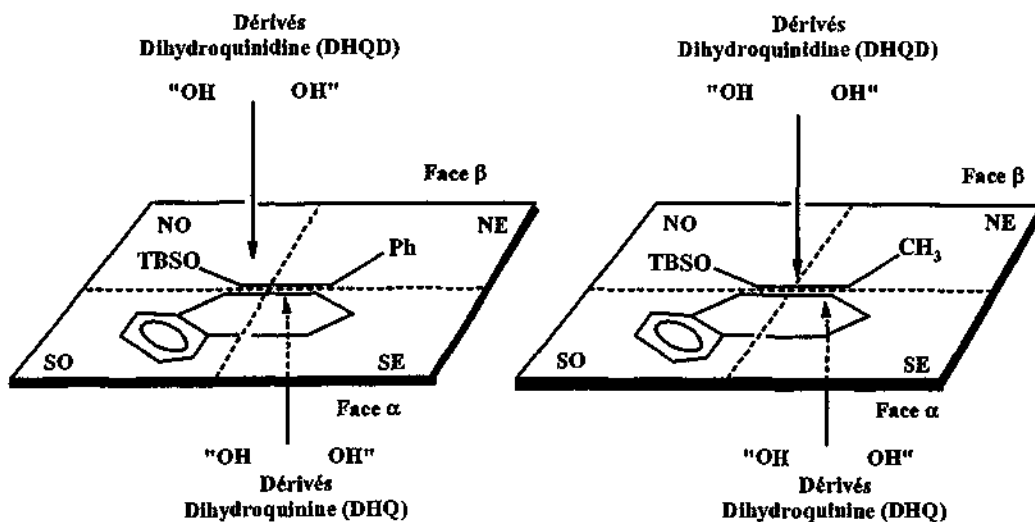


Figure 31. Dihydroxylation asymétrique d'oléfine tétrasubstituée dérivé de naphthalèn-1-one<sup>[169]</sup>.

L'influence concomitante de deux facteurs favorables à cette disposition spécifique au sein de la « poche » chirale permet l'accès à une haute énantiosélectivité. Ainsi, pour le 2-phényl naphthalèn-1-one, les auteurs rapportent un *ee* = 97 % avec l'AD-mix β. En ce qui concerne le 2-méthyl naphthalèn-1-one, la différence d'encombrement stérique entre le groupement méthylène du cycle saturé et le méthyle étant faible, on observe une baisse de la sélectivité (*ee* = 65 %). En revanche, si on conserve

la disposition de la figure 31 dans notre cas, la présence d'un groupe OTBDMS en position 4 sur la naphthalénone engendrerait l'apparition d'un substituant encombrant dans le quadrant sud-est, normalement réservé aux petits groupements. Bien que l'AD n'a pas encore été réalisée sur ce type de naphthalénone dans la littérature, nous avons, cependant, conservé la disposition classique des oléfines trisubstituées (figure 30) et appliqué ce cas à notre naphthalénone. L'étude de la dihydroxylation asymétrique d'un synthon proche du fragment DE employé dans la synthèse de la (20S)-Camptothécine montre que l'oléfine trisubstituée se place de façon analogue à la figure 30 (figure 32)<sup>[170]</sup>.

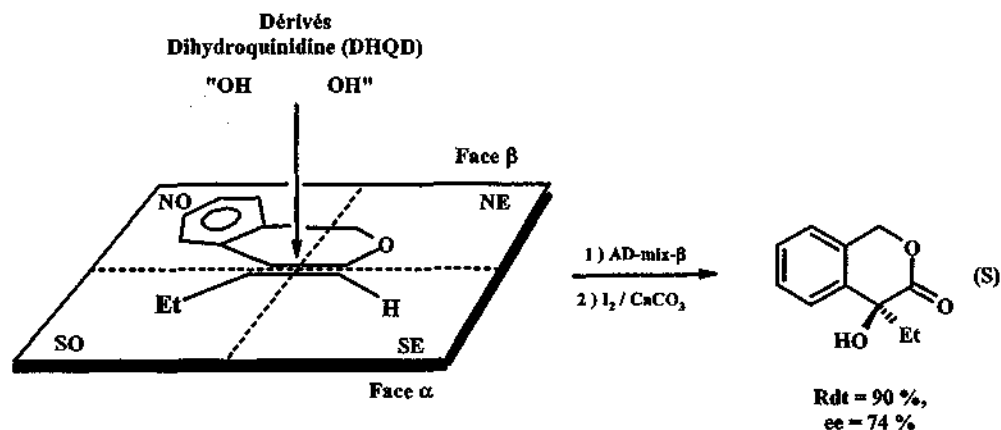


Figure 32. Action de AD-mix-β sur un synthon voisin du fragment DE de la (20S)-Camptothécine<sup>[170]</sup>.

Si la disposition de l'oléfine est identique à l'hypothèse ci-dessus, alors, l'action de l'AD-mix β donnera respectivement un mélange de diastéréoisomères (2R,4R) et (2R,4S), et l'action de l'AD-mix α, produira un mélange de diastéréoisomères (2S,4S) et (2S,4R) (figure 33).

En effectuant la réaction, on constate une nette préférence de diastéréoisomère trans par rapport à la formation de diastéréoisomères cis (cf. tableau 11). De plus, la mesure des pouvoirs rotatoires indique que les énantiomères obtenus par l'AD sont de configurations (-)-(2R,4R), (+)-(2S,4S), (-)-(2R,4S) et (+)-(2S,4R).

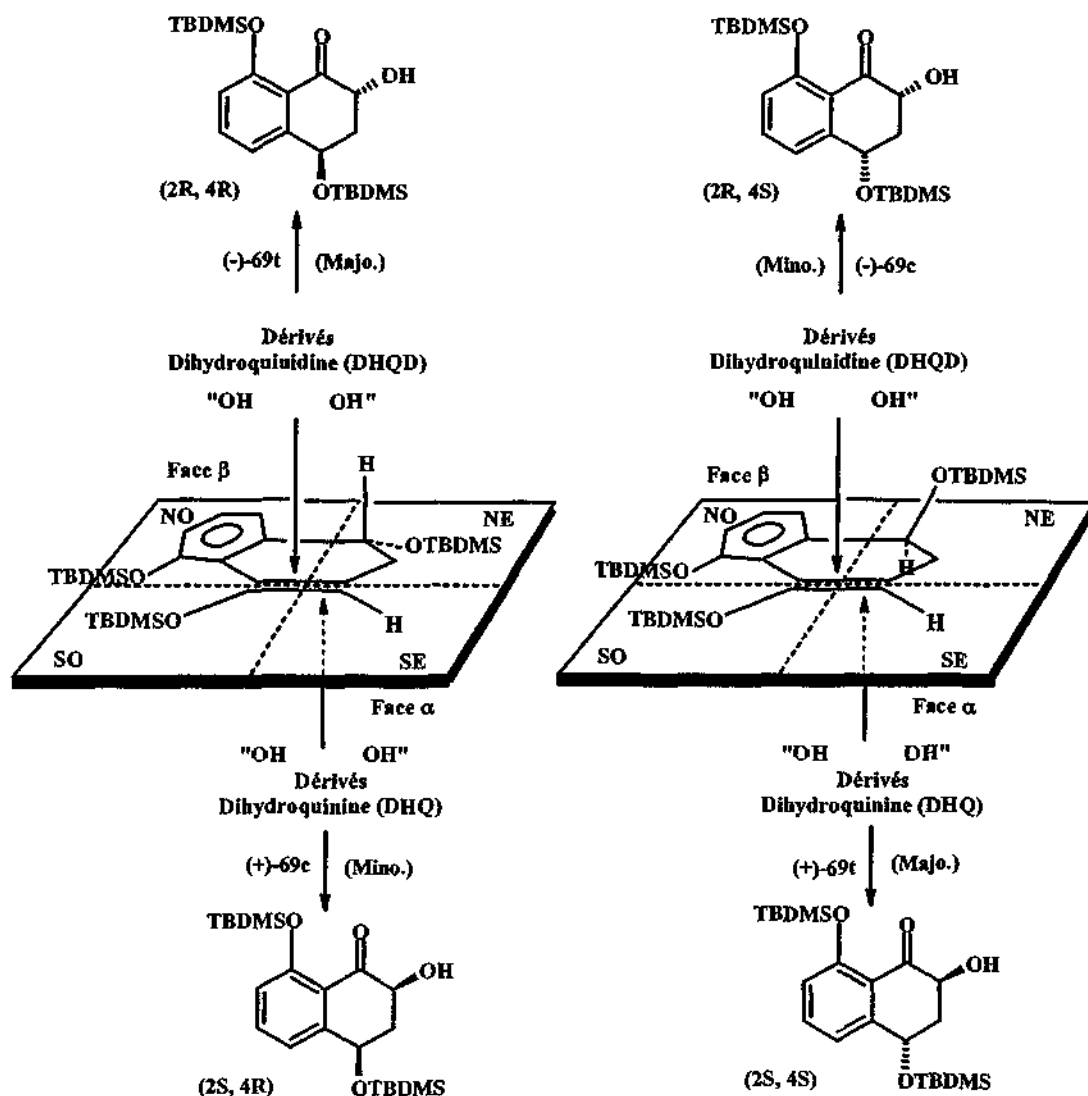


Figure 33. Dihydroxylation asymétrique de l'éther d'énol silylé 65.

### 3.3.5.3.3.5. Mesure des excès énantiomériques (ee) et détermination de la configuration absolue des isomères.

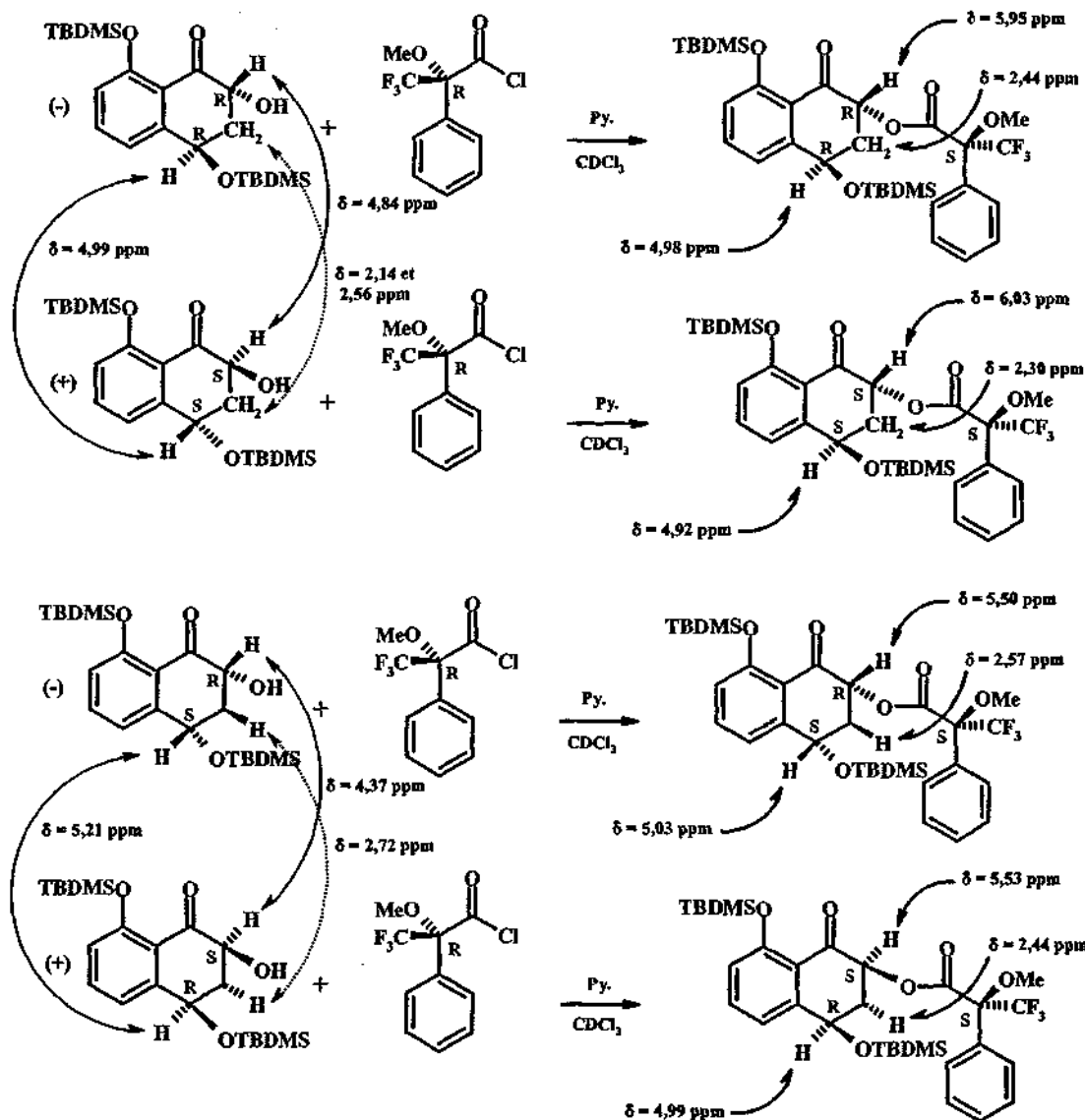
#### Mesure des excès énantiomériques (ee).

Les mesures des excès énantiomériques sont difficiles à effectuer, car deux énantiomères présentent les mêmes caractéristiques physiques et chimiques, et ne diffèrent que par leurs « propriétés chiroptiques ». Pour réaliser les mesures de l'ee deux stratégies sont possibles, soit on utilise une méthode chimique en développant la formation d'un couple de diastéréoisomère à l'aide d'un réactif chiral (ex : Eu(hfc)<sub>3</sub> ou chlorure de l'acide de Mosher) qui permettent de différencier les diastéréoisomères, soit nous utilisons une méthode analytique possédant des propriétés chirales (GC chirale, HPLC chirale). Dans notre cas, nous avons employé, la RMN en ajoutant à notre substrat, un réactif chiral, le chlorure de l'acide de Mosher<sup>[171]</sup>.

Nous avons effectué la mesure des ee à l'aide du R-(-)-MTPACl (Chlorure d' $\alpha$ -méthoxy- $\alpha$ -trifluorométhylphényl de propanoyle) commercial. En faisant agir chacun de nos énantiomères

séparément sur ce réactif chiral, nous obtenons alors un couple de diastéréoisomères dont les déplacements chimiques des protons situés sur les carbones C2, C3 et C4 diffèrent.

Le schéma 48, donne pour chaque énantiomère le couple de diastéréoisomères obtenu et la valeur des déplacements chimiques des protons situés sur les carbones en position C2, C3 et C4. Les ce ont été calculés en mesurant l'intégration des signaux sur les carbones C2 et C4 pour les diastéréoisomères dérivés du trans, et sur le signal en C3 pour les diastéréoisomères dérivés du cis. La représentation des différents diastéréoisomères est basée sur la configuration hypothétique obtenue dans un premier temps par la dihydroxylation de Sharpless. La configuration absolue sera déterminée au paragraphe suivant.



*Note :* Suite aux règle de Cahn-Ingold-Prelog, la configuration du carbone pour le (-)-MPTACl est R (Cl > F), elle devient S lorsque l'on forme l'ester (F > O).

Schéma 48. Action du R-(-)-MPTACl sur les stéréoisomères des dérivés 69c et 69t.

## Détermination de la configuration absolue des isomères :

En employant ce réactif, Mosher et Dale ont remarqué, que le déplacement des groupements alkyles du substrat positionnés en alpha du site chiral ayant réagi, subissaient l'environnement électronique des substituants méthoxy et trifluorométhyle présent sur le réactif chiral. Ainsi, il est possible de déterminer la configuration absolue de notre carbone en comparant le déplacement chimique des protons du méthylène du cycle saturé. En représentant le centre chiral ayant réagi et le réactif de Mosher en conformation de Newman, nous pouvons observer facilement la différence d'environnement électronique pour les deux centres diastéréoisomères. Les auteurs ont montré, ainsi, que lorsque le substituant est placé du côté du phényle, le groupement alkyle se déplace vers les champs forts, à l'inverse si celui-ci est dirigé du côté du méthoxy, il se déplace vers les champs faibles<sup>[171]</sup>. La figure 34 montre la variation du déplacement chimique du méthylène en alpha du centre chiral ayant réagi.

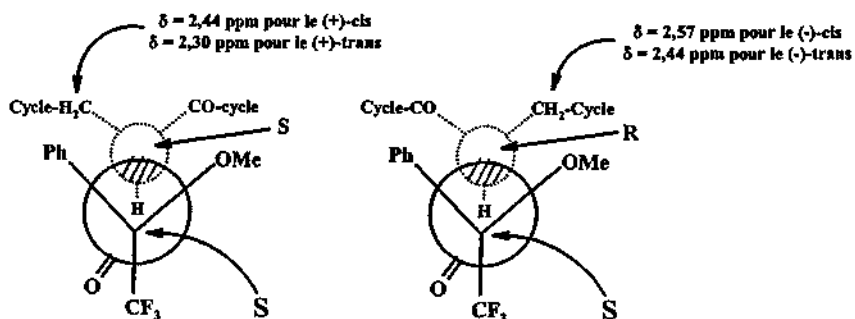


Figure 34. Détermination de la configuration absolue.

A partir des déplacements chimiques obtenus pour les dérivés du R-(-)-MTPACI, nous pouvons attribuer au diastéréoisomère (+)-cis, la configuration absolue (2S,4R), au diastéréoisomère (+)-trans, la configuration absolue (2S,4S), au diastéréoisomère (-)-cis, la configuration absolue (2R,4S) et enfin au diastéréoisomère (-)-trans, la configuration absolue (2R,4R).

Les configurations absolues déterminées à l'aide du réactif de Mosher sont en parfait accord avec les configurations supposées obtenues à partir de la dihydroxylation asymétrique de Sharpless.

Le tableau 11 donne en fonction du ligand employé, les rendements, les *ed* et les *ee* obtenus après purification sur silice, ainsi que les pouvoirs rotatoires pris à 20 °C dans le MeOH.

## Spectres de Dichroïsme Circulaire (DC)

Les spectres DC des composés (+)-69c, (+)-69t, (-)-69c et (-)-69t sont représentés sur les figures 35a-b. Les mesures ont été réalisées dans le MeOH avec une cuve en quartz de longueur 5 mm. Les spectres DC représentés sont exprimées en ellipticité molaire (éq. 1).

$$[\phi] = \frac{\Psi \times M}{C \times l \times 100} \quad \text{éq. 1}$$

Dans l'équation 1,  $[\phi]$  est l'ellipticité molaire en  $\text{deg.cm}^2.\text{dmol}^{-1}$ ,  $\Psi$  est l'ellipticité exprimée en degré,  $M$  est la masse molaire du substrat en  $\text{g.mol}^{-1}$ ,  $C$  est la concentration en  $\text{g.cm}^{-3}$  et  $l$  la longueur de la cuve en dm. Les valeurs correspondantes aux minimums et aux maximums sont décrites dans la partie expérimentale.

## Détermination de la configuration absolue des isomères :

En employant ce réactif, Mosher et Dale ont remarqué, que le déplacement des groupements alkyles du substrat positionnés en alpha du site chiral ayant réagit, subissaient l'environnement électronique des substituants méthoxy et trifluorométhyle présent sur le réactif chiral. Ainsi, il est possible de déterminer la configuration absolue de notre carbone en comparant le déplacement chimique des protons du méthylène du cycle saturé. En représentant le centre chiral ayant réagit et le réactif de Mosher en conformation de Newman, nous pouvons observer facilement la différence d'environnement électronique pour les deux centres diastéréoisomères. Les auteurs ont montré, ainsi, que lorsque le substituant est placé du côté du phényle, le groupement alkyle se déplace vers les champs forts, à l'inverse si celui-ci est dirigé du côté du méthoxy, il se déplace vers les champs faibles<sup>[171]</sup>. La figure 34 montre la variation du déplacement chimique du méthylène en alpha du centre chiral ayant réagit.

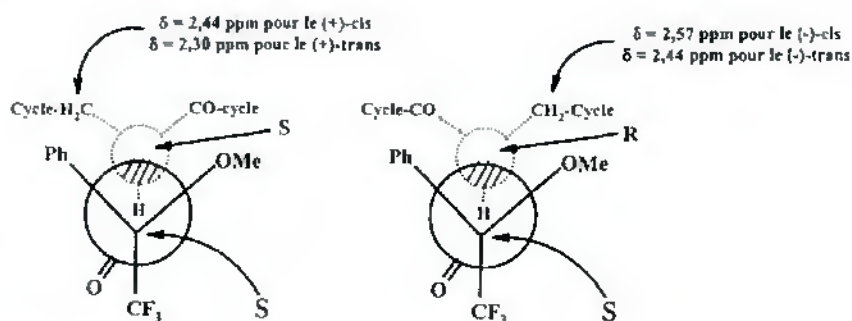


Figure 34. Détermination de la configuration absolue.

A partir des déplacements chimiques obtenus pour les dérivés du R(-)-MTPACI, nous pouvons attribuer au diastéréoisomère (+)-cis, la configuration absolue (2S,4R), au diastéréoisomère (+)-trans, la configuration absolue (2S,4S), au diastéréoisomère (-)-cis, la configuration absolue (2R,4S) et enfin au diastéréoisomère (-)-trans, la configuration absolue (2R,4R).

Les configurations absolues déterminées à l'aide du réactif de Mosher sont en parfait accord avec les configurations supposées obtenues à partir de la dihydroxylation asymétrique de Sharpless.

Le tableau 11 donne en fonction du ligand employé, les rendements, les *ed* et les *ee* obtenus après purification sur silice, ainsi que les pouvoirs rotatoires pris à 20 °C dans le MeOH.

## Spectres de Dichroïsme Circulaire (DC)

Les spectres DC des composés (+)-69c, (+)-69t, (-)-69c et (-)-69t sont représentés sur les figures 35a-b. Les mesures ont été réalisées dans le MeOH avec une cuve en quartz de longueur 5 mm. Les spectres DC représentés sont exprimées en ellipticité molaire (éq. 1).

$$[\phi] = \frac{\Psi \times M}{C \times l \times 100} \quad \text{éq. 1}$$

Dans l'équation 1,  $[\phi]$  est l'ellipticité molaire en  $\text{deg.cm}^2.\text{dmol}^{-1}$ ,  $\Psi$  est l'ellipticité exprimée en degré,  $M$  est la masse molaire du substrat en  $\text{g.mol}^{-1}$ ,  $C$  est la concentration en  $\text{g.cm}^{-3}$  et  $l$  la longueur de la cuve en dm. Les valeurs correspondantes aux minimums et aux maximums sont décrites dans la partie expérimentale.

Bien que, la mesure du dichroïsme circulaire correspond à la différence des coefficients d'absorption molaire des lumières polarisées circulaires gauche et droite ( $\Delta\epsilon = \epsilon_L - \epsilon_R$ ), le spectromètre est étalonné en mdeg (ellipticité  $\psi$ ).

Tableau 11. Action de la dihydroxylation de Sharpless sur 65.

Eq. OsO <sub>4</sub>	Ligand	éq. Ligand	Produits	ed	ee	Rdts	$[\alpha]_{546}^{20}$ (MeOH)	Concentration (g/100ml)
0,2	AD-mix $\beta$	0,1	(-)-69t	68 %	-	34 %	$-0,5^\circ \pm 0,2^\circ$	1,74
			(-)-69c				$-10,3^\circ \pm 0,9^\circ$	0,34
0,02		0,05	(-)-69t	56 %	12 %	39 %	$-0,5^\circ \pm 0,3^\circ$	1,02
			(-)-69c		22 %		$-15,7^\circ \pm 1,0^\circ$	0,30
0,1	AD-mix $\alpha$	0,05	(+)-69t	54 %	-	35 %	$+4,1 \pm 0,3^\circ$	1,11
			(+)-69c				$+32,1 \pm 0,5^\circ$	0,56
0,02		0,05	(+)-69-t	30 %	30 %	33 %	Proche $0^\circ$	0,67
			(+)-69-c		>94 %		$+38,6^\circ \pm 0,7^\circ$	0,40

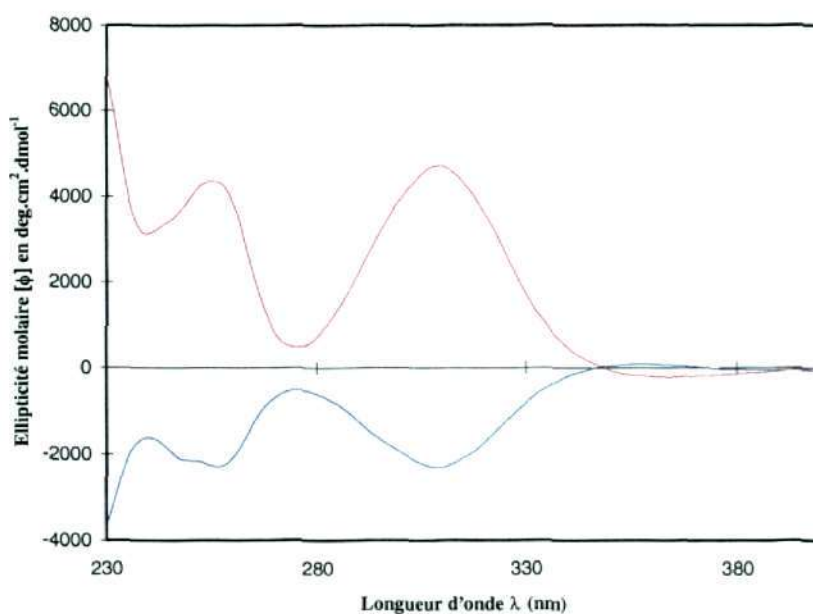


Figure 35a. Spectres DC des isomères (+)-69c et (-)-69c.

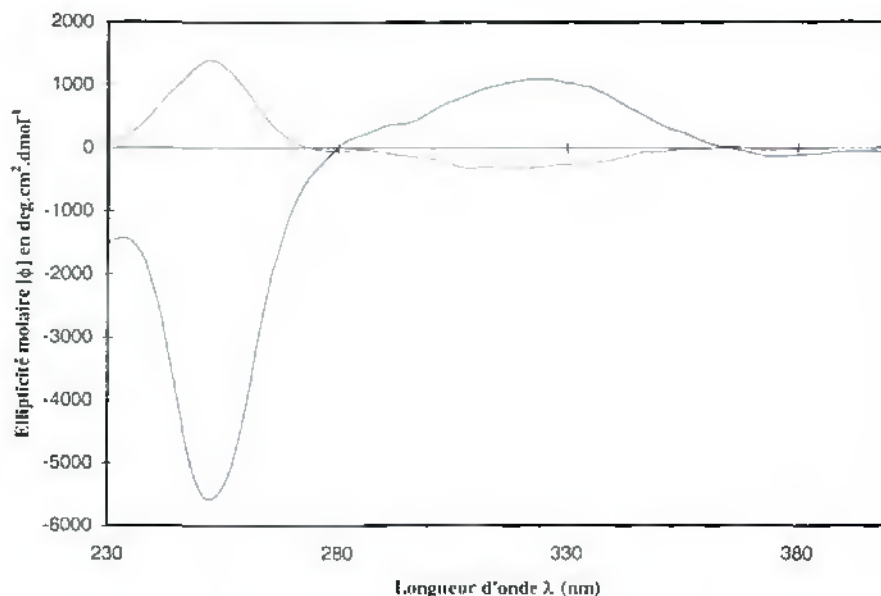
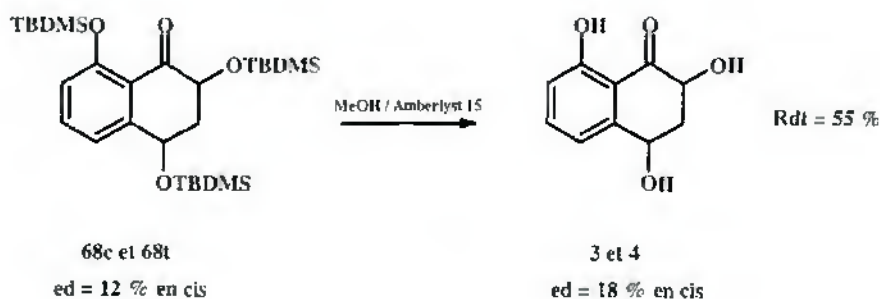


Figure 35b. Spectres DC des isomères (+)-69l et (-)-69l.

Bien que le (DHQ)<sub>2</sub>PHAL et le (DHQD)<sub>2</sub>PHAL soient des diastéréoisomères entre eux, les résultats de la littérature montrent en général que si les rendements peuvent différer légèrement, les ee sont normalement très proches. Ici, l'écart des ed et ee est assez intéressant à remarquer. La représentation complexe de l'état de transition dans l'AD ne nous permet pas pour l'instant de donner une raison précise à cet écart. Cependant, il est fort probable que la cause de cette différence soit due à l'interaction stérique entre le TBDMS placé en position 4 sur le substrat et le groupement éthyle présent en position 3 sur le l'alkaloïde de quinquina. Un calcul de modélisation moléculaire de chacun des états de transition de la réaction pour chacun des diastéréoisomères pourrait permettre d'étayer ces suppositions.

#### 3.3.5.4. Déprotection des dérivés silylés.

Habituellement, les groupements silylés sont retirés en présence de fluorure. Cependant, l'action du fluorure de *tert*-butyl ammonium (TBAF) sur **49** dans le THF a provoqué la perte du composé de départ sans obtenir le produit final attendu. En revanche, l'utilisation d'une résine acide (amberlyst 15) en milieu MeOH sur les différents dérivés **68** et **69** a permis d'isoler les isomères **3** et **4** finaux désirés en 5 à 6 jours à température ambiante. Cette méthode très douce engendre, néanmoins, l'épimérisation partielle du diastéréoisomère trans en diastéréoisomère cis puis oxydation de celui-ci.





Le tableau 12 rapporte pour chacun des énantiomères obtenus, la valeur de leur pouvoir rotatoire ainsi que le rendement de la déprotection après 5 à 6 jours.

Tableau 12. Déprotections des diastéréoisomères 69c et 69t.

Substrats	Produits	Rdts	ed	$[\alpha]_{546}^{20}$ (MeOH)	Concentration(g/100ml)
(-)-69t	(+)-4	46 %	52 %	+ 3,4 ± 1,3°	0,090
(-)-69c	(-)-3	80 %	100 %	-4,9 ± 3,7°	0,082
(+)-69t	(-)-4	51 %	64 %	-11,4 ± 0,5 °	0,630
(+)-69c	(+)-3	92 %	100 %	+ 6,2 ± 1,3 °	0,240

Le rendement plus faible lors de la déprotection des diastéréoisomères trans est du à l'épimérisation du carbone en position 2. De plus, dans le cas de ce diastéréoisomère, le départ du groupement silyle provoque une inversion de signe du pouvoir rotatoire. Cette observation montre que la valeur du pouvoir rotatoire spécifique des énantiomères purs (+)-69t et (-)-69t est faible. Ces naphthalénones étant solubles d'une part dans le méthanol deutéré, et possédant d'autre part trois sites de réactions possibles, nous ne pouvons pas, à la différence des diastéréoisomères 69c et 69t, mesurer leur excès énantiomériques à l'aide d'un lanthanide chiral ou d'un chlorure d'acide de Mosher. Dans ce cas, seules des méthodes de GC chirale ou HPLC chirale nous permettraient de mesurer les ee. Des tentatives en HPLC chirale phase inverse sur des micro-colonnes test  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ -cyclodextrines perméthylés et  $\beta$ -cyclodextrine hydroxylé ne nous ont pas encore permis de mesurer les ee.

Satoh et Fujimoto ont relevé pour le diastéréoisomère 3, isolé de *Penicillium diversum* var. *aureum*, un pouvoir rotatoire dans le MeOH à 26°C de -18,6°. Burki dans son travail de thèse n'a pas mesuré les pouvoirs rotatoires des diastéréoisomères 3 et 4 isolé de *Ceratocystis fimbriata* sp. *platani* mais a cependant relevé les spectres de dichroïsme circulaire (DC) de chacun des diastéréoisomères naturel. Dans notre cas, nous avons effectué la mesure des spectres DC pour chacun de nos énantiomères et comparé ceux-ci par rapport aux spectres DC de Burki. Les figures 36a-b représentent les spectres DC mesurés dans le MeOH pour chacun des stéréoisomères 3 et 4.

Une dernière remarque à faire sur les composés 3 et 4 est leur grande réactivité vis-à-vis de l'oxygène de l'air pour donner des hydroxy juglones via une 1,2-dicéto. Cette réaction d'oxydation spontanée se déroule aussi, mais avec une cinétique plus lente, sur les naphthalénones de type 25, 38 et 39 pour donner des hydroperoxydes. Pour l'instant le mécanisme de ces oxydations n'a pas été élucidé de manière rigoureuse au sein de notre groupe. Cependant, quelques études ont déjà été réalisées en présence de superoxyde de potassium sur les naphthalénon-1(2H)-ones et naphthalèn-2(1H)-ones<sup>[188]</sup>, et en présence d'oxygène singulet sur différentes naphthalénones de types 25, 38 et 39 dont le cycle saturé possède 3, 4, 5 ou 6 carbones<sup>[189-192]</sup>.

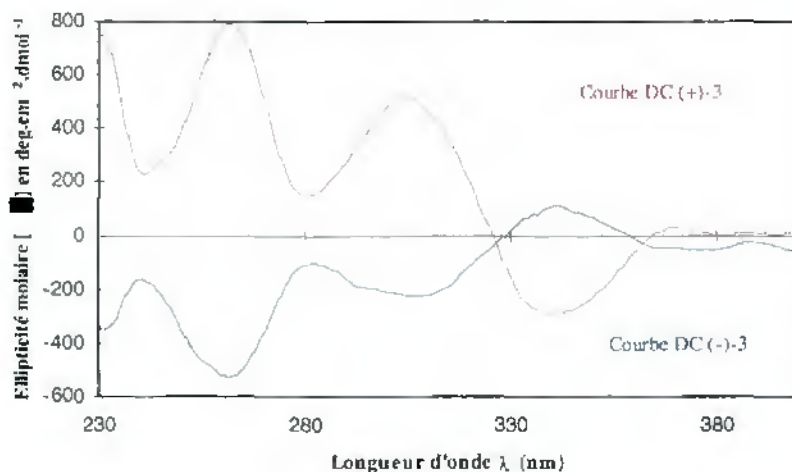


Figure 36a. Spectres DC du (+)-3 et (-)-3.

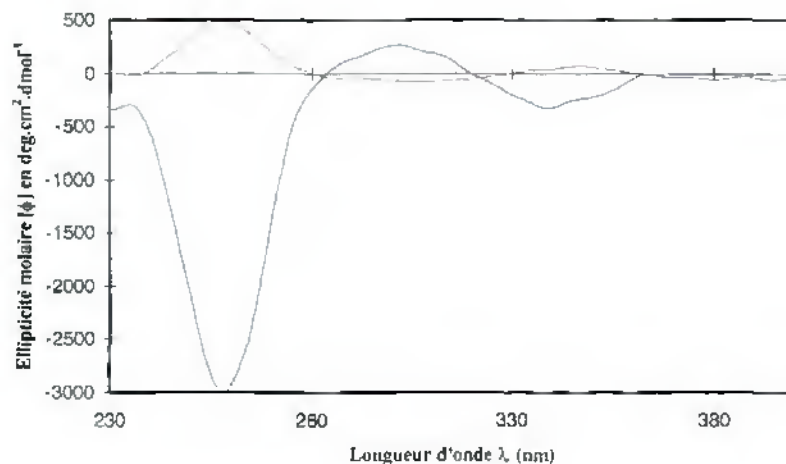


Figure 36b. Spectres DC du (+)-4 et (-)-4.

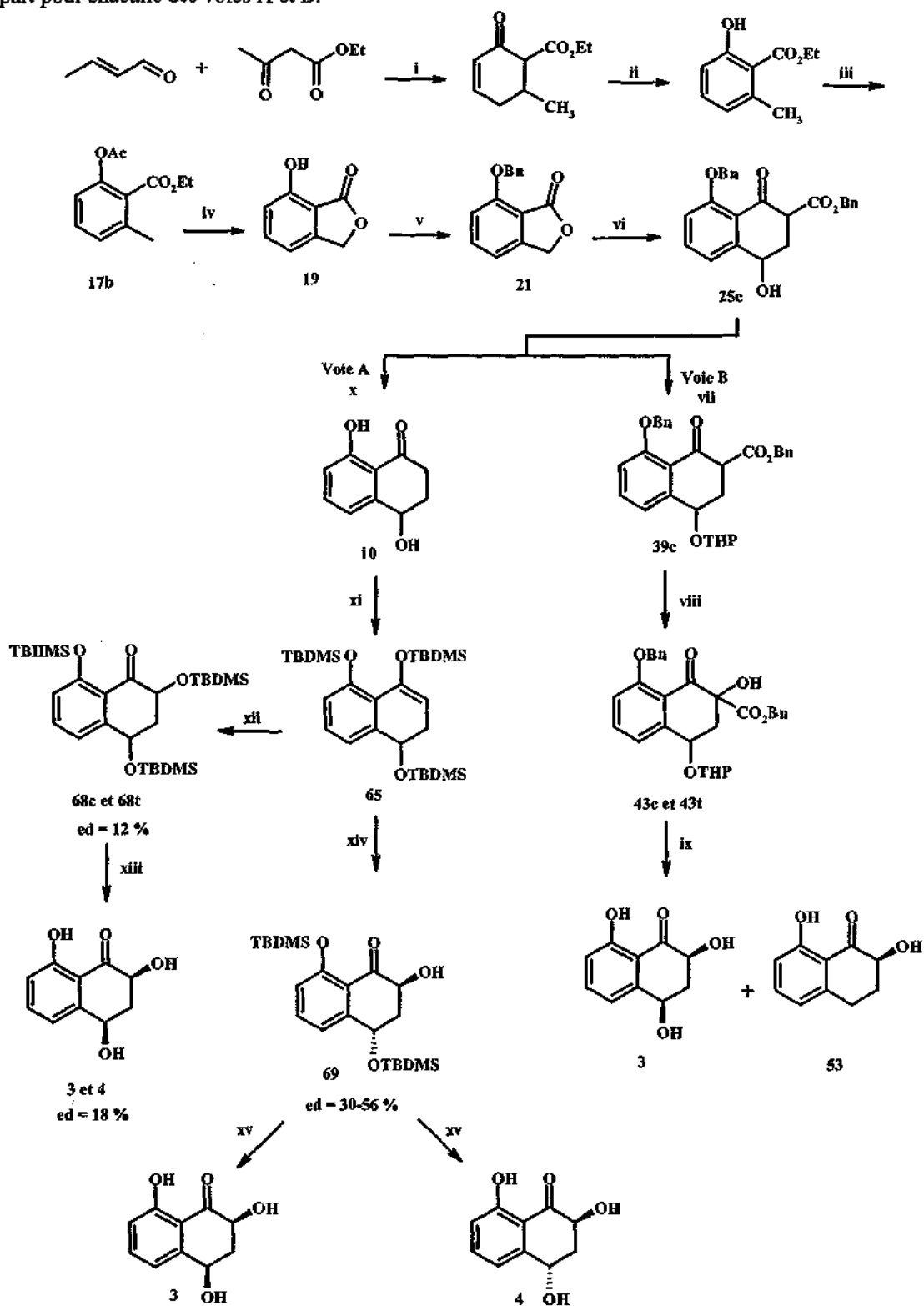
Au vu des spectres obtenus, nous remarquons que les spectres des courbes (-)-trans et (+)-cis correspondent aux spectres mesurés par Burki à partir des naphthalénones naturels. Cette comparaison, nous permet de conclure que les diastéréoisomères 3 et 4 isolés de *Ceratocystis fimbriata* sp. *platani* sont de configurations absolues respectives (-)-(2S,4S) et (+)-(2S,4R).

### 3.3.6. Schémas de synthèse totale.

Au cours de ce chapitre, nous avons montré qu'il est possible d'obtenir le diastéréoisomère cis en utilisant les voie A et B avec des rendements respectifs globaux de 0,25 % et 1,3 % en 9 et 10 étapes à partir de l'acétoacétate d'éthyle et du crotonaldéhyde. De même, le diastéréoisomère trans peut être obtenu en 10 étapes via la voie B avec un rendement globale de 0,85 %.

De plus, la synthèse asymétrique de chacun des diastéréoisomères a permis d'établir la configuration absolue des isomères naturels.

Le schéma 49 résume la synthèse totale des naphthalénone 3 et 4 à partir des produits de départ pour chacune des voies A et B.



i) NaOEt cat./EtOH puis HCl sec ii) LiCl / CuCl<sub>2</sub>, DMF, 90°C (53 % sur les deux étapes) iii) Ac<sub>2</sub>O, py., (81 %) iv) NBS 1,1 éq., 0,1 éq. peroxyde de benzoyle, CCl<sub>4</sub>, Δ puis eau / dioxane (1/1), Δ (82 % sur l'ensemble des deux étapes) v) BnBr 2 éq., K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 3 éq., DMF sec (65 %) vi) LDA 2 éq., Acrylate de benzyle 1,3 éq., THF (40 %) vii) DHP 3 éq., CSA cat., dichlorométhane (73 %) viii) KHMDS 1 éq., N-sulfonyl-oxaziridine 27 ou (+)-28a 1,5 éq., THF (20-57 %) ix) H<sub>2</sub>/Pd (10%), AcOEt (25 %) x) H<sub>2</sub>/Pd (10%), THF (40 %) xi) TBDMS triflate 3 éq., Et<sub>3</sub>N 4,5 éq., 1,2-Dichloroéthane, rt (90 %) xii) *m*-CPBA 1 éq., Dichlorométhane, -15°C (67 %) xiii) MeOH, Amberlyst 15, rt, 5-6 jours (55 %) xiv) AD-mix α ou β, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> 1 éq., *tert*-BuOH/Eau (1/1), 0°C (33-39 %) xv) MeOH, Amberlyst 15, rt, 5-6 jours (55-92 %).

**Schéma 49. Schéma de synthèse totale des naphthalénonees 3 et 4.**

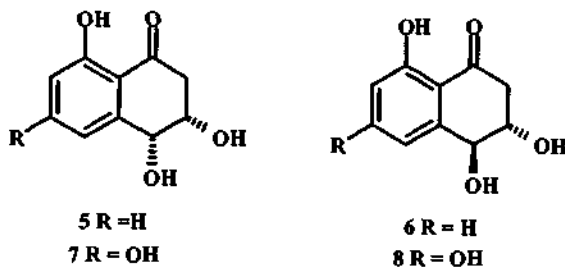
## CHAPITRE 4.

### Synthèse stéréosélective des cis et trans 3,4-Dihydro-3,4,8-trihydroxy-naphtalèn-1(2H)-ones.

#### 4.1. Résultats antérieurs.

Existant principalement sous la forme de son énantiomère (-) à l'état naturel, le trans 3,4-Dihydro-3,4,8-trihydroxy-naphtalèn-1(2H)-one **6** est un métabolite issu des dérivés de la biosynthèse de la DHN-mélanine fongique. A l'heure actuelle, ce dernier a été isolé de six micro organismes fongiques différents, et plus particulièrement, au sein de notre groupe de travail, à partir de *Ceratocystis fimbriata* sp. *coffea*<sup>[3,4]</sup>. En revanche, le diastéréoisomère cis **5**, présent lui aussi à l'état naturel sous la forme de son énantiomère (-), n'a été isolé, pour l'instant, qu'une seule fois à partir d'un micro organisme fongique mutagène ( cf. tableau 1-chapitre 2.).

Pour Gremaud, le métabolite **6** ne semble pas, à priori, développer de nécroses sur les tissus cellulaires du caféier. En revanche, Borgschulte et coll. rapportent que ce dernier est toxique vis-à-vis des feuilles de peupliers. De même, Burki, lors de l'étude sur la phytotoxicité des composés de structures similaires, les cis et trans 4-hydroxy scytalone **7** et **8**, isolés de *Ceratocystis fimbriata* sp. *platani*<sup>[5]</sup>, a relevé une toxicité partielle de ceux-ci sur les feuilles du platane.



Les nombreuses contradictions rencontrées dans la littérature concernant des effets bénéfiques ou toxiques potentiels des naphthalénones vis-à-vis de différentes espèces végétales (cf. chapitre 1), nous ont incité à réentreprenre l'étude sur les activités biologiques de ces composés.

Dans ce but, nous avons tenté de développer la synthèse stéréosélective, inconnue à ce jour, des composés **5** et **6**. Puis, à partir de la même méthode, d'envisager par la suite celle des composés **7** et **8**.

## 4.2. Schéma rétrosynthétique.

Pour élaborer ces naphtalénones, nous avons décidé d'employer la même procédure que précédemment, en pratiquant l'ouverture d'un dérivé de phthalide. Cependant, ici, à la différence du schéma 5, deux alternatives peuvent être envisagées. Soit nous réalisons l'homologation du 7-benzyloxyphthalide en présence d'un accepteur de Michaël substitué par un groupe alkyloxy en position 3 (Voie A - Schéma 50), soit nous pratiquons l'ouverture du 4-benzyloxyphthalide à l'aide d'acrylate de benzyle (Voies B et C - Schéma 51).

Dans la voie A, l'utilisation d'un accepteur de Michaël substitué en position 3 par un groupe alkyloxy, peut permettre, via la formation directe de l'adduit 70, puis décarboxylation de ce dernier, l'accès rapide aux naphtalénones désirées.

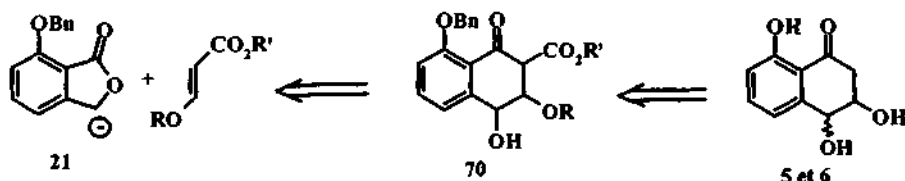


Schéma 50 - Rétrosynthèse. Voie A pour l'élaboration de 5 et 6.

Dans le cas, où la voie A ne permet pas l'accès aux composés désirés, nous pouvons réemployer les schémas de rétrosynthèse proposés au chapitre 3 en effectuant, cette fois-ci, la réaction tandem de Michaël-Dieckmann sur le 4-benzyloxyphthalide. Puis, de la même manière, en utilisant une hydroxylation suivie d'une décarboxylation (Voie B) ou l'inverse (Voie C), aboutir à l'intermédiaire de synthèse 71 (schéma 51).

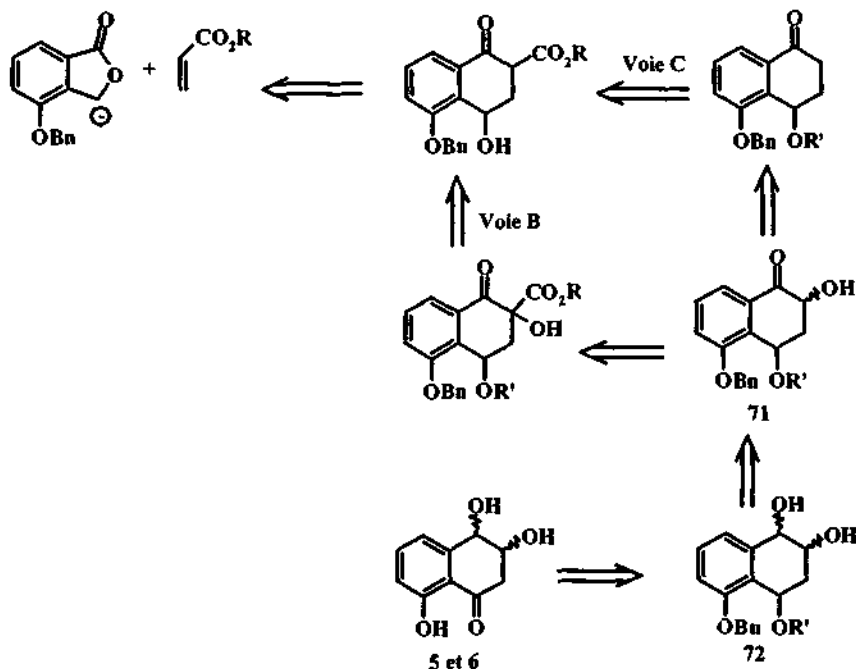


Schéma 51 - Rétrosynthèse voies B et C pour l'élaboration de 5 et 6.

Par la suite, l'utilisation d'un réducteur stéréosélectif et / ou l'emploi de groupes stéréodirecteurs volumineux présents sur le substrat lors de l'étape de réduction peut conduire au composé 72. Enfin, une oxydation régiosélective de l'hydroxyle benzylique en position 4 doit donner les produits finaux attendus 5 et 6.

#### 4.3. Synthèse stéréosélective des cis et trans 3,4-dihydro-3,4,8-trihydroxy-1(2H)-naphtalénone 5 et 6.

4.3.1. Etude de la voie A - utilisation d'un accepteur de Michaël possédant un groupe alkyoxy en position 3.

4.3.1.1. Préparation de l'accepteur de Michaël.

L'étude de la voie A a été réalisée en utilisant le 3-méthoxy acrylate de méthyle ou le 3-triméthylsilyloxy acrylate d'éthyle. La préparation du 3-méthoxy acrylate de méthyle est obtenue via une bétaine en faisant agir de la triéthylamine sèche sur le propynoate d'éthyle commercial dans le méthanol sec (Schéma 52)<sup>[172]</sup>. On obtient alors, un mélange d'isomères Z et E en proportion 3/7.

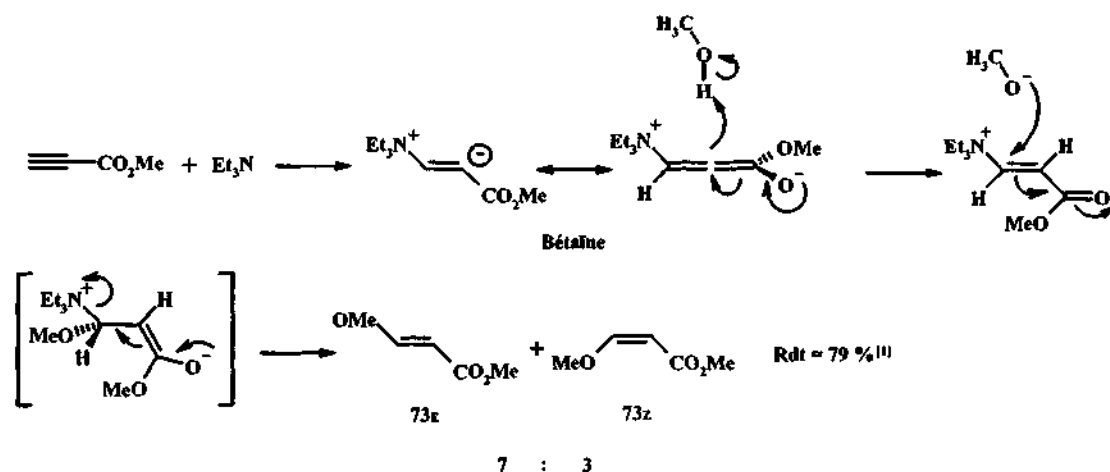
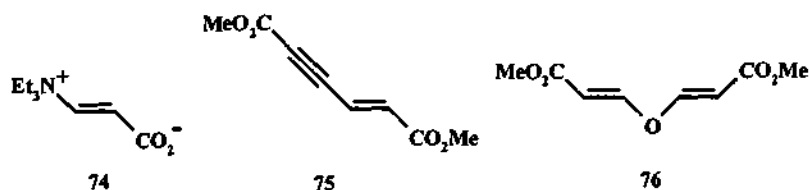
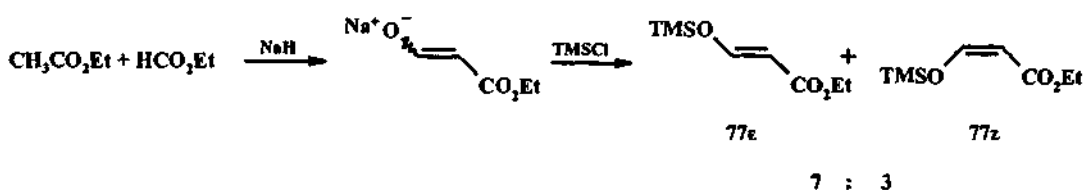


Schéma 52. Mécanisme pour la formation du Z/E 3-méthoxy acrylate de méthyle<sup>[172]</sup>.

L'emploi de cette méthode peut permettre l'accès à l'isomère unique 73E, avec un rendement de 28 %, en réalisant la réaction dans un mélange eau-dichlorométhane 1/1. Cependant, dans ces conditions, il se forme principalement de la bétaine 74 (56%). Enfin, l'absence de solvant protique au cours de la réaction provoque la formation des composés 75 et 76.



En ce qui concerne, la préparation du 3-triméthylsilyloxy acrylate d'éthyle, nous avons fait agir le TMSCl sur l'énolate de sodium du 3-oxopropanoate d'éthyle<sup>[173]</sup> (schéma 53). Au cours de cette synthèse, nous obtenons à nouveau un mélange d'isomères Z/E en proportion 3/7.

Schéma 53. Synthèse du Z/E 3-triméthylsilyloxy acrylate d'éthyle <sup>[173]</sup>.

N'ayant pas de conséquences sur le déroulement de notre synthèse, l'emploi du mélange d'isomères Z/E a pu être utilisé pour effectuer la réaction d'homologation du 7-Benzyloxyphthalide.

#### 4.3.1.2. Ouverture du phthalide avec les accepteurs de Michaël 73 et 77.

Cette réaction d'homologation a été réalisée sur le 5,7-diméthoxy phthalide dans le cas de l'accepteur de Michaël 73 et sur le 7-méthoxy phthalide lors de l'emploi de 77. Lors des deux essais, nous ne sommes pas parvenus à synthétiser les produits attendus, mais nous avons isolé uniquement, le naphтол polysubstitué 78, ainsi que le phthalide 79 en proportion quasi identique (schéma 54).

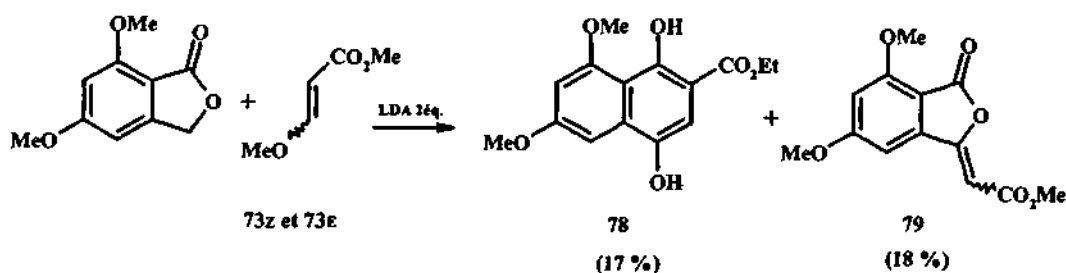


Schéma 54. Réaction tandem Michaël-Dieckmann en présence de 3-méthoxy acrylate de méthyle.

