



THÈSE

PRÉSENTÉE A

L'UNIVERSITÉ BORDEAUX 1

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

Par **Mélanie MARGUERIT**

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR

SPÉCIALITÉ : Chimie Organique

Désaromatisation Hydroxylante de Phénols par des Réactifs Iodés Hypervalents : Application à la Synthèse de Substances Naturelles

Directeur de recherche : Pr. Stéphane QUIDEAU

Soutenue le : 11 décembre 2009

Après avis de :

M. WONG, Y. -S.	Chargé de Recherche au CNRS, HDR, Université Grenoble	Rapporteur
M. COSSIO, F. P.	Professeur, Université du Pays Basque, Saint-Sébastien	Rapporteur

Devant la commission d'examen formée de :

M. WONG, Y. -S.	Chargé de Recherche au CNRS, HDR, Université Grenoble	Rapporteur
M. COSSIO, F. P.	Professeur, Université du Pays Basque, Saint-Sébastien	Rapporteur
M. EATHERTON, A. J.	GlaxoSmithKline, Harlow, Angleterre	Examineur
M. POUYSEGU, L.	Maître de Conférences, Université Bordeaux 1	Examineur
M. GUICHARD, G.	Directeur de Recherche au CNRS, Université Bordeaux 1	Président de jury
M. QUIDEAU, S.	Professeur, Université Bordeaux 1	Directeur de thèse

Université Bordeaux 1

Les Sciences et les Technologies au service de l'Homme et de l'Environnement

Remerciements

Je tiens à remercier tout d'abord le Professeur Stéphane Quideau pour m'avoir accueillie au sein de son équipe et pour m'avoir donné les moyens, comme il le dit lui-même, de « casser les murs » qui se dressaient face à moi pour remplir les challenges qui m'étaient fixés.

Je souhaite également témoigner toute ma reconnaissance au Docteur Laurent Pouységu, qui m'a encadrée pendant ces trois années, pour ses conseils scientifiques mais aussi pour le modèle d'organisation qu'il est et qu'il a su m'insuffler, sans oublier son coaching et le temps qu'il a consacré à la préparation de diverses présentations et à la relecture de mon manuscrit de thèse.

Je remercie aussi Andrew Eatherton, qui a été mon co-directeur de thèse et qui a su apporter un regard, à la fois critique et encourageant, sur les différents projets notamment au cours des trois mois passés à ses côtés à GlaxoSmithKline. Ses précieux conseils ont été d'une grande aide et sa bonne humeur chantante au laboratoire aura été une grande source d'énergie et d'enthousiasme, avant de commencer ma dernière année de thèse.

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements au Docteur Yung-Sing Wong et au Professeur Fernando Cossio d'avoir accepté de juger ce travail en qualité de rapporteurs, ainsi qu'au Professeur Gilles Guichard pour avoir accepté de présider le jury.

J'exprime ma gratitude aux chimistes de RMN et de spectrométrie de masse de l'IECB et de GlaxoSmithKline pour leurs conseils pertinents et leur grande disponibilité tout au long de ma thèse et en particulier Katell Bathany qui a été d'une aide précieuse notamment pour la finalisation du projet des iodes chiraux. Je souhaite également remercier Patrick Pardon et Rémi Jacquet pour leurs conseils avisés et leur aide en CLHP.

Un grand merci, et le mot est faible, à tous les membres de l'équipe et des équipes voisines que j'ai eu la chance de côtoyer au cours de ces trois années, qui ont partagé mon quotidien au laboratoire et qui ont su être là, dans les bons moments comme dans les plus difficiles. Leur écoute, leurs conseils, le partage de leur expérience, leur bonne humeur... tout ceci a contribué à l'accomplissement de ce travail.

Sommaire

Avertissements	9
Avant-propos.....	15
Chapitre I: Bibliographie et objectifs	19
I. Les cyclohexa-2,4-diénone	21
I.1. Un synthon clé pour la synthèse de molécules naturelles	21
I.1.1. <i>Ortho</i> -quinols naturels	23
I.1.2. Les <i>ortho</i> -quinols époxydés naturels	32
I.1.3. Addition nucléophile sur des cyclohexa-2,4-diénone	33
I.1.4. Les dimères naturels d' <i>ortho</i> -quinols	34
I.2. Voies d'accès aux cyclohexa-2,4-diénone	39
I.2.1. Généralités	39
I.2.2. Les réactifs iodés hypervalents	41
I.2.3. Applications de la réaction de désaromatisation oxydante de phénols à la synthèse de molécules naturelles	50
II. Présentation des objectifs	67
Chapitre II: Résultats.....	69
I. La réaction HPD pour la synthèse totale de l'aquayamycine ...	71
I.1. Présentation générale.....	71
I.2. Etudes préliminaires	76
I.3. Stratégie de synthèse	78
I.4. Vers la synthèse de l'aquayamycine	79

I.4.1. Synthèse des précurseurs de la réaction HPD en version paraquinone	79
I.4.2. L'étape clé HPD sur la version paraquinone	81
I.4.3. Etude de précurseurs en version réduite	82
I.4.4. L'étape clé HPD sur la version anthracène	86
I.4.5. Epoxydation sur la version anthracène	90
I.4.6. Fonctionnalisation de la chaîne latérale en version paraquinone.....	91
I.5. Conclusions et perspectives.....	100
 II. La réaction HPD pour la synthèse totale d'<i>ortho</i>-quinols naturels	103
II.1. Synthèse totale de la wasabidiénone B ₁ et accès à la wasabidiénone B ₀	103
II.1.1. Stratégie de synthèse	103
II.1.2. Synthèse totale de la wasabidiénone B ₁ via la réaction HPD.....	106
II.1.3. Accès à la wasabidiénone B ₀	120
II.2. Développement de la réaction HPD asymétrique	129
II.2.1. Etudes préliminaires	129
II.2.2. Etude mécanistique.....	135
II.2.3. Application de la réaction HPD asymétrique à la synthèse d' <i>ortho</i> -quinols naturels	139
II.3. Conclusions et perspectives	141
 Conclusion générale.....	143
 Publications	145
 Chapitre III: Partie expérimentale	147
 I. Généralités	149

I.1. Conditions expérimentales générales	149
I.2. Techniques d'analyse	149
I.2.1. Point de fusion (mp).....	149
I.2.2. Pouvoir rotatoire ($[\alpha]_D$).....	149
I.2.3. Spectroscopie Infrarouge (IR).....	150
I.2.4. Résonance Magnétique Nucléaire (RMN).....	150
I.2.5. Spectrométrie de Masse (MS).....	150
I.2.6. Analyse élémentaire (Anal. Calc.).....	151
I.2.7. Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP)	151
II. Synthèse des composés	153
II.1. Vers la synthèse totale de l'aquayamycine	153
II.2. Synthèse totale des wasabidiénones B ₁ et B ₀	185
II.3. Vers la synthèse totale de l'époxysorbicillinol	217
Références bibliographiques.....	223

Avertissements

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

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

δ	Déplacement chimique
Δ	Chauffage
Ac	Groupe acétyle
AcOEt	Acétate d'éthyle
AcOH	Acide acétique
Anal. calc.	Analyse élémentaire
APTS	Acide <i>para</i> -toluène sulfonique
aq.	Aqueux
Ar	Aromatique
Bn	Groupe benzyle
BTI/PIFA	Bis(trifluoroacétoxy)iodobenzène
Bz	Groupe benzoyle
C _{IV}	Carbone quaternaire
CAN	Nitrate d'ammonium et de cérium(IV)
CCM	Chromatographie sur couche mince
CH ₂ Cl ₂	Dichlorométhane
CLHP	Chromatographie Liquide Haute Performance
CHCl ₃	Chloroforme
CoA	Coenzyme A
d	Doublet
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
dd	Doublet dédoublé
de	Excès diastéréoisomérique
DIB/PIDA	(Diacétoxyiodo)benzène
DIBAL-H	Hydruure de diisobutylaluminium
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde

dr	Ratio diastéréoisomérique
E	Electrophile
E	Electrochimie
ee	Excès énantiomérique
EIMS	Spectrométrie de masse à impact électronique
er	Ratio énantiomérique
ESIMS	Spectrométrie de masse à ionisation électrospray
Et	Groupe éthyle
Et₃N	Triéthylamine
EtOH	Ethanol
Et₂O	Ether diéthylique
HPD	Hydroxylative Phenol Dearomatization (Désaromatisation Hydroxylante de Phénols)
HRMS	Spectrométrie de masse haute résolution
IBA	Acide-2-iodosobenzoïque
IBX	Acide 2-iodoxybenzoïque
<i>i</i>-PrOH	<i>iso</i> Propanol
IR	Infra-Rouge
IUPAC	Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée
<i>J</i>	Constante de couplage exprimée en Hertz
L	Ligand
LRMS	Spectrométrie de masse basse résolution
m	Multiplet
<i>m</i>-CPBA	Acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque
Me	Groupe méthyle
MeCN	Acétonitrile
MeOH	Méthanol
mp	Point de fusion
MS	Spectrométrie de Masse
NaHCO₃	Hydrogénocarbonate de sodium
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
Nu	Nucléophile
<i>o</i>	<i>Ortho</i>
[O]	Oxydation
OTf	Groupement triflate
<i>p</i>	<i>Para</i>
PDM	Périodinane de Dess-Martin
q	Quadruplet
quant.	Quantitatif

Ph	Groupe phényle
PMB	Groupe <i>para</i> -méthoxybenzyle
PPh₃	Triphénylphosphine
Rdt	Rendement
rt	Room temperature
RX	Rayons X
RMN ¹³C	Résonance Magnétique Nucléaire du carbone 13
RMN ¹H	Résonance Magnétique Nucléaire du proton
s	Singulet
SIBX	IBX stabilisé
SiO₂	Silice
t	Triplet
t.a.	Température ambiante
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBS	Groupe <i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TBDPS	Groupe <i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
TBSCI	Chlorure de <i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TBSOTf	Triflate de <i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
<i>t</i>-BuLi	<i>tert</i> -Butyllithium
<i>t</i>-BuOH	<i>tert</i> -Butanol
TES	Groupe triéthylsilyle
TFA	Acide trifluoroacétique
TFE	Trifluoroéthanol
TfOH	Acide trifluorométhanesulfonique
THF	Tétrahydrofurane
TMS	Groupe triméthylsilyle
t.r.	Temps de rétention

Les unités couramment utilisées sont listées ci-dessous :

°C	Température en degrés Celsius
équiv./eq.	Equivalent
g	Gramme
h	Heure
Hz	Hertz
j	Jour
M	Molaire (concentration en mole par litre)
mg	Milligramme
MHz	MégaHertz
min	Minute
mL	Millilitre
mL/min	Millilitre par minute
mmol	Millimole
mol	Mole
nm	Nanomètre
ppm	Partie par million
µg	Microgramme
µL	Microlitre

« Face à la roche, le ruisseau l’emporte toujours, non pas par force mais par la persévérance. »

H. Jackson Brown

Avant-propos

Ce manuscrit est le fruit de mes recherches effectuées entre octobre 2006 et octobre 2009, à l'Institut Européen de Chimie et de Biologie (IECB) à Pessac (France), financées par une BDI (Bourse Docteur-Ingénieur) avec le CNRS et l'entreprise pharmaceutique GlaxoSmithKline en Angleterre, dans le laboratoire du Professeur Stéphane Quideau. Son groupe de recherche, le SASN (Synthèse et Activités de Substances Naturelles) au sein de l'Institut des Sciences Moléculaires (ISM, CNRS-UMR 5255), s'intéresse à diverses thématiques de recherche dont la synthèse totale de molécules naturelles bioactives via la désaromatisation oxydante de phénols basée sur l'utilisation de réactifs iodés hypervalents.

La synthèse totale de molécules naturelles est l'élaboration artificielle de molécules, plus ou moins complexes en une ou plusieurs étapes, à partir de matière(s) première(s) organique(s) et/ou inorganique(s) de structure plus simple.

De nombreuses molécules bioactives sont issues de notre environnement. En effet, aujourd'hui 60 à 70% de tous les médicaments disponibles sont des molécules naturelles issues de diverses sources terrestres ou marines. Cependant, cette source n'est pas intarissable et il n'est pas envisageable de puiser continuellement dans la nature pour obtenir les quantités nécessaires de molécules bioactives. La synthèse totale de ces molécules est donc un enjeu très important dans l'avancée de la chimie pharmaceutique. L'exemple du taxol, molécule naturelle extraite de l'écorce de l'if et qui est un puissant anticancéreux, illustre toute l'importance de la synthèse totale et la nécessité qu'ont les chimistes d'accéder artificiellement à ces molécules naturelles. En effet, dans les années 1970, 12 000 arbres ont dû être abattus aux Etats-Unis pour produire deux kilos de taxol, nécessaires uniquement aux essais cliniques. La solution a été apportée par l'équipe de chimistes du Professeur Pierre Potier dans les années 1980 qui est parvenue à élaborer une hémisynthèse du taxol adaptée à l'échelle industrielle. De plus, au cours de cette synthèse, cette équipe a obtenu un dérivé du taxol, le taxotère, qui s'est avéré être deux fois plus actif que la molécule naturelle et qui est toujours utilisé comme anticancéreux. La synthèse organique au service de l'Homme trouve une de ses plus belles expressions dans la découverte et l'accès à de nouveaux médicaments.

Pour créer artificiellement ces molécules, il faut être capable de contrôler toutes les étapes de la synthèse. Cela n'est possible qu'en analysant les différents intermédiaires obtenus à chaque étape, dans le but de connaître leur structure tridimensionnelle, notamment à l'aide de techniques spectroscopiques. De fait, le développement de la synthèse va de pair avec celui de l'analyse chimique, qui donne accès aux structures et aux propriétés chimiques des différents

constituants entrant en jeu dans les synthèses. C'est ainsi que les synthèses chimiques se sont améliorées régulièrement au cours des deux derniers siècles avec les progrès et découvertes des techniques spectroscopiques telles que la résonance magnétique nucléaire, la spectrométrie de masse ou encore l'analyse par diffraction des rayons X, laquelle permet de déterminer avec une grande précision les structures cristallines.

Avant de se lancer dans une nouvelle synthèse, le chercheur doit élaborer la meilleure stratégie possible, c'est-à-dire la plus rapide et la plus efficace. Elaborer un plan de synthèse demande de fragmenter la molécule que l'on veut préparer en « morceaux », appelés synthons, de plus en plus simples, selon leurs fonctions chimiques ou leurs facilités d'obtention. Cette démarche, appelée rétrosynthèse, implique une très grande culture chimique (théorique, physique, analytique, inorganique...), une connaissance des réactions chimiques, des réactifs utilisés et de la sélectivité de chaque étape proposée mais avant tout un esprit de créativité et d'imagination très important. Un scientifique que j'ai eu la chance de rencontrer au cours de ma thèse compare le chimiste travaillant sur la synthèse totale à un architecte moléculaire, dans le sens où il va utiliser des briques élémentaires constituant les fondations de la molécule. Il se doit d'imaginer une voie originale, faite de successions de transformations, pour cimenter ces briques les unes avec les autres et accéder à la cible voulue.

De nombreux maîtres en la matière (R. B. Woodward en particulier, prix Nobel en 1965 pour ses travaux sur les synthèses et notamment la synthèse d'un médicament, la cortisone) ont insisté sur l'aspect artistique de cette science qui, à côté de la rigueur scientifique, implique une grande qualité d'observation, d'adresse expérimentale et d'intuition dans les choix à opérer entre de multiples possibilités. Cette science est toujours en pleine évolution et les chimistes s'attachent à la faire progresser en développant de nouveaux outils de synthèse hautement sélectifs, permettant d'accéder à des molécules de plus en plus complexes mais aussi en essayant de trouver des stratégies de synthèses biomimétiques, c'est-à-dire, reproduisant la manière dont ces molécules sont formées dans la nature (voie de biosynthèse).

Mes travaux de thèse s'inscrivent dans cette même démarche de synthèse totale. En effet, mon projet de thèse s'articule autour de la synthèse totale et biomimétique de molécules naturelles par une stratégie de synthèse commune qui fait intervenir la désaromatisation de phénols en *ortho*-quinols en utilisant des réactifs iodés hypervalents.

Ce manuscrit de thèse comporte trois chapitres :

- ✓ Le premier est entièrement consacré à l'état de l'art concernant la formation des cyclohexa-2,4-diénone et plus particulièrement par la réaction de désaromatisation hydroxylante de phénols, appelée réaction HPD (Hydroxylative Phenol Dearomatization), en utilisant des réactifs iodés hypervalents. Les divers objectifs de mes travaux sont également présentés.
- ✓ Le deuxième est dédié à l'exposé des résultats obtenus au cours de ces trois années de thèse sur l'application de cette réaction HPD à la synthèse totale de molécules naturelles :
 - la synthèse totale de la (+)-aquayamycine et plus précisément l'élaboration d'un intermédiaire clé oxygéné.
 - la synthèse totale d'*ortho*-quinols naturels : la (+)-wasabidiénone B₁ et l'accès à la (-)-wasabidiénone B₀. Le développement d'une version asymétrique de la réaction HPD en utilisant des réactifs iodés hypervalents chiraux, permettant ainsi le contrôle de la stéréochimie de cette réaction, est présenté. Son application à la synthèse totale de composés sorbicillinoïdes sera envisagée.
- ✓ Enfin, le troisième et dernier chapitre regroupe les modes opératoires et la description des données expérimentales de tous les composés synthétisés au cours de ces travaux.

Ce travail a fait l'objet de :

➤ Deux publications :

« Total Synthesis of Wasabidienones B₁ and B₀ via SIBX-Mediated Hydroxylative Phenol Dearomatization »

Pouységu, L.; **Marguerit, M.**; Gagnepain, J.; Lyvinec, G.; Eatherton, A. J.; Quideau, S.

Org. Lett. **2008**, 10, 5211-5214.

(Highlighted in *Synfacts*, **2009**, 05, 465).

« Asymmetric Hydroxylative Phenol Dearomatization through In Situ Generation of Iodanes from Chiral Iodoarenes and *m*-CPBA »

Quideau, S.; Lyvinec, G.; **Marguerit, M.**; Bathany, K.; Ozanne-Beaudenon, A.; Buffeteau, T.; Cavagnat, D.; Chénéde, A.

Angew. Chem. Int. Ed. **2009**, 48, 4605-4609.

(Highlighted in *ChemInform Abstract*, **2009**, 40, (42)).

➤ Trois communications orales :

Marguerit, M.; Pouységu, L.; Eatherton, A. J.; Quideau, S. ; « *Désaromatisation Hydroxylante des Phénols par le SIBX : Application à la Synthèse de Substances Naturelles* », 18^{ème} Journée Grand Sud-Ouest de Chimie, Pau, France, 28 Novembre 2008.

Marguerit, M.; Pouységu, L.; Eatherton, A. J.; Quideau, S. ; « *Désaromatisation Hydroxylante des Phénols par le SIBX : Application à la Synthèse de Substances Naturelles* », Journée Scientifique de l'Institut des Sciences Moléculaires, Talence, France, 12 Décembre 2008. Prix de la meilleure communication orale.

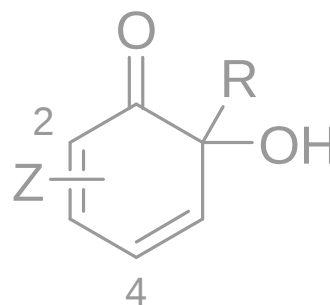
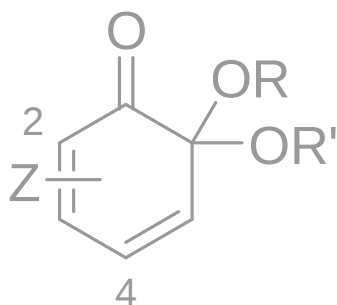
Marguerit, M.; Pouységu, L.; Eatherton, A. J.; Quideau, S. ; « *Synthesis of Bioactive Natural Products through Iodane-Mediated Hydroxylative Phenol Dearomatization* », 11th International Conference on the Chemistry of Antibiotics and Other Bioactive Compounds (ICCA-11), Saint-Sébastien, Espagne, 29 Septembre-2 Octobre 2009.

➤ Deux communications par affiche :

Marguerit, M.; Gagnepain, J.; Pouységu, L.; Quideau, S. « *Synthèse Totale des Wasabidiénones B₁ et B₀* », 17^{ème} Journée Grand Sud-Ouest de Chimie, Bordeaux, France, 30 Novembre 2007.

Marguerit, M.; Pouységu, L.; Eatherton, A. J.; Quideau, S. « *Total Synthesis of the Wasabidienone B₁ and Aquayamycin through SIBX-Mediated Hydroxylative Phenol Dearomatization* », The 20th French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry, Bordeaux, France, 7-10 Septembre 2008.

Chapitre I: Bibliographie et objectifs



I : Les cyclohexa-2,4-diénones

II : Présentation des objectifs

La chimie des phénols est d'une richesse remarquable quand on pense que la seule présence d'une fonction hydroxyle sur un cycle benzénique rend possible de nombreuses transformations chimiques. Parmi celles-ci, la désaromatisation de ces composés phénoliques nucléophiles conduit à la formation de cyclohexadiénones qui constituent de précieux synthons pour la synthèse de divers produits naturels. Ce chapitre a pour but de présenter les cyclohexa-2,4-diénones ainsi que leurs principales voies d'accès en mettant l'accent sur l'étape de désaromatisation oxydante à travers la synthèse de différentes molécules naturelles et en particulier sur la synthèse biomimétique de ces molécules par la réaction de désaromatisation hydroxylante de phénols (HPD pour Hydroxylative Phenol Dearomatization). Enfin, les différents objectifs de ces travaux de thèse sont décrits.

I. Les cyclohexa-2,4-diénones

I.1. Un synthon clé pour la synthèse de molécules naturelles

Les *ortho*-quinones monocétaliques (6,6-dioxocyclohexa-2,4-diénones, **A**₁) et les *ortho*-quinols (6-alkyl-6-hydroxycyclohexa-2,4-diénones, **A**₂) sont des dérivés cyclohexa-2,4-diénones (**A**) comportant une, voire deux fonctions oxygénées sur leur position C₆.¹⁻⁴ Ces synthons ont été beaucoup moins utilisés en synthèse organique que leurs analogues substitués en position *para*, thermodynamiquement plus stables, les cyclohexa-2,5-diénones (**B**) (Figure 1).⁵

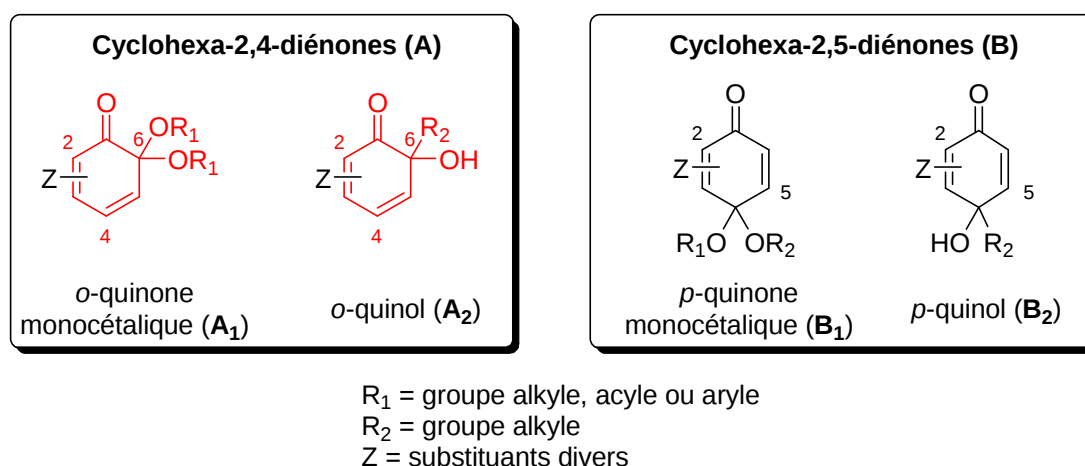


Figure 1. Cyclohexa-2,4- et -2,5-diénones.

Depuis une dizaine d'années, l'équipe du Professeur Quideau s'intéresse à la chimie des cyclohexa-2,4-diénones (**A**)⁶ qui sont connues pour donner lieu à des réactions non contrôlées

de réaromatisation, de dimérisation de type $[4+2]$ ⁷ et d'ouverture de cycle. Cette instabilité peut être liée au système diénone conjugué de manière linéaire, plus réactif que le système croisé des cyclohexa-2,5-diénone (**B**) et par la présence des deux fonctions oxygénées vicinales qui ont tendance à fragiliser la liaison C₁-C₆.

Cependant, lorsque les conditions opératoires ainsi que les substituants du cycle sont correctement choisis, cette réactivité peut être judicieusement exploitée de manière à offrir de vastes possibilités synthétiques en chimie organique. En effet, le fort caractère électrophile de **A** rend possible des réactions de type addition nucléophile directe (1,2)⁸ ou conjuguée (1,4 ou 1,6),⁹ mais aussi des cycloadditions de Diels-Alder de type $[4+2]$,¹⁰⁻¹³ des hétérocyclisations,^{9,14} des expansions¹⁵ ou des contractions¹⁶ de cycle ou encore d'autres réarrangements.¹⁷ Les cyclohexa-2,4-diénone (**A**) sont donc des synthons particulièrement attractifs en synthèse organique. Les synthons **A**₁, **A**₂, **C**, **D**, **E**, et **F** sont des motifs retrouvés tels quels dans de nombreux produits naturels mais peuvent aussi servir d'intermédiaires clés car ils sont idéalement fonctionnalisés pour la construction de molécules naturelles complexes (Schéma 1).^{2,18}

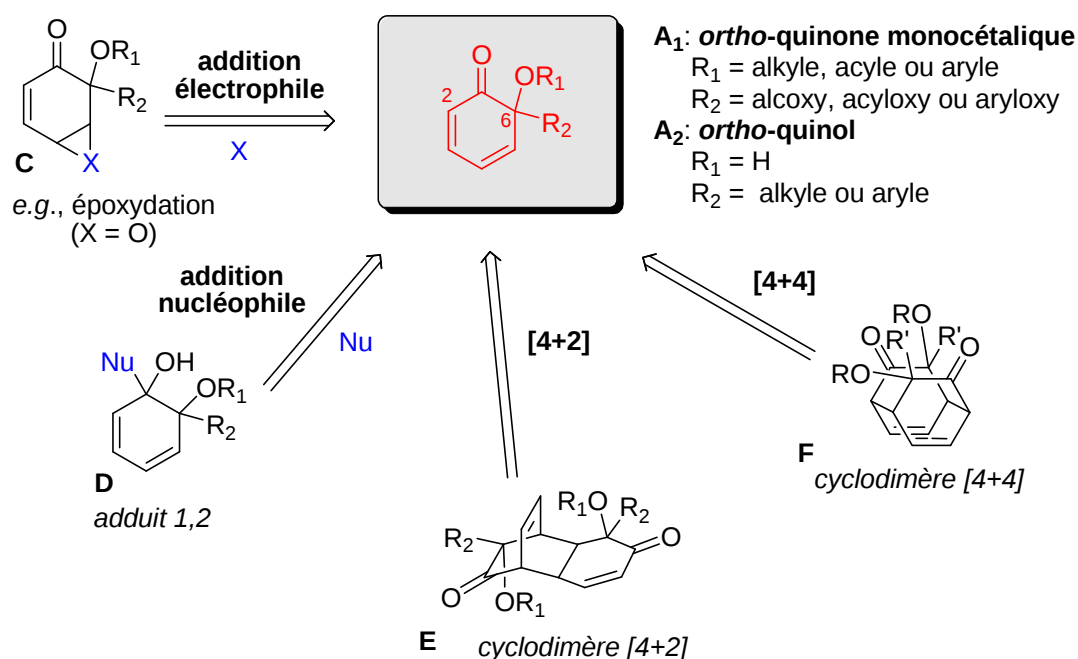


Schéma 1. Exemples de transformations des cyclohexa-2,4-diénone (**A**).

I.1.1. *Ortho*-quinols naturels

En raison de leur forte tendance à la dimérisation, les exemples d'*ortho*-quinols (A_2) naturels sont rares. Les familles des humulones et des wasabidiénones sont à ce jour, les deux grandes familles naturelles de cyclohexa-2,4-diénone (A) non dimérisantes. Les humulones sont issues du houblon et les wasabidiénones sont des métabolites fongiques. Elles ne dimérisent pas grâce aux effets stériques des substituants en position C_3 et C_5 qui bloquent ou retardent le processus de dimérisation.

a) Les humulones

Les humulones ou acides- α sont extraites des cônes femelles du houblon (*Humulus lupulus* L.), une plante bisexuée de la famille des *Cannabaceae* (Figure 2).¹⁹ Ces molécules se sont avérées être d'une grande importance dans la bière par leur apport d'amertume et leurs propriétés bactériostatiques (antifongiques et antibiotiques)^{20,21} qui bloquent le développement des bactéries de la fermentation lactique et ainsi stérilisent la bière. Ces propriétés très intéressantes ont engendré de nombreuses études sur cette famille. En 1925, le groupe de Wieland, a pu établir leurs structures après un travail préliminaire de Wöllmer.²² Elles existent naturellement sous cinq formes différentes, selon la longueur de la chaîne latérale (*iso*-Butyle, *iso*-Propyle, *sec*-Butyle, *iso*-Pentyle, Ethyle). Des études biosynthétiques ont été entreprises dès les années 1970 et ont montré que la (-)-humulone est obtenue par désaromatisation hydroxylante de la 4-désoxyhumulone (Schéma 2).^{23,24}



Figure 2.
Humulus lupulus L.

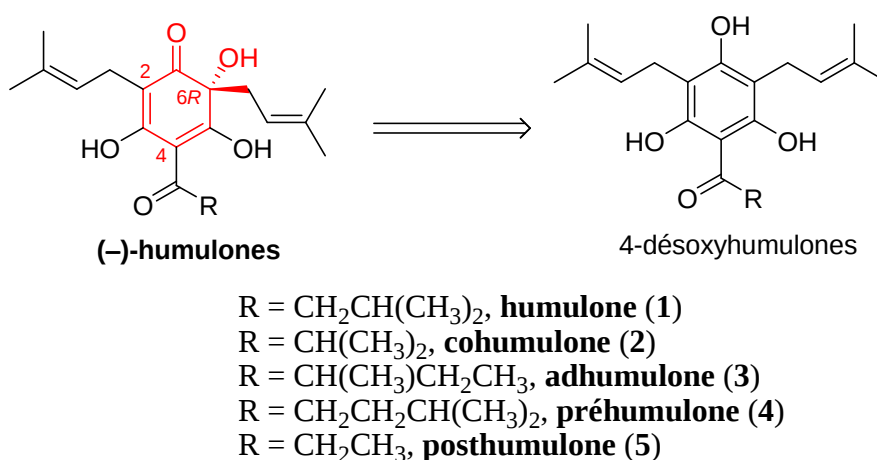


Schéma 2. Famille des humulones.

Trois types de réaction ont lieu au cours de cette biosynthèse : 1- la formation des intermédiaires aromatiques, 2- l'introduction de plusieurs chaînes latérales sur le cycle aromatique et 3- la désaromatisation hydroxylante du noyau phénolique (Schéma 3).

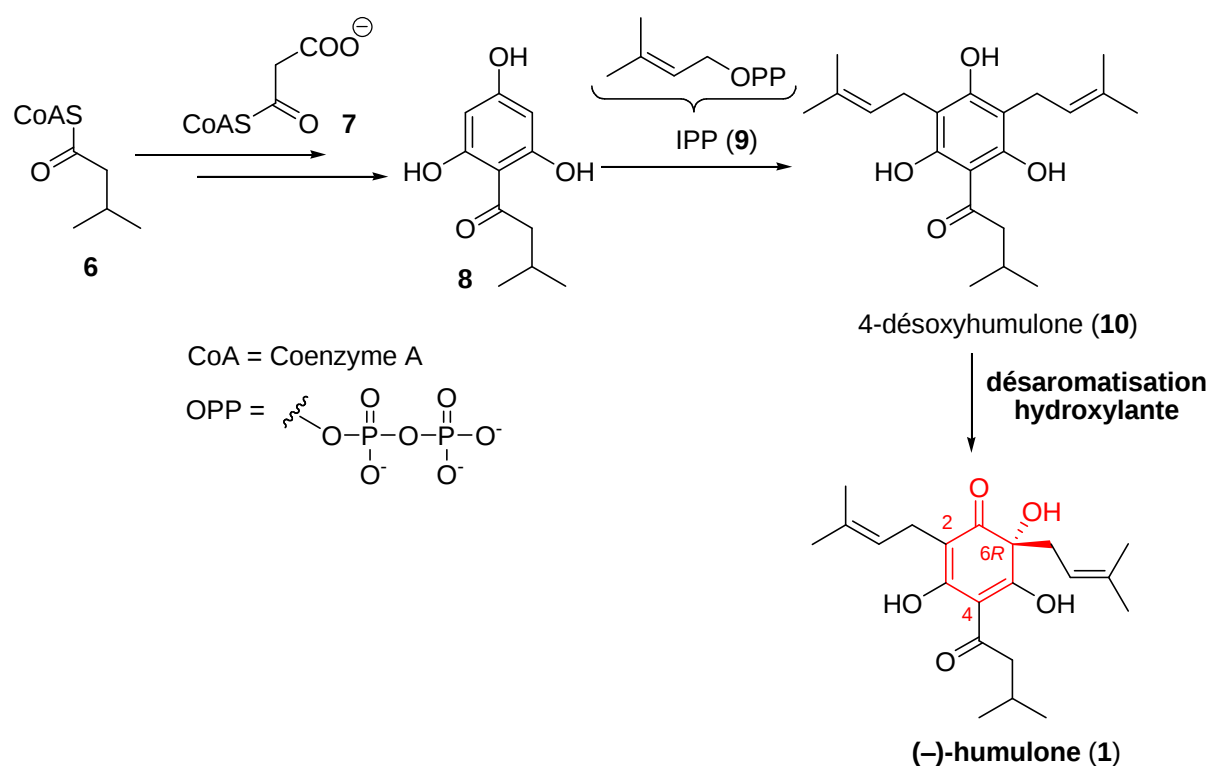


Schéma 3. Biosynthèse de la (-)-humulone (1).

La condensation successive de trois molécules de malonyl-CoA (7) sur l'isovaléryl-CoA (6) fournit la phloroisovalérophénone (8). Une bis C-alkylation de ce dernier intermédiaire par deux unités pyrophosphate d'isopentényle (9) (IPP) conduit à la formation de la 4-désoxyhumulone (10) qui par une réaction de désaromatisation hydroxylante conduit à la (-)-humulone (1). Il a été suggéré que cette dernière étape d'oxydation soit catalysée par une enzyme.²⁴

En 1951, le groupe de Riedl a achevé la première synthèse de l'humulone (1) en deux étapes à partir de la phloroisovalérophénone (8) par une réaction d'alkylation avec le 1-bromo-3-méthylbut-2-ène en présence de méthanolate de sodium pour donner 10, avec un rendement de 6%. La 4-désoxyhumulone (10) est ensuite désaromatisée par un bullage d'oxygène en présence d'acétate de plomb (II) dans le méthanol pour conduire à l'humulone (1) avec un rendement de 48% (Schéma 4).^{19,20} Cette synthèse biomimétique a permis de confirmer la biosynthèse de l'humulone (1).

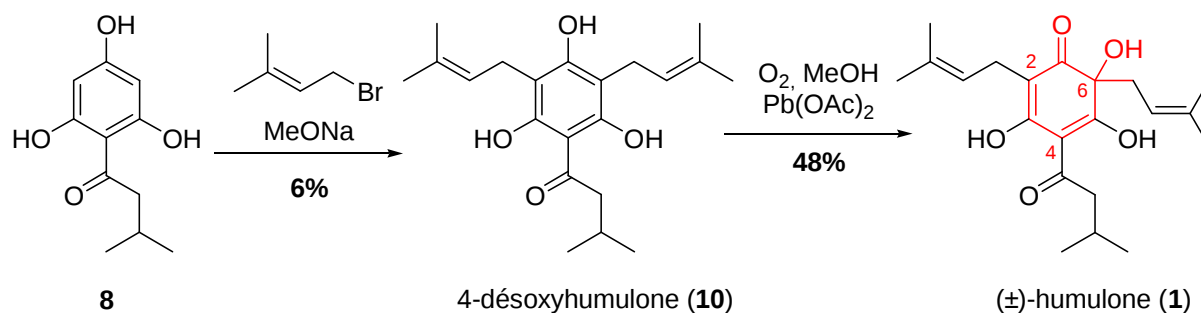


Schéma 4. Synthèse de la (±)-humulone (1).

b) Les wasabidiénones

La deuxième famille d'*ortho*-quinols non dimérisants naturels est la famille des wasabidiénones. Les travaux rapportés sur cette famille comportent quelques contradictions et confusions ; c'est pourquoi nous avons tenté dans ce paragraphe de mettre au clair les informations sur ces *ortho*-quinols.

Ces polycétides ont été isolés dans les années 1980 par le groupe de Soga à partir de culture de pomme de terre de la souche *Phoma wasabie* Yokogi,²⁵⁻²⁸ un champignon responsable de la maladie de la jambe noire qui cause la destruction massive de culture de crucifères tels que le colza, le chou et le wasabi (raifort japonais) (Figure 3). Les pertes occasionnées sont estimées à plus de trente millions de dollars annuellement, uniquement au Canada.²⁹



Figure 3.
***Phoma wasabie* Yokogi.**

Plus tard, certains de ces métabolites ont été aussi isolés de cultures de *Phoma lingam*²⁹ et d'*Aspergillus viridi-nutans*.³⁰ Il a été aussi rapporté dans la littérature que l'*Aspergillus parasiticus* et le *Phoma lingam* produisent respectivement l'aspersitine (11), c'est-à-dire l'épimère en C₈ de la wasabidiénone B₂ (15),³¹ ainsi que la phomaligine A (18).²⁹ La souche du champignon *Phoma lingam* a été très étudiée par le groupe de Pedras.²⁹

Tous ces métabolites fongiques présentent une structure *ortho*-quinolique de type cyclohexa-2,4-diénone très caractéristique. Ils diffèrent les uns des autres par la nature de leur substituant en C₅ et par la position de leur chaîne latérale chirale 2-méthylbutanoyle. Dans les wasabidiénones A (12),^{25,26,28,32} D (13),²⁵ et E (14),²⁷ cette unité chirale acyle l'alcool tertiaire de l'*ortho*-quinol, alors que dans les wasabidiénones B₁ (16),^{25,30} B₂ (15),^{25,29} l'aspersitine (11),³¹ et la phomaligine A (18),²⁹ elle est connectée à la position C₄ de la structure cyclohexa-2,4-diénone (A) (Tableau 1).

Nom	Structure	$[\alpha]_D^{20}$	Isolement
(+)-aspersitine (11) ³¹		+285 (MeOH)	<i>Aspergillus parasiticus</i> Büchi, 1983
wasabidiénone A (12) ^{25,26,28,32}		-----	<i>Phoma wasabiae</i> Soga, 1984
(+)-wasabidiénone D (13) ²⁵		+111.9 (c 0.93, CHCl ₃)	<i>Phoma wasabiae</i> Soga, 1985
(+)-wasabidiénone E (14) ^{25,27,29}		+50.5 (c 1.1, CHCl ₃)	<i>Phoma wasabiae</i> Soga, 1985
		+90.2 (c 0.57, CHCl ₃)	<i>Phoma lingam et wasabiae</i> Pedras, 1995
(+)-wasabidiénone B₂ (15) ^{25,29}		+349.5 (c 1.18, CHCl ₃)	<i>Phoma wasabiae</i> Soga, 1985
		+416 (c 1.04, CHCl ₃)	<i>Phoma lingam et wasabiae</i> Pedras, 1995
(+)-wasabidiénone B₁ (16) ^{25,30}		-----	<i>Phoma wasabiae</i> Soga, 1985
		+118 (c 0.9, CHCl ₃)	<i>Aspergillus virid-nutans</i> Anke & Sterner, 2000
(-)-wasabidiénone B₀ (17) ³³		-297.8 (c 0.09, CHCl ₃)	<i>Phoma wasabiae</i> Soga, 1988
(+)-phomaligine A (18) ²⁹		+139 (c 0.28, CHCl ₃)	<i>Phoma lingam et wasabiae</i> Pedras, 1995

Tableau 1. Métabolites de la famille des *Phoma* et des *Aspergillus*.

La (+)-aspersitine (**11**), découverte par Büchi au cours de recherches sur la biogénétique des métabolites fongiques dans *Aspergillus parasiticus*, a été caractérisée par analyse par diffraction des rayons X et par mesures spectrométriques et spectroscopiques. Elle possède des activités antibactériennes contre plusieurs souches (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*...).³¹

Le groupe de Soga quant à lui, a montré que la wasabidiénone A (**12**) était un mélange tautomérique d'oxo-énols (Schéma 5).³²

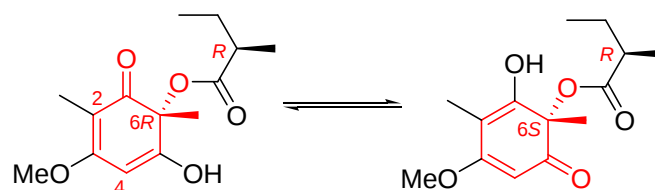


Schéma 5. Mélange tautomérique de la wasabidiénone A (**12**).

La wasabidiénone A (**12**) a pu être analysée par spectroscopie infrarouge et spectrométrie LRMS mais pas par RMN ¹H de par une trop grande complexité du spectre. En effet, elle est sensible à l'oxygène et possède une activité antioxydante.³⁴ Par oxydation à l'air, le premier isomère est converti en benzoquinone (**19**) et le second en cyclohexen-1,3-dione (**20**) (Schéma 6).

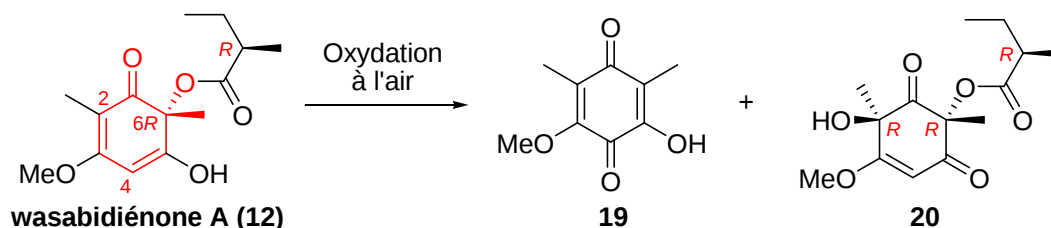


Schéma 6. Produits d'oxydation de la wasabidiénone A (**12**).

Sa structure complète ainsi que sa stéréochimie (détermination des configurations absolues des centres chiraux C₆ et C₈) ont été confirmées par dérivatisation de la wasabidiénone A (**12**) (méthylation de la fonction hydroxyle du système oxo-énol et acétylation) afin d'obtenir des composés plus stables qui ont donc pu être parfaitement caractérisés, ainsi que par analyse par diffraction des rayons X de ses dérivés *p*-nitrobenzoate (**21**) et acétylé (**22**) (Figure 4). Ces analyses ont été très pertinentes car Soga avait publié une mauvaise structure de la wasabidiénone A (**12**) en 1984 et a pu la corriger en 1987 après avoir réalisé cette étude.^{26,32}

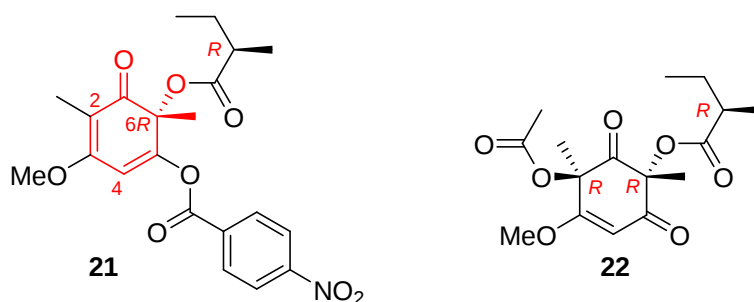


Figure 4. Dérivés *p*-nitrobenzoate (**21**) et acétylé (**22**) de la wasabidiénone A analysés par RX.

La (+)-wasabidiénone D (**13**) a été parfaitement caractérisée par analyses spectrométriques et spectroscopiques mais peu d'études ont été menées sur ce composé.²⁵

La (+)-wasabidiénone E (**14**) est un nouveau dérivé cyclohexadiénone qui contient un groupe aminoéthanol. Sa structure a été déterminée par analyses spectrométriques et spectroscopiques (caractérisation complète) et par transformation chimique.²⁷

Une caractérisation complète de la (+)-wasabidiénone B₂ (**15**) a permis de déterminer sa structure. Il s'agit de l'épimère en C₈ de la (+)-aspersitine (**11**).²⁹

La (+)-wasabidiénone B₁ (**16**) avait été isolée par le groupe de Soga en 1985 mais aucune donnée spectroscopique n'avait alors été décrite.²⁵ Il faudra attendre quinze ans pour que sa caractérisation complète soit réalisée par Sterner et ses collaborateurs.³⁰

Concernant la (–)-wasabidiénone B₀ (**17**), les analyses par diffraction des rayons X ainsi que les données spectrométriques et spectroscopiques ont permis de déterminer la structure de ce nouveau dérivé cyclopenténone naturel en se basant sur la stéréochimie du groupement 2-méthylbutanoyl de la wasabidiénone A (**12**). Le groupe de Soga a aussi montré que le traitement de la (+)-wasabidiénone B₁ (**16**), dans le benzène à reflux pendant 20 h, produit la (–)-wasabidiénone B₀ (**17**) avec 33% de rendement par une contraction de cycle (Schéma 7).³³

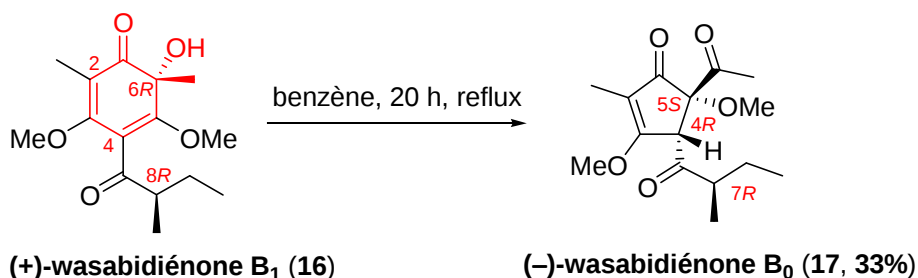


Schéma 7. Isomérisation de la (+)-wasabidiénone B₁ (**16**) en (–)-wasabidiénone B₀ (**17**).

Cette isomérisation n'est pas sans rappeler l'isomérisation observée dans le cas des humulones qui a fait l'objet de plusieurs études. En effet, en 1979, il a été montré que les humulones peuvent s'isomériser en isohumulones au cours du brassage par une contraction de cycle.³⁵ Chaque acide- α fournit deux épimères d'isoacides- α : le *cis*- et le *trans*-isoacide- α (Schéma 8). Les termes *trans* et *cis* indiquent si l'alcool tertiaire en position C₄ et la chaîne latérale prényle sont respectivement de part et d'autre ou du même côté du cycle à 5 chaînons.

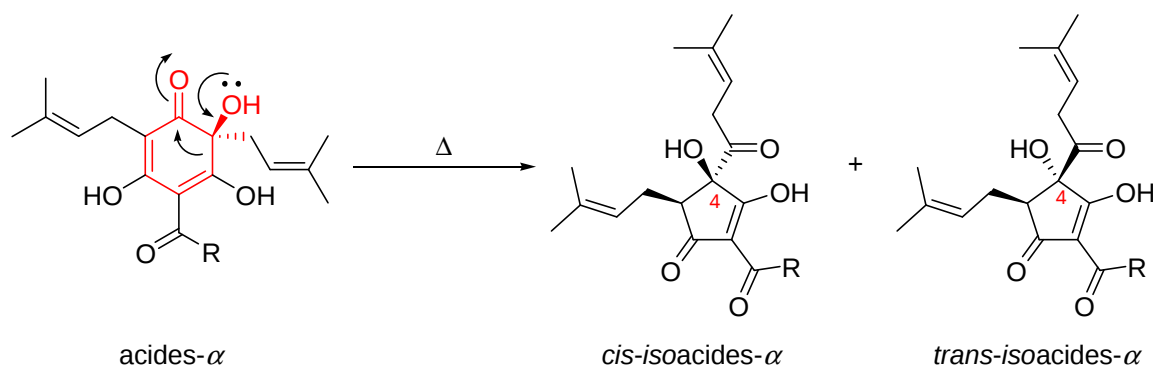


Schéma 8. Conversion des acides- α en isoacides- α

Enfin, la (+)-phomaligine A (**18**) a été isolée beaucoup plus tard que les autres métabolites fongiques de cette famille.²⁹

Cette famille présente donc une grande diversité structurale mais a été beaucoup moins étudiée que celle des humulones. Les similitudes structurales ainsi que la richesse des réarrangements observés pour certains de ces métabolites nous amènent à nous interroger sur les aspects biosynthétiques de cette famille d'*ortho*-quinols.

A notre connaissance, aucune étude biosynthétique n'a été menée sur cette famille mais les similitudes avec la famille des humulones nous laissent penser que leur origine biosynthétique est également une désaromatisation hydroxylante de dérivés phénoliques.

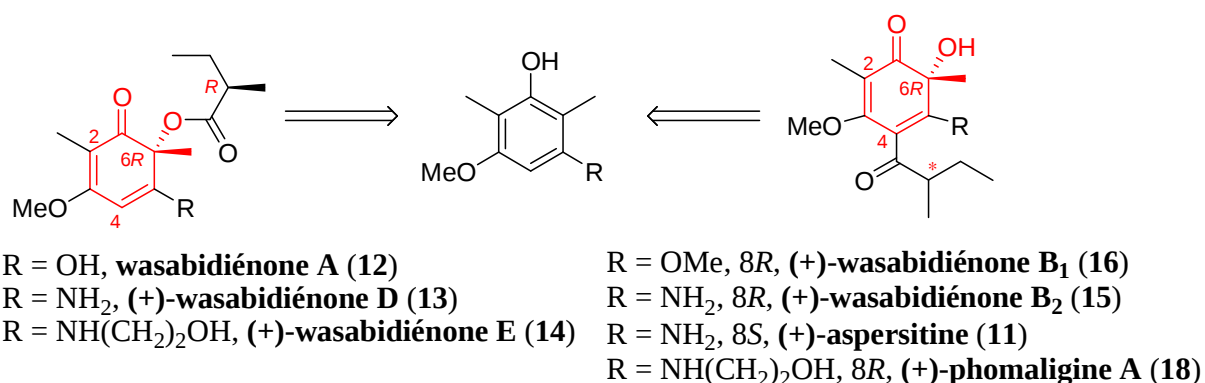


Schéma 9. Famille des wasabidiénones.

Le groupe de Sato a réalisé la synthèse totale racémique de la wasabidiénone A (**12**) en 1998 et a mis en évidence la possibilité d'une migration, dans des conditions basiques, de la fonction butyryle en position C₄ vers l'alcool tertiaire en position C₆ (Schéma 10).³⁶

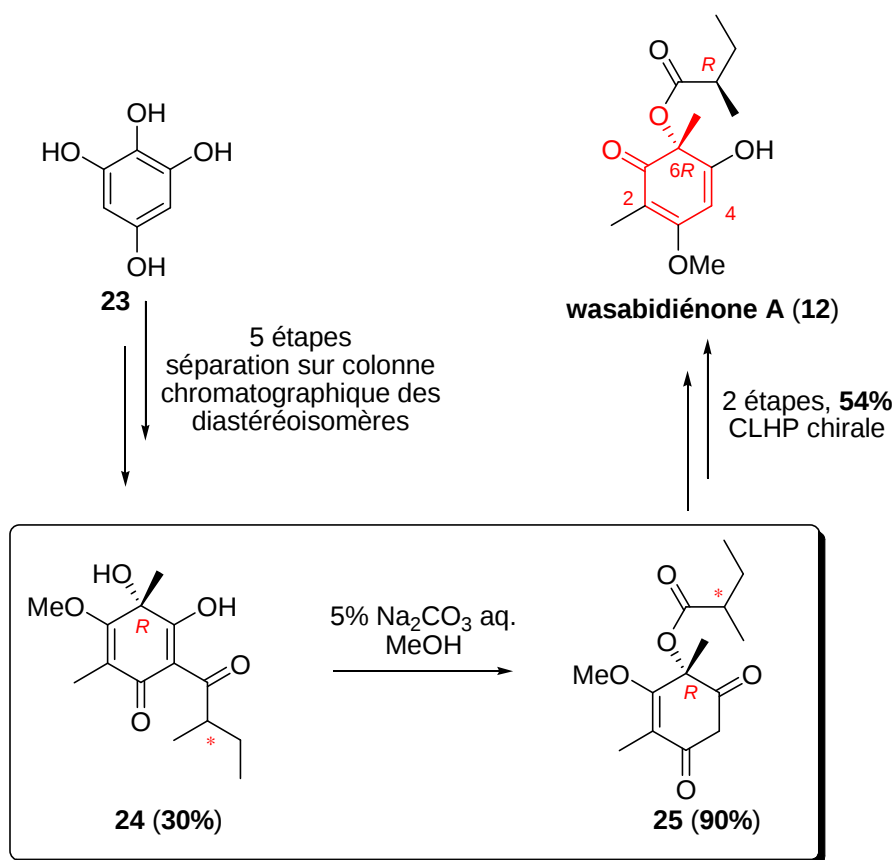
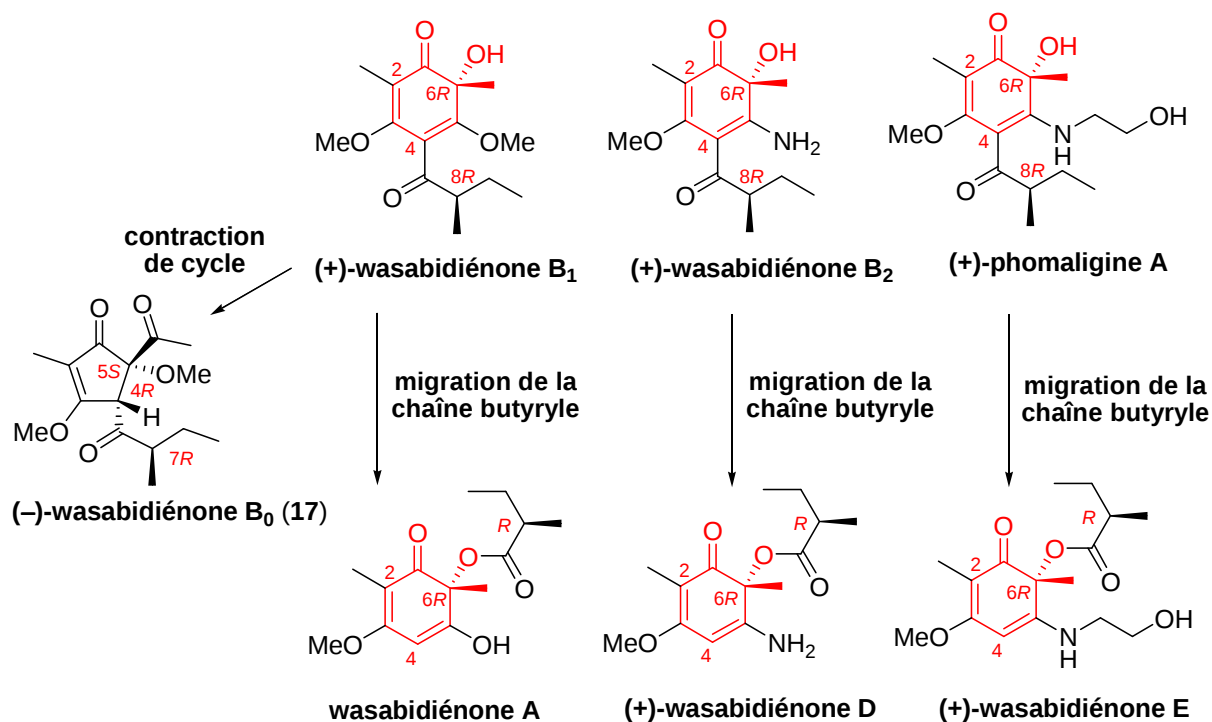


Schéma 10. Synthèse de la wasabidiénone A (**12**) par Sato.

Bien que ce réarrangement ait été effectué sur un motif fonctionnalisé de manière différente des produits naturels, il laisse entrevoir des liens intéressants existant entre ces composés.

La wasabidiénone A (**12**) peut donc provenir de la wasabidiénone B₁ (**16**), via la migration biosynthétique de la chaîne butyryle au cours de la fermentation du champignon (Schéma 11), tandis que la wasabidiénone B₀ provient de la wasabidiénone B₁ par contraction de cycle (Schéma 11). Le réarrangement décrit par le groupe de Sato est probablement aussi la clé de la formation biosynthétique des wasabidiénones D (**13**) et E (**14**) à partir, respectivement, de la wasabidiénone B₂ (**15**) et de la phomaligine A (**18**) (Schéma 11).

Schéma 11. Biosynthèse proposée des wasabidiénones B₀ (17), A (12), D (13) et E (14).

c) Le sorbicillinol

Le sorbicillinol (26) est un autre *ortho*-quinol (A₂) naturel, précurseur de la famille des sorbicillinoïdes (voir section I.1.4.e). Le sorbicillinol (26) a été identifié par CLHP par le groupe de Abe dans une solution aqueuse diluée issue de la fermentation de *Trichoderma* sp. USF-2690 (Figure 5).³⁷

Sa biosynthèse consiste en une réaction de désaromatisation hydroxylante de la sorbicilline (27) (Schéma 12).



Figure 5.
Trichoderma.

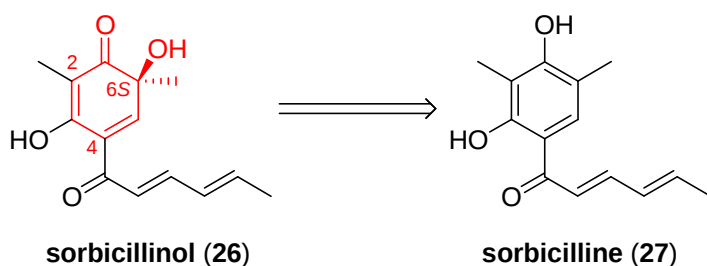


Schéma 12. Biosynthèse du sorbicillinol (26).

La sorbicilline (**27**) est un phénol de type résorcinol hexacétide et a été isolée pour la première fois par D. J. Cram en 1947 à partir de la souche microbienne *Penicillium* au cours de la purification de la pénicilline.³⁸ L'élucidation de la structure réalisée par D. J. Cram³⁹ fut confirmée par la première synthèse totale de la sorbicilline (**27**) par R. Khun et H. A. Staab.^{40,41} Elle a également été isolée par le groupe de Trifonov à partir de la souche microbienne *Verticillium intertextum*,⁴² par le groupe de Abe à partir de la souche *Trichoderma* sp. USF-2690^{37,43} et par le groupe de Shen à partir de la souche *Streptomyces* LR4612.⁴⁴

Outre ces quelques exemples d'*ortho*-quinols naturels, ces motifs cyclohexa-2,4-diénone peuvent subir différentes transformations chimiques pour conduire à des squelettes plus élaborés, naturels ou non (Schéma 1, page 22). Les prochains exemples illustrent le potentiel de ces transformations.

I.1.2. Les *ortho*-quinols époxydés naturels

Les *ortho*-quinols époxydés (Schéma 1, synthon C) sont présents à l'état naturel. On peut citer le (+)-époxy-sorbicillinol (**28**) et la (+)-scyphostatine (**29**).

Le (+)-époxy-sorbicillinol (**28**), isolé de la souche *Trichoderma longibrachiatum* par le groupe de Crews en 1998, peut être obtenu par époxydation du sorbicillinol (**26**), qui comme nous l'avons montré précédemment, provient de la désaromatisation hydroxylante de la sorbicilline (**27**) (Schéma 13.1).⁴⁵

Concernant la (+)-scyphostatine (**29**), elle a été isolée à partir du microorganisme *Dasyscyphus mollissimus* SANK-13892 (Figure 6) et possède une activité inhibitrice sélective contre la sphingomyélinase neutre (N-SMase), une enzyme impliquée dans des processus inflammatoires.⁴⁶ Elle est probablement formée par désaromatisation hydroxylante et époxydation du dérivé phénolique (Schéma 13. 2).



Figure 6. *Dasyscyphus mollissimus*.

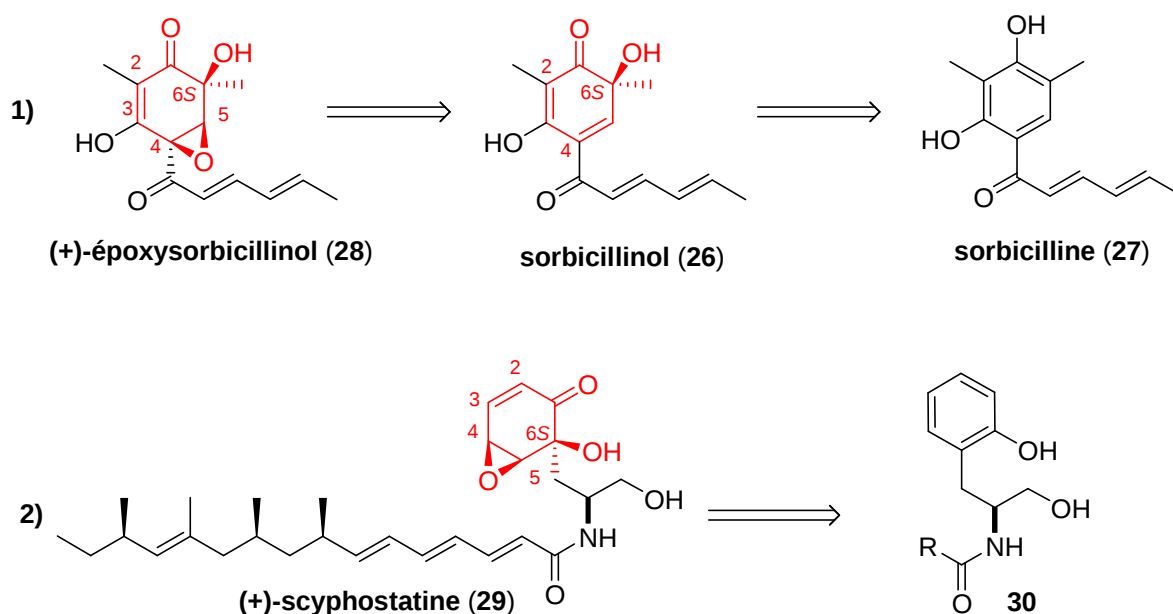


Schéma 13. Biosynthèses probables du (+)-époxy-sorbicillinol (28) et de la (+)-scyphostatine (29).

Dans ces deux exemples, il est intéressant de remarquer que seule la double liaison C₄-C₅ de l'*ortho*-quinol est époxydée, probablement parce que la double liaison C₂-C₃ est électroniquement moins riche, ce qui oriente l'addition électrophile sur la double liaison C₄-C₅.

I.1.3. Addition nucléophile sur des cyclohexa-2,4-diénone

Les cyclohexa-2,4-diénone (**A**) permettent également d'accéder à des intermédiaires clés hautement fonctionnalisés dans la synthèse de molécules naturelles aux architectures complexes et polyoxygénées. L'exemple de la synthèse de la calichéamicinone (**31**) illustre l'utilité de ces synthons.

La calichéamicinone (**31**), c'est-à-dire l'aglycone de la calichéamicine isolée en 1987 par fermentation de la souche *Micromonospora echinospora* sp. calichensis, est un agent antitumoral très puissant. Cette molécule qui comprend dix-sept carbones fonctionnalisés ou impliqués dans une liaison multiple, sur les dix-huit qui la constituent, représente un vrai challenge d'un point de vue synthétique. Plusieurs groupes de recherche se sont intéressés à la synthèse totale de cette molécule. On peut citer notamment le groupe de Magnus qui a utilisé l'addition nucléophile 1,2 (Schéma 1, synthon **D**) de l'acétylure de lithium mono-silylé sur une *ortho*-quinone monocétalique (**32**) de type **A**₁ avec un rendement de 76%. Plusieurs étapes sont ensuite nécessaires pour conduire à un intermédiaire clé (**33**) de la (±)-calichéamicinone (**31**) (Schéma 14).⁸

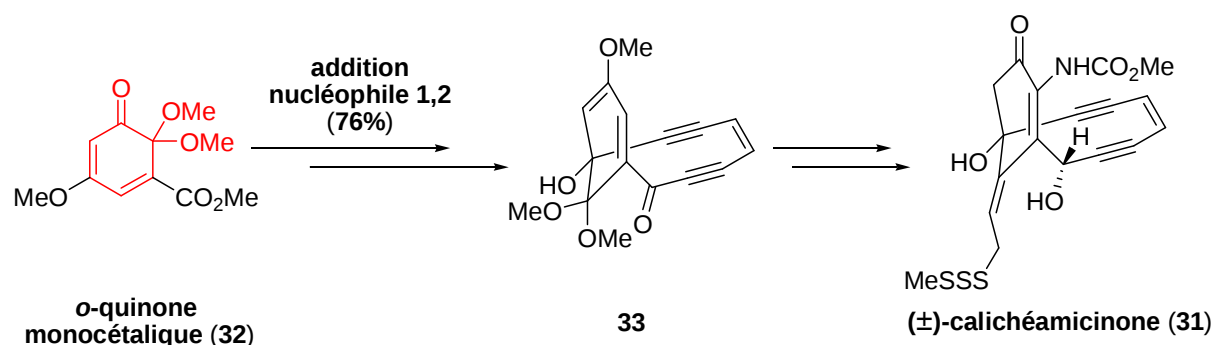


Schéma 14. Addition nucléophile 1,2 sur une *ortho*-quinone monocétalique (32) pour la synthèse de la (±)-calichéamicinone (31).

I.1.4. Les dimères naturels d'*ortho*-quinols

Comme nous l'avons évoqué, les *ortho*-quinols, en fonction de leur substitution, peuvent facilement dimériser par une cycloaddition de Diels-Alder de type [4+2] pour conduire à des dimères d'*ortho*-quinols (Schéma 1, synthon E).

Parmi les cyclodimères [4+2] de type E naturels, on peut citer le (+)-biscarvacrol (34), la (–)-grandifloracine (35), le (+)-aquaticol (36), la (+)-bacchopétionone (37) ou encore le (+)-bisorbicillinol (38).

Ces *ortho*-quinols dimérisants proviennent probablement d'une désaromatisation hydroxylante énantiosélective d'un substrat phénolique pour conduire à l'*ortho*-quinol correspondant, suivie d'une cyclodimérisation spontanée de type [4+2].

a) Le (+)-biscarvacrol

Le (+)-biscarvacrol (34) est un diterpène qui a été isolé à partir du bois de cœur de l'arbre *Callitris macleayana* par le groupe de Carman en 1986 (Figure 7).⁴⁷ La structure du dimère 34 a été confirmée par analyse par diffraction des rayons X. Le (+)-biscarvacrol (34) peut être obtenu à partir du carvacrol (40), un phénol terpénique, via l'*ortho*-quinol 39.



Figure 7.
Callitris macleayana.

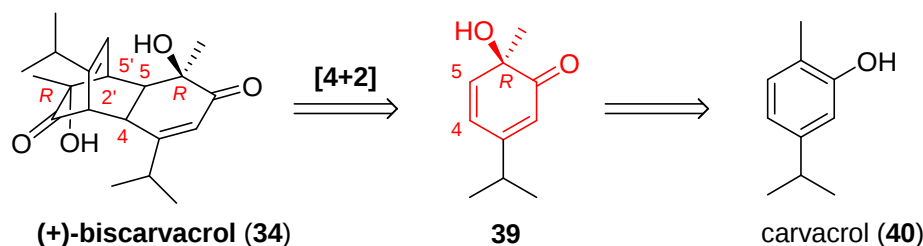


Schéma 15. Biosynthèse probable du (+)-biscarvacrol (34).

b) La (-)-grandifloracine

La (-)-grandifloracine (35) a été isolée de la plante chinoise *Uvaria grandiflora* en 1997 par le groupe de Liao (Figure 8).⁴⁸ La (-)-grandifloracine (35) peut être formée à partir du benzoate de 2-hydroxybenzyle (42) via l'*ortho*-quinol 41 (Schéma 16). L'originalité structurale de la (-)-grandifloracine provient des fonctions alcools primaires qui sont protégées naturellement par un groupement benzoyle.