En utilisant l'accepteur de Michaël 77 sur le 7-méthoxy phthalide 20a, nous n'avons jamais pu isoler le produit final désiré. Nous avons obtenus deux adduits très polaires de structures similaires aux composés 78-79, mais dont les formules développées n'ont jamais été précisément déterminées.

#### 4.3.2. Etude des voies B et C - Ouverture du 4-benzyloxyphthalide.

##### 4.3.2.1. Préparation du 4-benzyloxyphthalide

Le 4-hydroxyphthalide 80 a été préparé selon la méthode de Buehler, par action de l'acide 3-hydroxy benzoïque sur le formaldéhyde en milieu acide<sup>[174]</sup>. Le 4-hydroxyphthalide obtenu est ensuite protégé par un groupe benzyle pour donner le 4-benzyloxyphthalide 81 (schéma 55).

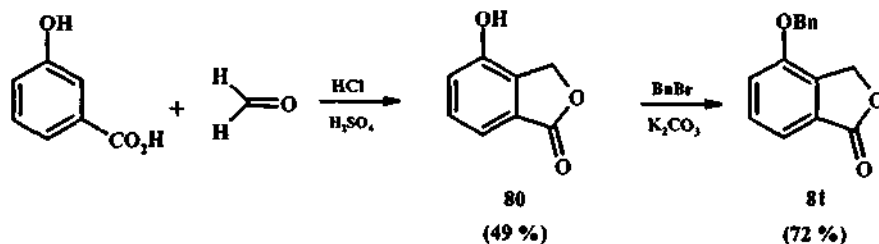


Schéma 55. Synthèse du 4-benzyloxyphthalide.

## 4.3.2.2. Ouverture du 4-benzyloxyphthalide.

De la même façon que pour l'ouverture du 7-benzyloxyphthalide, le 4-benzyloxyphthalide a subi une homologation en présence d'acrylate de benzyle. Lors de l'ouverture, l'ajout des premières gouttes de LDA sur le phthalide engendre l'apparition d'une forte coloration noire au sein du milieu réactionnel. Il est probable, dans ce cas, que la délocalisation sur tout le cycle de l'anion formé en position benzylique, provoque un effet bathochrome intense (schéma 56). Cependant, pour ce dérivé, un seul équivalent de LDA suffit pour convertir le phthalide en adduit ouvert 82 (§ 3.2.2.). La proportion d'énol, pour le composé 82, s'élève à 72 % dans le chloroforme deutéré. Le reste du composé, est réparti en 22 % de diastéréoisomère trans et 6 % de diastéréoisomère cis. La quantité importante, en faveur de la forme énol par rapport aux diastéréoisomères, s'explique par l'absence de conjugaison entre le substituant électro-donneur du cycle aromatique et le carbonyle du cycle saturé.

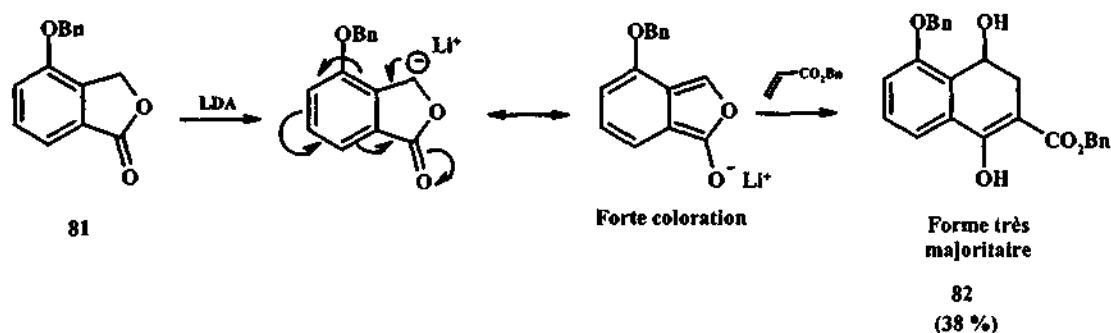


Schéma 56. Réaction tandem de Michaël-Dieckmann sur le 4-benzyloxyphthalide.

A partir de l'adduit ouvert obtenu 82, nous pouvons réaliser comme au chapitre précédent, l'oxydation de l'énolate à l'aide d'une oxaziridine, puis effectuer la décarboxylation (Voie B) ou tenter la procédure inverse (Voie C).

Cependant, le risque d'épimérisation du carbone en position 2 avec formation exclusive du diastéréoisomère cis, lors de l'étape d'hydrogénolyse, dans le cas de la voie B (§ 3.3.4.4 - schémas 31 et 33), ne nous a pas incité à poursuivre la synthèse par cette méthode.

L'étude de la voie C, montre que la forte proportion d'énol pour le composé 82, ne permet pas d'accéder en quantité suffisante à la sclérone 12 par simple hydrogénolyse (schéma 57). De ce fait, nous avons dû préparer, pour l'instant, la sclérone 12 via la réduction par le borohydrure de sodium de la  $\beta$ -hydrojuglone 54 (§ 3.3.5.1. - figure 26).

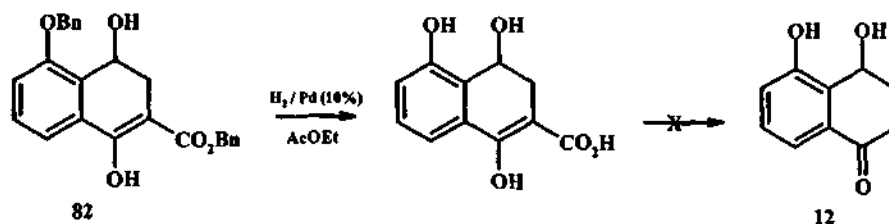


Schéma 57. Décarboxylation de l'adduit 82.

## 4.3.3. Synthèse des stéréoisomères 5-6 par la méthode des éthers d'énol silylé.

4.3.3.1. Protection de la sclérone. Utilisation du di-*tert* butyl silylène.

Comme pour l'isosclérone 10, l'utilisation de trois équivalents de *tert*-butyl diméthyl silylé aurait pu être envisagé pour obtenir un éther d'énol silylé similaire au composé 65. Cependant, pour générer une stéréosélectivité lors de l'étape de réduction, nous avons décidé d'utiliser un groupement protecteur qui permet, au cours de sa déprotection partielle ou non, de provoquer l'interconversion de conformation de notre substrat. Le meilleur groupement protecteur, dans ce cas, nous semble être le di-*tert*-butyle silylé. Ce groupement est particulièrement intéressant, car la formation du cycle à six centres impose à l'oxygène de l'hydroxyle benzylique en position 4 de se placer en conformation équatoriale (schéma 58). Pour effectuer la réaction, nous avons utilisé le di-*tert* butyl dichloro silane à 80°C dans l'acétonitrile en présence de triéthylamine. L'avancement de la réaction, est suivi par CCM. Au bout de quelques minutes, tout le substrat est converti en produit monoprotégé 83. La réaction est complète en 4h à 48h et donne l'adduit 84. L'emploi de ditriflate de di-*tert* butyl silane permet de réaliser la réaction en 3h30, cependant sa trop forte réactivité, provoque la formation du composé 84 avec un rendement de 51 % contre 83 % avec le di-*tert* butyl dichloro silane.

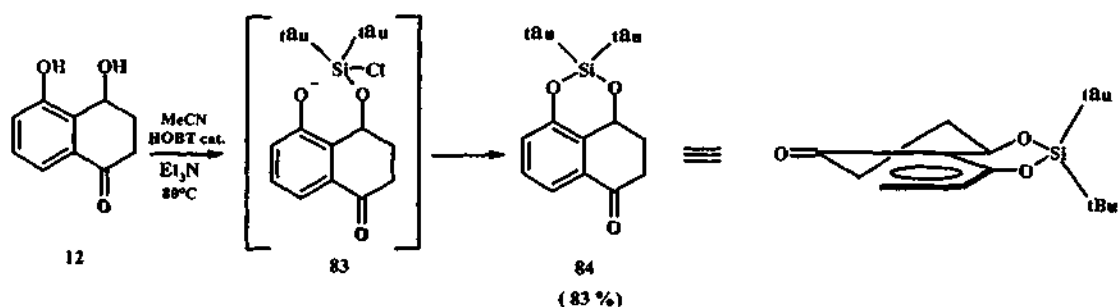


Schéma 58. Protection et conformation de l'isosclérone 12 avec le DTBSCI.

A partir de l'adduit 84, nous avons tenté de synthétiser l'éther d'énol silylé, et de soumettre celui-ci à une oxydation au *m*-CPBA ou à une dihydroxylation catalytique au tétraoxyde d'osmium.

## 4.3.3.2. Formation de l'éther d'énol silylé.

Comme pour le composé 65, l'adduit 84 a été placé en réaction avec un équivalent de *tert*-butyl silylé et 1,5 équivalent de triéthylamine dans le 1,2-dichloroéthane. La réaction s'effectue à température ambiante en 20 minutes pour donner le produit 85 avec un excellent rendement (schéma 59).

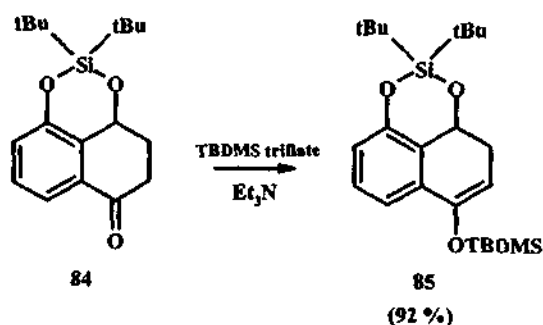


Schéma 59. Synthèse de l'éther d'énol silylé 85.

## 4.3.3.3. Hydroxylation de l'éther d'énol silylé 85.

4.3.3.3.1. Oxydation de l'éther d'énol silylé 85 avec le *m*-CPBA.

Dans un premier temps, l'hydroxylation en  $\alpha$  du groupement carbonyle, a été effectuée avec le *m*-CPBA dans les mêmes conditions de réaction que les composés 68c et 68t. A la différence de l'oxydation effectuée sur l'adduit 65, où, nous observons la migration du TBDMS sur l'alcoolate pour les deux diastéréoisomères, ici, seul le composé *cis* subit cette transposition avec un  $ed = 10\%$  en faveur de ce dernier (schéma 60).

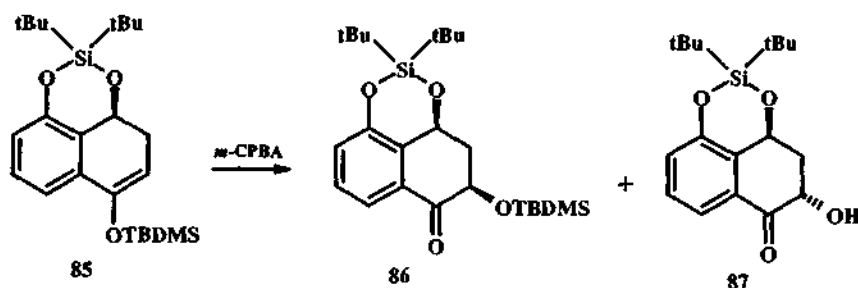


Schéma 60. Oxydation par le *m*-CPBA de l'éther d'énol silylé 85.

La différence de comportement lors de l'oxydation au *m*-CPBA des éthers d'énol silylés 65 et 85 vis-à-vis de la migration du TBDMS s'explique probablement par la divergence de rigidité qui subsiste entre les deux structures. Ainsi, dans le cas de l'éther d'énol silylé 85, le pont di-*tert* butyl silyle apporte une rigidité importante à la structure, et impose tout au long de l'état de transition, de conserver l'oxygène benzylique en position 4 en conformation équatoriale. Lorsque l'attaque de l'oxygène « électrophile » du *m*-CPBA sur la double liaison carbone-carbone de l'éther d'énol silylé se déroule en *cis*, la réouverture de l'époxyde entraîne une décompression stérique de la structure et le passage de l'alcoolate en position 2 d'une conformation pseudo axiale vers une conformation équatoriale. Lors de ce changement de conformation, l'alcoolate s'éclipse avec l'oxygène de l'éther silylé en position 1, ce qui provoque le transfert du TBDMS sur l'alcoolate pour donner le composé 86. En revanche, lorsque l'oxygène « électropositif » du *m*-CPBA se transfère en *trans* sur l'éther d'énol silylé 85, la réouverture de l'époxyde intermédiaire ne permet pas à l'oxygène de l'alcoolate en position 2 de s'éclipser avec l'oxygène de l'éther silylé en position 1. Dans ce cas, nous obtenons le composé 87 (schéma 61). En ce qui concerne le transfert de l'oxygène « électropositif » du *m*-CPBA sur l'éther d'énol silylé 65, la structure « plus souple » du cycle saturé permet, lors de l'ouverture de l'époxyde, le passage de l'alcoolate vers le site électropositif, en l'occurrence, le TBDMS et provoque, ainsi, la formation des composés 68c et 68t.

On notera que par mesure de clarté pour la lecture du schéma 61, nous n'avons pas représenté la partie aromatique.



Tableau 13. Conditions de température lors de la dihydroxylation catalytique au OsO<sub>4</sub>.

Température	Composé 87	Composé 88	Rendement
20°C	78 %	22 %	65 %
13°C	91 %	9 %	63 %
0°C	100 %	0 %	56 %

Dans un premier temps, nous avons pensé que le composé 88 était le diastéréoisomère cis au vu des constantes de couplage présentes sur le carbone en position 2. Bien que, le spectre de masse en mode électrospray positif est fourni un pic moléculaire à  $[M+H_2O]^+$ , cette donnée n'était pas suffisante pour imaginer la formation du composé d'ouverture du cycle silyle. En effet, la possibilité d'adduit d'eau dans la source en électrospray pouvant se produire, ce résultat n'était pas en désaccord avec notre première idée. Cependant, par la suite, la protection à l'aide d'anhydride acétique du diol-1,2 obtenu par réduction du carbonyle, a montré la présence de trois groupements acétyles au lieu des deux attendus. Ce résultat était en contradiction totale avec le produit supposé dans un premier temps. Finalement, l'étude aux rayons X de la structure 88 a permis de confirmer l'ouverture du cycle silyle et ainsi, la complète stéréosélectivité de la dihydroxylation sur l'adduit 85.

De plus, l'étude de la structure aux rayons X du composé 88 a permis de montrer, d'une part que l'ouverture du cycle silyle se déroule du côté de l'hydroxyle phénolique, d'autre part, que l'oxygène en position 1 se place en conformation axiale. La raison de cette conformation est due à une liaison hydrogène intramoléculaire entre l'hydroxyle phénolique porté par le carbone 9 et l'oxygène 5 du groupement hydroxysilylène. L'oxygène en position 2 quant à lui, se positionne en conformation équatoriale en formant des liaisons hydrogènes intermoléculaires avec les oxygènes 4 et 5 des molécules voisines (figures 37 et 38). Dans le composé 87, la conformation des deux oxygènes est inversée. L'oxygène 2 est en conformation axiale et celui en position 1 est en conformation équatoriale. Cette différence de conformation sera particulièrement intéressante par la suite, car elle pourra conditionner le contrôle stéréochimique de notre réduction. La présence de liaisons hydrogènes intermoléculaires entre les oxygènes O2, O4 et O5 des groupes hydroxyles dans le composé 88 engendre la formation d'un polymère qui s'étend dans la direction  $\underline{b}$  (figure 38).

#### Structure Rayon X du composé 88.

Le cristal du composé 88 a poussé dans le benzène et se présente sous la forme d'un bloc jaune pâle. La mesure a été effectuée à 153K sur un diffractomètre Stoe Image Plate<sup>[173]</sup> (STOE IPDS) utilisant une radiation monochromatée graphite MoK $\alpha$ . La distance par rapport à l'Image plate est de 70mm, avec  $\phi$  oscillation scans 0-198°, step  $\Delta\phi = 1.0^\circ$ ,  $2\theta$  range 3.27-52.1°,  $d_{\max} - d_{\min} = 12.45 - 0.81 \text{ \AA}$ . La structure a été élucidée par méthodes directes en utilisant le programme SHELXS-97<sup>[176]</sup>, L'affinage et tous les autres calculs ont été reportés en utilisant SHELXL-97<sup>[177]</sup>. Les atomes H sont localisés à partir d'une différentielle de Fourier et affinés de façon isotropes. Les autres noyaux, sont affinés de façons anisotropes, en utilisant une matrice pleine pondérée sur  $F^2$ . La structure moléculaire et cristallographique numérotée (figure 37) est illustrée selon un dessin PLATON<sup>[178]</sup>. On notera que la numérotation cristallographique, ne tient absolument pas compte des règles de nomenclature, ainsi, les hydroxyles portés par les carbones cités tout au long du commentaire en position 1 et 3 sur le dessin PLATON deviennent 4 et 2 dans les règles de nomenclature.

Tableau 14. Paramètres cristallographiques du composé 88.

Formule empirique	C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> O <sub>5</sub> Si
Masse molaire	352.49
Dimensions du cristal [mm]	0.50 × 0.50 × 0.50
Système cristallin	Orthorhombique
Taille de la maille	
<i>a, b, c</i> [Å]	11.640, 14.381, 22.761
<i>α, β, γ</i> [°]	90, 90, 90
<i>V</i> [Å <sup>3</sup> ]	3809.8
Groupe spatial	Pbca
<i>Z</i>	8
<i>D</i> <sub>calc</sub> [g.cm <sup>-3</sup> ]	1.229
Radiation utilisée	Mokα
Longueur d'onde [Å]	0.71073
Coefficient d'absorption molaire [mm <sup>-1</sup> ]	0.146
Température [K]	153
Nombre de réflexions mesurées	27881
Nombre de réflexions indépendantes	3666
Nombres de réflexions observées	3056 [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )]
Paramètres affinage cellule	
Réflexions	8000
Angle moyen	2.42 < θ < 25.89
Indices R finaux [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )]	R1 = 0.0345, wR2 = 0.0922
Toutes les réflexions	R1 = 0.0431, wR2 = 0.0955
Solvant de recristallisation	Benzène

Les équations pour les indices R1 et wR2 relatifs aux paramètres d'affinages sont :

$$R1 = \frac{\sum \|F_o\| - \|F_c\|}{\sum \|F_o\|}$$

$$wR2 = \sqrt{\frac{\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2}{\sum (wF_o^4)}}$$

*R<sub>q</sub>* : Tous les paramètres de coordonnées atomiques, de longueurs de liaison, d'angles de liaison et d'angles de torsion sont donnés en annexe à la fin de ce manuscrit.

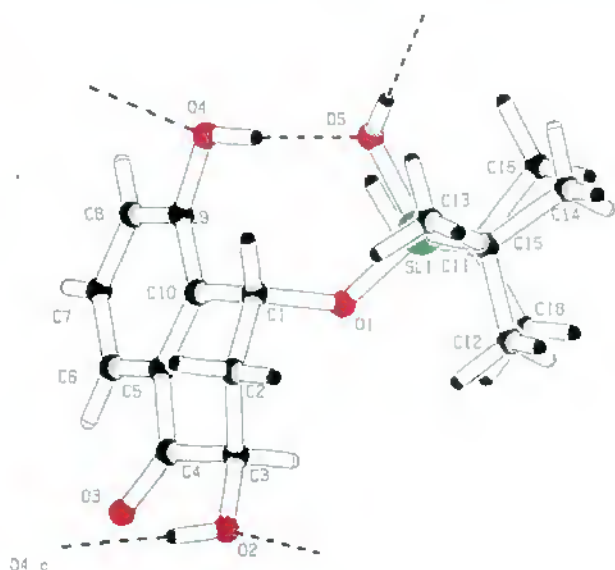


Figure 37. Structure Rayon X du composé 88.

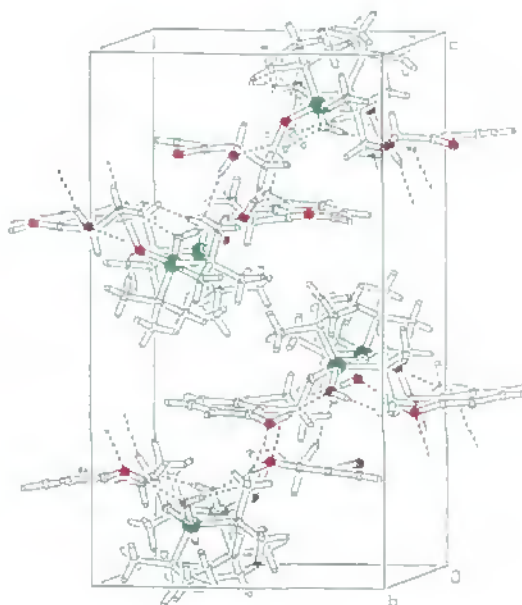


Figure 38. Structure RX packing.

Par la suite, la réaction pour l'ouverture du cycle silylé a été réalisée en utilisant un tampon à pH = 10 (schéma 63). Dans un mélange tampon-THF (1/1), l'ouverture s'effectue en 3 h avec un rendement de 53 %. La figure 39 représente les conformères les plus stables, avant et après ouverture du cycle silylé.

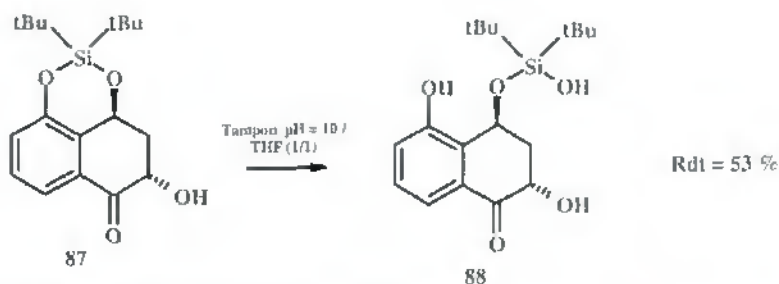


Schéma 63. Ouverture du composé 87 en milieu basique.

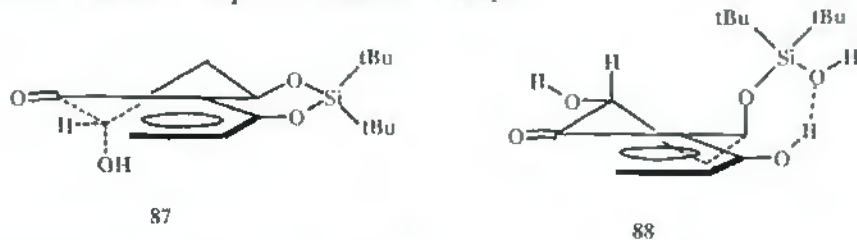


Figure 39. Conformation des composés 87 et 88.

A l'heure actuelle, la réaction de dihydroxylation sur l'éther d'énol silylé 85 n'a été réalisée qu'en série racémique. Cependant, comme pour la synthèse des composés 69e et 69l, l'utilisation de l'AD-mix  $\alpha$  ou AD-mix  $\beta$  pourra permettre l'accès aux produits optiquement actifs.

## 4.3.3.4. Contrôle stéréochimique de la réduction.

L'étape suivante consiste à réduire le groupement carbonyle en alcool à l'aide d'un réducteur. La présence de groupes stéréodirecteurs sur le substrat permet de contrôler la diastéréosélectivité de la réduction. Cette stéréosélectivité s'accroît, lorsque l'encombrement stérique des substituants présents sur le substrat augmente. Pour l'instant, l'étude de la réduction a été réalisée en milieu alcoolique aqueux en présence de le borohydrure de sodium. Ce réducteur provoque le transfert d'hydruure sur la face du carbonyle la moins encombrée. Si le contrôle de la stéréochimie n'est pas suffisant dans ce cas, l'utilisation de réducteurs di ou trisubstitués (Red-Al, DIBAL-H, L-Selectride®...) permet d'améliorer fortement la diastéréosélectivité. Enfin, il est possible, en utilisant des réducteurs énantiosélectifs (BINAL-H, (Ipc)<sub>2</sub>BCL...) <sup>(179)</sup> d'obtenir l'alcool optiquement actif à partir d'un substrat racémique.

Dans notre cas, nous avons pour l'instant, limité l'étude de la réduction en utilisant le borohydrure de sodium. La figure 40 indique la diastéréosélectivité de la réduction en milieu alcoolique aqueux par le borohydrure de sodium sur les composés **87** et **88**. Nous avons montré ainsi, une inversion quasi totale de diastéréosélectivité entre les deux substrats. En effet, le composé **87** pourra permettre l'accès au diastéréoisomère cis **5**, tandis que le substrat **88** sera un précurseur au diastéréoisomère trans **6**.

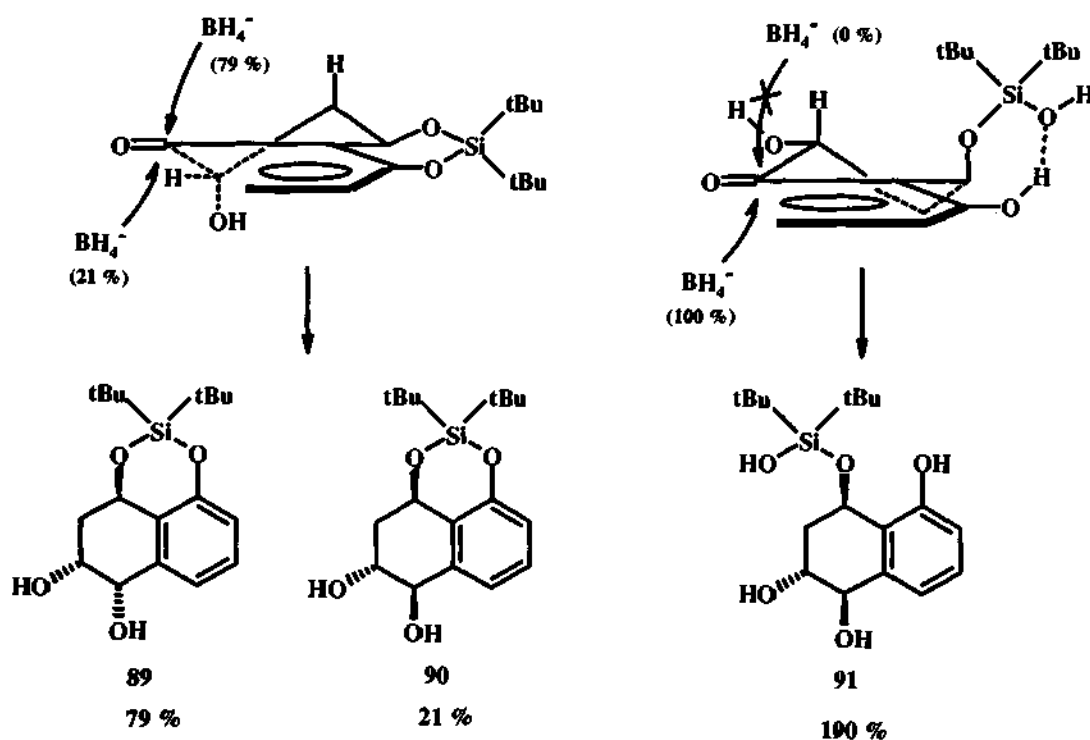


Figure 40. Réduction diastéréosélective au  $\text{NaBH}_4$  des composés **87** et **88**.

Le tableau 15 résume en fonction du substrat, la diastéréosélectivité de la réduction par 1 éq. de borohydrure de sodium dans l'éthanol aqueux à 1 %.

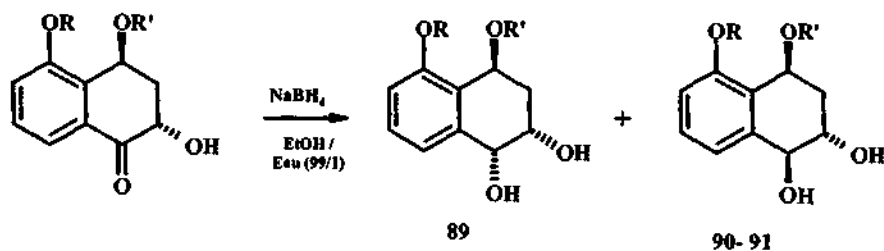
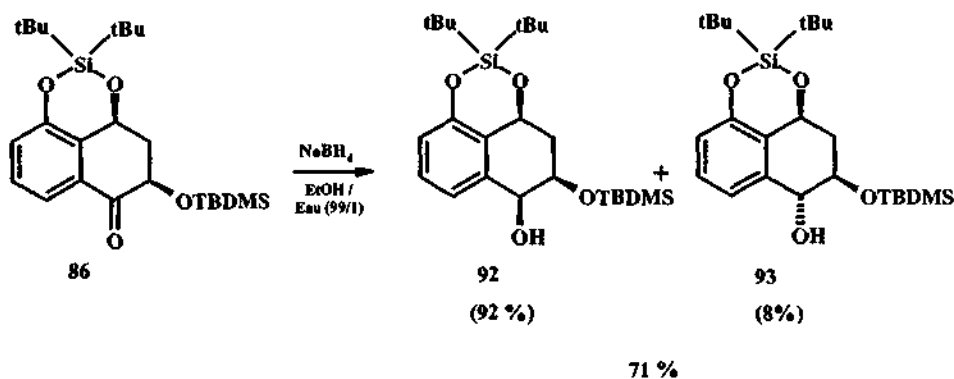


Tableau 15. Réduction du stéréoisomère trans.

Substrat	R	R'	89	90	91	Rendement
87		(tBu) <sub>2</sub> Si	79 %	21 %	-	82 %
88	H	(tBu) <sub>2</sub> SiOH	-	-	100 %	73 %

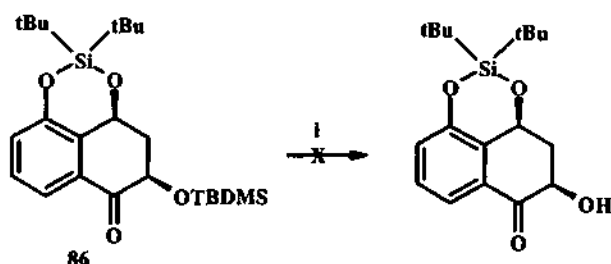
La réduction du composé **86** dans les mêmes conditions avec 1 équivalent de borohydrure de sodium donne quasi exclusivement le composé **92** avec un rendement de 71 % et un excès diastéréoisomérique de 84 % (schéma 64).

Schéma 64. Réduction stéréosélective du composé **86**.

## 4.3.3.5. Oxydation régiosélective de l'hydroxy en position benzylique.

Les dernières étapes de la synthèse consistent en une série de protections et de déprotections des intermédiaires de synthèses **86-88**, entrecoupés d'une étape d'oxydation régiosélective de l'hydroxyle benzylique en position 4.

Dans un premier temps, nous avons étudié la déprotection du TBDMS pour l'intermédiaire **86** obtenu par époxydation de l'éther d'énol silylé. Deux méthodes ont été tentées pour réaliser cette déprotection. L'utilisation durant 72h d'un mélange éther-HCl 1M (1/1) n'a pas permis de déprotéger le groupement TBDMS. De même, l'utilisation d'amberlyst 15 dans le méthanol durant 6 jours, n'a pas provoqué, à la différence des composés **68c** et **68t**, le départ du groupement TBDMS (schéma 65).

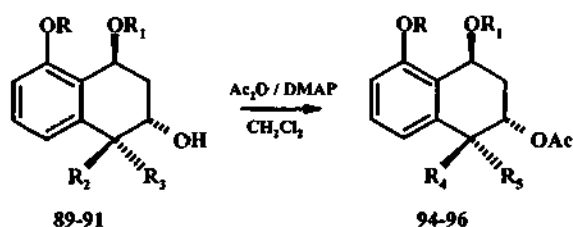


i) HCl-éther (1/1), 72 h ou MeOH, Amberlyst 15, 6 jours.

**Schéma 65. Tentative de déprotection du TBDMS pour l'intermédiaire 86.**

L'impossibilité de déprotéger le TBDMS dans ces conditions, nous a contraint à utiliser exclusivement l'intermédiaire 86 pour l'étude de sa réduction.

Dans un deuxième temps, nous avons décidé, de protéger les diols-1,2 intermédiaires 89 et 90 par des groupements acétyle. L'utilisation d'anhydride acétique en présence de 0,3 équivalent de DMAP dans le dichlorométhane sec permet d'accéder au produit diacétylé. Dans les mêmes conditions, le composé 87 donne un produit triacétylé. Le tableau 16, résume les rendements obtenus lors de cette protection en fonction du substrat de départ.



**Tableau 16. Acétylation des Intermediaires 89-91.**

Substrat	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Produits	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Rdt
89	(tBu) <sub>2</sub> Si	H	OH		94	H	OAc	93 %
90	(tBu) <sub>2</sub> Si	DH	H		95	OAc	H	70 %
91	H	(tBu) <sub>2</sub> SiOH	OH	H	96*	OAc	H	65 %

\* Pour le composé 96, R = Ac.

A la lecture du tableau, nous remarquons que le diol-1,2 *syn* 89 donne un meilleur rendement que le diol-1,2 *anti* 90. Bien que, nous n'ayons pas observé l'apparition de composés secondaires sur CCM, il est probable, cependant, qu'il y est une attaque nucléophile intramoléculaire des doublets de l'oxygène d'un carbonyle sur le groupement acétyle voisin, et de ce fait, formation d'un ion acétoxonium (schéma 66). La formation de cet adduit pourrait être en partie responsable de la diminution de rendement lors de l'acétylation.

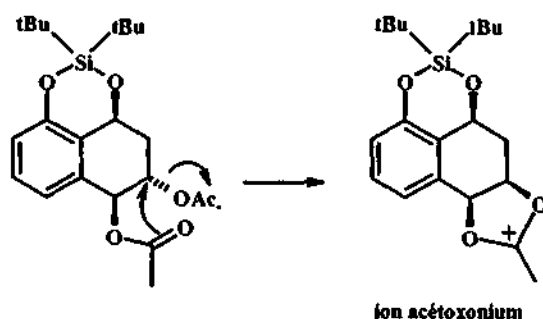
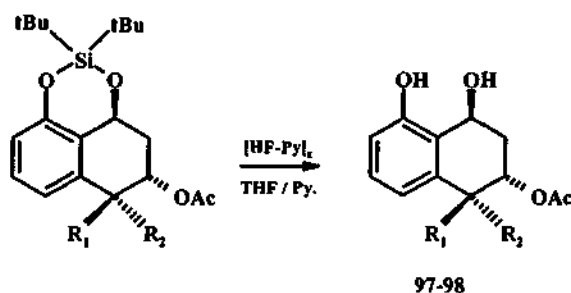


Schéma 66. Intermédiaire de synthèse possible lors de l'acétylation de 90.

Par la suite, nous avons retiré le groupement di-*tert* butyl silyle des intermédiaires 94 et 95, à l'aide du complexe HF-pyridine dans un mélange THF sec / pyridine. Cette réaction se déroule de façon très propre en 30 minutes (tableau 17).

Tableau 17. Déprotection du di-*tert*-butyl silyle.

Substrat	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Produit	Rendement
94	H	OAc	97	72 %
95	OAc	H	98	83 %

A la différence de la protection avec les groupements acétyle, la déprotection des intermédiaires de synthèse 94 et 95 présente un rendement supérieur pour le composé dérivant du diol-1,2 *anti*. Il est probable, cette fois-ci, que la pyridine agisse comme une base et provoque une trans élimination d'ordre 2 sur le dérivé du diol-1,2 *syn* (schéma 67). A nouveau, dans ce cas, nous n'avons pas observé de composés de dégradation sur la plaque CCM. Cette interprétation sur la baisse modérée du rendement, reste pour l'heure actuelle une supposition.

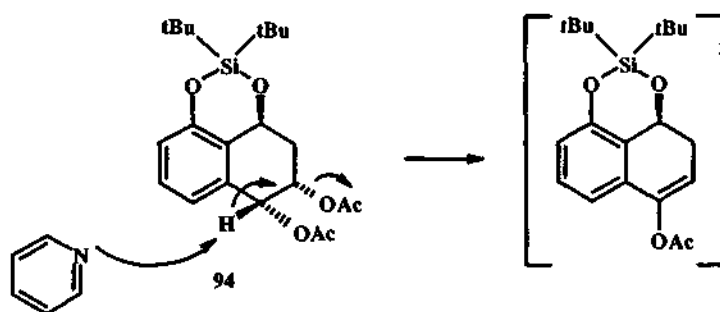


Schéma 67. Trans élimination sur l'intermédiaire 94.

Nous avons aussi entrepris cette réaction sur les intermédiaires 92-93 et 96. Dans le cas du composé 86, la déprotection est très rapide sur le di-*tert*-butyl silyle, mais ne s'effectue pas sur le TBDMS. Ainsi, nous obtenons le composé 99. En revanche, la déprotection du composé 96 s'effectue très difficilement; nous n'avons pas observé l'apparition de produit final au bout de 3h (Schéma 68).

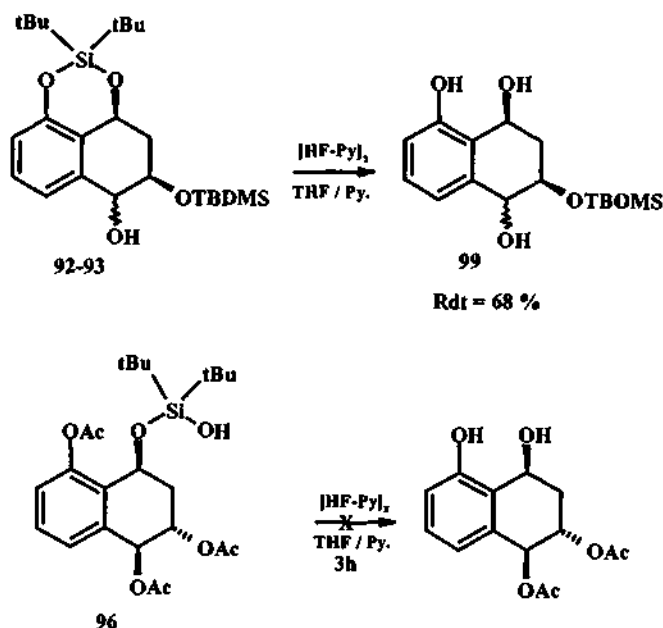
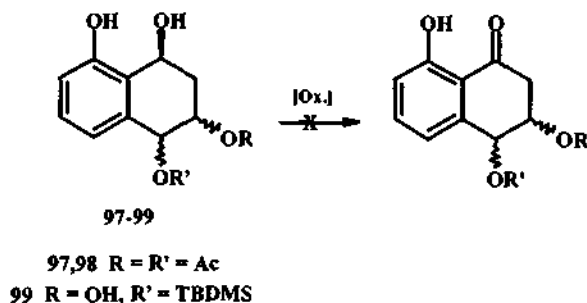


Schéma 68. Déprotection du di-*tert* butyl silyle sur les intermédiaires 92,93,96.

Après avoir retiré les groupes di-*tert* butyl silyle des intermédiaires 97-99, nous avons tenté la réoxydation du groupe hydroxyle en position 4. Pour réaliser cette oxydation, trois méthodes douces ont été employées. Nous avons utilisé, l'oxyde de manganèse activé sur les intermédiaires 97,98, le tetrapropylammonium perruthenate (TPAP) en présence de NMO comme co-oxydant<sup>[180]</sup> sur le composé 97, ou le Dess-Martin periodinane (DMP)<sup>[181,182]</sup> sur les produits 97-99. Dans tous les cas, nous avons obtenu une perte du produit de départ, sans pouvoir isoler et déterminer le produit final en formation. Un essai, cependant, avec l'oxyde de manganèse a permis de déceler par RMN des traces de produit final désiré, mais le composé ou le mélange de produits majoritaires qui apparaît sur le spectre RMN n'a pas pu être déterminé.



[Ox.] = MnO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt. ou TPAP 5 %, NMO 1,5 éq., CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Tamis 4Å, rt. ou DMP 1,3 éq., CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Le groupe acétyle pouvant être un bon nucléofuge, il est possible que celui-ci ne supporte pas les conditions, pourtant douces, d'oxydation et que lors de son élimination, le carbocation formé

engendre une polymérisation dans le milieu réactionnel. Dès lors, nous avons décidé d'éviter l'ajout de groupe protecteur sur le diol-1,2 et de provoquer l'oxydation directe sur le composé tétrahydroxylé.

La déprotection du groupe di-*tert*-butyl silyle pour les intermédiaires 89-90 se déroule en 30 minutes à l'aide du complexe HF-pyridine et en 2h30 sur l'intermédiaire 91. Le tableau 18 résume les rendements observés pour chacun des intermédiaires 100 et 101 obtenus. A la différence des composés 94 et 95, où une extraction aqueuse avait été entreprise, cette étape de lavage est proscrite dans le cas des produits 100 et 101. La silice est ajoutée directement dans le milieu réactionnel avant la purification.

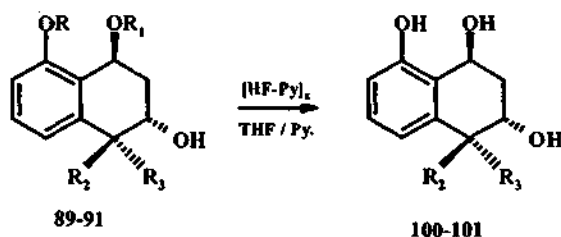


Tableau 18. Déprotection du di-*tert*-butyl silyle sur les intermédiaires 89-91.

Substrat	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Produits	Rendement
89	(tBu) <sub>2</sub> Si		H	OH	100	96 %
90	(tBu) <sub>2</sub> Si		OH	H	101	52 %
91	H	(tBu) <sub>2</sub> SiOH	OH	H	101	57 %

La dernière étape de la synthèse consiste dans ce cas, à oxyder l'hydroxyle benzylique en position 4. Le MnO<sub>2</sub> activé, est généralement le réactif de choix pour oxyder les alcools allyliques ou benzyliques. Dans notre cas, les hydroxyles en position 1 et 4 sont benzyliques, cependant, l'alcool benzylique en position 4, c'est-à-dire en *ortho* de l'hydroxyle phénolique est beaucoup plus réactif vis-à-vis de l'oxydant que l'hydroxyle benzylique en position 1, autrement dit, en *méta* de l'hydroxyle phénolique. L'action de MnO<sub>2</sub> durant 20h à température ambiante dans un milieu méthanol-chloroforme 1/5 permet d'oxyder exclusivement l'hydroxyle désiré et d'obtenir ainsi les métabolites finaux 5 et 6. Le tableau 19 indique les rendements de ces oxydations pour chacun des composés.

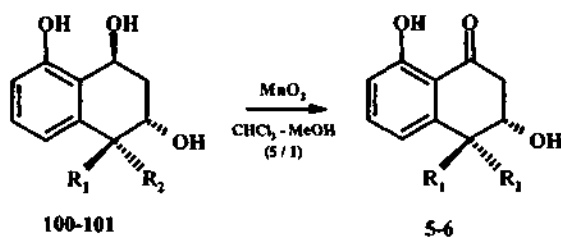


Tableau 19. Oxydation des intermédiaires 100-101.

Substrat	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Produit	Rendement
100	H	OH	5	53 %
101	OH	H	6	55 %

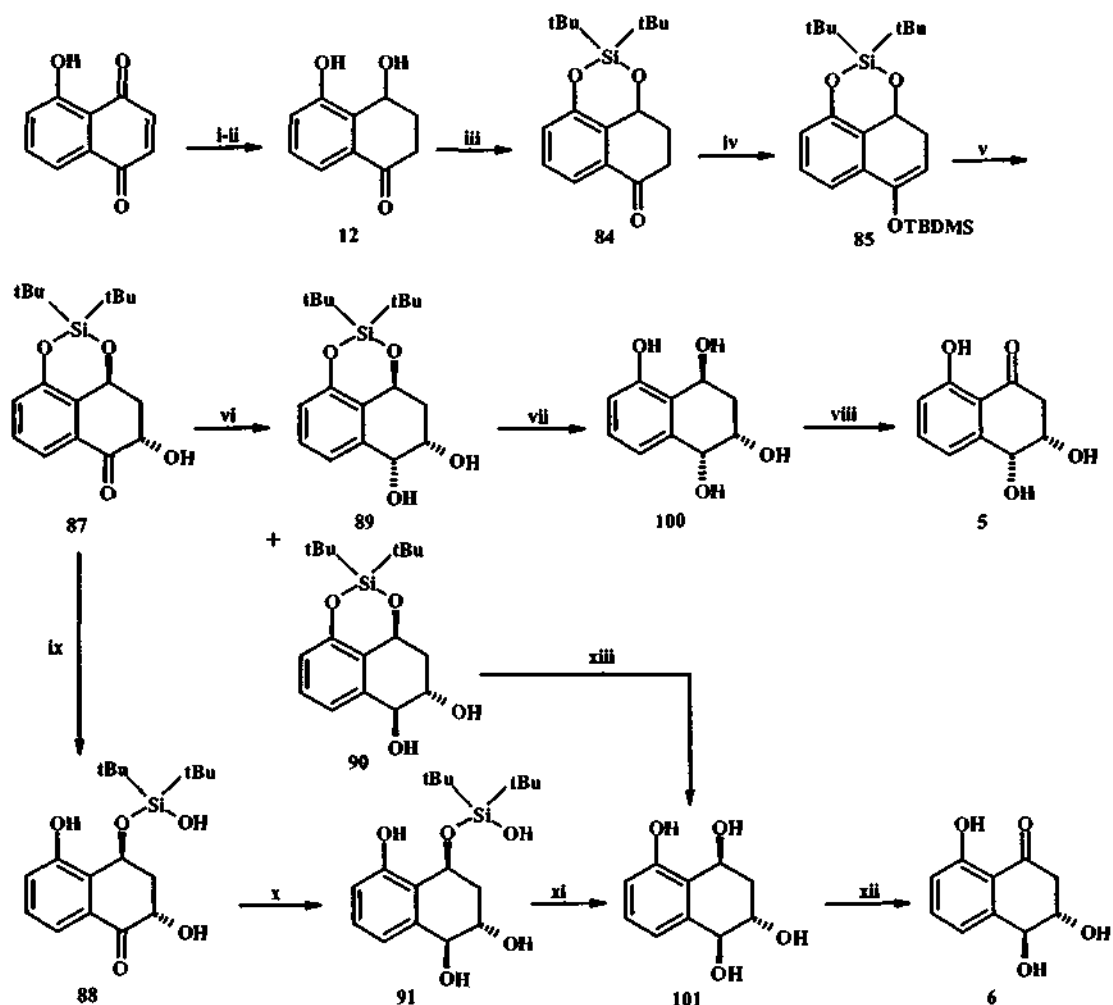
#### 4.3.3.6. Schémas de synthèse, conclusions et perspectives.

Le schéma 69 décrit les deux voies de synthèse pour l'élaboration des composés 5 et 6, respectivement en 8 ou 9 étapes avec des rendements globaux de 4,6 % et 3,2 %.

A l'heure actuelle, ces voies de synthèse permettent d'obtenir suffisamment de naphthalénone pour quantifier leurs phytotoxicité potentielles vis-à-vis de certains végétaux. Cependant, celles-ci doivent être encore optimisées. Ainsi, la réaction de décarboxylation du composé 82 pour obtenir la sclérone 12 devra être réétudiée en utilisant par exemple la méthode de Krapcho, autrement dit, l'utilisation d'un sel en milieu aprotique polaire. De même, la réduction diastéréosélective pratiquée en série racémique, lors du passage du produit 87 en composé réduit 89, sera améliorée à l'aide d'un agent réducteur di- ou trisubstitué (Red-Al, DIBAL-H, L-Selectride®...). Enfin, la réaction d'oxydation des naphthalènes polyhydroxylés 100 et 101 en composé final devra être tenté avec le réactif periodinane de Dess-Martin.

Cette synthèse pourra être étudiée en série optiquement active. La dihydroxylation catalytique au OsO<sub>4</sub>, étant parfaitement diastéréosélective, l'introduction de l'énantiosélectivité pourra être réalisée lors de l'étape de réduction à l'aide du BINAL-H ou de (Ipc)<sub>2</sub>BCl. Ainsi, en mesurant la valeur des excès énantiomériques et des pouvoirs rotatoires obtenus à l'issue de la synthèse, nous pourrons, par comparaison, déterminer la pureté optique des échantillons naturelles.

L'emploi de cette méthode de synthèse pourra être utilisée pour obtenir les composés 7 et 8 issus, entre autre, de *Ceratocystis fimbriata* sp. *platani*. Ainsi, en préparant l'adduit 102 à partir du 4,6-benzyloxyphthalide puis en réalisant l'éther d'énol silylé 103, nous pourrons obtenir selon la même stratégie de synthèse l'accès aux composés désirés (schéma 70).



i)  $\text{SnCl}_2$ ,  $2\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{HCl}$  4N, reflux, 1h. (75 %). ii)  $\text{NaBH}_4$  0,6éq., EtOH-Eau (99/1), rt., 10 min. (43 %). iii) DTBSCI 1,1éq.,  $\text{Et}_3\text{N}$  5éq., HOBT 0,1éq., MeCN,  $80^\circ\text{C}$  (83 %). iv) TBDMS triflate 1éq.,  $\text{Et}_3\text{N}$  1,5éq., 1,2-dichloroéthane, rt., 20 min. (92 %). v)  $\text{OsO}_4$  2%, py. cat.,  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$  3éq.,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  3éq.,  $\text{MeSO}_2\text{NH}_2$  1éq., tert-BuOH-Eau (1/1),  $0^\circ\text{C}$ , 20h (56 %). vi)  $\text{NaBH}_4$  1éq., EtOH-Eau (99/1), rt., 10 min. (82 % dont 65 % de 89 et 17 % de 90). vii) HF-py complexe 3éq. en HF, THF-pyridine (97/3), rt., 25 min. (96 %) viii)  $\text{MnO}_2$  activé 9éq.,  $\text{CH}_2\text{Cl}-\text{MeOH}$  (5/1),rt., 24h (53 %). ix) Tampon pH=10-THF (1/1), rt., 3h30 (53 %). x)  $\text{NaBH}_4$  1éq., EtOH-Eau (99/1), rt., 10 min. (73 %). xi) HF-py complexe 3éq. en HF, THF-pyridine (97/3), rt., 2h30. (57 %). xii)  $\text{MnO}_2$  activé 9éq.,  $\text{CH}_2\text{Cl}-\text{MeOH}$  (5/1),rt., 24h (55 %). xiii) HF-py complexe 3éq. en HF, THF-pyridine (97/3), rt., 25 min. (52 %).

Schéma 69. Schémas de synthèse totale pour les naphthalénone 5-6.

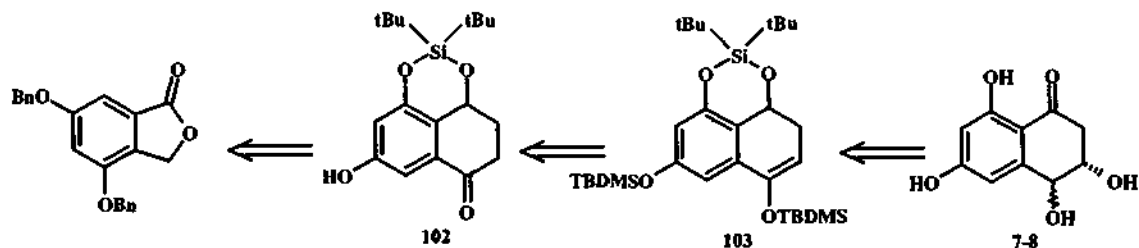


Schéma 70. Rétrosynthèse pour l'obtention des composés 7 et 8.

## CHAPITRE 5.

### Conclusions et perspectives.

#### 5.1. Conclusions.

Au cours de ce travail, nous avons synthétisé les isomères cis et trans des 3,4-dihydro-2,4,8- et 3,4,8-trihydroxynaphtalèn-1(2*H*)-ones et proposé, une voie de synthèse asymétrique pour l'obtention de ces composés. Les excès énantiomériques faibles obtenus (12-30%), à l'exception du (+)-cis 2,4,8-THT (> 94 %), lors de la dihydroxylation de Sharpless ont permis, cependant, de déterminer la configuration absolue des carbones pour chacun des isomères, et d'observer, à notre grande surprise, une forte disparité d'énantiosélectivité entre l'AD-mix  $\alpha$  et  $\beta$  lors de leur utilisation sur l'éther d'énol silylé 65. Bien que, les AD-mix  $\alpha$  et  $\beta$  soient diastéréoisomères entre eux, la position du groupe éthyle qui les différencie, n'engendre pas, en générale, d'importants écarts d'énantiosélectivité sur le substrat. La représentation difficile de l'état de transition pour cette réaction ne nous permet pas, pour l'instant, d'interpréter cette observation. Nous supposons cependant, que la présence du groupe éthyle sur le ligand chiral est la cause de cette différence. Des calculs de mécanique moléculaire effectués sur les états de transition des réactions pour chacun des diastéréoisomères pourront être envisagés pour étayer cette supposition.

Pour l'instant, l'étude des tests de biotoxicité, des isomères (-)-trans 3,4-dihydro-2,4,8-dihydroxynaphtalèn-1(2*H*)-one (-)-4 et cis 3,4-dihydro-3,4,8-trihydroxynaphtalèn-1(2*H*)-one 5, effectués, par le groupe de Physiologie Végétale de l'Université de Neuchâtel du Prof. Martinoia, sur *Arabidopsis thaliana* ne semblent pas présenter de toxicité particulière sur la plante. A l'heure, actuelle, ces mêmes composés sont testés à l'Université de Toulouse par l'équipe du Prof. Roustand, sur des cales de vigne.

Il existe peu de résultats d'études sur la cytotoxicité, les activités anti-microbiennes et antifongiques des naphthalénones. Pourtant, Satoh et Fujimoto ont rapporté que les cis et trans 3,4-dihydro-2,4,8-trihydroxy-naphtalèn-1(2*H*)-ones racémiques 3-4 inhibent fortement la croissance des cellules du sarcome (concentration des tests effectués jusqu'à 25  $\mu\text{g}$  par ml avec obtention d'inhibitions respectives de 100 % et 92 %)<sup>[67]</sup>.

En 1999, Hoeller et Coll.<sup>[36]</sup>, ont étudié l'activité biologique de l'isosclérone 10 sur des tests ELISA de la transcriptase inverse du HIV-1 et de la tyrosine kinase. Ces tests se sont révélés négatifs. Les auteurs ont observé une activité anti-microbienne modérée sur *Escherichia coli* (Migula) Castellani & Chambers (Gram moins) et *Bacillus megatrium* de Bary (Gram plus) pour une concentration de 50  $\mu\text{g}$  par disque d'antibiogramme et une activité antifongique contre *Ustilago violacea* (Ustomycete) de la part de ce composé. Il est intéressant de noter qu'aucune activité antifongique de ce composé n'a été rencontrée sur l'ascomycete *Euopium repens*.