Figure 8.
Uvaria grandiflora.

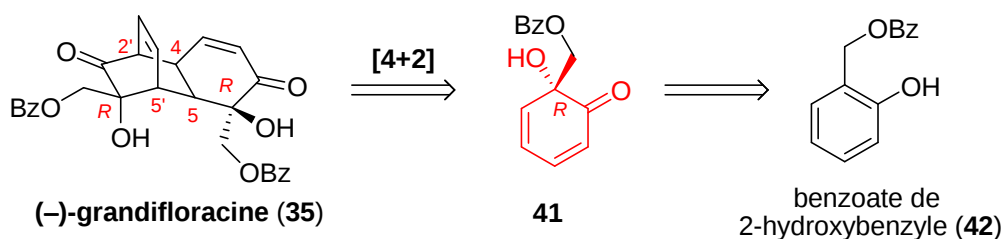


Schéma 16. Biosynthèse probable de la (-)-grandifloracine (35).

c) Le (+)-aquaticol

Le (+)-aquaticol (36) est un bis-sesquiterpène qui a été isolé en 1999 par le groupe de Jia à partir de la plante chinoise *Veronica anagallis aquatica* (Figure 9). Cette plante a été étudiée pour son intérêt en médecine traditionnelle chinoise pour soigner la grippe, les maux de ventre et la fièvre.^{49,50} La structure du (+)-aquaticol (36) a pu être établie sans aucune ambiguïté par analyse par diffraction des rayons X. Il présente un squelette relativement complexe, composé de huit carbones asymétriques. Le (+)-aquaticol



Figure 9.
*Veronica anagallis
aquatica*.

(36) proviendrait du (7*R*)-hydroxycuparène (44), via l'*ortho*-quinol 43 (Schéma 17).

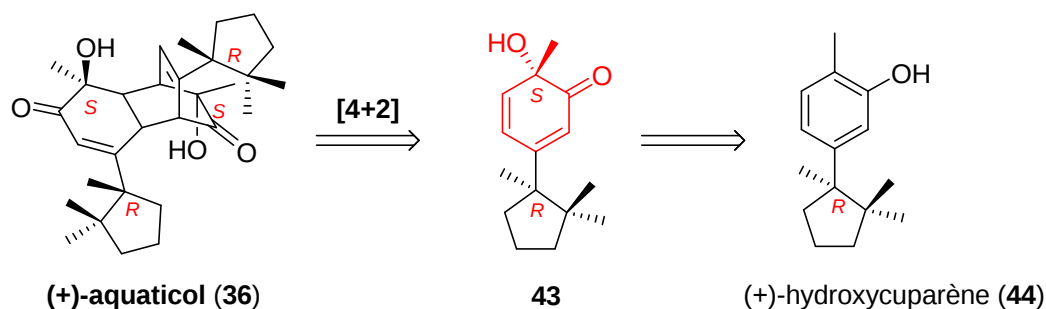


Schéma 17. Biosynthèse probable du (+)-aqualicol (36).

d) La (+)-bacchopétiolone

La (+)-bacchopétiolone (37) est un bis-sesquiterpène qui a été isolé en 1997 à partir de la plante chilienne *Baccharis petiolata* par le groupe de Niemeyer.⁵¹ La (+)-bacchopétiolone (37) peut être générée à partir du (-)-1-hydroxy- α -curcumène (46), via l'*ortho*-quinol 45 (Schéma 18).^{52,53}

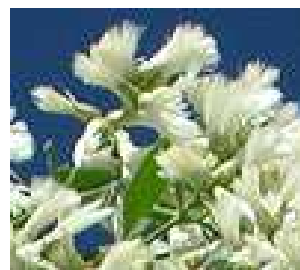


Figure 10. *Baccharis*.

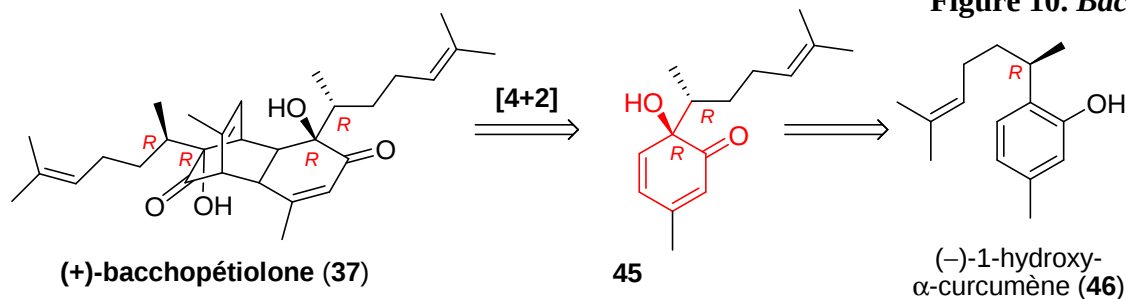


Schéma 18. Biosynthèse probable de la (+)-bacchopétiolone (37).

e) Le (+)-bisorbicillinol

Le (+)-bisorbicillinol (38) fait partie de la famille des sorbicillinoïdes. Le terme « sorbicillinoïdes » a été introduit par Nicolaou en 1999 pour décrire tous les produits dimériques naturels dérivés de la sorbicilline (27) qui possèdent des activités anti-oxydantes.⁵⁴ La remarquable complexité structurale et la grande diversité des activités biologiques de cette famille ont fait de ces composés des cibles synthétiques extrêmement intéressantes. Leur variété structurale cache en réalité un précurseur biosynthétique commun, décrit comme étant la sorbicilline (27). Comme nous l'avons vu précédemment, ce précurseur conduit, par

désaromatisation hydroxylante énantiosélective, à son homologue oxydé, le sorbicillinol (**26**), qui par diverses étapes de dimérisation conduirait à la formation de l'ensemble des membres de cette famille de molécules (Schéma 19). Ces hypothèses concernant cette voie biosynthétique ont captivé plusieurs groupes, notamment celui d'Abe, et ont fait l'objet de nombreuses publications.^{37,54-56}

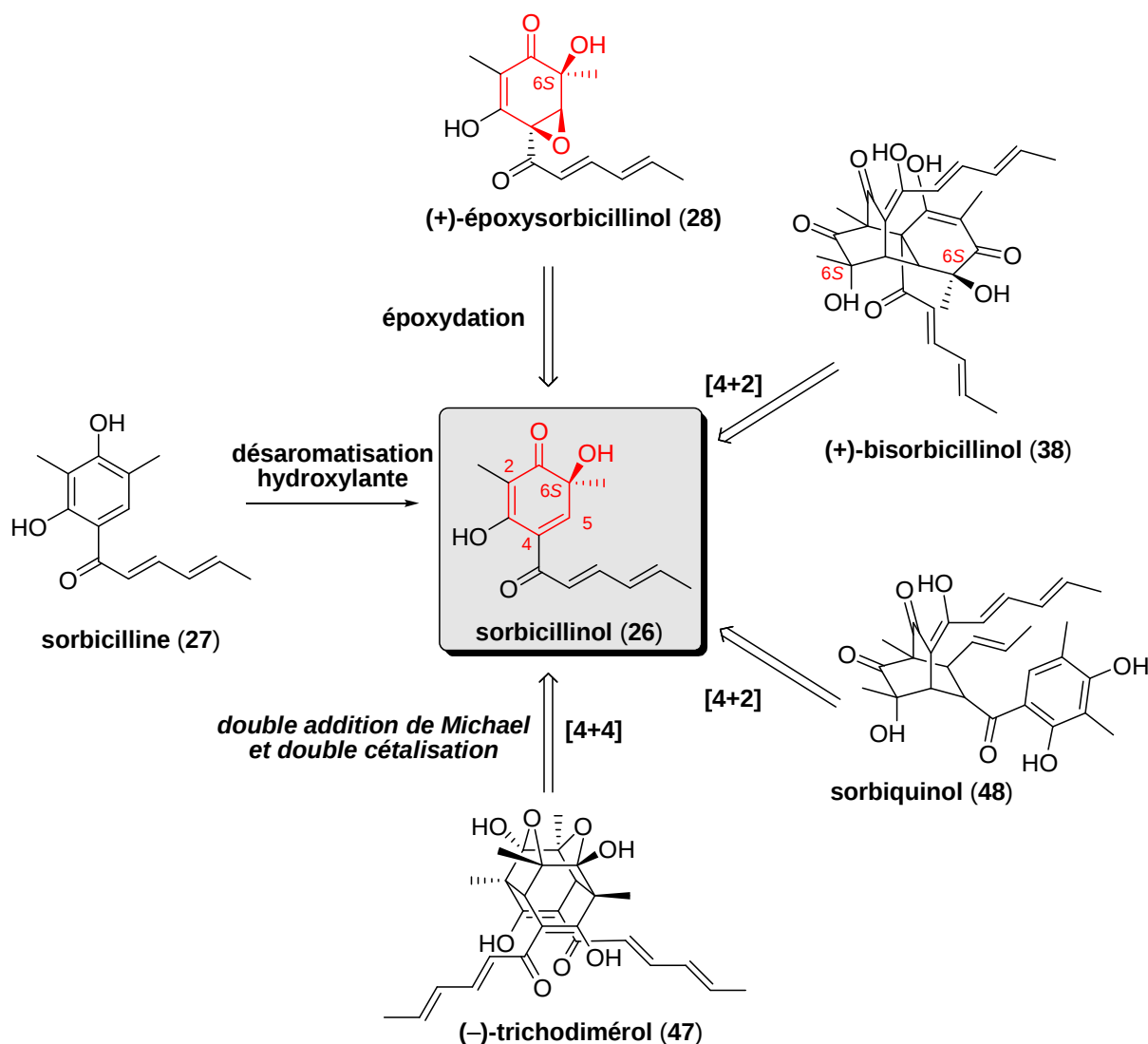


Schéma 19. Biosynthèse des sorbicillinoïdes.

Il faut noter que le sorbicillinol (**26**) existe sous deux formes tautomères *ortho*-quinol et *para*-quinol (Schéma 20). Il possède une fonctionnalité très dense, source d'une grande réactivité. L'absence de substituant sur la position C₅ est une des clés de sa réactivité. Cela fait de lui un diénophile potentiel pour participer à une dimérisation par réaction de Diels-Alder. Le carbone C₅ est également le carbone terminal d'un système α,β -insaturé qui le rend particulièrement électrophile ; c'est donc un site potentiel d'addition de Michael.

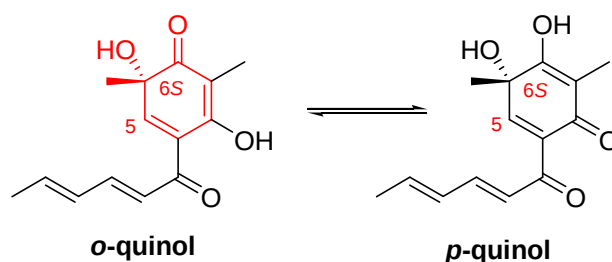


Schéma 20. Tautomérie du sorbicillinol (26).

Parmi les exemples illustrant la réactivité du sorbicillinol (26), on peut citer le (+)-bisorbicillinol (38) et le (–)-trichodimérol (47).

Le (+)-bisorbicillinol (38), isolé à partir de la souche *Trichoderma* sp. USF-2690 par le groupe de Abe en 1998,^{37,43} peut être obtenu par réaction de Diels-Alder entre le *para*-quinol qui joue le rôle de diénophile et l'*ortho*-quinol jouant le rôle de diène (Schéma 19).

Concernant le (–)-trichodimérol (47), il a été isolé de la souche *Trichoderma* par les groupes de Trifonov,⁴² Abe³⁷ et Sakate.⁵⁷ Sa structure et sa configuration absolue ont été confirmées par analyse par diffraction des rayons X.⁵⁸ La famille des sorbicillinoïdes illustre également la transformation F (Schéma 1, page 22) correspondant à une réaction de cycloaddition de type [4+4] du sorbicillinol (26) en (–)-trichodimérol (47) (Schéma 19). Cette cyclodimérisation de type [4+4] est une double addition de Michael et une double cétylisation du sorbicillinol (26). En une étape, huit carbones asymétriques sont générés !

I.2. Voies d'accès aux cyclohexa-2,4-diénone

I.2.1. Généralités

Les *ortho*-quinones monocétaliques (**A**₁) peuvent être considérées comme des *ortho*-quinones masquées dont l'un des groupes carbonyles est protégé sous la forme d'un cétal. Les dérivés cyclohexa-2,4-diénone (**A**) peuvent donc être obtenus par une attaque nucléophile directe sur l'une des fonctions carbonyles de l'*ortho*-quinone (voie *a*). Cette méthode nécessite cependant que l'*ortho*-quinone de départ soit stable. Une alternative peut être l'hydrolyse partielle d'*ortho*-quinones bicétaliques (voie *b*) mais la régiosélectivité n'est pas toujours significative et l'espèce de départ n'est pas très stable.^{5,59-61} La désaromatisation oxydante de composés phénoliques substitués en position *ortho* (voie *c*) s'est avérée la méthode la plus efficace pour accéder aux cyclohexa-2,4-diénone (**A**) car elle permet un meilleur régiocontrôle de la formation de la liaison carbone-oxygène (Schéma 21).

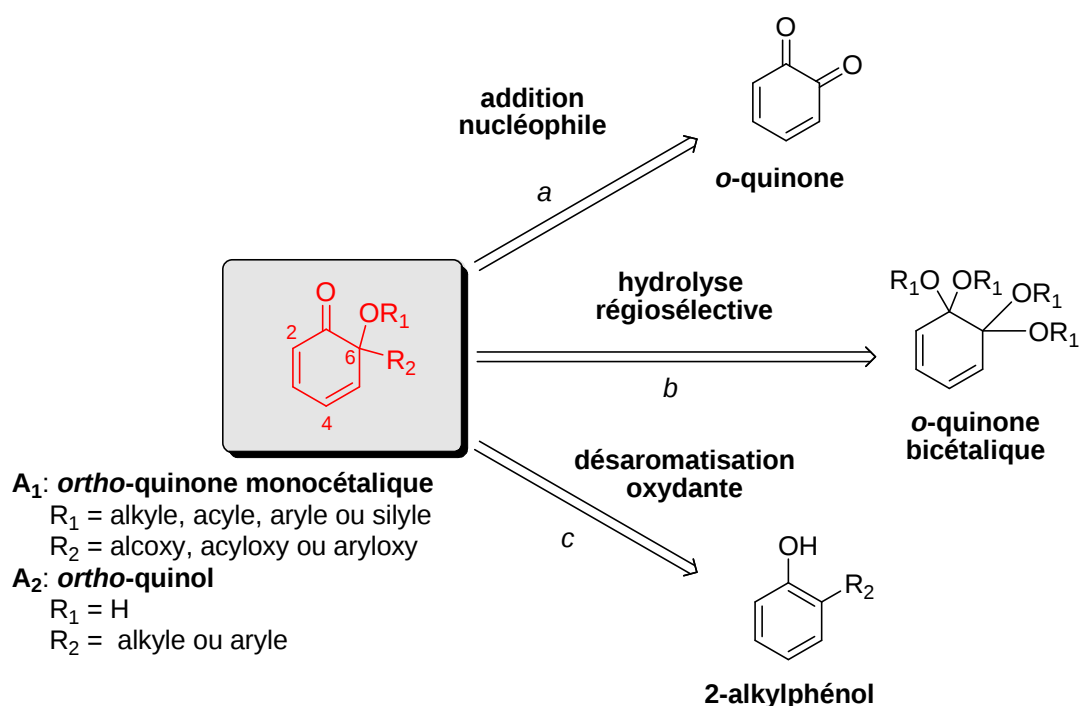


Schéma 21. Voies d'accès aux cyclohexa-2,4-diénone (**A**).

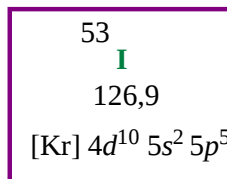
La désaromatisation oxydante de phénols est un processus qui peut être assimilé à une étape d'oxydation suivie d'une attaque nucléophile.^{62,63} Plusieurs méthodes de désaromatisation oxydante sont rapportées dans la littérature.¹ Il est assez classique d'utiliser des réactifs à base de métaux tels que le plomb Pb(IV),⁶⁴ le thallium Tl(III),^{65,66} le bismuth Bi(III), le manganèse Mn(IV), l'argent Ag(I), le fer Fe(III),⁶⁷ le cuivre [Cu(II) ou Cu(I)] ou le cérium Ce(IV), mais aussi des réactifs à base de métaux de transition comme le molybdène, le titane ou le zirconium.⁶⁸ L'anhydride diphénylséléninique (PhSeO)₂O⁶⁹⁻⁷¹ obtenu par ozonolyse du diphényldisélénide (PhSe)₂ a aussi été utilisé pour la conversion de 2-alkylphénols en *ortho*-quinols et en leurs dimères. Cette méthode est appelée oxydation de Barton. Des oxydants organiques neutres tels que la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ)⁷² et la tétrachloro-1,2-benzoquinone (*ortho*-chloranil), des agents halogénés à base de brome comme le *N*-bromosuccinimide (NBS) ou d'iode [I₂ en présence de Hg(II)] sont autant d'agents employés sur des substrats phénoliques pour former les cyclohexa-2,4-diénone (**A**).

L'équipe du Pr. Quideau s'est quant à elle tournée vers l'utilisation de l'électrooxydation et d'une autre classe de réactifs pour accéder à cette famille de molécules (**A**). Il s'agit des réactifs iodés hypervalents. Connus depuis le XIX^{ème} siècle,⁷³ ces composés iodés hypervalents ont trouvé un grand nombre d'applications en synthèse organique au cours de ces trente dernières années. Les nombreux avantages qu'ils présentent ont favorisé leur développement. En effet, ils ne posent pas les problèmes de toxicité et de respect de l'environnement rencontrés avec leurs analogues à base de métaux lourds, tout en montrant une réactivité souvent toute aussi efficace. Ils sont inodores et faciles à manipuler, les conditions de réaction sont douces, la réactivité est variée et les rendements sont bons. De plus la commercialisation depuis les années 1980 de plusieurs de ces réactifs hypervalents a contribué à l'émergence de la chimie de l'iode hypervalent.

Compte tenu du fort potentiel de cette famille de réactifs, il nous semble important de la présenter un peu plus en détail. Le paragraphe suivant est donc consacré à la présentation des réactifs iodés hypervalents.

I.2.2. Les réactifs iodés hypervalents

D'un point de vue physico-chimique, l'iode est l'élément chimique de numéro atomique 53 appartenant au groupe VII et à la période 5. Il s'agit donc d'un halogène mou, polarisable et peu électronégatif. Sa configuration électronique lui confère un caractère monovalent à un degré d'oxydation de -1. Cependant, on peut retrouver des dérivés iodés où l'atome d'iode a un degré d'oxydation de 3, 5 ou 7 : on parle dans ces cas là d'iode hypervalent. L'hypervalence fait partie des exceptions à la règle de l'octet décrite par G. N. Lewis en 1904.⁷⁴ Les molécules dont la structure de Lewis comporte plus de 8 électrons autour de l'atome central sont appelées molécules hypervalentes.



Le premier réactif iodé hypervalent, le dichloriodobenzène (PhICl₂), a été synthétisé en 1886 par Willgerodt.⁷³ Rapidement après, d'autres composés comme le diacétoxyiodobenzène PhI(OAc)₂ furent synthétisés.⁷⁵ Au début du XX^{ème} siècle, on en dénombrait près de 500⁷⁶ et on en compte aujourd'hui plus de 1000. Leur utilisation en chimie a pris un véritable essor dans les années 1960 et continue toujours à se développer.⁷⁷⁻⁹⁹ Cette grande variété de composés iodés hypervalents comprend six squelettes principaux, représentés ci-dessous (Figure 11). Selon la notation IUPAC, les composés ayant une valence non standard sont désignés par la notation lambda (λ). Nous utiliserons les termes décrits par A. Varvoglis, c'est-à-dire iodanes- λ^3 , - λ^5 et - λ^7 , pour nommer les familles de composés iodés hypervalents respectivement de valence III, V et VII. La désignation [N-X-L] de Martin et Arduengo traduit le nombre d'électrons de valence (N) de l'atome central (X) et le nombre de ligands (L).¹⁰⁰

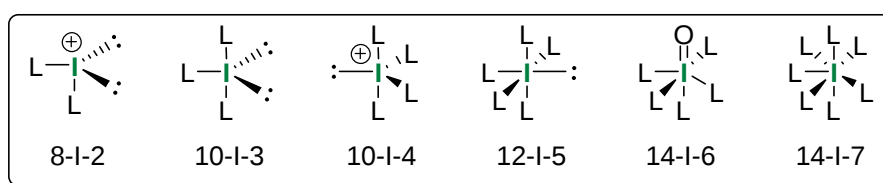


Figure 11. Les six squelettes principaux des composés iodés hypervalents.

Les deux premières espèces, 8-I-2 et 10-I-3, sont considérées comme des dérivés iodés trivalents, appelés iodanes- λ^3 . Les deux espèces suivantes, 10-I-4 et 12-I-5, représentent les structures des dérivés iodés pentavalents, appelés iodanes- λ^5 . Les deux dernières structures, 14-I-6 et 14-I-7, correspondent aux composés iodés heptavalents, appelés iodanes- λ^7 tels que NaIO₄ et HIO₄. Nous traiterons dans ce paragraphe des organoiodanes- λ^3 et - λ^5 . Quelques exemples parmi les plus courants sont répertoriés dans le tableau suivant (Tableau 2).

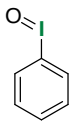
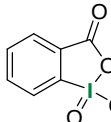
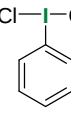
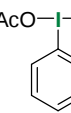
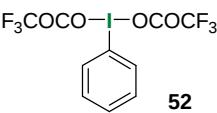
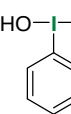
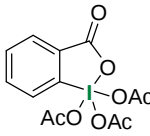
Iodanes- λ^3		Iodanes- λ^5	
8-I-2		10-I-4	
iodosylbenzène (IOB)	 49	acide iodoxybenzoïque (IBX)	 54
10-I-3		acide iodoxybenzoïque stabilisé (SIBX) (55)	
dichloriodobenzène	 50		
diacétoxyiodobenzène (DIB ou PIDA)	 51	12-I-5	
bis(trifluoroacétoxy) iodobenzène (BTI ou PIFA)	 52	périodinane de Dess-Martin (PDM)	
hydroxy(tosyloxy)iido benzène (réactif de Koser)	 53		
		 58	

Tableau 2. Principaux iodanes- λ^3 et - λ^5 .**a) Les iodanes- λ^3**

Les iodanes- λ^3 sont couramment utilisés en synthèse organique. Le nombre de ligands carbonés et la nature des ligands hétéroatomiques liés à l'atome d'iode déterminent leur réactivité. Trois grandes familles de dérivés iodanes- λ^3 peuvent être distinguées : les dérivés du type RIL_2 (R = cycle aromatique, L = ligand hétéroatomique monovalent OAc , OH , $OCOCF_3$, Cl ...) qui comportent un ligand carboné et deux ligands hétéroatomiques, les dérivés du type R_2IL avec deux ligands carbonés et un ligand hétéroatomique tels que Ph_2ICl et enfin les dérivés R_3I comportant trois ligands carbonés qui sont très instables et donc peu étudiés en synthèse organique. La présence de deux ligands hétéroatomiques est essentielle pour les réactions d'oxydation. En effet, le premier participe à l'étape d'échange de ligand et le second à l'étape d'élimination réductrice. Les composés du type R_2IL ne sont donc pas de bons oxydants mais peuvent réaliser des transferts de ligands carbonés sur de nombreuses espèces nucléophiles. Les aryliodanes- λ^3 appartenant à la famille de type RIL_2 sont

relativement nombreux. Leur stabilité est en grande partie due à l'électronégativité des ligands L. Nous nous intéresserons ici à cette famille d'iodanes- λ^3 .

La théorie des orbitales moléculaires^{101,102} décrit la liaison hypervalente dans le cas de ces composés de type RIL_2 par 4 électrons (4e) répartis sur 3 atomes ou centres (3c) selon la notation (3c-4e).^{101,102} Cette liaison hypervalente fait intervenir deux électrons d'une orbitale 5p de l'iode doublement occupée ainsi qu'un électron de chaque ligand L. Les électrons d'une seule orbitale de l'iode participent aux deux liaisons (3c-4e), de telle sorte que les trois centres soient alignés. L'orbitale p de l'iode à un singulet forme la liaison covalente.

Ces dérivés iodés présentent une structure de type bipyramide trigonale. L'atome central, ici l'iode, est l'atome donneur. Ainsi, la liaison covalente carbone-iode ainsi que les deux doublets d'électrons libres de l'iode sont dans le même plan en positions équatoriales alors que les liaisons hypervalentes (3c-4e) formées entre l'atome d'iode et les deux ligands L se trouvent en positions apicales, ce qui confère aux aryliodanes- λ^3 une structure en T (Figure 12).⁷⁹ Une liaison hypervalente (3c-4e) est hautement polarisée, plus longue et plus faible qu'une liaison covalente, ce qui justifie la grande électrophilie de ces composés hypervalents. Une charge positive partielle est portée par l'atome d'iode alors que les charges négatives partielles se trouvent sur les ligands L. Ainsi les ligands L les plus électroattracteurs se placent en position apicale pour stabiliser cette liaison polarisée.

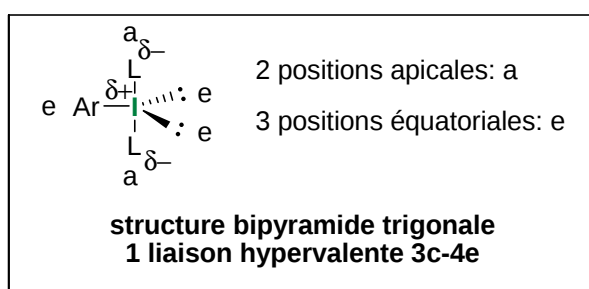


Figure 12. Géométrie des iodanes- λ^3 .

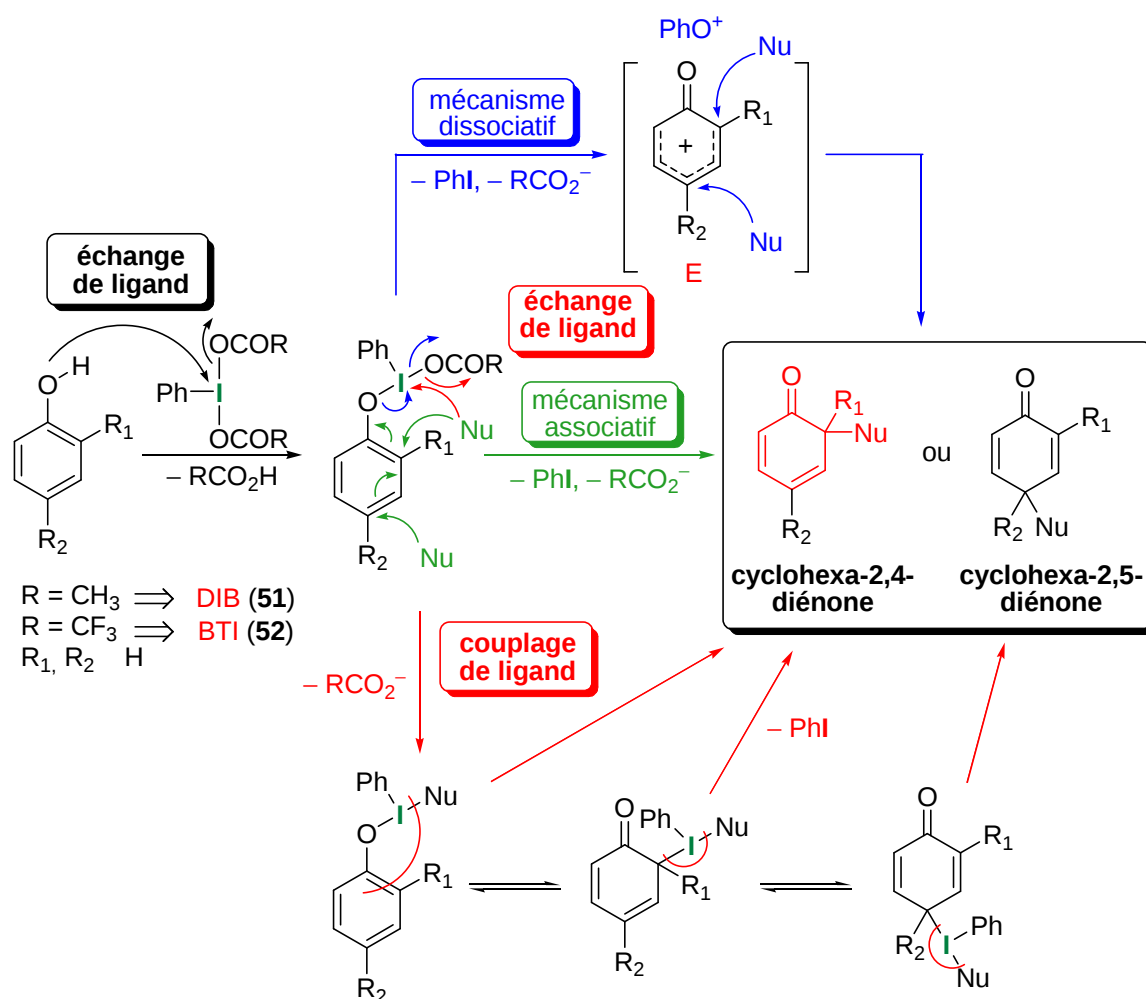
L'utilisation de réactifs à base d'iode hypervalent I(III) est aujourd'hui une méthode de choix pour générer des *ortho*-quinols (A_2) ou *ortho*-quinones monocétaliques (A_1) à partir de composés phénoliques. Parmi ces réactifs, on retrouve le plus souvent le DIB (51) appelé aussi PIDA et le BTI (52) appelé aussi PIFA.^{12,103,104} L'utilisation de ces deux réactifs a été développée notamment par les groupes de Pelter et de Kita pour obtenir des *para*-quinones monocétaliques (B_1) à partir de phénols substitués en position *para*.^{105,106} Ces méthodologies ont ensuite été appliquées à la préparation d'*ortho*-quinols (A_2) et *ortho*-quinones monocétaliques (A_1) avec succès et utilisées dans la synthèse totale de molécules naturelles par plusieurs groupes.^{1,2,12,103,104,107,108}

L'iode étant un centre électrophile mou susceptible de subir des attaques nucléophiles et le groupe PhI étant un excellent groupe partant,¹⁰⁹ les deux principales réactivités de ces composés sont donc : l'échange de ligand sur l'atome d'iode¹¹⁰ et le transfert de ligand par élimination réductrice. Les différents mécanismes résultant de ces propriétés sont présentés dans le Schéma 22.

L'atome d'iode(III) joue tout d'abord le rôle de centre électrophile dans l'étape d'échange de ligand durant laquelle le ligand carboxylate est substitué par le phénol lors d'une attaque nucléophile. Une fois le groupe phénoxy lié au centre iodé(III), l'évolution de la réaction est essentiellement due à la nucléofugacité du groupe phényliodane- λ^3 . Il s'agit de la force motrice de cette réaction, favorisée par la réduction de deux électrons du centre iodé(III) et l'élimination du composé iodé monovalent (*i.e.*, iodobenzène).^{80,111} Cette grande nucléofugacité est un argument en faveur du mécanisme dissociatif qui passe par l'intermédiaire phénoxénium (PhO^+) dans les réactions de désaromatisation de phénols par les iodes(III).¹¹²⁻¹¹⁴ L'utilisation de solvants polaires coordinants tels que des alcools contribue certainement à la stabilisation de tels intermédiaires cationiques mais il existe d'autres possibilités qui peuvent être même plus probables en cas d'utilisation de solvants apolaires. Un mécanisme associatif bimoléculaire durant lequel le départ du groupe phényliodanyl- λ^3 et l'entrée du nucléophile se passent de manière concertée est une des options qui ne fait pas intervenir comme intermédiaire l'ion phénoxénium (Schéma 22).^{112,113,115,116}

Une autre possibilité est que l'espèce phénoxyiodane- λ^3 , initialement formée, subisse un deuxième échange de ligand avec un autre nucléophile, qui entraîne une élimination réductrice du iodobenzène avec simultanément la formation d'une liaison entre les deux autres ligands (*i.e.*, l'unité phénoxy et le nouveau ligand nucléophile)¹¹⁷ par analogie avec le mécanisme de couplage par les métaux de transition (Schéma 22). Bien sûr, si les ligands de départ du réactif iodé- λ^3 possèdent la réactivité adéquate, en l'absence de compétition avec d'autres nucléophiles, un tel couplage de ligand peut avoir lieu directement à partir de l'espèce phénoxyiodane- λ^3 initialement formée. Par exemple, cela peut être le cas avec un ligand acétate lors de l'utilisation du DIB (**51**) dans le dichlorométhane.¹¹⁸⁻¹²⁰

De tels mécanismes de couplage de ligand ont été proposés pour décrire différentes réactions aux iodes(III) entraînant entre autres, la formation de liaisons carbone-carbone ou carbone-halogène.^{80,81,111,117,120}

Schéma 22. Désaromatisation oxydante des phénols par les iodanes- λ^3 .

Ces explications mécanistiques font encore l'objet de discussions dans la littérature. Comme pour de nombreuses réactions chimiques, le mécanisme va dépendre des conditions de réaction utilisées. Par conditions de réaction, on ne parle pas uniquement du type de solvant utilisé et des paramètres physiques sous lesquels la réaction est effectuée mais aussi de la nature des ligands qui influencent fortement la réactivité de l'atome d'iode(III) sur lequel ils sont attachés ainsi que la nature du phénol de départ. En effet, la préférence pour une voie mécanistique et le succès de la réaction de désaromatisation sont fortement dépendants de la nature régiochimique et stéréoélectronique de la substitution du cycle phénolique de départ. En effet, les travaux de Pelter^{112,113} et de Liao¹³ montrent que dans le cas où le nucléophile est le méthanol, un groupe électro-donneur comme le groupe méthoxy favorise l'attaque nucléophile sur l'atome carboné déjà substitué. Ainsi, la formation de cyclohexa-2,4-diénone (orientation en *ortho*) ou de cyclohexa-2,5-diénone (orientation en *para*) peut être contrôlée. Le groupe de Pelter a mis en évidence qu'en l'absence de groupement orienteur, l'attaque nucléophile se fait préférentiellement en position *para*.^{105,112}

De plus, le fait que la réaction de désaromatisation du phénol ait lieu de manière inter- ou intramoléculaire peut aussi avoir un impact sur le chemin mécanistique et sur le résultat de la réaction comme ont pu le montrer les groupes de Kita, Tamura et Pelter en formant différentes *ortho*-quinones monocétaliques en fonction du solvant utilisé et du substrat phénolique ($R_1 = \text{OMe}$, $R_2 = \text{H}$) (Schéma 23).

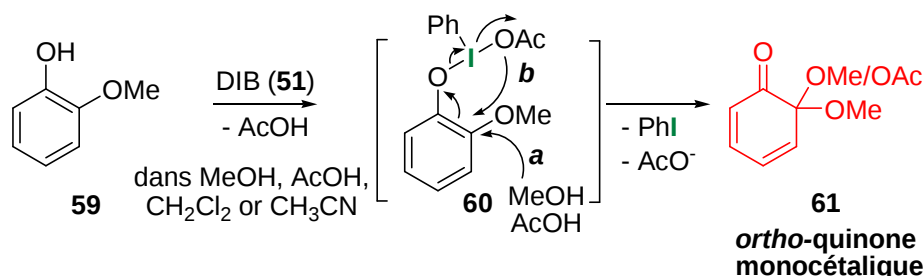


Schéma 23. Oxydation de Kita-Tamura-Pelter.

b) Les iodanes- λ^5

En comparaison des iodanes- λ^3 , les organoiodanes- λ^5 ont été beaucoup moins étudiés. Comme nous l'avons montré précédemment (Tableau 2), les deux réactifs principaux de cette classe de réactifs iodés- λ^5 sont l'IBX (acide *o*-iodoxybenzoïque) (54) et le réactif de Dess-Martin (PDM, 58).^{86,87,94,96,98,110,111,121} Concernant leur géométrie, ils présentent une structure de type bipyramide à base carrée (octaèdre) (Figure 13). La liaison covalente carbone-iode ainsi que le doublet d'électrons libre de l'iode sont dans le même plan en position apicale alors que les liaisons hypervalentes formées entre l'atome d'iode et les quatre ligands L se trouvent en position basales (Figure 13). Ces composés- λ^5 possèdent deux liaisons hypervalentes (3c-4e) qui leur confèrent un fort caractère électrophile.

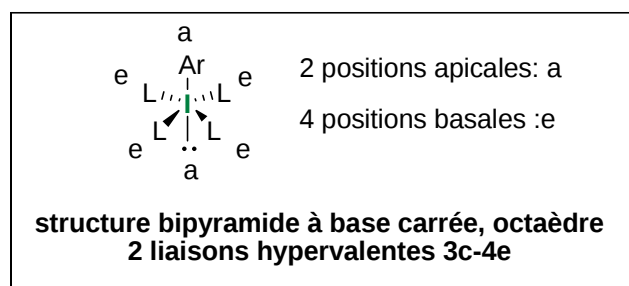


Figure 13. Géométries des iodanes- λ^5 .

L'acide 2-iodobenzoïque (**62**) fournit la plupart des iodanes- λ^5 hétérocycliques tels que l'IBX (**54**) qui a été préparé pour la première fois en 1893 par oxydation de **62** au permanganate de potassium¹²² puis au bromate de potassium.¹²³ En 1999, le groupe de Frigerio a proposé une alternative à ces réactifs, relativement toxiques. L'IBX (**54**) est depuis obtenu par oxydation à l'oxone avec un rendement de 80% (Schéma 24).¹²⁴ De plus, en 1983, l'IBX (**54**) a permis de synthétiser le réactif de Dess-Martin (**58**) en présence d'anhydride acétique et d'acide acétique avec un rendement de 93% (Schéma 24).¹²⁵

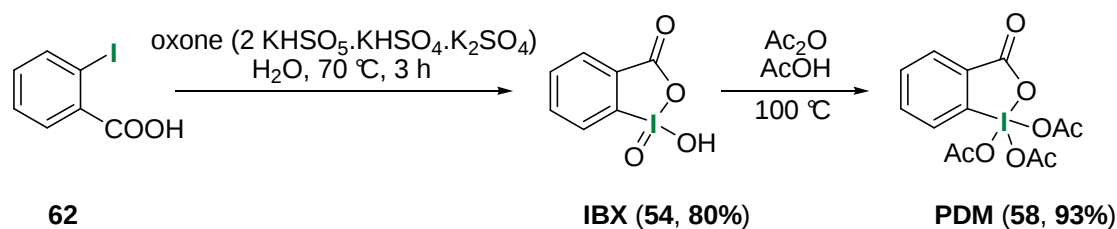


Schéma 24. Préparation de l'IBX (54**) et du PDM (**58**).**

L'IBX (**54**), dont le nom a été proposé par A. R. Katritzky en 1989,¹²⁶ est un réactif explosible à 233 °C ou sous l'impact d'un marteau d'acier et insoluble dans de nombreux solvants excepté dans le DMSO.^{123,127} C'est pour pallier cette insolubilité que l'IBX (**54**) a été transformé en périodinane de Dess-Martin (**58**). Ce réactif est en effet soluble dans la plupart des solvants organiques et permet une oxydation rapide et sélective des alcools primaires en aldéhydes et secondaires en cétones, dans le dichlorométhane à température ambiante.¹²⁵ Il ne se révèle pas sensible à l'impact mais explose violemment à haute température dans un endroit confiné, tout comme l'IBX (**54**).¹²⁷ De plus, la synthèse du PDM (**58**) est souvent non reproductible et son stockage est délicat à cause de sa sensibilité à l'humidité qui provoque sa dégradation en Ac-IBX (**63**) (Schéma 25).^{127,128}

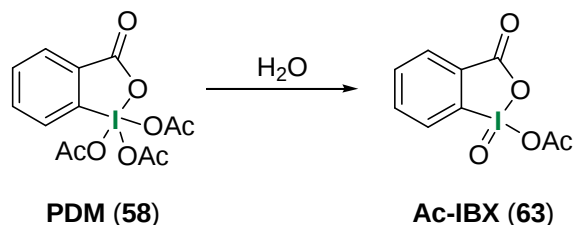


Schéma 25. Sensibilité du PDM (58**) à l'humidité pour former l'Ac-IBX (**63**).**

En résumé, l'IBX (**54**) est un très bon agent oxydant mais sa grande sensibilité à la chaleur et aux chocs limite grandement son application industrielle. Il est courant de stabiliser les

péroxydes en solution mais l'IBX (**54**) est insoluble dans la plupart des solvants organiques sauf dans le DMSO. Il est aussi courant d'humidifier les composés instables tels que l'acide *méto*-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA) pour les stabiliser mais l'IBX (**54**) humidifié à 30% n'est pas stable. Finalement, la société SIMAFEX en collaboration avec notre équipe a mis au point une version stabilisée de l'IBX (**54**) appelée SIBX (**55**). Cette formulation stabilise l'IBX (**54**) par l'acide isophtalique (**56**) (29% en masse) et l'acide benzoïque (**57**) (22% en masse). L'IBX (**54**) est donc à 49% en masse dans le SIBX (**77**). Cette version stabilisée de l'IBX (**54**) est ainsi non explosible et non sensible à l'humidité.^{129,130}

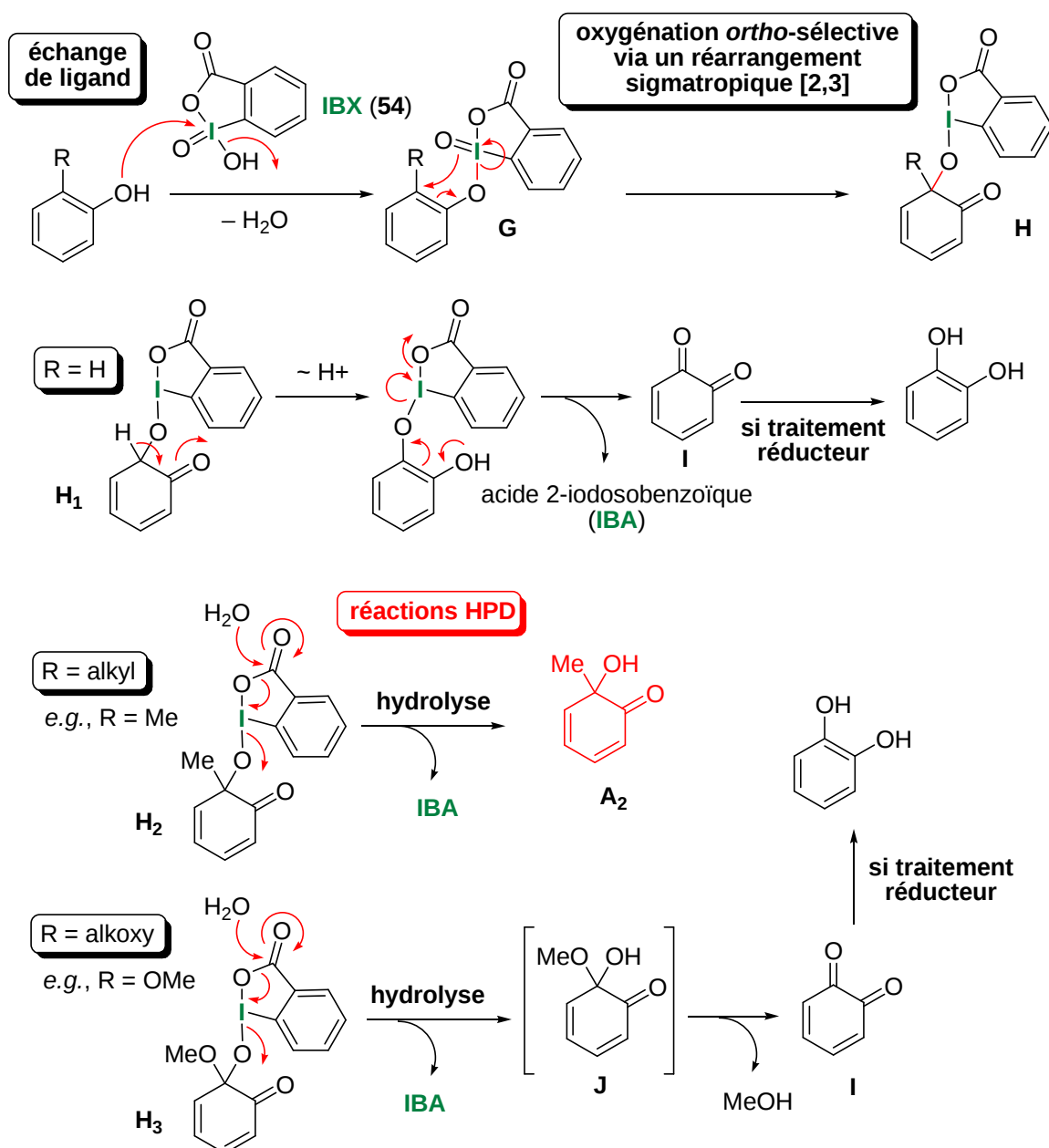
L'explication de cette stabilisation serait une question de dilution des molécules d'IBX (**54**) qui entraînerait une diminution des interactions intermoléculaires. En effet, la décomposition de l'IBX (**54**) proviendrait de la polymérisation des molécules de l'oxydant. De plus, les deux stabilisants ont la particularité d'avoir un point de fusion inférieur au point de décomposition de l'IBX (**54**) ; ainsi au cours du chauffage, les stabilisants fondent autour des molécules d'IBX (**54**) et empêchent leurs interactions en les isolant les unes des autres.

L'IBX (**54**) est de plus en plus utilisé en synthèse organique^{92,93,131,132} de par sa très riche réactivité. Il est couramment utilisé pour l'oxydation d'alcools,^{133,134} la déshydrogénation en α des carbonyles,¹³⁵⁻¹³⁷ l'oxydation en position benzylique,^{137,138} la cyclisation des *N*-arylamides insaturés en γ,δ ,¹³⁹ et aussi pour déprotéger sélectivement les alcools triéthylsilylés (TES) en présence d'autres alcools *tert*-butyldiméthylsilylés (TBS) avec de bons rendements.¹⁴⁰ L'IBX (**54**) fonctionne donc dans une grande variété de milieux : dans divers solvants organiques,¹⁴¹ dans l'eau,¹⁴² en l'absence de solvant¹⁴³ ou dans un liquide ionique.¹⁴⁴⁻¹⁴⁷

L'IBX (**54**) a récemment été identifié comme un réactif puissant pour promouvoir la désaromatisation oxygénante de phénols de manière strictement *ortho*-régiosélective (Schéma 26).^{129,148}

Le groupe de Pettus a été le premier à rapporter la remarquable capacité de l'IBX (**54**) à délivrer *ortho*-sélectivement un atome d'oxygène au cours de la désaromatisation de phénols. En effet, le phénol peut réagir avec l'IBX (**54**), probablement par une étape d'échange de ligand (attaque nucléophile du doublet non liant du phénol sur l'iode électropositif) avec l'élimination d'une molécule d'eau pour donner le phényloxyiodane- λ^5 de type **G**. Cette espèce peut ensuite se réarranger par une sigmatropie-2,3 en formant régiosélectivement une liaison simple oxygène-carbone sur l'un des centres *ortho*-carboné de l'unité phényloxy (oxygénation intramoléculaire qui explique l'*ortho*-sélectivité de cette réaction) avec la réduction de deux électrons de l'atome d'iode(V) menant à des espèces iodanyl- λ^3 de type **H**. Cette espèce peut évoluer différemment en fonction de la substitution du phénol de départ. Par exemple, si la position *ortho* est libre (*i.e.*, R = H), on peut penser que **H**₁ se réaromatisera par prototropie avant que l'élimination réductrice de l'espèce iodanyl- λ^3 ne conduise la

réaction vers la génération de l'*ortho*-quinone **I**. Si un substituant alkyle occupe la position *ortho* qui a été oxygénée (*i.e.*, R = Me), l'espèce iodanyl- λ^3 **H**₂ peut être lentement libérée par hydrolyse pour donner l'acide 2-iodosobenzoïque (IBA) et l'*ortho*-quinol **A**₂. Cette transformation est appelée réaction de désaromatisation hydroxylante de phénols (réaction HPD).^{6,149} Le résultat de la réaction HPD est différent lorsque la position *ortho* est occupée par un groupe alkoxy (*i.e.*, R = OMe), où l'hémicétal **J** élimine une molécule de méthanol pour fournir l'*ortho*-quinone **I**. Néanmoins, cette transformation constitue un moyen de cliver les liaisons méthylphényléther *ortho*-phénolique¹²⁹ et a trouvé d'intéressantes applications dans la synthèse de molécules naturelles.

Schéma 26. Désaromatisation oxydante des phénols par les iodanes- λ^5 .

I.2.3. Applications de la réaction de désaromatisation oxydante de phénols à la synthèse de molécules naturelles

Une sélection d'exemples de synthèses totales de substances naturelles par des réactions de désaromatisation oxydante de substrats phénoliques est discutée dans le paragraphe suivant.

a) Désaromatisations oxydantes racémiques de phénols

➤ Aspersitine/Wasabidiénone B₂ : l'oxydation de Wessely

Les synthèses totales racémiques de la (±)-aspersitine [(±)-**11**] et de la (±)-wasabidiénone B₂ [(±)-**15**], achevées en 1983 par le groupe de Büchi, en six étapes avec un rendement global d'environ 5% à partir du diméthylphloroglucinol (**21**), ont été réalisées grâce à une approche basée sur l'oxydation de Wessely.¹⁵⁰ Il s'agit d'une réaction d'acétoxylation oxydante des phénols par le tétraacétate de plomb, Pb(OAc)₄ pour former majoritairement des acétates d'*ortho*-quinols qui, par hydrolyse de la fonction acétoxy, conduisent aux *ortho*-quinols correspondants (**A₂**).^{151,152} Le groupe de Wessely a mis au point cette méthode, qui est l'une des premières méthodes d'oxydation à deux électrons, en 1950.^{64,153}

L'étape clé de désaromatisation acétoxydante de Wessely appliquée à l'intermédiaire phénolique (**69**) permet donc d'installer l'atome d'oxygène nécessaire en position C₆ (Schéma 27).¹⁵⁰

L'intermédiaire phénolique (**69**) est obtenu en quatre étapes à partir du diméthylphloroglucinol (**64**) avec un rendement global de 41% : condensation de l'acide butyrique racémique (±)-**65** en présence de trifluorure de bore gazeux à 85 °C pour donner, avec un rendement de 74%, le phloroglucinol d'acyle (**66**). L'alcool, en position *para* de la cétone, qui n'est pas engagé dans une liaison hydrogène, est protégé sélectivement par un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle dans l'imidazole pour conduire au composé **67** avec un rendement de 73%. Les deux fonctions hydroxyles libres sont alors méthylées pour fournir **68** avec un rendement de 92% en utilisant du sulfate de diméthyle. Le précurseur de l'étape clé (**69**) est obtenu par désilylation au TBAF (fluorure de tétrabutylammonium) avec un rendement de 82%. Le phénol racémique (**69**) est alors engagé dans l'étape clé de désaromatisation au tétra-acétate de plomb dans l'acide acétique pour fournir, avec 93% de rendement, un mélange de quatre 2-acétoxycyclohexa-2,4-diénone (**70**). Le phénol **69** étant symétrique et la position en *para* étant désactivée par un groupement électro-attracteur, Büchi n'a pas rencontré de problème de régiosélectivité. Pour terminer la synthèse, il reste à hydrolyser le groupement acétate et à déméthyliser un des deux groupes méthoxy pour le remplacer par une amine primaire. L'addition 1,6 de l'ammoniac sur la diénone devrait être plus facile que l'addition 1,4 de par une plus grande délocalisation de la charge dans le premier mode d'addition. Le traitement de l'acétate d'*ortho*-quinol (**70**) avec de l'ammoniac

aqueux (NH_4OH) en présence de méthanol a effectivement conduit à l'addition 1,6 de l'ammoniac et à l'hydrolyse de la fonction acétate pour fournir un mélange diastéréoisomérique de $(\pm)$ -aspersitine $[(\pm)\text{-11}]$ et de $(\pm)$ -wasabidiénone B_2 $[(\pm)\text{-15}]$ avec un rendement compris entre 20 et 30%. La séparation CLHP de ces deux diastéréoisomères a permis d'isoler la $(\pm)$ -aspersitine $[(\pm)\text{-11}]$ (Schéma 27). Il est intéressant de noter que la wasabidiénone B_2 (**15**) n'avait pas encore été isolée par le groupe de Soga ; Büchi ne savait donc pas que le diastéréoisomère de l'aspersitine (**11**) était aussi un produit naturel.

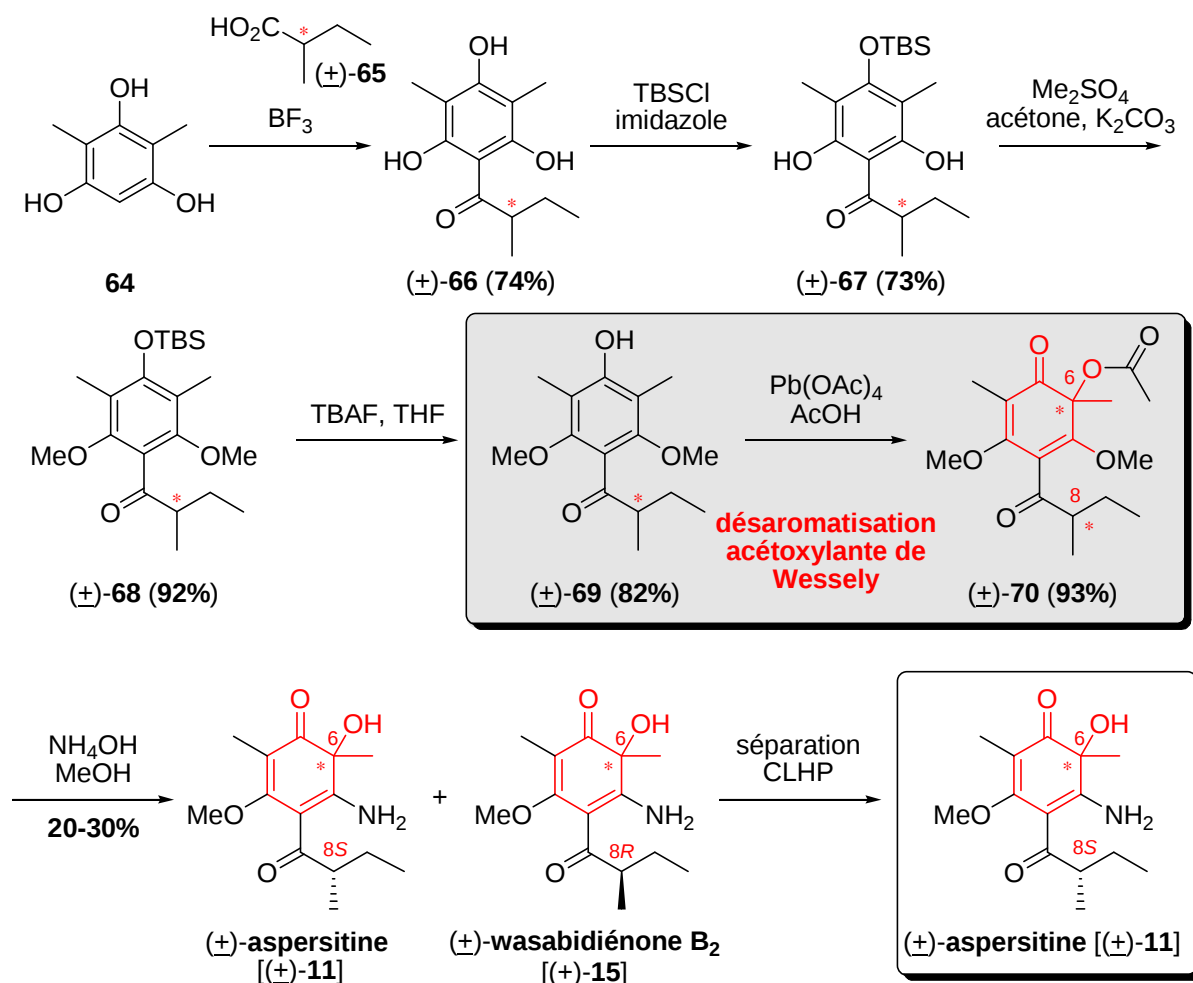


Schéma 27. Synthèse totale racémique de la $(\pm)$ -aspersitine (**11**) par Büchi.

➤ **Sorbicillinoïdes**▪ **L'oxydation de Wessely**

L'oxydation de Wessely a aussi été appliquée avec succès aux synthèses totales du trichodimérol (**47**) et du bisorbicillinol (**38**) par les groupes de Corey, qui a été le premier à synthétiser le trichodimérol (**47**) en 1999,⁵⁶ et de Nicolaou,^{54,55,154} qui a publié un an plus tard les synthèses totales du bisorbicillinol (**38**) et du trichodimérol (**47**) (Schéma 28).

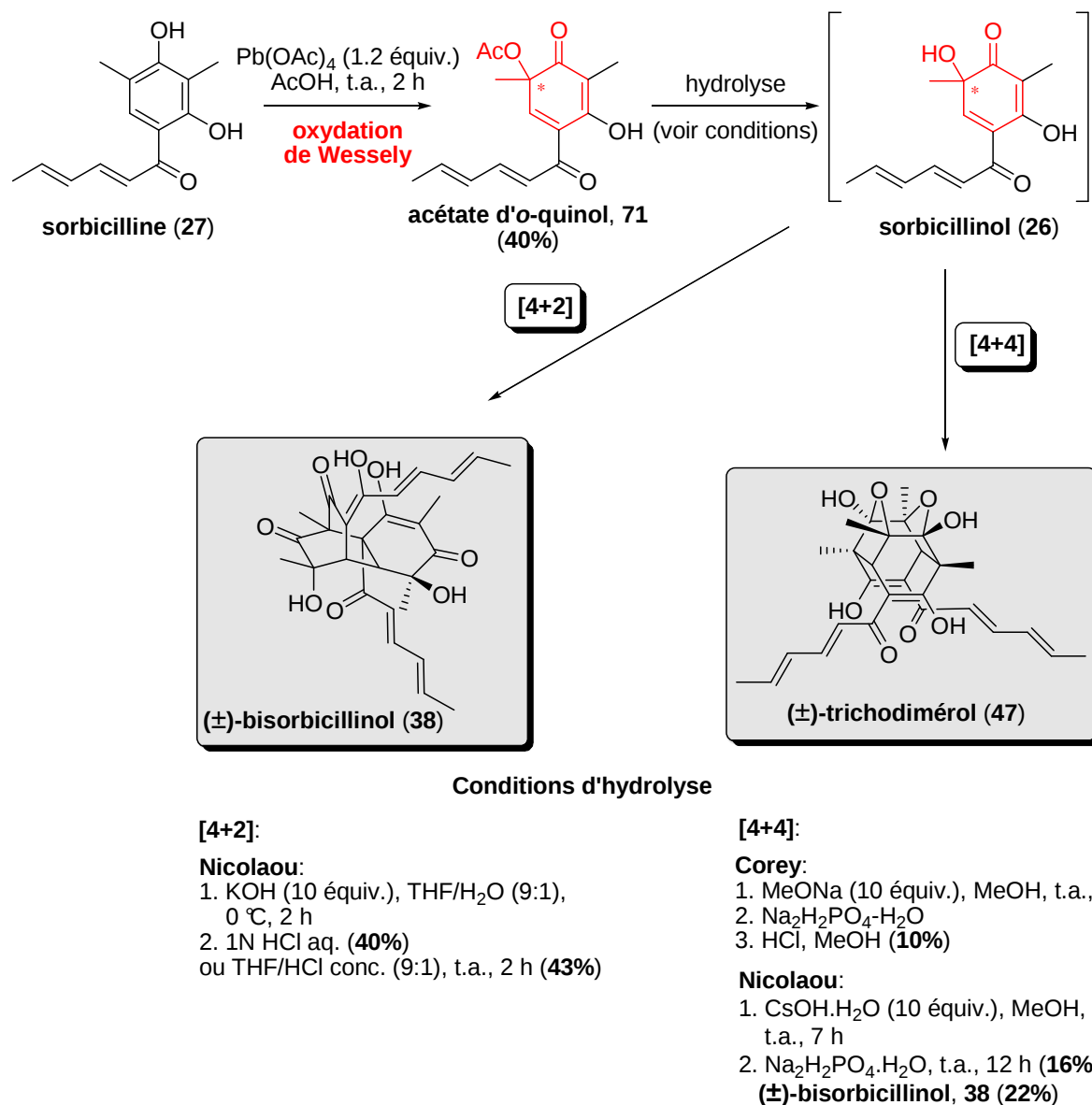


Schéma 28. Synthèses totales racémiques de bisorbicillinoïdes par Corey et par Nicolaou.

L'oxydation de Wessely appliquée à la sorbicilline (**27**) conduit à l'acétate d'*ortho*-quinol **71**. Wessely a montré que les acétates d'*ortho*-quinols et d'*ortho*-quinones ne dimérisent pas à température ambiante⁵ contrairement aux *ortho*-quinols (**A₂**) issus de l'hydrolyse, qui dimérisent spontanément à température ambiante.¹⁵⁵

Les groupes de Corey et de Nicolaou ont étudié l'hydrolyse de la fonction acétoxy de **71** pour générer le sorbicillinol (**26**) par deux approches similaires. Le succès de la dimérisation [4+4] pour fournir le (±)-trichodimérol (**47**) ne réside pas dans la réaction d'hydrolyse basique mais dans le traitement acide après hydrolyse. Des conditions trop acides favorisent rapidement la formation du produit de la réaction de Diels-Alder de type [4+2], le (±)-bisorbicillinol (**38**). Le groupe de Corey a réalisé l'hydrolyse dans le méthanol en présence de méthanolate de sodium suivie d'un traitement acide par Na₂H₂PO₄ pour donner le (±)-trichodimérol (**47**) avec un rendement de 10% et n'a pas isolé de (±)-bisorbicillinol (**38**) alors que le groupe de Nicolaou a traité l'acétate d'*ortho*-quinol **71** par une solution méthanolique de CsOH hydraté pendant 7 heures suivi d'une acidification par ajout de Na₂H₂PO₄ pendant 12 heures pour donner le (±)-trichodimérol (**47**) avec un rendement de 16% et le (±)-bisorbicillinol (**38**) avec un rendement de 22%.

Concernant la synthèse du cyclodimère [4+2], le (±)-bisorbicillinol (**38**), le groupe de Nicolaou a montré qu'une hydrolyse basique de la fonction acétate par 10 équivalents de KOH dans le THF pendant deux heures, suivie d'un traitement acide par une solution aqueuse de HCl 1N conduit au (±)-bisorbicillinol (**38**) avec un rendement de 40%. En condition d'hydrolyse acide en présence de HCl 12N dans le THF, le (±)-bisorbicillinol (**38**) est obtenu après deux heures de réaction avec un rendement de 43%.

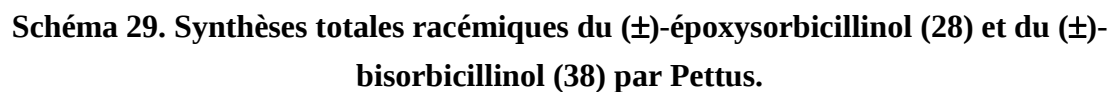
▪ Les iodanes-λ³

Le (±)-bisorbicillinol (**38**) a aussi été obtenu par le groupe de Pettus lors de la synthèse du (±)-époxy-sorbicillinol (**28**) à partir de la sorbicilline (**27**) en utilisant des iodanes-λ³ (Schéma 29).¹⁵⁶

Le couplage de la sorbicilline (**27**) avec l'α-hydroxy amide (**72**) sous les conditions de Mitsunobu fournit l'intermédiaire (**73**) avec un rendement de 90%. La désaromatisation oxygénante de cet intermédiaire (**73**) a été réalisée avec un équivalent du réactif iodé-λ³ le BTI (**52**) pour conduire à l'intermédiaire lactonique de type cyclohexa-2,5-diénone (**74**) avec un rendement de 45%. Le groupe amide sert de fonction oxygénante au cours de la cyclisation intramoléculaire. L'espèce résultante de type iminium est ensuite hydrolysée durant le traitement pour générer la δ-lactone **74**.^{157,158} Un traitement avec du HCl concentré dans le THF permet de former le présumé intermédiaire **39** par contraction de l'unité δ-lactone. Le cétal **75** est ensuite clivé hydrolytiquement sous des conditions basiques et traité sous des

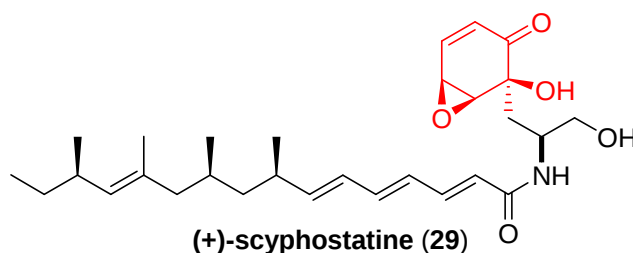
conditions acides pour former le sorbicillinol (**26**) qui dimérise spontanément par une cycloaddition [4+2] pour fournir le (±)-bisorbicillinol (**38**) avec un rendement de 83%.

En parallèle, le (±)-époxy-sorbicillinol (**28**) a aussi été synthétisé en époxydant régiosélectivement la cyclohexa-2,5-diénone **74** avec un rendement quasi-quantitatif en utilisant un deuxième équivalent de BTI (**52**) ou un équivalent de IOB (**49**) pour fournir l'époxyde **76**. Bien que la capacité époxydante du IOB (**49**) soit connue,¹⁵⁹⁻¹⁶¹ celle du BTI (**52**) constitue un aspect original dans cette synthèse, qui peut être expliquée par la possibilité d'avoir un équilibre entre le BTI (**52**) et le IOB (**49**) dans le dichlorométhane.¹⁵⁶ Par ailleurs, l'utilisation directe de deux équivalents de BTI (**52**) convertit l'intermédiaire (**73**) directement en époxyde **76** comme unique diastéréoisomère isolé avec un rendement de 40%. Cet époxyde est ensuite soumis à une amidation de Weinreb¹⁶² pour déprotéger l'alcool tertiaire de l'amide **77** avec un rendement de 90%. Enfin, cet amide **77** est traité avec SnCl₄/2N HCl pour conduire au (±)-époxy-sorbicillinol (**28**) avec un rendement de 80%.¹⁵⁶



➤ **Scyphostatine : les iodanes- λ^3**

Les iodanes- λ^3 ont aussi été utilisés pour accéder au motif *ortho*-quinolique époxydé de la (+)-scyphostatine (**29**). En effet, le groupe de Taylor a travaillé sur le noyau époxycyclohexénone hautement fonctionnalisé de la (+)-scyphostatine



(**29**) et a synthétisé une série d'analogues de ce noyau.¹⁶³ La désaromatisation méthoxylante du 4-bromoguaiacol (**78**) par traitement au DIB (**51**) dans le méthanol fournit l'*ortho*-quinone monocétalique **79** avec un rendement de 90-98%. L'utilisation du phénol bromo *para*-substitué permet d'éviter la dimérisation par réaction de Diels-Alder de l'intermédiaire **79**. L'époxydation est ensuite réalisée par le traitement avec de l'hydropéroxyde de *tert*-butyle et de la 1,3,4,6,7,8-hexahydro-2*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine (**80**) pour conduire à l'intermédiaire clé bromo-époxyde qui est ensuite soumis à l'addition diastérosélective de différents réactifs organométalliques. Les alcools *syn* époxydés résultants (**81**) ont été débromés avec succès par une addition lente d'hydruure de tributylétain et enfin l'hydrolyse du cétal est effectuée avec du Montmorillonite K-10 pour fournir les analogues **82** possédant le motif présent dans la (+)-scyphostatine (**29**) (Schéma 30).