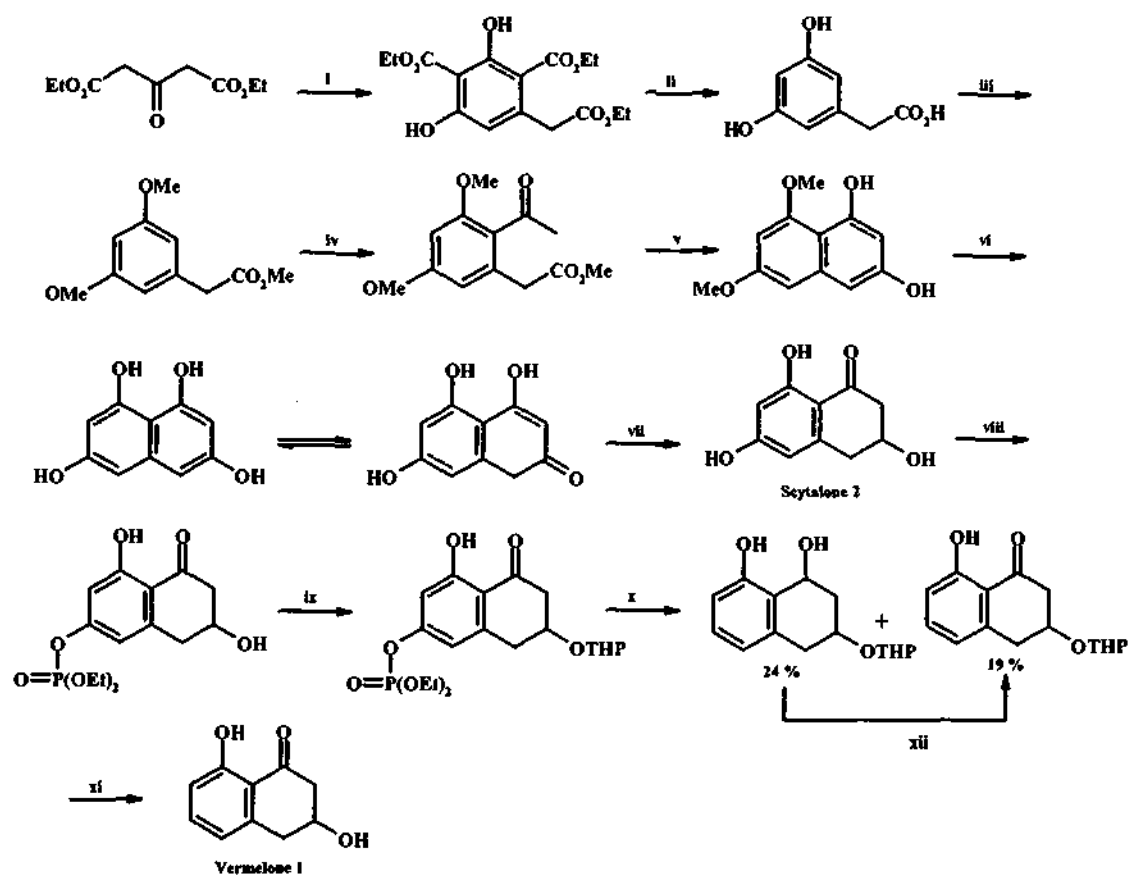
Nous avons montré que l'emploi d'éther d'énol silylé était une méthode efficace pour aboutir à cette famille de composés. L'utilisation de la voie de synthèse propre à l'obtention du 3,4-dihydro-3,4,8-trihydroxynaphtalène-1(2*H*)-one pourrait servir à développer celle des composés 7 et 8 (§ 4.3.3.6.), mais aussi, comme nous le verrons au paragraphe suivant, à élaborer la vermelone 1.

## **5.2. Vers la synthèse de Vermelone 1 et Scytalone 2.**

A l'heure actuelle, la classe de naphthalénone polyhydroxylés d'origine fongique possédant un seul hydroxyle en position 3 (vermelone 1 et scytalone 2) sur le cycle saturée reste à synthétiser à partir de notre méthodologie.

A la différence des autres naphthalénone polyhydroxylés, la scytalone 2 peut être obtenue en quantité importante à partir de micro-organismes fongiques, soit en bloquant la biosynthèse de la DHN-mélanine, soit directement à partir de *Phialophora lagerbergii*<sup>[181]</sup> (23,5 g de (+)-Scytalone pour 52 l de culture).

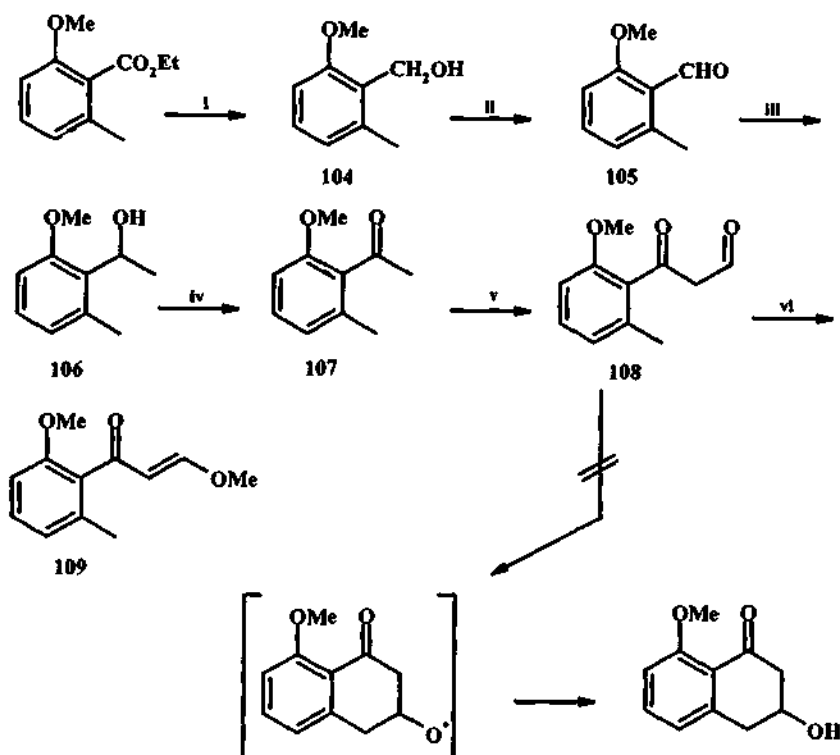
De plus la synthèse de la scytalone racémique, étudié dans un premier temps par Bycroft et Coll.<sup>[183]</sup> puis réoptimisé par Viviani et Coll.<sup>[42,54,184]</sup> a été élaboré en 7 étapes à partir du 3-oxo-pentane-1,5-dioate de diéthyle (schéma 71). L'étape clef de cette synthèse réside dans la réduction de la T<sub>4</sub>HN par le borohydrure de sodium et l'obtention directe de Scytalone 2. Cette méthode très pratique pose, en revanche, un problème pour obtenir la vermelone 1 en série racémique. Dans ce cas, la proportion quasi inexistante de forme carbonyle présente au cours de l'équilibre céto-énolique empêche la formation de vermelone 1 dans ces conditions. Ainsi, la vermelone 1 racémique est obtenue à l'heure actuelle à partir de la scytalone 2 en effectuant une déhydroxylation du OH phénolique en position 5 à l'aide d'une réduction du phosphate de phénol formé. Contrairement à la scytalone 2, la Vermelone 1 est difficile à obtenir en quantité abondante à partir de sources fongiques. Cependant, sa synthèse en série optiquement active a été réalisée à partir de la (+)-scytalone 2 d'origine fongique (*Verticillium dahliae*)<sup>[42]</sup>.



i) Na 0,1eq., 140 °C, 2h (40 %) ii) NaOH 3,5M, Δ, 30 min. puis H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 3,5 M, Δ, 20 min. (76 %) iii) Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5eq.), Acétone, Δ, 16h. (74 %) iv) Ac<sub>2</sub>O 2,3eq., HClO<sub>4</sub> 60 % cat., AcOH, 15 min. (71 %) v) EtO<sup>-</sup>Na<sup>+</sup> 0,18eq., EtOH, Δ, 20 min. (85 %) vi) BBr<sub>3</sub> 5eq., CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 6h (77 %) vii) NaBH<sub>4</sub> 2,2eq., Na 4eq., MeOH, 16h ( 35 % de scytalone et 55 % de T<sub>4</sub>HN) viii) NaH 1,1eq., THF, puis (EtO)<sub>2</sub>POCl 1eq., 24h (72 %) ix) DHP 2eq., PPTS 0,2eq., CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 4h30 (100 %) x) Na 2,7eq., NH<sub>3</sub> liq., -78°C, 15 min. (43 % de mélange de produit final (19 %) et produit réduit (24 %)) xi) PPTS 0,1eq., EtOH 95%, 55°C, 4h (87 %) xii) PDC 1,1eq., CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2h (78 %).

### Schéma 71. Synthèse totale de la Vermelone 1 et Scytalone 2 en série racémique <sup>[42,54,184]</sup>.

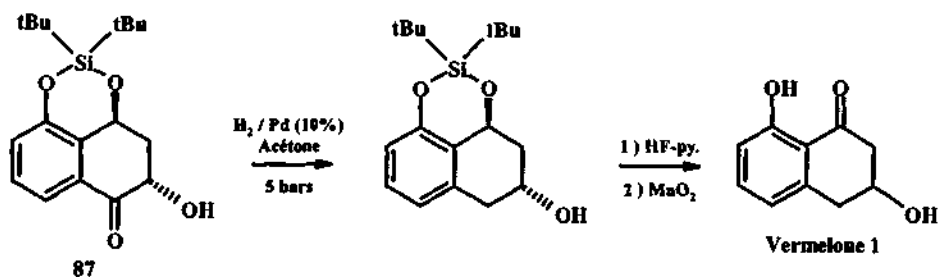
Pour accéder plus rapidement à ces composés, nous avons, dans un premier temps, tenté la synthèse de ces produits via un cyclisation photochimique, en employant la méthode de Hornback<sup>[185]</sup>. Ayant, au préalable synthétisé des intermédiaires, tel que le 2-hydroxy-6-méthyl benzoate d'éthyle (§ 3.1), pour l'élaboration du phtalide de départ 19, nous avons envisagé l'emploi de ce composé pour la synthèse de la vermelone 1 (schéma 72). De même, à partir de l'orcine monohydrate commerciale, nous avons envisagé la synthèse de la scytalone 2. L'emploi de cette méthode n'a pas donné les résultats escomptés. Ces échecs proviennent sans doute à l'heure actuelle, de l'utilisation d'une lampe UV de longueur d'onde différente de celle rapporté par les auteurs. Pour l'instant, seul l'éther d'énol 109 a pu être isolé par cette méthode.



i)  $\text{LiAlH}_4$ , THF, 5h (80 %) ii)  $\text{MnO}_2$ , benzène,  $\Delta$ , 24h (85 %) iii)  $\text{MeMgBr}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$  (87 %) iv)  $\text{MnO}_2$ , Toluène,  $\Delta$ , 12h (85 %) v)  $\text{NaH}$  1eq.,  $\text{HCO}_2\text{Et}$  3eq.,  $\text{EtOH}$  cat.,  $\text{Et}_2\text{O}$  (12 %) vi)  $\text{MeOH}$ ,  $h\nu$ .

### Schéma 72. Synthèse de la Vermelone par cyclisation photochimique [185].

Finalement, l'obtention de l'intermédiaire 87 lors de la synthèse du 3,4-Dihydro-3,4,8-trihydroxynaphtalène pourrait permettre un accès rapide à la vermelone 1 en utilisant une hydrogénation catalytique à moyenne pression (schéma 73). Cette méthode peut être développée en série optiquement active.



### Schéma 73. Proposition pour la synthèse de la Vermelone.

Enfin, la synthèse, des naphthalénone, proposée dans ce travail pourrait permettre leur emploi comme synthons dans la synthèse d'antraquinones tétracycliques. Bien qu'il n'existe pas actuellement d'antraquinones naturelles directement dérivées de ces synthons, l'étude cytotoxique de tels composés seraient à envisager.

## CHAPITRE 6.

### Partie expérimentale.

#### 6.1. Techniques analytiques

##### 6.1.1. Chromatographies :

###### 6.1.1.1. Chromatographies sur couche mince (CCM).

Sont utilisées, des plaques de chromatographie sur couche mince (0,2 mm d'épaisseur) avec gel de silice 60 F<sub>254</sub> sur aluminium (Macherey-Nagel). A près élution dans le solvant donné, les plaques sont révélées par lampe UV (254 nm (par défaut)) ou si indiqué, lampe UV 366 nm. Enfin, les composés faiblement chromophores sont révélés en pulvérisant un solution d'éthanol contenant 5 % d'acide sulfurique concentré puis en chauffant la plaque.

###### 6.1.1.2. Chromatographie sur colonne.

Les colonnes chromatographiques ont été réalisées avec du gel de silice de granulométrie 0.04-0.063 nm (Macherey-Nagel). Les solvants d'élutions sont donnés dans le mode opératoire respectivement pour chaque produit.

##### 6.1.2. Spectroscopie infrarouge (IR).

Un spectromètre de type Perkin Elmer FT-IR 1720-X est utilisé pour l'obtention des spectres IR, avec une résolution de 2 cm<sup>-1</sup>. Les composés cristallins sont analysés dans une pastille de KBr (puriss p.a., Fluka, Buchs) et les composés liquides sous forme de film entre deux plaques de KBr. Les bandes d'absorption sont données en nombre d'onde entre 4000 et 500 cm<sup>-1</sup> et catégorisées selon leur intensité (découpage en trois parties égales du spectre) avec les abréviations, *s* (pour intense), *m* (pour moyenne), et *w* (pour faible); l'abréviation *br* signifie que l'absorption est très large.

##### 6.1.3. Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN).

Les mesures RMN pour les spectres <sup>1</sup>H à 200 MHz, <sup>13</sup>C à 50 MHz sont effectuées avec un spectre Gemini XL-200 de Varian et les mesures des spectres <sup>1</sup>H à 400 MHz et <sup>13</sup>C à 100 MHz sont effectuées avec un spectromètre Bruker AMX-400. Les mesures sont effectuées à 273 K et le solvant et la fréquence utilisés sont précisés pour chaque produit. Les déplacements chimiques sont donnés par rapport aux standards externes tétraméthylsilane ( $\delta_H = 0.00$  ppm et  $\delta_C = 0.00$  ppm). Les déplacements chimiques sont donnés en ppm dans l'ordre croissant et les constantes de couplage sont données en Hz. La multiplicité des signaux est donnée avec les abréviations *s* (singulet), *d* (doublet), *t* (triplet),

*q* (quadruplet), *quint.* (quintuplet), *m* (multiplet); l'abréviation *br* signifie que le signal est large. Les expériences supplémentaires COSY 45, DEPT 135, HETCOR SR sont notées entre parenthèses pour chaque composé pour lequel elles ont été effectuées afin d'interpréter les spectres. La numérotation des atomes de carbone est pour la chaîne principale celle définie par le nom systématique donné puis continue par les substituants liés par un atome de carbone en commençant par celui lié sur le carbone de plus petit nombre.

#### 6.1.4. Spectroscopie de masse (MS).

Les mesures de spectroscopie de masse sont effectuées sur un spectromètre Nermag RC 30-10 pour l'ionisation à impact électronique (EI) avec une énergie de 70 eV et ionisation chimique (DCI) avec l'ammoniaque. Les mesures par ionisation électro-spray (ESI) sont effectuées sur un appareil Finnigan LCQ. Les pics sont donnés en *m/e* et leur intensité en pour-cent du pic de base. Si la technique d'ionisation n'est pas spécifiée, elle est par électro-spray; la valeur donnée entre parenthèse est celle se rapprochant le plus de la valeur mesurée et correspond à la formule brute de l'ion mesuré.

#### 6.1.5. Analyses élémentaires.

Les analyses élémentaires CHN sont effectuées à l'ETH Zürich (suisse). Les pourcentages sont donnés pour chaque atome mesuré et la valeur calculée en fonction de la formule brute est indiquée entre parenthèses.

#### 6.1.6. Point de fusion.

Les points de fusion sont mesurés dans un capillaire à point de fusion avec un appareil Büchi B 510 à bain d'huile. Les valeurs sont corrigées à l'aide d'une courbe d'étalonnage obtenue par mesure de différentes substances de références dont les points de fusion sont compris entre 68 et 212 °C.

#### 6.1.7. Polarimétrie.

La mesure des pouvoirs rotatoires est effectuée sur un polarimètre Perkin-Elmer 241 à l'aide d'une cuve de longueur 1 dm. La température, la concentration de la solution, la longueur d'onde et le solvant dans lequel, la mesure a été réalisée sont spécifiés selon la nomenclature habituelle. L'erreur relative pour l'angle mesuré sur le polarimètre est de  $\pm 0.03^\circ$ .

#### 6.1.8. Dichroïsme Circulaire (DC).

Les spectres de dichroïsme circulaire, ont été mesurés sur un JASCO J-710 à l'aide d'une cuve en quartz de 1 ou 5 mm de longueur. La température, la concentration de la solution et le solvant dans lequel, la mesure a été réalisée sont spécifiés dans la description des mesures. Les données enregistrées en mdeg sur le spectromètre sont recalculées et exprimées en ellipticité molaire ( $\text{deg.cm}^2.\text{dmol}^{-1}$ ).

### 6.2. Verrerie et produits.

#### 6.2.1. Verrerie, agitation, système de chauffage et de refroidissement.

Les réactions en milieu anhydre, sont conduites sous une légère surpression d'azote ou d'argon et réalisées dans une verrerie lavée à l'acétone et séchée à l'étuve au moins 4h à 140°C. La verrerie est refroidie sous atmosphère d'argon. Les réactions sont agitées par des barreaux magnétiques recouverts de Téflon mus par un agitateur magnétique. Les réactions sont refroidies dans des bains acétone-glace ( $\sim -15^\circ\text{C}$ ) ou acétone-azote liquide (réactions effectuées à  $-78^\circ\text{C}$  ou  $-40^\circ\text{C}$ ); la température est mesurée avec un thermomètre à froid (graduations  $-100^\circ\text{C}$  à  $+30^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ ). Les réactions à froid

nécessitant plus de 2h de surveillance sont contrôlées à l'aide d'un cryostat. Les réactions à chaud et distillations, sont placées dans un bain d'eau lorsque la température est inférieure à 60°C et un bain d'huile minérale pour une température inférieure à 160°C. Les hydrogénations sont conduites sous pression de 1 atm d'hydrogène à l'aide de simples ballons beaudruches.

## 6.2.2. Produits.

### 6.2.2.1. Solvants standards.

Les solvants pour chromatographies ainsi que pour les extractions sont de qualité technique et sont distillés sur un agent dessiccant.

Solvant	Agent déshydratant
Acétate d'éthyle (AcOEt)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>
Acétone	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>
Chloroforme (CHCl <sub>3</sub> )	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>
Dichlorométhane (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>
Diéthyléther	MgSO <sub>4</sub>
Ethanol (EtOH)	MgSO <sub>4</sub>
Ether de pétrole (Ligroïne)	CaCl <sub>2</sub>
Heptane	CaCl <sub>2</sub>
Hexane	CaCl <sub>2</sub>
Isopropanol	MgSO <sub>4</sub>
Méthanol (MeOH)	MgSO <sub>4</sub>
Pentane	CaCl <sub>2</sub>
Toluène	CaCl <sub>2</sub>

Les solvants des réactions sont des solvants de qualités puriss (Fluka ou SDS), de même les solvants de recristallisation sauf le tétrahydrofurane qui est de qualité technique et qui est distillé sur potassium en présence de benzophénone, de même pour l'éther diéthylique de qualité technique qui est séché et distillé sur LiAlH<sub>4</sub>.

### 6.2.2.2. Produits chimiques.

Produits chimiques	Qualité	Société	Référence
Acétoacétate d'éthyle.	Puriss	Fluka	00410
(+)-Acide campbosulfonique (+)-(CSA)	Purum		21360
Acide chlorhydrique	32 %		
Acide 3-chloroperbenzoïque ( <i>m</i> -CPBA).	Pract. 70%	Fluka	25800
Acide <i>m</i> -hydroxy benzoïque	Puriss	Fluka	54610
Acide <i>p</i> -iodo benzoïque	Pract. >95 %	Fluka	57730
Acide sulfurique	96 %	Fluka	
Acétonitrile sur tamis moléculaire	Puriss	Fluka	00709
Acrylate de méthyle	Purum	Fluka	01800
Alcool benzylique	Puriss		13160
Amberlyst 15 - H <sup>+</sup> form	20-50 mesh	Fluka	06423
Ammoniaque	24 %		
Anhydride acétique	Purum	Fluka	45840
Azote 50		Carbagas	

Benzophénone	Purum	Fluka	12750
N-benzylidènesulfonamide	Purum	Fluka	13465
Borohydrure de sodium (NaBH <sub>4</sub> )	Purum	Fluka	71320
Bromate de potassium	Purum	Fluka	60086
Brome	Purum	Fluka	16050
N-bromosuccinimide	Purum	Fluka	18350
Bromure de benzyle	Purum	Fluka	13250
<i>tert</i> -Butanol	Purum	Fluka	19470
3-butèn-2-one	Purum	Fluka	69690
<i>n</i> -Butyllithium 1.6 M (hexane)	Pract.	Fluka	20160
Carbonate de potassium anhydre			
Chlorure d'acryloyle	Pract.	Fluka	01780
Chlorure d'ammonium			
Chlorure de di- <i>tert</i> -butyl dichlorosilyle (DTBSCl)		Aldrich	28,766-0
Chlorure de di- <i>tert</i> -butyl diméthyle silyle (TBDMSCl)	Purum	Fluka	19905
Chlorure de calcium déhydraté (granulé)			
Chlorure de cuivre II			
Chlorure d'étain dihydraté	Puriss	Fluka	96528
Chlorure de lithium	Puriss		62478
Chlorure de magnésium anhydre			
Chlorure de méthyl magnésium 1M dans éther	Pract.	Fluka	67743
R(-)-Chlorure $\alpha$ -méthoxy- $\alpha$ -trifluorométhylphényl de propanoyle (R(-)-MTPACl)	Chiral select	Fluka	65363
Chlorure de sodium			
Chlorure de thionyle (SOCl <sub>2</sub> )	Puriss	Fluka	88950
Chlorure de triméthylsilyle (TMSCl)	Purum	Fluka	92361
Chlorure d'hydroxylammonium			
Crotonaldéhyde	Puriss	Fluka, Buchs	27980
1,2-Dichloro ethane	Puriss	RdH	15428
Diisopropylamide de lithium (LDA) (2M dans THF hexane / éhylbenzene)	Pract.	Fluka	62491
3,4-Dihydro-2 <i>H</i> -pyrane (DHP)	Purum	Fluka	37350
Diméthyl amino pyridine (DMAP)	Purum	Fluka	39405
Diméthyl formamide (DMF)	Puriss	Fluka	40248
1,4-Dioxane	Puriss	Fluka	42512
Dioxyde de carbone Dry ice (Carboglace)		Fluka	93508
Formaldéhyde DAB	37-40 %	Fluka, Buchs	47630
Formate d'éthyle	Purum	Fluka	06480
Fluorure d'hydrogène-pyridine	70 % HF	Fluka	47586
Hexaferrocyanure de potassium	Puriss	Fluka	60300
Hexamethyldisilazanamide de potassium (KHMDs) (0,5 M dans toluène)		Fluka	60071
Hexaméthylphosphoramide (HMPA)	Purum	Fluka	52730
Hydrogène		Carbagas	
Hydrogénocarbonate de potassium (KHCO <sub>3</sub> )			
Hydrogénocarbonate de sodium (NaHCO <sub>3</sub> )			
1-Hydroxy benzotriazole (HOBT)	Puriss	Fluka	54804
Hydroxyde de potassium			
Hydroxyde de sodium			
Hydroquinine 1,4-phtalazinediyl diether (DHQ) <sub>2</sub> PHAL	Purum	Fluka	53959
Hydroquinidine 1,4-phtalazinediyl diether (DHQD) <sub>2</sub> PHAL	Purum	Fluka	53954
Hydru de lithium et aluminium (LiAlH <sub>4</sub> )	Purum	Fluka	62420
Hydru de lithium et aluminium (LiAlH <sub>4</sub> ) solution 1M dans éther diéthylique	Pract.	Fluka	62423

Hydruure de sodium (NaH) en suspension sur graisse	55-65 %	Fluka	71620
Imidazole	Puriss	Fluka	56750
Iodométhane	Purum	Fluka	67692
Juglone	Purum	Fluka	59990
Méthanesulfonamine	Purum	Fluka	64275
Tétraméthyl ethylène diamine (TMEDA)	Puriss	Fluka	87688
N-méthyl-N-oxyde morpholine monohydrate (NMO)	Purum	Fluka	67873
3-Methoxy benzylalcool	Purum	Fluka	64830
3,5-Dimethoxy benzylalcool	Purum	Fluka	38705
Oxone®	Pract.	Fluka	60404
Oxyde de Manganèse activé	Pract. ~ 90 %	Fluka	63545
Palladium sur charbon actif (10%)	Puriss	Fluka	75990
Perruthenate de tetrapropyl ammonium (TPAP)	Purum	Fluka	88126
Peroxyde de benzoyle	Purum	Fluka	33581
Phtalide	Purum	Fluka	79770
Potassium	Purum	Fluka	60030
Prop-2-ynoate de méthyle	Purum	Fluka	81863
Pyridine	Purum	Fluka	82703
Silicagel			
Sodium		Fluka	71172
Sulfite de sodium	Puriss	Fluka	71989
Sulfate de magnésium			
Tamis moléculaire 4Å			
Tampon pH = 10 NaOH-Borax (Ready for use)		Fluka	82575
Tetraoxyde d'osmium (2,5 % dans <i>tert</i> -butanol)		Fluka	75636
Tetrachlorure de carbone	Puriss	Fluka	87037
Tribromure de bore	Purum	Fluka	15692
Triéthylamine	Purum	Fluka	90342
Triflate de <i>tert</i> -butyl diméthyl silyle (TBDMS triflate)	Purum	Fluka	91742
Di-triflate de di- <i>tert</i> -butyl silyle (DTBS triflate)	Purum	Aldrich	34835

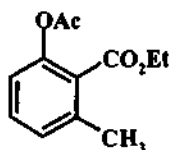
Les oxaziridines de Davies sont préparées conformément aux modes opératoires donnés dans la littérature à partir de N-sulfonylbenzylidène pour la synthèse de 27<sup>[92]</sup> et (+)-CSA pour 28<sup>[93]</sup>. De même, le réactif de Dess-Martin est préparé à partir de l'acide *o*-iodo benzoïque et du Bromate de potassium<sup>[181,182]</sup>.

Le chlorure d'hydrogène sec (HCl) est préparé en additionnant dans un tricol de 1 l de l'acide sulfurique à 96 % sur du chlorure de sodium. Le gaz est séché par passage dans un réservoir contenant de l'acide sulfurique 96 % puis dans un second piège contenant sur la première partie, une couche de silicagel et sur la seconde moitié, une couche de tamis moléculaire 4Å.

Le dioxyde de carbone sec est obtenu en faisant fondre de la carboglace dans un tricol, puis en faisant passer le courant de gaz libéré sur un réservoir contenant sur la première partie, une couche de silicagel et sur la seconde moitié, une couche de tamis moléculaire 4Å.

**6. 3. Synthèse des cis et trans 3,4-dihydro-2,4,8-trihydroxy-naphtalèn-1(2H)-one.**

Synthèse du 2-Acetoxy-6-methyl benzoate d'éthyle (17b)<sup>[81]</sup>.

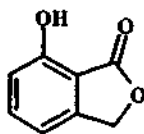


17b

Dans un tricol de 1 l muni d'un système d'agitation magnétique, d'une ampoule à brome et placé sous atmosphère d'argon, sont dissous, à température ambiante, 25 g de 2-hydroxy-6-methyl benzoate d'éthyle (0,139 mol) préparé par la méthode de Hamada<sup>[81]</sup> dans 250 ml de pyridine. Ensuite, 26,3 ml d'anhydride acétique (0,278 mol) sont ajoutés goutte à goutte à la solution. La réaction est laissée 3 h sous agitation, puis acidifiée jusqu'à pH ~ 2 avec de l'acide chlorhydrique 2M. La solution est extraite par 3 fois 250 ml d'éther diéthylique. Les phases organiques sont réunies et lavées avec 2 fois 150 ml d'eau distillée, 1 fois 150 ml de solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et 1 fois 150 ml de solution saturée de chlorure de sodium. La phase étherée est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis évaporée sous pression réduite. Une huile jaune pâle est obtenue, puis purifiée sur silice 60 G à l'aide d'un éluant AcOEt 3/Hexane 7. On recueille alors, 25 g (81 %) d'une huile jaune pâle 17b qui cristallise lentement.

$C_{12}H_{14}O_4$  (222.24). M.p. 36-37°C (hexane)<sup>[81]</sup>.  $^1H$ -NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ): 1.17 (t,  $J = 7$ , Me(9)); 2.07 (s, Me(11)); 2.23 (s, Me(12)); 4.23 (q,  $J = 7$ , 2 H-C(8)); 6.87 (d,  $J = 8$ , 1 H); 7.01 (d,  $J = 8$ , 1 H); 7.23 (t,  $J = 8$ , H-C(4)).

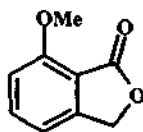
Synthèse du 7-hydroxy-isobenzofuran-1(3H)-one (7-hydroxyphthalide) (19).



19

Dans un monocol de 1 l surmonté d'un réfrigérant et muni d'un système d'agitation magnétique, sont dissous 25g de 17b (0,113 mol) dans 500 ml de tétrachlorure de carbone. Puis, 28 g de N-Bromosuccinimide (0,124 mol) et 2,6 g de peroxyde de benzoyle (0,011 mol) sont ajoutés par petites portions à l'aide d'une spatule. La réaction est chauffée à reflux durant 4 h. Le milieu réactionnel est ensuite refroidi puis évaporé sous pression réduite. L'huile jaune obtenue est solubilisée directement dans 200 ml de mélange eau-dioxanne 1/1 puis chauffée à reflux durant une nuit. Le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite pour éliminer le dioxanne. Le précipité obtenu en phase aqueuse est filtré sur büchner puis séché sur trompe à huile. On recueille 13,7 g (81 %) de 7-hydroxy phthalide 19.

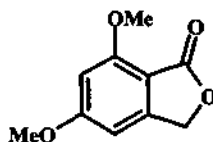
$C_8H_6O_3$  (150.14). M.p. 135-136°C (petroleum ether)<sup>[71]</sup>.  $^1H$ -NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ): 5.35 (s, 2 H-C(3)); 6.98 (t,  $J = 8$ , H-C(4), H-C(6)); 7.59 (t,  $J = 8$ , H-C(5)).

Synthèse du 7-methoxy-isobenzofuran-1(3H)-one (7-methoxyphthalide)<sup>[72,73]</sup> (20a).

20a

Dans un tricol de 2 l placé sous atmosphère d'argon et muni d'un système d'agitation magnétique, d'un réfrigérant surmonté d'un bulleur, d'une ampoule à brome et d'un système d'introduction de gaz, sont solubilisés 34,2 ml de TMEDA (0,227 mol) et 15,8 g de 3-methoxybenzylalcool (0,114 mol) dans 500 ml d'hexane séché préalablement sur sodium. La solution est refroidie à  $-10^{\circ}\text{C}$  à l'aide d'un bain acétone-glace. Puis, 142 ml de butyllithium à 1,6 M (0,227 mol) dans l'hexane sont transférés *via* une canule dans l'ampoule à brome. Le butyllithium est ajouté goutte à goutte dans le milieu réactionnel. Lorsque tout le butyllithium est ajouté, le milieu réactionnel est chauffé à reflux durant 5h. La suspension de couleur orange obtenue, est ensuite refroidie à  $-65^{\circ}\text{C}$  à l'aide d'un bain acétone-azote liquide. Enfin, on fait buller dans le milieu réactionnel, par le système d'introduction de gaz, du dioxyde de carbone préalablement séché sur un piège à humidité contenant un mélange silicagel-chlorure de calcium. La réaction est laissée durant la nuit avec une vive agitation sous atmosphère de dioxyde de carbone. Le milieu réactionnel est hydrolysé avec 500 ml d'acide chlorhydrique 3M puis laissé sous agitation durant 2h, avant d'être extrait par 3 fois 500 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies et lavées avec une fois 100 ml de solution saturée de chlorure de sodium puis séchées sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Une huile brune est obtenue, puis purifiée sur colonne silice 60G à l'aide d'un gradient d'éluant AcOEt / Hexane 1/4, 3/7, 1/1 enfin 3/2. On recueille 8 g de 7-méthoxyphthalide 20a (43 %) (litt.= 40%)<sup>[72]</sup> et 3,1g (20 %) (litt.= 50 %)<sup>[72]</sup> de 3-methoxybenzylalcool.

$\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_2$  (164.16). M.p.  $106^{\circ}\text{C}$  ( $103\text{--}105^{\circ}\text{C}$ )<sup>[72,73]</sup> (aceton-hexane).  $R_f$  (AcOEt-Hexane 1/1, UV) 0.23.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 4.01 (s, Me(8)); 5.24 (s, 2 H-C(3)); 6.93 (d,  $J = 8.4$ , H-C(6)); 7.01 (d,  $J = 7.6$ , H-C(4)); 7.62 (dd,  $J = 7.6, 8.4$ , H-C(5)).

Synthèse du 5,7-dimethoxy-isobenzofuran-1(3H)-one (5,7-dimethoxyphthalide)<sup>[73]</sup>.

Dans un tricol de 1 l, muni d'un système d'agitation magnétique et d'un réfrigérant, sont solubilisés 12 g (0,072 mol) de 3,5-dimethoxybenzylalcool dans 500 ml de tétrachlorure de carbone. Puis, 12,9 g (0,072 mol) de N-Bromosuccinimide sont ajoutés à l'aide d'une spatule par petites portions en 5 minutes. Le milieu réactionnel est chauffé à  $70^{\circ}\text{C}$  durant 40 minutes. Lorsque le chauffage est terminé, le milieu réactionnel est filtré puis dilué avec 200 ml d'éther diéthylique. La phase organique est lavée avec 300 ml d'eau distillée puis 300 ml de solution saturée de chlorure de sodium. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium puis évaporées sous pression réduite pour donner 15,4 g d'un solide blanc. Le produit obtenu est recristallisé dans un mélange acétone-hexane. On recueille après filtration et séchage sur trompe à huile 14,2 g (81 %) de 2-bromo-3,5-dimethoxybenzylalcool.

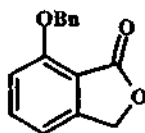
Dans un tricol de 1 l placé sous atmosphère d'argon et muni d'un système d'agitation magnétique, d'un réfrigérant surmonté d'un bulleur, d'une ampoule à brome et d'un système d'introduction de gaz, sont dissous 14,2 g de 2-bromo-3,5-dimethoxybenzylalcool (0,057 mol) dans 550 ml de THF sec. La solution est refroidie à  $-60^{\circ}\text{C}$  à l'aide d'un bain acétone-azote liquide. Puis,

104 ml (0,166 mol) de butyllithium à 1,6 M dans l'hexane sont transférés *via* une canule dans l'ampoule à brome. Le butyllithium est ajouté goutte à goutte en 30 minutes dans le milieu réactionnel. La solution est agitée 30 minutes à -60°C puis on laisse buller durant 2h dans le milieu réactionnel du dioxyde de carbone séché sur un système silicagel-chlorure de calcium. Le milieu réactionnel est hydrolysé lentement avec 300 ml d'acide chlorhydrique 2,5M puis extrait avec 3 fois 200 ml d'éther diéthylique. Les phases organiques sont réunies et lavées avec une fois 100 ml de solution saturée de chlorure de sodium puis séchées sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Une huile brune est obtenue puis purifiée sur colonne silice 60G à l'aide d'un gradient d'éluant AcOEt / Hexane 1/1 puis AcOEt pur. On recueille 4,1 g (38 %) (litt. = 74 %) <sup>[73]</sup> de 5,7-diméthoxyphthalide et 2,5g (21 %) (litt. = 8 %) <sup>[73]</sup> de 3,5-diméthoxybenzyl alcool.

**C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>Br** (247.09). M.p. 95-96°C (aceton-hexane 1/1). <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.81 (s, 3 H); 3.86 (s, 3 H); 4.72 (s, 2 H-C(3)); 6.42 (d, J = 2.6, 1 H); 6.68 (d, J = 2.6, 1 H).

**C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>** (194.19). M.p. 147°C (151-152°C) (aceton-hexane 1/1). R<sub>f</sub> (AcOEt-Hexane 1/1, UV) 0.21. <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.89 (s, 3 H); 3.95 (s, 3 H); 5.16 (s, 2 H-C(3)); 6.42 (d, J = 1.8, 1 H); 6.48 (d, J = 1.8, 1 H).

*Synthèse du 7-benzyloxy-isobenzofuran-1(3H)-one (7-Benzyloxyphthalide) (21).*

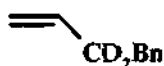


21

Dans un monocol de 250 ml muni d'un système d'agitation magnétique, d'une ampoule à brome et placé sous atmosphère d'argon, sont dissous, 6 g de 7-hydroxy phthalide **20a** (0,04 mol) et 16,6 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,12 mol) dans 100 ml de DMF sec. Puis, 9,5 ml (0,08 mol) de bromure de benzyle sont ajoutés goutte à goutte au milieu réactionnel. La réaction est suivie par CCM à l'aide d'un éluant AcOEt / hexane 3/7. Lorsque la réaction est terminée, le milieu réactionnel est versé sur 100 g de glace pillée. Il se forme alors un précipité, que l'on dissout dans de l'acétate d'éthyle. La phase organique est séparée puis on extrait à nouveau la phase aqueuse avec encore 2 fois 100 ml d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, lavées avec une fois 100 ml de solution saturée de chlorure de sodium puis séchées sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Une huile jaune pâle est obtenue puis purifiée sur colonne silice 60G à l'aide d'un gradient d'éluant AcOEt / Hexane 2/8 puis 3/7. On recueille 6,2 g (65 %) de 7-benzyloxyphthalide **21**.

**C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>** (240.26). White solid. M.p. 109°C (AcOEt-hexane). IR (KBr): 1764s, 1746m, 1616m, 1604m, 1498s, 1489s, 1454s. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.25 (s, 2 H-C(3)); 5.35 (s, 2 H-C(8)); 6.93 (d, J = 8.3, H-C(6)); 7.01 (dd, J = 0.6, 7.5, H-C(4)); 7.32 (m, 1 H); 7.39 (m, 2 H); 7.53 (m, 3 H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HETCOR): 69.07 C(3); 70.80 C(8); 112.93 C(6); 114.35; 114.39 C(4); 127.13; 128.37; 129.10; 136.44; 136.53; 149.82; 158.12 C(7); 169.23 C(1). MS (ESI(+)): ms 263 [M+Na]<sup>+</sup>, ms 258 [M+H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, ms-ms (258) 241 [M+H]<sup>+</sup>. Anal. calc. C 74.99, H 5.03; found: C 74.92, H 4.96.

## Synthèse de l'acrylate de benzyle



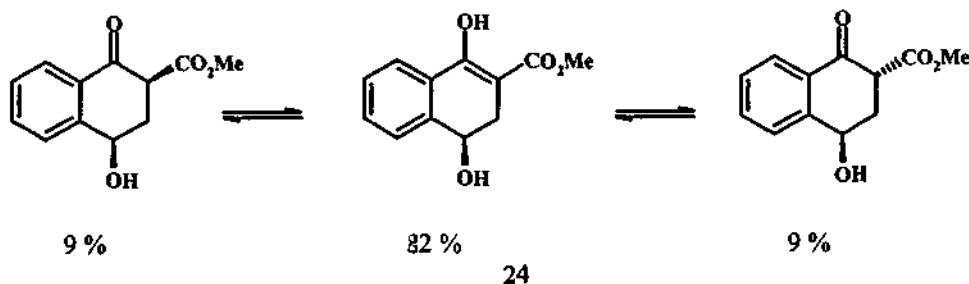
Dans un ballon de 1 l, muni d'un système d'agitation magnétique et surmonté d'une ampoule à brome, sont dissous, 25,9 ml (0,25 mol) d'alcool benzylique et 34,8 ml (0,25 mol) de triéthylamine dans 250 ml de dichlorométhane. La solution est refroidie à 0°C, puis 20,3 ml (0,25 mol) de chlorure d'acryloyle sont ajoutés goutte à goutte à la solution. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante durant 30 minutes, puis versé sur 200 ml de mélange eau-glace. La phase organique est séparée puis la phase aqueuse est extraite avec encore 2 fois 100 ml de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées avec 3 fois 100 ml d'eau distillée puis séchées sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Un liquide jaune pâle est obtenu puis purifié par distillation sous pression réduite (92-96 °C / 6 mm Hg) en présence d'une petite quantité de monométhyl hydroquinone éther. On recueille 26,7 g (66 %) d'un liquide incolore développant une forte odeur fongique.

$C_{10}H_{10}O_2$  (162.19). Colourless liquid. B.p. 92-96°C /6 Torr. (200 MHz,  $CDCl_3$ ): 5.19 (s, 2 H-C(4)); 5.83 (dd,  $J = 1.4, 10.2$ , H-C(3)); 6.15 (dd,  $J = 10.2, 17.2$ , H-C(2)); 6.44 (dd,  $J = 1.4, 17.2$ , H-C(3)); 7.35 (m, 5H).

## Procédure générale d'ouverture des phtalides.

Dans un bicol purgé préalablement à l'argon, muni d'un système d'agitation magnétique et placé sous atmosphère inerte, est dissous, à température ambiante, 1 équivalent de phtalide dans du THF sec. Le milieu réactionnel est placé à -40 °C dans un Dewar, à l'aide d'un bain acétone-azote liquide. 2 équivalents de solution commerciale de LDA (C = 2 M dans THF / Hexane/ Ethylbenzene) sont ajoutés goutte à goutte à la solution. La solution se colore fortement en présence du 4-benzyloxyphthalide et de manière moins intense pour les dérivés substitués en position 5 et/ou 7. Après 5 minutes, une solution de 1,3 équivalent d'acrylate d'alkyle dilué au 1/20° dans le THF sec est ajoutée goutte à goutte au milieu réactionnel, à l'aide d'une seringue. Après ajout, on laisse revenir la température de la solution à -10°C (environ 1h30). Le milieu réactionnel est hydrolysé avec de l'acide chlorhydrique dilué ou de l'eau distillée, puis extrait avec de l'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées puis évaporées sous pression réduite en présence de silice 60 G pour chromatographie colonne. L'huile de couleur brune obtenue, est alors purifiée sur silice 60 G à l'aide d'un éluant AcOEt / Hexane (1/1). On recueille une huile jaunâtre semi-solide que l'on sèche sur trompe à huile.

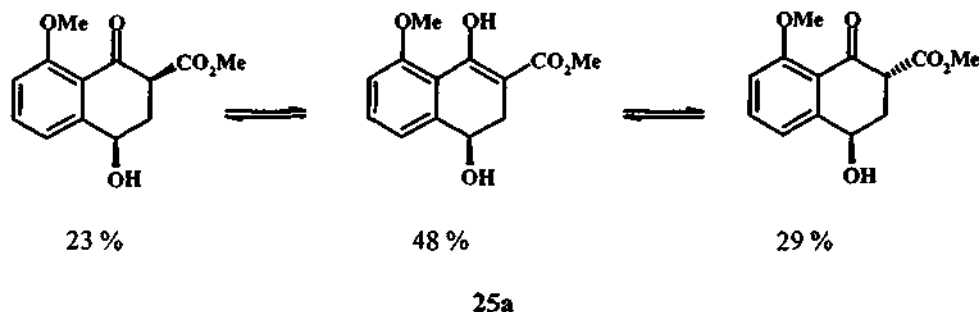
## Synthèse du 4-hydroxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalène-2-carboxylate de méthyle (24).



La réaction est réalisée en suivant la procédure ci-dessus dans un tricol de 100 ml contenant 200 mg de phtalide commercial ( $1,49 \cdot 10^{-3}$  mol) dissous dans 40 ml de THF sec. La réaction est effectuée en présence de 1,49 ml de LDA commercial (C = 2 M) ( $1,49 \cdot 10^{-3}$  mol), 200  $\mu$ l d'acrylate de méthyle ( $2,24 \cdot 10^{-3}$  mol) dissous dans 4,7 ml de THF sec. L'hydrolyse est effectuée à 0°C avec 15 ml

de solution d'acide chlorhydrique 2M puis le milieu réactionnel est extrait par 3 fois 25 ml d'AcOEt. Lavage des phases organiques avec 2 fois 20 ml de solution saturée de chlorure de sodium. Purification : colonne silice 60 G avec éluant AcOEt / Hexane (1/1). On recueille 126 mg (38 %) (litt. = 37 %)<sup>[68]</sup> d'une huile jaunâtre semi-solide.

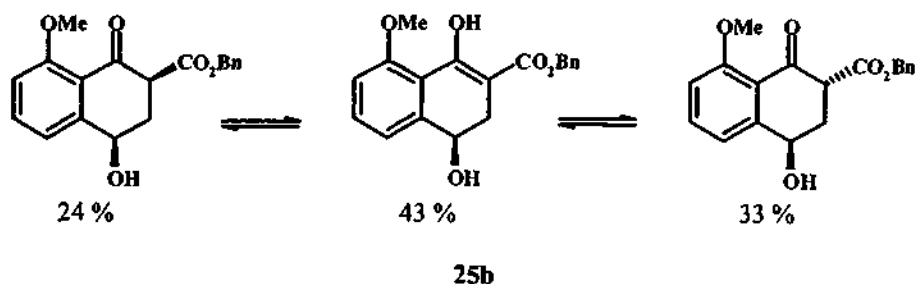
*Synthèse du 4-hydroxy-8-methoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalène-2-carboxylate de méthyle (25a).*



La réaction est réalisée en suivant la procédure ci-dessus dans un tricol de 100 ml contenant 300 mg de 7-methoxy phthalide **20a** ( $1,83 \cdot 10^{-3}$  mol) dissous dans 40 ml de THF sec. La réaction est effectuée en présence de 1,83 ml de LDA commercial ( $C = 2$  M) ( $1,83 \cdot 10^{-3}$  mol), 215  $\mu$ l d'acrylate de méthyle ( $2,38 \cdot 10^{-3}$  mol) dissous dans 4,3 ml de THF sec. L'hydrolyse est effectuée à 0°C avec 15 ml de solution d'acide chlorhydrique 2 M puis le milieu réactionnel est extrait par 3 fois 20 ml d'AcOEt. Lavage des phases organiques avec 2 fois 20 ml de solution saturée de chlorure de sodium. Purification : colonne silice 60 G avec éluant AcOEt / Hexane (1/1). On recueille 263 mg (57 %) d'une huile jaunâtre semi-solide **25a**.

$C_{13}H_{14}O_5$  (250.25). pale yellow oil.  $R_f$  (AcOEt-Hexane 1/1, UV) 0.21.  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , COSY): *Cis* : 2.49-2.60 (*m*, 2 H-C(3)); 3.69 (*m*, H-C(2)); 4.93 (*dd*,  $J = 4.7, 8.2$ , H-C(4)); 6.93-7.02 (*m*, H-C(7)); 7.26 (*d*,  $J = 7.7$ , H-C(5)); 7.57 (*t*,  $J = 8.3$ , H-C(6)). *Enol* : 2.75 (*d*,  $J = 6.0$ , 2 H-C(3)); 4.75 (*t*,  $J = 6.0$ , H-C(4)); 6.93-7.02 (*m*, H-C(7)); 7.11 (*d*,  $J = 7.5$ , H-C(5)); 7.43 (*t*,  $J = 8.3$ , H-C(6)); 13.08 (*s*, OH). *Trans* : 2.45 (*dt*,  $J = 4.9, 13.5$ , H-C(3)); 2.64 (*ddd*,  $J = 3.4, 10.7, 13.5$ , H-C(3)); 4.09 (*dd*,  $J = 5.1, 10.7$ , H-C(2)); 5.04 (*dd*,  $J = 3.4, 5.1$ , H-C(4)); 6.93-7.02 (*m*, H-C(7)); 7.06 (*d*,  $J = 7.6$ , H-C(5)); 7.55 (*t*,  $J = 7.7$ , H-C(6)). *Cis, Enol, Trans* : 3.79 (*s*, 3 H); 3.80 (*s*, 6 H); 3.84 (*s*, 3 H); 3.92 (*s*, 3 H); 3.94 (*s*, 3 H).  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ): *Enol* : 2.61 (*dd*,  $J = 8.2, 15.5$ , H-C(3)); 2.69 (*dd*,  $J = 5.1, 15.5$ , H-C(3)); 4.64 (*dd*,  $J = 5.1, 8.2$ , H-C(4)); 7.06-7.14 (*m*, H-C(5), H-C(7)); 7.45 (*dd*,  $J = 7.6, 8.4$ , H-C(6)). *Trans* : 2.39 (*dt*,  $J = 5.1, 13.6$ , H-C(3)); 2.55 (*ddd*,  $J = 3.3, 10.6, 13.6$ , H-C(3)); 4.02 (*dd*,  $J = 5.1, 10.6$ , H-C(2)); 4.94 (*dd*,  $J = 3.3, 5.0$ , H-C(4)); 6.06-7.14 (*m*, H-C(5), H-C(7)); 7.62 (*dd*,  $J = 7.6, 8.5$ , H-C(6)). *Cis, Enol, Trans* : 3.76 (*s*, 3 H); 3.78 (*s*, 6 H); 3.84 (*s*, 3 H); 3.88 (*s*, 3 H); 3.89 (*s*, 3 H). MS (ESI(+)) :  $m/z$  273 [ $M+Na$ ] $^+$ . Anal. calc. C 62.39, H 5.64; found : C 62.41, H 5.85.

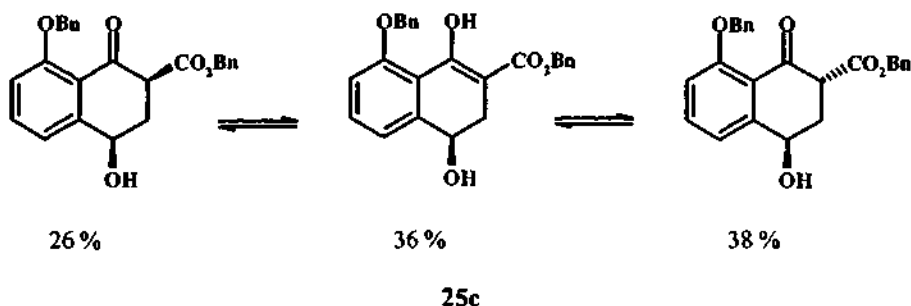
Synthèse du 4-hydroxy-8-methoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalène-2-carboxylate de benzyle (25b).



La réaction est réalisée en suivant la procédure ci-dessus dans un tricol de 250 ml contenant 600 mg de 7-methoxy phtalide **20a** ( $3,66 \cdot 10^{-3}$  mol) dissous dans 80 ml de THF sec. La réaction est effectuée en présence de 3,66 ml de LDA commercial ( $C = 2$  M) ( $3,66 \cdot 10^{-3}$  mol), 770 mg d'acrylate de benzyle ( $4,76 \cdot 10^{-3}$  mol) dissous dans 15 ml de THF sec. L'hydrolyse est effectuée à  $0^{\circ}\text{C}$  avec 25 ml de solution d'acide chlorhydrique 0,5 M puis le milieu réactionnel est extrait par 3 fois 20 ml d'AcOEt. Lavage des phases organiques avec 3 fois 20 ml de solution saturée de chlorure de sodium. Purification : colonne silice 60 G avec éluant AcOEt / Hexane (1/1). On recueille 707 mg (60 %) d'une huile jaunâtre semi-solide **25b**.

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_5$  (326.35). pale yellow oil.  $R_f$  (AcOEt-Hexane 1/1, UV) 0.32.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY): *Cis* : 2.30-2.70 (*m*, 2 H-C(3)); 3.69 (*dd*,  $J = 5.4, 10.0$ , H-C(2)); 4.89 (*dd*,  $J = 4.8, 8.6$ , H-C(4)); 6.89-7.64 (*m*, 8 H). *Enol* : 2.77 (*m*, 2 H-C(3)); 4.72 (*t*,  $J = 6.0$ , H-C(4)); 6.89-7.64 (*m*, 8H); 13.09 (*s*, OH). *Trans* : 2.30-2.70 (*m*, 2 H-C(3)); 4.10 (*m*, H-C(2)); 5.00 (*dd*,  $J = 3.5, 4.9$ , H-C(4)); 6.89-7.64 (*m*, 8 H). *Cis, Enol, Trans* : 3.89 (*s*, 3 H); 3.90 (*s*, 3 H); 3.93 (*s*, 3 H); 5.22 (*s*, 2 H); 5.23 (*s*, 2 H); 5.27 (*s*, 2 H). MS (ESI(+)) : *ms* 327  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

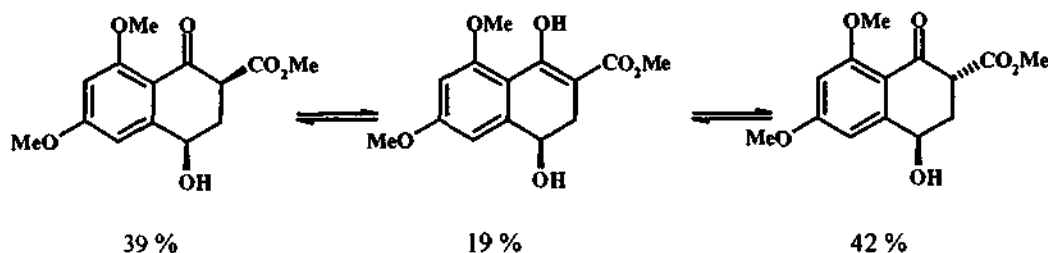
Synthèse du 8-benzyloxy-4-hydroxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalène-2-carboxylate de benzyle (25c).



La réaction est réalisée en suivant la procédure ci-dessus dans un tricol de 500 ml contenant 2 g de 7-benzyloxy phtalide **21** ( $8,33 \cdot 10^{-3}$  mol) dissous dans 375 ml de THF sec. La réaction est effectuée en présence de 8,33 ml de LDA commercial ( $C = 2$  M) ( $8,33 \cdot 10^{-3}$  mol), 1,735 g d'acrylate de benzyle ( $1,07 \cdot 10^{-2}$  mol) dissous dans 35 ml de THF sec. L'hydrolyse est effectuée à  $-10^{\circ}\text{C}$  avec 100 ml de solution d'acide chlorhydrique 1 M puis ajout de 100 ml d'eau distillée. Le milieu réactionnel est extrait par 3 fois 150 ml d'AcOEt. Lavage des phases organiques avec 1 fois 100 ml de solution saturée de chlorure de sodium. Purification : colonne silice 60 G avec éluant AcOEt / Hexane (1/1). On recueille 1,13 g (41 %) d'une huile jaunâtre semi-solide **25c**.

$C_{25}H_{22}O_5$  (402.45). pale yellow oil.  $R_f$  (AcOEt-Hexane 1/1, UV) 0.39. IR (KBr): 3426s, 1739s, 1680m, 1600s, 1271s.  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , COSY): *Cis*: 2.44-2.71 (m, 2 H-C(3)); 3.73 (dd,  $J = 5.5, 9.4$ , H-C(2)); 4.90-5.48 (m, 5H); 6.79-7.66 (m, 13H). *Enol*: 2.80 (m, 2 H-C(3)); 4.73 (t,  $J = 6.6$ , H-C(4)); 4.90-5.48 (m, 5H); 6.79-7.66 (m, 13H); 13.03 (s, OH). *Trans*: 2.30-2.71 (m, H-C(3)); 4.15 (dd,  $J = 5.1, 10.5$ , H-C(2)); 4.90-5.48 (m, 5H); 6.79-7.66 (m, 13H). MS (ESI+): ms 425  $[M+Na]^+$ .