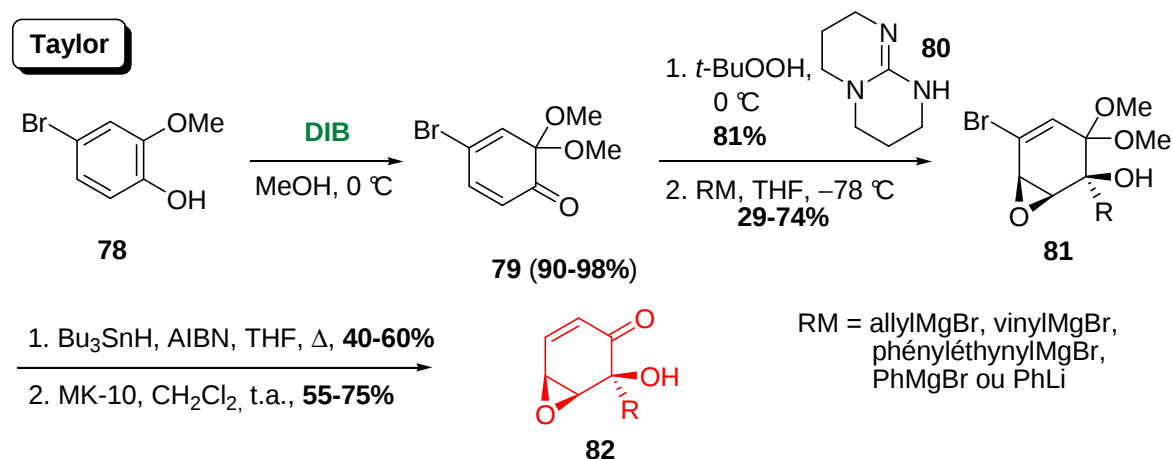


Schéma 30. Synthèse du noyau de la (+)-scyphostatine (29**) par Taylor.**

Plus récemment, Pitsinos et Cruz ont rapporté une voie rapide et efficace d'accès au motif polaire complètement fonctionnalisé de la (+)-scyphostatine (**29**).¹⁶⁴ La conversion de l'amide benzopyrane phénolique (**83**) en cyclohexa-2,5-diénone (**84**) est effectuée par traitement au BTI (**52**) dans le trifluoroéthanol, suivi de l'hydrolyse du cycle oxazine résultant pour fournir le *para*-quinol (**85**) avec 37% de rendement sur les deux étapes. Cinq étapes supplémentaires comprenant une époxydation régio- et diastérosélective de **86** en **87** avec un rendement de

89% en utilisant un léger excès de *m*-CPBA en présence de Na_2HPO_4 à 0 °C achèvent la synthèse du motif complet **88** de la (+)-scyphostatine (**29**) (Schéma 31).

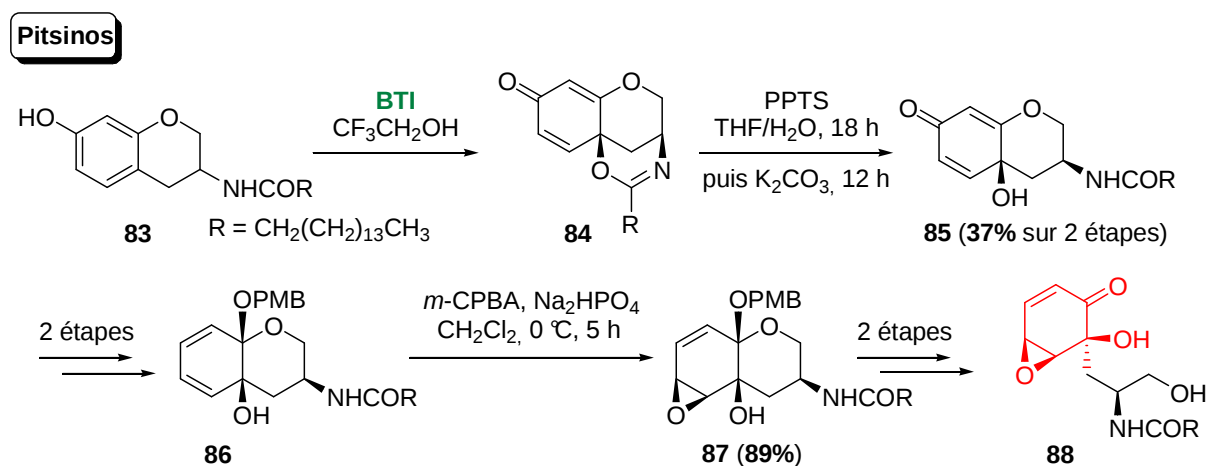


Schéma 31. Synthèse du noyau de la (+)-scyphostatine (**29**) par Pitsinos et Cruz.

➤ Bacchopétiolone

Le groupe de Wood a aussi fait appel aux iodanes- λ^3 pour accéder au motif carbocyclique de la bacchopétiolone (**37**), composé naturel provenant d'un *ortho*-quinol dimérisant (Schéma 32).¹⁶⁵ Le traitement du carboxylate de triéthylammonium phénolique (**89**) avec du BTI (**52**) dans l'acétonitrile permet de former la *spiro*-lactone (**90**) qui évolue spontanément par une cycloaddition [4+2] pour fournir le dimère **91** comme seul diastéréoisomère avec 60% de rendement. Bien que la synthèse ne soit pas encore achevée, il faut souligner que l'intermédiaire **91** possède le squelette tricyclique entièrement fonctionnalisé de la bacchopétiolone (**37**) avec la bonne stéréochimie relative et seules deux unités carbonyles restent à enlever pour atteindre la cible.

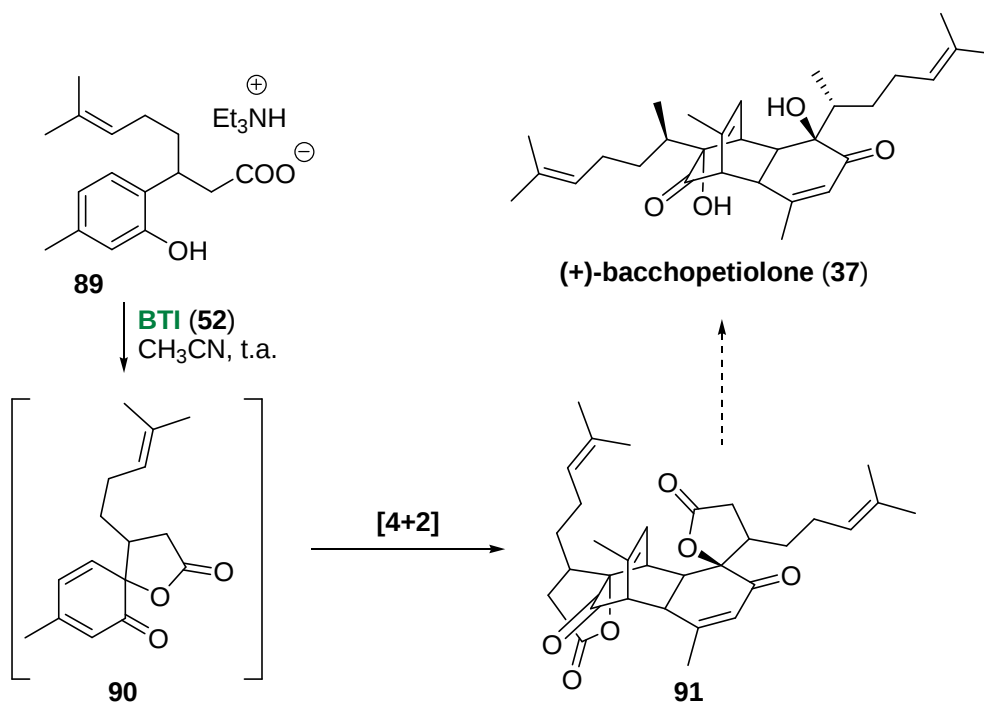


Schéma 32. Synthèse du motif carbocyclique de la bacchopétiolone (37) par Wood.

➤ Biscarvacrol

La synthèse du biscarvacrol (34), qui est aussi un cyclodimère naturel d'*ortho*-quinol, à partir du carvacrol (40), permet d'illustrer trois différentes méthodes d'obtention des cyclohexa-2,4-diénone (A) (Schéma 33).

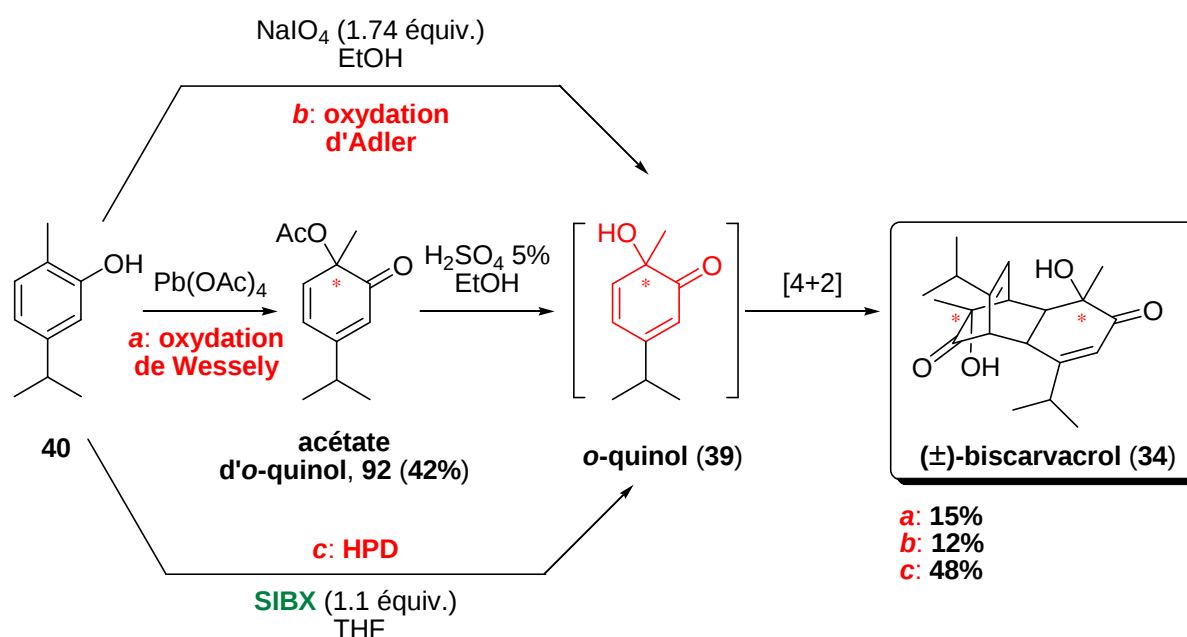


Schéma 33. Synthèses totales racémiques du (±)-biscarvacrol (34).

▪ L'oxydation de Wessely

Le groupe de Carman a réalisé la première synthèse totale racémique du biscarvacrol (**34**) via la désaromatisation de Wessely (Schéma 33, voie *a*). L'oxydation au tétraacétate de plomb conduit à l'acétate d'*ortho*-quinol **92** qui dimérise après hydrolyse acide pour donner le (±)-biscarvacrol (**34**) via l'intermédiaire *ortho*-quinolique **39** avec un rendement de 15%.¹⁶⁶

Les voies (*b*) et (*c*) font appel à deux nouvelles méthodes basées sur l'utilisation d'iodes hypervalents qui permettent de générer directement l'*ortho*-quinol **39**.

▪ L'oxydation d'Adler

Le groupe de Patel a appliqué l'oxydation d'Adler à la synthèse du (±)-biscarvacrol (**34**) avec un rendement de 12% (Schéma 33, voie *b*).¹⁶⁷ La méthode d'Adler (voie *b*) utilise le périodate de sodium (NaIO₄) ou l'acide périodique (HIO₄), produits minéraux où l'iode est au degré d'oxydation VII, dans l'eau, des mélanges alcool/eau ou dans l'acide acétique pour conduire aux *ortho*-quinols (**A₂**). Mais les rendements avec cette méthode dépassent rarement les 30% pour l'obtention d'*ortho*-quinols (**A₂**). Cette méthode est par contre très efficace pour former des (spiroépoxy)*ortho*-quinols¹⁶⁸ à partir d'*ortho*-hydroxybenzylalcools (Schéma 34).^{169,170} Dans ce cas, l'étape d'oxydation est suivie d'une attaque nucléophile intramoléculaire.

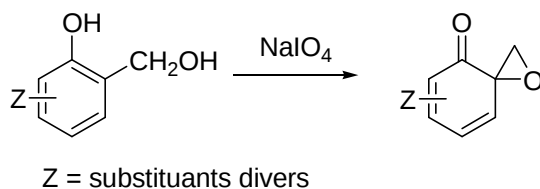


Schéma 34. Obtention de (spiroépoxy)*ortho*-quinols via l'oxydation d'Adler.

▪ Les iodanes-λ⁵

Enfin, le (±)-biscarvacrol (**34**) a aussi été synthétisé par le groupe du Professeur Quideau en utilisant les iodanes-λ⁵ (Schéma 33, voie *c*). Cette réaction est une désaromatisation hydroxylante de phénols appelée réaction HPD. L'oxydation du carvacrol (**40**) par le SIBX (**55**) conduit à l'*ortho*-quinol **39** qui donne par dimérisation le (±)-biscarvacrol (**34**) avec un rendement de 48%.¹⁴⁹

➤ La réaction HPD

Cette dernière méthode, la réaction HPD, est un outil efficace pour parvenir à la synthèse biomimétique de molécules naturelles. En effet, les *ortho*-quinols naturels que nous avons présentés (dimérisants ou non dimérisants) sont tous issus d'une oxydation hydroxylante stéréosélective d'un précurseur 2-alkylphénol. Tous ces dimères présentent le même noyau structural, indépendamment de leur origine biochimique, de leur substitution, de la complexité de leur squelette carboné et du nombre de carbones asymétriques.

L'utilisation de réactifs iodés hypervalents tels que l'acide *o*-iodoxybenzoïque (IBX, **54**) ainsi que sa formulation stabilisée non-explosible (SIBX, **55**)^{129,130} se sont révélés particulièrement efficaces pour promouvoir des réactions de désaromatisation hydroxylante de phénols, réaction HPD, de manière *ortho*-sélective (Schéma 35).

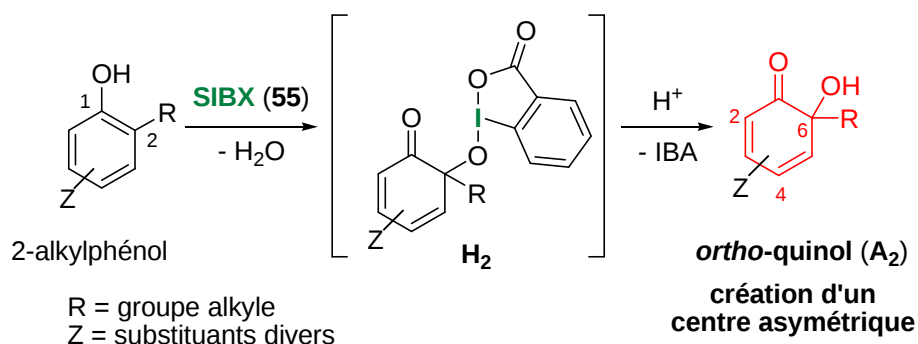


Schéma 35. Réaction HPD par le SIBX (**55**).

Ainsi, grâce à cette réaction HPD, il est possible d'accéder biomimétiquement à des molécules naturelles de type *ortho*-quinol qui peuvent, en fonction de leur groupement Z, dimériser, en une étape, à partir de leurs précurseurs phénoliques respectifs de type 2-alkylphénols.

Cette réactivité a été exploitée au laboratoire en réalisant la synthèse biomimétique de dimères d'*ortho*-quinols naturels par la réaction HPD, tels que le (±)-biscarvacrol (**34**) comme nous l'avons présenté dans le paragraphe précédent,^{18,149} la (±)-grandifloracine (**35**) (Schéma 36. 1),¹⁴⁹ et le (+)-aquaticol (**36**) à partir du (*R*)-hydroxycuparène (**44**) suivie d'une séparation CLHP (Schéma 36. 2).¹⁷¹ Dans tous les cas, l'obtention de l'*ortho*-quinol ciblé s'accompagne de la formation de l'*ortho*-quinone, ou du motif catéchol correspondant, issue de la réaction d'oxygénation sur la deuxième position *ortho*. Cette réaction HPD n'est donc pas sélective entre les deux positions *ortho*.

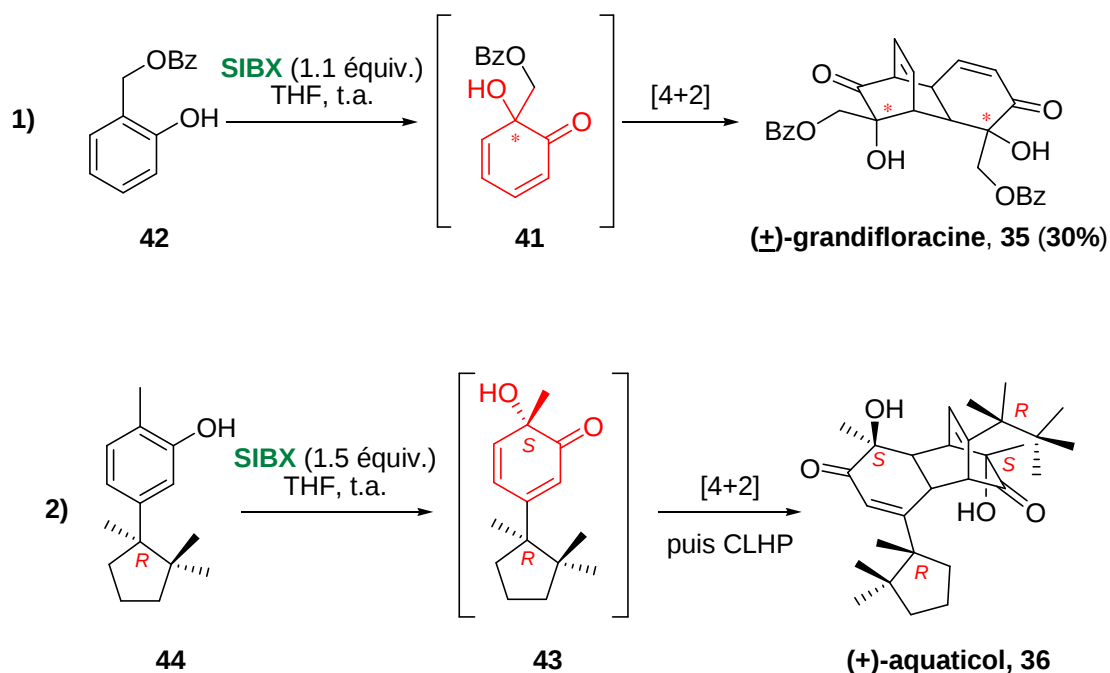


Schéma 36. Synthèse de la (±)-grandifloracine (35) et du (+)-aquaticol (36) par la réaction HPD au SIBX.

Ces quelques exemples de synthèse rapide de dimères d'*ortho*-quinols naturels démontrent bien le potentiel synthétique de la réaction HPD.

Nous avons présenté différentes méthodes pour accéder aux cyclohexa-2,4-diénone de manière racémique. Le nombre de méthodes permettant d'effectuer la désaromatisation oxydante témoigne de l'enjeu de cette réaction en synthèse organique. Or dans les synthèses présentées précédemment, la stéréochimie du centre asymétrique C₆ créé n'est pas contrôlée et l'étape de désaromatisation est souvent suivie d'une séparation CLHP. Cependant, il est capital de contrôler la stéréosélectivité de cette réaction et peu de méthodes ont été rapportées dans la littérature. Le prochain paragraphe est consacré à la description de quelques une de ces méthodes.

b) Désaromatisations asymétriques de phénols

Les quelques exemples de désaromatisation asymétrique de phénols rapportés dans la littérature peuvent être regroupés selon qu'il s'agisse d'un contrôle de la stéréochimie de la réaction par le substrat, par un additif ou par le réactif.

➤ Par le substrat

Cette méthode de contrôle par le substrat a été étudiée par oxydation anodique de phénols. Cet outil a été utilisé pour la préparation de quinones monocétaliques (**A₁**) racémiques^{1-3,5,59,172,173} par une séquence oxydation-hydrolyse qui consiste à former la quinone bicétalique qui est ensuite hydrolysée de manière partielle et sélective.⁵ Si le substrat présente une chiralité, il s'agit dans ce cas d'un processus diastéréosélectif.



Récemment, notre équipe a réalisé la première synthèse asymétrique d'*ortho*-quinones monocétaliques (**A₁**) chirales.⁵⁹ Cette stratégie est basée sur l'oxydation anodique de dérivés chiraux d'éthers de phénols substitués par un atome de brome en position 5 tels que **93**. L'éther de phénol chiral **93** est transformé en *ortho*-quinone bicétalique **94** par oxydation anodique avec un rendement de 34%, puis une hydrolyse acide sélective conduit à l'*ortho*-quinone monocétalique **95** avec un rendement de 53% (Schéma 37). Malgré les rendements modestes, le grand intérêt de ce travail réside dans la diastéréospécificité de cette réaction électrochimique (dr ≥ 95% déterminés par RMN ¹H).^{59,172}

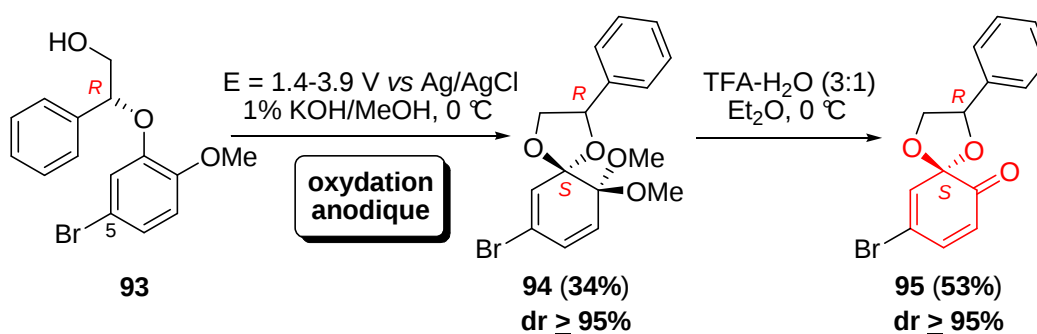


Schéma 37. Synthèse diastéréospécifique d'*ortho*-quinone monocétalique (**A₁**) par la séquence oxydation anodique-hydrolyse sélective.

Par ailleurs, une méthodologie de désaromatisation oxydante de phénols énantio-purs à l'aide du DIB (**51**) pour obtenir des spirocycles en série *ortho* a été développée au sein de notre équipe pour la synthèse d'*ortho*-quinones monocétaliques (**A₁**) non racémiques. Cet outil a été exploité pour la synthèse asymétrique du (+)-biscarvacrol (**34**) (Schéma 38). La fonction alcool du phénol énantio-pur **96** réagit avec le centre iodé électrophile du DIB (**51**) pour donner, par un mécanisme de type couplage de ligand, le spirocétal **97** qui est ensuite engagé dans une réaction d'addition d'un réactif de Grignard de manière diastéréosélective pour conduire à l'intermédiaire **98** avec un rendement de 54% sur les deux étapes et avec un ratio diastéréoisomérique $dr \geq 95:5$ (déterminé par RMN 1H). Un clivage de la copule chirale pour donner (*R*)-**39** suivi d'une cyclodimérisation conduisent au (+)-biscarvacrol (**34**) (Schéma 1, synthon **E**) avec un rendement de 56% sur ces deux dernières étapes et un ratio énantiomérique er de 93:7 (déterminé par CLHP).¹¹⁷

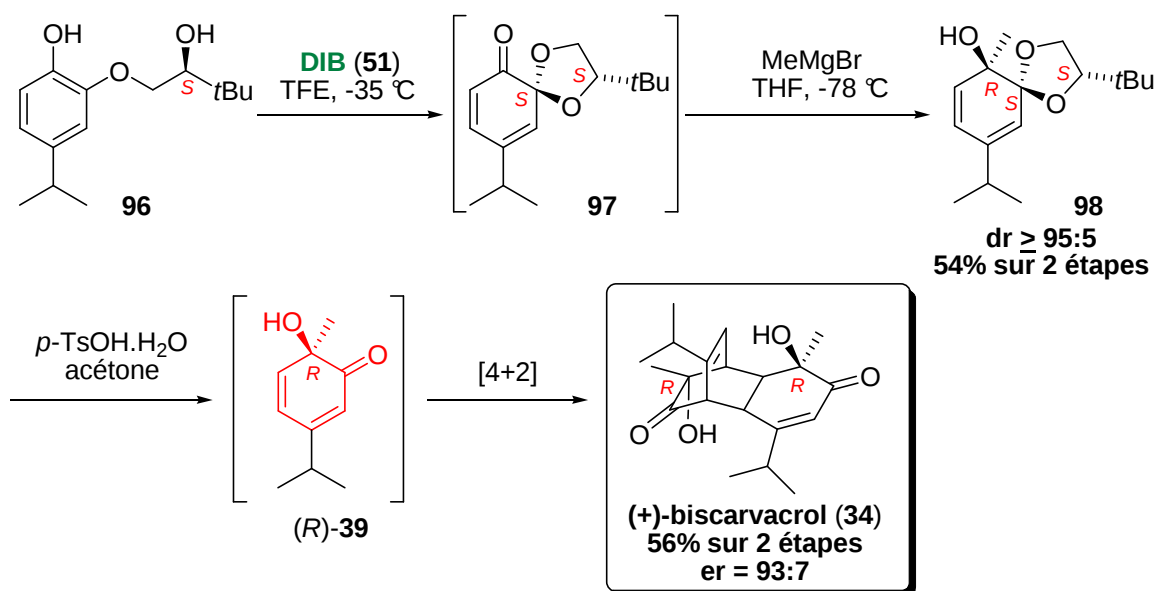
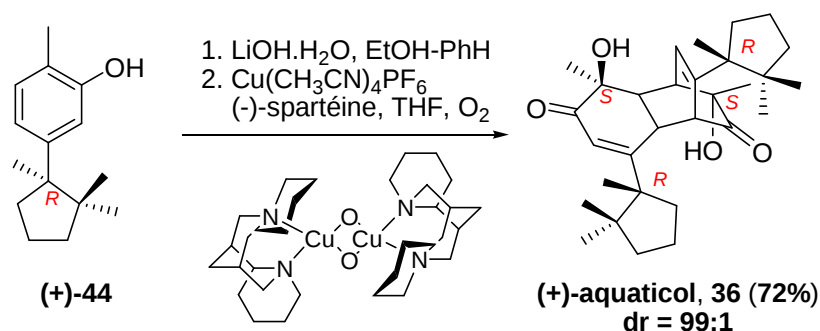


Schéma 38. Synthèse totale asymétrique du (+)-biscarvacrol (**34**) par le Pr. Quideau.

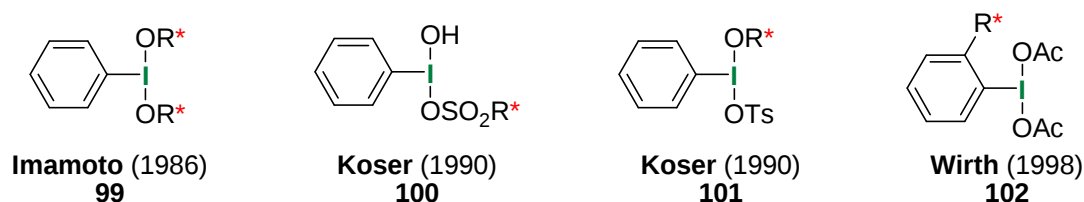
➤ Par un additif :

Le groupe de Porco a développé une méthode de désaromatisation énantiosélective de phénols basée sur l'utilisation d'un complexe cuivre (II)-(-)-spartéine-dioxygène qui a fourni d'excellents résultats pour la désaromatisation de résorcinols.¹⁷⁴ Porco a ensuite appliqué ces conditions à la désaromatisation du (*R*)-hydroxycuparène (**44**) pour obtenir le (+)-aquaticol (**36**) (Schéma 1, synthon **E**) avec un rendement de 72% et un ratio diastéréoisomérique dr de 99:1 (déterminé par CLHP)¹⁷⁵ (Schéma 39).

Schéma 39. Synthèse totale asymétrique du (+)-aquaticol (**36**) par Porco.

➤ Par le réactif

Beaucoup d'efforts ont été fournis depuis les années 1980 pour le développement de nouveaux dérivés iodés chiraux dans le but de réaliser des oxydations asymétriques avec un contrôle efficace de la stéréochimie du centre quaternaire créé. Diverses modifications structurales du dérivé iodé hypervalent ont été réalisées, tout d'abord en introduisant la chiralité au niveau des ligands de l'iode pour conduire à des dérivés tels que ces quelques exemples (**99-102**) (Figure 14).¹⁷⁶⁻¹⁷⁸

Figure 14. Exemples de iodanes- λ^3 chiraux.

La capacité de l'atome d'iode à échanger ses ligands (en particulier les ligands hétéroatomiques) est bien connue et c'est une étape clé de son mécanisme d'action qui permet d'expliquer la réactivité des dérivés iodés hypervalents et la régiochimie de certaines réactions telles que la désaromatisation oxydante de phénols. Dans le cas des dérivés iodés hypervalents chiraux où l'information chirale est portée par les ligands hétéroatomiques, l'étape d'échange de ligand induit une perte de chiralité. Introduire la chiralité sur le ligand aromatique est donc un moyen de limiter la perte de cette information. La modification du ligand arylique par un ligand aromatique chiral (chiralité axiale) a été envisagée par le groupe de Ochiai^{179,180} qui a synthétisé des dérivés où le ligand arylique est un binaphtyle atropoisomériquement pur (Figure 15). Le réactif **103** n'a pas connu d'application mais le réactif **104** a été utilisé dans la réaction d' α -phénylation.

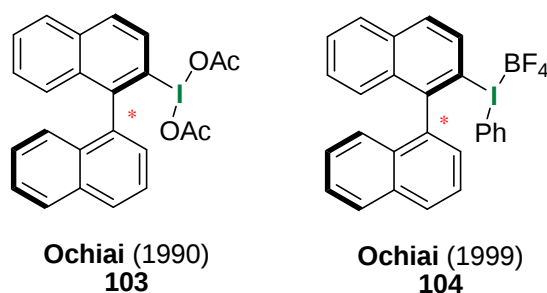
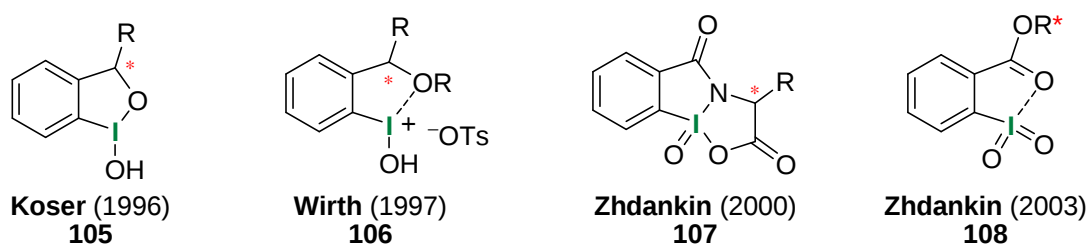


Figure 15. Iodanes chiraux de Ochiai.

L'existence d'interactions secondaires du type I-O mise en évidence dans les iodanes- λ^3 et - λ^5 cycliques permet d'imaginer d'autres types de structures où l'atome d'iode hypervalent aurait un environnement asymétrique plus proche et plus statique que dans les cas précédents. Cette stratégie a été utilisée par les groupes de Koser (**105**)¹⁸¹ et de Wirth (**106**)¹⁸²⁻¹⁸⁴ pour les iodanes- λ^3 et par le groupe de Zhdankin pour les iodanes- λ^5 (**107-108**) (Figure 16).¹⁸⁵⁻¹⁸⁷

Figure 16. Exemples de iodanes- λ^5 chiraux.

Plus récemment, des résultats plus convaincants sur cette recherche de iodanes chiraux ont été obtenus par le groupe de Kita¹¹⁵ qui a rapporté dans la littérature un réactif iodane- λ^3 chiral (**110**) avec un squelette rigide spirobiindane, capable de promouvoir une désaromatisation intramoléculaire de naphhtols tels que **109** pour conduire aux cyclohexa-2,4-diénone *spiro*-lactoniques telles que **111** avec un excès énantiomérique atteignant 86% (Schéma 40).¹¹⁵

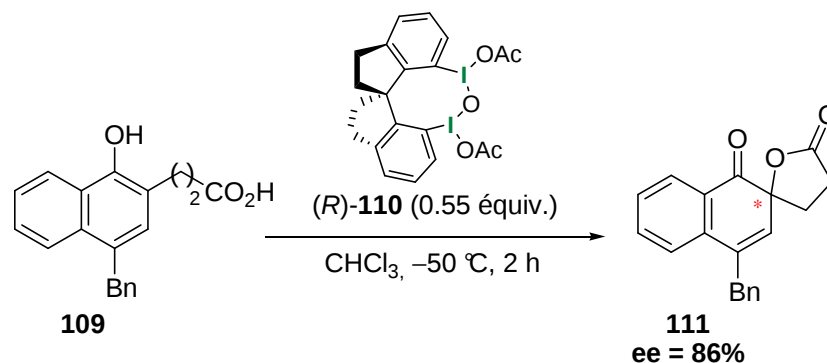


Schéma 40. Iodane chiral de Kita et spiro-lactonisation de naphhtols.

Boppisetti et Birman ont quant à eux créé un réactif iodane- λ^5 chiral (**113**) contenant une oxazoline, capable de promouvoir des réactions HPD asymétriques de 2-méthylphénols de type **112** de manière intermoléculaire suivies de cyclodimérisation [4+2] pour former les dimères d'*ortho*-quinols correspondants de type **114** avec des excès énantiomériques atteignant 77%.¹⁸⁸

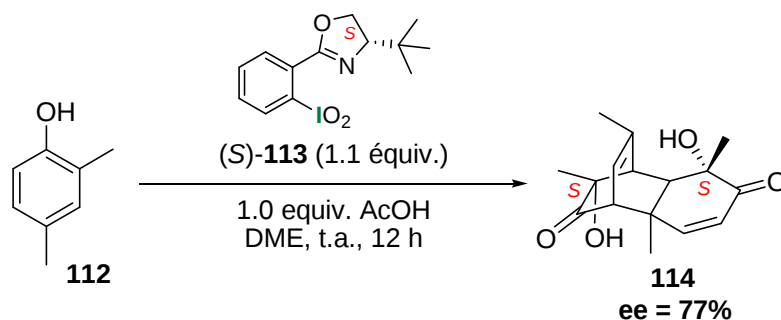


Schéma 41. Iodane chiral de Birman et cyclodimérisation d'*ortho*-quinols.

Des versions catalytiques de ces réactions impliquant des réactifs iodés hypervalents ont aussi fait leur apparition,¹⁸⁹⁻¹⁹¹ et quelques chercheurs ont pu appliquer cette alternative à la désaromatisation de phénols. Le groupe de Kita a utilisé une quantité catalytique de iodoarène et du *m*-CPBA comme co-oxydant pour la formation de la liaison C-N dans la *spiro*-cyclisation d'amides phénoliques.¹⁹² Il a aussi proposé une version catalytique de l'utilisation de leur réactif bis(iodane- λ^3) en oxydant *in situ* le précurseur bis(iodoarène) (**110**) avec du *m*-CPBA pour former des cyclohexa-2,4-diénone *spiro*-lactoniques avec un excès énantiomérique de plus de 69%.¹¹⁵

Parallèlement aux études menées par le groupe de Birman, notre groupe a développé une réaction HPD asymétrique basée sur l'organocatalyse, en utilisant un iodobiarène chiral **115b** (Figure 17). Ces travaux seront présentés plus en détail dans la partie II.2 du chapitre suivant.

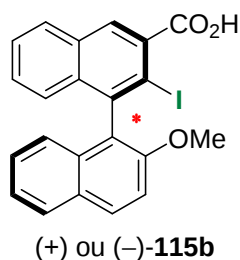


Figure 17. Iodobiarène chiral de Quideau pour la réaction HPD.

II. Présentation des objectifs

Nous avons présenté dans ce chapitre l'état de l'art concernant les travaux sur les *ortho*-quinols, c'est-à-dire les 6-alkyl-6-hydroxycyclohexa-2,4-diénone (**A₂**), qui ont démontré leur utilité dans la synthèse de substances naturelles comme intermédiaires hautement fonctionnalisés pour la construction rapide d'architectures structurales complexes. Plusieurs systèmes de désaromatisation oxygénante ont ainsi été examinés ces cinquante dernières années pour générer ce synthon (**A₂**) à partir de 2-alkylphénols, notamment dans le groupe du Pr. Quideau dans lequel les travaux sur la désaromatisation hydroxylante de phénol (réaction HPD) via l'utilisation d'iodanes- λ^5 ont fait l'objet de nombreuses publications.^{6,119,129,149,171,193}

Les objectifs de mes travaux de thèse s'articulent autour de l'application de cette réaction HPD à la synthèse totale de substances naturelles (Schéma 42).

La première partie de mes résultats sera consacrée à l'élaboration d'un intermédiaire clé de type *ortho*-quinol (**117**) pour la synthèse de la (+)-aquayamycine (**116**), un antibiotique de type angucycline.

Dans une deuxième partie, la première application de la réaction HPD à la synthèse d'un *ortho*-quinol naturel non dimérisant, la (+)-wasabidiénone **B₁** (**16**) sera décrite. L'hémisynthèse de la (-)-wasabidiénone **B₀** (**17**) sera également commentée, avant d'évoquer les derniers développements d'une version asymétrique de cette réaction HPD grâce à l'utilisation de iodanes chiraux générés *in situ* à partir de iodoarènes chiraux.

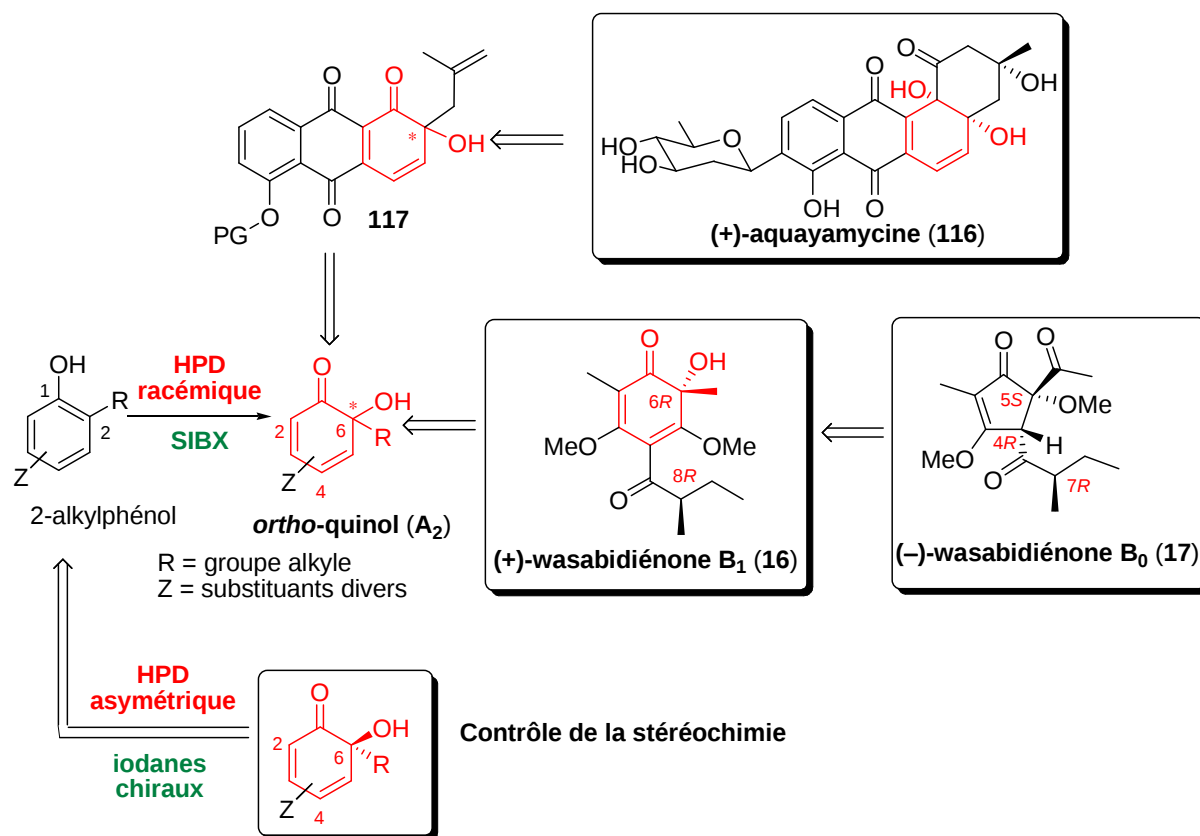
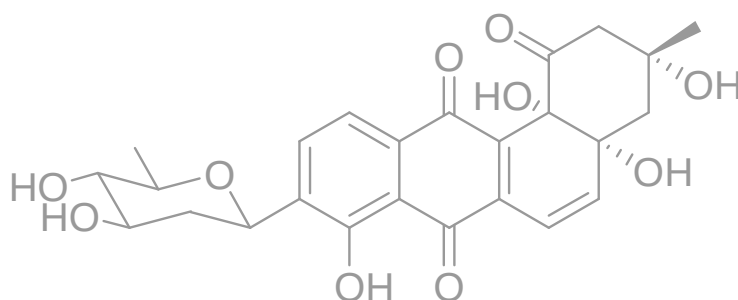


Schéma 42. Présentation des objectifs.

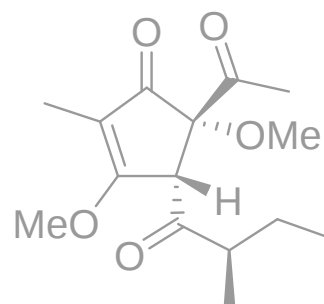
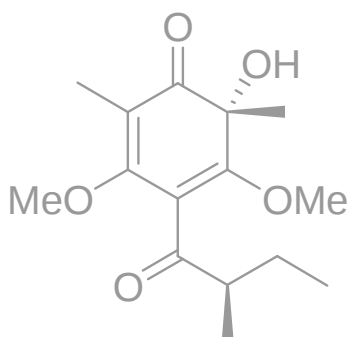
Chapitre II: Résultats



I : La réaction HPD pour la synthèse totale de l'aquayamycine

II : La réaction HPD pour la synthèse totale d'*ortho*-quinols naturels :

- 1) Synthèse totale de la wasabidiénone B₁ et accès à la wasabidiénone B₀
- 2) Développement de la réaction HPD asymétrique



I. La réaction HPD pour la synthèse totale de l'aquayamycine

I.1. Présentation générale

La (+)-aquayamycine (**116**) a été isolée pour la première fois en 1968 par le groupe de Nagatsu à partir de la bactérie *Streptomyces misawanensis*.^{194,195} Elle appartient à la famille des nombreuses angucyclines^{196,197} et plus précisément à la sous-famille des angucyclines qui possèdent des groupements oxygénés à la jonction des cycles A et B (positions C_{4a} et C_{12b}) dont fait partie la SS-228Y (**118**), le premier membre de cette sous-famille à avoir été rapporté dans la littérature (Figure 18).^{198,199}

Sa structure, décrite en 1970,²⁰⁰ est caractérisée par un squelette benz[a]anthracène constitué de quatre cycles à six chaînons (ABCD) assemblés de façon angulaire (Figure 18). Elle est composée d'une unité aglycone sur laquelle est attachée une unité sucre de type D-olivose par une liaison β -C aryl glycosidique (Figure 18).

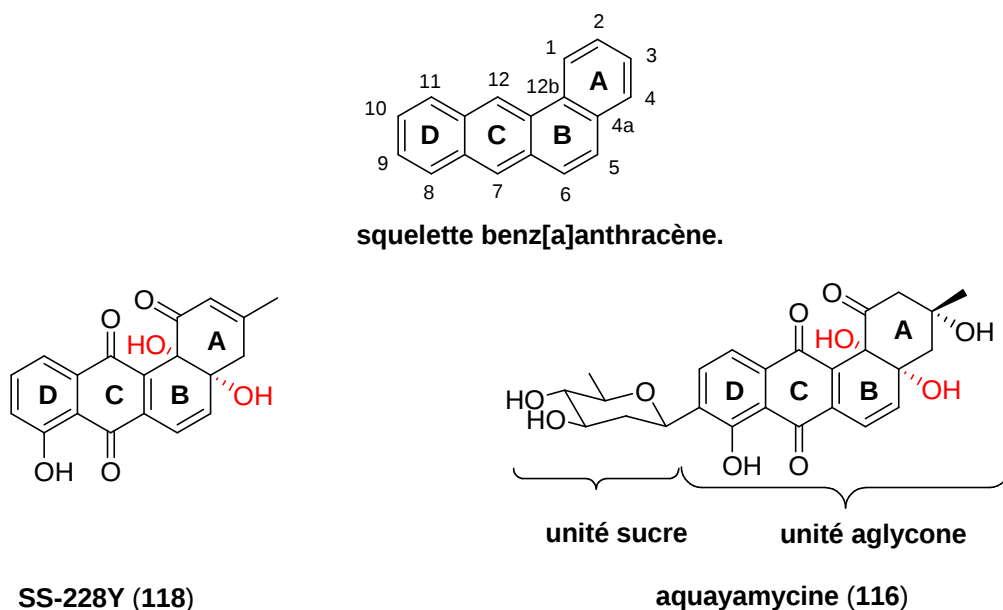


Figure 18. Présentation de l'aquayamycine (**116**).

Cette sous-famille d'angucyclines possédant un ou deux groupements oxygénés à la jonction des cycles A et B sont, de loin, celles qui présentent les activités biologiques les plus attrayantes.²⁰¹ Ces molécules constituent une importante sous-classe d'antibiotiques connus en particulier pour leurs propriétés antivirales, antitumorales et antifongiques.^{196,197}

L'aquayamycine (**116**) a fait l'objet de nombreuses études en raison notamment du large spectre d'activités biologiques de cette angucycline connue en particulier pour ses propriétés antibactériennes.^{202,203} La difficulté synthétique principale réside dans la présence des deux fonctions oxygénées en positions vicinales des cycles A et B qui constituent un pharmacophore essentiel de cette molécule. La première, et unique à ce jour, synthèse totale de l'aquayamycine (**116**) a été rapportée en 2000 par le groupe de Suzuki sous la forme de trois communications consécutives dans *Tetrahedron Letters*.²⁰⁴⁻²⁰⁶

Leur stratégie synthétique repose sur la construction en dernier lieu du cycle A, instable, par un couplage pinacolique intramoléculaire du céto aldéhyde tricyclique (**119**) suivi d'une élimination en position C₅-C₆. La formation du tricycle BCD (**119**) est accessible via une réaction d'Hauser entre le 3-(phénylsulfonyl)phtalide (**120**) et la cyclohexénone (**121**) (Schéma 43).

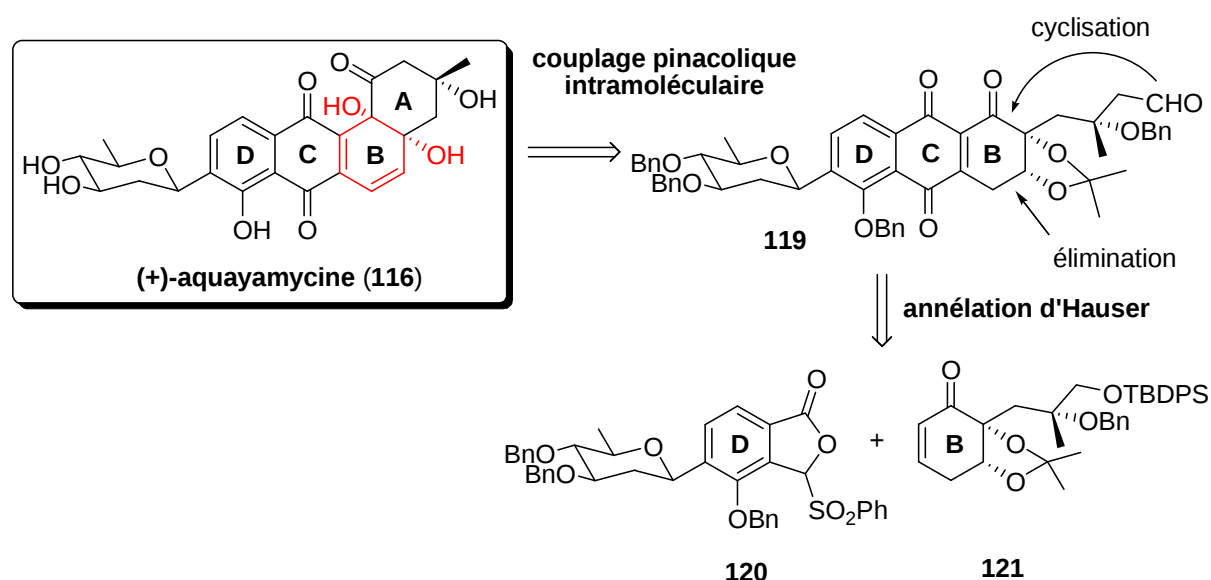
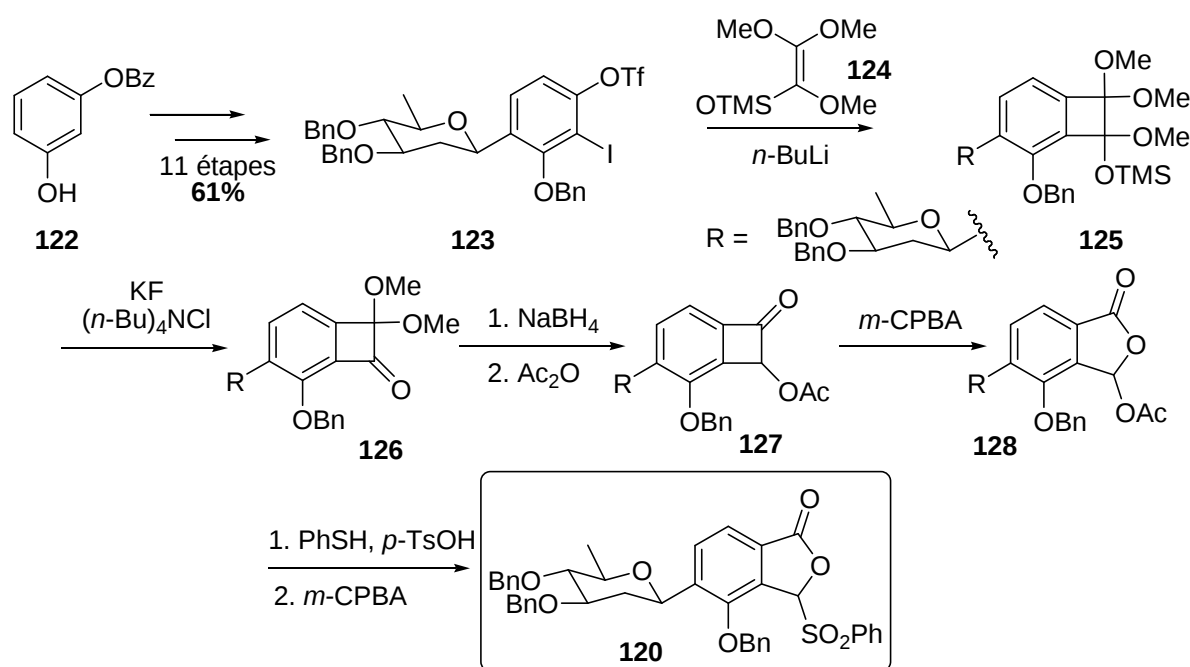


Schéma 43. Rétrosynthèse de l'aquayamycine (**116**) par Suzuki.

Le phtalide **120**, possédant un groupement β -C-olivose, a été construit en exploitant la réaction de cycloaddition [2+2] entre le benzène **123**, obtenu en 11 étapes avec un rendement global de 61% à partir du précurseur **122**, et l'acétal de cétène silylé **124** (Schéma 44). Le premier article de la série décrit la synthèse du phtalide en partant d'un phénol protégé par un groupe méthyle. Cependant, pour mener à bien la synthèse totale de l'aquayamycine (**116**), le remplacement de ce groupe protecteur par un groupement benzyle a été nécessaire. Le phtalide **120** a donc été synthétisé en utilisant la procédure décrite dans le premier article ; il est toutefois regrettable que les auteurs n'aient pas rapporté les rendements correspondants à la synthèse de ce phtalide benzylé **120**, et se soient contentés des rendements des réactions

menant au phtalide méthylé. Le cycloadduit **125** ainsi obtenu est hydrolysé pour conduire à la cétone **126**. La réduction de ce composé avec NaBH_4 , suivie d'une hydrolyse acide et d'une acétylation de la fonction alcool libérée, donne le produit **127**. L'oxydation de Baeyer-Villiger de **127** conduit à l'intermédiaire **128**. Le remplacement du groupement acétate du phtalide **128** par un groupement thiophényle et l'oxydation du groupe sulfure ainsi obtenu conduisent finalement au synthon **120**.

Schéma 44. Synthèse du synthon **120**.

L'autre partie de la molécule, *i.e.* le fragment AB, est construite à partir du dérivé **130** optiquement pur dont la synthèse à partir du précurseur **129** en 7 étapes avec un rendement global de 57%, a fait l'objet d'une quatrième publication un an plus tard²⁰⁷ (Schéma 45). La protection du diol vicinal de **130**, sous la forme d'un acétonide, et la désacétylation de l'intermédiaire ainsi obtenu, conduisent à la formation d'un alcool, immédiatement protégé sous la forme d'un éther de *p*-méthoxybenzyle **131** avec un rendement de 89%. La semi-hydrogénation de la triple liaison par le catalyseur de Lindlar, et l'oxydation sélective de l'oléfine résultante permettent d'isoler le dérivé **132** avec un rendement de 78%. L'addition du bromure d'allyle zincique donne **133** avec 89% de rendement, qui est converti en **134** en quatre étapes avec un rendement global de 73% (protection de l'alcool tertiaire, ozonolyse de l'oléfine suivie d'une réduction au NaBH_4 , silylation de l'alcool secondaire et déprotection sélective du *p*-méthoxybenzyle). Finalement, l'oxydation de Swern et la déshydrogénation de la cétone résultante fournissent le fragment **121** avec un rendement de 77% (Schéma 45).

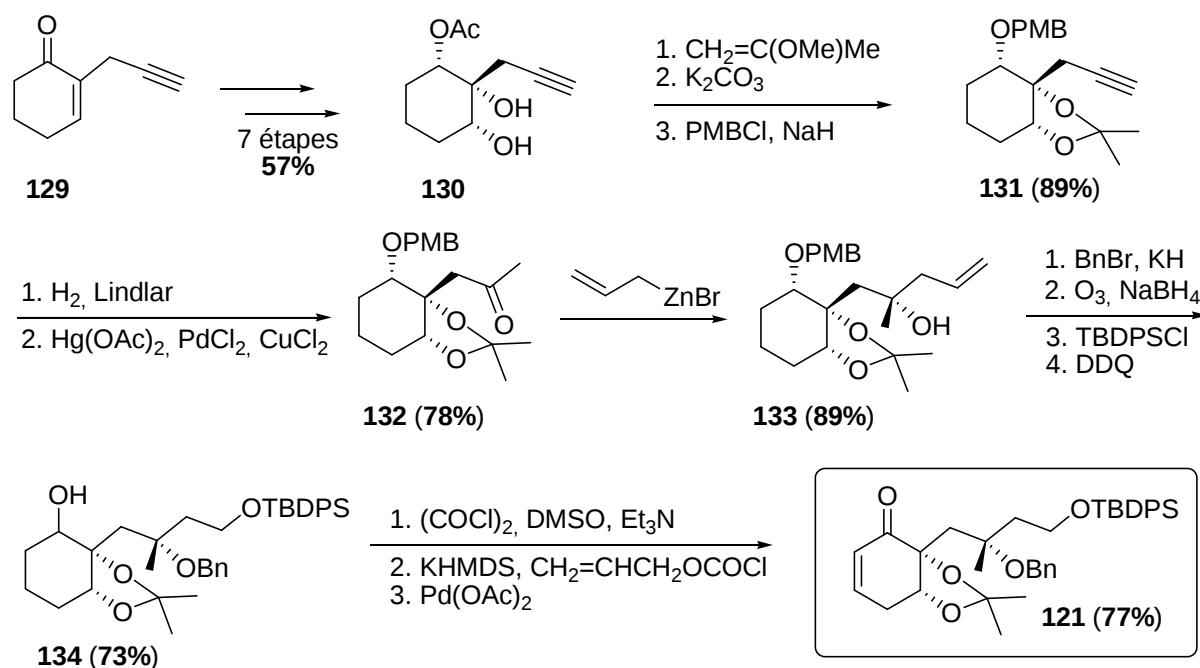


Schéma 45. Synthèse du synthon 121.

L'énone **121** est additionnée à une solution contenant l'anion correspondant au phthalide **120** (Schéma 46). La réaction est propre et conduit à la formation d'une hydroquinone instable qui est immédiatement protégée avec du diméthylsulfate en présence de K_2CO_3 sous la forme du dérivé diméthylé **135** avec un rendement de 73%. Le groupe silylé est retiré et l'oxydation de Swern permet d'obtenir l'intermédiaire **136** avec un rendement de 82%. Le couplage pinacolique intramoléculaire réalisé selon la procédure de Pedersen entraîne la fermeture du cycle A et l'oxydation de Swern du mélange d'alcools résultants fournit la cétone **137** avec un rendement élevé de 89%. Trois étapes supplémentaires permettent d'obtenir le composé **138** avec un rendement de 96%. L'anthraquinone **139** est obtenue après avoir reprotégé de façon sélective le phénol C_8 par traitement au nitrate de cérium et d'ammonium (CAN). Finalement, la déprotection du benzyle et l'élimination du groupement mésylate en C_5 fournissent la (+)-aquayamycine (**116**) avec un rendement global de 46% sur les 4 dernières étapes (Schéma 46).

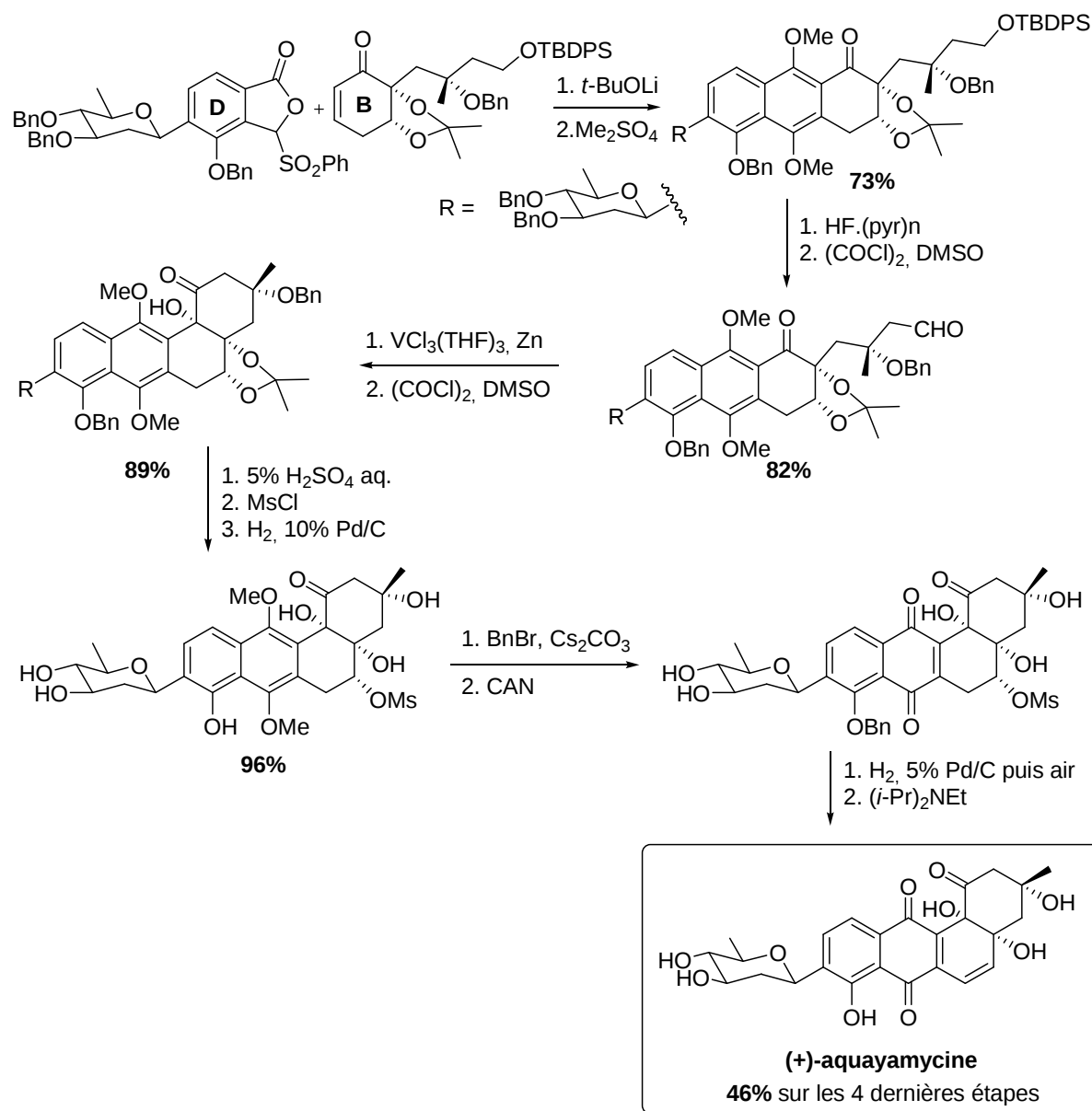


Schéma 46. Synthèse de la (+)-aquayamycine (116).

Ce travail est tout à fait colossal et la synthèse de Suzuki met en œuvre pas moins de cinquante étapes, mettant ainsi en exergue la nécessité d'élaborer une nouvelle stratégie de synthèse plus rapide et efficace.

I.2. Etudes préliminaires

Le groupe du Pr. Quideau s'intéresse à ce challenge depuis plusieurs années. Différentes stratégies s'appuyant sur la réactivité des iodés hypervalents ont été envisagées et modifiées en fonction des divers problèmes rencontrés au niveau de la synthèse. Les derniers résultats décrits dans la thèse de N. Lebrasseur ont montré une réelle avancée dans cette synthèse.²⁰⁸

La stratégie utilisée s'appuie sur un système bicyclique simple, visant la construction du squelette benz[*a*]naphtalène tricyclique ABC de l'aquayamycine (Schéma 47). L'étape clé est une réaction de désaromatisation hydroxylante appliquée au naphthol **142** et qui vise à introduire les deux atomes d'oxygènes à la fusion des cycles A et B.

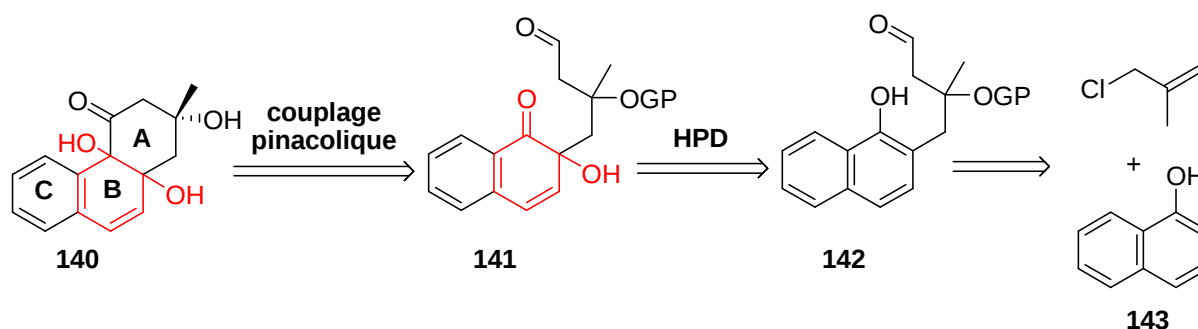


Schéma 47. Rétrosynthèse sur la version naphthol.

Après plusieurs approches qui ont vu varier le choix des groupements protecteurs et/ou l'ordre des réactions à effectuer, les résultats les plus concluants sont décrits ci-dessous.

La fonctionnalisation de la chaîne en position *ortho* est effectuée par la *O*-allylation du 1-naphthol (**143**) en présence de chlorure de méthallyle pour former le dérivé **144** suivi d'un réarrangement de Claisen pour conduire à l'intermédiaire **145** avec un excellent rendement global de 94%. Puis la protection du phénol conduisant à l'intermédiaire **146** quantitativement, suivie d'une époxydation de l'oléfine terminale permettent de générer l'intermédiaire **147** qui contient un motif époxyde précurseur de la fonction hydroxyle tertiaire, avec un rendement de 84%. Avant de créer le cycle A, il faut ajouter un carbone supplémentaire à la chaîne latérale. Le réactif de Nagata (Et_2AlCN) permet d'ouvrir l'époxyde **147** et d'introduire un groupement nitrile pour fournir l'intermédiaire **148** avec un rendement de 39%. Cette réaction a entraîné le clivage partiel du groupement TES conduisant à l'intermédiaire **149** avec un rendement de 38%. La réduction de la fonction nitrile en aldéhyde par le DIBAL-H conduit aux intermédiaires clé **150** et **151** avec des rendements de 30 et 33% respectivement (Schéma 48).

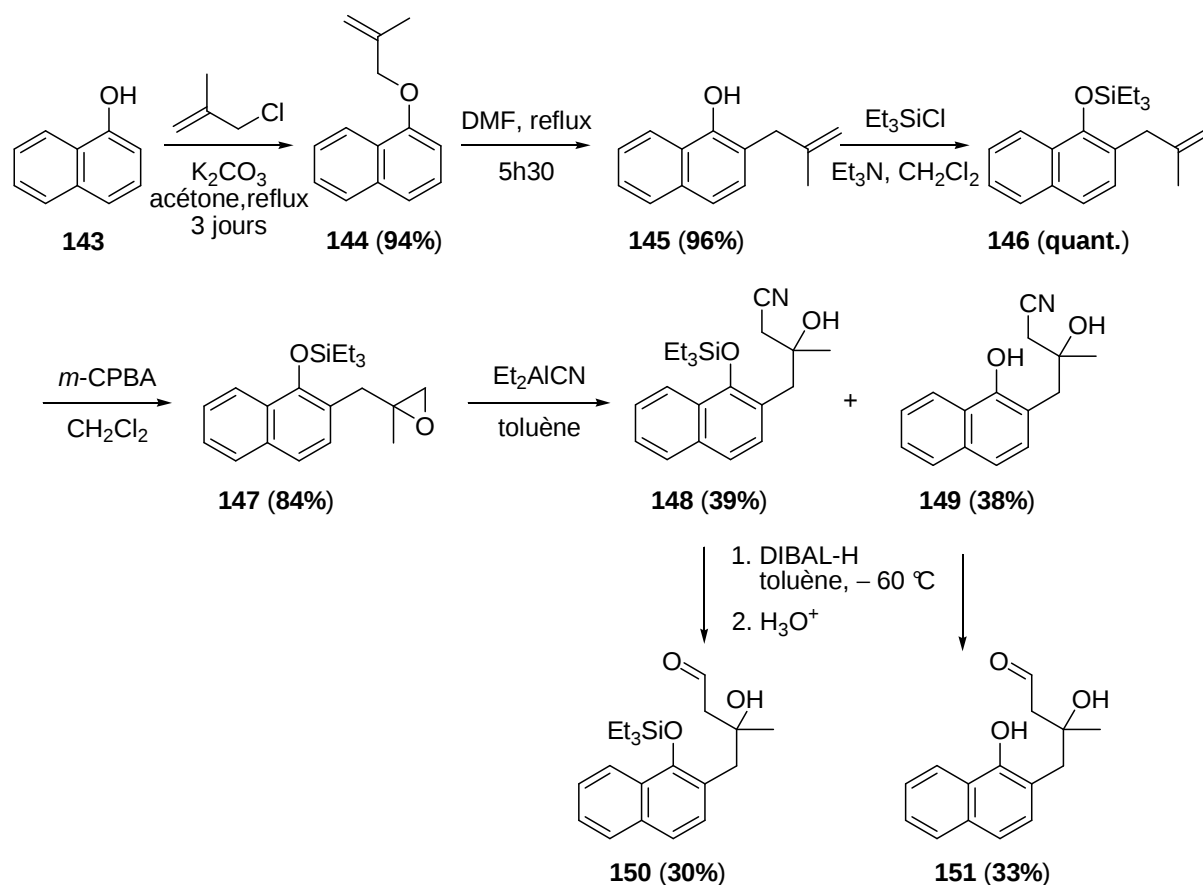


Schéma 48. Résultats sur la version naphthol.