Synthèse du 4-hydroxy-6,8-diméthoxy-1-oxo-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-2-carboxylate de méthyle (26).

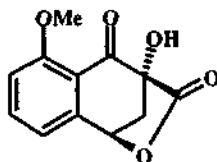


26

La réaction est réalisée en suivant la procédure ci-dessus dans un tricol de 100 ml contenant 200 mg de 5,7-diméthoxy phthalide ( $1,03 \cdot 10^{-3}$  mol) dissous dans 40 ml de THF sec. La réaction est effectuée en présence de 1,03 ml de LDA commercial ( $C \approx 2$  M) ( $1,03 \cdot 10^{-3}$  mol), 139  $\mu$ l d'acrylate de méthyle ( $1,55 \cdot 10^{-3}$  mol) dissous dans 2,8 ml de THF sec. L'hydrolyse est effectuée à 0°C avec 20 ml solution d'acide chlorhydrique 2 M. Le milieu réactionnel est extrait par 3 fois 25 ml d'AcOEt. Lavage des phases organiques avec 1 fois 20 ml de solution d'hydrogénocarbonate de sodium saturée (pH=9), 1 fois 15 ml d'eau distillée, 2 fois 20 ml de solution saturée de chlorure de sodium (pH=7). Purification: colonne silice 60 G avec éluant AcOEt / Hexane (1/1). On recueille 243 mg (84 %) d'une huile jaunâtre semi-solide 26.

$C_{14}H_{16}O_6$  (280.28). pale yellow oil.  $^1H$ -NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ , COSY): *Cis*: 2.25-2.68 (m, 2 H-C(3)); 3.60-3.90 (m, H-C(2), Me(11), Me(12)); 4.84 (dd,  $J = 5.3, 8.8$ , H-C(4)); 6.30 (m, H-C(5)); 6.78 (d,  $J = 2.6$ , H-C(7)). *Enol*: 2.25-2.68 (m, 2 H-C(3)); 3.60-3.90 (m, Me(11), Me(12)); 4.64 (dd,  $J = 5.5, 8.4$ , H-C(4)); 6.40 (m, H-C(5)); 6.65 (d,  $J = 2.5$ , H-C(7)); 13.04 (s, OH). *Trans*: 2.25-2.68 (m, 2 H-C(3)); 3.60-3.90 (m, H-C(2), Me(11), Me(12)); 4.97 (dd,  $J = 3.4, 5.7$ , H-C(4)); 6.30 (m, H-C(5)); 6.56 (d,  $J = 2.6$ , H-C(7)). MS-EI: 280 (45.9,  $M^+$ ), 263 (20.2,  $[M-OH]^+$ ), 194 (100), 77 (54.0).

Synthèse du 9-Hydroxy-6-méthoxy-11-oxa-tricyclo[7.2.1.0<sup>2,7</sup>]dodéca-2,4,6-triene-8,10-dione (36).



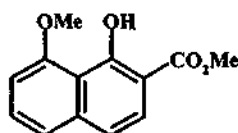
36

Dans un Bicol de 50 ml purgé préalablement à l'argon, muni d'un système d'agitation magnétique et placé sous atmosphère inerte, sont dissous, à température ambiante 146 mg de naphthalénone 25a ( $5,84 \cdot 10^{-4}$  mol) dans 30 ml de THF sec. Le milieu réactionnel est descendu à -65 °C dans un Dewar, à l'aide d'un bain acétone - azote liquide. Puis, 2,4 ml de solution commerciale de KHMDS ( $C = 0,5$  M dans toluène) ( $1,23 \cdot 10^{-3}$  mol) est ajoutée au milieu réactionnel. La solution devient orange. Après 20 minutes entre -65°C et -60°C, une solution de 200 mg de (+)-(camphorsulfonyl)oxaziridine 28a ( $8,76 \cdot 10^{-4}$  mol) diluée dans 10 ml de THF sec est ajoutée goutte

à goutte à l'aide d'une seringue dans le milieu réactionnel. La température de la solution est ramenée à  $-35^{\circ}\text{C}$ , puis à nouveau redescendue à  $-65^{\circ}\text{C}$  durant 6h. L'hydrolyse est effectuée à  $0^{\circ}\text{C}$  avec 20 ml solution d'acide chlorhydrique 2 M. Le milieu réactionnel est extrait 3 fois avec 20 ml AcOEt puis les phases organiques sont réunies et lavées 3 fois avec 20 ml de solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis évaporée sous pression réduite en présence de silice 60 G pour chromatographie colonne. La réaction est purifiée sur silice 60 G à l'aide d'un éluant AcOEt / Hexane (1/1). On recueille 38 mg (28 %) de solide blanc 36 que l'on sèche sur trompe à huile.

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_5$  (234.21). White solid.  $R_f$  (AcOEt-Hexane 1/1, UV) 0.20. IR (KBr): 3415m, 1783s, 1686s, 1600s, 1578m, 1476s.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY): 2.79 (d,  $J = 11.4$ , H-C(12)); 3.21 (dd,  $J = 5.6, 11.4$ , H-C(12)); 4.01 (s, Me(13)); 5.57 (d,  $J = 5.6$ , H-C(1)); 7.06 (dd,  $J = 0.8, 7.4$ , H-C(3)); 7.15 (dd,  $J = 0.7, 8.7$ , H-C(5)); 7.66 (dd,  $J = 7.4, 8.7$ , H-C(4)).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{COCl}_2$ , HETCOR): 46.24 C(12); 56.82 C(13); 76.91 C(1); 82.16 C(9); 114.88 C(5); 115.43 C(7); 119.87 C(3); 137.91 C(4); 144.06 C(2); 162.32 C(6); 172.47 C(10); 188.43 C(8). MS (ESI(+)): ms 235  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Synthèse du 1-hydroxy-8-methoxy-naphtalène-2-carboxylate de méthyle (37).



37

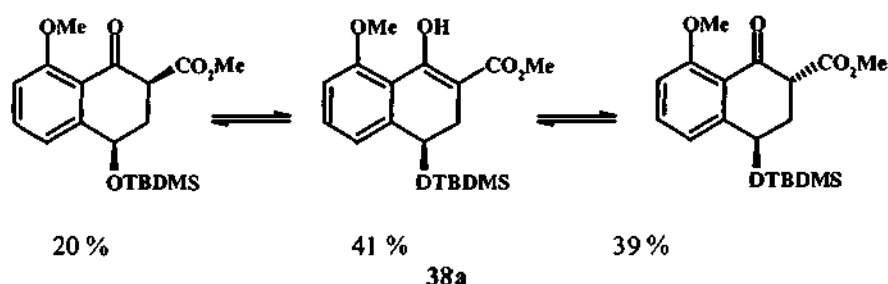
Dans un Bicol de 100 ml purgé préalablement à l'argon, muni d'un système d'agitation magnétique et placé sous atmosphère inerte, sont dissous, à température ambiante, 300 mg de 7-methoxyphtalide 20a ( $1,82 \cdot 10^{-3}$  mol) dans 40 ml de THF sec. Le milieu réactionnel est placé à  $-40^{\circ}\text{C}$  dans un Dewar, à l'aide d'un bain acétone - azote liquide. Puis,  $1,82$  ml ( $3,64 \cdot 10^{-3}$  mol) de solution commerciale de LDA ( $C = 2$  M dans THF / Hexane/ Ethylbenzene) est ajouté goutte à goutte à l'aide d'une seringue dans le milieu réactionnel. Après 5 minutes,  $213$   $\mu\text{l}$  d'acrylate de méthyle ( $2,37 \cdot 10^{-3}$  mol) dilué dans  $4,3$  ml de THF sec sont ajoutés lentement à l'aide d'une seringue. La température de la solution est ramenée à  $0^{\circ}\text{C}$  (environ 1h30) puis  $124$   $\mu\text{l}$  d'iodométhane ( $2,00 \cdot 10^{-3}$  mol) sont ajoutés goutte à goutte au milieu réactionnel. La réaction est laissée sous agitation à température ambiante durant 24 h, et son avancement est suivie par CCM. La réaction est hydrolysée avec 20 ml de solution d'acide chlorhydrique 2M au bout de 60h, puis, extraite par 3 fois 20 ml d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium puis filtrées. L'étude de la CCM ne montre pas de modifications apparentes par rapport aux produits 25a-c connus. La solution organique est évaporée sous pression réduite en présence de silice 60 G pour chromatographie colonne. La silice devient noire après évaporation. La réaction est alors purifiée sur silice 60 G à l'aide d'un gradient d'éluant AcOEt / Hexane (3/7) puis (1/1). On recueille 128 mg (30 %) d'un solide blanc 37 dont le dépôt sur plaque CCM de silice 60 F<sub>254</sub> donne un spot rond fortement visible à 366 nm.

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_4$  (232.24). White solid. M.p.  $134-135^{\circ}\text{C}$  (Hexane-AcOEt). IR (KBr): 1654s, 1631s, 1603s, 1579s, 1285s.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY): 4.00 (s, Me(11)); 4.05 (s, Me(10)); 6.89 (dd,  $J = 0.8, 7.9$ , H-C(7)); 7.22 (dd,  $J = 0.4, 8.8$ , H-C(4)); 7.34 (dd,  $J = 0.8, 8.2$ , H-C(5)); 7.49 (t,  $J = 8.0$ , H-C(6)); 7.79 (d,  $J = 8.8$ , H-C(3)); 12.55 (s, OH).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , HETCOR): 52.72 C(11); 56.67 C(10); 106.62 C(7); 106.97 C(8a); 116.41 C(2); 119.03 C(4); 120.99 C(5); 125.93 C(3); 130.15 C(6); 140.39 C(4a); 159.23; 162.66; 171.63 C(9). MS (ESI(-)): ms 231  $[\text{M}-\text{H}]$ , ms-ms (231) 216  $[\text{M}-\text{Me}]$ , ms-ms-ms (216) 158  $[\text{M}-\text{H}-\text{Me}-\text{C}_3\text{H}_6\text{O}]$ , ms-ms-ms-ms (158) 130  $[\text{M}-\text{H}-\text{Me}-\text{C}_3\text{H}_6\text{O}-\text{CO}]$ . Anal. calc. C 67.23, H 5.21; found: C 67.16, H 5.16.

Procédure générale de protection au TBDMSCl :

Dans un monocol, muni d'un système d'agitation magnétique et placé sous atmosphère inerte, est dissous à température ambiante 1 équivalent de naphthalénone dans du DMF sec. Puis, 2 équivalents d'imidazole sont ajoutés à la spatule. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation durant 5 min. puis 2 équivalents de TBDMSCl sont additionnés. La réaction est mise sous agitation toute la nuit puis hydrolysée à 0°C dans un mélange glace-acide chlorhydrique 2M. Le milieu réactionnel est extrait avec du diéyle éther puis les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées puis évaporées sous pression réduite en présence de silice 60 G pour chromatographie colonne. La réaction est purifiée sur silice 60 G à l'aide d'un éluant AcOEt / Hexane (1/4). On recueille une huile incolore qui se solidifie très lentement et que l'on sèche sur trompe à huile.

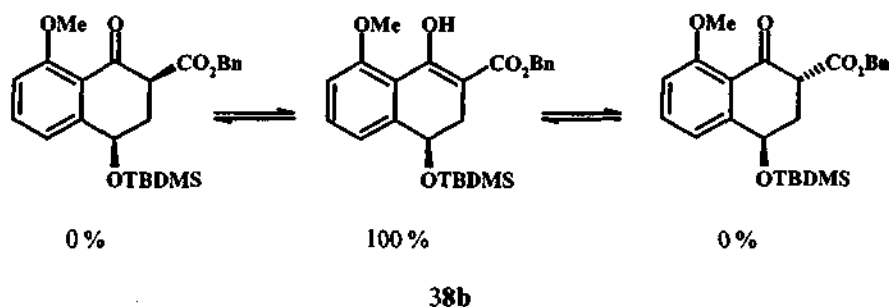
*Synthèse du 4-(tert-butyl-diméthyl-silyloxy)-8-méthoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalène-2-carboxylate de méthyle (38a).*



La réaction est réalisée en suivant la procédure ci-dessus dans un monocol de 50 ml contenant 218 mg de naphthalénone 25a ( $8,72 \cdot 10^{-4}$  mol) dissous dans 15 ml de DMF sec. Puis, 118 mg d'imidazole ( $1,74 \cdot 10^{-3}$  mol) et 262 mg TBDMSCl ( $1,74 \cdot 10^{-3}$  mol) sont ajoutés à la spatule dans le milieu réactionnel. L'hydrolyse est effectuée à 0°C avec 15 ml de solution glacée d'acide chlorhydrique 2M. Extraction par 3 fois 20 ml de diéyle éther puis lavage des phases organiques avec 2 fois 20 ml de solution saturée de chlorure de sodium. Purification : colonne silice 60 G avec éluant AcOEt / Hexane (1/4). On recueille 138 mg (44 %) d'une huile incolore 38a qui se solidifie très lentement.

$C_{19}H_{20}O_5Si$  (364.52). Colourless oil.  $R_f$  (AcOEt-Hexane 1/4, UV) 0.29. IR (film) : 1764s, 1686s, 1645s, 1595s.  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , COSY): *Cis* : 2.34-2.56 (m, 2 H-C(3)); 3.62 (dd,  $J = 6.9, 10.9$ , H-C(2)); 4.90 (t,  $J = 7.5$ , H-C(4)); 6.96 (d,  $J = 8.2$ , H-C(7)); 7.21 (d,  $J = 7.9$ , H-C(5)); 7.53 (t,  $J = 8.2$ , H-C(6)). *Enol* : 2.34-2.56 (m, H-C(3)); 2.71 (dd,  $J = 5.6, 14.8$ , H-C(3)); 4.75 (dd,  $J = 5.6, 12.2$ , H-C(4)); 6.93 (d,  $J = 8.5$ , 1H); 6.96 (d,  $J = 8.2$ , 1H); 7.42 (t,  $J = 8.1$ , H-C(6)); 13.05 (s, OH). *Trans* : 2.34-2.56 (m, 2 H-C(3)); 4.02 (dd,  $J = 5.5, 9.6$ , H-C(2)); 4.99 (dd,  $J = 2.9, 5.7$ , H-C(4)); 6.93 (d,  $J = 8.5$ , H-C(7)); 7.15 (d,  $J = 7.6$ , H-C(5)); 7.51 (t,  $J = 7.9$ , H-C(6)). *Cis, Enol, Trans* : 0.05 (s, 3 H); 0.11 (s, 3 H); 0.14 (s, 3 H); 0.17 (s, 3 H); 0.20 (s, 3 H); 0.22 (s, 3 H); 0.88 (s, 9 H); 0.98 (s, 9 H); 0.99 (s, 9 H); 3.78 (s, 3 H); 3.80 (s, 3 H); 3.84 (s, 3 H); 3.918 (s, 3 H); 3.922 (s, 3 H); 3.925 (s, 3 H).  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ , HETCOR) : *Cis* : 36.19 C(3); 54.88 C(2); 68.64 C(4); 111.50 C(7); 118.16 C(5). *Enol* : 30.60 C(3); 69.63 C(4); 95.10 C(2); 112.04; 119.86; 132.56 C(6); 167.00 C(1). *Trans* : 35.10 C(3); 51.68 C(2); 67.81 C(4); 112.32 C(7); 117.40 C(5). *Cis, Trans* : 135.38; 135.32; 191.30 C(1); 191.91 C(1). *Cis, Enol, Trans* : -4.49; -4.40; -4.20; -4.10; -3.82; -3.17; 18.44; 18.58; 18.65; 26.11; 26.24; 26.27; 52.17 C(10); 52.79 C(10); 56.49 C(11); 56.52 C(11); 56.78 C(11); 117.52; 120.08; 128.63; 145.94 C(4a); 147.54 C(4a); 149.53 C(4a); 158.54 C(8); 160.67 C(8); 160.73 C(8); 170.64 C(9); 171.58 C(9); 173.63 C(9). MS (ESI(+)) : ms 387  $[M+Na]^+$ . Anal. calc. C 62.61, H 7.74 ; found : C 62.63, H 7.75.

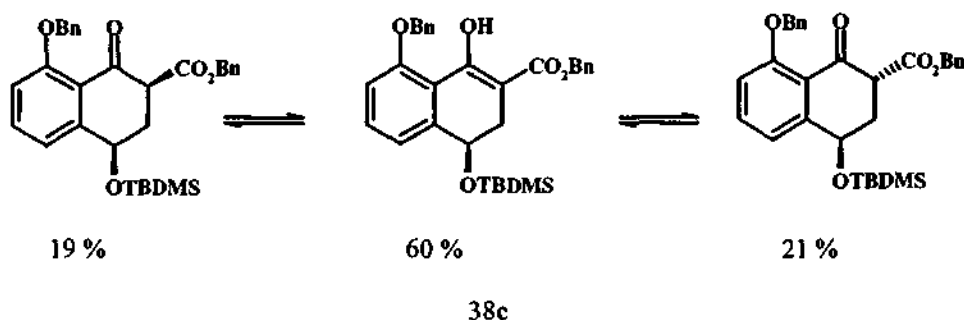
Synthèse du 4-(tert-butyl-diméthyl-silyloxy)-8-méthoxy-1-oxo-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-2-carboxylate de benzyle (38b).



La réaction est réalisée en suivant la procédure ci-dessus dans un monocol de 50 ml contenant 940 mg de naphthalénone 25b ( $2,88 \cdot 10^{-3}$  mol) dissous dans 20 ml de DMF sec. Puis, 393 mg d'imidazole ( $5,76 \cdot 10^{-3}$  mol) et 868 mg de TBDMSCI ( $5,76 \cdot 10^{-3}$  mol) sont ajoutés à la spatule dans le milieu réactionnel. L'hydrolyse est effectuée à 0°C avec 15 ml de solution glacée d'acide chlorhydrique 2M. Extraction par 3 fois 25 ml de diéthyle éther puis lavage des phases organiques avec 2 fois 20 ml de solution saturée de chlorure de sodium. Purification : colonne silice 60 G avec éluant AcOEt / Hexane (1/4). On recueille 608 mg (48 %) d'une huile jaune pâle 38b qui se solidifie très lentement.

$C_{25}H_{32}O_5Si$  (440.62). Pale yellow solid. M.p. 65 °C (hexane).  $R_f$  (AcOEt-Hexane 1/4, UV) 0.22. IR (KBr): 1646s, 1604s, 1568m, 1473s, 1396s, 1258s, 1232s, 1183s, 1137s.  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , COSY): Enol : 0.14 (s, 3 H); 0.16 (s, 3 H); 0.98 (s, 9 H); 2.50 (dd,  $J = 11.9, 14.8$ , H-C(3)); 2.80 (dd,  $J = 5.4, 14.8$ , H-C(3)); 3.94 (s, Me(23)); 4.76 (dd,  $J = 5.4, 11.9$ , H-C(4)); 5.28 (d,  $J = 12.6$ , H-C(10)); 5.32 (d,  $J = 12.6$ , H-C(10)); 6.94 (d,  $J = 8.4$ , H-C(7)); 7.15 (dt,  $J = 7.6, 1.0$ , H-C(5)); 7.40 (m, 6H); 13.00 (s, OH).  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ , HETCOR) : Enol : -4.10; -3.16; 18.67; 26.29; 30.66 C(3); 56.78 C(23); 66.39 C(10); 69.66 C(4); 95.17 C(2); 112.07 C(7); 117.50 C(5); 128.12; 128.53; 128.96; 132.64; 136.50; 145.46 C(4a); 158.58 C(8); 167.36 C(1); 172.90 C(9). MS (ESI(+)) : ms 463  $[M+Na]^+$ , 479  $[M+K]^+$ .

Synthèse du 8-benzyloxy-4-(tert-butyl-diméthyl-silyloxy)-1-oxo-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-2-carboxylate de benzyle (38c).



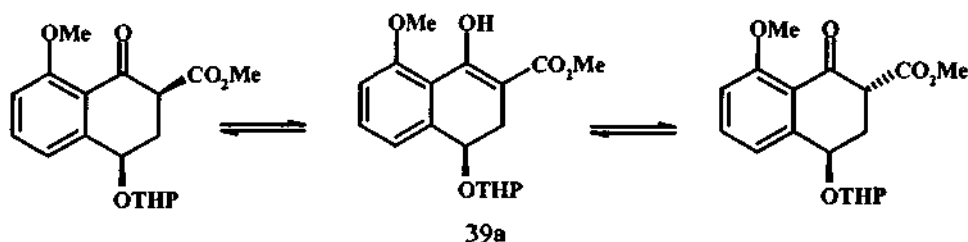
La réaction est réalisée en suivant la procédure ci-dessus dans un monocol de 50 ml contenant 640 mg de naphthalénone 25c ( $1,59 \cdot 10^{-3}$  mol) dissous dans 20 ml de DMF sec. Puis, 216 mg d'imidazole ( $3,18 \cdot 10^{-3}$  mol) et 478 mg de TBDMSCI ( $3,18 \cdot 10^{-3}$  mol) sont ajoutés à la spatule dans le milieu réactionnel. L'hydrolyse est effectuée à 0°C avec 15 ml de solution glacée d'acide chlorhydrique 2M. Extraction par 3 fois 20 ml de diéthyle éther puis lavage des phases organiques avec 2 fois 20 ml de solution saturée de chlorure de sodium. Purification : colonne silice 60 G avec éluant AcOEt / Hexane (1/4). On recueille 120 mg (15 %) d'une huile incolore 38c qui se solidifie très lentement.

$C_{31}H_{36}O_5Si$  (516.72). Pale yellow oil.  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , COSY): *Cis* : 2.54 (*m*, 2 H-C(3)); 3.73 (*dd*,  $J = 6.1, 6.9$ , H-C(2)); 4.95 (*dd*,  $J = 6.9, 7.5$ , H-C(4)); 5.17-5.37 (*m*, 4 H); 6.96-7.59 (*m*, 13 H). *Enol* : 0.16 (*s*, 3 H); 0.19 (*s*, 3 H); 1.00 (*s*, 9 H); 2.53 (*dd*,  $J = 11.9, 14.7$ , H-C(3)); 2.84 (*dd*,  $J = 5.5, 14.7$ , H-C(3)); 4.80 (*dd*,  $J = 5.5, 11.9$ , H-C(4)); 5.17-5.37 (*m*, 4 H); 6.96-7.59 (*m*, 13 H); 12.98 (*s*, OH). *Trans* : 2.41 (*dt*,  $J = 6.2, 13.5$ , H-C(3)); 2.56 (*ddd*,  $J = 3.1, 4.2, 13.5$ , H-C(3)); 4.10 (*dd*,  $J = 5.6, 9.0$ , H-C(2)); 5.01 (*dd*,  $J = 3.1, 6.2$ , H-C(4)); 5.17-5.37 (*m*, 4 H); 6.96-7.59 (*m*, 13 H). *Cis*, *Trans* : 0.05 (*s*, 3 H); 0.22 (*s*, 6 H); 0.24 (*s*, 3 H); 0.91 (*s*, 9 H); 1.02 (*s*, 9 H).  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ , HETCOR) : *Cis* : 36.30 C(3); 55.11 C(2); 68.64 C(4); *Enol* : -4.44; -4.12; 18.70; 26.32; 30.73 C(3); 67.71 C(4); 95.13 C(2); 167.12 C(1). *Trans* : 35.23 C(3); 52.13 C(2); 69.71 C(4). *Cis*, *Trans* : 191.29 C(1); 191.75 C(1). *Cis*, *Enol*, *Trans* : -4.38; -4.22; -4.17; -3.77; 18.48; 18.62; 26.16; 26.28; 66.40; 66.75; 67.35; 67.42; 70.98; 71.63; 113.44; 114.12; 1114.23; 117.94; 118.40; 118.51; 120.07; 120.60; 120.86; 126.21 to 137.38 (*m*); 146.02 C(4a); 147.68 C(4a); 149.49 C(4a); 157.63 C(8); 159.45 C(8); 159.48 C(8); 170.11 C(9); 171.01 C(9); 172.93 C(9).

### Procédure générale de protection au DHP :

Dans un monocol, muni d'un système d'agitation magnétique et placé sous atmosphère inerte, est dissous, à température ambiante, 1 équivalent de naphthalénone dans du  $CH_2Cl_2$  sec. Une quantité catalytique d'acide camphosulfonique (CSA) est ajouté à la spatule. Puis, 3 équivalents de dihydropyranne (DHP) fraîchement distillé sont additionnés goutte à goutte à l'aide d'une seringue. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation durant 1 à 3 heures. L'avancement de la réaction est suivi par CCM. La réaction est hydrolysée avec de l'eau distillée puis est extraite avec de l'acétate d'éthyle ou du dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées puis évaporées sous pression réduite en présence de silice 60 G pour chromatographie colonne. La réaction est purifiée sur silice 60 G à l'aide d'un éluant AcOEt / Hexane. On recueille une huile incolore à jaune pâle.

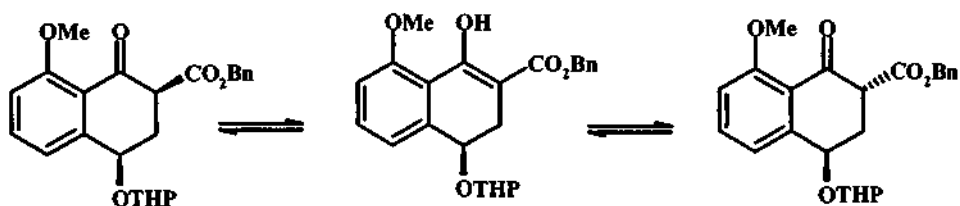
Synthèse du 8-methoxy-1-oxo-4-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalène-2-carboxylate de méthyle (39a).



La réaction est réalisée en suivant la procédure ci-dessus dans un monocol de 25 ml contenant 168 mg de naphthalénone 25a ( $6,72 \cdot 10^{-4}$  mol) dissous dans 8 ml de  $CH_2Cl_2$  sec en présence d'une quantité catalytique de CSA. Puis, 183  $\mu$ l de DHP ( $2,02 \cdot 10^{-3}$  mol) sont ajoutés à l'aide d'une seringue au milieu réactionnel. La réaction est laissée sous agitation 3 h. L'hydrolyse est effectuée à température ambiante avec 10 ml d'eau distillée. La phase organique est séparée puis la phase aqueuse est extraite à nouveau par 3 fois 15 ml d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, lavées avec 2 fois 10 ml de solution saturée de chlorure de sodium. Purification : colonne silice 60 G avec éluant AcOEt / Hexane (1/4). On recueille 171 mg (76 %) d'une huile incolore 39a.

$C_{18}H_{22}O_6$  (334.37). Colourless oil.  $R_f$  (AcOEt-Hexane 1/4, UV) 0.18.  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , COSY): 1.49-1.91 (*m*, 36 H); 2.48-2.68 (*m*, 9 H); 2.74 (*m*, 1 H); 2.75 (*dd*,  $J = 5.0, 15.8$ , 1 H); 2.83 (*dd*,  $J = 7.0, 15.8$ , 1 H); 3.41 (*m*, 1 H); 3.57 (*m*, 4 H); 3.77-3.94 (*m*, 36 H); 3.95 (*m*, 1 H); 4.04 (*dd*,  $J = 7.0, 9.7$ , 1 H); 4.13 (*dd*,  $J = 6.1, 8.3$ , 1 H); 4.53 (*t*,  $J = 3.9$ , 1 H); 4.59 (*t*,  $J = 2.8$ , 1 H); 4.61 (*t*,  $J = 3.1$ , 1 H); 4.70 (*dd*,  $J = 5.0, 6.7$ , 1 H); 4.81 (*dd*,  $J = 5.1, 9.9$ , 1 H); 4.84-4.98 (*m*, 2 H); 5.01 (*dd*,  $J = 4.0, 8.8$ , 1 H); 6.95-7.03 (*m*); 7.07-7.10 (*m*); 7.27 (*m*); 7.33-7.45 (*m*); 7.45-7.58 (*m*); 13.03 (*s*, OH); 13.04 (*s*, OH). MS (ESI(+)) : ms 357 [M+Na] $^+$ .

Synthèse du 8-methoxy-1-oxo-4-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalène-2-carboxylate de benzyle (39b).

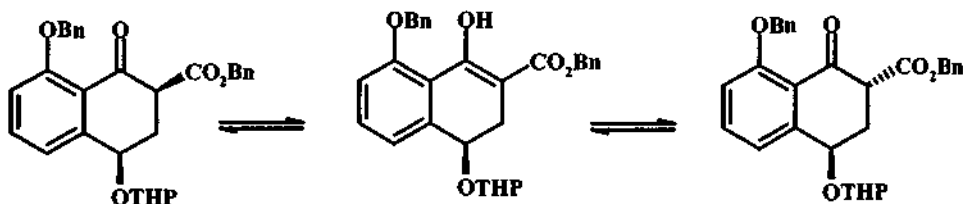


39b

La réaction est réalisée en suivant la procédure ci-dessus dans un monocol de 25 ml contenant 175 mg de naphthalénone 25b ( $5,37 \cdot 10^{-4}$  mol) dissous dans 5 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sec en présence d'une quantité catalytique de CSA. Puis, 145  $\mu\text{l}$  de DHP ( $1,61 \cdot 10^{-3}$  mol) sont ajoutés à l'aide d'une seringue au milieu réactionnel. La réaction est laissée sous agitation durant 1h30. L'hydrolyse est effectuée à température ambiante avec 5 ml d'eau distillée. La phase organique est séparée puis la phase aqueuse est extraite à nouveau par 3 fois 5 ml de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées avec 1 fois 5 ml d'eau distillée et 2 fois 5 ml de solution saturée de chlorure de sodium. Purification : colonne silice 60 G avec éluant AcOEt / Hexane (3/7). On recueille 136 mg (62 %) d'une huile incolore 39b.

$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_6$  (410.47). Colourless oil.  $R_f$  (AcOEt-Hexane 3/7, UV) 0.35.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY): 1.40-1.90 (m, 36 H); 2.45-2.74 (m, 9 H); 2.77 (m, 2 H); 2.90 (dd,  $J = 6.8, 15.9$ , 1 H); 3.40-3.61 (m); 3.65 (dd,  $J = 4.9, 11.3$ , 1 H); 3.70 (dd,  $J = 5.8, 10.0$ , 1 H); 3.75-4.00 (m); 3.92-3.94 (m, 18 H); 4.08 (dd,  $J = 6.6$ , 1 H); 4.17 (dd,  $J = 6.1, 11.2$ , 1 H); 4.52 (t,  $J = 3.9$ , 1 H); 4.60 (dd,  $J = 3.1, 4.4$ , 1 H); 4.71 (dd,  $J = 4.8, 6.7$ , 1 H); 4.81 (dd,  $J = 5.1, 9.6$ , 1 H); 4.84-4.90 (m); 4.91 (t,  $J = 3.3$ , 1 H); 4.94 (m); 5.02 (dd,  $J = 4.2, 9.4$ , 1 H); 5.23-5.35 (m, 12 H); 6.95-7.11 (m); 7.31-7.58 (m); 13.03 (s, OH); 13.05 (s, OH). MS (ESI(+)) : ms 433 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ . Anal. calc. C 70.23 H 6.38 ; found : C 70.27, H 6.58.

Synthèse du 8-benzyloxy-1-oxo-4-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalène-2-carboxylate de benzyle (39c).



39c

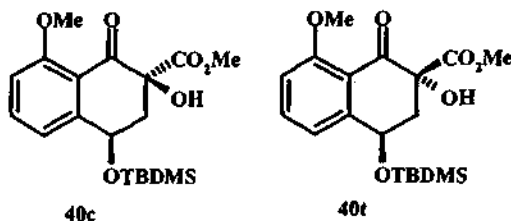
La réaction est réalisée en suivant la procédure ci-dessus dans un monocol de 25 ml contenant 371 mg de naphthalénone 25c ( $9,23 \cdot 10^{-4}$  mol) dissous dans 30 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sec en présence d'une quantité catalytique de CSA (15 mg). Puis, 250  $\mu\text{l}$  de DHP ( $2,77 \cdot 10^{-3}$  mol) sont ajoutés à l'aide d'une seringue. La réaction est laissée sous agitation 2h30. L'hydrolyse est effectuée à température ambiante avec 20 ml d'eau distillée. La phase organique est séparée puis la phase aqueuse est extraite à nouveau par 2 fois 20 ml d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, lavées 2 fois 20 ml de solution saturée de chlorure de sodium. Purification : colonne silice 60 G avec éluant AcOEt / Hexane (7/3). On recueille 327 mg (73 %) d'une huile incolore 39c.

$C_{30}H_{30}O_6$  (486.57). Colourless oil.  $R_f$  (AcOEt-Hexane 3/7, UV) 0.30.  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , COSY): 1.46-1.90 (m, 36 H); 2.43-2.76 (m, 10 H); 2.78 (m, 2 H); 3.52 (m, 6 H); 3.86 (m, 6 H); 4.52 (t,  $J = 3.3$ , 2 H); 4.72 (m, 2 H); 4.96 (t,  $J = 2.5$ , 2 H); 5.20-5.35 (m, 24 H); 6.95-7.14 (m, 6 H); 7.29-7.54 (m, 18 H); 12.96 (s, OH); 12.98 (s, OH). MS (ESI(+)): ms 510  $[M+H+Na]^+$ , ms 509  $[M+Na]^+$ , ms-ms (509) 401  $[M+Na-THP]^+$  ms-ms-ms (401) 310  $[M+Na-THP-Bn]^+$ .

#### Procédure générale d' $\alpha$ -hydroxylation des $\beta$ -cétos-esters avec une oxaziridine :

Dans un bicol purgé préalablement à l'argon, muni d'un système d'agitation magnétique et placé sous atmosphère inerte, est dissous, à température ambiante, 1 équivalent de naphthalène dans du THF sec. Le milieu réactionnel est descendu à  $-78$  °C dans un Dewar, à l'aide d'un bain acétone-azote liquide. Puis, 1 équivalent de solution commerciale de KHMDS (C = 0,5 M dans toluène) est ajouté goutte à goutte à l'aide d'une seringue. La solution se colore légèrement. Après 5 minutes, une solution de 1,5 équivalent d'oxaziridine diluée dans du THF sec est additionnée goutte à goutte à l'aide d'une seringue au milieu réactionnel. La solution est ramenée à  $-10$ °C (environ 1h00) puis est hydrolysée avec une solution saturée de sulfite de sodium. Le milieu réactionnel est extrait avec de l'AcOEt puis les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées puis évaporées sous pression réduite en présence de silice 60 G pour chromatographie colonne. La réaction est purifiée sur silice 60 G à l'aide d'un éluant AcOEt / Hexane (1/4). On recueille un solide jaunâtre ou une huile que l'on sèche sur trompe à huile.

Synthèse du (2*S*\*,4*R*\*)-4-(*tert*-butyl-diméthyl-silyloxy)-2-hydroxy-8-méthoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalène-2-carboxylate de méthyle (40c) et du (2*R*\*,4*R*\*)-4-(*tert*-butyl-diméthyl-silyloxy)-2-hydroxy-8-méthoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalène-2-carboxylate de méthyle (40t).



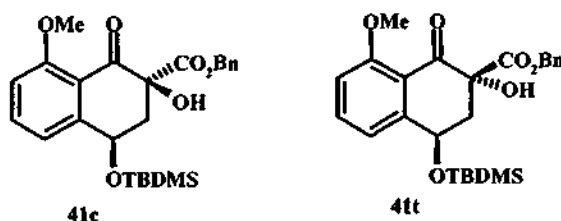
La réaction est réalisée en suivant la procédure ci-dessus dans un bicol de 50 ml contenant 75 mg de naphthalène 38a ( $2,06 \cdot 10^{-4}$  mol) dissous dans 20 ml de THF sec à  $-78$  °C. On ajoute 412  $\mu$ l de KHMDS commercial (C = 0,5 M) ( $2,06 \cdot 10^{-4}$  mol), puis 81 mg de *trans*-( $\pm$ )-2-(phénylesulfonyl)-3-phényloxaziridine 27 ( $3,09 \cdot 10^{-4}$  mol) solubilisés dans 4 ml de THF sec. L'hydrolyse est effectuée à  $-10$ °C avec 8 ml de solution saturée de sulfite de sodium. Le milieu réactionnel est extrait par 3 fois 20 ml d'AcOEt. Lavage des phases organiques avec 2 fois 20 ml de solution saturée de chlorure de sodium. Purification : colonne silice 60 G avec éluant AcOEt / Hexane (1/4). On recueille 40 mg (51 %) de solide blanc représentant le mélange des deux diastéréoisomères 40c ( $R_f = 0,12$ ) et 40t ( $R_f = 0,09$ ) majoritaire en 40t (ed=21%).

La réaction est réalisée en suivant la procédure ci-dessus dans un bicol de 50 ml contenant 121 mg de naphthalène 38a ( $3,32 \cdot 10^{-4}$  mol) dissous dans 20 ml de THF sec à  $-78$  °C. On ajoute 664  $\mu$ l de KHMDS commercial (C = 0,5 M) ( $3,32 \cdot 10^{-4}$  mol) puis 114 mg de (+)-(camphorsulfonyl)oxaziridine 28a ( $4,98 \cdot 10^{-4}$  mol) solubilisés dans 5 ml de THF sec. L'hydrolyse est effectuée à 0°C avec 10 ml de solution saturée de sulfite de sodium. Le milieu réactionnel est extrait par 3 fois 20 ml d'AcOEt. Lavage des phases organiques avec 2 fois 20 ml de solution saturée de chlorure de sodium. Purification : colonne silice 60 G avec éluant AcOEt / Hexane (1/4). On recueille 72 mg (57%) de solide blanc légèrement jaunâtre 40c ( $R_f=0,12$ ) (ed > 9g %).

$C_{19}H_{28}O_6Si$  (40c) (380.52). White Solid. M.p. 119°C (hexane-AcOEt in using (+)-28a).  $R_f$  (AcOEt-Hexane 1/4, UV) 0.12. IR (KBr): 3461s, 1743s, 1686s, 1596s, 1474s, 1251s.  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , COSY): 0.22 (s, 6 H); 0.97 (s, 9 H); 2.21 (dd,  $J = 10.3, 12.8$ , H-C(3)); 2.98 (dd,  $J = 5.1, 12.8$ , H-C(3)); 3.71 (s, Me(10)); 3.94 (s, Me(17)); 4.82 (s, OH); 5.20 (dd,  $J = 5.1, 10.3$ , H-C(4)); 6.95 (d,  $J = 8.4$ , H-C(7)); 7.18 (d,  $J = 7.8$ , H-C(5)); 7.59 (dd,  $J = 7.8, 8.4$ , H-C(6)).  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ , HETCOR): -4.39; -3.87; 18.48; 26.19; 43.03 C(3); 53.35 C(10); 56.61 C(17); 66.72 C(4); 78.27 C(2); 111.39 C(7); 118.22 C(8a); 119.38 C(5); 136.26 C(6); 149.81 C(4a); 160.89 C(8); 170.50 C(9); 192.95 C(1). MS (ESI(+)): ms 403 [M+Na] $^+$ , ms-ms (403) 271 [M+Na-TBDMS-OH] $^+$ . Anal. calc. C 59.97, H 7.42; found: C 60.14, H 7.49.

$C_{19}H_{28}O_6Si$  (40t) (380.52). White Solid. M.p. 69°C.  $R_f$  (AcOEt-Hexane 1/4, UV) 0.09. IR (KBr): 3356m, 3013m, 2957m, 2928s, 2856m, 1764s, 1673s, 1596s, 1473m.  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , COSY): 0.20 (s, 3 H); 0.22 (s, 3 H); 0.99 (s, 9 H); 2.42 (dd,  $J = 4.5, 13.1$ , H-C(3)); 2.61 (dd,  $J = 10.4, 13.1$ , H-C(3)); 3.79 (s, Me(10)); 3.92 (s, Me(17)); 5.11 (dd,  $J = 4.5, 10.4$ , H-C(4)); 6.94 (d,  $J = 8.4$ , H-C(7)); 7.22 (d,  $J = 7.8$ , H-C(5)); 7.58 (dd,  $J = 7.8, 8.4$ , H-C(6)).  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ , HETCOR): -4.49; -4.01; 18.61; 26.25; 41.89 C(3); 53.69 C(10); 56.54 C(17); 65.55 C(4); 78.35 C(2); 111.26 C(7); 117.85 C(8a); 118.12 C(5); 136.01 C(6); 149.68 C(4a); 160.92 C(8); 172.68 C(9); 192.42 C(1). MS (ESI(-)): ms 379 [M-H] $^-$ , ms-ms (379) 247 [M+Na-TBDMS-OH] $^-$ .

Synthèse du (2S\*,4R\*)-4-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-2-hydroxy-8-methoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalène-2-carboxylate de benzyle (41c) et du (2R\*,4R\*)-4-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-2-hydroxy-8-methoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalène-2-carboxylate de benzyle (41t).



La réaction est réalisée en suivant la procédure ci-dessus dans un bicol de 50 ml contenant 100 mg de naphthalénone 38b ( $2,27 \cdot 10^{-4}$  mol) dissous dans 10 ml de THF sec à -78 °C. On ajoute 454  $\mu$ l de KHMDS commercial (C = 0,5 M) ( $2,27 \cdot 10^{-4}$  mol) puis 89 mg de *trans*-( $\pm$ )-2-(phenylsulfonyl)-3-phenyloxaziridine 27 ( $3,41 \cdot 10^{-4}$  mol) solubilisés dans 4 ml de THF sec. L'hydrolyse est effectuée à -10°C avec 10 ml de solution saturée de sulfite de sodium. Le milieu réactionnel est extrait par 3 fois 20 ml d'AcOEt. Lavage des phases organiques avec 2 fois 20 ml de solution saturée de chlorure de sodium. Purification: colonne silice 60 G avec éluant AcOEt / Hexane (3/7). On recueille 66 mg (64 %) de solide blanc représentant le mélange des deux diastéréoisomères 41c et 41t ( $R_f=0,25$ ) majoritaire en 41t. (ed=27 %).

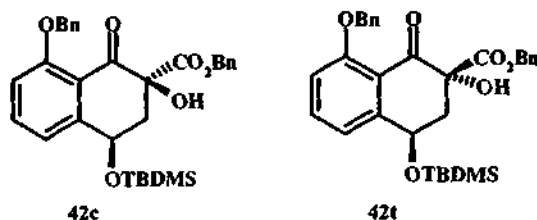
La réaction est réalisée en suivant la procédure ci-dessus dans un bicol de 50 ml contenant 100 mg de naphthalénone 38b ( $2,27 \cdot 10^{-4}$  mol) dissous dans 10 ml de THF sec à -78 °C. On ajoute 454  $\mu$ l de KHMDS commercial (C = 0,5 M) ( $2,27 \cdot 10^{-4}$  mol) puis 78 mg de (+)-(camphorsulfonyl)oxaziridine 28a ( $3,41 \cdot 10^{-4}$  mol) solubilisés dans 5 ml de THF sec. L'hydrolyse est effectuée à -10°C avec 10 ml de solution saturée de sulfite de sodium. Le milieu réactionnel est extrait par 3 fois 20 ml d'AcOEt. Lavage des phases organiques avec 2 fois 20 ml de solution saturée de chlorure de sodium. Purification: colonne silice 60 G avec éluant AcOEt / Hexane (3/7). On recueille 37 mg (36 %) d'un solide blanc 41c ( $R_f=0,25$ ) (ed > 98 %).

$C_{25}H_{32}O_6Si$  (41c) (456.62). White Solid.  $R_f$  (AcOEt-Hexane 3/7, UV) 0.25.  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , COSY): 0.12 (s, 6 H); 0.94 (s, 9 H); 2.20 (dd,  $J = 10.2, 12.9$ , H-C(3)); 2.97 (dd,  $J = 5.2, 12.9$ , H-C(3)); 3.92 (s, Me(23)); 4.82 (br, OH); 5.07 (dd,  $J = 5.2, 10.2$ , H-C(4)); 5.09 (d,  $J = 12.4$ ,

H-C(10)); 5.18 (*d*,  $J = 12.4$ , H-C(10)); 6.94 (*d*,  $J = 8.3$ , 1H, HC(7)); 7.15 (*m*, 2 H); 7.27 (*m*, 4 H); 7.58 (*t*,  $J = 8.1$ , H-C(6)).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , HETCOR) : -4.50; -3.95; 18.41; 26.16; 43.06 C(3); 56.59 C(23); 66.60 C(4); 67.71 C(10); 78.34 C(2); 111.33 C(7); 117.63 C(5); 118.63 C(8a); 128.29; 128.73; 128.91; 135.40; 136.07 C(6); 149.60 C(4a); 160.62 C(8); 169.83 C(9); 193.00 C(1). MS (ESI(+)) : *m*s 479 [M+Na] $^+$ .

$\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{Si}$  (41t) (456.62). White Solid.  $R_f$  (AcOEt-Hexane 3/7, UV) 0.25.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY): 0.20 (*s*, 3 H); 0.21 (*s*, 3 H); 0.99 (*s*, 9 H); 2.45 (*dd*,  $J = 4.6$ , 13.1, H-C(3)); 2.64 (*dd*,  $J = 10.4$ , 13.1, H-C(3)); 3.87 (*s*, Me(23)); 4.82 (*br*, OH); 5.08 (*dd*,  $J = 4.6$ , 10.4, H-C(4)); 5.21 (*s*, 2 H-C(10)); 6.92 (*d*,  $J = 8.4$ , H-C(7)); 7.12-7.38 (*m*, 6 H); 7.58 (*t*,  $J = 7.8$ , H-C(6)).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , HETCOR) : -4.04; 18.61; 26.26; 41.93 C(3); 56.51 C(23); 65.61 C(4); 68.23 C(10); 78.43 C(2); 111.22 C(7); 117.63 C(5); 118.52 C(8a); 128.23; 128.67; 128.86; 135.37; 135.81 C(6); 149.52 C(4a); 160.56 C(8); 171.91 C(9); 192.51 C(1). MS (ESI(+)) : *m*s 479 [M+Na] $^+$ .

Synthèse du (2*S*\*,4*R*\*)-8-benzyloxy-4-(*tert*-butyl-diméthyl-silyloxy)-2-hydroxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalène-2-carboxylate de benzyle (42c) et du (2*R*\*,4*R*\*)-8benzyloxy-4-(*tert*-butyl-diméthyl-silyloxy)-2-hydroxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalène-2-carboxylate de benzyle (42t).

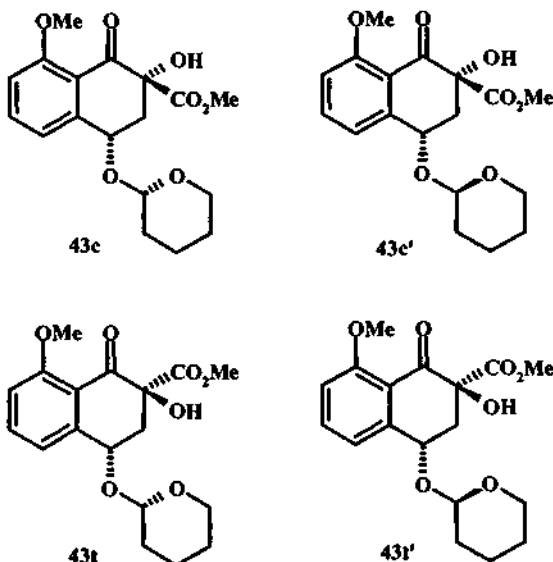


La réaction est réalisée en suivant la procédure ci-dessus dans un bicol de 50 ml contenant 60 mg de naphthalénone 38c ( $1,16 \cdot 10^{-4}$  mol) dissous dans 10 ml de THF sec à  $-78^\circ\text{C}$ . On ajoute 232  $\mu\text{l}$  de KHMDS commercial ( $\text{C} = 0,5 \text{ M}$ ) ( $1,16 \cdot 10^{-4}$  mol) puis 45 mg de *trans*-( $\pm$ )-2-(phenylsulfonyl)-3-phenyloxaziridine 27 ( $1,16 \cdot 10^{-4}$  mol) solubilisés dans 3 ml de THF sec. L'hydrolyse est effectuée à  $-10^\circ\text{C}$  avec 10 ml de solution saturée de sulfite de sodium. Le milieu réactionnel est extrait par 3 fois 20 ml d'AcOEt. Lavage des phases organiques avec 2 fois 20 ml de solution saturée de chlorure de sodium. Purification : colonne silice 60 G avec éluant AcOEt / Hexane (3/7). On recueille 14 mg (23%) 42c se présentant comme un solide blanc ( $R_f = 0,23$ ) et 21 mg (34 %) de 42t ( $R_f = 0,17$ ) (ed=20 %).

$\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{Si}$  (42c) (532.71). White Solid.  $R_f$  (AcOEt-Hexane 3/7, UV) 0.23.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY): 0.13 (*s*, 6 H); 0.94 (*s*, 9 H); 2.21 (*dd*,  $J = 10.2$ , 12.8, H-C(3)); 2.99 (*dd*,  $J = 5.2$ , 12.8, H-C(3)); 5.08-5.30 (*m*, 5 H); 6.97 (*d*,  $J = 8.4$ , H-C(7)); 7.14-7.56 (*m*, 12 H).

$\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{Si}$  (42t) (532.71). White solide.  $R_f$  (AcOEt-Hexane 3/7, UV) 0.17.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY): 0.21 (*s*, 3 H); 0.22 (*s*, 3 H); 1.00 (*s*, 9 H); 2.47 (*dd*,  $J = 4.6$ , 13.1, H-C(3)); 2.67 (*dd*,  $J = 10.4$ , 13.1, H-C(3)); 5.12-5.31 (*m*, 5 H); 6.95 (*d*,  $J = 8.4$ , H-C(7)); 7.15-7.55 (*m*, 12 H).

Synthèses du (2*R*\*,4*S*\*,2'*S*'\*)-2-hydroxy-8-methoxy-1-oxo-4-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalène-2-carboxylate de méthyle (43c), du (2*R*\*,4*S*\*,2'*R*'\*)-2-hydroxy-8-methoxy-1-oxo-4-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalène-2-carboxylate de méthyle (43c'), du (2*S*\*,4*S*\*,2'*S*'\*)-2-hydroxy-8-methoxy-1-oxo-4-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalène-2-carboxylate de méthyle (43t) et du (2*S*\*,4*S*\*,2'*R*'\*)-2-hydroxy-8-methoxy-1-oxo-4-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalène-2-carboxylate de méthyle (43t').



La réaction est réalisée en suivant la procédure ci-dessus dans un bicol de 50 ml contenant 156 mg de naphthalénone 39a ( $4,64 \cdot 10^{-4}$  mol) dissous dans 20 ml de THF sec à  $-78^\circ\text{C}$ . On ajoute 928  $\mu\text{l}$  de KHMDS commercial ( $C = 0,5 \text{ M}$ ) ( $4,64 \cdot 10^{-4}$  mol) puis 182 mg de *trans*-( $\pm$ )-2-(phenylsulfonyl)-3-phényloxaziridine 27 ( $6,96 \cdot 10^{-4}$  mol) solubilisés dans 5 ml de THF sec. L'hydrolyse est effectuée à  $-10^\circ\text{C}$  avec 10 ml de solution saturée de sulfite de sodium. Le milieu réactionnel est extrait par 2 fois 20 ml d'AcOEt. Lavage des phases organiques avec 1 fois 20 ml de solution saturée de chlorure de sodium. Purification : colonne silice 60 G avec éluant AcOEt / Hexane (1/1). On recueille 96 mg (59%) d'une huile incolore contenant 16 % de 43c et 43c' ( $R_f = 0,26$ ) (dont 56 % de 43c et 44 % de 43c') et 84 % de 43t et 43t' ( $R_f = 0,24$ ) (dont 52 % de 43t et 48 % de 43t') (ed=68%).

La réaction est réalisée en suivant la procédure ci-dessus dans un bicol de 50 ml contenant 160 mg de naphthalénone 39a ( $4,76 \cdot 10^{-4}$  mol) dissous dans 20 ml de THF sec à  $-78^\circ\text{C}$ . On ajoute 952  $\mu\text{l}$  de KHMDS commercial ( $C = 0,5 \text{ M}$ ) ( $4,76 \cdot 10^{-4}$  mol) puis 164 mg de (+)-(camphorsulfonyl) oxaziridine 28a ( $7,14 \cdot 10^{-4}$  mol) solubilisés dans 5 ml de THF sec. L'hydrolyse est effectuée à  $0^\circ\text{C}$  avec 10 ml de solution saturée de sulfite de sodium. Le milieu réactionnel est extrait par 3 fois 15 ml d'AcOEt. Lavage des phases organiques avec 2 fois 20 ml de solution saturée de chlorure de sodium. Purification : colonne silice 60 G avec un gradient d'éluant AcOEt / Hexane (1/4) puis (1/1). On recueille 96 mg (59%) d'une huile incolore contenant 61 % de 43c et 43c' et 39 % de 43t. (ed=22%).

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_7$  (43c) (350.37). Colourless oil.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY): 1.40-1.90 (*m*, 6 H); 2.38 (*dd*,  $J = 8.2, 13.4$ , H-C(3)); 3.07 (*dd*,  $J = 5.3, 13.4$ , H-C(3)); 3.57 (*m*, H-C(6')); 3.68 (*s*, Me(10)); 3.91 (*s*, Me(11)); 3.95 (*m*, H-C(6')); 4.79 (*m*, H-C(2')); 5.11 (*dd*,  $J = 5.3, 8.2$ , H-C(4)); 6.96 (*d*,  $J = 8.4$ , H-C(7)); 7.06 (*d*,  $J = 7.6$ , H-C(5)); 7.54 (*t*,  $J = 8.0$ , H-C(6)). MS (ESI(+)) :  $m_s$  373 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ .

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_7$  (43c') (350.37). Colourless oil.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY): 1.46-1.89 (*m*, 6 H); 2.20 (*dd*,  $J = 9.5, 13.0$ , H-C(3)); 3.11 (*dd*,  $J = 5.3, 13.0$ , H-C(3)); 3.62 (*m*, H-C(6')); 3.71 (*s*, Me(10));

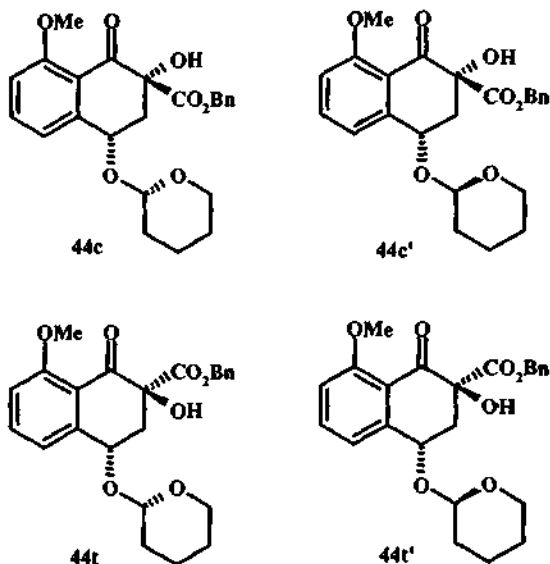
3.95 (*m*, H-C(6')); 3.96 (*s*, Me(11)); 4.84 (*m*, H-C(2')); 5.29 (*dd*,  $J = 5.3, 9.5$ , H-C(4)); 6.97 (*d*,  $J = 8.3$ , H-C(7)); 7.40 (*d*,  $J = 7.8$ , H-C(5)); 7.62 (*t*,  $J = 8.0$ , H-C(6)).