La réaction HPD a été validée sur les intermédiaires **152** et **154** en utilisant le iodane- λ^5 SIBX (**55**). Ces naphthols ont été convertis avec succès en leurs *ortho*-quinols correspondants avec des rendements quasi quantitatifs (Schéma 49).¹⁴⁹

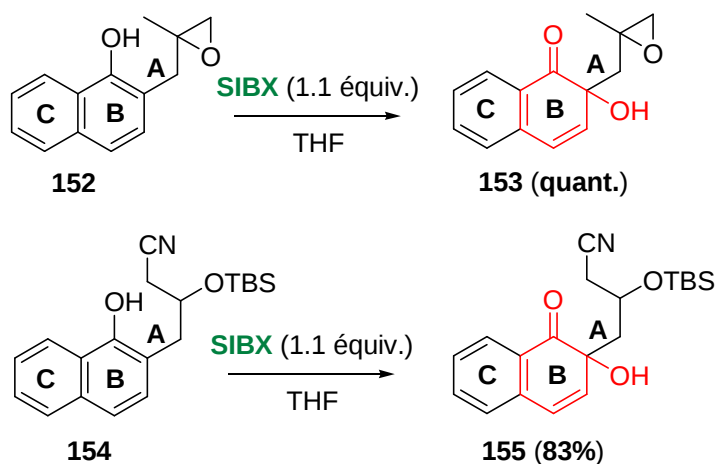


Schéma 49. Réaction HPD sur la version naphthol.

I.3. Stratégie de synthèse

Suite à ses résultats encourageants, nous avons décidé d'utiliser cette stratégie sur un précurseur tricyclique pour se rapprocher un peu plus de la cible, l'aquayamycine (**116**) (Schéma 50).

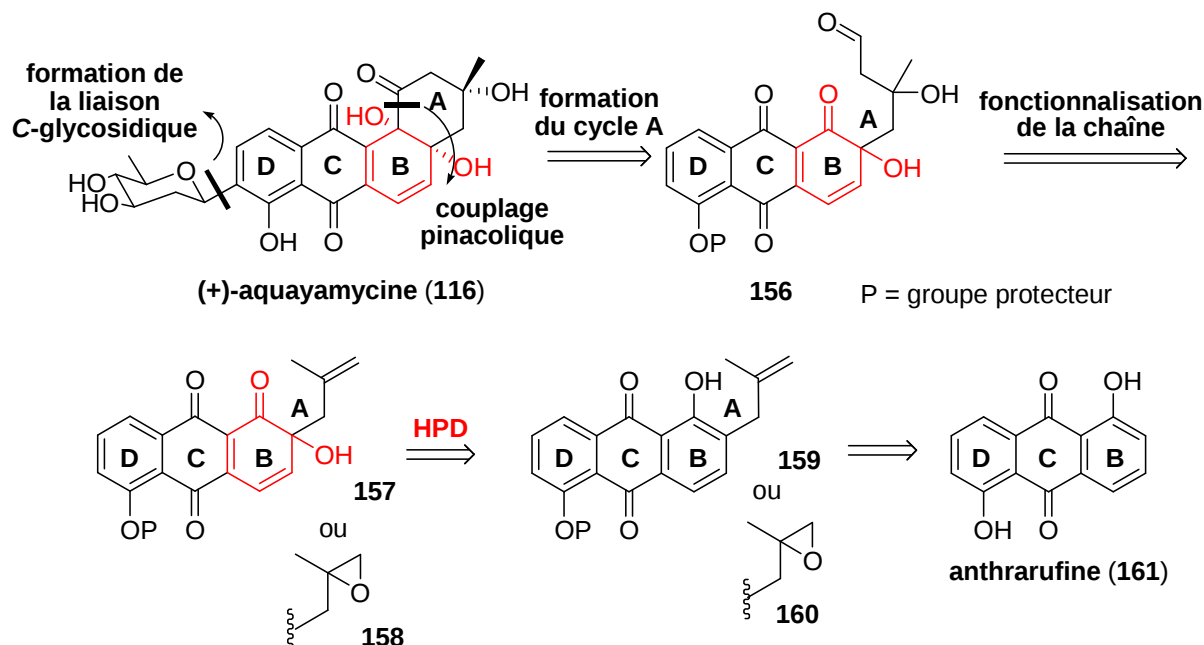


Schéma 50. Analyse rétrosynthétique.

Notre approche est basée sur la construction du cycle A à partir d'un précurseur tricyclique (**156**) rapidement accessible, complètement fonctionnalisé et présentant déjà les fonctions oxygénées en positions vicinales. La fermeture du cycle A pourra être réalisée grâce à un couplage pinacolique du type de celui décrit par Suzuki dans sa synthèse de la (+)-aquayamycine (**116**) et le sucre en position C₉ pourra être installé via un réarrangement O-glycoside → C-glycoside en utilisant une des méthodes préalablement décrites par Suzuki²⁰⁶ et Matsuo.²⁰⁹ On se propose de fonctionnaliser la chaîne latérale à partir de la chaîne méthallyle (**157**) ou époxyde (**158**) car au cours de notre stratégie de synthèse, il sera nécessaire d'époxyder pour pouvoir introduire l'alcool tertiaire du cycle A. Cet intermédiaire clé *ortho*-quinolique **157** ou **158**, qui contient la fonction hydroxyle en position *ortho*, peut être obtenu par la réaction HPD en utilisant le SIBX^{2,6,149} sur la structure tricyclique **159** ou **160** qui porte la chaîne latérale en *ortho*. Les différentes étapes permettant d'élaborer le dérivé **159** à partir de l'anthrarufine (**161**) étant décrites,²¹⁰ nous avons choisi de débiter la synthèse à partir de cette anthraquinone commerciale **161**. Pour éviter toute compétition au niveau de l'étape de désaromatisation hydroxylante, il est impératif de protéger la fonction phénol en position C₈.

Nous sommes conscients que la présence d'une paraquinone sur le cycle C appauvrit le cycle B et risque de gêner la réaction HPD ; une voie alternative passant par une version réduite (*para*-hydroquinone ou anthracène) doit être également envisagée.

I.4. Vers la synthèse de l'aquayamycine

I.4.1. Synthèse des précurseurs de la réaction HPD en version paraquinone

L'introduction du bras carboné sur l'anthrurufine commerciale (**161**) est réalisée dans les conditions classiques d'une réaction de Williamson, en présence de carbonate de potassium et de chlorure de méthallyle, dans le diméthylformamide à 100 °C. Selon le temps de réaction et après purification sur colonne chromatographique, on obtient soit un mélange de produits mono- (**163**) et bi-allylés (**162a**) avec des rendements respectifs de 39 et 19% après 15 h de réaction,^{211,212} soit le dérivé bi-allylé **162a** de manière quantitative après 3 jours de réaction (Schéma 51).²¹³ Cette réaction a été effectuée sur des quantités d'anthrurufine (**161**) allant jusqu'à 20 g.

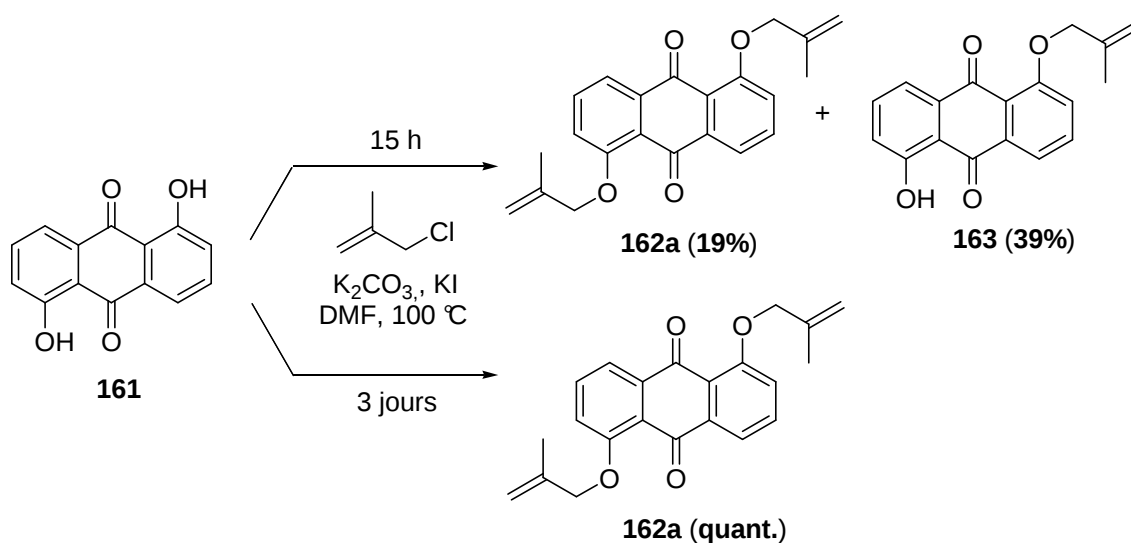


Schéma 51. Réaction de Williamson.

L'étape suivante consiste à réaliser un réarrangement de Claisen pour installer la chaîne latérale en position *ortho*. Dans le cas du produit mono-allylé **163**, il est alors nécessaire de protéger préalablement le phénol libre de la position C₈. Deux groupements protecteurs ont été utilisés : le groupe méthyle et le groupe *para*-méthoxybenzyle (PMB) (Schéma 52). Cette étape de protection est réalisée en milieu basique, dans l'acétone à reflux, en présence de carbonate de potassium et du dérivé halogéné désiré (iodure de méthyle ou chlorure de *para*-

méthoxybenzyle) pour conduire aux deux produits protégés **162b** et **162c** avec d'excellents rendements sans nécessiter de purification sur colonne chromatographique. Une simple précipitation dans l'eau pour le composé **162b** et une trituration dans l'éther diéthylique du composé **162c** ont permis d'isoler les produits attendus avec une très bonne pureté contrôlée notamment par RMN.

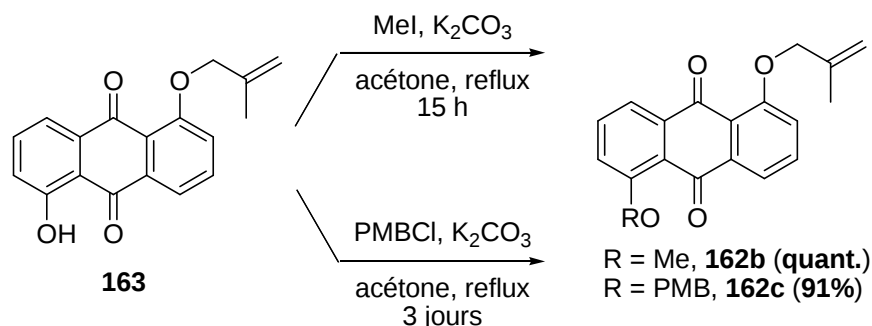


Schéma 52. Protection du phénol en C₈.

On a donc en main trois versions protégées : la version méthallyle (**162a**), méthoxy (**162b**) et PMB (**162c**). Le réarrangement de Claisen a été réalisé sur ces trois versions en présence de dithionite de sodium ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) dans un mélange DMF/ H_2O à 100 °C (Schéma 53) et a permis de convertir le substrat bi-allylé (**162a**) en produit de mono-Claisen (**159a**) quasi quantitativement,^{211,212} et les produits **162b** et **162c** en **159b** et **159c** avec des rendements de 77% et de 54%, respectivement. Dans les trois cas, les produits n'ont pas nécessité de purification sur colonne chromatographique. Les composés **159a** et **159b** ont pu être isolés suffisamment purs grâce à une précipitation dans l'eau. Concernant le composé **159c**, une trituration dans l'éther diéthylique et l'hexane a permis de l'isoler pur mais avec un rendement plus modeste. Par ailleurs, il est intéressant de souligner l'excellente sélectivité conduisant au dérivé mono-Claisen **159a** dans le cas du substrat bi-allylé (**162a**). Ce réarrangement de Claisen a été effectué sur des quantités de substrat de 3 g sans difficulté contrairement à ce qui est décrit dans la littérature selon laquelle la quantité de substrat maximum pour obtenir le produit de mono-Claisen pur est limitée à 1 g.

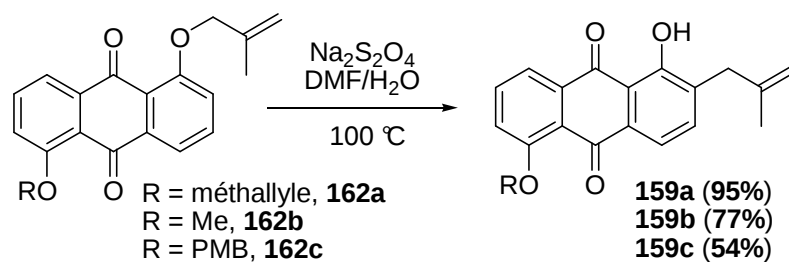


Schéma 53. Réarrangement de Claisen.

I.4.2. L'étape clé HPD sur la version paraquinone

En deux ou trois étapes selon la version étudiée, en utilisant une chimie connue et décrite, les précurseurs de désaromatisation sont obtenus. Malheureusement, dans les trois cas, quelles que soient les conditions utilisées (IBX ou SIBX dans le DMSO ou le THF), la réaction n'a pas lieu et les produits de départ sont récupérés (Schéma 54). Nous avons envisagé ce manque de réactivité qui peut être expliqué par la désactivation du phénol due à son implication dans une liaison hydrogène avec la fonction cétone.

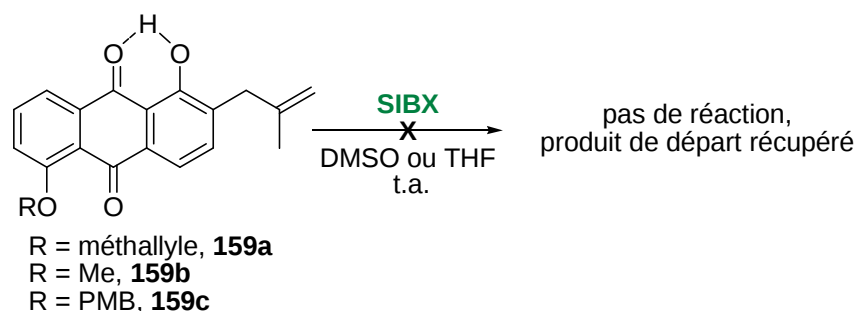


Schéma 54. Réaction HPD sur la version paraquinone.

I.4.3. Etude de précurseurs en version réduite

Nous avons donc décidé de travailler sur une version réduite de la paraquinone. La Figure 19 présente les composés que nous avons envisagés :

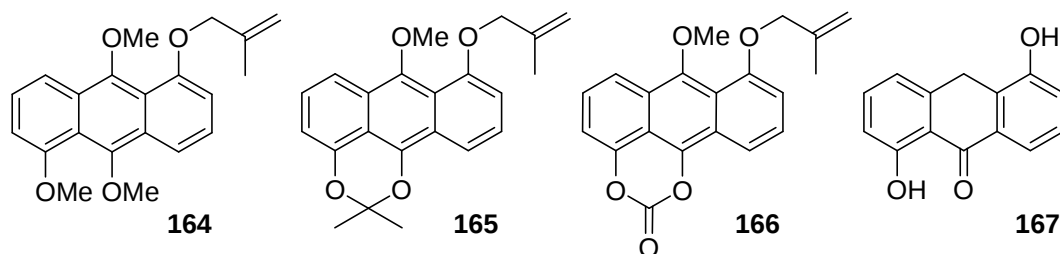


Figure 19. Précurseurs étudiés en version réduite.

a) Version triméthylée

La version triméthylée **164**^{214,215} est obtenue avec 64% de rendement par traitement avec du dithionite de sodium et du iodure de méthyle dans le DMF en présence d'hydroxyde de sodium, mais a posé un problème de stabilité. En effet, une oxydation en paraquinone est observée de manière majoritaire et ne permet pas de poursuivre la synthèse avec ce motif réduit.

b) Version acétal

La version acétal **165** a pour but de bloquer le système hydroquinonique pour éviter son oxydation en paraquinone. Malheureusement, nous ne sommes pas parvenus à générer cette version et avons obtenu le produit protégé **162b** avec un rendement de 55% (Schéma 55).

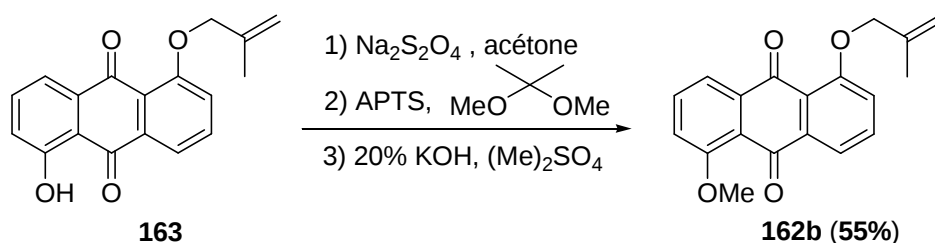


Schéma 55. Formation de la version acétal (**165**).

c) Version carbonate

Nous avons également envisagé la version carbonate (**166**) mais tout comme pour la forme acétal, cet intermédiaire n'a pu être formé (Schéma 56).

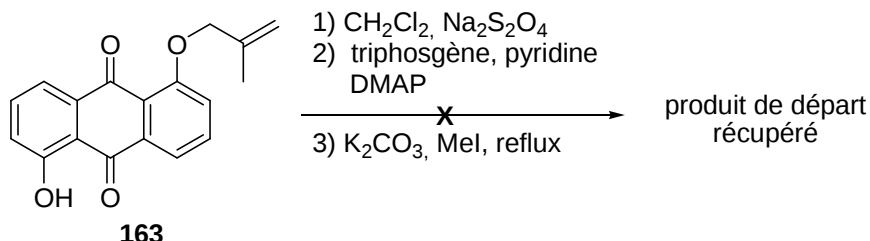


Schéma 56. Formation de la version carbonate (**166**).

d) Version mono-cétone

Face aux difficultés rencontrées pour former ces versions réduites, notre attention s'est portée sur l'utilisation d'un motif avec une seule cétone (**167**).²¹⁶ Ce composé (**167**) a été synthétisé avec succès (67% de rendement) à partir de l'anthrurufine (**161**) selon les conditions décrites par le groupe de Cook²¹⁷ (Schéma 57), c'est-à-dire en présence de dichlorure d'étain dans l'acide acétique et l'acide chlorhydrique à 100 °C.

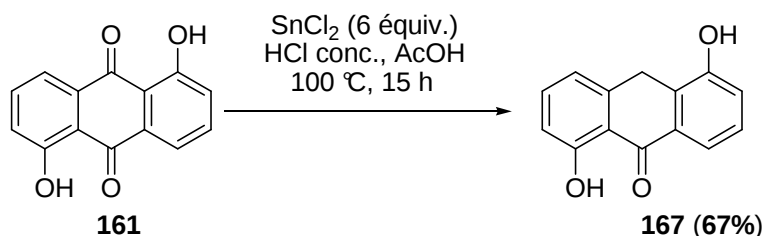
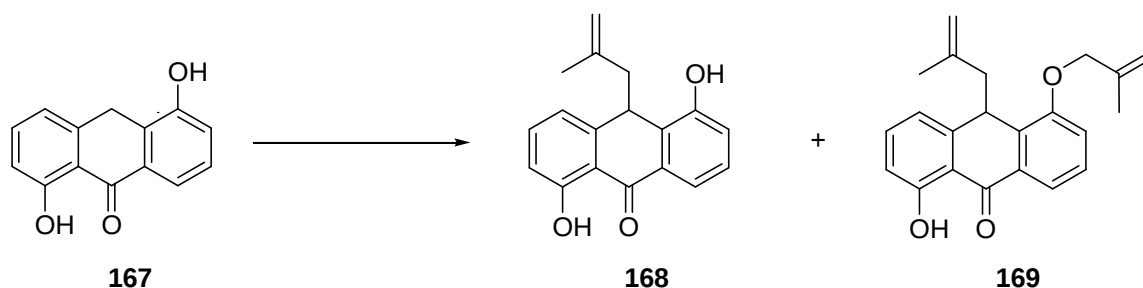


Schéma 57. Formation de la version mono-cétone (**167**).

L'étape suivante est l'installation de la chaîne allylique sur le phénol. Malheureusement, quelles que soient les conditions utilisées, à savoir thermodynamiques en utilisant du carbonate de potassium dans de l'acétone à reflux ou cinétiques en se plaçant à -78 °C dans le THF avec de la 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU) ou du carbonate de césium, on obtient le produit C-allylé (**168**) avec des rendements compris entre 11 et 53% selon les conditions utilisées. Dans le cas des conditions thermodynamiques, un mélange de produits C-allylé (**168**) et C- et O- bi-allylé (**169**) est observé avec des rendements de 43% et 15% respectivement (Schéma 58). D'autres conditions ont été testées en utilisant une chaîne

allylique plus réactive via le trichloroacétimide, synthétisé à partir du trichloroacétonitrile avec un rendement de 75%²¹⁸ ou via du palladium²¹⁹ mais seul le produit de départ est récupéré. Pour tenter de diminuer la nucléophilie du groupement $-\text{CH}_2$, nous avons utilisé le borax²²⁰ mais ces conditions ont engendré une dégradation du milieu réactionnel.



Entrée	Conditions	Observations
1	K_2CO_3 , bromure de méthallyle acétone, reflux	168 (43%) + 169 (15%)
2	DBU, bromure de méthallyle THF, -78°C	168 (53%)
3	CsCO_3 , chlorure de méthallyle THF, -78°C	168 (11%)
4	Trichloroacétimide, TfOH CH_2Cl_2 ou EtOAc/Cyclohexane, 0°C à t.a.	167 récupéré
5	Alcool de méthallyle, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PPh_3 $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$, tamis moléculaire, benzène, t.a.	167 récupéré
6	$\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$, bromure de méthallyle DBU, THF, t.a.	dégradation

Schéma 58. Etude de la réaction de Williamson sur la version mono-cétone (**167**).

Après ces essais infructueux, nous avons essayé de réduire la cétone sur le substrat préalablement *O*-allylé (**163**), mais même en changeant les conditions (dichlorométhane à la place de l'acide acétique, nombre d'équivalents de SnCl_2 ...), la réduction de la cétone s'accompagne du clivage de la chaîne allylique pour conduire au composé **167** avec un rendement de 44% (Schéma 59).

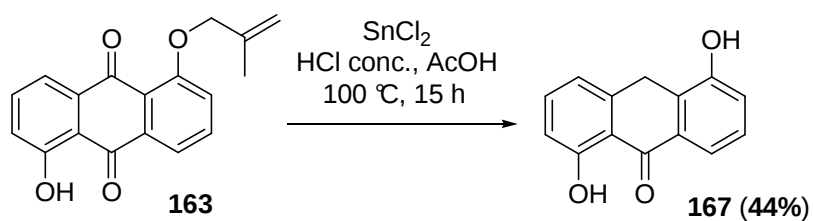


Schéma 59. Formation de la version mono-cétone sur le produit de Williamson.

La chaîne *O*-allylique ne résistant pas aux conditions de réduction de la cétone, nous avons repris la réaction sur le composé issu de la réaction de mono-Claisen (**159b**) (Schéma 60). Dans ce cas, le produit **170** est isolé avec un rendement de 73%. Les conditions opératoires ont conduit au clivage du groupe méthoxy et à la cyclisation du phénol sur la chaîne allylique en *ortho* pour donner un motif dihydrofurane qui correspond au produit 5-*exo-trig*. Ce résultat est en accord avec les règles de Baldwin selon lesquelles le produit 5-*exo-trig* devrait être majoritairement formé par rapport au produit 6-*endo-trig* qui conduirait au motif dihydropyrane.

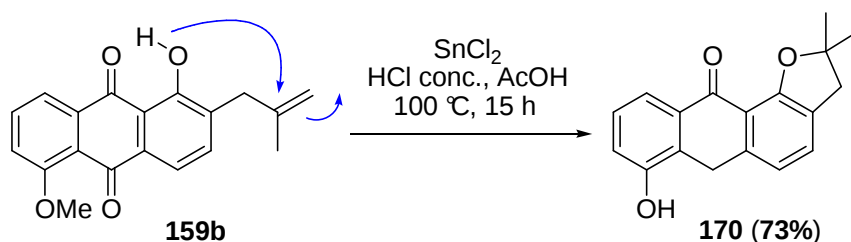


Schéma 60. Formation de la version mono-cétone sur le produit de mono-Claisen.

e) Version anthracène

Une alternative à ces modèles réduits peu concluants est la réduction de la paraquinone en anthracène avec un excès de NaBH_4 au reflux de l'*isopropanol* (Schéma 61).²²¹ Pour cette étude, nous avons décidé de travailler uniquement avec les versions méthallyle (**159a**) et PMB (**159c**). En effet, le groupement méthoxy nécessite des conditions de déprotection dures susceptibles d'entraîner une dégradation de la molécule.

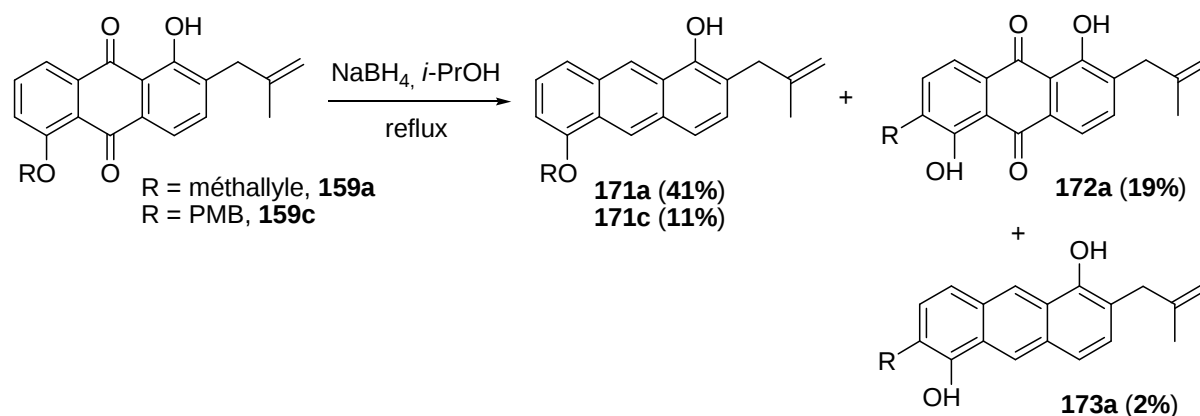


Schéma 61. Formation de la version anthracène.

Les composés souhaités (**171a**) et (**171c**) ont été isolés avec des rendements de 41 et 11% respectivement. Concernant la version méthallyle, deux sous produits **172a** et **173a** correspondants au produit de bi-Claisen dans la version paraquinone et anthracène respectivement ont été également isolés. Cela n'est pas vraiment surprenant compte tenu que les conditions de formation de l'anthracène sont réductrices (utilisation de NaBH_4) et que le réarrangement de Claisen s'effectue dans des conditions réductrices avec l'utilisation de dithionite de sodium ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$). Par ailleurs, une dégradation est observée au cours de la purification sur colonne chromatographique, malgré la neutralisation de la silice ou en utilisant de l'azote pour chromatographier le brut de cette réaction. Des essais de précipitation du produit dans différents solvants ont été réalisés sans succès.

Les rendements ne sont certes pas optimisés, mais cela va nous permettre de vérifier rapidement la faisabilité de la réaction HPD sur cet intermédiaire anthracénique **171**. On constate que le rendement obtenu pour la version PMB est nettement plus faible que dans le cas de la version méthallyle. Cela peut s'expliquer par une plus grande instabilité notamment au cours des purifications où le clivage du groupement PMB est observé. Compte tenu de cette plus grande labilité, nous nous sommes focalisés sur la version méthallyle même si des problèmes de sélectivité peuvent être anticipés entre les chaînes C- et O-allyles dans la suite de la synthèse.

I.4.4. L'étape clé HPD sur la version anthracène

Les conditions de la réaction clé HPD sont donc appliquées sur le précurseur anthracénique **171a** dans le DMSO à température ambiante, en ajoutant le SIBX¹²⁹ (2.25 équiv., i.e., 1.10 équiv. d'IBX) (Schéma 62). La suspension obtenue est alors agitée pendant 1 h, puis un traitement aqueux basique avec de l'hydrogencarbonate de sodium (NaHCO_3) fournit le produit *ortho*-quinolique attendu **174a** qui est identifié par RMN ^1H comme étant le produit

majoritaire accompagné de quelques impuretés. Cependant, après une purification sur colonne chromatographique, deux nouveaux produits (**175a**) et (**176a**) sont isolés. La caractérisation complète de ces deux produits a permis d'identifier **175a** comme étant un produit d'isomérisation de position de l'*ortho*-quinol attendu (**174a**) avec un rendement de 32% (Schéma 62). Le produit **176a** a été identifié comme étant le produit de réarrangement d'oxy-Cope suivi d'une réaromatisation pour donner le catéchol qui est ensuite oxydé en quinone avec un rendement de 27% (Schéma 62).

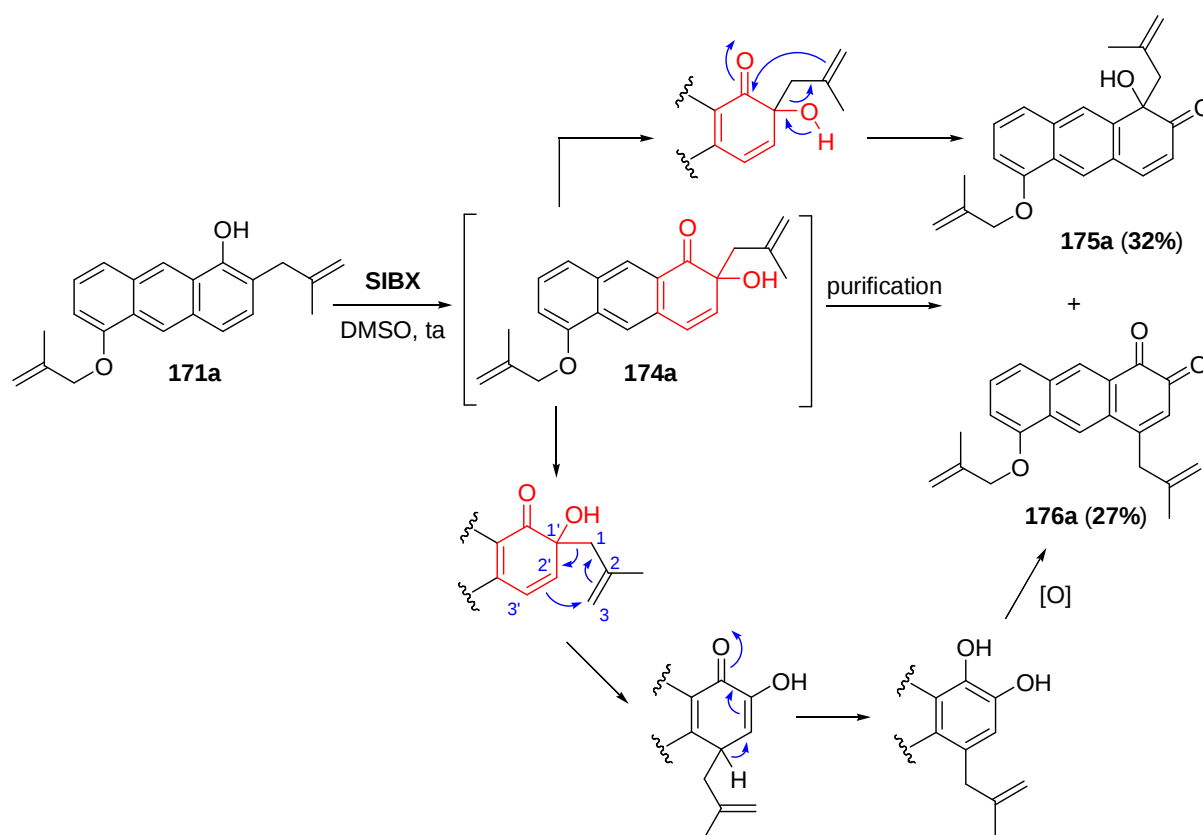


Schéma 62. Réaction HPD sur la version anthracène.

La superposition des spectres RMN ^1H confirme bien la présence dans le brut de l'*ortho*-quinol **174a** et de l'évolution de ce dernier au cours des purifications. Lors de la première purification, la première fraction isolée est un mélange de l'*ortho*-quinol attendu (**174a**) et du composé **175a** avec un ratio de 0.9:1.5. Lors de la deuxième tentative de purification de cette fraction, il ne reste que des traces de l'*ortho*-quinol attendu (**174a**) par rapport au produit de réarrangement **175a** (Figure 20). Les attributions détaillées des spectres RMN de ces produits figurent dans la partie expérimentale (Chapitre III).