**C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub> (43t)** (350.37). Colourless oil. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY): 1.54-1.87 (*m*, 6 H); 2.60 (*dd*,  $J = 4.3, 13.4$ , H-C(3)); 2.87 (*dd*,  $J = 7.5, 13.4$ , H-C(3)); 3.60 (*m*, H-C(6')); 3.75 (*s*, Me(10)); 3.95 (*s*, Me(11)); 3.95 (*m*, H-C(6')); 4.81 (*t*,  $J = 2.9$ , H-C(2')); 5.04 (*dd*,  $J = 4.3, 7.4$ , H-C(4)); 6.98 (*d*,  $J = 8.4$ , H-C(7)); 7.07 (*d*,  $J = 7.6$ , H-C(5)); 7.56 (*t*,  $J = 7.9$ , H-C(6)). MS (ESI(+)) : *m*s 373 [M+Na]<sup>+</sup>.

**C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub> (43t')** (350.37). Colourless oil. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY): 1.54-1.87 (*m*, 6 H); 2.37 (*dd*,  $J = 4.1, 13.7$ , H-C(3)); 2.82 (*dd*,  $J = 6.3, 13.9$ , H-C(3)); 3.60 (*m*, H-C(6')); 3.70 (*s*, MeC(10)); 3.94 (*s*, Me(11)); 3.95 (*m*, H-C(6')); 4.88 (*t*,  $J = 2.8$ , H-C(2')); 5.10 (*dd*,  $J = 4.1, 6.3$ , H-C(4)); 6.99 (*d*,  $J = 8.3$ , H-C(7)); 7.24 (*d*,  $J = 7.7$ , H-C(5)); 7.59 (*t*,  $J = 7.9$ , H-C(6)).

**43t-43t'** 4.32 (*br*, OH); 4.41 (*br*, OH).

Synthèses du (2*R*\*,4*S*\*,2'*S*'\*)-2-hydroxy-8-methoxy-1-oxo-4-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalène-2-carboxylate de benzyle (44c), du (2*R*\*,4*S*\*,2'*R*'\*)-2-hydroxy-8-methoxy-1-oxo-4-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalène-2-carboxylate de benzyle (44c'), du (2*S*\*,4*S*\*,2'*S*'\*)-2-hydroxy-8-methoxy-1-oxo-4-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalène-2-carboxylate de benzyle (44t) et du (2*S*\*,4*S*\*,2'*R*'\*)-2-hydroxy-8-methoxy-1-oxo-4-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalène-2-carboxylate de benzyle (44t').



La réaction est réalisée en suivant la procédure ci-dessus dans un bicol de 50 ml contenant 115 mg de naphthalénone 39b ( $2,80 \cdot 10^{-4}$  mol) dissous dans 10 ml de THF sec à -78 °C. On ajoute 561 µl de KHMDS commercial ( $C = 0,5$  M) ( $2,80 \cdot 10^{-4}$  mol) puis 110 mg de *trans*-(±)-2-(phenylsulfonyl)-3-phenyloxaziridine 27 ( $4,21 \cdot 10^{-4}$  mol) solubilisés dans 2 ml de THF sec. L'hydrolyse est effectuée à -15°C avec 10 ml de solution saturée de sulfite de sodium. Le milieu réactionnel est extrait par 3 fois 15 ml d'AcOEt. Lavage des phases organiques avec 2 fois 20 ml de solution saturée de chlorure de sodium. Purification : colonne silice 60 G avec éluant AcOEt / Hexane (3/7) puis (1/1). On recueille 8.0 mg (7 %) de mélange diastéréoisomérique contenant 51 % de 44c et 49 % de 44c' et 45.3 mg (38 %) de mélange diastéréoisomérique contenant 51 % de 44t et 49 % de 44t' (ed=70 % en Trans).

La réaction est réalisée en suivant la procédure ci-dessus dans un bicol de 50 ml contenant 115 mg de naphthalénone 39b ( $2,80 \cdot 10^{-4}$  mol) dissous dans 10 ml de THF sec à -78 °C. On ajoute

561  $\mu\text{l}$  de KHMDS commercial ( $C = 0,5 \text{ M}$ ) ( $2,80 \cdot 10^{-4} \text{ mol}$ ) puis 96 mg de (+)-(Camphorsulfonyl)oxaziridine 28 ( $4,21 \cdot 10^{-4} \text{ mol}$ ) solubilisés dans 2 ml de THF sec. L'hydrolyse est effectuée à  $-15^\circ\text{C}$  avec 10 ml de solution saturée de sulfite de sodium. Le milieu réactionnel est extrait par 3 fois 15 ml d'AcOEt. Lavage des phases organiques avec 2 fois 20 ml de solution saturée de chlorure de sodium. Purification : colonne silice 60 G avec éluant AcOEt / Hexane (3/7) puis (1/1). On recueille 21.8 mg (18 %) de mélange diastéréoisomérique contenant 42 % de 44c et 58 % de 44c' et 23.8 mg (20 %) de mélange diastéréoisomérique contenant 63 % de 44t et 37 % de 44t' (38 %) (ed=4 % en Trans).

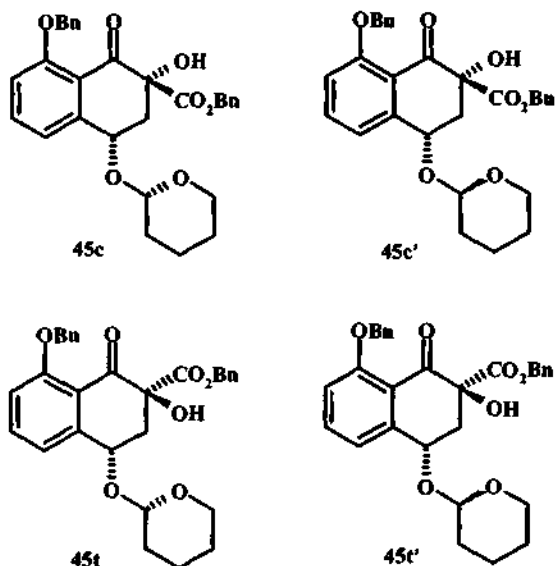
$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_7$  (44c) (426.47). Colourless oil.  $R_f$  (AcOEt-Hexane 3/7, UV) 0.18.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY): 1.49-1.85 (*m*, 6 H); 2.39 (*dd*,  $J = 8.2, 13.6$ , H-C(3)); 3.15 (*dd*,  $J = 5.0, 13.6$ , H-C(3)); 3.53 (*m*, H-C(6')); 3.85 (*s*, Me(17)); 3.92 (*m*, H-C(6')); 4.68 (*s*, OH); 4.71 (*t*,  $J = 3.4$ , H-C(2')); 5.02 (*dd*,  $J = 5.1, 8.2$ , H-C(4)); 5.08 (*d*,  $J = 12.5$ , HC(10)); 5.14 (*d*,  $J = 12.5$ , H-C(10)); 6.93 (*d*,  $J = 8.3$ , H-C(7)); 7.04 (*d*,  $J = 7.7$ , H-C(5)); 7.11 (*m*, 2 H); 7.24 (*m*, 3 H); 7.53 (*dd*,  $J = 7.8, 8.3$ , H-C(6)). MS (ESI(+)) : ms 449 [M+Na] $^+$ .

$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_7$  (44c') (426.47). Colourless oil.  $R_f$  (AcOEt-Hexane 3/7, UV) 0.18.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY): 1.49-1.85 (*m*, 6 H); 2.18 (*dd*,  $J = 9.1, 13.1$ , H-C(3)); 3.09 (*dd*,  $J = 5.3, 13.1$ , H-C(3)); 3.53 (*m*, H-C(6')); 3.87 (*s*, Me(17)); 3.92 (*m*, H-C(6')); 4.77 (*s*, OH); 4.83 (*t*,  $J = 2.1$ , H-C(2')); 5.06 (*d*,  $J = 12.5$ , H-C(10)); 5.14 (*d*,  $J = 12.5$ , H-C(10)); 5.20 (*dd*,  $J = 5.3, 9.3$ , H-C(4)); 6.92 (*d*,  $J = 8.4$ , H-C(7)); 7.11 (*m*, 2 H); 7.24 (*m*, 3 H); 7.32 (*d*,  $J = 7.8$ , H-C(5)); 7.57 (*t*,  $J = 8.0$ , H-C(6)).

$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_7$  (44t) (426.47). Colourless oil.  $R_f$  (AcOEt-Hexane 3/7, UV) 0.11.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY): 1.49-1.87 (*m*, 6 H); 2.64 (*dd*,  $J = 4.4, 13.4$ , H-C(3)); 2.91 (*dd*,  $J = 7.8, 13.4$ , H-C(3)); 3.59 (*m*, H-C(6')); 3.91 (*s*, Me(17)); 3.97 (*m*, H-C(6')); 4.28 (*s*, OH); 4.83 (*t*,  $J = 2.8$ , H-C(2')); 5.07 (*dd*,  $J = 4.4, 7.8$ , H-C(4)); 5.14 (*d*,  $J = 12.6$ , H-C(10)); 5.24 (*d*,  $J = 12.6$ , HC(10)); 6.97 (*d*,  $J = 8.0$ , H-C(7)); 7.09 (*dt*,  $J = 0.8, 7.7$ , H-C(5)); 7.21-7.32 (*m*, 5 H); 7.56 (*dd*,  $J = 7.8, 8.4$ , H-C(6)). MS (ESI(+)) : ms 449 [M+Na] $^+$ .

$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_7$  (44t') (426.47). Colourless oil.  $R_f$  (AcOEt-Hexane 3/7, UV) 0.11.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY): 1.49-1.87 (*m*, 6 H); 2.42 (*dd*,  $J = 4.1, 13.7$ , H-C(3)); 2.87 (*dd*,  $J = 6.3, 13.7$ , H-C(3)); 3.59 (*m*, H-C(6')); 3.87 (*s*, Me(17)); 3.97 (*m*, H-C(6')); 4.39 (*s*, OH); 4.90 (*m*, H-C(2')); 5.06 (*d*,  $J = 12.6$ , H-C(10)); 5.13 (*dd*,  $J = 4.1, 6.3$ , H-C(4)); 5.18 (*d*,  $J = 12.6$ , H-C(10)); 6.95 (*d*,  $J = 8.4$ , H-C(7)); 7.09 (*dd*,  $J = 2.0, 7.6$ , H-C(14)); 7.21-7.32 (*m*, 5 H); 7.60 (*dd*,  $J = 7.8, 8.3$ , H-C(6)).

Synthèses du (2*R*\*,4*S*\*,2'*S*'\*)-8-benzyloxy-2-hydroxy-1-oxo-4-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalène-2-carboxylate de benzyle (45c), du (2*R*\*,4*S*\*,2'*R*'\*)-8-benzyloxy-2-hydroxy-1-oxo-4-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalène-2-carboxylate de benzyle (45c'), du (2*S*\*,4*S*\*,2'*S*'\*)-8-benzyloxy-2-hydroxy-1-oxo-4-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalène-2-carboxylate de benzyle (45t) et du (2*S*\*,4*S*\*,2'*R*'\*)-8-benzyloxy-2-hydroxy-1-oxo-4-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalène-2-carboxylate de benzyle (45t').



La réaction est réalisée en suivant la procédure ci-dessus dans un bicol de 50 ml contenant 296 mg de naphthalénone 39c ( $6,09 \cdot 10^{-4}$  mol) dissous dans 15 ml de THF sec à  $-78^\circ\text{C}$ . On ajoute 1,18 ml de KHMDS commercial ( $C = 0,5$  M) ( $6,09 \cdot 10^{-4}$  mol) puis 239 mg de *trans*-(±)-2-(phenylsulfonyl)-3-phényloxaziridine 27 ( $9,14 \cdot 10^{-4}$  mol) solubilisés dans 5 ml de THF sec. L'hydrolyse est effectuée à  $0^\circ\text{C}$  avec 10 ml de solution saturée de sulfite de sodium. Le milieu réactionnel est extrait par 3 fois 15 ml d'AcOEt. Lavage des phases organiques avec 2 fois 20 ml de solution saturée de chlorure de sodium. Purification : colonne silice 60 G avec éluant AcOEt / Hexane (3/7). On recueille 41 mg (13 %) ( $R_f = 0,23$ ) d'une huile incolore contenant 45c et 45c' (dont environ 50 % de 45c et 50 % de 45c') et 134 mg (44%) ( $R_f = 0,16$ ) d'une huile incolore contenant 45t et 45t' (dont environ 50 % de 45t et 50 % de 45t'). (ed=54%).

La réaction est réalisée en suivant la procédure ci-dessus dans un bicol de 50 ml contenant 163 mg de naphthalénone 39c ( $3,54 \cdot 10^{-4}$  mol) dissous dans 25 ml de THF sec à  $-78^\circ\text{C}$ . On ajoute 708  $\mu\text{l}$  de KHMDS commercial ( $C = 0,5$  M) ( $3,54 \cdot 10^{-4}$  mol) puis 115 mg de (+)-(camphorsulfonyl) oxaziridine 28a ( $5,31 \cdot 10^{-4}$  mol) solubilisés dans 5 ml de THF sec. L'hydrolyse est effectuée à  $-10^\circ\text{C}$  avec 10 ml de solution saturée de sulfite de sodium. Le milieu réactionnel est extrait par 3 fois 10 ml d'AcOEt. Lavage des phases organiques avec 1 fois 10 ml de solution saturée de chlorure de sodium. Purification : colonne silice 60 G avec éluant AcOEt / Hexane (3/7). On recueille 14,1 mg (9 %) ( $R_f = 0,23$ ) d'une huile incolore contenant 45c et 45c' (dont environ 50 % de 45c et 50 % de 45c') et 17,2 mg (11 %) ( $R_f = 0,16$ ) d'une huile incolore contenant 45t et 45t' (dont environ 66 % de 45t et 34 % de 45t'). (ed=6 % en trans).

$\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{O}_7$  (45c) (502.57). Colourless oil.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY): 1.55-1.91 (m, 6 H); 2.43 (dd,  $J = 8.3, 13.6$ , H-C(3)); 3.21 (dd,  $J = 5.0, 13.6$ , H-C(3)); 3.55 (m, H-C(6')); 3.93 (m, H-C(6')); 5.06-5.30 (m, 5 H); 6.94-7.58 (m, 13 H). MS (ESI(+)) : ms 525  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

$C_{30}H_{30}O_7$  (45c') (502.57). Colourless oil.  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , COSY): 1.55-1.91 (*m*, 6 H); 2.23 (*dd*,  $J = 9.4, 13.1$ , H-C(3)); 3.14 (*dd*,  $J = 5.1, 13.1$ , H-C(3)); 3.55 (*m*, H-C(6')); 3.93 (*m*, H-C(6')); 5.06-5.30 (*m*, 5 H); 6.94-7.58 (*m*, 13 H).

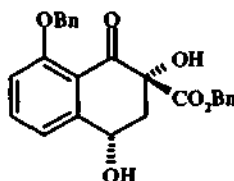
45c et 45c' 4.74 (*m*, H-C(2')); 4.88 (*m*, H-C(2')).

$C_{30}H_{30}O_7$  (45t) (502.57). Colourless oil.  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , COSY): 1.55-1.88 (*m*, 6 H); 2.66 (*dd*,  $J = 4.4, 13.4$ , H-C(3)); 2.93 (*dd*,  $J = 7.7, 13.4$ , H-C(3)); 3.60 (*m*, H-C(6')); 3.97 (*m*, H-C(6')); 4.84 (*t*,  $J = 2.9$ , H-C(2')); 5.07-5.25 (*m*, 5 H); 6.98-7.58 (*m*, 13 H). MS (ESI(+)) : ms 525  $[M+Na]^+$ .

$C_{30}H_{30}O_7$  (45t') (502.57). Colourless oil.  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , COSY): 1.55-1.88 (*m*, 6 H); 2.43 (*dd*,  $J = 4.1, 13.7$ , 1H, H-C(3)); 2.90 (*dd*,  $J = 6.2, 13.7$ , H-C(3)); 3.60 (*m*, H-C(6')); 3.97 (*m*, H-C(6')); 4.91 (*t*,  $J = 2.1$ , H-C(2')); 5.07-5.25 (*m*, 5 H); 6.98-7.58 (*m*, 13 H).

(2*R*\*,4*S*\*)-8-benzyloxy-2,4-dihydroxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalène-2-carboxylate de benzyle.

Produit obtenu à partir des 45c et 45c' lors de la déprotection spontanée du THP dans le  $CDCl_3$ .

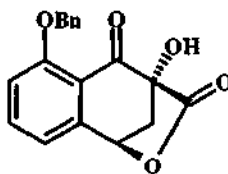


$C_{25}H_{22}O_6$  (418.45). Colourless oil.  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , CDSY): 2.31 (*dd*,  $J = 7.6, 13.6$ , H-C(3)); 3.08 (*dd*,  $J = 5.2, 13.6$ , H-C(3)); 5.06-5.30 (*m*, 5 H); 6.94-7.58 (*m*, 13 H).

On observe l'apparition des signaux oléfiniques du DHP qui se reforment dans le milieu acide à :  $OC=CH$  à 4.52 (*d*,  $J = 12.0$ , H-C(3)) et  $OCH=C$  4.82 (*d*,  $J = 12.0$ , H-C(3)).

Synthèse du (9*R*\*, 11*R*\*)-6-benzyloxy-9-hydroxy-11-oxa-tricyclo[7.2.1.0<sup>2,7</sup>]dodéca-2,4,6-triene-8,10-dione.

Produit obtenu à partir du 45t et 45t' lors de la déprotection spontanée du THP dans le  $CDCl_3$ .

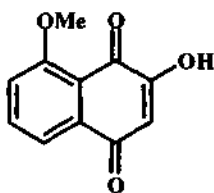


$C_{18}H_{14}O_5$  (310.31). Colourless oil.  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , COSY): 2.82 (*d*,  $J = 11.4$ , H-C(3)); 3.22 (*dd*,  $J = 5.5, 11.4$ , H-C(3)); 5.02-5.24 (*m*, 2 H); 5.57 (*d*,  $J = 5.5$ , H-C(4)); 7.10-7.58 (*m*, 8 H).

On observe l'apparition des signaux oléfiniques du DHP qui se reforment dans le milieu acide à :  $OC=CH$  à 4.52 (*d*,  $J = 12.0$ , H-C(3)) et  $OCH=C$  4.82 (*d*,  $J = 12.0$ , H-C(3)).

Mais on observe aussi le produit déprotégé non lactonisé, 2.52 (*dd*,  $J = 6.0, 14.5$ , H-C(3)), le deuxième proton du H-C(3) est dans le massif à 2,67 ppm.

## Synthèse du 3-hydroxy-5-methoxy-1,4-naphtoquinone (46).

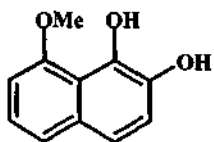


46

Dans un monocol de 10 ml, muni d'un système d'agitation magnétique et placé à température ambiante, sont dissous, 25 mg de mélange diastéréoisomérique 43 ( $7,14 \cdot 10^{-3}$  mol) dans 5 ml de THF distillé. Puis, 1 ml de solution de soude 2 M est ajouté goutte à goutte. Après 30 minutes de réaction (suivi de la réaction par CCM), le milieu réactionnel est acidifié à pH = 1 avec une solution d'acide chlorhydrique 2 M. La réaction est laissée sous agitation toute la nuit. Le milieu réactionnel est extrait avec de l'AcOEt puis les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées sous pression réduite en présence de silice 60 G pour chromatographie colonne. La réaction est purifiée sur silice 60 G à l'aide d'un éluant AcOEt / Hexane (1/1). On recueille 8 mg (53 %) de solide jaune 46 que l'on sèche sur trompe à huile.

$C_{11}H_8O_4$  (204.18)<sup>[186]</sup>. Yellow solid.  $R_f$  (AcOEt-Hexane 1/1) 0.38.  $^1H$ -NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ): 4.04 (s, Me(9)); 6.30 (s, H-C(2)); 7.26 (dd,  $J = 2.2, 7.6$ , H-C(6)); 7.75 (m, H-C(7), H-C(8)).  $^1H$ -NMR (200 MHz,  $CD_3COCD_3$ ): 4.04 (s, Me(9)); 6.17 (s, H-C(2)); 7.52 (dd,  $J = 1.1, 8.1$ , H-C(6)); 7.70 (dd,  $J = 1.1, 7.6$ , H-C(8)); 7.84 (t,  $J = 8.0$ , H-C(7)).

## Synthèse du 1,2-dihydroxy-8-methoxy-naphtalène (47).

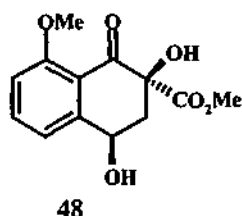


47

Dans un monocol de 10 ml, purgé préalablement à l'argon, muni d'un système d'agitation magnétique et placé à température ambiante sous atmosphère inerte, sont dissous, 23 mg de mélange diastéréoisomériques 43 ( $6,57 \cdot 10^{-5}$  mol) dans 5 ml de THF distillé, dégazé puis saturé en argon. Puis, 1 ml de solution de soude 0,1 M dégazée puis saturée en argon est ajouté goutte à goutte au milieu réactionnel. Après 35 minutes de réaction (suivi de la réaction par CCM), le milieu réactionnel est acidifié à pH = 1 avec une solution d'acide chlorhydrique 2 M, puis est extrait avec de l'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées puis évaporées sous pression réduite en présence de silice 60 G pour chromatographie colonne. La réaction est purifiée sur silice 60 G à l'aide d'un éluant AcOEt / Hexane (1/3). On recueille 5 mg (44 %) de solide blanc 47 qui jaunit très rapidement au contact de l'air ambiant. Le produit est séché sur trompe à huile.

$C_{11}H_{10}O_3$  (190.20). White Solid.  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CD_3COCD_3$ ): 4.09 (s, Me(9)); 6.87 (d,  $J = 7.6$ , H-C(7)); 7.14 (t,  $J = 8.0$ , H-C(5), H-C(6)); 7.25 (d,  $J = 8.7$ , H-C(3)); 7.34 (d,  $J = 8.3$ , H-C(4)); 7.41 (s, OH); 9.16 (s, OH).  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CD_3COCD_3$ , DEPT): 56.05 C(9); 104.50; 118.75; 119.29; 121.82; 123.22; 128.16; 131.04; 137.33; 141.33; 155.60 C(8). MS (ESI(-)): ms 189 [M-H]<sup>-</sup>; ms-ms 174 [M-H-Me]<sup>-</sup>.

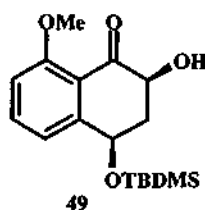
Synthèse du (2*S*\*,4*R*\*)-2,4-dihydroxy-8-methoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalène-2-carboxylate de méthyle (48).



Dans un monocol de 10 ml, purgé préalablement à l'argon, muni d'un système d'agitation magnétique et placé à température ambiante sous atmosphère inerte, sont dissous, 46 mg de mélange diastéréoisomériques 43 ( $1,314 \cdot 10^{-4}$  mol) dans 5 ml de THF distillé, dégazé puis saturé en argon. Puis, 40 ml de solution tampon dégazée (pH = 8) puis saturée en argon est ajouté au milieu réactionnel. Après 25 minutes de réaction (suivi de la réaction par CCM), la solution est acidifiée à pH = 1 avec une solution d'acide chlorhydrique 2 M. Le milieu réactionnel est extrait avec 3 fois 20 ml d'AcOEt puis les phases organiques sont réunies, lavées avec 3 fois une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées puis évaporées sous pression réduite en présence de silice 60 G pour chromatographie colonne. La réaction est purifiée sur silice 60 G à l'aide d'un éluant AcOEt / Hexane (1/1). On recueille 11 mg (32 %) d'une huile jaune 48.

$C_{13}H_{14}O_6$  (266.25). yellow oil.  $R_f$  (AcOEt-Hexane 1/1) 0.19.  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , COSY): 2.28 (dd,  $J = 7.6, 13.6$ , H-C(3)); 3.02 (dd,  $J = 5.1, 13.6$ , H-C(3)); 3.74 (s, Me(10)); 3.94 (s, Me(11)); 5.10 (dd,  $J = 5.1, 7.6$ , H-C(4)); 6.96 (d,  $J = 8.4$ , H-C(7)); 7.24 (d,  $J = 7.6$ , H-C(5)); 7.60 (t,  $J = 8.0$ , H-C(6)). MS (ESI(+)) : ms 289 [M+Na] $^+$ .

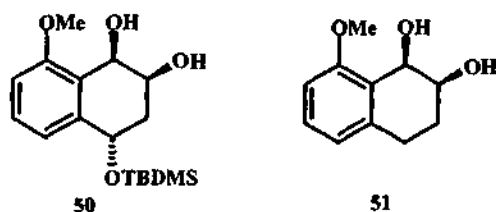
Synthèse du (2*S*\*,4*R*\*)-4-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-3,4-dihydro-2-hydroxy-8-methoxy-naphtalène-1(2*H*)-one (49).



Dans un monocol de 10 ml, muni d'un système d'agitation magnétique et placé à température ambiante, sont dissout, 55 mg de mélange diastéréoisomérique 41 ( $1,75 \cdot 10^{-4}$  mol) contenant 35 % de 41c et 65 % de 41t dans 5 ml d' AcOEt. Puis, 5 mg de Pd / C (10%) sont ajoutés à la spatule au milieu réactionnel. La réaction est placée sous atmosphère de dihydrogène (p = 1 bar) et sous agitation durant une nuit. Le palladium est filtré sur célite puis lavé avec de l'AcOEt. Le solvant est évaporé sous pression réduite en présence de silice 60 G pour chromatographie colonne. La réaction est purifiée sur silice 60 G à l'aide d'un éluant AcOEt / Hexane (2/8) puis (1/1). On recueille 35 mg (90 %) d'une huile jaune pâle puis qui rougit à l'air. Le produit est séché sur trompe à huile.

$C_{17}H_{26}O_4Si$  (322.48). Pale Yellow oil.  $R_f$  (AcOEt-Hexane 1/1, UV) 0.35. (400 MHz,  $CDCl_3$ , COSY): 0.22 (s, 3 H); 0.26 (s, 3 H); 1.00 (s, 9 H); 2.06 (dt,  $J = 11.6, 13.5$ , H-C(3)); 2.76 (dt,  $J = 5.0, 11.8$ , H-C(3)); 3.96 (s, 3 H); 4.16 (s, 1H, OH); 4.28 (dd,  $J = 5.0, 14.0$ , H-C(2)); 5.04 (dd,  $J = 4.8, 11.8$ , H-C(4)); 6.96 (d,  $J = 8.4$ , H-C(7)); 7.26 (dd,  $J = 1.0, 7.8$ , H-C(5)); 7.59 (t,  $J = 8.0$ , H-C(6)).  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ , HETCOR) : -4.37; -3.69; 18.54; 26.23; 42.97 C(3); 56.58 C(15); 68.13 C(4); 72.21 C(2); 111.25 C(7); 118.28 C(8a); 119.10 C(5); 135.82 C(6); 150.61 C(4a); 160.75 C(8); 197.86 C(1). MS (ESI(+)) : ms 345 [M+Na] $^+$ .

Synthèse du (1*R*\*,2*S*\*,4*S*\*)- 4-(*tert*-butyl-diméthyl-silyloxy)-8-méthoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalène-1,2-diol (50) et du (1*R*\*,2*S*\*)-8-méthoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalène-1,2-diol (51).

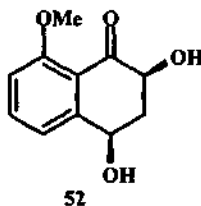


Dans un monocol de 10 ml, muni d'un système d'agitation magnétique et placé à température ambiante, sont dissous, 55 mg de mélange diastéréoisomérique 41 ( $1,75 \cdot 10^{-4}$  mol) contenant 35 % de 41c et 65 % de 41t dans 5 ml de méthanol. Puis, 5 mg de Pd / C (10%) sont ajoutés à la spatule au milieu réactionnel. La réaction est placée sous atmosphère de dihydrogène ( $p = 1$  bar) et sous agitation pour la nuit. Le palladium est filtré sur célite, lavé avec du méthanol puis le solvant est évaporé sous pression réduite en présence de silice 60 G pour chromatographie colonne. La réaction est purifiée sur silice 60 G à l'aide d'un éluant AcOEt / Hexane (1/1). On recueille 9.8 mg d'un solide blanc 50 et 10.6 mg de mélange d'une huile jaune pâle contenant 68 % de 50 et 32 % de 51.

$C_{17}H_{28}O_4Si$  (50) (324.50). White solide.  $R_f$  (AcOEt-Hexane 1/1, UV) 0.29. (400 MHz,  $CDCl_3$ , COSY): 0.20 (*s*, 3 H); 0.22 (*s*, 3 H); 0.97 (*s*, 9 H); 2.06 (*m*, H-C(3)); 2.23 (*m*, H-C(3)); 3.84 (*m*, H-C(2)); 3.91 (*s*, Me(15)); 4.77 (*dd*,  $J = 5.3, 10.1$ , H-C(4)); 5.06 (*d*,  $J = 3.5$ , H-C(1)); 6.84 (*d*,  $J = 8.2$ , H-C(7)); 7.13 (*d*,  $J = 7.9$ , H-C(5)); 7.34 (*t*,  $J = 8.0$ , H-C(6)).  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ , HETCOR): -4.33; -3.71; 18.54; 26.27; 37.04 C(3); 56.04 C(15); 64.96 C(1); 67.59 C(2); 69.51 C(4); 109.46 C(7); 119.48 C(5); 124.90 C(8a); 129.74 C(6); 143.10 C(4a); 158.21 C(8). MS (ESI(+)): ms 347 [M+Na]<sup>+</sup>.

$C_{11}H_{14}O_3$  (51) (194.23). Pale Yellow oil.  $R_f$  (AcOEt-Hexane 1/1, UV) 0.16. (400 MHz,  $CDCl_3$ , COSY): 1.89 (*m*, H-C(3)); 2.06 (*m*, H-C(3)); 2.80 (*m*, H-C(4)); 2.99 (*dt*,  $J = 5.1, 17.0$ , H-C(4)); 3.91 (*s*, Me(9)); 4.03 (*m*, H-C(2)); 5.02 (*d*,  $J = 4.3$ , H-C(1)); 6.77 (*t*,  $J = 8.1$ , H-C(5), H-C(7)); 7.22 (*t*,  $J = 7.9$ , H-C(6)).

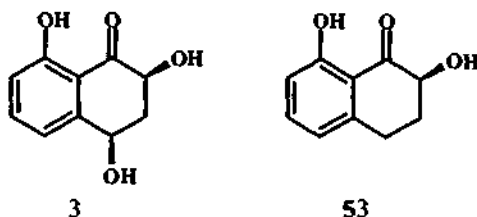
Synthèse du *cis* 3,4-dihydro-2,4-dihydroxy-8-méthoxy-naphthalèn-1(2*H*)-one (52).



Dans un monocol de 10 ml, muni d'un système d'agitation magnétique et placé à température ambiante, sont dissous, 35 mg de naphthalénone 49 ( $1,09 \cdot 10^{-4}$  mol) dans 6 ml de méthanol. Quelques billes d'Amberlyst 15 sont ajoutés. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation durant 30 h, puis filtré. Le solvant est évaporé sous pression réduite. La réaction est purifiée sur silice 60 G à l'aide d'un éluant AcOEt / Hexane (1/1) puis AcOEt pur. On recueille 11.8 mg (52 %) d'une huile jaune pâle.

$C_{11}H_{12}O_4$  (208.22). Pale Yellow oil.  $R_f$  (AcOEt-Hexane 1/1, UV) 0.09. (400 MHz,  $CDCl_3$ , COSY): 2.01 (*dt*,  $J = 11.6, 13.3$ , H-C(3)); 2.91 (*dt*,  $J = 5.1, 11.8$ , H-C(3)); 3.97 (*s*, 3 H); 4.28 (*dd*,  $J = 5.1, 13.3$ , H-C(2)); 5.06 (*dd*,  $J = 5.1, 11.2$ , H-C(4)); 6.99 (*d*,  $J = 8.4$ , H-C(7)); 7.39 (*dt*,  $J = 1.0, 7.8$ , H-C(5)); 7.62 (*t*,  $J = 8.0$ , H-C(6)).  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ , HETCOR): 42.63 C(3); 56.59 C(15); 67.36 C(2); 72.04 C(4); 111.69 C(7); 118.28 C(8a); 119.05 C(5); 136.09 C(6); 149.47 C(4a); 160.68 C(8); 197.77 C(1). MS (ESI(+)): ms 231 [M+Na]<sup>+</sup>.

Synthèse du *cis* 3,4-dihydro-2,4,8-trihydroxy-naphtalèn-1(2H)-one (3) et 3,4-dihydro-2,8-dihydroxy-naphtalèn-1(2H)-one (53).



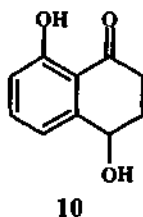
Dans un monocol de 25 ml, muni d'un système d'agitation magnétique et placé à température ambiante, sont dissous, 130 mg de mélange diastéréoisomérique 45t et 45t' ( $2,59 \cdot 10^{-4}$  mol) dans 10 ml d'acétate d'éthyle. Puis, 15 mg de Pd / C (10%) sont ajoutés à la spatule. Le milieu réactionnel est placé sous atmosphère de dihydrogène ( $p = 1$  bar) et sous agitation durant la nuit. Le palladium est filtré sur célite puis lavé avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite lavée avec une solution d'acide chlorhydrique 1 M. Le solvant est évaporé sous pression réduite en présence de silice 60 G pour chromatographie colonne. La réaction est purifiée sur silice 60 G à l'aide d'un éluant AcOEt / Hexane (2/8) puis (1/1). On recueille 3,3 mg (7 %) d'une huile incolore de 53 et 3,7 mg (7 %) d'une huile jaune pâle qui rougit à l'air 3. Les produits sont séchés sur trompe à huile.

La même procédure est effectuée avec 40 mg de mélange diastéréoisomérique 45c et 45c' ( $7,96 \cdot 10^{-5}$  mol), 5 ml d'AcOEt. On obtient 2,3 mg (16 %) de 53 et 3,8 mg (25 %) de 3.

$C_{10}H_{10}O_4$  (3) (194.19). Pale Yellow oil.  $R_f$  (AcOEt-Hexane 1/1, UV) 0.09. (400 MHz,  $CD_3OD$ , COSY): 2.04 (dt,  $J = 11.6, 13.3$ , H-C(3)); 2.66 (dt,  $J = 4.6, 11.6$ , H-C(3)); 4.44 (dd,  $J = 4.6, 13.3$ , H-C(2)); 4.95 (dd,  $J = 4.6, 11.6$ , H-C(4)); 6.88 (d,  $J = 8.2$ , H-C(7)); 7.23 (dd,  $J = 1.0, 7.8$ , H-C(5)); 7.57 (dd,  $J = 7.8, 8.2$ , H-C(6)).  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ , HETCOR): 41.88 C(3); 66.26 C(4); 71.17 C(2); 113.97 C(8a); 116.22 C(7); 116.73 C(5); 136.99 C(6); 149.31 C(4a); 162.62 C(8); 204.98 C(1). MS (APCI(+)): ms 195 [M+H]<sup>+</sup>.

$C_{10}H_{10}O_3$  (53) (178.19). Colourless oil.  $R_f$  (AcOEt-Hexane 1/1, UV) 0.40. (400 MHz,  $CDCl_3$ , COSY): 1.59 (s, OH); 2.06 (m, H-C(3)); 2.52 (m, H-C(3)); 3.06 (m, 2 H-C(4)); 4.40 (dd,  $J = 5.4, 13.2$ , H-C(2)); 6.76 (dd,  $J = 0.9, 7.5$ , H-C(7)); 6.85 (d,  $J = 8.4$ , H-C(5)); 7.44 (t,  $J = 8.0$ , H-C(6)), 11.60 (s, OH).  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ , HETCOR): 28.06 C(4); 31.55 C(3); 73.60 C(2); 115.50 C(8a); 115.95 C(7); 119.71 C(5); 137.58 C(6); 145.66 C(4a); 163.06 C(8); 204.73 C(1). MS (ESI (-)): ms 177 [M-H].

Synthèse du 3,4-dihydro-4,8-dihydroxy-naphtalèn-1(2H)-one (Isosclérone) (10).

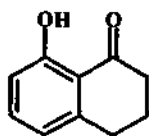


Dans un monocol de 250 ml, muni d'un système d'agitation, sont dissous, 1,1 g de naphthalénone 25c ( $2,74 \cdot 10^{-3}$  mol) dans 120 ml de THF sec. Puis, 75 mg de Pd/C (10 %) sont ajoutés à la spatule et le milieu réactionnel est laissé sous atmosphère de dihydrogène sous 1 bar de pression durant une nuit. L'avancement de la réaction est suivie par CCM. Lorsque tout le produit de départ est converti, le palladium est filtré sur célite. Puis, 1 ml d'eau distillée (1%) est ajouté au milieu réactionnel. Le  $\beta$ -céto acide intermédiaire 59 est replacé 5h à 50 °C puis le solvant est évaporé sous

pression réduite en présence de silice 60 G. Le produit est purifié sur silice 60 G à l'aide d'un éluant AcOEt 1 / Hexane 1. On recueille 194 mg (40 %) d'une huile jaune pâle **10** qui donne des cristaux jaunes pâles après séchage sur trompe à huile. L'isosclérone peut être recristallisé dans l'hexane pour donner un solide blanc. L'utilisation de l'AcOEt ou du méthanol provoque la formation de **60**.

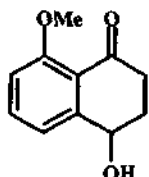
$C_{10}H_{10}O_3$  (178.19). White solid. m.p. 98-99°C (hexane).  $R_f$  (AcOEt-Hexane 1/1, UV) 0.26. IR (KBr): 3264m, 1637s, 1616s, 1454s. (400 MHz,  $CDCl_3$ , COSY): 1.82 (s, OH); 2.19 (m, H-C(3)); 2.34 (m, H-C(3)); 2.64 (ddd,  $J = 4.8, 8.3, 17.9$ , H-C(2)); 3.00 (ddd,  $J = 4.7, 8.3, 17.9$ , H-C(2)); 4.91 (dd,  $J = 3.7, 7.4$ , H-C(4)); 6.92 (d,  $J = 8.4$ , H-C(7)); 7.01 (dd,  $J = 0.8, 7.5$ , H-C(5)); 7.49 (dd,  $J = 7.5, 8.4$ , H-C(6)), 12.41 (s, OH).  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ , HETCOR): 31.48 C(3); 34.52 C(2); 67.64 C(4); 115.22 C(8a); 117.36 C(7); 117.70 C(5); 136.95 C(6); 145.86 C(4a); 162.66 C(8); 204.26 C(1). MS-EI: 178 (17,  $M^+$ ), 160 (6.5,  $[M-H_2O]^+$ ), 132 (25), 121 (100), 77 (25), 65 (44.5). DCI ( $NH_3$ ): 179  $[M+H]^+$ .

3,4-dihydro-8-hydroxy-naphtalèn-1(2H)-one (**60**)<sup>[187]</sup>.



$C_{10}H_{10}O_2$  (162.19). White solid.  $R_f$  (AcOEt-Hexane 1/1, UV) 0.55. (400 MHz,  $CDCl_3$ , COSY): 2.09 (quint,  $J = 6.1$ , 2 H-C(3)); 2.67 (t,  $J = 6.1$ , 2 H-C(4)); 2.91 (t,  $J = 6.1$ , 2 H-C(2)); 6.70 (dd,  $J = 0.9, 8.4$ , H-C(5)); 6.78 (dd,  $J = 0.9, 7.5$ , H-C(7)); 7.33 (dd,  $J = 7.5, 8.4$ , H-C(6)), 12.43 (s, OH).  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ , HETCOR): 22.87 C(3); 29.75 C(2); 38.92 C(3); 115.49 C(7); 117.03 C(8a); 118.82 C(5); 136.28 C(6); 145.51 C(4a); 162.87 C(8); 205.21 C(1). MS-DCI ( $NH_3$ ): 163  $[M+H]^+$ .

Synthèse du 3,4-dihydro-4-hydroxy-8-methoxy-naphtalèn-1(2H)-one (**57**).



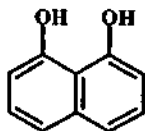
57

Dans un bicol de 100 ml purgé préalablement à l'argon, muni d'un système d'agitation magnétique et placé sous atmosphère inerte, sont dissous, à température ambiante, 300 mg de 7-methoxy phtalide **20a** ( $1,83 \cdot 10^{-3}$  mol) dans 40 ml de THF sec. Le milieu réactionnel est placé à -40°C dans un Dewar, à l'aide d'un bain acétone - azote liquide. Puis, 1,83 ml de LDA commercial ( $C = 2 M$ ) ( $1,83 \cdot 10^{-3}$  mol) est ajouté goutte à goutte au milieu réactionnel. La solution se colore légèrement. Après 5 minutes, une solution de 215  $\mu$ l d'acrylate de méthyle ( $2,38 \cdot 10^{-3}$  mol) dilué dans 4,9 ml de THF sec est ajoutée goutte à goutte à l'aide d'une seringue. La solution est remontée en température à 20°C (environ 2h30), puis hydrolysée avec 20 ml d'eau distillée. Le milieu réactionnel est extrait par 3 fois 20 ml d'AcOEt puis les phases organiques sont réunies, lavées avec 2 fois 20 ml de solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées puis évaporées sous pression réduite en présence de silice 60 G pour chromatographie colonne. La réaction est purifiée sur silice 60 G à l'aide d'un éluant AcOEt / Hexane (1/1) ( $R_f = 0,15$ ). On recueille 142 mg (41 %) d'une huile jaunâtre.

$C_{11}H_{12}O_3$  (194.19). Pale yellow oil.  $R_f$  (AcOEt-Hexane 1/1, UV) 0.15. IR (film): 3437m, 1668s, 1594s, 1577s, 1471s, 1275s, 1253s. (400 MHz,  $CDCl_3$ , COSY): 2.12 (m, H-C(3)); 2.29 (m, H-C(3)); 2.54 (ddd,  $J = 5.2, 8.8, 17.4$ , H-C(2)); 2.79 (ddd,  $J = 5.1, 7.6, 17.4$ , H-C(2)); 3.89 (s, Me(9)); 4.88 (dd,

$J = 3.8, 7.8, \text{H-C}(4)$ ); 6.93 ( $d, J = 8.3, \text{H-C}(7)$ ); 7.16 ( $d, J = 7.7, \text{H-C}(5)$ ); 7.49 ( $dd, J = 7.7, 8.3, \text{H-C}(6)$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , HETCOR) : 31.22 C(3); 36.35 C(2); 56.06 C(9); 68.31 C(4); 111.76 C(7); 118.79 C(5); 120.44 C(8a); 134.71 C(6); 147.88 C(4a); 159.95 C(8); 196.68 C(1). MS-DCI ( $\text{NH}_3$ ): 193 [ $\text{M-H}$ ] $^+$ , 191 (20), 170 (30), 117 (40).

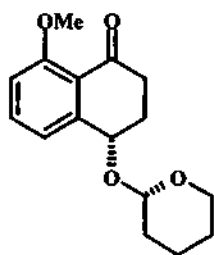
synthèse du naphthalène-1,8-diol (58).



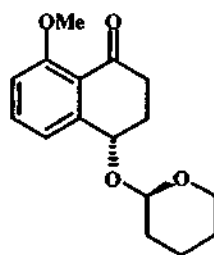
58

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_2$  (160.17). White solid. m.p. 142°C. (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY): 6.78 ( $dd, J = 1.4, 7.1, 2 \text{H-C}(2)$ ); 7.28 ( $dd, J = 7.1, 8.3, 2 \text{H-C}(3)$ ); 7.36 ( $dd, J = 1.4, 8.3, 2 \text{H-C}(4)$ ); 7.82 (s, 2 OH). MS-EI : 160 (100,  $\text{M}^+$ ), 142 (6.4, [ $\text{M-H}_2\text{O}$ ] $^+$ ), 131 (20), 114 (37); DCI ( $\text{NH}_3$ ): 161 [ $\text{M+H}$ ] $^+$ .

Synthèse du (4*S*\*,2'*S*'\*)-3,4-dihydro-8-methoxy-4-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-naphthalèn-1(2*H*)-one (61a) et (4*S*\*,2'*R*'\*)-3,4-dihydro-8-methoxy-4-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-naphthalèn-1(2*H*)-one (61b).



61a



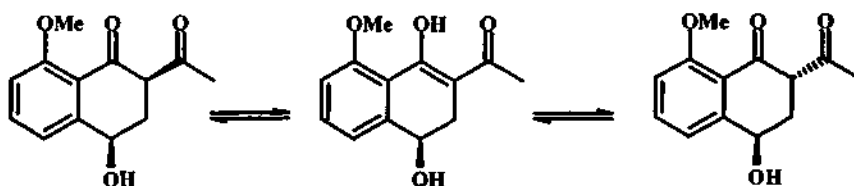
61b

Dans un monocol purgé préalablement à l'argon, muni d'un système d'agitation magnétique et placé sous atmosphère inerte, sont dissous, à température ambiante, 50 mg de naphthalénone 57 ( $2,58 \cdot 10^{-4}$  mol) dans 10 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sec. Une quantité catalytique d'acide camphosulfonique (CSA) est ajoutée à la spatule. Puis, 70  $\mu\text{l}$  ( $7,73 \cdot 10^{-4}$  mol) de dihydropyranne (DHP) fraîchement distillé sont coulés goutte à goutte à l'aide d'une seringue. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation durant 4 heures. L'avancement de la réaction est suivi par CCM. L'hydrolyse est effectuée avec 10 ml de solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis le milieu réactionnel est extrait par 3 fois 10 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées avec 10 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées puis évaporées sous pression réduite en présence de silice 60 G pour chromatographie colonne. La réaction est purifiée sur silice 60 G à l'aide d'un éluant AcOEt 2/ Hexane 8. On recueille 53 mg (74 %) en proportion égale de deux huiles incolores et de  $R_f$  respectif 0.15 et 0.11.

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$  (61a) (276.34). Colourless oil.  $R_f$  (AcOEt-Hexane 2/8, UV) 0.15. (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY): 1.46-1.66 ( $m, 5 \text{H}$ ); 1.76-1.85 ( $m, 1 \text{H}$ ); 2.20-2.34 ( $m, 2 \text{H-C}(3)$ ); 2.56 ( $dt, J = 6.0, 18.0, \text{H-C}(2)$ ); 2.94 ( $ddd, J = 6.1, 9.6, 15.8, \text{H-C}(2)$ ); 3.54 ( $m, \text{H-C}(6')$ ); 3.91 (s, Me(9)); 3.92 ( $m, \text{H-C}(6')$ ); 4.58 ( $t, J = 3.0, \text{H-C}(2')$ ); 4.84 ( $dd, J = 3.2, 5.5, \text{H-C}(4)$ ); 6.97 ( $d, J = 8.3, \text{H-C}(7)$ ); 6.99 ( $d, J = 7.6, \text{H-C}(5)$ ); 7.46 ( $dd, J = 7.7, 8.3, \text{H-C}(6)$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , HETCOR) : 19.88; 25.84; 29.40 C(3); 30.97; 35.71 C(2); 56.48 C(9); 62.97 C(6'); 72.03 C(4); 97.31 C(2'); 112.60 C(7); 120.81 C(5); 121.66 C(8a); 134.31 C(6); 145.23 C(4a); 160.31 C(8); 197.64 C(1). MS-EI : 176 (4.9), 87 (51.3), 86 (60.0), 85 (96.7), 84 (100). ESI (+) : ms [ $\text{M+H}$ ] $^+$  277.

$C_{16}H_{20}O_4$  (61b) (276.34). Colourless oil.  $R_f$  (AcOEt-Hexane 2/8, UV) 0.11. (400 MHz,  $CDCl_3$ , COSY): 1.45-1.70 (m, 5 H); 1.80 (m, 1 H); 2.15-2.30 (m, 2 H-C(3)); 2.54 (ddd,  $J = 5.2, 7.8, 12.8$ , H-C(2)); 2.90 (ddd,  $J = 5.2, 8.3, 13.5$ , H-C(2)); 3.52 (m, H-C(6')); 3.86 (m, H-C(6')); 3.91 (s, Me(9)); 4.90 (m, H-C(2'), H-C(4)); 6.94 (d,  $J = 8.4$ , H-C(7)); 7.23 (d,  $J = 7.6$ , H-C(5)); 7.51 (dd,  $J = 7.6, 8.4$ , H-C(6)).  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ , HETCOR) : 19.74; 25.80; 27.40 C(3); 31.20; 36.45 C(2); 56.49 C(9); 62.86 C(6'); 71.44 C(4); 96.32 C(2'); 111.97 C(7); 120.17 C(5); 121.51 C(8a); 134.87 C(6); 146.74 C(4a); 160.23 C(8); 197.21 C(1). MS-EI : 176 (8.7), 86 (8.7), 86 (66.2), 84 (100), 50 (52.4). ESI (+) : ms  $[M+H]^+$  277, ms-ms  $[M+H-THP]$  175.

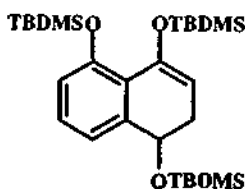
Synthèse du 2-Acetoxy-3,4-dihydro-4-hydroxy-8-methoxy-naphtalèn-1(2H)-one (63).



63

Dans un bicol purgé préalablement à l'argon, muni d'un système d'agitation magnétique et placé sous atmosphère inerte, sont dissous, à température ambiante, 200 mg de 7-methoxy phthalide 20a ( $1,22 \cdot 10^{-3}$  mol) dans 40 ml de THF sec. Le milieu réactionnel est placé à  $-40^\circ C$  dans un Dewar, à l'aide d'un bain acétone - azote liquide. Puis, 1,22 ml de LDA commercial ( $C = 2 M$ ) ( $1,22 \cdot 10^{-3}$  mol) est ajouté au milieu réactionnel. La solution se colore légèrement. Après 5 minutes, une solution de 151  $\mu l$  de 3-butèn-2-one ( $1,83 \cdot 10^{-3}$  mol) dilué dans 3 ml de THF sec est additionnée au milieu réactionnel. La réaction est remontée en température à  $-5^\circ C$  (environ 2h30). L'hydrolyse est effectuée avec 20 ml d'une solution d'acide chlorhydrique diluée. Le milieu réactionnel est extrait par 3 fois 20 ml d'AcOEt puis les phases organiques sont réunies, lavées avec avec 2 fois 20 ml de solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées puis évaporées sous pression réduite en présence de silice 60 G pour chromatographie colonne. La réaction est purifiée sur silice 60 G à l'aide d'un éluant AcOEt / Hexane (1/1). On recueille 41 mg (14 %) d'une huile jaunâtre.

1,4,5-Tris-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-1,2-dihydro-naphtalene (65).



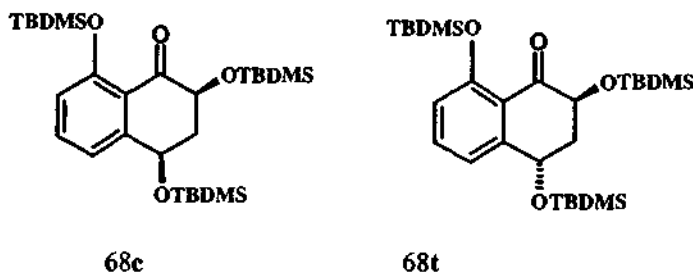
65

Dans un monocol de 100 ml, muni d'un système d'agitation et placé sous atmosphère d'argon, sont dissous, 190 mg d'isosclérone 10 ( $1,07 \cdot 10^{-3}$  mol) dans 20 ml de 1,2-dichloroéthane. A l'aide d'une seringue, 670  $\mu l$  de triéthylamine ( $4,82 \cdot 10^{-3}$  mol) distillée sur potasse puis 740  $\mu l$  de triflate de tert-butyl diméthylsilyle ( $3,21 \cdot 10^{-3}$  mol) sont ajoutés goutte à goutte au milieu réactionnel. La solution est laissée, à température ambiante, durant 25 minutes sous agitation. Puis, 2g de silice sont directement ajoutés au milieu réactionnel. Le solvant est évaporé sous pression réduite puis le produit

est purifié sur silice avec un éluant AcOEt/Hexane (2/98) ( $R_f=0,63$ ). On recueille 500,5 mg (90 %) d'une huile incolore 65.

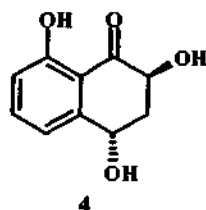
$C_{28}H_{52}O_3Si_3$  (520.98). Colourless oil.  $R_f$  (AcOEt-Hexane 2/98, UV) 0.63. IR (film): 1635 $m$ , 1472 $s$ , 1256 $s$ . (400 MHz,  $CDCl_3$ , COSY): 0.07-0.16 ( $m$ , 18 H); 0.93 ( $s$ , 9 H); 0.96 ( $s$ , 9 H); 0.99 ( $s$ , 9 H); 2.23 ( $m$ , 2 H-C(2)); 4.63 ( $dd$ ,  $J = 6.3, 11.0$ , H-C(1)); 5.16 ( $dd$ ,  $J = 4.0, 6.6$ , H-C(3)); 6.74 ( $d$ ,  $J = 8.0$ , H-C(6)); 7.05 ( $dt$ ,  $J = 1.1, 7.5$ , H-C(8)); 7.13 ( $t$ ,  $J = 7.7$ , H-C(7)).  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ , HETCOR): -4.46; -4.31; -4.10; -4.00; -3.82; -3.37; 26.36; 26.45; 26.49; 32.56 C(2); 70.71 C(1); 104.91 C(3); 117.60 C(6); 121.70 C(8); 124.83 C(4a); 128.32 C(7); 143.45 C(8a); 149.19 C(5); 152.19 C(4). MS-ESI(+): 538  $[M+H_2O]^+$ .

Synthèse du *cis* 2,4,8-Tris-(*tert*-butyl-diméthyl-silyloxy)-3,4-dihydro-naphtalèn-1(2H)-one (68c) et *trans* 2,4,8-Tris-(*tert*-butyl-diméthyl-silyloxy)-3,4-dihydro-naphtalèn-1(2H)-one (68t).



Dans un monocol de 25 ml, muni d'un système d'agitation, sont dissous, 95 mg de silylé naphthalène 65 ( $1,82 \cdot 10^{-4}$  mol) dans 10 ml de 1,2-dichloroéthane. La température du milieu réactionnel est abaissée à l'aide d'un bain glace-acétone à  $-15^\circ C$ . Puis, 45 mg de m-CPBA à 70 % ( $1,82 \cdot 10^{-4}$  mol) dissous dans 2 ml de 1,2-dichlorométhane sont ajoutés goutte à goutte au milieu réactionnel à l'aide d'une seringue. La solution est agitée à température ambiante durant 1h30. Le solvant est évaporé sous pression réduite puis le produit est purifié sur silice avec un éluant AcOEt/Hexane (2/98) ( $R_f=0,35$ ). On recueille 66 mg (67 %) d'une huile incolore 68 contenant 56 % de 68c et 44 % de 68t (ed=12 %). Une mesure de ed sur le brut donne ed = 16 %.

$C_{28}H_{52}O_4Si_3$  (536.98). Colourless oil.  $R_f$  (AcOEt-Hexane 2/98, UV) 0.35. IR (film): 2930 $m$ , 2858 $s$ , 1708 $s$ , 1594 $m$ , 1463 $s$ , 1255 $s$ , 927 $s$ , 835 $s$ , 779 $s$ . (400 MHz,  $CDCl_3$ , COSY): 68c: 2.19 ( $dt$ ,  $J = 11.7, 13.1$ , H-C(3)); 2.52 ( $dt$ ,  $J = 4.8, 13.1$ , H-C(3)); 4.25 ( $dd$ ,  $J = 4.8, 13.1$ , H-C(2)); 4.96 ( $dd$ ,  $J = 4.9, 11.2$ , H-C(4)); 6.83 ( $m$ , H-C(7)); 7.19 ( $dt$ ,  $J = 1.0, 7.8$ , H-C(5)); 7.39 ( $t$ ,  $J = 8.0$ , H-C(6)). 68t: 2.31 ( $m$ , 2 H-C(3)); 4.65 ( $dd$ ,  $J = 4.6, 8.6$ , H-C(2)); 5.10 ( $dd$ ,  $J = 3.9, 5.8$ , H-C(4)); 6.83 ( $m$ , H-C(7)); 6.99 ( $d$ ,  $J = 7.6$ , H-C(5)); 7.39 ( $t$ ,  $J = 8.0$ , H-C(6)). 68c-68t: 0.07-0.16 ( $m$ , 18 H); 0.93 ( $s$ , 9 H); 0.96 ( $s$ , 9 H); 0.99 ( $s$ , 9 H).  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ , HETCOR): 68c: 43.92 C(3); 68.69 C(4); 74.22 C(2); 119.33 C(5). 68t: 42.04 C(3); 68.13 C(4); 72.64 C(2); 120.87 C(5). 68c-68t: -4.96 to -3.71 ( $m$ ); 18.48; 18.59; 18.84; 18.91; 18.94; 19.09; 26.19; 26.28; 26.30; 26.34; 121.33 C(7); 121.70 C(7); 122.32 C(8a); 122.57 C(8a); 133.96 C(6); 134.02 C(6); 147.09 C(4a); 148.84 C(4a); 156.52 C(8); 156.68 C(8); 195.35 C(1); 195.61 C(1). MS (ESI(+)): ms 559  $[M+Na]^+$ . Anal. calc. C 62.63, H 9.76; found: C 62.60, H 9.82.

Synthèse du *trans* 3,4-dihydro-2,4,8-trihydroxy-naphtalèn-1(2H)-one (4).

Dans un monocol de 25 ml, muni d'un système d'agitation, sont dissous, 66 mg de tri-silyle naphthalène 68 ( $1,23 \cdot 10^{-4}$  mol) dans 10 ml de méthanol. Quelques billes d'Amberlyst 15 sont ajoutées. La réaction est laissée 5 à 6 jours sous agitation. L'avancement de la réaction est suivie par CCM avec un éluant AcOEt / Hexane 1/1. La solution est filtrée puis le solvant est évaporé sous pression réduite. On recueille une huile jaune qui est purifiée sur colonne de silice. Une forte coloration rouge sur la colonne apparaît sur la colonne de silice. On recueille 13,5 mg (55 %) d'un solide jaunâtre comme étant le mélange des deux diastéréoisomères 3 et 4 majoritaire en *cis* (ed = 18 %).

$C_{10}H_{10}O_4$  (4) (194.19). Pale Yellow solid.  $R_f$  (AcOEt-Hexane 1/1, UV) 0.09. (400 MHz,  $CD_3OD$ , COSY): 2.27 (*ddd*,  $J = 3.2, 11.7, 13.2$ , H-C(3)); 2.51 (*ddd*,  $J = 3.9, 5.1, 13.2$ , H-C(3)); 4.81 (*dd*,  $J = 5.0, 11.7$ , H-C(2)); 4.99 (*t*,  $J = 3.4$ , H-C(4)); 6.92 (*dd*,  $J = 1.1, 8.4$ , H-C(7)); 6.98 (*dq*,  $J = 0.6, 7.5$ , H-C(5)); 7.56 (*dd*,  $J = 7.5, 8.4$ , H-C(6)).  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ , HETCOR): 39.18 C(3); 66.59 C(4); 68.33 C(2); 114.25 C(8a); 117.41 C(7); 120.06 C(5); 137.34 C(6); 145.21 C(4a); 162.65 C(8); 205.12 C(1).

La même procédure est employée en série optiquement active à partir des isomères 69c et 69t :

A partir de 111 mg de (+)-69t pur ( $[\alpha]_{546}^{20} = +4,1 \pm 0,3^\circ$ ), on recueille 31,5 mg (51 %) de mélange de diastéréoisomères 3 et (-)-4 ed = 64 % en (-)-4. On obtient  $[\alpha]_{546}^{20} = -11,4 \pm 0,5^\circ$  ( $c = 0.630$ , MeOH).

A partir de 28 mg de (+)-69c pur ( $[\alpha]_{546}^{20} = +32,1 \pm 0,5^\circ$ ), on recueille 12 mg (92 %) de diastéréoisomère (+)-3 ed = 100 % en (+)-3. On obtient  $[\alpha]_{546}^{20} = +6,2 \pm 1,3^\circ$  ( $c = 0.240$ , MeOH).

A partir de 40 mg de (-)-69t pur ( $[\alpha]_{546}^{20} = -0,5 \pm 0,2^\circ$ ), on recueille 11,7 mg (64 %) de mélange de diastéréoisomères 3 et (+)-4 ed = 52 % en (+)-4. On obtient  $[\alpha]_{546}^{20} = +3,4 \pm 1,3^\circ$  ( $c = 0.090$ , MeOH).

A partir de 11 mg de (-)-69c pur ( $[\alpha]_{546}^{20} = -10,3 \pm 0,9^\circ$ ), on recueille 4,1 mg (80 %) de diastéréoisomère (-)-3 ed = 100 % en (-)-3. On obtient  $[\alpha]_{546}^{20} = -4,9 \pm 1,3^\circ$  ( $c = 0.082$ , MeOH).

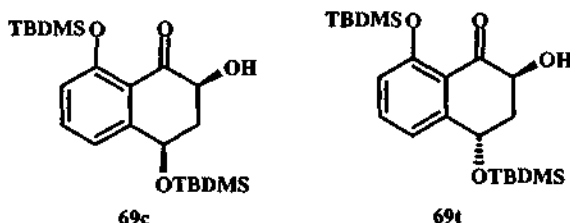
(+)-(4) : CD (MeOH,  $c = 9.00 \cdot 10^{-4}$  g.cm $^{-3}$ ,  $l = 1$ mm):  $[\phi]_{257} = 489$ ;  $[\phi]_{281} = 0$ ;  $[\phi]_{309} = -71$ ;  $[\phi]_{329} = 0$ .  $[\alpha]_{546}^{20} = +3,4 \pm 1,3^\circ$  ( $c = 0.090$ , MeOH)

(-)-(4) : CD (MeOH,  $c = 4.00 \cdot 10^{-4}$  g.cm $^{-3}$ ,  $l = 1$ mm):  $[\phi]_{258} = -2989$ ;  $[\phi]_{284} = 0$ ;  $[\phi]_{301} = 272$ ;  $[\phi]_{320} = 0$ .  $[\alpha]_{546}^{20} = -8.9 \pm 1.9^\circ$  ( $c = 0.040$ , MeOH)

(+)-(3) : CD (MeOH,  $c = 9.20 \cdot 10^{-5}$  g.cm $^{-3}$ ,  $l = 5$ mm):  $[\phi]_{230} = 754$ ;  $[\phi]_{241} = 233$ ;  $[\phi]_{262} = 795$ ;  $[\phi]_{280} = 152$ ;  $[\phi]_{304} = 520$ ;  $[\phi]_{326} = 0$ ;  $[\phi]_{341} = -285$ ;  $[\phi]_{365} = 0$ .  $[\alpha]_{546}^{20} = +2,2 \pm 3.3^\circ$  ( $c = 0.092$ , MeOH)

(-)-(3) : CD (MeOH,  $c = 8.21 \cdot 10^{-4}$  g.cm $^{-3}$ ,  $l = 1$ mm):  $[\phi]_{231} = -346$ ;  $[\phi]_{240} = -159$ ;  $[\phi]_{262} = -526$ ;  $[\phi]_{282} = -102$ ;  $[\phi]_{307} = -224$ ;  $[\phi]_{329} = 0$ ;  $[\phi]_{341} = 112$ ;  $[\phi]_{365} = 0$ .  $[\alpha]_{546}^{20} = -4.9 \pm 1.3^\circ$  ( $c = 0.082$ , MeOH)

Synthèse du *cis* 4,8-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silyloxy)-3,4-dihydro-2-hydroxy-naphtalèn-1(2H)-one (69c) *trans* 4,8-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silyloxy)-3,4-dihydro-2-hydroxy-naphtalèn-1(2H)-one (69t).



Dans un monocol de 50 ml, muni d'un système d'agitation, sont dissous, 843 mg de ferrocyanure de potassium  $K_3Fe(CN)_6$  ( $2,56 \cdot 10^{-3}$  mol), 354 mg de  $K_2CO_3$  ( $2,56 \cdot 10^{-3}$  mol), 33 mg de  $DHQ_2(PHAL)$  ( $4,2 \cdot 10^{-5}$  mol) dans 10 ml d'eau distillée. Puis, 5 ml de *tert*-butanol sont ajoutés au milieu réactionnel. *Via* une seringue 1,12 ml d'une solution à 2,5 % en  $OsO_4$  dans le *tert*-butanol ( $8,5 \cdot 10^{-5}$  mol) sont additionnés goutte à goutte. Ensuite, 81 mg de méthanesulfonamine ( $8,54 \cdot 10^{-4}$  mol) sont ajoutés à la spatule dans le milieu. La température du milieu réactionnel est abaissée exactement à  $0^\circ C$  à l'aide d'un cryostat. Enfin, 445 mg de l'éther d'énolsilylé 65 ( $8,54 \cdot 10^{-4}$  mol) dilué dans 3,9 ml de *tert*-butanol sont ajoutés au milieu. Le milieu réactionnel est laissé toute la nuit sous agitation à  $0^\circ C$ . La réaction est suivie par CCM avec un éluant  $AcOEt / Hexane$  1/9. La réaction terminée, 500 mg de sulfite de sodium solide sont ajoutés dans le milieu. La réaction est laissée sous agitation durant 1 heure. Le milieu réactionnel est extrait avec 50 ml de dichlorométhane et les phases aqueuses et organiques sont séparées. La phase aqueuse est encore extraite deux fois avec 25 ml de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées par une fois 20 ml d'une solution de saturée de chlorure de sodium puis séchées sur  $MgSO_4$  anhydre. La phase organique est filtrée puis évaporée sous pression réduite en présence de 2g de silice. Le produit est purifié sur silice avec un éluant  $AcOEt/Hexane$  (1/9). On recueille 37 mg (8 %) d'un solide blanc (+)-69c et 124 mg (27 %) d'une huile incolore (+)-69t. (cd=54 %).

En utilisant le même procédé avec 51 mg de  $(DHQD)_2PHAL$  ( $6,54 \cdot 10^{-5}$  mol), 340 mg d'éther d'énol silylé 65 ( $6,54 \cdot 10^{-4}$  mol), 645 mg de ferrocyanure de potassium  $K_3Fe(CN)_6$  ( $1,96 \cdot 10^{-3}$  mol), 271 mg de  $K_2CO_3$  ( $1,96 \cdot 10^{-3}$  mol), 62 mg de méthanesulfonamine et 1,7 ml de solution à 2,5 % en  $OsO_4$  dans le *tert*-butanol. Le tout est solubilisé dans un mélange contenant 3,3 ml de *tert*-butanol et 5 ml d'eau distillée. On recueille alors 17 mg (5 %) d'un solide blanc (-)-69c et 87 mg (25 %) d'une huile incolore (-)-69t. (cd = 68 %).

Ce procédé a été employé avec 0,02 équivalent de  $OsO_4$  et la procédure a été établie exactement comme suit :

Dans un monocol de 10 ml, muni d'un système d'agitation, sont dissous, 175 mg de  $K_2CO_3$  ( $1,27 \cdot 10^{-3}$  mol), 86  $\mu l$  de solution de  $OsO_4$  ( $8,4 \cdot 10^{-6}$  mol) dans *tert*-butanol puis 16 mg de  $(DHQD)_2(PHAL)$  ( $2,1 \cdot 10^{-5}$  mol) dans 2,1 ml d'eau distillée. La solution est laissée sous agitation durant 10 min. puis 418 mg de ferrocyanure de potassium  $K_3Fe(CN)_6$  ( $1,27 \cdot 10^{-3}$  mol) sont ajoutés. Lorsque tout le sel est dissous, 500  $\mu l$  de *tert*-butanol sont ajoutés. 40mg de méthanesulfonamine ( $4,23 \cdot 10^{-4}$  mol) sont ensuite additionnés. La température du milieu réactionnel est abaissée exactement à  $0^\circ C$  à l'aide d'un cryostat. Enfin, 220 mg de l'éther d'énol silylé 65 ( $4,23 \cdot 10^{-4}$  mol) dilué dans 1,5 ml de *tert*-butanol sont ajoutés au milieu. Le milieu réactionnel est laissé toute la nuit sous agitation à  $0^\circ C$ . La réaction est suivie par CCM avec un éluant  $AcOEt / Hexane$  1/9. La réaction terminée, 300 mg de sulfite de sodium solide sont ajoutés dans le milieu. La réaction est laissée sous agitation durant 45 min. à température ambiante. 3 ml d'eau sont ajoutés au milieu et celui-ci est extrait avec 10 ml de  $d'AcOEt$ . Les phases aqueuses et organiques sont séparées. La phase aqueuse est encore extraite deux fois avec 15 ml  $d'AcOEt$ . Les phases organiques sont réunies, lavées par une fois 20 ml d'une solution de saturée de chlorure de sodium puis séchées sur  $MgSO_4$  anhydre. La phase organique

est filtrée puis évaporée sous pression réduite en présence de 2g de silice. Le produit est purifié sur silice avec un gradient d'éluant AcOEt/Hexane (2/98) puis (5/95). On recueille 15 mg (9 %) d'un solide blanc (-)-69c et 53,9 mg (30 %) d'une huile incolore (-)-69t. (ed=56 %).

En utilisant le même procédé avec 16 mg de (DHQ)<sub>2</sub>PHAL (2,1.10<sup>-5</sup> mol) et exactement les mêmes quantités de réactif que ci-dessus dans les mêmes concentrations, on recueille 20,1 mg (11 %) d'un solide blanc (+)-69c et 37,7 mg (21 %) d'une huile incolore (+)-69t. (ed = 30 %).

**C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub> (+)-69c(422.72).** Colourless oil. R<sub>f</sub> (AcOEt-Hexane 5/95, UV) 0.22. [α]<sub>546</sub><sup>20</sup> = +38.6 ± 0.7° (c = 0.402, MeOH). IR (film): 3434m, 2930s, 2858s, 1690s, 1592m, 1465s. (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY): 0.29 (s, 3 H); 0.31 (s, 3 H); 0.33 (s, 3 H); 0.34 (s, 3 H); 1.08 (s, 9 H); 1.12 (s, 9 H); 2.04 (dt, J = 11.1, 13.2, H-C(3)); 2.72 (dt, J = 5.0, 11.7, H-C(3)); 4.37 (dd, J = 5.0, 13.2, H-C(2)); 5.21 (dd, J = 5.0, 10.9, H-C(4)); 6.97 (d, J = 8.1, H-C(7)); 7.31 (dd, J = 1.0, 7.8, H-C(5)); 7.57 (t, J = 8.0, H-C(6)). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HETCOR) : -4.41 ; -3.88 ; -3.81 ; -3.72 ; 19.24 ; 19.65 ; 26.63 ; 26.67 ; 44.28 C(3); 69.34 C(4); 73.17 C(2); 121.02 C(5); 122.21 C(8a); 122.75 C(7); 135.61 C(6); 150.92 C(4a); 157.65 C(8); 198.72 C(1). MS (ESI(+)) : ms 445 [M+Na]<sup>+</sup>. CD (MeOH, c = 2.01.10<sup>-4</sup> g.cm<sup>-3</sup>, l = 5mm): [φ]<sub>230</sub> = 6936; [φ]<sub>240</sub> = 3150; [φ]<sub>255</sub> = 4380; [φ]<sub>275</sub> = 499; [φ]<sub>309</sub> = 4744; [φ]<sub>349</sub> = 0; [φ]<sub>364</sub> = -195.

**C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub> (+)-69t(422.72).** Colourless oil. R<sub>f</sub> (AcOEt-Hexane 5/95, UV) 0.17. [α]<sub>546</sub><sup>20</sup> = -0.5 ± 0.3° (c = 1.018, MeOH). IR (film): 3471m, 2955s, 1688s, 1594s, 1464s. (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY): 0.12 (s, 3 H); 0.22 (s, 3 H); 0.24 (s, 3 H); 0.29 (s, 3 H); 0.89 (s, 9 H); 1.06 (s, 9 H); 2.14 (dt, J = 3.1, 12.6, H-C(3)); 2.56 (ddd, J = 3.2, 5.3, 12.6, H-C(3)); 4.84 (dd, J = 4.8, 13.1, H-C(2)); 4.99 (t, J = 3.1, H-C(4)); 6.87 (dd, J = 1.0, 8.2, H-C(7)); 6.90 (dd, J = 1.0, 8.0, H-C(5)); 7.42 (t, J = 8.0, H-C(6)). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HETCOR) : -4.51 ; -4.47 ; -4.31 ; -4.27 ; 17.99 ; 18.40 ; 25.68 ; 25.72 ; 40.21 C(3); 68.29 C(4); 69.15 C(2); 120.98 C(8a); 121.32 C(5); 122.09 C(7); 134.72 C(6); 146.10 C(4a); 156.24 C(8); 198.23 C(1). MS (ESI(+)) : ms 445 [M+Na]<sup>+</sup>. CD (MeOH, c = 1.35.10<sup>-4</sup> g.cm<sup>-3</sup>, l = 5mm): [φ]<sub>252</sub> = -5573; [φ]<sub>280</sub> = 0; [φ]<sub>325</sub> = 1107; [φ]<sub>365</sub> = 0.

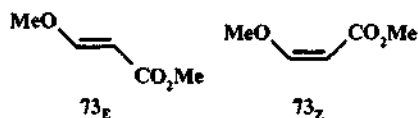
**(-)-69c :** [α]<sub>546</sub><sup>20</sup> = -15.7 ± 1.0° (c = 0.300, MeOH). CD (MeOH, c = 2.40.10<sup>-4</sup> g.cm<sup>-3</sup>, l = 5mm): [φ]<sub>230</sub> = -3624; [φ]<sub>240</sub> = -1594; [φ]<sub>256</sub> = -2275; [φ]<sub>275</sub> = -486; [φ]<sub>309</sub> = -2299; [φ]<sub>346</sub> = 0; [φ]<sub>358</sub> = 115.

**(-)-69t :** [α]<sub>546</sub><sup>20</sup> = proche de 0° (c = 0.674, MeOH). CD (MeOH, c = 2.04.10<sup>-4</sup> g.cm<sup>-3</sup>, l = 5mm): [φ]<sub>252</sub> = 1400; [φ]<sub>274</sub> = 0; [φ]<sub>322</sub> = -305; [φ]<sub>362</sub> = 0.

#### Procédure pour la mesure des excès énantiomériques<sup>(171)</sup>

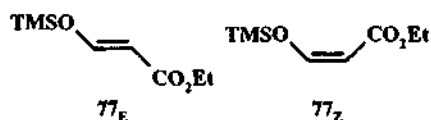
Dans un tube RMN préalablement placé 24h à l'étuve à 130°C, sont dissous ~ 10 mg (2,37.10<sup>-5</sup> mol) de naphthalénone optiquement active 69c ou 69t dans 1,5 ml de CDCl<sub>3</sub> préalablement conservé sur tamis moléculaire 4Å. On ajoute à l'aide d'un capillaire gradué de 100 µl, 50 µl de pyridine sèche (4,59.10<sup>-4</sup> mol) (séchée sur CaCl<sub>2</sub> et conservée sur tamis moléculaire 4Å) puis on additionne 20 µl de R-(-)-MTPACI (1,068.10<sup>-4</sup> mol). Le tube est laissée toute la nuit à réagir puis on effectue une RMN. Le déplacement des signaux étudiés est indiqué au chapitre 3.

## 6. 4. Synthèse des cis et trans 3,4-dihydro-3,4,8-trihydroxy-oaphthalèn-1(2H)-one.

Synthèse de 3-methoxy acrylate de méthyle (73<sub>Z</sub> et 73<sub>E</sub>)

Dissoudre 5 g ( $5,95 \cdot 10^{-2}$  mol) de propynoate de méthyle commercial dans 50 ml de méthanol dans un ballon monocol de 250 ml, muni d'un système d'agitation, d'une ampoule à brome et placé sous atmosphère d'argon. Le milieu réactionnel est placé dans un bain d'eau froide à 5°C. Une solution de 6,01 g ( $5,95 \cdot 10^{-2}$  mol) de triéthylamine dissoute dans 24 ml de méthanol est additionnée goutte à goutte au milieu réactionnel. La solution est laissée sous agitation durant 2h à température ambiante. Le méthanol est ensuite retiré à l'évaporateur rotatif. Le produit est purifié par distillation (169-173°C). On recueille 5,2 g (76 %) d'un liquide incolore représentant un mélange des isomères E/Z en proportion 7/3.

$C_5H_8O_3$  (116.12). Colourless liquide. b.p. 169-173°C. (200 MHz,  $CDCl_3$ ): *Isomer E*: 3.69 (s, 3 H); 3.70 (s, 3 H); 5.19 (d,  $J = 12.6$ , H-C(2)); 7.63 (d,  $J = 12.6$ , H-C(3)). *Isomer Z*: 3.69 (s, 3 H); 3.70 (s, 3 H); 4.85 (d,  $J = 7.0$ , H-C(2)); 6.45 (d,  $J = 7.0$ , H-C(3)).

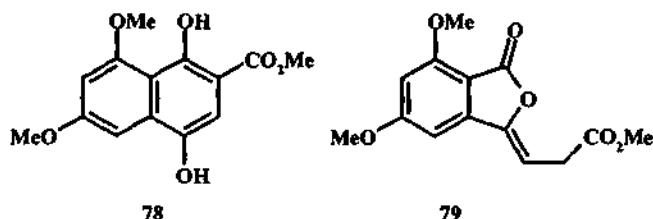
Synthèse de 3-trimethylsilyloxy acrylate d'éthyle (77<sub>Z</sub> et 77<sub>E</sub>)

Dissoudre 48g (1,0 mol) de suspension d'hydrure de sodium à 50% dans 300 ml de d'éther sec dans un tricol de 1 l, muni d'un système d'agitation, d'une ampoule à brome, d'un réfrigérant et placé sous atmosphère d'argon. On verse rapidement 37g (0,5 mol) de formate d'éthyle puis on ajoute 14,6g d'acétate d'éthyle sec (0,17 mol) rapidement. On surveille le dégagement de dihydrogène jusqu'à cessation de celui-ci et on laisse le milieu réactionnel 1h sous agitation. On ajoute alors goutte à goutte les 2/3 restant d'acétate d'éthyle soit 29,3g (0,33 mol) en conservant un dégagement constant. La réaction est laissée sous agitation 3 à 4 h puis refroidir le montage dans la glace. Ajouter alors en 45 minutes et sous vive agitation, 140 ml (2,1 mol) de chlorure de triméthyle silyle fraîchement distillé. Lorsque tout le chlorure de triméthyle silyle est ajouté, arrêter l'agitation et laisser le milieu réactionnel au repos jusqu'au lendemain. Filtrer le précipité formé sous vide à l'aide d'un fritté double rodage femelle. Rincer le précipité 1 fois avec 150 ml d'éther sec. Evaporer l'éther à l'évaporateur rotatif, puis purifier le produit par distillation sous pression réduite (80-82°C/12 torr). On recueille 15,39 g (15 %) d'un liquide incolore représentant un mélange des isomères E/Z en proportion 7/3.

*Rq*: Le réactif est conservé au réfrigérateur. Après 10 mois, tout l'isomère Z est converti en isomère E.

$C_8H_{16}O_3Si$  (188.30). Colourless liquide. b.p. 80-82°C/12 torr. (400 MHz,  $CDCl_3$ ): *Isomer E*: 0.26 (s, 9 H); 1.26 (t,  $J = 7.1$ ,  $MeCH_2$ ); 4.15 (q,  $J = 7.1$ ,  $MeCH_2O$ ); 5.35 (d,  $J = 11.9$ , H-C(2)); 7.53 (d,  $J = 11.9$ , H-C(3)). *Isomer Z*: 0.28 (s, 9 H); 1.26 (t,  $J = 7.1$ ,  $MeCH_2$ ); 4.15 (q,  $J = 7.1$ ,  $MeCH_2O$ ); 4.97 (d,  $J = 6.5$ , H-C(2)); 6.66 (d,  $J = 6.5$ , H-C(3)).

Synthèse de 1,4-dihydroxy-6,8-diméthoxy-naphtalène-2-carboxylate de méthyle (78) et 3-(4,6-diméthoxy-3-oxo-isobenzofuran-1(3H)-ylidene)-propanoate de méthyle (79).

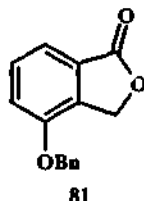


Dans un bicol de 100 ml purgé préalablement à l'argon, muni d'un système d'agitation magnétique et placé sous atmosphère inerte, sont dissous, à température ambiante, 200 mg de 5,7-diméthoxy phtalide ( $1,03 \cdot 10^{-3}$  mol) dans 40 ml de THF sec. Le milieu réactionnel est placé à  $-40^\circ\text{C}$  dans un Dewar, à l'aide d'un bain acétone - azote liquide. Puis, 1,03 ml de LDA commercial ( $C = 2$  M) ( $1,03 \cdot 10^{-3}$  mol) est ajouté goutte à goutte à la solution. La solution se colore légèrement. Après 5 minutes, une solution de 152  $\mu\text{l}$  de 3-méthoxy acrylate de méthyle 73z-73e ( $1,54 \cdot 10^{-3}$  mol) dilué dans 3,0 ml de THF sec est additionnée au milieu réactionnel. Après ajout, la solution qui se décolore légèrement dans un premier temps, devient rouge sang. La température de la solution est remontée à  $20^\circ\text{C}$  (environ 2h). L'hydrolyse est effectuée avec 40 ml d'acide chlorhydrique 1M. Le milieu réactionnel est extrait par 3 fois 20 ml d'AcOEt puis les phases organiques sont réunies et lavées avec 2 fois 10 ml d'eau, 1 fois 20 ml de solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis évaporée sous pression réduite en présence de silice 60 G pour chromatographie colonne. La réaction est purifiée sur silice 60 G à l'aide d'un éluant AcOEt / Hexane (2/3). On recueille 50,2 mg d'un solide jaune pâle 78 ( $R_f = 0.31$ ) (18 %) et 49,3 mg (17 %) d'un solide blanc 79 ( $R_f = 0.22$ ).

$C_{14}H_{14}O_6$  (78) (278.26). Pale yellow Solid.  $R_f$  (AcOEt-Hexane 2/3, UV 366 nm) 0.31. IR (KBr): 3400m, 1655m, 1631m, 1611s, 1261m, 1220m. (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY): 4.03 (s, 3 H); 4.04 (s, 3 H); 4.06 (s, 3 H); 6.71 (d,  $J = 2.4$ , H-C(5)); 7.27 (d,  $J = 2.4$ , H-C(7)); 7.30 (s, H-C(3)); 8.65 (s, OH); 11.99 (s, OH).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , HETCOR): 51.78; 55.05; 55.75; 94.05 C(7); 99.13 C(5); 103.11; 106.42 C(3); 112.21; 133.58; 143.55; 156.98; 160.78; 161.20; 171.44 C(9). MS (EI): 278 (16.1,  $M^+$ ), 218 (14.8), 116 (5.8), 91 (6.5), 58 (100).

$C_{14}H_{14}O_6$  (79) (278.26). White Solid. M.p.  $167-170^\circ\text{C}$  (hexane-AcOEt).  $R_f$  (AcOEt-Hexane 2/3, UV) 0.22. IR (KBr): 1784s, 1733s, 1617m, 1600s. (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY): 3.51 (d,  $J = 7.3$ , 2 H-C(2)); 3.74 (s, 3 H); 3.92 (s, 3 H); 3.96 (s, 3 H); 5.74 (t,  $J = 7.3$ , H-C(3)); 6.45 (d,  $J = 2.8$ , H-C(5')); 6.68 (d,  $J = 2.8$ , H-C(7')).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , HETCOR): 30.91 C(2); 52.09; 55.98; 56.05; 95.20 C(5'); 99.59 C(3); 100.30 C(7'); 105.58; 143.19; 146.80; 159.26; 164.27; 167.03; 171.18 C(1). MS (EI): 278 (35.0,  $M^+$ ), 219 (100), 191 (25.7), 161 (18.7). Anal. calc. C 60.43, H 5.07; found: C 60.24, H 4.95.

Synthèse du 7-benzyloxy-isobenzofuran-1(3H)-one (4-benzyloxyphthalide) (81).



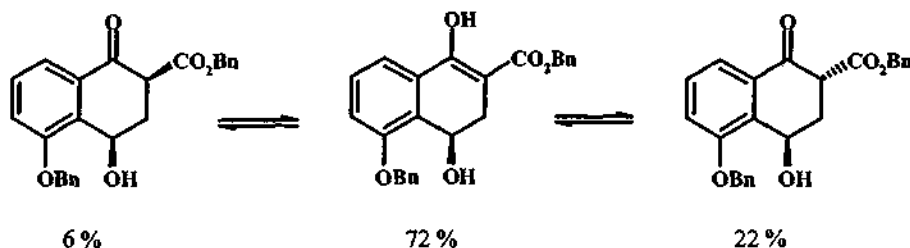
Dissoudre 25g (0,181 mol) d'acide 3-hydroxybenzoïque dans 500 ml de formaldéhyde dans un tricol de 2l, muni d'un bulleur, d'un agitateur mécanique, d'un système d'introduction de gaz et d'une

ampoule à brome. Ajouter goutte à goutte 500 ml d'acide chlorhydrique concentrée puis 25 ml d'acide sulfurique concentrée. Placer le milieu 30 minutes sous agitation puis faire buller dans le milieu réactionnel pendant 3h du HCl sec (obtenu par  $\text{NaCl} + \text{H}_2\text{SO}_4$  puis séché sur  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ). Laisser reposer la solution toute la nuit au réfrigérateur puis recueillir 9,5 g (35%) d'un précipité blanc. Le filtrat est dilué dans deux fois son volume d'eau puis replacé à nouveau 24h au réfrigérateur. A nouveau on obtient un précipité blanc. Evaporer les 2/3 de phase aqueuse puis filtrer le précipité sur büchner. Ce second précipité blanc est mis à reflux dans le toluène avec un Dean-Stark durant 16h. Le toluène est évaporé puis le précipité, purifié sur silice avec un éluant AcOEt-Hexane 2/8 puis 1/1. On recueille 4,2g (15 %) d'un solide blanc dont la RMN est en parfaite conformité avec les 9,5g de premier précipité obtenu. On recueille donc au total, 13,7g (50 %) de 4-hydroxyphthalide 80<sup>(174)</sup>.

Dissoudre 3g (0,02 mol) de phthalide 80 et 8,3g (0,06 mol) de carbonate de potassium dans 50 ml de DMF sec dans un ballon moncol de 100 ml, muni d'un système d'agitation magnétique, d'une ampoule à brome et placé à 0°C sous atmosphère d'argon. Ajouter goutte à goutte, une solution de 3,8g (0,022 mol) de bromure de benzyle dissout dans 10 ml de DMF sec. Laisser la réaction 48h sous agitation à température ambiante. Hydrolyser la réaction dans 50 ml d'eau froide puis extraire par 3 fois 100 ml d'éther diéthylique. Laver la phase organique par une fois 20 ml d'une solution de NaCl saturée puis sécher la phase organique sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre. Filtrer puis évaporer le solvant avec un évaporateur rotatif. On recueille une huile jaune, qui est alors purifiée sur silice 60G à l'aide d'un éluant AcOEt-Hexane 1/1. On recueille 3,46g (72 %) d'un solide blanc 81.

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_3$  (240.26). White solid. M.p. 110-111°C (hexane-AcOEt). IR (KBr) : 1760s, 1610w, 1498s, 1281s.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 5.20 (s, 2 H-C(3)) ; 5.31 (s, 2 H-C(8)) ; 7.18 (d,  $J = 7.8$ , H-C(5)) ; 7.42 (m, 6 H) ; 7.53 (t,  $J = 8.0$ , H-C(6)).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , HETCOR) : 68.63 C(8), 70.84 C(3), 116.53 C(5), 118.03, 127.84, 127.94, 128.87, 129.20, 131.21, 135.75, 136.25, 153.79 C(4), 171.55 C(1). Anal. calc. C 74.99, H 5.03 ; found : C 74.80, H 5.04.

Synthèse du 5-benzoyloxy-4-hydroxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalène-2-carboxylate de benzyle (82).

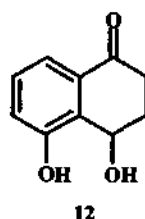


82

Dans un tricol de 250 ml purgé préalablement à l'argon, muni d'un système d'agitation magnétique et placé sous atmosphère inerte, on dissout à température ambiante 500 mg de 4-benzoyloxy phthalide ( $2,08 \cdot 10^{-3}$  mol) dans 100 ml de THF sec. On place le milieu réactionnel à -40 °C dans un Dewar, à l'aide d'un bain acétone - azote liquide. On ajoute 2,08 ml de LDA commercial (C = 2 M) ( $2,08 \cdot 10^{-3}$  mol). La solution se colore fortement. Après 5 minutes, on ajoute lentement goutte à goutte à l'aide d'une seringue une solution de 439 mg d'acrylate de benzyle ( $2,70 \cdot 10^{-3}$  mol) diluée dans 5 ml de THF sec. Après ajout, la coloration noire se dissipe pour donner une solution de couleur jaune. On laisse revenir la solution à -10°C (environ 1h30) et on hydrolyse avec 20 ml d'acide chlorhydrique 2M puis on ajoute 80 ml d'eau distillée. Le milieu réactionnel est extrait par 3 fois 70 ml d'AcOEt puis les phases organiques sont réunies et lavées avec 1 fois 25 ml de solution NaCl saturée. La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre, filtrée puis évaporée sous pression réduite en présence de silice 60 G pour chromatographie colonne. La réaction est purifiée sur silice 60 G à l'aide d'un éluant AcOEt / Hexane (3/7). On recueille 308 mg (37 %) d'une huile jaune pâle 82.

$C_{15}H_{22}O_5$  (402.45). pale yellow oil.  $R_f$  (AcOEt-Hexane 3/7, UV) 0.36.  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , COSY): *Enol* : 2.69 (dd,  $J = 5.4, 17.3$ , H-C(3)); 3.19 (dd,  $J = 2.6, 17.3$ , H-C(3)); 5.30 (m, 5 H); 7.11 (dd,  $J = 0.9, 8.3$ , H-C(6)); 7.31-7.48 (m, 11 H); 7.60 (d,  $J = 7.8$ , H-C(8)); 12.42 (s, OH). *Trans* : 2.54 (ddd,  $J = 3.5, 4.4, 14.2$ , H-C(3)); 2.69 (m, H-C(3)); 4.21 (dd,  $J = 4.3, 12.6$ , H-C(2)); 5.19 (s, 2 H); 5.30 (m, 2 H); 5.41 (t,  $J = 3.5$ , H-C(4)); 7.23 (dd,  $J = 1.0, 8.2$ , H-C(6)); 7.31-7.48 (m, 11 H); 7.67 (dd,  $J = 0.9, 8.0$ , H-C(8)). *Cis* : 3.66 (dd,  $J = 4.3, 12.6$ , H-C(2)).  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ , HETCOR) : *Enol* : 29.28 C(3); 59.89 C(4); 66.78; 71.04; 94.37 C(2); 115.53; 117.98; 127.76; 128.18; 128.51; 128.62; 128.72; 129.05; 129.16; 129.31; 130.43; 136.24; 136.99; 155.85 C(5); 164.13 C(1), 173.03 C(11). *Trans* : 32.95 C(3); 49.89 C(2); 60.94 C(4); 67.39; 71.16; 119.95; 127.38; 127.86; 127.96; 128.67; 128.89; 128.94; 129.00; 129.38; 132.28; 136.16; 136.46; 156.41 C(5); 170.67 C(11), 193.75 C(1). MS (ESI(-)) : ms 401 [M-H].

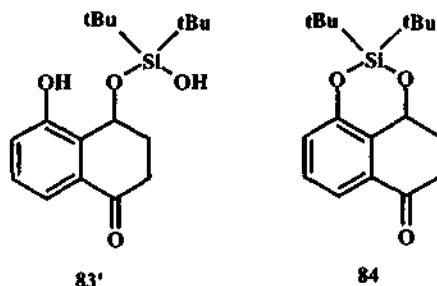
Synthèse du 3,4-dihydro-4,5-dihydroxy-naphtalèn-1(2H)-one (sclérone) (12).



Dissoudre, dans un ballon monocol de 500 ml, muni d'un système d'agitation, 1,45g ( $8,24 \cdot 10^{-3}$  mol) de  $\beta$ -hydrojuglone 54 dans 180 ml d'éthanol absolu. Ajouter goutte à goutte une solution de 187 mg ( $4,94 \cdot 10^{-3}$  mol) de borohydure de sodium dissous dans 1,8 ml d'eau distillée. Laisser la réaction sous agitation durant 10 minutes puis ajouter 100 ml d'eau distillée. Acidifier le milieu à l'aide d'une solution d'acide chlorhydrique 1M jusqu'à pH = 7. Eliminer l'éthanol par distillation sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. Extraire la phase aqueuse par 3 fois 200 ml d'AcOEt. Si une émulsion persiste à la première extraction, ajouter alors 200 ml d'une solution saturée de NaCl. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées, puis évaporées sous pression réduite. On obtient une huile brune qui est purifiée sur silice à l'aide d'un éluant AcOEt-Hexane 1/1 ( $R_f = 0.21$ ). On recueille 632 mg (43 %) de solide jaune pâle 12.

$C_{16}H_{10}O_3$  (178.19). White solid.  $R_f$  (AcOEt-Hexane 1/1, UV) 0.21. (400 MHz,  $CDCl_3$ , COSY): 1.72 (br, OH); 2.23 (m, H-C(3)); 2.57 (m, H-C(2), H-C(3)); 2.84 (dt,  $J = 5.0, 16.2$ , H-C(2)); 5.37 (dd,  $J = 4.9, 9.9$ , H-C(4)); 7.13 (dd,  $J = 1.3, 8.1$ , H-C(6)); 7.32 (dt,  $J = 0.6, 8.0$ , H-C(7)); 7.60 (dd,  $J = 1.2, 7.8$ , H-C(8)), 8.46 (br, OH).  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ , HETCOR) : 32.38 C(3); 36.01 C(2); 68.44 C(4); 119.17 C(4a); 122.27 C(7); 128.53 C(5); 129.50 C(6); 132.22 C(8a); 155.93 C(5); 196.77 C(1).

Synthèse du 3,4-dihydro-4,5-[(bis(1,1-diméthylethyl)-silylène)dioxy]-naphtalèn-1(2H)-one (84) et du 4-(di-tert-butyl-hydroxy-silyloxy)-3,4-dihydro-5-hydroxy-naphtalèn-1(2H)-one (83').



Dissoudre, dans un ballon monocol de 50 ml, muni d'un système d'agitation et d'un réfrigérant, 480 mg ( $2,69 \cdot 10^{-3}$  mol) de sclérone 12 dans 15 ml d'acétonitrile sec. Ajouter alors

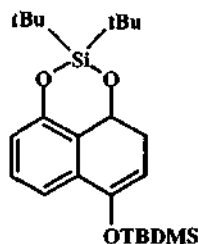
successivement, 37 mg ( $2,7 \cdot 10^{-4}$  mol) de HOBT, 1,88 ml de triéthylamine ( $1,35 \cdot 10^{-2}$  mol) fraîchement distillée sur hydrure de calcium, et 626  $\mu$ l de di-*tert*-chlorosilane ( $2,96 \cdot 10^{-3}$  mol). Chauffer la solution noire à 80°C durant 48h. Laisser refroidir la solution à température ambiante, puis hydrolyser le mélange réactionnel dans 25 g de glace pilée. Extraire la phase aqueuse par 3 fois 30 ml d'éther diéthylique. Les phases organiques sont réunies, lavées par 1 fois 25 ml d'une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> puis 1 fois 25 ml de solution saturée de NaCl, enfin séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées, puis évaporées sous pression réduite. On obtient une huile brune qui est purifiée sur silice à l'aide d'un éluant AcOEt-Hexane 1/9 ( $R_f = 0.65$ ). On recueille 709 mg (83 %) de solide jaune pâle 84.

*Rq* : L'avancement de la réaction est suivi par CCM à l'aide d'un éluant AcOEt-Hexane 3/7. La réaction est terminée lorsque le produit monoprotégé 83' de  $R_f = 0.32$  a disparu.

**C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>Si (83')** (336.51). White solid. M.p. 128-129°C (hexane).  $R_f$  (AcOEt-Hexane 3/7, UV) 0.32. (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY): 1.06 (*s*, 9 H); 1.17 (*s*, 9 H); 2.32 (*m*, 2 H-C(3)); 2.58 (*dt*,  $J = 4.2, 17.0$ , H-C(2)); 3.05 (*ddd*,  $J = 5.2, 12.6, 17.3$ , H-C(2)); 5.31 (*t*,  $J = 3.6$ , H-C(4)); 7.30 (*t*,  $J = 7.8$ , H-C(7)); 7.44 (*d*,  $J = 8.1$ , H-C(6)); 7.68 (*d*,  $J = 7.7$ , H-C(8)). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HETCOR): 20.19; 21.05; 21.45; 27.64; 30.02 C(3); 33.40 C(2); 62.23 C(4); 120.64 C(8); 125.78 C(6); 129.56 C(7); 133.23; 133.78; 154.16 C(5); 198.76 C(1). MS (ESI(+)): *m*s 335 [M-H]<sup>+</sup>; *m*s-*m*s (335) 159 [M-H-176]<sup>+</sup>; *m*s-*m*s-*m*s (159) 115 [M-H-176-44]<sup>+</sup>.

**C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>Si (84)** (318.49). White solid. M.p. 115°C (hexane).  $R_f$  (AcOEt-Hexane 1/9, UV) 0.65. IR (KBr): 2926*s*, 2857*s*, 1689*m*, 1594*m*, 1467*m*, 1284*s*, 1263*s*, 829*m*. (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY): 0.97 (*s*, 9 H); 1.17 (*s*, 9 H); 2.11 (*m*, H-C(3)); 2.56 (*m*, H-(2), H-C(3)); 2.81 (*m*, H-C(2)); 5.30 (*dd*,  $J = 4.9, 11.2$ , H-C(4)); 7.16 (*dd*,  $J = 1.3, 8.0$ , H-C(6)); 7.31 (*t*,  $J = 8.0$ , H-C(7)); 7.65 (*dd*,  $J = 1.3, 7.8, 1H$ , H-C(8)). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HETCOR): 21.56; 21.92; 27.32; 27.35; 33.17 C(3); 37.23 C(2); 69.65 C(4); 120.35 C(8); 124.92 C(6); 129.33 C(7); 132.02; 133.16; 154.17 C(5); 197.29 C(1). MS (ESI(+)): *m*s 319 [M+H]<sup>+</sup>. Anal. calc. C 67.88, H 8.23; found: C 68.04, H 8.17.

*Synthèse du 1-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-4,5-[(bis(1,1-diméthylethyl)-silylene)dioxy]-1,2-dihydro-naphthalène (85).*



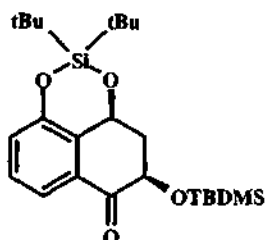
85

Dans un monocol de 100 ml, muni d'un système d'agitation et placé sous atmosphère d'argon, on dissout 709 mg d'isosclérone 84 ( $2,23 \cdot 10^{-3}$  mol) dans 20 ml de 1,2-dichloroéthane. On ajoute à l'aide d'une seringue, 467  $\mu$ l de triéthylamine ( $3,35 \cdot 10^{-3}$  mol) distillée sur potasse puis 512  $\mu$ l de triflate de *tert*-butyl dimethylsilyle ( $2,23 \cdot 10^{-3}$  mol). On agite la solution à température ambiante durant 25 minutes puis on ajoute directement au milieu réactionnel 5 g de silice. On évapore le solvant sous pression réduite puis le produit est purifié sur silice avec un éluant AcOEt/Hexane (2/98) ( $R_f = 0,72$ ). On recueille 886 mg (92 %) d'une huile incolore 85.

**C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>2</sub> (85)** (432.76). Colorless oil.  $R_f$  (AcOEt-Hexane 2/98, UV) 0.72. IR (KBr): 2933*s*, 2891*m*, 2860*s*, 1579*s*, 1471*s*, 1353*s*, 1261*s*. (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY): 0.21 (*s*, 3 H); 0.24 (*s*, 3 H); 1.02 (*s*, 9 H); 1.05 (*s*, 9 H); 1.11 (*s*, 9 H); 2.52 (*m*, 2 H-C(3)); 5.06 (*dd*,  $J = 2.5, 6.8$ , H-C(2)); 5.31 (*dd*,  $J = 7.5, 14.0$ , H-C(4)); 6.84 (*dd*,  $J = 1.2, 8.0$ , H-C(6)); 7.08 (*dd*,  $J = 1.2, 7.7$ , H-C(8)); 7.16 (*t*,  $J = 7.8$ , H-C(7)). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HETCOR): -4.17; -4.08; 18.68; 21.80; 26.24; 27.23; 27.30; 32.35 C(3);

70.39 C(4); 101.81 C(2); 115.70 C(8); 119.47 C(6); 124.19; 128.54 C(7); 133.75; 148.04 C(1); 152.92 C(5). MS (ESI(+)) : ms 433 [M+H]<sup>+</sup>.

Synthèse du (2*R*\*,4*S*\*)-2-*tert*-butyl-diméthyl-silyloxy-3,4-dihydro-4,5-[(bis(1,1-diméthylethyl)-silylene)dioxy]-naphtalène-1(2*H*)-one (86).

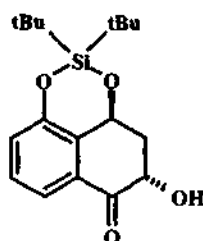


86

Dans un monocol de 25 ml, muni d'un système d'agitation, on dissout 158 mg de silyle naphthalène 85 ( $3,66 \cdot 10^{-4}$  mol) dans 7 ml de 1,2-dichloroéthane. On abaisse la température du milieu réactionnel à l'aide d'un bain glace-acétone à  $-15^{\circ}\text{C}$ . On ajoute une solution de 90 mg de *m*-CPBA à 70 % ( $3,66 \cdot 10^{-4}$  mol) dissous dans 2 ml de 1,2-dichloroéthane. On agite la solution à température ambiante durant 1h30 minutes. On évapore le solvant sous pression réduite puis le produit est purifié sur silice avec un éluant AcOEt/Hexane (5/95) ( $R_f=0,65$ ) puis AcOEt/Hexane (1/1). On recueille 57 mg (35 %) d'une huile incolore 86 puis 34 mg (28 %) d'un solide blanc 87. (ed=10 %).

$\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Si}_2$  (86) (448.76). Colorless oil.  $R_f$  (AcOEt-Hexane 5/95, UV) 0.65. IR (KBr): 2934s, 2861s, 1699s, 1595m, 1468s, 1281s, 1263s. (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY): 0.05 (s, 3 H); 0.18 (s, 3 H); 0.85 (s, 9 H); 0.96 (s, 9 H); 1.19 (s, 9 H); 2.12 (ddd,  $J=2.2, 10.2, 12.5$ , H-C(3)); 2.69 (dt,  $J=4.1, 12.5$ , H-C(3)); 4.35 (dd,  $J=2.1, 3.8$ , H-C(2)); 5.58 (dd,  $J=4.9, 10.2$ , H-C(4)); 7.17 (dd,  $J=1.2, 8.0$ , H-C(6)); 7.33 (t,  $J=8.0$ , H-C(7)); 7.64 (dd,  $J=1.2, 7.8$ , H-C(8)).  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , HETCOR): -4.78; -4.44; 18.52; 21.56; 25.99; 27.36; 41.47 C(3); 65.66 C(4); 72.84 C(2); 121.10 C(8); 124.80 C(6); 129.38 C(7); 130.16; 133.18; 154.11 C(5); 194.59 C(1). MS (ESI(+)) : ms 471 [M+Na]<sup>+</sup>.

Synthèse du (2*S*\*,4*S*\*)-3,4-dihydro-2-hydroxy-4,5-[(bis(1,1-diméthylethyl)-silylene)dioxy]-naphtalène-1(2*H*)-one (87).



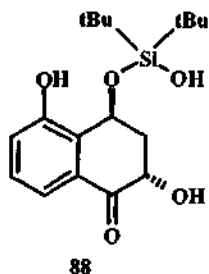
87

Dans un monocol de 50 ml, muni d'un système d'agitation, on dissout 658 mg de ferrocyanure de potassium  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$  ( $2,00 \cdot 10^{-3}$  mol), 276 mg de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ( $2,00 \cdot 10^{-3}$  mol), 2  $\mu\text{l}$  de pyridine ( $1,33 \cdot 10^{-5}$  mol) dans 3,7 ml d'eau distillée. On ajoute 1 ml de *tert*-butanol au milieu réactionnel puis on coule goutte à goutte via une seringue 140  $\mu\text{l}$  d'une solution à 2,5 % en  $\text{OsO}_4$  dans le *tert*-butanol ( $1,33 \cdot 10^{-5}$  mol). On ajoute ensuite 63 mg de méthanesulfonamine ( $6,66 \cdot 10^{-4}$  mol) dans le milieu. On abaisse la température du milieu réactionnel exactement à  $0^{\circ}\text{C}$  à l'aide d'un cryostat. Enfin, on ajoute goutte à goutte 288 mg de l'éther d'énol silylé 85 ( $6,66 \cdot 10^{-4}$  mol) dilué dans 2,7 ml de *tert*-butanol. Le milieu réactionnel est laissé toute la nuit sous agitation à  $0^{\circ}\text{C}$ . La réaction est suivie par CCM avec un éluant AcOEt / Hexane 1/9. La réaction terminée, on ajoute 500 mg de sulfite de

sodium solide dans le milieu et on laisse sous agitation durant 1 heure à température ambiante. On ajoute 30 ml de d'AcOEt et 10 ml d'eau distillée au milieu réactionnel. On sépare les phases organiques et aqueuses. La phase aqueuse est encore extraite deux fois avec 25 ml d'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, lavées par une fois 20 ml d'une solution de NaCl saturée puis séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre. La phase organique est filtrée puis évaporée sous pression réduite en présence de 2g de silice. Le produit est purifié sur silice avec un éluant AcOEt/Hexane (2/8). On recueille 126 mg (56 %) d'un solide blanc 87.

C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>Si (334.49). White solide. M.p. 124°C (hexane). R<sub>f</sub> (AcOEt-Hexane 2/8, UV) 0.25. IR (KBr): 3474<sub>s</sub>, 2962<sub>s</sub>, 2935<sub>s</sub>, 2860<sub>s</sub>, 1686<sub>s</sub>, 1594<sub>s</sub>, 1467<sub>s</sub>, 1296<sub>s</sub>, 1263<sub>s</sub>. (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY): 0.94 (s, 9 H); 1.19 (s, 9 H); 2.43 (ddd, J = 5.7, 7.0, 12.7, H-C(3)); 2.61 (ddd, J = 4.7, 7.0, 12.7, H-C(3)); 4.49 (dd, J = 4.7, 7.0, H-C(2)); 5.46 (t, J = 6.3, H-C(4)); 7.21 (dd, J = 1.1, 8.0, H-C(6)); 7.36 (t, J = 8.0, H-C(7)); 7.58 (dd, J = 1.1, 7.7, H-C(8)). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HETCOR): 21.65; 21.95; 27.39; 27.45; 37.74 C(3); 65.09 C(4); 70.45 C(2); 120.39 C(8); 125.27 C(6); 129.74; 129.93 C(7); 132.37; 154.83 C(5); 197.43 C(1). MS (ESI(+)): ms 357 [M+Na]<sup>+</sup>. Anal. calc. C 64.64, H 7.83; found : C 64.66, H 7.69.

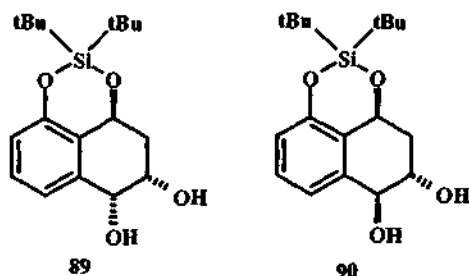
Synthèse du (2S\*,4S\*)-4-(di-tert-butyl-hydroxy-silyloxy)-3,4-dihydro-2,5-dihydroxy-naphtalèn-1(2H)-one (88).



Dans un monocol de 25 ml, muni d'un système d'agitation, on dissout 62 mg de naphthalénone 87 (1,86.10<sup>-4</sup> mol) dans 10 ml de mélange THF-Tampon pH=10 (1/1). On agite la solution à température ambiante durant 3h30 minutes. Le milieu est acidifié avec HCl 2M jusqu'à pH = 7 puis on extrait avec 3 fois 20 ml d'AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution de NaCl saturée, séchée sur sulfate de magnésium anhydre puis évaporée sous pression réduite. Le produit est purifié sur silice avec un éluant AcOEt/Hexane (2/8) (R<sub>f</sub>=0,15) puis AcOEt/Hexane (1/1). On recueille 35 mg (53 %) d'un solide blanc 88.

C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>Si (352.51). White solide. R<sub>f</sub> (AcOEt-Hexane 2/8, UV) 0.15. IR (KBr): 3435<sub>s</sub>, 2935<sub>m</sub>, 2860<sub>s</sub>, 2860<sub>m</sub>, 1694<sub>s</sub>, 1062<sub>s</sub>. (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY): 0.85 (s, 3 H); 1.07 (s, 12 H); 1.16 (s, 3 H); 2.23 (dt, J = 2.8, 13.0, H-C(3)); 2.83 (ddd, J = 3.3, 5.2, 13.0, H-C(3)); 5.07 (dd, J = 5.1, 12.7, H-C(2)); 5.52 (t, J = 2.9, H-C(4)); 7.21 (dd, J = 1.1, 7.7, H-C(6)); 7.38 (t, J = 8.0, H-C(7)); 7.71 (dd, J = 1.1, 7.7, H-C(8)). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HETCOR): 20.19; 20.51; 27.10; 27.63; 27.67; 40.39 C(3); 63.27 C(4); 69.21 C(2); 120.65 C(8); 124.80 C(6); 130.46; 130.62 C(7); 130.69; 154.29 C(5); 200.18 C(1). MS (ESI(-)): ms 351 [M-H].

Synthèse des (1*S*\*,2*S*\*,4*S*\*)-4,5-[(bis(1,1-diméthylethyl)-silylène)dioxy]-1,2,3,4-tétrahydro-naphthalène-1,2-diol (89) et (1*R*\*,2*S*\*,4*S*\*)-4,5-[(bis(1,1-diméthylethyl)-silylène)dioxy]-1,2,3,4-tétrahydro-naphthalène-1,2-diol (90).

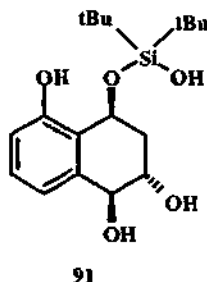


Dissoudre, dans un ballon monocol de 50 ml, muni d'un système d'agitation, 277 mg ( $8,29 \cdot 10^{-4}$  mol) de naphthalénone 87 dans 20 ml d'éthanol absolu. Ajouter goutte à goutte une solution de 32 mg ( $8,29 \cdot 10^{-4}$  mol) de borohydrure de sodium dissout dans 4 ml d'eau distillée. Laisser la réaction sous agitation durant 10 minutes puis ajouter 20 ml d'eau distillée. Acidifier le milieu à l'aide d'une solution d'acide chlorhydrique 1M jusqu'à pH = 7. Eliminer l'éthanol par distillation sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. Extraire la phase aqueuse par 3 fois 40 ml d'AcOEt. Si une émulsion persiste à la première extraction, ajouter alors 20 ml d'une solution saturée de NaCl. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées, puis évaporées sous pression réduite. On obtient une huile incolore qui est purifiée sur silice à l'aide d'un éluant AcOEt-Hexane 3/7. Les composés sont révélés par CCM à l'aide d'un révélateur EtOH-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 5%. On recueille 186 mg (67 %) de solide blanc 89 et 43 mg (15 %) de solide blanc 90.

**C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>Si (89)** (336.51). White solide. m.p. 120°C from Hexane-AcOEt. *R<sub>f</sub>* (AcOEt-Hexane 3/7, EtOH/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 5%) 0.30. IR (KBr): 3390<sub>m</sub>, 2934<sub>s</sub>, 2860<sub>s</sub>, 1602<sub>w</sub>, 1584<sub>w</sub>, 1473<sub>s</sub>, 1455<sub>m</sub>, 1266<sub>s</sub>, 968<sub>s</sub>. (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY): 0.94 (*s*, 9 H); 1.15 (*s*, 9 H); 1.81 (*ddd*, *J* = 1.8, 10.2, 12.0, H-C(3)); 2.59 (*dt*, *J* = 5.6, 12.0, H-C(3)); 3.00 (*br*, OH); 4.18 (*m*, H-C(2)); 4.64 (*d*, *J* = 3.4, H-C(1)); 5.34 (*dd*, *J* = 5.9, 10.2, H-C(4)); 6.85 (*d*, *J* = 7.9, H-C(6)); 7.10 (*d*, *J* = 7.7, H-C(8)); 7.22 (*t*, *J* = 7.8, H-C(7)). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, COCl<sub>2</sub>, HETCOR): 21.71; 21.87; 27.51; 27.59; 37.12 C(3); 66.27 C(4); 69.42 C(2); 70.30 C(1); 118.47 C(6); 120.37 C(8); 127.19; 129.51 C(7); 136.73; 154.41 C(5). MS (ESI(+)): *m*s 359 [M+Na]<sup>+</sup>.

**C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>Si (90)** (336.51). White solide. *R<sub>f</sub>* (AcOEt-Hexane 3/7, EtOH/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 5%) 0.23. (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O, COSY): 0.91 (*s*, 9 H); 1.15 (*s*, 9 H); 2.25 (*t*, *J* = 5.9, 2 H-C(3)); 3.98 (*q*, *J* = 5.9, H-C(2)); 4.44 (*d*, *J* = 6.0, H-C(1)); 5.23 (*t*, *J* = 6.7, H-C(4)); 6.89 (*dd*, *J* = 0.5, 7.9, H-C(6)); 7.07 (*d*, *J* = 7.7, H-C(8)); 7.24 (*t*, *J* = 7.9, H-C(7)). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, COCl<sub>2</sub>, HETCOR): 21.65; 21.92; 27.49; 27.52; 35.66 C(3); 66.31 C(4); 70.75 C(2); 72.96 C(1); 118.94 C(6); 120.27 C(6); 126.59; 129.72 C(7); 136.75; 154.58 C(5). MS (ESI(+)): *m*s 359 [M+Na]<sup>+</sup>.

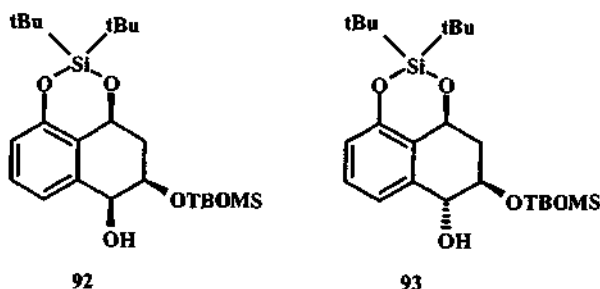
Synthèse du (1*R*\*,2*S*\*,4*S*\*)-4-(di-*tert*-butyl-hydroxy-silyloxy)-5-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydro-naphthalène-1,2-diol (91).



En suivant la même procédure que ci-dessus dans un monocol de 10 ml contenant 41 mg de naphthalénone 88 ( $1,16 \cdot 10^{-4}$  mol) dissous dans 3 ml d'éthanol sec à température ambiante, ajouter 600  $\mu$ l de solution aqueuse de borohydrure de sodium ( $c = 9,3 \text{ g.l}^{-1}$ ) ( $1,40 \cdot 10^{-4}$  mol). Placer sous agitation durant 10 minutes. Acidifier à pH = 7. Après le même traitement que ci-dessus et purification sur silice à l'aide d'un éluant Hexane-AcOEt 1/1, on recueille 32 mg (76 %) de solide blanc 91.

$C_{18}H_{30}O_5Si$  (354.52). White solide.  $R_f$  (AcOEt-Hexane 1/1, EtOH/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 5%) 0.22. IR (KBr): 3412s, 2932m, 2858m, 1589w, 1471m, 1053m. (400 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O, COSY): 0.84 (s, 3 H); 0.99 (s, 12 H); 1.06 (s, 3 H); 1.83 (ddd,  $J = 3.2, 11.8, 13.1$ , H-C(3)); 2.37 (dt,  $J = 3.4, 13.1$ , H-C(3)); 4.23 (ddd,  $J = 3.3, 8.4, 11.7$ , H-C(2)); 4.34 (d,  $J = 8.5$ , H-C(1)); 5.34 (t,  $J = 3.2$ , H-C(4)); 6.76 (ddd,  $J = 0.7, 1.2, 7.5$ , H-C(6)); 7.14 (m, H-C(7), H-C(8)). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, HETCOR): 20.10; 20.45; 20.99; 27.11; 27.38; 27.51; 39.44 C(3); 64.75 C(4); 68.82 C(2); 75.80 C(1); 115.33 C(6); 119.61; 124.83; 129.30; 140.09; 154.75 C(5). MS (ESI(-)): ms 353 [M-H].

Synthèse des (1*R*\*,2*R*\*,4*S*\*)-4,5-[(bis(1,1-diméthylethyl)-silylene)dioxy]-2-(tert-butyl-diméthylsilyloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalèn-1-ol (92) et (1*S*\*,2*R*\*,4*S*\*)-4,5-[(bis(1,1-diméthylethyl)-silylene)dioxy]-2-(tert-butyl-diméthylsilyloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalèn-1-ol (93).

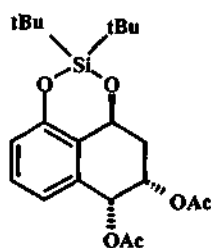


En suivant la même que ci-dessus dans un monocol de 10 ml contenant 23 mg de naphthalénone 86 ( $5,13 \cdot 10^{-5}$  mol) dissout dans 1 ml d'éthanol sec à température ambiante, ajouter 100  $\mu$ l de solution aqueuse de borohydrure de sodium ( $c = 19,5 \text{ g.l}^{-1}$ ) ( $5,13 \cdot 10^{-5}$  mol). Placer sous agitation durant 10 minutes. Acidifier à pH = 7. Après le même traitement que ci-dessus et purification sur silice à l'aide d'un éluant Hexane-AcOEt 3/7, on recueille 17 mg (71 %) d'une huile incolore représentant le mélange des deux diastéréoisomères en proportion 92/8 en faveur de 92.

$C_{24}H_{42}O_4Si_2$  (92) (450.77). Colorless oil. Hexane-AcOEt.  $R_f$  (AcOEt-Hexane 3/7, EtOH/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 5%) 0.36. (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY): 0.16 (s, 3 H); 0.19 (s, 3 H); 0.88 (s, 9 H); 0.95 (s, 9 H); 1.15 (s, 9 H); 1.85 (ddd,  $J = 1.6, 10.3, 13.5$ , H-C(3)); 2.45 (d,  $J = 10.8$ , OH); 2.53 (dt,  $J = 5.6, 13.5$ , H-C(3)); 4.36 (ddd,  $J = 1.6, 3.8, 5.5$ , H-C(2)); 4.61 (dd,  $J = 3.8, 10.8$ , H-C(1)); 5.34 (dd,  $J = 5.6, 10.3$ , H-C(4)); 6.84 (d,  $J = 7.9$ , H-C(6)); 7.22 (m, H-C(7), H-C(8)). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HETCOR): -4.83; -4.49; 14.54; 18.50; 21.65; 26.14; 27.46; 27.51; 38.51 C(3); 66.49 C(4); 70.20 C(1); 70.65 C(2); 118.01 C(6); 121.00; 127.02; 129.21; 137.99; 153.89 C(5). MS (ESI(-)): ms 450 [M-H].

$C_{24}H_{42}O_4Si_2$  (93) (450.77). Colorless oil. Hexane-AcOEt.  $R_f$  (AcOEt-Hexane 3/7, EtOH/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 5%) 0.36. (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY): 0.23 (s, 3 H); 0.26 (s, 3 H); 0.94 (s, 9 H); 1.00 (s, 9 H); 1.15 (s, 9 H); 1.85 (m, H-C(3)); 2.70 (dt,  $J = 5.6, 13.5$ , H-C(3)); 4.22 (m, H-C(2)); 4.80 (d,  $J = 5.6$ , H-C(1)); 5.40 (dd,  $J = 5.6, 10.3$ , H-C(4)); 6.84 (d,  $J = 7.9$ , H-C(6)); 6.99 (d,  $J = 7.8$ , H-C(8)); 7.22 (m, H-C(7)). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HETCOR): -4.28; -3.84; 21.68; 21.87; 21.97; 26.23; 27.51; 27.61; 36.77 C(3); 66.37 C(4); 69.77 C(2); 71.51 C(1); 118.21 C(6); 120.50 C(8); 127.27; 129.13 C(7); 136.84; 154.35 C(5). MS (ESI(-)): ms 450 [M-H].

Synthèse du (1*S*\*,2*S*\*,4*S*\*)-Acétate de 2-acetoxy-4,5-[(bis(1,1-diméthylethyl)-silylène)dioxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalène-1-yl (94).

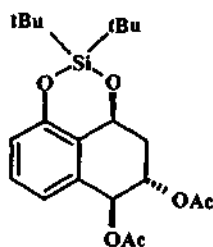


94

Dissoudre, dans un ballon monocol de 25 ml, muni d'un système d'agitation, et placé sous atmosphère d'argon, 92 mg ( $2,74 \cdot 10^{-4}$  mol) de naphthalénone 89 dans 5 ml de dichlorométhane sec. Ajouter à la spatule, 10 mg de DMAP ( $8,22 \cdot 10^{-5}$  mol) puis goutte à goutte 259  $\mu$ l d'anhydride acétique sec ( $2,74 \cdot 10^{-3}$  mol). L'avancement de la réaction est suivi par CCM. Après 48h, le milieu réactionnel est hydrolysé avec 5 ml d'eau distillée. Les phases organiques et aqueuses sont séparées. Extraire la phase aqueuse par 2 fois 10 ml de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées, puis évaporées sous pression réduite. On obtient une huile incolore qui est purifiée sur silice à l'aide d'un éluant AcOEt-Hexane 3/7. Les composés sont révélés par CCM à l'aide d'un révélateur EtOH-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 5%. On recueille 107 mg (93 %) de solide blanc 94.

C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>O<sub>6</sub>Si (420.58). White solide. M.p. 116-117°C (hexane-AcOEt). R<sub>f</sub> (AcOEt-Hexane 3/7, EtOH/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 5%) 0.44. IR (KBr): 2934<sub>m</sub>, 2858<sub>m</sub>, 1749<sub>s</sub>, 1586<sub>w</sub>, 1268<sub>s</sub>, 1249<sub>s</sub>. (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY): 0.92 (s, 9 H); 1.17 (s, 9 H); 2.05 (s, MeCO<sub>2</sub>); 2.06 (m, H-C(3)); 2.14 (s, MeCO<sub>2</sub>); 2.62 (dt, J = 6.3, 12.8, H-C(3)); 5.31 (dd, J = 6.4, 8.9; H-C(4)); 5.61 (ddd, J = 2.8, 6.2, 8.9, H-C(2)); 6.10 (d, J = 3.5, H-C(1)); 6.84 (d, J = 7.7, H-C(6)); 6.91 (d, J = 8.0, H-C(8)); 7.23 (t, J = 8.0, H-C(7)). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HETCOR): 21.36; 21.43; 21.71; 21.90; 27.46; 27.54; 34.58 C(3); 66.37 C(4); 68.96 C(2); 70.05 C(1); 119.16 C(8); 120.05 C(6); 127.29 C(7); 129.59; 132.64; 154.73 C(5); 170.95; 171.05. MS (ESI(+)): ms 443 [M+Na]<sup>+</sup>. Anal. calc. C 62.83, H 7.67; found: C 62.85, H 7.55.

Synthèse du (1*R*\*,2*S*\*,4*S*\*)-Acétate de 2-acetoxy-4,5-[(bis(1,1-diméthylethyl)-silylène)dioxy]-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalène-1-yl (95).

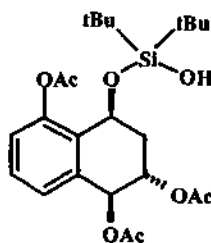


95

En suivant la même que ci-dessus dans un monocol de 10 ml contenant 14 mg de naphthalénone 90 ( $4,17 \cdot 10^{-5}$  mol) dissout dans 2 ml de dichlorométhane sec à température ambiante. Ajouter à la spatule, 1,5 mg de DMAP ( $1,25 \cdot 10^{-5}$  mol) puis goutte à goutte 39  $\mu$ l d'anhydride acétique sec ( $4,17 \cdot 10^{-4}$  mol). Après le même traitement que ci-dessus et purification sur silice à l'aide d'un éluant Hexane-AcOEt 3/7, on recueille 12 mg (70 %) d'un solide blanc 95.

$C_{22}H_{32}O_6Si$  (420.58). White solide.  $R_f$  (AcOEt-Hexane 3/7, EtOH/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 5%) 0.44. IR (KBr): 2963m, 2934m, 2860m, 1747s, 1602w, 1584w, 1474m, 1368m, 1247m, 1227m. (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY): 0.96 (s, 9 H); 1.16 (s, 9 H); 2.05 (s, MeCO<sub>2</sub>); 2.11 (s, MeCO<sub>2</sub>); 2.15 (m, H-C(3)); 2.51 (ddt,  $J = 1.2, 4.3, 13.9$ , H-C(3)); 5.18 (dd,  $J = 5.9, 10.6$ ; H-C(4)); 5.23 (ddd,  $J = 2.8, 5.8, 7.0$ , H-C(2)); 5.87 (d,  $J = 2.7$ , H-C(1)); 6.94 (m, H-C(6), H-C(7)); 7.22 (dt,  $J = 0.6, 8.0$ , 1H, HC(8)). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HETCOR) : 21.45; 21.60; 21.64; 21.92; 27.42; 27.50; 32.51 C(3); 65.97 C(4); 68.80 C(1); 70.44 C(2); 119.71; 123.02; 127.95; 129.58 C(7); 132.34; 154.44 C(5); 170.25; 170.34. MS (ESI(+)) : ms 443 [M+Na]<sup>+</sup>.

Synthèse du (1R\*,2S\*,4S\*)-Acétate de 2,5-diacetoxy-4-(di-tert-butyl-hydroxy-silyloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-1-yl (96).

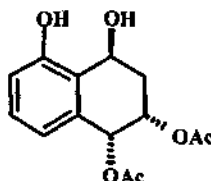


96

En suivant la même que ci-dessus dans un monocol de 10 ml contenant 30 mg de naphthalénone **91** ( $8,47 \cdot 10^{-5}$  mol) dissout dans 4 ml de dichlorométhane sec à température ambiante. Ajouter à la spatule, 3,3 mg de DMAP ( $2,54 \cdot 10^{-5}$  mol) puis goutte à goutte 169  $\mu$ l d'anhydride acétique sec ( $1,69 \cdot 10^{-3}$  mol). Après le même traitement que ci-dessus et purification sur silice à l'aide d'un éluant Hexane-AcOEt 3/7, on recueille 25 mg (61 %) d'un solide blanc **96**.

$C_{24}H_{36}O_8Si$  (480.64). White solide.  $R_f$  (AcOEt-Hexane 3/7, EtOH/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 5%) 0.30. IR (KBr): 3500s, 2934m, 2859m, 1770m, 1744s, 1720s, 1254s, 1229s, 1197s. (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY): 1.00 (s, 9 H); 1.08 (s, 9 H); 1.91 (dt,  $J = 2.7, 13.0$ , H-C(3)); 2.13 (s, MeCO<sub>2</sub>); 2.21 (s, MeCO<sub>2</sub>); 2.37 (s, MeCO<sub>2</sub>); 2.77 (dt,  $J = 3.4, 13.0$ , H-C(3)); 3.94 (br, OH); 5.41 (t,  $J = 2.9$ ; H-C(4)); 5.58 (ddd,  $J = 3.5, 8.9, 12.5$ , H-C(2)); 6.27 (d,  $J = 8.9$ , H-C(1)); 7.06 (dt,  $J = 0.9, 7.7$ , H-C(8)); 7.10 (dd,  $J = 0.9, 8.0$ , 1H, H-C(6)); 7.37 (t,  $J = 8.0$ , H-C(7)). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HETCOR) : 20.98; 21.24; 21.51; 21.65; 21.74; 27.70; 28.16; 35.77 C(3); 65.26 C(4); 70.94 C(2); 72.71 C(1); 122.89 C(8); 125.63 C(6); 129.80 C(7); 130.68; 135.71; 148.84 C(5); 169.80; 171.50; 172,28. MS (ESI(+)) : ms 503 [M+Na]<sup>+</sup>.

Synthèse du (1S\*,2S\*,4S\*)-Acétate de 2-acetoxy-4,5-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-1-yl (97).



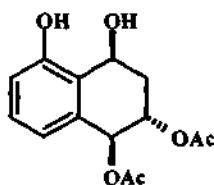
97

Dissoudre, dans un flacon plastique de 25 ml, muni d'un système d'agitation, 90 mg ( $2,14 \cdot 10^{-4}$  mol) de naphthalénone **94** dans 5 ml de THF sec. Ajouter goutte à goutte 323  $\mu$ l de pyridine sèche ( $2,97 \cdot 10^{-3}$  mol) puis 161 mg de complexe HF-pyridine à 70% en HF ( $4,27 \cdot 10^{-3}$  mol). L'avancement de la réaction est suivi par CCM. Après 30 minutes, on ajoute 15 ml d'AcOEt. On lave la phase organique par 1 fois 10 ml d'une solution de NaCl saturée. La phase organique est séchée sur

sulfate de magnésium anhydre, filtrée, puis évaporée sous pression réduite en présence de silice. On purifie la réaction sur silice à l'aide d'un éluant AcOEt-Hexane 1/1. Le composé est révélé par CCM à l'aide d'un révélateur EtOH-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 5%. On recueille 47 mg (78 %) de solide blanc 97.

C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub> (280.28). White solide. M.p. 141°C (hexane-AcOEt). R<sub>f</sub> (AcOEt-Hexane 1/1, EtOH/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 5%) 0.22. IR (KBr): 3481s, 3242m, 1734s, 1719s, 1595m, 1471m, 1368s, 1260s, 1229s. (400 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, COSY): 1.99 (s, MeCO<sub>2</sub>); 2.04 (s, MeCO<sub>2</sub>); 2.08 (m, H-C(3)); 2.45 (ddd, J = 5.1, 10.8, 13.4, H-C(3)); 3.84 (br, OH); 5.26 (t, J = 4.7, H-C(4)); 5.53 (dt, J = 3.3, 10.8, H-C(2)); 6.13 (d, J = 3.4, H-C(1)); 6.78 (d, J = 7.7, H-C(6)); 6.88 (dd, J = 1.1, 8.0, H-C(8)); 7.19 (t, J = 7.8, H-C(7)). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, HETCOR): 20.44; 20.46; 32.48 C(3); 63.58 C(4); 67.91 C(2); 69.07 C(1); 116.10 C(8); 120.83 C(6); 125.33; 129.64 C(7); 134.15; 156.27 C(5); 170.11; 170.27. MS (ESI(-)): ms 279 [M-H]. Anal. calc. C 60.00, H 5.75; found: C 60.14, H 5.91.

Synthèse du (1R\*,2S\*,4S\*)-Acétate de 2-acetoxy-4,5-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-1-yl (98).

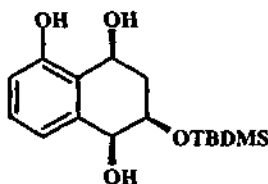


98

En suivant la même que ci-dessus dans un flacon plastique de 25 ml contenant 12 mg de naphthalénone 95 (2,86.10<sup>-5</sup> mol) dissout dans 2 ml de THF sec à température ambiante. Ajouter 76 µl de pyridine sèche (6,98.10<sup>-4</sup> mol) puis 25 mg de complexe HF-pyridine à 70% en HF (6,62.10<sup>-4</sup> mol). Après le même traitement que ci-dessus et purification sur silice à l'aide d'un éluant Hexane-AcOEt 1/1, on recueille 5 mg (64 %) d'un solide blanc 98.

C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub> (420.28). White solide. R<sub>f</sub> (AcOEt-Hexane 1/1, EtOH/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 5%) 0.24. (400 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, COSY): 2.01 (s, MeCO<sub>2</sub>); 2.10 (s, MeCO<sub>2</sub>); 2.27 (m, 2 H-C(3)); 4.74 (br, OH); 5.21 (m, H-C(4)); 5.39 (m, H-C(2)); 5.92 (d, J = 6.4, H-C(1)); 6.75 (d, J = 7.7, H-C(6)); 6.83 (dd, J = 1.1, 8.1, H-C(8)); 7.18 (t, J = 7.8, H-C(7)); 8.86 (br, OH). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, HETCOR): 20.43; 20.49; 33.79 C(3); 63.77 C(4); 69.58 C(2); 71.11 C(1); 115.75 C(8); 119.94 C(6); 125.23; 129.48 C(7); 134.53; 156.46 C(5); 169.77; 170.25. MS (ESI(-)): ms 279 [M-H].

Synthèse du (1R\*,2R\*,4S\*)-2-(tert-butyl-diméthyl-silyloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalène-1,4,5-triol (99).

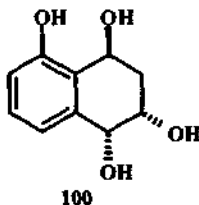


99

En suivant la même que ci-dessus dans un flacon plastique de 25 ml contenant 16 mg de naphthalénone 92 (3,64.10<sup>-5</sup> mol) dissous dans 5 ml de THF sec à température ambiante. Ajouter 280 µl de pyridine sèche (2,57.10<sup>-3</sup> mol) puis 80 mg de complexe HF-pyridine à 70% en HF (2,12.10<sup>3</sup> mol). Après le même traitement que ci-dessus et purification sur silice à l'aide d'un éluant Hexane-AcOEt 3/7, on recueille 7,7 mg (68 %) d'un solide blanc 99.

$C_{16}H_{26}O_4Si$  (310.47). White solide.  $R_f$  (AcOEt-Hexane 1/1, EtOH/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 5%) 0.21. (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY): 0.14 (s, MeSi); 0.16 (s, MeSi); 0.89 (s, 9H); 1.86 (ddd,  $J = 2.4, 6.8, 13.6$ , H-C(3)); 2.26 (br, OH); 2.47 (ddd,  $J = 5.6, 8.6, 13.6$ , H-C(3)); 2.50 (br, OH); 4.34 (dt,  $J = 3.0, 8.8$ , H-C(2)); 4.57 (d,  $J = 3.2$ , H-C(1)); 5.22 (t,  $J = 5.8$ , H-C(4)); 6.82 (dd,  $J = 1.0, 8.2$ , H-C(8)); 7.07 (d,  $J = 7.6$ , H-C(6)); 7.22 (t,  $J = 7.8$ , H-C(7)). MS (ESI(-)) : ms 309 [M-H].

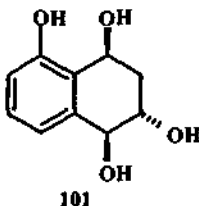
Synthèse du (1*S*\*,2*S*\*,4*S*\*)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalène-1,2,4,5-tetraol (100).



Dissoudre, dans un flacon plastique de 25 ml, muni d'un système d'agitation, 103 mg ( $3,07 \cdot 10^{-4}$  mol) de naphthalenone 89 dans 10 ml de THF sec. Ajouter goutte à goutte 465  $\mu$ l de pyridine sèche ( $4,27 \cdot 10^{-3}$  mol) puis 231 mg de complexe HF-pyridine à 70% en HF ( $6,11 \cdot 10^{-3}$  mol). L'avancement de la réaction est suivi par CCM. Après 30 minutes, on ajoute 15 ml d'AcOEt et on transvase le milieu réactionnel dans un ballon de 50 ml contenant 1,5g de silice. La phase organique est évaporée sous pression réduite. On purifie la réaction sur silice à l'aide d'un éluant AcOEt pur. Le composé est révélé par CCM à l'aide d'un révélateur EtOH-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 5%. On recueille 58 mg (96 %) de solide blanc 100.

$C_{10}H_{12}O_4$  (196.20). White solide.  $R_f$  (AcOEt, EtOH/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 5%) 0.24. (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, COSY): 1.95 (ddt,  $J = 1.0, 3.5, 13.4$ , H-C(3)); 2.30 (ddd,  $J = 4.8, 11.1, 13.4$ , H-C(3)); 4.24 (dt,  $J = 3.3, 11.1$ , H-(2)); 4.61 (d,  $J = 3.5$ , H-C(1)); 5.20 (t,  $J = 4.2$ , H-C(4)); 6.78 (dd,  $J = 1.1, 8.0$ , H-C(8)); 6.91 (dd,  $J = 0.6, 7.6$ , H-C(6)); 7.17 (t,  $J = 7.8$ , H-C(7)). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD, HETCOR) : 34.26 C(3); 63.91 C(4); 66.67 C(2); 70.09 C(1); 114.74 C(8); 121.16 C(6); 124.21; 129.16 C(7); 138.58; 156.08 C(5). MS (ESI(-)) : ms 195 [M-H].

Synthèse du (1*R*\*,2*S*\*,4*S*\*)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalène-1,2,4,5-tetraol (101).

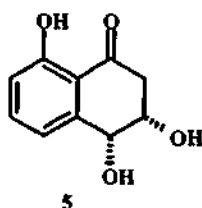


Dissoudre, dans un flacon plastique de 25 ml, muni d'un système d'agitation, 20 mg ( $5,94 \cdot 10^{-5}$  mol) de naphthalenone 90 dans 5 ml de THF sec. Ajouter goutte à goutte 90  $\mu$ l de pyridine sèche ( $8,28 \cdot 10^{-4}$  mol) puis 45 mg de complexe HF-pyridine à 70% en HF ( $1,19 \cdot 10^{-3}$  mol). L'avancement de la réaction est suivi par CCM. Après 30 minutes, on ajoute 15 ml d'AcOEt et on transvase le milieu réactionnel dans un ballon de 50 ml contenant 1g de silice. La phase organique est évaporée sous pression réduite. On purifie la réaction sur silice à l'aide d'un éluant AcOEt pur. Le composé est révélé par CCM à l'aide d'un révélateur EtOH-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 5%. On recueille 6 mg (52 %) de solide blanc 101.

Une procédure identique peut être réalisée avec 14 mg ( $3,95 \cdot 10^{-5}$  mol) de naphthalenone 91 dans 1,4 ml de THF sec, 63  $\mu$ l de pyridine sèche ( $5,78 \cdot 10^{-4}$  mol) puis 32 mg de complexe HF-pyridine à 70% en HF ( $8,48 \cdot 10^{-4}$  mol). La réaction se déroule en 2h30 et on recueille 4,4 mg (57 %) de solide blanc 101.

$C_{10}H_{12}O_4$  (196.20). White solide.  $R_f$  (AcOEt, EtOH/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 5%) 0.15. (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, COSY): 1.92 (*ddd*,  $J = 4.5, 11.0, 13.5$ , H-C(3)); 2.22 (*dt*,  $J = 3.6, 13.5$ , H-C(3)); 4.05 (*ddd*,  $J = 3.3, 7.8, 11.0$ , H-C(2)); 4.33 (*d*,  $J = 7.7$ , H-C(1)); 5.15 (*t*,  $J = 4.1$ , H-C(4)); 6.73 (*ddd*,  $J = 0.7, 1.1, 7.9$ , H-C(8)); 7.06 (*dt*,  $J = 0.9, 7.8$ , H-C(6)); 7.16 (*t*,  $J = 7.9$ , H-C(7)). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD, HETCOR): 37.25 C(3); 63.48 C(4); 68.96 C(2); 74.44 C(1); 113.90 C(8); 118.63 C(6); 124.04; 129.10 C(7); 139.71; 155.82 C(5). MS (ESI(-)): *m/z* 195 [M-H].

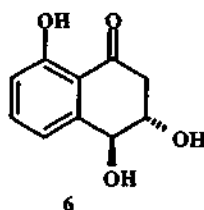
Synthèse du *cis* 3,4-dihydro-3,4,8-trihydroxy-naphtalèn-1(2H)-one (5).



Dissoudre, dans un monocol de 25 ml, muni d'un système d'agitation, 31 mg ( $1,58 \cdot 10^{-4}$  mol) de naphthalénone 100 dans 1,7 ml de MeOH puis ajouter 8,6 ml de chloroforme. Ajouter à la spatule, 151 mg de dioxyde de manganèse activé ( $\sim 1,56 \cdot 10^{-3}$  mol). La réaction est laissée sous agitation durant 20h. Le dioxyde de manganèse est filtré sur célite, le solvant évaporé puis le produit purifié sur silice 60G à l'aide d'un éluant AcOEt pur. On recueille 16,3 mg (53 %) d'un solide jaune pâle 5.

$C_{10}H_{10}O_4$  (194.19). Pale yellow solid.  $R_f$  (AcOEt, EtOH/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 5%) 0.33. (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, COSY): 2.88 (*dd*,  $J = 3.9, 17.4$ , H-C(2)); 2.99 (*dd*,  $J = 7.2, 17.4$ , H-C(2)); 4.30 (*ddd*,  $J = 2.9, 3.9, 6.9$ , H-C(3)); 4.86 (*d*,  $J = 2.8$ , H-C(4)); 6.88 (*ddd*,  $J = 0.5, 1.0, 8.4$ , H-C(5)); 7.12 (*dt*,  $J = 1.0, 7.5$ , H-C(7)); 7.54 (*dd*,  $J = 7.5, 8.4$ , H-C(6)). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD, HETCOR): 42.90 C(2); 69.45 C(3); 70.29 C(4); 115.65 C(9); 116.82 C(5); 119.02 C(7); 136.93 C(6); 144.65 C(10); 162.22 C(5); 203.72 C(1). MS (ESI(-)): *m/z* 193 [M-H].

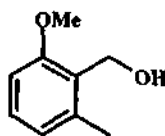
Synthèse du *trans* 3,4-dihydro-3,4,8-trihydroxy-naphtalèn-1(2H)-one (6).



Dissoudre, dans un monocol de 10 ml, muni d'un système d'agitation, 6 mg ( $3,06 \cdot 10^{-5}$  mol) de naphthalénone 101 dans 0,3 ml de MeOH puis ajouter 1,7 ml de chloroforme. Ajouter à la spatule, 30 mg de dioxyde de manganèse activé ( $\sim 3,10 \cdot 10^{-4}$  mol). La réaction est laissée sous agitation durant 20h. Le dioxyde de manganèse est filtré sur célite, le solvant évaporé puis le produit purifié sur silice 60G à l'aide d'un éluant AcOEt pur. On recueille 3,3 mg (55 %) d'un solide jaune pâle 6.

$C_{10}H_{10}O_4$  (194.19). Pale yellow solid.  $R_f$  (AcOEt, EtOH/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 5%) 0.33. (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, COSY): 2.72 (*dd*,  $J = 8.0, 17.2$ , H-C(2)); 3.11 (*dd*,  $J = 4.0, 17.2$ , H-C(2)); 4.07 (*m*, H-C(3)); 4.63 (*d*,  $J = 7.0$ , H-C(4)); 6.88 (*dd*,  $J = 0.6, 8.6$ , H-C(5)); 7.14 (*dt*,  $J = 0.6, 7.4$ , H-C(7)); 7.56 (*dd*,  $J = 7.4, 8.4$ , H-C(6)). MS (ESI(-)): *m/z* 193 [M-H].

## Synthèse du (2-Methoxy-6-methyl-phenyl)-methanol (104).

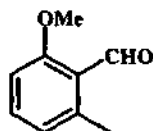


104

Dans un tricol de 500 ml muni d'un système d'agitation magnétique, d'une ampoule à brome, d'un réfrigérant et placé sous atmosphère d'argon, sont ajoutés, par petites portions, à l'aide d'une spatule, 3,9g (0,102 mol) d'hydruure de lithium et d'aluminium dans 175 ml de THF sec. Puis, 50 ml de solution de THF sec contenant 5,0 g ( $2,58 \cdot 10^{-2}$  mol) de 2-méthoxy-6-méthyl benzoate d'éthyle préparé par la méthode de Hauser et Pogany<sup>[80]</sup> sont ajoutés goutte à goutte, à température ambiante, à la suspension d'hydruure. Après 5b de réaction, le milieu réactionnel est placé dans un bain glace-sel puis hydrolysé goutte à goutte avec 200 ml d'eau distillée froide. Le précipité blanc formé est filtré sur büchner puis laver avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 50 ml de solution de soude 1M, 200 ml d'eau distillée puis 3 fois 50 ml de solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis évaporée sous pression réduite. Un solide blanc est obtenu, puis purifié par recristallisation dans un mélange hexane-Acétate d'éthyle. On recueille 3,1 g (80 %) de cristaux blancs en forme de longues aiguilles 104.

$C_9H_{12}O_2$  (152.19). White needles. M.p.  $51^\circ\text{C}$  (hexane-AcOEt). IR (KBr): 3366s, 3294s, 1589m, 1473m, 1268s. (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY): 2.40 (s, Me(9)); 3.84 (s, Me(8)); 4.75 (s, 2 H-C(7)); 6.75 (d,  $J = 8.3$ , H-C(3)); 6.81 (d,  $J = 7.6$ , H-C(5)); 7.17 (dd,  $J = 7.6, 8.3$ , H-C(4)).  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , HETCOR): 19.07 C(9); 55.46 C(8); 57.21 C(7); 108.25 C(3); 123.00 C(5); 127.14 C(6); 128.52 C(4); 137.95 C(1); 158.06 C(2). MS-EI: 152 (21,  $\text{M}^+$ ), 91 (13), 77 (11), 58 (82), 43 (100). Anal. calc. C 71.03, H 7.95; found: C 70.87, H 8.03.

## Synthèse du 2-methoxy-6-methyl benzaldéhyde (105).

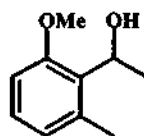


105

Dans un monocol de 100 ml muni d'un système d'agitation et d'un réfrigérant, 1,5g ( $9,87 \cdot 10^{-3}$  mol) de benzylalcool 104 sont dissous dans 50 ml de benzène. Puis, 5g de dioxyde de manganèse activé ( $\sim 5,2 \cdot 10^{-2}$  mol) sont ajoutés par petites portions à l'aide d'une spatule. La réaction est placée à reflux et sous agitation durant la nuit. Le dioxyde de manganèse est filtré sur célite, lavé avec du toluène puis le solvant évaporé sous pression réduite. Le solide jaune pâle obtenu est recristallisé dans un roélangé hexane-Acétate d'éthyle. On recueille 1,3 g de solide jaune pâle 105 qui devient orange à la lumière.

$C_9H_{10}O_2$  (150.18). Pale yellow solid. M.p.  $41,5^\circ\text{C}$  (hexane-AcOEt). IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 1686s, 1597m, 1580m. (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY): 2.56 (s, Me(9)); 3.87 (s, Me(8)); 6.78 (d,  $J = 7.6$ , H-C(3)); 6.81 (d,  $J = 8.4$ , H-C(5)); 7.36 (dd,  $J = 7.6, 8.4$ , H-C(4)), 10.62 (s, CHO).  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , HETCOR): 21.38 C(9); 55.70 C(8); 109.02 C(3); 123.26 C(6); 124.03 C(5); 134.43 C(4); 141.95 C(1); 163.14 C(2); 192.31 C(7). Anal. calc. C 71.98, H 6.71; found: C 72.03, H 6.94.

## Synthèse du 1-(2-Methoxy-6-methyl-phenyl)-ethanol (106).

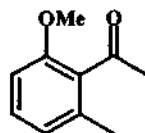


106

Dans un tricol de 250 ml muni d'un système d'agitation magnétique, d'une ampoule à brome, d'un réfrigérant et placé sous atmosphère d'argon, sont dissous, 2,0g ( $1,33 \cdot 10^{-2}$  mol) de benzaldéhyde 105 dans 70 ml d'éther sec. Le tricol est placé dans un bain de glace à 0°C. Puis, 26,6 ml ( $2,66 \cdot 10^{-2}$  mol) de solution 1 M dans l'éther de  $\text{CH}_3\text{MgBr}$  commercial sont ajoutés goutte à goutte au milieu. La réaction est laissée 1h30 à 0°C dans un bain de glace. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé goutte à goutte à 0°C avec une solution saturée de chlorure d'ammonium puis est extrait avec 50 ml d'acétate d'éthyle. Les phases aqueuses et organiques sont séparées. La phase aqueuse est encore extraite deux fois avec 50 ml de d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées par une fois 50 ml de solution de soude 1M, 50 ml d'une solution de saturée de chlorure de sodium puis séchées sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre. On recueille 1,9g (87 %) d'une huile incolore 106 qui est directement remis en réaction dans l'étape suivante.

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$  (166.22). Colorless oil. IR (Film): 3540s, 3436s, 1600m, 1584s, 1473s, 1233s, 1077s. (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY): 1.52 (d,  $J = 6.7$ , Me(2)); 2.31 (s, Me(8'')); 3.89 (s, Me(7'')); 4.01 (d,  $J = 10.9$ , OH); 5.05 (dq,  $J = 6.7, 10.9$ , H-C(1)); 6.76 (dd,  $J = 0.6, 7.3$ , H-C(5'')); 6.78 (dd,  $J = 0.6, 8.2$ , H-C(3'')); 7.10 (dd,  $J = 7.3, 8.2$ , H-C(4'')), 10.62 (s, CHO).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , HETCOR): 19.50 C(8''); 23.01 C(2); 55.22 C(7''); 67.14 C(1); 109.10 C(3''); 123.49 C(5''); 127.36 C(4''); 130.88 C(1''); 135.44 C(6''); 157.43 C(2'). MS-EI: 166 (11,  $\text{M}^+$ ), 151 (20, [M-Me] $^+$ ), 91 (12), 77 (12), 65 (7).

## Synthèse du 2-Methoxy-6-méthyl Acétophénone (107).

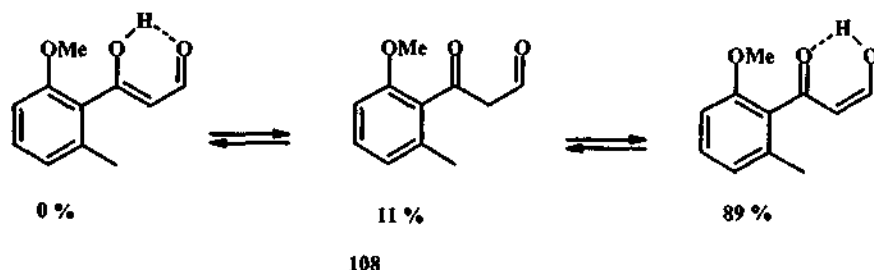


107

Dans un monocol de 100 ml muni d'un système d'agitation et d'un réfrigérant, 2g ( $1,20 \cdot 10^{-2}$  mol) d'alcool 106 sont dissous dans 40 ml de toluène. Puis, 5g de dioxyde de manganèse activé ( $\sim 5,2 \cdot 10^{-2}$  mol) sont ajoutés par petites portions à l'aide d'une spatule. La réaction est placée à reflux et sous agitation durant la nuit. Le dioxyde de manganèse est filtré sur célite, lavé avec du toluène puis le solvant évaporé sous pression réduite. Une huile jaune pâle est obtenue puis purifiée sur silice 60G à l'aide d'un éluant Hexane-Acétate d'éthyle (9/1). On recueille 1,7g d'une huile incolore 107.

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$  (164.21). Colorless oil.  $R_f$  (Hexane-AcOEt 9/1) 0.27. IR (Film): 1697s, 1642m, 1600m, 1582s, 1264s, 1233s, 1089s. (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY): 2.19 (s, Me(10)); 2.43 (s, Me(8)); 3.75 (s, Me(9)); 6.72 (d,  $J = 8.3$ , H-C(3)); 6.74 (d,  $J = 7.6$ , H-C(5)); 7.15 (dd,  $J = 7.6, 8.3$ , H-C(4)).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , HETCOR): 18.87 C(10); 32.01 C(8); 55.45 C(9); 108.32 C(3); 122.88 C(5); 129.80 C(4); 131.25 C(1); 135.24 C(6); 156.20 C(2); 205.28 C(7). MS-EI: 164 (37,  $\text{M}^+$ ), 149 (74, [M-Me] $^+$ ), 91 (28), 77 (14), 65 (12). Anal. calc. C 73.15, H 7.37; found: C 73.11, H 7.28.

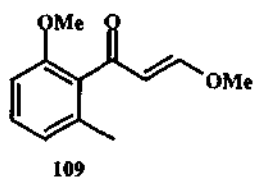
## Synthèse du 3-(2-Methoxy-6-methyl-phenyl)-3-oxo-propionaldehyde (108).



Dans un monocol de 250 ml muni d'un système d'agitation magnétique, d'une ampoule à brome, et placé sous atmosphère d'argon, sont dissous, 1,0g ( $6,10 \cdot 10^{-3}$  mol) d'acétophénone 107 et 0,15 ml d'éthanol absolu dans 40 ml d'éther sec. Puis 293 mg ( $6,10 \cdot 10^{-3}$  mol) de suspension à 50 % d'hydruide de sodium sont ajoutés par petites portions à l'aide d'une spatule. Sont ajoutés, enfin, 1,47 ml ( $1,83 \cdot 10^{-2}$  mol) de formate d'éthyle sec. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé goutte à goutte avec de l'eau distillée puis on ajoute jusqu'à pH acide une solution d'acide chlorhydrique 1 %. Le milieu réactionnel est extrait avec 3 fois 50 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées par une fois 50 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium puis séchées sur  $MgSO_4$  anhydre. On recueille 134 mg (11 %) d'une huile jaune pâle 108.

$C_{11}H_{12}O_3$  (192.22). Colorless oil. IR (Film): *Enol*: 3580-2900br, 1621s, 1583s, 1471s, 1265m. *Aldehyde*: 1728w. (400 MHz,  $CDCl_3$ , COSY): *Enol*: 2.31 (s, Me(8')); 3.80 (s, Me(7')); 5.76 (d,  $J = 4.4$ , H-C(2)); 6.78 (d,  $J = 8.4$ , H-C(3')); 6.83 (d,  $J = 7.6$ , H-C(5')); 7.24 (dd,  $J = 7.6, 8.4$ , H-C(4')); 7.99 (d,  $J = 4.4$ , H-C(1)). *Aldehyde*: 2.30 (s, Me(8')); 3.81 (s, Me(7')); 3.83 (d,  $J = 2.6$ , H-C(2)); 6.78 (d,  $J = 8.4$ , H-C(3')); 6.83 (d,  $J = 7.6$ , H-C(5')); 7.24 (dd,  $J = 7.6, 8.4$ , H-C(4')); 9.83 (d,  $J = 2.6$ , H-C(1)).  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ , HETCOR): *Enol*: 19.37 C(8'); 55.72 C(7'); 105.39 C(2); 108.53 C(3'); 122.87 C(5'); 127.15 C(1'); 130.46 C(4'); 136.96 C(6'); 156.52 C(2'); 174.91 C(1); 193.68 C(3). *Aldehyde*: 19.34 C(8'); 55.43 C(7'); 58.57 C(2); 108.44 C(3'); 123.47 C(5'); 129.17 C(6'); 131.29 C(4'); 137.11 C(1'); 157.13 C(2'); 196.74 C(1); 199.88 C(3). MS-EI: 192 (19,  $M^+$ ), 177 (100, [M-Me] $^+$ ), 161 (36), 149 (61), 91 (76), 77 (65), 65 (41).

## Synthèse du 3-Methoxy-1-(2-methoxy-6-methyl-phenyl)-propenone (109).



Dans un monocol en quartz de 100ml, 60 mg ( $3,13 \cdot 10^{-4}$  mol) de composé 108 sont dissous dans 20 ml de méthanol sec, dégazé et purgé à l'argon. La réaction est pacée sous irradiation avec une lampe au mercure. Le milieu réactionnel est hydrolysé après 1h de réaction avec 15 ml d'eau distillée puis extrait avec 3 fois 20 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées par une fois 20 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium puis séchées sur  $MgSO_4$  anhydre. On recueille 55 mg (85 %) d'une huile jaune pâle 109.

$C_{12}H_{14}O_3$  (206.24). Pale yellow oil. (200 MHz,  $CDCl_3$ , COSY): 2.21 (s, Me(8')); 3.73 (s, 3 H); 3.77 (s, 3 H), 5.83 (d,  $J = 12.8$ , H-C(2)); 6.78 (2d,  $J = 8.4, 9.1$ , H-C(3'), H-C(5')); 7.22 (dd,  $J = 8.4, 9.1$ , H-C(4')); 7.24 (d,  $J = 12.8$ , H-C(1)). MS-EI: 206 (7.2,  $M^+$ ), 175 (42.9, [M-MeO] $^+$ ), 149 (21.5), 105 (18.4), 91 (43), 86 (76.6), 85 (51.5), 84 (100.0), 77 (18.3), 65 (17.1).

## Bibliographie.

- [1] Olson, E. O. and Martin, W. J. : Relationship of *Ceratostomella fimbriata* from the Hevea rubber tree and sweet potato. *Phytopathology*. 1949, 39, 17.
- [2] Yasuda, K. and Kojima, M. : The role of stress metabolites in establishing host-parasite specificity between sweet potato and *Ceratocystis fimbriata*, black rot fungus. *Agric.Biol.Chem.* 1986, 50(7), 1839-1846.
- [3] Gremaud, G. : Isolement et identification de metabolites secondaires de *Ceratocystis fimbriata* var. *coffea*, champignon parasite du cafeier. *Thèse, Université Neuchâtel*. 1994.
- [4] Gremaud, G. and Tabacchi, R. : Relationship between the fungus *Ceratocystis fimbriata* var. *coffea* and the canker disease of the coffee tree. *Phytochemistry*. 1996, 42(6), 1547-1549.
- [5] Burki, N. : Isolement et identification de métabolites secondaires de *Ceratocystis fimbriata* sp. *platani*, agent pathogène du platane. *Thèse, Université Neuchâtel*. 1996.
- [6] Moller, J.W. and De Vay, J.E. : Insect transmission of *Ceratocystis fimbriata* in deciduous fruit orchards. *Phytopathology*. 1968, 58, 1499-1508.
- [7] a) Ake, S., Darbon, H., Grillet, L, and Lambert, L. : Fimbriatane: a protein from *Ceratocystis fimbriata*. *Phytochemistry*. 1992, 31, 1199-1202. b) Pazzagli, L., Cappugi, G., Manao, G., Carnici, G., Santini, A., Scala, A. : Purification, characterization, and amino acid sequence of cerato-platanin, a new phytotoxic protein from *Ceratocystis fimbriata* f. *sp. platani*. *J.Biol.Chem.*, 1999, 274(35), 24959-24964.
- [8] Takai, S. : Pathogenicity and Cerato ulmi production in *Ceratocystis ulmi*. *Nature*. 1974, 252, 124-126.
- [9] El Modafar, C., Clerivet, A., Fleuriet, A, and Macheix, J. J. : Inoculation of *Platanus acerifolia* with *Ceratocystis fimbriata* f. *sp. platani* induces scopoletin and umbelliferone accumulation. *Phytochemistry*. 1993, 34(5), 1271-1276.
- [10] Ho Park, S., Stierle, A., Strobel, G.A. : Metabolism of masculosin, a host-specific phytotoxin produced by *Alternaria alternata* on spotted knapweed (*centaurea masculosa*). *Phytochemistry*. 1994, 35(1), 101-106..
- [11] Sugawara, F., Strobel, G. A, Fisher, L. E., Vanduyne, G. D, Clardy, J. : Bipolaroxin, a selective phytotoxin produced by *Bipolaris cynodontis*. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*. 1985, 82, 8291-8294.
- [12] Borgschulte, K., Rebuffat, S., Trowitzsch-Kienast, W, Schomburg, D., Pinon, J., and Bodo, B. : Isolation and structure elucidation of Hymatoxins B - E and other phytotoxins from *Hypoxylon Mammatum* fungal pathogen of leuce poplars. *Tetrahedron*. 1991, 47(39), 8351-8360.

- [13] Stipanovic, R. D. and Bell, A. A. : Pentaketide metabolites of *Verticillium Dahliae*. 3. Identification of (-)-3,4-dihydro-3,8-dihydroxy-1(2H)naphthalenone [(-)-vermelone] as precursor to melanin. *J.Org.Chem.* 1976, 41(14), 2468-2469.
- [14] Nicolet, B. and Tabacchi, R. : Secondary metabolites produced by *Stagonospora* sp., a potential biocontrol agent against bindweeds. *Mod.Fungic.Antifungal Compd.II, Int.Reinhardtsbrunn Symp., 12 th.* 1999, 469-476.
- [15] Jiao, Y., Yoshihara, T., Akimoto, M., and Ichihara, A. : Two phenolic compounds from *Valsa ambiens*. *Biosci.Biotechnol.Biochem.* 1994, 58(4), 784-785.
- [16] Findlay, J. A. and Kwan, D. : Scytalone (3,6,8-Trihydroxytetralone), a metabolite from a *scytalidium* species. *Can.J.Chem.* 1973, 51, 1617-1619.
- [17] Viviani, F. and Gaudry, M. : Enantiomeric purity of scytalone from different fungal sources. *Tetrahedron.* 1990, 46(8), 2827-2834.
- [18] Aldridge, D. C., Davies, A. B., Jackson, M. R., and Turner, W. B. : Pentaketide metabolites of the fungus *Phialophora lagerbergii*. *J.Chem.Soc.Perkin Trans I.* 1974, 1540-1541.
- [19] McGraw, G. W. and Hemingway, R. W. : 6,8-Dihydroxy-3-hydroxymethylisocoumarin, and other phenolic metabolites of *Ceratocystis minor*. *Phytochemistry.* 1977, 16, 1315-1316.
- [20] Bell, A. A., Stipanovic, R. D., and Puhalla, J. E. : Pentaketide metabolites of *Verticillium Dahliae*. *Tetrahedron.* 1976, 32, 1353-1356.
- [21] Wheeler, M. H. and Stipanovic, R. D. : Melanin biosynthesis and the metabolism of flaviolin and 2-hydroxy juglone in *Wangiella dermatitidis*. *Arch.Microbiol.* 1985, 142(3), 234-241.
- [22] Poliart, C. : Isolement et caractérisation de métabolites secondaires issus de champignons impliqués dans la maladie de l'esca. *Thèse, Université Neuchâtel.* 2000.
- [23] Evidente, A., Sparapano, L., Andolfi, A., and Bruno, G. : Two naphthalenone pentaketides from liquid cultures of *Phaeoacremonium aleophilum*, a fungus associated with esca of grapevine. *Phytopathol.Mediterr.* 2000, 39, 162-168.
- [24] Michel, A. : Isolement et caractérisation de métabolites secondaires issus de *Ceratocystis Ulmi*, champignon pathogène de l'orme. *Thèse, Université Neuchâtel.* 2001.
- [25] Fujimoto, Y., Yokoyama, E., Takahashi, T., Uzawa, J., Morooka, N., Tsunoda, H., and Tatsuno, T. : Studies on the metabolites of *Penicillium diversum* var. *aureum*. 1. *Chem.Pharm.Bull.* 1986, 34(4), 1497-1500.
- [26] Stipanovic, R. D. and Bell, A. A. : Pentaketide metabolites of *Verticillium dahliae* II. Accumulation of naphthol derivatives by the aberrant melanin mutant *brm-2*. *Mycologia.* 1977, 69, 164-172.
- [27] Iwasaki, S., Muro, H., Nozoe, S., and Okuda, S. : Isolation of 3,4-dihydro-3,4,8-trihydroxy-1(2H)-naphthalenone and tenuazonic acid from *Pyricularia Oryzae* cavara. *Tetrahedron Lett.* 1972, 13-16.
- [28] Tabuchi, H., Tajimi, A., and Ichihara, A. : Phytotoxic metabolites isolated from *Scolecotrichum graminis* Fuckel. *Biosci.Biotechnol.Biochem.* 1994, 58(11), 1956-1959.
- [29] Venkatasubbaiah, P. and Chilton, W. S. : Phytotoxins produced by *Tubakia dryina*. *Mycopathologia.* 1992, 120(1), 33-37.

- [30] Dahiya, J. S. and Rimmer, S. R. : Accumulation of flaviolin, 4-hydroxyscytalone and 2-hydroxy juglone in tricyclazole-treated cultures of *Leptosphaeria Maculans*. *Phytochemistry*. 1988, 27(11), 3481-3482.
- [31] Wheeler, M. H. and Stipanovic, R. D. : Melanin biosynthesis in *Thielaviopsis basicola*. *Experimental Mycology*. 1979, 3, 340-350.
- [32] Iwasaki, S., Muro, H., Sasaki, K., Nozoe, S. and Okuda, S. : Isolations of phytotoxic substances produced by *Pyricularia oryzae* cavara. *Tetrahedron Lett.* 1973, 37, 3537-3542.
- [33] Morita, T. and Aoki, H. : Isosclerone, a new metabolite of *Sclerotinia sclerotiorum*. *Agr.Biol.Chem.* 1974, 38(8), 1501-1505.
- [34] Findlay, J. A. and Kwan, D. : Metabolites from a *Scytalidium* Species. *Can.J.Chem.* 1973, 51, 3299-3301.
- [35] Fujimoto, H., Nagano, J., Yamaguchi, K. and Yamazaki, M. : Immunosuppressive components from an ascomycete, *Diplogelasinospora grovesii*. *Chem.Pharm.Bull.* 1998, 46(3), 423-429.
- [36] Hoeller, U., Koenig, G. M., and Wright, A. D. : Three new metabolites from marine-derived fungi of the genera *Coniothyrium* and *Microsphaeropsis*. *J.Nat.Prod.* 1999, 62(1), 114-118.
- [37] Ayer, W. A., Lu, P., and Orszanska, H. : Deoxyscytalidin and lignicol: New metabolites from *Scytalidium* species. *J.Nat.Prod.* 1993, 56(10), 1835-1838.
- [38] Suga, T., Hirata, T., Utsumi, R. and Yoshioka, T. : The metabolites of *Botrytis Cinerea*. *Phys.Chem.* 1984, 48(2), 75-79.
- [39] Sato, H., Takashima, T., Otomo, N. and Sakamura, S. : Phytotoxins produced by the fungus of the larch shoot blight. *Nippon Kagaku Kaishi.* 1982, 56(8), 649-653.
- [40] Talapatra, S. K., Karnacharya, B., De, S. C. and Talapatra, B. : (-)-Regiolone, an  $\alpha$ -tetralone from *Juglans regia*: structure, stereochemistry and conformation. *Phytochemistry*. 1988, 27(12), 3929-3932.
- [41] Nguyen, M. C., Tran, V. S., and Taylor, W. C. : Isosclerone from *Carya tonkinensis*. *Tap Chi Hoa Hoc.* 1999, 37(2), 74-76.
- [42] Viviani, F., Gaudry, M. and Marquet, A. : Deoxygenation of polyphenols by a NADPH dependent reductase. Syntheses and absolute configurations of (+)-scytalone and (-)-vermelone. *New J.Chem.* 1992, 16, 81-87.
- [43] Bell, A. A., Puhalla, J. E., Tolmsoff, W. J., and Stipanovic, R. D. : Use of mutants to establish (+)-scytalone as an intermediate in melanin biosynthesis by *Verticillium dahliae*. *Can.J.Microbiol.* 1976, 22, 787-799.
- [44] Andersson, A., Jordan, D. B., Schneider, G., and Lindqvist, Y. : Crystal structure of the ternary complex of 1,3,8-trihydroxy naphthalene reductase from *Magnaporthe grisea* with NADPH and an active-site inhibition. *Structure.* 1996, 4, 1161-1170.
- [45] Howard, R. J. and Ferrari, M. A. : Role of melanin in appressorium function. *Experimental Mycology*. 1989, 13, 403-418.
- [46] Ten, L. N., Stepanichenko, N. N., Shevtsova, V. M., Mukhamedzhanov, S. Z., Kas'yanenko, A.G., and Otroschenko, O. S. : Metabolites of the pathogenic fungus *Verticillium dahliae*. IX.

- Pentaketides of mutants and their role in the biosynthesis of melanin. *Chem.Nat.Comp.* 1980, 16(3), 298-302.
- [47] Wheeler, M. H. : Melanin biosynthesis in *Verticillium dahliae* : Dehydration and reduction reactions in cell-free homogenates. *Experimental Mycology*. 1982, 6, 171-179.
- [48] Bardshiri, E. and Simpson, T. J. :  $^{13}\text{C}$  and  $^2\text{H}$  labelling studies on the biosynthesis of scytalone in *Phialophora Lagerbergii*. *Tetrahedron*, 1983, 39(21), 3539-3542.
- [49] Sankawa, U., Shimada, H., Sato, T., and Kinoshita, T. : Biosynthesis of Scytalone. *Tetrahedron Lett.*, 1977, 5, 483-486.
- [50] Seto, H. and Yonehara, H. : Utilization of  $^{13}\text{C}$ - $^{13}\text{C}$  coupling in structural and biosynthetic studies. VIII. The cyclization pattern of a fungal metabolite, Scytalone. *Tetrahedron Lett.* 1977, 5, 487-488.
- [51] Sankawa, U., Shimada, H., Sato, T., Kinoshita, T. and Yamazaki, K. : Biosynthesis of Scytalone. *Chem.Pharm.Bull.* 1981, 29(12), 3536-3542.
- [52] Viviani, F., Vors, J. P., Gaudry, M, and Marquet, A. : Deoxygenation of polyphenols by ascomycetes : kinetic behavior of the NADPH-dependent naphtol dehydrogenase and inhibition by tricyclazole and its analogues. *Bull.Soc.Chim.Fr.* 1993, 130, 395-404.
- [53] Ichinose, K., Kiyono, J., Ebizuka, Y, and Sankawa, U. : Post-aromatic deoxygenation in polyketides biosynthesis : reduction of aromatic rings in the biosyntheses of fungal melanin and anthraquinone. *Chem.Pharm.Bull.* 1993, 41(11), 2015-2021.
- [54] Viviani, F., Gaudry, M, and Marquet, A. : Melanin biosynthesis : A study of Polyphenol deoxygenation. *J.Chem.Soc.Perkin Trans I.* 1990, 1255-1259.
- [55] Basarab, G. S., Steffens, J. J, Wawrzak, Z., Schwartz, R. S., Lundqvist, T., and Jordan, D. B. : Catalytic mechanism of Scytalone Dehydratase : Site direct mutagenesis, kinetic isotope effects and alternative substrates. *Biochemistry.* 1999, 38, 6012-6024.
- [56] Thompson, J. E., Basarab, G. S., Andersson, A., Lindqvist, Y, and Douglas, B. J. : Trihydroxynaphthalene reductase from *Magnaporthe grisea* : realization of an active center inhibitor and elucidation of kinetic mechanism. *Biochemistry.* 1997, 36, 1852-1860.
- [57] Andersson, A., Jordan, D. B., Schneider, G., Valent, B., and Lindqvist, Y. : Crystallization and preliminary X-ray diffraction study of 1,3,8-Trihydroxynaphthalene reductase from *Magnaporthe grisea*. *Proteins, structure, and genetics.* 1996, 24, 525-527.
- [58] Lundqvist, T., Rice, J., Hodge, C. N., Basarab, G. S., Pierce, J., and Lindqvist, Y. : Crystal structure of scytalone dehydratase, a disease determinant of the rice pathogen *Magnaporthe grisea*. *Structure.* 1994, 2, 937-944.
- [59] Tajima, S., Kubo, K., Furusawa, I, and Shishiyama, J. : Purification of a melanin biosynthetic enzyme converting scytalone to 1,3,8-trihydroxynaphthalenes from *Cochliobolus myiabeanus*. *Experimental Mycology.* 1989, 13, 69-76.
- [60] Vidal-Cros, A., Viviani, F., Labesse, G., Boccara, M., and Gaudry, M. : Polyhydroxy naphthalene reductase involved in melanin biosynthesis in *Magnaporthe grisea* Purification, cDNA cloning and sequencing. *Eur.J.Biochemistry.* 1994, 219, 985-992.
- [61] Kurahashi, Y., Hattori, T., Kagabu, S, and Pontzen, R. : Mode of action of the novel Rice Blast fungicide KTU 3616. *Pestic.Sci.* 1996, 47, 199-202.

- [62] Jordan, D. B., Basarab, G. S., Steffens, J. J., Lundqvist, T., Pfrogner, B. R., Schwartz, R. S., and Wawrzak, Z. : Catalytic mechanism of scytalone dehydratase from *Magnaporthe grisea*. 1999, *Pestic.Sci.* 55, 277-280.
- [63] Kurahashi, Y., Sakawa, S., Kinbara, T., Tanaka, K., and Kagabu, S. : Biological activity of carpropamide (KTU 3616). A new fungicide for rice blast disease. *J.Pesticide Sci.* 1997, 22, 108-112.
- [64] Nakasako, M., Motoyama, T., Kurahashi, Y., and Yamaguchi, I. : Cryogenic X-Ray crystal analysis for the complex of scytalone deshydratase of a rice blast fungus and its tight-binding inhibitor, carpropamide : the structural basis of tight-binding inhibition. *Biochemistry.* 1998, 37, 9931-9939.
- [65] Sviridov, S. I. : Secondary metabolites of *Pyricularia oryzae*. II. Polyketide metabolites. *Chem.Nat.Comp.* 1991, 27(4), 410-413.
- [66] Wheeler, M. H. and Greenblatt, G. A. : HPLC analysis of fungal melanin intermediates and related metabolites. *J.Liq.Chromatogr.* 1986, 9(5), 971-981.
- [67] Fujimoto, Y. and Satoh, M. : Studies on the metabolites of *Penicillium diversum* var. *aureum*. II. Synthesis and cytotoxic activity of trihydroxytetralones. *Chem.Pharm.Bull.* 1986, 34(11), 4540-4544.
- [68] Broom, N. J. P. and Sammes, P. G. : A new route to 4-Hydroxytetralones and 1-naphthols. *J.Chem.Soc.Perkin Trans I.* 1981, 465-470.
- [69] Broom, N. J. P. and Sammes, P. G. : A general route to substituted naphthols. *J.Chem.Soc.Chem.Comm.* 1978, 162-164.
- [70] Tirouflet, J. : Synthèse et contribution à l'étude de la réactivité du groupement carbonyle dans la série des phtalides et des anhydrides phtaliques substitués. *Bull.Soc.Sci.Bretagne.* 1951, 26, 7-122.
- [71] Eliel, E. L., Rivard, D. E., and Burgstahler, A. W. : The synthesis of 6-formylsalicylic acid, esters of 6-bromomethylsalicylic acid, and related substances. *J.Org.Chem.* 1953, 18, 1679-1685.
- [72] Trost, B. M., Gordon, T. R., and Gold, J. M. : Regiocontrolled synthesis of hydroxyphthalides. Synthesis of (±)-Isoochracinic acid and a Zealoranone intermediate. *J.Org.Chem.* 1980, 45, 1835-1838.
- [73] Noire, P. D. and Franck, R. W. : A facile synthesis of 5,7-Dimethoxy-1(3H)-iso-benzofuranone (5,7-Dimethoxyphthalide). *Synthesis.* 1980, 882-883.
- [74] Soucy, C., Favreau, D., and Kayser, M. M. : On the regioselectivity of metal hydride reductions of 3-substituted phthalic anhydrides. *J.Org.Chem.* 1987, 52, 129-134.
- [75] McAlees, A. J., McCrindle, R., and Sneddon, D. W. : Reduction of substituted phthalic anhydrides with sodium borohydride. *J.Chem.Soc.Chem.Comm.* 1977, 2037-2038.
- [76] Snieckus, V., Da Silva, S., Reed, J. N., Billedeau, R. J., Wang, X., and Norris, D. J. : Directed *ortho* Metalation of N,N-Diethyl benzamides. Methodology and regiospecific synthesis of useful contiguously tri- and tetra-substituted oxygenated aromatics, phthalides and phthalic anhydrides. *Tetrahedron.* 1992, 48(23), 4863-4878.

- [77] Suginome, H., Kobayashi, K., Itoh, M, and Sasaki, A. : New short step general synthesis of isobenzofuran-1(3*H*)-ones (Phthalides) based on a single or double  $\beta$ -scission of alkoxy radicals generated from 1-ethyl-benzocyclobuten-1-ols and from 1,3-Dihydroisobenzofuran-1-ols; synthesis of some natural phthalides. *Tetrahedron*. 1991, 47(29), 5437-5452.
- [78] Chan, T. H. and Brownbridge, P. A : Novel cycloaromatization reaction. Regiocontrolled synthesis of substituted methyl salicylates. *J.Am.Chem.Soc.* 1980, 102(10), 3534-3538.
- [79] Danishefsky, S. and Kitahara, T. A. : useful diene for the Diels-Alder reaction. *J.Am.Chem.Soc.* 1974, 96(25), 7807-7808.
- [80] Hauser, F. M. and Pogany, S. A. : 2-Hydroxy-6-methylbenzoic acid derivatives. *Synthesis* 1980, 814-815.
- [81] Hamada, Y., Hara, O., Kawai, A, Kohno, Y., and Shioiri, T. : Efficient total synthesis of AI-77-B, a gastroprotective substance from *Bacillus pumilus* AI-77. *Tetrahedron*. 1991, 47(40), 8635-8652.
- [82] Ghera, E., Plementinas, A., and Ben-David, Y. : Preparation of functionalized methoxybenzene derivatives via regioselective homolytic monobromination of dimethylmethoxybenzenes. *Synthesis*. 1983, 504-506.
- [83] Carter, S. D. and Wallace, T. W. : 2-Methoxy-6-methylbenzaldehyde and related compounds. *Synthesis*. 1983, 1000-1002.
- [84] Kraus, G. A., Crowley, S, Roth, B., Sugimoto, H., and Prugh, S. : Phthalide Annulation : The synthesis of Kalafugin, Pachybasin, and Chrysophanol. *J.Org.Chem.* 1983, 48, 3439-3444.
- [85] Dodsworth, D. J., Calcagno, M. P., Ehrmann, E. U, Devadas, B., and Sammes, P. G. : A new route to anthraquinones. *J.Chem.Soc.Perkin Trans 1*. 1981, 2120-2124.
- [86] Magnus, P., Eisenbeis, S. A., and Magnus, N. A. : A concise synthesis of the anthraquinone portion of Dynemicin A. *J.Chem.Soc.Chem.Commun.* 1994, 1545-1546.
- [87] Franck, R. W., Bhat, V., and Subramaniam, C. S. : Stereoselective total synthesis of the natural enantiomer of Olivin trimethyl ether. *J.Am.Chem.Soc.* 1986, 108, 2455-2457.
- [88] Eugster, C.H., Trueb, W. : Addition Von Phthalidnatrium An 2-Carbäthoxy-8-Methoxy-Naphthochinon ; Eine Neue Synthese Für Hydroxy-Naphthacenchinon. *Helv.Chim.Acta.* 1972, 969-973.
- [89] Hauser, F. M. and Rhee, R. P. : New synthetic methods for the regioselective annelation of aromatic rings : 1-hydroxy-2,3-disubstitued naphthalenes and 1,4-dihydroxy-2,3-disubstitued naphthalenes. *J.Org.Chem.* 1978, 43, 178-180.
- [90] Bös, M., Canesso, R., Inoue-Ohga, N., Nakano, A, Takehana, Y., and Sleight, A. J. : *O*-Methylasparvenone, a nitrogen-free Serotonin antagonist. *Bioorg.Med.Chem.* 1997, 5(12), 2165-2171.
- [91] Davis, F. A. and Chen, B. C. : Asymmetric hydroxylation of enolates with N-sulfonyl oxaziridines. *Chem.Rev.* 1992, 92, 919-934.
- [92] Davis, F. A., Chattopadhyay, S., Towson, J. C., Lal, S, and Thimma Reddy, R. : Chemistry of oxaziridines. 9. Synthesis of 2-Sulfonyl and 2-Sulfamyloxaziridines using potassium peroxy monosulfate ( Dxone ). *J.Org.Chem.* 1988, 53, 2087-2089.

- [93] Davis, F. A., Towson, J. C., Weismiller, M. C., Lal, S., and Carroll, P. J.: Chemistry of oxaziridines. 11. ( Camphorylsulfonyl ), Synthesis and properties. *J.Am.Chem.Soc.* 1988, 110, 8477-8482.
- [94] Bach, R. D., Willis, C. L., and Domagala, J. M.: *Applications of Molecular Orbital Theory in Organic Chemistry*, Elsevier Amsterdam. 1977, 221-229.
- [95] Lang, T. J., Wolber, G. J., and Bach, R. D.: A theoretical investigation of the structure and rotational barriers of peroxyformimidic acid. The mechanism of stereomutation at the carbon-nitrogen double bond. *J.Am.Chem.Soc.* 1981, 103, 3275-3282.
- [96] Bach, R. D. and Wolber, G. J.: Mechanism of oxygen transfer from Oxaziridine to ethylene. The consequences of HOMO-HOMO interactions on frontier orbital narrowing. *J.Am.Chem.Soc.* 1984, 106, 1410-1415.
- [97] Bach, R. D., Andrés, J. L., and Davis, F. A.: Mechanism of oxygen atom transfer from oxaziridine to a lithium enolate. A theoretical study. *J.Org.Chem.* 1992, 57, 613-618.
- [98] Bach, R. D., Coddens, B. A., McDouall, J. W., Schlegel, H. B., and Davis, F. A.: The mechanism of oxygen transfer from an oxaziridine to a sulfide and a sulfoxide: a theoretical study. *J.Org.Chem.* 1990, 55, 3325-3330.
- [99] Davis, F. A., Sheppard, A. C., Chen, B. C., and Haque, M. S.: Chemistry of oxaziridines. 14. Asymmetric oxidation of ketone enolates using enantiomerically pure (camphorylsulfonyl) oxaziridine. *J.Am.Chem.Soc.* 1990, 112, 6679-6690.
- [100] Davis, F. A., Clark, C., Kumar, A., and Chen, B. C.: Asymmetric synthesis of Daumycin and 4-Demethoxydaunomycin. *J.Org.Chem.* 1994, 59, 1184-1190.
- [101] Davis, F. A., Kumar, A., and Chen, B. C.: Chemistry of oxaziridines. 16. A short, highly enantioselective synthesis of the AB-ring segments of  $\gamma$ -Rhodomycinone and  $\alpha$ -Citromycinone using (+)-[( 8,8-Dimethoxycamphoryl )sulfonyl ] oxaziridine. *J.Org.Chem.* 1991, 56, 1143-1145.
- [102] Davis, F. A. and Weismiller, M. C.: Enantioselective synthesis of tertiary  $\alpha$ -hydroxy carbonyl compounds using [( 8,8-Dichlorocamphoryl ) sulfonyl ] oxaziridines. *J.Org.Chem.* 1990, 55, 3715-3717.
- [103] Davis, F. A., Weismiller, M. C., Murphy, C. K., Thimma Reddy, R., and Chen, B. C.: Chemistry of oxaziridines. 18. Synthesis and enantioselective oxidations of the [( 8,8-Dihalocamphoryl)sulfonyl ] oxaziridines. *J.Org.Chem.* 1992, 57, 7274-7285.
- [104] Davis, F. A., Wei, J., Sheppard, A. C., and Gubernick, S.: The mechanism of hydroxylation of organometallic reagents by 2-sulfonyloxaziridines. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 5115-5118.
- [105] Smith, A. B., Dorsay, B. D., Obha, M., Lupo, A. T., and Malamas, M. S.: Preparation, reactivity and spectral properties of 1,3-dioxin vinyllogous esters: versatile  $\beta$ -ketovinyl cation equivalents. *J.Org.Chem.* 1988, 53, 4314-4325.
- [106] Evans, D. A., Morrissey, M. M., and Dorow, R. L.: Asymmetric oxygenation of chiral imide enolates. A general approach to the synthesis of enantiomerically pure  $\alpha$ -hydroxy carboxylic acid synthons. *J.Am.Chem.Soc.* 1985, 107, 4346-4348.

- [107] Carey, F. A., Sunberg, R. J., Mottet, M., Depovere, P., and Guignard, A. : Influence des hétéroatomes sur les équilibres conformationnels. *Chimie Organique Avancée. Tome 1. Structure moléculaire et mécanismes réactionnels*. 1996, 144-150.
- [108] Carey, F. A., Sunberg, R. J., Mottet, M., Depovere, P., and Guignard, A. : Hydrolyse des esters. *Chimie Organique Avancée. Tome 1. Structure moléculaire et mécanismes réactionnels*. 1996, 465-470.
- [109] Beaudouin, J.G., Chavanne, M., Jullien, A., Flamand, E. : *Chimie organique expérimentale*. Chapitre 41. Synthèse du  $\beta$ -Bromostyrène. Modulo éditeur, 1986, 748-750.
- [110] De Min, M., Croux, S., Tournaire, C., Hocquaux, M., Jacquet, B., Oliveros, E, and Maurette, M. T. : Réactivité du superoxyde de potassium en phase hétérogène : Oxydation de naphthalénediols en naphthoquinones hydroxylées. *Tetrahedron*. 1992, 48(10), 1869-1882.
- [111] Poupko, R. and Rosenthal, I. : Electron transfer interactions between Superoxide ion and organic compounds. *J.Phys.Chem.* 1973, 77(13), 1722-1724.
- [112] Patel, K. and Wilson, R. I. : Semiquinone free radical and oxygen. *J.Chem.Soc.Farad.Trans I*. 1973, 69, 816-825.
- [113] Sawyer, D. T., Chiericato, Jr. G., Angelis, C. T, Nanni, Jr. E. J., and Tsuchiya, T. : Effect of media and electrode materials on the electrochemical reduction of dioxygen *Anal.Chem.* 1982, 54, 1720-1724.
- [114] Croux, S., Maurette, M. T., Hocquaux, M., Ananides, A., Braun, A. M., and Oliveros, E. : Kinetic parameters of the reactivity of dihydroxy naphthalenes with singlet oxygen. *New J.Chem.* 1990, 14, 161-167.
- [115] Floyd, D. M., Moquin, R. V., Atwal, K. S, Ahmed, S. Z., Spergel, S. H., Gougoutas, J. Z., and Malley, M. F. : Synthesis of benzazepinone and 3-methylbenzothiazepinone analogues of diltiazem. *J.Org.Chem.* 1990, 55, 5572-5579.
- [116] Manchand, P. S. : Cleavage of sterically hindered ester with boron trichloride. *J.Chem.Soc. Chem. Commun.* 1971, 667.
- [117] Krapcho, P. : Synthetic applications of dealkoxycarbonylations of malonate ester,  $\beta$ -keto ester,  $\alpha$ -cyano ester and related compounds in dipolar aprotic media - Part I. *Synthesis*. 1982, 805-822.
- [118] Krapcho, P. : Synthetic applications of dealkoxycarbonylations of malonate ester,  $\beta$ -keto ester,  $\alpha$ -cyano ester and related compounds in dipolar aprotic media - Part II. *Synthesis*. 1982, 893-914.
- [119] a) Volkov, Y. P., Kolosov, M. N., Korobko, V. G, and Shemyakin, M. M. : Configuration of 2- and 3- substituted 10-keto-9-hydroxy-1,2,3,4,4a,9,9a,10-octahydroanthracenes [1,2,3,4,4a,9a-hexahydro-10-hydroxyanthrones], and the stereochemistry of the reduction of naphthoquinone-butadiene adducts with lithium aluminium hydride. *Bull.Acad.Sci.USSR Div.Chem.Sci.* 1964, 458-465. b) Gurevich, A. I., Kosolov, M. N., and Nametkina, L. N. Synthesis of Diastereoisomeric 1,5-bisbenzyloxy - 1,2,3,4 - tetrahydro - 4 - oxo - 2-naphthaleneacetaldehydes. *Bull.Acad.Sci.USSR Div.Chem.Sci.* 1968, 1194-1199.
- [120] Thomson, R. H. : The structure of  $\beta$ -hydrojuglone and related compounds. Keto-enols of the naphthlene series. *J.Chem.Soc.* 1950, 1737-1740.

- [121] Ashby, E. C., Dobbs, F. R., and Hopkins, H. P. : Composition of complex aluminium hydrides and borohydrides, as inferred from conductance, molecular association and spectroscopic studies. *J.Am.Chem.Soc.* 1973, 95, 2823-2829.
- [122] Gupta, S. R., Ravindranath, B., and Seshadri, T. R. : Polyphenols of *Juglans Nigra*. *Phytochemistry*. 1972, 11, 2634-2636.
- [123] Moir, M. and Thomson, R. H. : Naphthaquinones in *Lomatia* species. *Phytochemistry*. 1973, 12, 1351-1353.
- [124] Aynehchi, Y., Dehpour, A. R., and Mahmoodian, M. : Juglone : the echtiotoxic principle of *Pterocarya fraxinifolia*. *Phytochemistry*. 1973, 12, 3001-3002.
- [125] Binder, R. G., Benson, M. E., and Flath, R. A. : Eight 1,4-naphthoquinones from *Juglans*. *Phytochemistry*. 1989, 28, 2799-2801.
- [126] Combes, R. : Sur un procédé de préparation et de purification des dérivés oxyanthraquinoniques en général du juglon et de l'émodine en particulier. Mémoires présentés à la société chimique. *Bull.Soc.Chim.Fr.* 1907, 1(4), 803-809.
- [127] Grundmann, C. : A new synthesis of Juglone. *Synthesis*. 1977, 644-645.
- [128] Pathak, V. P. and Khanna, R. N. : Methylene blue sensitized oxidation of 1,5-dihydroxy naphthalene in aqueous organic media. *Indian J.Chem.Sect.B*, 1983, 22(4), 412.
- [129] Pinto, A. V., Ferreira, V. F., and Pinto, M. C. : Oxydation with DMF / HIO<sub>4</sub>. A convient preparation of Juglone *Synth.Commun.* 1985, 15, 1177-1180.
- [130] De Min, M., Maurette, M. T., Oliveros, E., Hocquaux, M., and Jacquet, B. : Oxydation du naphthalenediol-1,5 par le superoxyde de potassium en phase hétérogène. *Tetrahedron*. 1986, 42(18), 4953-4962.
- [131] Duchstein, H. J., Müller, K., and Wurm, G. : Zum reaktionsmechanismus der oxygenierung von naphtholen mit dem system CuCl / O<sub>2</sub>. *Arch.Pharm.(Weinheim Ger.)* 1987, 321, 153-157.
- [132] Barret, R. and Daudon, M. : An efficient synthesis of Juglone. *Synth.Commun.*, 1990, 20(18), 2907-2912.
- [133] Bernthsen, A. and Semper, A. : Uber die constitution des juglons und seine synthese aus naphthalin. *Chem.Ber.* 1887, 20, 934-941.
- [134] Laatsch, H. : Synthese von Biramentaceon, Mameganikon und Rotundichinon. *Liebigs Ann.Chem.* 1980, 1321-1347.
- [135] Jesaitis, R. G. and Krantz, A. : Juglone : an organic chemistry-ecology interaction experiment. *J.Chem.Educ.* 1972, 49(6), 436-437.
- [136] Krohn, K. : Building blocks for the total synthesis of anthracyclinones. *Progress in the chemistry of organic natural products* Springer-Verlag. 1989, 55, 37-87.
- [137] Krohn, K., Khanbabace, K., Floerke, U., Jones, P. G, and Chrapkowski, A. : Synthetic angucyclines. 3. First total synthesis of rac-rabelomycin by Diels-Alder reaction. *Liebigs Ann.Chem.* 1994, 471-477.

- [138] Larsen, D. S. and O'Shea, M. D. : Synthetic approaches to the angucycline antibiotics : the total syntheses to ( $\pm$ )-rubiginone B1 and B2, ( $\pm$ )-emycin A, and related analogs. *J.Chem.Soc.Perkin Trans I.* 1995, 1019-1028.
- [139] Stork, G., La clair, J. J., Spargo, P., Nargund, R. P., and Totah, N. : Stereocontrolled synthesis of ( $\pm$ )-12a-Deoxytetracycline. *J.Am.Chem.Soc.* 1996, 118(22), 5304-5305.
- [140] Contant, P., Haess, M., Riegl, J., Scalone, M., and Visnick, M. : Synthesis of racemic frenolicin B and 5-epi-frenolicin B via intramolecular palladium-catalyzed aryloxyacylation. *Synthesis.* 1999, 821-828.
- [141] Goh, M., Yuko, M., Masaya, M., Shuichi, M., and Kazunobu, T. : Total synthesis of C-glycosylangucycline, Urdamycinone B, using an unprotected sugar. *J.Org.Chem.* 1999, 64(19), 7101-7106.
- [142] Krohn, K., Micheel, J., and Zukowski, M. : Total synthesis of angucyclines. Part 15. A short synthesis of ( $\pm$ )-6-Deoxybrasiliquinone B. *Tetrahedron.* 2000, 56(27), 4753-4758.
- [143] Bode, H. R. : Allelopathy in some Juglandaceae. *Planta.* 1958, 51, 440-480.
- [144] Mander, L. W. and Sethi, P. S. : Synthesis of t-butyldimethylsilyl enol ethers from sterically hindered ketones. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25(51), 5953-5956.
- [145] Rubottom, G. M., Vazquez, M. A., and Pelegrina, D. R. : Peracid oxidation of trimethylsilyl enol ether : A facile  $\alpha$ -hydroxylation procedure. *Tetrahedron Lett.* 1974, 4319-4322.
- [146] Kolb, H. C., VanNieuwenhze, M. S., and Sharpless, K. B. : Catalytic asymmetric dihydroxylation. *Chem.Rev.* 1994, 94, 2483-2547.
- [147] McCormick, J. P., Tomasik, W., and Johnson, M. W. :  $\alpha$ -Hydroxylation of ketones: Osmium tetroxide/N-methylmorpholine-N-Oxide. Oxidation of silyl enol ether. *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 607-610.
- [148] Schröder, M. : Osmium tetroxide cis hydroxylation of unsaturated substrates. *Chem.Rev.* 1980, 80, 187-213.
- [149] Sharpless, K. B. and Akashi, K. J. : Osmium catalyzed vicinal hydroxylation of olefins by *tert*-butyl hydroperoxide under alkaline conditions. *J.Am.Chem.Soc.* 1976, 98, 1986-1987.
- [150] VanRheenen, V., Kelly, R. C., and Cha, D. Y. : An improved catalytic OsO<sub>4</sub> oxidation of olefins to cis-1,2-glycols using tertiary amine oxides as the oxidant. *Tetrahedron Lett.* 1976, 23, 1973-1976.
- [151] Minamoto, M., Yamamoto, K., and Tsuji, J. : Osmium tetroxide catalyzed vicinal hydroxylation of higher olefins by using hexacyanoferrate(III) ion as a cooxidant. *J.Org.Chem.* 1990, 55, 766-768.
- [152] Hentges, S. G. and Sharpless, K. B. : Asymmetric induction in the reaction of osmium tetroxide with olefins. *J.Am.Chem.Soc.* 1980, 102, 4263-4265.
- [153] Oishi, T. and Hirma, M. : Asymmetric cis-dihydroxylation of olefins by utilizing chiral bispiperazine. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 4021-4024.

- [154] Imada, Y., Saito, T., Kawakami, T., and Mauahashi, S. I. : Osmium catalyzed asymmetric dihydroxylation of olefins using chiral isoaxazolidine ligands *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 5081-5084.
- [155] Hanessian, S., Meffre, P., Girard, M., Beaudoin, S., Sancéau, J. Y., and Bennani, Y. L. : Asymmetric dihydroxylation of olefins with a simple chiral ligand. *J.Org.Chem.* 1993, 58, 1991-1993.
- [156] Jacobsen, E. N., Markó, I., Mungall, W. S., Schröder, G., and Sharpless, K. B. : Asymmetric dihydroxylation via ligand-accelerated catalysis. *J.Am.Chem.Soc.* 1982, 110, 1968-1970.
- [157] Wai, J. M. S., Markó, I., Svendsen, J. S., Finn, M. G., Jacobsen, E. N., and Sharpless, K. B. : A mechanistic insight leads to a greatly improved osmium-catalyzed asymmetric dihydroxylation process. *J.Am.Chem.Soc.* 1989, 111, 1123-1125.
- [158] Kwong, H. L., Sonato, C., Ogino, Y., Chen, H., and Sharpless, K. B. : Perclusion of the « second cycle » in the osmium catalyzed asymmetric dihydroxylation of olefins lead to a superior process. *Tetrahedron Lett.* 1990., 31, 2999-3002.
- [159] Sharpless, K. B., Amberg, W., Bennani, Y. L., Crispino, G. A., Hartung, J., Jeong, K. S., Kwong, H. L., Morikawa, K., Wang, Z. M., Xu, D., and Zhang, X. L. : The osmium-catalyzed asymmetric dihydroxylation : a new ligand class and a process improvement. *J.Org.Chem.* 1992, 57, 2768-2771.
- [160] Amberg, W., Bennani, Y. L., Chadha, C. K., Crispino, G. A., Davis, W. D., Hartung, J., Jeong, K. S., Ogino, Y., Shibata, T., and Sharpless, K. B. : Syntheses and crystal structures of the cinchona alkaloid derivatives used as ligands in the osmium-catalyzed asymmetric dihydroxylation of olefins. *J.Org.Chem.* 1993, 58, 844-849.
- [161] Crispino, G. A., Jeong, K. S., Kolb, H. C., Wang, Z. M., Xu, D., and Sharpless, K. B. : Improved enantioselectivity in asymmetric dihydroxylations of terminal olefins using pyrimidine ligands. *J.Org.Chem.* 1993, 58, 3785-3786.
- [162] Böseken, J. : *Rec.Trav.Chim.* 1922, 41, 199.
- [163] Jorgensen, K. A. and Schiott, B. : Metallooxetanes as intermediate in oxygen-transfer reactions. Reality or fiction ? *Chem.Rev.* 1990, 90, 1483-1506.
- [164] Göbel, T. and Sharpless, K. B. : Temperature effects in asymmetric dihydroxylation : evidence for a stepwise mechanism. *Angew.Chem.Int.ed.Eng.* 1993, 32, 1329-1331.
- [165] Norrby, P. O., Kolb, H. C., and Sharpless, K. B. : Toward an understanding of the high enantioselectivity in the osmium-catalyzed asymmetric dihydroxylation. 2. A quantitative molecular mechanics approach. *J.Am.Chem.Soc.* 1994, 116, 2470-2478.
- [166] Norrby, P. O., Kolb, H. C., and Sharpless, K. B. : Calculations on the reaction of ruthenium tetraoxide with olefins using density functional theory (DFT). Implications for the possibility of intermediates in the osmium-catalyzed asymmetric dihydroxylation (AD). *Organometallics.* 1994, 13, 344-347.
- [167] Veldkamp, A. and Frenking, G. : Mechanism of the enantioselective dihydroxylation of olefins by OsO<sub>4</sub> in the presence of chiral bases. *J.Am.Chem.Soc.* 1994, 116, 4937-4946.
- [168] Norrby, P. O., Becker, H., and Sharpless, K. B. : Toward an understanding of the high enantioselectivity in the osmium-catalyzed asymmetric dihydroxylation. 3. New insights into isomeric forms of the putative osmaoxetane intermediate. *J.Am.Chem.Soc.* 1996, 118, 35-42.

- [169] Morikawa, K., Park, J., Andersson, P. G., Harhiyama, T., and Sharpless, K. B. : Catalytic asymmetric dihydroxylation of tetrasubstituted olefins. *J.Am.Chem.Soc.* 1993, . 115, 8463-8464.
- [170] Curran, D. P. and Ko, S. B. : Synthesis of optically active  $\alpha$ -hydroxy lactones by Sharpless asymmetric dihydroxylation. *J.Org.Chem.* 1994, 59(21), 6139-6141.
- [171] Dale, J. A. and Mosher, H. S. : Nuclear magnetic resonance enantiomer reagents. Configurational correlations via nuclear magnetic resonance chemical shifts of diastereoisomeric mandelate, *O*-methylmandelate, and  $\alpha$ -methoxy- $\alpha$ -trifluoromethylphenyl acetate (MTPA) esters. *J.Am.Chem.Soc.* 1973, 95(2), 512-519.
- [172] McCulloch, A. W. and McInnes, A. G. : The reaction of propiolic acid esters with tertiary amines. Formation of Betaines. *Can.J.Chem.* 1974, 52, 3569-3576.
- [173] Föhlisch, B. and Giering, W. 3-Trimethylsilyloxypropensäure-Ethylester, Ein Bestandiges Äquivalent Des Formyllessigsäure-Ethylesters. *Synthesis.* 1980, 231-232.
- [174] Buehler, M.A., Powers, T.A., Michels, J.G. : The action of formaldehyde on *m*-hydroxybenzoïc acid 1. *J.Am.Chem.Soc.* 1944, 417-419.
- [175] Stoe & Cie. *IDPS software.* Stoe & Cie GmbH, Darmstadt, Germany. 2000.
- [176] Sheldrick, G. M. : SHELXS-97 program for crystal structure determination. *Acta Crystallogr.* 1990, A46, 467.
- [177] Sheldrick, G. M. : SHELXL-97. Universität Göttingen, Göttingen, Germany. 1990.
- [178] Spek, A. L. PLATON/PLUTON version Jan. 1999. *Acta Crystallogr.* 1990, A46, C34.
- [179] Eliel, E. L., Wilen, S. H., and Mander, L. N. : Synthèses stéréosélectives. 12-4. Synthèses énantiosélectives. Réductions à l'aide d'hydrures complexes chiraux. *Stéréochimie des composés organiques.*, Lavoisier Tec&Doc. 1996, 955-958.
- [180] Ley, S. V., Norman, J., Griffith, W. P, and Marsden, S. P. : Tetrapropylammonium Perruthenate,  $\text{Pr}_4\text{N}^+\text{RuO}_4^-$ , TPAP: a catalytic oxidant for organic synthesis. *Synthesis.* 1994, 639-665.
- [181] Dess, D. B. and Martin, J. C. : Readily accessible 12-1-5 oxidant for the conversion of primary and secondary alcohols to aldehyde and ketones. *J.Org.Chem.* 1983, 48, 4155-4156.
- [182] Meyer, S. D. and Schreiber, S. L. : Acceleration of the Dess-Martin oxidation by water. *J.Org.Chem.* 1994, 59, 7549-7552.
- [183] Bycroft, B.W., Cashyap, M.M., Leung, T.K. : A biomimetic synthesis of ( $\pm$ )-Scytalone (3,4,8-trihydroxy tetralone). *J.Chem.Soc.Chem.Comm.* 1974, 443-444.
- [184] Viviani, F. : Biosynthèse de la mélanine par les ascomycètes. Etude de la naphthol réductase impliquée dans la déshydroxylation des polyphénols. *Thèse, Université Paris VI, 1990.*
- [185] Homback, J. M., Poundstone, M.L., Vadlamani, B., Graham, S., Gabay, J. Patton, S. : Photochemical cyclization of *o*-methylphenyl 1,3-diketone. *J.Am.Chem.Soc.* 1988, 53(24), 5601-5607.
- [186] Parker, K. A. and Sworin, M. E. : Assignment of regiochemistry to substituted naphthoquinones by chemical and spectroscopic methods. Amino-, hydroxy-, and bromojuglone derivatives. *J.Org.Chem.* 1981, 46, 3218-3223.

- [187] Thiem, J., Gerken, M., and Snatzke, G.: 2,6-Didesoxysaccharidglycoside von  $\alpha$ -hydroxy ketonen: Aufbau und konfigurationsermittlung von glycosiden mit der Tetralon- unterstruktur des olivomycins. *Liebigs Ann.Chem.* 1983, 448-461.
- [188] Hocquaux, M., Jacquet, B., Vidril-Robert, D., Maurette, M.T., Olivieros, E.: Oxydation des tetralones par le superoxyde de potassium solubilisé par éther-couronne. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 533-536.
- [189] Yoshioka, M., Nishioka, T., Hasegawa, T.: Dye-sensitized photooxidation of 6-acyl- and 6-carboalkoxybenzocycloalken-5-ones : Reaction of singlet oxygen with enolic 1,3-dicarbonyl compounds. *J.Org.Chem.* 1993, 58, 278-281.
- [190] Yoshioka, M., Nishioka, T., Hasegawa, T.: Reaction of singlet oxygen with enolic tautomers of  $\beta$ -dicarbonyls.  $\alpha$ -hydroxylation of 2-acyl- and 2-carboalkoxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-ones. *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 1471-1474.
- [191] Yoshioka, M., Sadawa, H., Saitoh, M., Hasegawa, T.: Photochemical reactions of 6-isobutyryl-benzocyclo-5-ones with oxygen. Photochemistry of enolic 1,3-diketones. *J.Chem.Soc. Perkin Trans 1.* 1990, 1097-1100.
- [192] Kwon, B.M., Foote, C.S.: Chemistry of singlet oxygen. 53. Environmental effects on the photooxygenation of 2-methoxy-3-methyl-2-cyclopenten-1-one. *J.Org.Chem.* 1989, 54, 3878-3882.

## Annexes.

Table 1. Coordonnées atomiques ( $\times 10^4$ ) et facteurs d'agitation thermique isotrope  $U(eq)$  ( $\text{\AA} \cdot 10^3$ ) pour le composé 88.

	x	y	z	$U(eq)$
Si (1)	2576 (1)	1113 (1)	3992 (1)	17 (1)
O (1)	1589 (1)	413 (1)	3725 (1)	20 (1)
O (2)	388 (1)	-2165 (1)	3184 (1)	27 (1)
O (3)	-1684 (1)	-1359 (1)	3168 (1)	37 (1)
O (4)	563 (1)	2360 (1)	2971 (1)	30 (1)
O (5)	2581 (1)	2030 (1)	3556 (1)	28 (1)
C (1)	1130 (1)	381 (1)	3141 (1)	17 (1)
C (2)	1143 (1)	-628 (1)	2941 (1)	20 (1)
C (3)	331 (1)	-1206 (1)	3316 (1)	20 (1)
C (4)	-883 (1)	-836 (1)	3248 (1)	21 (1)
C (5)	-1028 (1)	192 (1)	3251 (1)	18 (1)
C (6)	-2138 (1)	554 (1)	3301 (1)	24 (1)
C (7)	-2310 (1)	1498 (1)	3264 (1)	28 (1)
C (8)	-1386 (1)	2085 (1)	3164 (1)	26 (1)
C (9)	-280 (1)	1731 (1)	3111 (1)	21 (1)
C (10)	-77 (1)	776 (1)	3163 (1)	17 (1)
C (11)	4004 (1)	494 (1)	3949 (1)	21 (1)
C (12)	3900 (2)	-494 (1)	4201 (1)	36 (1)
C (13)	4332 (1)	402 (1)	3299 (1)	28 (1)
C (14)	4961 (1)	1028 (1)	4267 (1)	34 (1)
C (15)	2016 (1)	1473 (1)	4734 (1)	34 (1)
C (16)	2730 (2)	2293 (2)	4984 (1)	70 (1)
C (17)	784 (2)	1836 (1)	4645 (1)	42 (1)
C (18)	1984 (3)	670 (2)	5162 (1)	71 (1)

Table 2. Longueurs de liaisons [ $\text{\AA}$ ].

Atomes	Longueur de la liaison
Si(1)-O(1)	1.6436(9)
Si(1)-O(5)	1.6503(11)
Si(1)-C(15)	1.8821(16)
Si(1)-C(11)	1.8876(14)
O(1)-C(1)	1.4342(16)
O(2)-C(3)	1.4134(16)
O(3)-C(4)	1.2115(18)
O(4)-C(9)	1.3723(17)
C(1)-C(10)	1.5160(17)
C(1)-C(2)	1.5209(18)
C(2)-C(3)	1.5205(19)
C(3)-C(4)	1.5186(18)
C(4)-C(5)	1.4866(18)
C(5)-C(6)	1.3979(19)
C(5)-C(10)	1.4045(19)
C(6)-C(7)	1.375(2)
C(7)-C(8)	1.386(2)
C(8)-C(9)	1.390(2)
C(9)-C(10)	1.3977(19)
C(11)-C(13)	1.535(2)
C(11)-C(14)	1.536(2)
C(11)-C(12)	1.536(2)
C(15)-C(18)	1.512(3)
C(15)-C(17)	1.539(2)
C(15)-C(16)	1.551(3)

Table 3. Angles de liaison en degré.

Atomes	Angles
O(1)-Si(1)-O(5)	105.64(5)
O(1)-Si(1)-C(15)	104.99(6)
O(5)-Si(1)-C(15)	108.70(7)
O(1)-Si(1)-C(11)	107.88(6)
O(5)-Si(1)-C(11)	110.04(6)
C(15)-Si(1)-C(11)	118.72(7)
C(1)-O(1)-Si(1)	128.53(8)
O(1)-C(1)-C(10)	107.59(10)
O(1)-C(1)-C(2)	107.68(10)
C(10)-C(1)-C(2)	112.12(11)
C(3)-C(2)-C(1)	110.38(11)
O(2)-C(3)-C(4)	111.37(11)
O(2)-C(3)-C(2)	112.66(12)
C(4)-C(3)-C(2)	109.21(11)
O(3)-C(4)-C(5)	122.04(13)
O(3)-C(4)-C(3)	120.91(12)
C(5)-C(4)-C(3)	116.97(11)
C(6)-C(5)-C(10)	121.13(12)
C(6)-C(5)-C(4)	118.37(12)
C(10)-C(5)-C(4)	120.33(12)
C(7)-C(6)-C(5)	119.85(13)
C(6)-C(7)-C(8)	119.91(13)
C(7)-C(8)-C(9)	120.63(13)
O(4)-C(9)-C(8)	116.13(12)
O(4)-C(9)-C(10)	123.12(12)
C(8)-C(9)-C(10)	120.62(13)
C(9)-C(10)-C(5)	117.83(12)
C(9)-C(10)-C(1)	121.44(12)
C(5)-C(10)-C(1)	120.71(11)
C(13)-C(11)-C(14)	108.47(12)
C(13)-C(11)-C(12)	107.42(13)
C(14)-C(11)-C(12)	110.11(13)
C(13)-C(11)-Si(1)	108.06(10)
C(14)-C(11)-Si(1)	112.25(10)
C(12)-C(11)-Si(1)	110.37(10)
C(18)-C(15)-C(17)	108.65(18)
C(18)-C(15)-C(16)	111.0(2)
C(17)-C(15)-C(16)	106.82(16)
C(18)-C(15)-Si(1)	112.16(13)
C(17)-C(15)-Si(1)	107.35(12)
C(16)-C(15)-Si(1)	110.65(14)

Table 4. Angles de torsion en degré.

Atomes	Angles
O(5) -Si(1) -O(1) -C(1)	21.94 (12)
C(15) -Si(1) -O(1) -C(1)	136.76 (11)
C(11) -Si(1) -O(1) -C(1)	-95.72 (11)
Si(1) -O(1) -C(1) -C(10)	-106.93 (11)
Si(1) -O(1) -C(1) -C(2)	132.03 (10)
O(1) -C(1) -C(2) -C(3)	65.00 (13)
C(10) -C(1) -C(2) -C(3)	-53.15 (14)
C(1) -C(2) -C(3) -O(2)	-174.61 (11)
C(1) -C(2) -C(3) -C(4)	61.08 (14)
O(2) -C(3) -C(4) -O(3)	9.09 (19)
C(2) -C(3) -C(4) -O(3)	134.15 (14)
O(2) -C(3) -C(4) -C(5)	-167.66 (11)
C(2) -C(3) -C(4) -C(5)	-42.61 (16)
O(3) -C(4) -C(5) -C(6)	15.1 (2)
C(3) -C(4) -C(5) -C(6)	-168.21 (13)
O(3) -C(4) -C(5) -C(10)	-160.30 (14)
C(3) -C(4) -C(5) -C(10)	16.42 (18)
C(10) -C(5) -C(6) -C(7)	-0.1 (2)
C(4) -C(5) -C(6) -C(7)	-175.45 (13)
C(5) -C(6) -C(7) -C(8)	1.5 (2)
C(6) -C(7) -C(8) -C(9)	-1.2 (2)
C(7) -C(8) -C(9) -O(4)	175.43 (14)
C(7) -C(8) -C(9) -C(10)	-0.6 (2)
O(4) -C(9) -C(10) -C(5)	-173.78 (13)
C(8) -C(9) -C(10) -C(5)	1.9 (2)
O(4) -C(9) -C(10) -C(1)	7.7 (2)
C(8) -C(9) -C(10) -C(1)	-176.60 (13)
C(6) -C(5) -C(10) -C(9)	-1.60 (19)
C(4) -C(5) -C(10) -C(9)	173.64 (12)
C(6) -C(5) -C(10) -C(1)	176.94 (13)
C(4) -C(5) -C(10) -C(1)	-7.82 (19)
O(1) -C(1) -C(10) -C(9)	86.67 (14)
C(2) -C(1) -C(10) -C(9)	-155.12 (12)
O(1) -C(1) -C(10) -C(5)	-91.82 (14)
C(2) -C(1) -C(10) -C(5)	26.39 (17)
O(1) -Si(1) -C(11) -C(13)	68.57 (11)
O(5) -Si(1) -C(11) -C(13)	-46.22 (12)
C(15) -Si(1) -C(11) -C(13)	-172.31 (10)
O(1) -Si(1) -C(11) -C(14)	-171.86 (11)
O(5) -Si(1) -C(11) -C(14)	73.35 (12)
C(15) -Si(1) -C(11) -C(14)	-52.74 (14)
O(1) -Si(1) -C(11) -C(12)	-48.62 (12)
O(5) -Si(1) -C(11) -C(12)	-163.41 (11)
C(15) -Si(1) -C(11) -C(12)	70.50 (13)
O(1) -Si(1) -C(15) -C(18)	67.38 (18)
O(5) -Si(1) -C(15) -C(18)	-179.96 (17)
C(11) -Si(1) -C(15) -C(18)	-53.2 (2)
O(1) -Si(1) -C(15) -C(17)	-51.90 (13)

O(5) -Si(1) -C(15) -C(17)	60.77(13)
C(11) -Si(1) -C(15) -C(17)	-172.50(11)
O(1) -Si(1) -C(15) -C(16)	-168.12(15)
O(5) -Si(1) -C(15) -C(16)	-55.45(17)
C(11) -Si(1) -C(15) -C(16)	71.27(17)

Table 5. Déplacement des paramètres anisotropiques. Le facteur exponentiel de déplacement anisotropique prend la forme :  $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U11 + \dots + 2 h k a^* b^* U12]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Si(1)	13(1)	19(1)	20(1)	-1(1)	-1(1)	0(1)
O(1)	17(1)	21(1)	21(1)	4(1)	-5(1)	-3(1)
O(2)	27(1)	17(1)	38(1)	-2(1)	-9(1)	3(1)
O(3)	22(1)	23(1)	65(1)	-4(1)	-3(1)	-6(1)
O(4)	22(1)	21(1)	46(1)	12(1)	-5(1)	-1(1)
O(5)	18(1)	22(1)	44(1)	8(1)	-1(1)	-4(1)
C(1)	14(1)	20(1)	18(1)	3(1)	-1(1)	0(1)
C(2)	16(1)	22(1)	22(1)	-1(1)	-1(1)	5(1)
C(3)	22(1)	16(1)	23(1)	-1(1)	-5(1)	1(1)
C(4)	19(1)	21(1)	22(1)	0(1)	0(1)	-2(1)
C(5)	17(1)	20(1)	18(1)	-1(1)	-2(1)	0(1)
C(6)	16(1)	28(1)	29(1)	0(1)	1(1)	-1(1)
C(7)	17(1)	31(1)	35(1)	0(1)	0(1)	9(1)
C(8)	26(1)	19(1)	33(1)	3(1)	-1(1)	7(1)
C(9)	20(1)	21(1)	23(1)	3(1)	-4(1)	0(1)
C(10)	16(1)	20(1)	15(1)	1(1)	-2(1)	2(1)
C(11)	15(1)	27(1)	21(1)	-1(1)	-1(1)	3(1)
C(12)	34(1)	33(1)	40(1)	9(1)	2(1)	13(1)
C(13)	22(1)	36(1)	27(1)	-5(1)	4(1)	4(1)
C(14)	18(1)	51(1)	34(1)	-7(1)	-6(1)	1(1)
C(15)	28(1)	44(1)	29(1)	-13(1)	2(1)	6(1)
C(16)	43(1)	95(2)	73(2)	-62(2)	-6(1)	4(1)
C(17)	29(1)	50(1)	48(1)	-16(1)	10(1)	9(1)
C(18)	88(2)	94(2)	29(1)	14(1)	25(1)	37(2)

Table 6. Coordonnées des hydrogènes ( $\times 10^4$ ) et déplacement des paramètres isotropes ( $\text{\AA}\times 10^3$ ).

	x	y	z	U(eq)
H(20)	10(20)	-2265(17)	2880(11)	63(7)
H(40)	1200(20)	2218(16)	3132(11)	59(7)
H(50)	3160(20)	2233(15)	3439(9)	47(6)
H(1)	1609(13)	763(10)	2872(7)	16(3)
H(2A)	913(15)	-657(11)	2529(8)	30(4)
H(2B)	1881(15)	-902(11)	2973(7)	19(4)
H(3)	507(14)	-1125(10)	3727(7)	17(4)
H(6)	-2753(16)	134(13)	3361(8)	32(5)
H(7)	-3045(17)	1776(13)	3310(8)	37(5)
H(8)	-1505(16)	2723(13)	3130(8)	36(5)
H(12A)	3290(20)	-878(14)	4003(9)	49(6)
H(12B)	3709(19)	-465(14)	4625(11)	54(6)
H(12C)	4620(20)	-812(15)	4155(10)	51(6)
H(13A)	3786(17)	48(13)	3071(9)	37(5)
H(13B)	4419(17)	999(14)	3114(8)	35(5)
H(13C)	5012(19)	26(15)	3255(9)	46(5)
H(14A)	5022(16)	1664(14)	4129(8)	33(5)
H(14B)	4819(18)	1022(14)	4689(10)	47(5)
H(14C)	5709(19)	706(14)	4210(9)	46(5)
H(16A)	3450(30)	2021(19)	5124(12)	81(8)
H(16B)	2360(20)	2520(20)	5327(13)	83(8)
H(16C)	2790(40)	2900(40)	4660(20)	190(20)
H(17A)	282(19)	1340(15)	4482(10)	48(6)
H(17B)	790(20)	2387(16)	4350(10)	57(6)
H(17C)	490(20)	2062(16)	5011(11)	63(7)
H(18A)	2810(30)	410(20)	5248(15)	97(10)
H(18B)	1562(19)	144(15)	5014(9)	41(6)
H(18C)	1590(30)	910(20)	5511(15)	100(10)

Table 7. Liaisons Hydrogènes, longueurs de liaisons en  $\text{\AA}$  et angles en degrés.

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	$\angle$ (DHA)
O(2)-H(20)...O(4)#1	0.83(3)	2.12(3)	2.9314(16)	165(2)
O(4)-H(40)...O(5)	0.85(3)	1.90(3)	2.7427(15)	173(2)
O(5)-H(50)...O(2)#2	0.78(2)	1.98(2)	2.7650(15)	175(2)

Transformations de symétrie utilisées pour générer les atomes équivalents:

#1  $-x, y-1/2, -z+1/2$  #2  $-x+1/2, y+1/2, z$