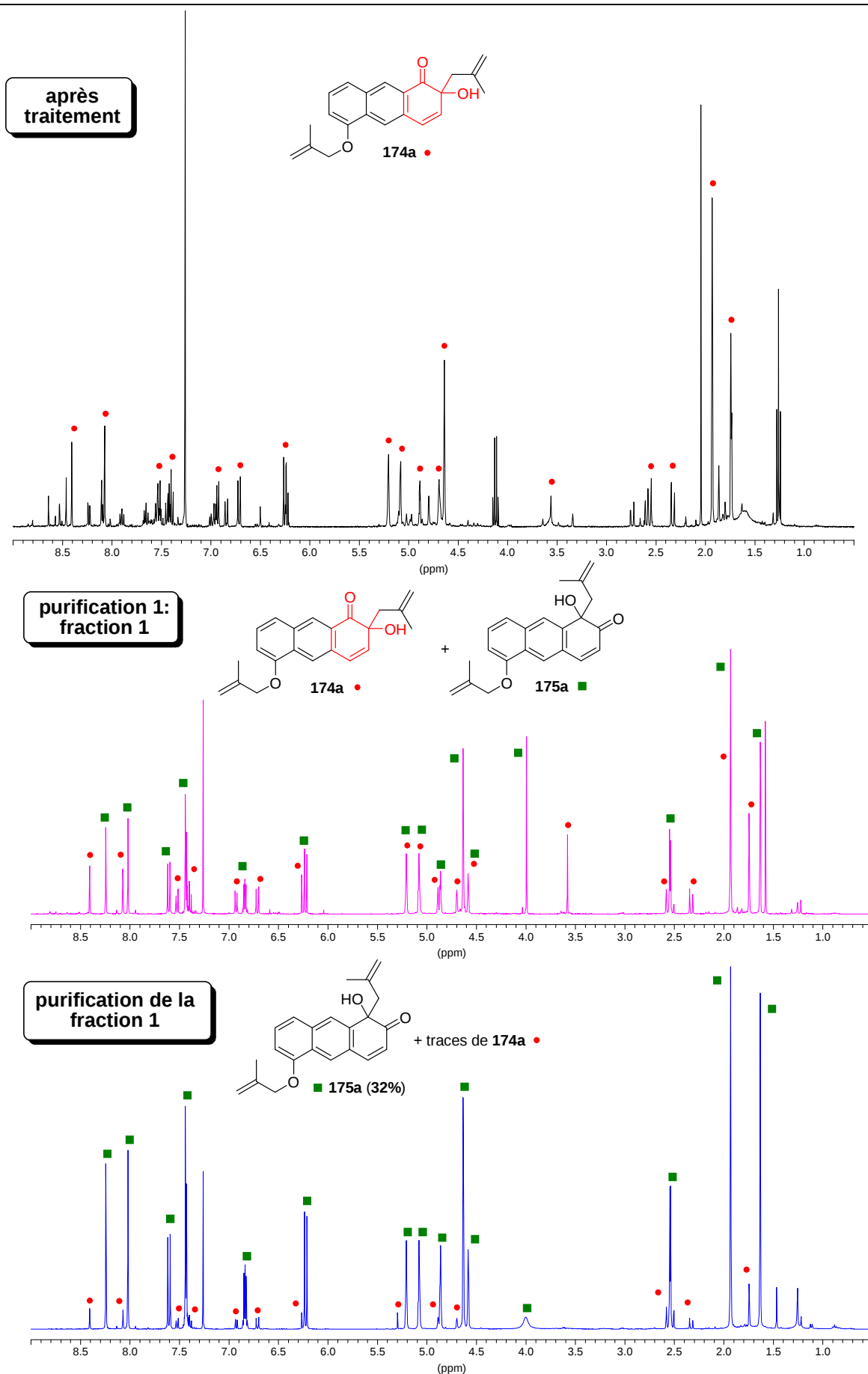


Figure 20. Evolution de l'*ortho*-quinol 174a en son isomère de position 175a.

Le spectre RMN ^1H du deuxième produit isolé lors de la purification du brut (**176a**) correspondant au produit du réarrangement d'oxy-Cope (Schéma 62) est présenté ci-dessous (Figure 21).

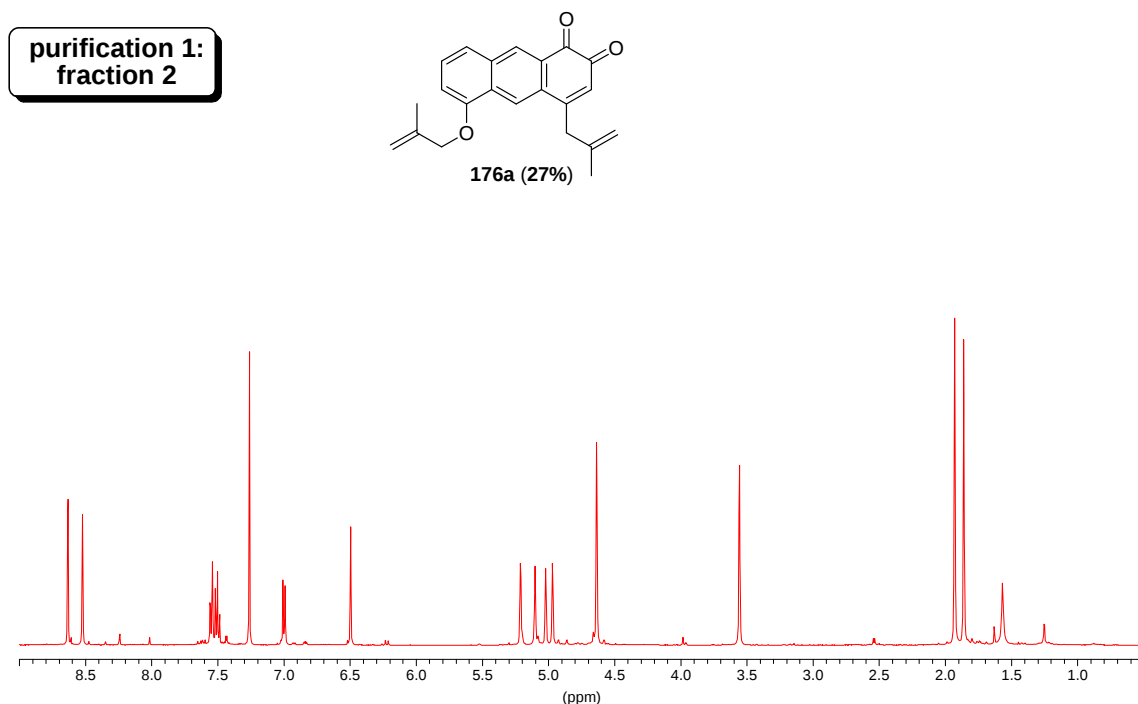


Figure 21. Spectre RMN ^1H du produit de réarrangement de l'oxy-Cope (176a**).**

Même si l'*ortho*-quinol **174a** n'a pu être isolé après purification, ces résultats restent encourageants car ils démontrent la validité de la réaction HPD sur la version anthracène.

Comme ces réarrangements impliquent l'oléfine terminale, ils doivent pouvoir être évités en s'affranchissant de cet alcène. Puisque dans notre stratégie de synthèse, une époxydation est nécessaire pour introduire la fonction alcool tertiaire du cycle A, nous avons envisagé tout d'abord une première alternative en utilisant directement le brut de la réaction HPD dans l'étape d'époxydation. Mais là encore, les deux produits de réarrangement **175a** et **176a** sont isolés. La deuxième alternative est donc d'époxyder l'oléfine terminale avant de réaliser la réaction HPD.

I.4.5. Époxydation sur la version anthracène

Une époxydation asymétrique a été étudiée selon les conditions développées par le groupe de Shi. Il s'agit de conditions décrites pour époxyder des oléfines terminales. La cétone chirale de Shi (**178**), précurseur du dioxirane chiral, est préparé en deux étapes avec un rendement global de 30% (Schéma 63).²²²

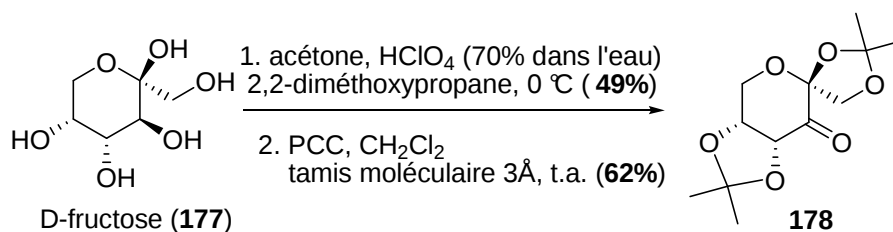


Schéma 63. Synthèse du catalyseur de Shi (**178**).

Les conditions d'époxydation de Shi²²² ont été appliquées au précurseur **171a** (Schéma 64). De $-10\text{ }^\circ\text{C}$ à température ambiante, seul le produit de départ (**171a**) est observé. Une fois à température ambiante, une dégradation du milieu réactionnel est observée.

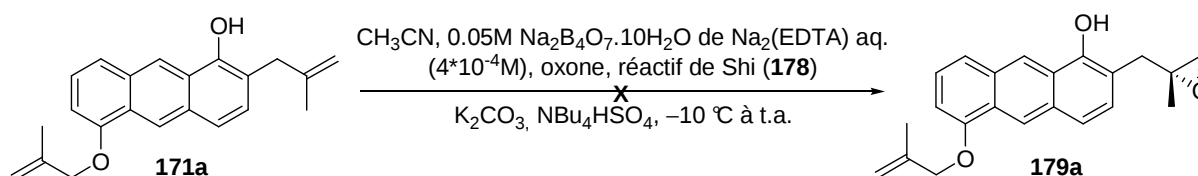


Schéma 64. Réactions d'époxydation asymétrique sur la version anthracène.

L'époxydation est alors effectuée de manière racémique en présence de *m*-CPBA dans le dichlorométhane et fournit le dérivé époxydé **179a** attendu avec 14% de rendement (Schéma 65).

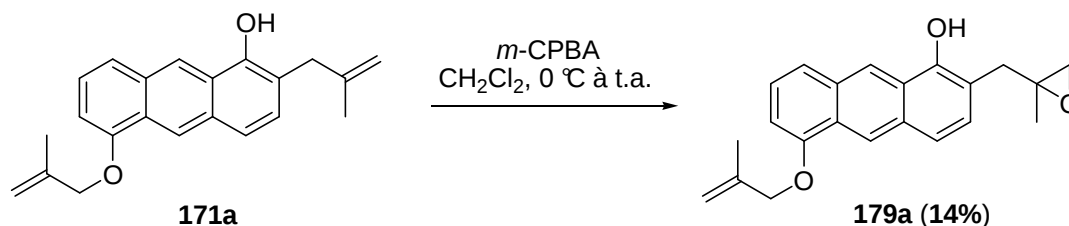


Schéma 65. Epoxydation racémique sur la version anthracène.

Ce rendement modeste s'explique par une instabilité très marquée de cet intermédiaire anthracénique **179a** et en particulier au cours de la purification sur colonne chromatographique. Ce résultat reste tout de même prometteur au sens où l'époxydation se fait régiosélectivement sur l'oléfine terminale de la chaîne C-allyle. En effet, la mono époxydation de la chaîne C-allyle a été observée alors que ni le produit résultant de l'époxydation de la chaîne O-allyle, ni le produit bi-époxydé n'ont été isolés.

Malheureusement, les faibles quantités générées de **179a** ne nous ont pas permis de poursuivre sur cette voie et donc de tester la réaction HPD sur cet intermédiaire anthracénique époxydé (**179a**).

Ces résultats avec la version anthracène confirment tout de même l'intérêt de travailler sur cette version pour l'étape clé HPD, mais plutôt après avoir fonctionnalisé la chaîne latérale en version paraquinone.

I.4.6. Fonctionnalisation de la chaîne latérale en version paraquinone

a) Etape de protection

Des essais antérieurs au laboratoire sur la version naphtol ont montré que le rendement de l'époxydation est nettement amélioré lorsque le phénol est protégé, de 32% avec le phénol non protégé à 84% avec le phénol protégé (**147**).

Les versions méthallyle et méthoxy ont été étudiées. Cette dernière version a été poursuivie dans l'éventualité de problèmes de sélectivité entre les chaînes C- et O-allyles dans le cas de la version méthallyle. Les composés **159a** et **b** sont protégés par un groupement TBS pour fournir **180a** et **b** avec des rendements respectifs de 83 et 92% (Schéma 66). Le groupement triéthylsilyle qui avait été concluant sur le modèle naphtol (Schéma 48) a été utilisé pour protéger **159a** pour conduire à **181a** avec un rendement de 89% (Schéma 66).

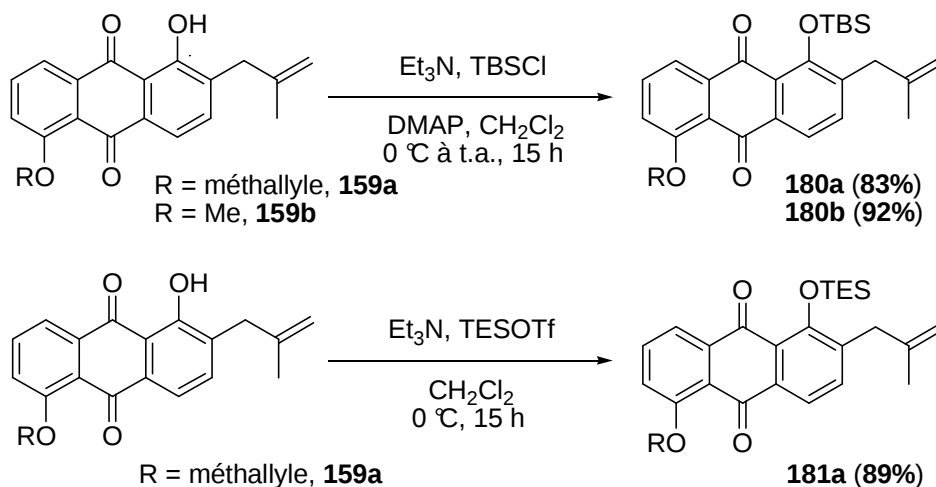


Schéma 66. Protection du phénol.

b) Etape d'époxydation

Nous avons alors appliqué les conditions d'époxydation asymétrique de Shi²²² utilisées précédemment sur le motif anthracène (Schémas 63 et 64) au substrat **180b** mais dans ce cas, seul le produit de départ est récupéré (Schéma 67).

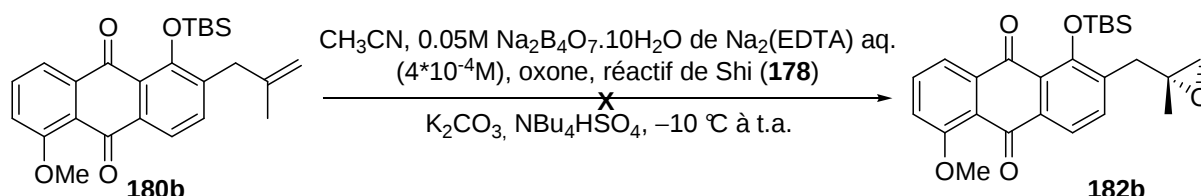


Schéma 67. Réaction d'époxydation asymétrique en version paraquinone avec la cétone chirale de Shi (178).

Durant nos travaux, un autre réactif chirale, synthétisée en 4 étapes, a été rapporté par Shi et s'est avérée plus efficace pour l'époxydation d'oléfine terminale même dans le cas d'oléfines non benzyliques contrairement au premier réactif essayé (**178**) (Schéma 63).²²³

Ce catalyseur a donné de très bons excès énantiomériques. L'énantiosélectivité est apportée par la cétone chirale et résulte d'une interaction favorable entre la partie aromatique de l'oléfine et la spiro-oxazolidinone du catalyseur. La voie *a* est donc favorable et induit ainsi la stéréochimie de l'époxyde formé (Schéma 68).

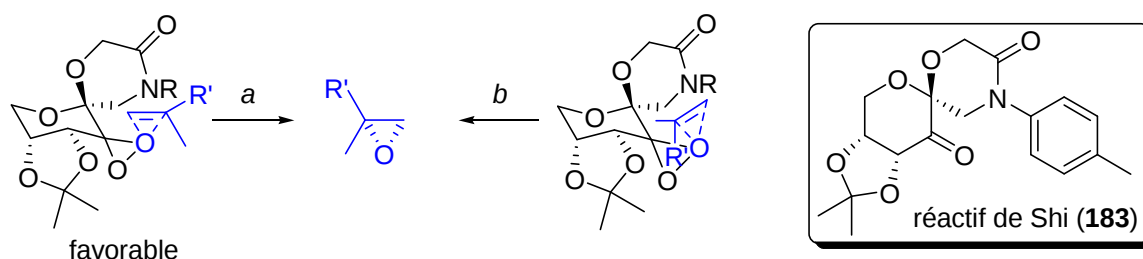


Schéma 68. Stéréosélectivité de l'époxydation avec le catalyseur de Shi (183).

L'exemple d'application de ce réactif chiral (**183**) par le groupe de Shi sur une oléfine terminale est décrit dans le schéma 69. On constate en effet, que le rendement et l'excès énantiomérique sont très prometteurs.

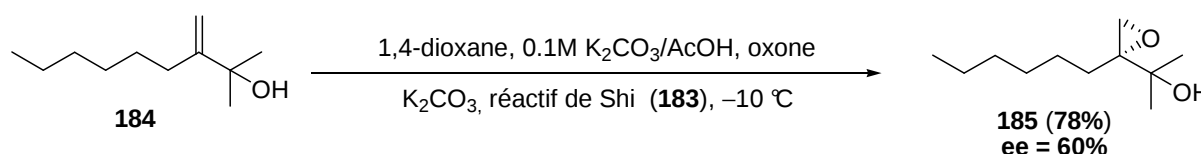


Schéma 69. Epoxydation asymétrique du groupe de Shi.

Nous avons donc réalisé la synthèse de ce catalyseur de Shi (**183**) (Schéma 70). Le composé 1-*p*-toluidino-1-deoxy-D-fructose (**187**) est obtenu à partir du *D*-glucose (**186**) en présence de *para*-toluidine et d'acide acétique dans l'eau à 100 °C, avec un rendement de 23%. Cette réaction est réalisée grâce à un mécanisme de réarrangement d'Amadori. La réaction de protection des deux fonctions hydroxyles libres du composé **187** est ensuite réalisée dans l'acétone en présence d'acide sulfurique et de triméthoxyméthane à 0 °C pour mener à l'aminodiol **188**, avec un rendement de 31 %. La formation de la lactame **189** avec un rendement de 25%, suivie de l'oxydation de l'amino-alcool **189**, effectuée dans le CH₂Cl₂ en présence de dichromate de pyridium (PDC) et d'acide acétique glacial conduit à la cétone chirale de Shi **183** avec un rendement de 70%.

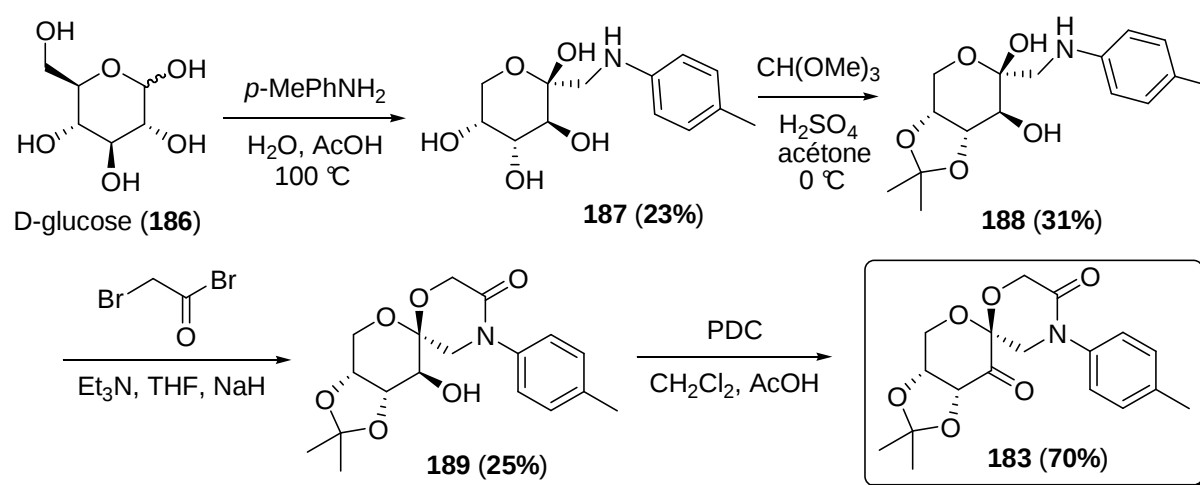
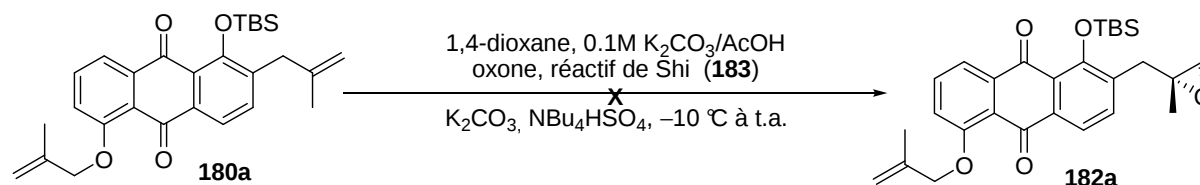


Schéma 70. Synthèse du catalyseur chiral de Shi.

Malheureusement, lorsque ce réactif **183** et les conditions de Shi sont appliquées à notre substrat **180a**, seul le produit de départ est observé (Schéma 71).

Schéma 71. Réaction d'époxydation asymétrique en version paraquinone avec le réactif de Shi (**183**).

En parallèle, nous avons travaillé sur la version racémique dans les mêmes conditions que celles utilisées pour la version anthracène, à savoir en présence de *m*-CPBA dans le dichlorométhane. Nous avons en premier lieu utilisé le groupement triéthylsilyle (**181a**) (Schéma 72). Malheureusement, dans le cas du modèle tricyclique, il s'est montré trop labile au cours de l'étape d'époxydation malgré un ajout de carbonate de potassium pour neutraliser l'acidité présente dans la réaction. Par ailleurs, le brut de la réaction d'époxydation n'a pu être purifié par colonne chromatographique à cause de dégradation du produit observée sur la silice malgré sa neutralisation.

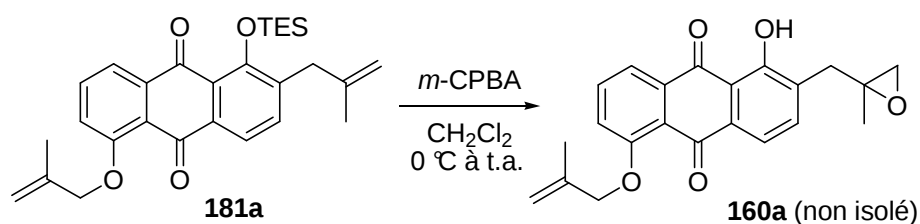


Schéma 72. Epoxydation racémique en version paraquinone protégée par un groupement TES.

Malgré le clivage du groupement protecteur et les difficultés de purification rencontrées au cours de l'étape d'époxydation, cette réaction a quand même permis de vérifier la sélectivité de la formation de l'époxyde sur la chaîne C-allyle comme nous l'avons observé sur la version anthracène (Schéma 65).

Suite à ces résultats, nous avons opté pour le groupement TBS (**180a**) pour réaliser l'époxydation racémique (Schéma 73).

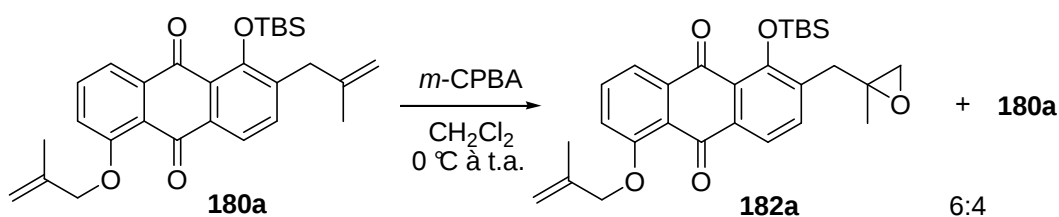
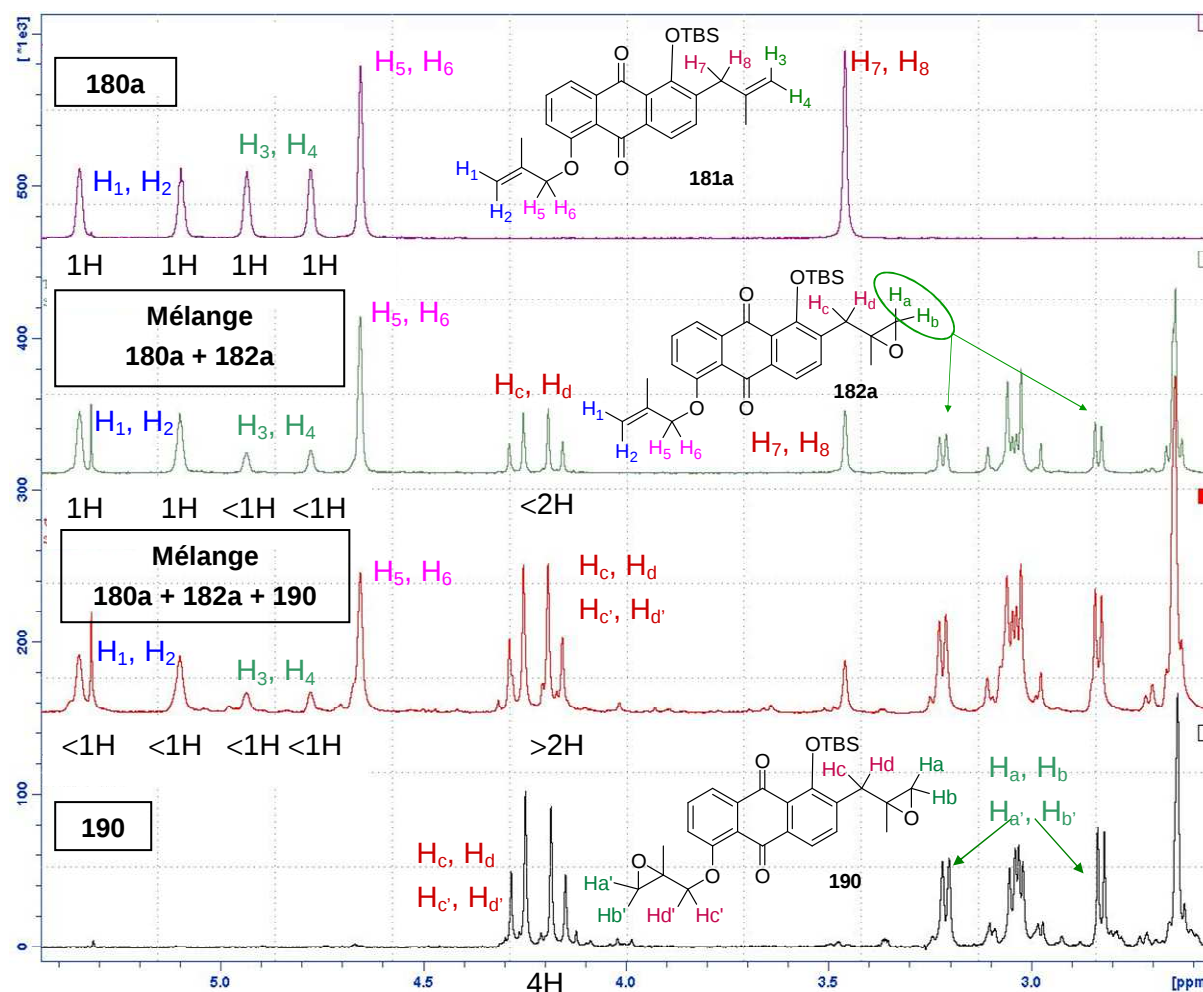


Schéma 73. Epoxydation racémique en version paraquinone protégée par un groupement TBS.

Le groupement TBS semble être le plus approprié à notre synthèse. En effet, il montre une bonne stabilité dans les conditions d'époxydation. La réaction a été menée en présence de 1.2 équivalents de *m*-CPBA dans le dichlorométhane à température ambiante. Après 25 heures d'agitation, le suivi CCM indique la formation du produit mono-époxydé **182a**, sans former le produit bi-époxydé **190**. On obtient un mélange du produit époxydé **182a** et du produit de départ **180a** avec un ratio de 6:4 évalué par RMN ¹H. Par contre, même avec le groupement TBS, nous ne sommes pas parvenus à purifier le produit sur colonne chromatographique malgré la neutralisation de la silice par de la triéthylamine (Et₃N). Une dégradation du milieu réactionnel est observée. Nous avons donc cherché à optimiser cette réaction pour obtenir un produit brut **182a** suffisamment propre pour être engagé directement dans l'étape suivante. Nos essais d'amélioration de la conversion sans former le produit bi-époxydé **190** n'ont pas été concluants. En effet, dès qu'on augmente le nombre d'équivalents de *m*-CPBA, le produit bi-époxydé **190** commence à se former (Figure 22).

Figure 22. Suivi RMN ^1H de l'étape d'époxydation.

La régiochimie de l'époxydation est confirmée par l'étude des spectres RMN ^1H . En effet, l'électronégativité de l'oxygène étant plus grande que celle du carbone, les valeurs des déplacements chimiques des deux protons H_1 et H_2 de la chaîne latérale O-allyle sont attendues comme étant plus élevées que celles de la chaîne latérale C-allyle (protons H_3 et H_4). La formation de l'époxyde **182a** est suivie par RMN ^1H . Les spectres montrent clairement la disparition des deux *singulets* à 4.9 et 4.7 ppm correspondants aux deux protons de la chaîne latérale C-allyle, H_3 et H_4 du composé **37**, et la formation de deux *doublets* à 4.22 et 4.18 ppm correspondant à H_c et H_d et deux *doublets* à 3.2 et 2.6 ppm correspondants à H_a et H_b de l'époxyde **182a** (Figure 22). Grâce aux spectres RMN ^1H et ^{13}C , on peut conclure que l'époxydation se fait régiosélectivement sur l'oléfine terminale C-allylique.

La RMN ^1H du produit brut étant relativement propre, puisqu'il s'agit d'un mélange 6:4 d'époxyde **182a** et de substrat de départ **180a**, il est envisageable d'engager directement le

mélange réactionnel dans l'étape suivante. Le produit de départ **180a** pourra être éventuellement récupéré au cours de la purification de l'étape suivante et ainsi être recyclé dans la synthèse.

Nous avons essayé une alternative au *m*-CPBA pour tenter d'obtenir une meilleure conversion. Il s'agit de l'utilisation d'un mélange de méthyltrioxorhénium (CH_3ReO_3 , MTO) et de H_2O_2 dans le dichlorométhane à température ambiante en présence de pyridine (Schéma 74).²²⁴⁻²²⁷ Le produit brut **182a** est plus propre qu'avec le *m*-CPBA et le ratio obtenu entre le produit époxydé **182a** et le produit de départ **180a** est de 7:3 (au lieu de 6:4).

Comme précédemment avec la méthode du *m*-CPBA, une meilleure conversion a été recherchée mais l'augmentation du nombre d'équivalents d'oxydant entraîne la formation du produit bi-époxydé **190**.

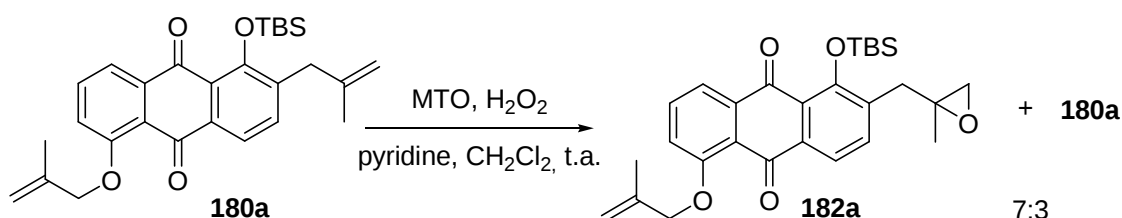


Schéma 74. Epoxydation racémique en version paraquinone au MTO.

Que ce soit avec le *m*-CPBA ou avec le MTO, qui s'est avéré un peu plus avantageux, le produit brut issu de l'époxydation est tout de même de bonne qualité et peut donc être engagé directement dans l'étape suivante, c'est-à-dire dans l'ouverture de l'époxyde.

c) Ouverture de l'époxyde

Un premier essai d'ouverture d'époxyde a été réalisé sur le mélange brut de l'époxyde non protégé (**160a**) dans le toluène en présence du réactif de Nagata (Et_2AlCN) (Schéma 75). Le produit d'ouverture **191a** n'a pas été observé mais après purification et une étude de masse et de RMN (^1H , ^{13}C , DEPT 135, HMQC, HMBC), le produit formé au cours de la réaction a pu être identifié. Il s'agit d'un produit de cyclisation dont la formation peut s'expliquer par la présence d' Et_2AlCN qui est un acide de Lewis. En chélatant l'oxygène de l'époxyde, Et_2AlCN favorise la formation de dérivés cycliques de type dihydrofurane **192a** (voie *a*) et dihydropyrane **193a** (voie *b*). Selon les règles de Baldwin, la voie *a* qui conduit au produit 5-*exo-tet* **192a** devrait être favorisée par rapport à la voie *b* qui conduit au produit 6-*endo-tet* **193a**. Les analyses RMN semblent le confirmer même si la différenciation des deux produits n'est pas évidente. La caractérisation de ce produit nous a permis de constater que ce même

produit a été obtenu lors des essais de purification de l'époxyde **160a** sur silice neutralisée avec de la triéthylamine et lors des essais de protection in situ de l'époxyde **160a** non protégé par un groupement TBS en présence de triéthylamine. La présence d'une base (Et_3N) peut également favoriser ce type de cyclisation.²²⁸

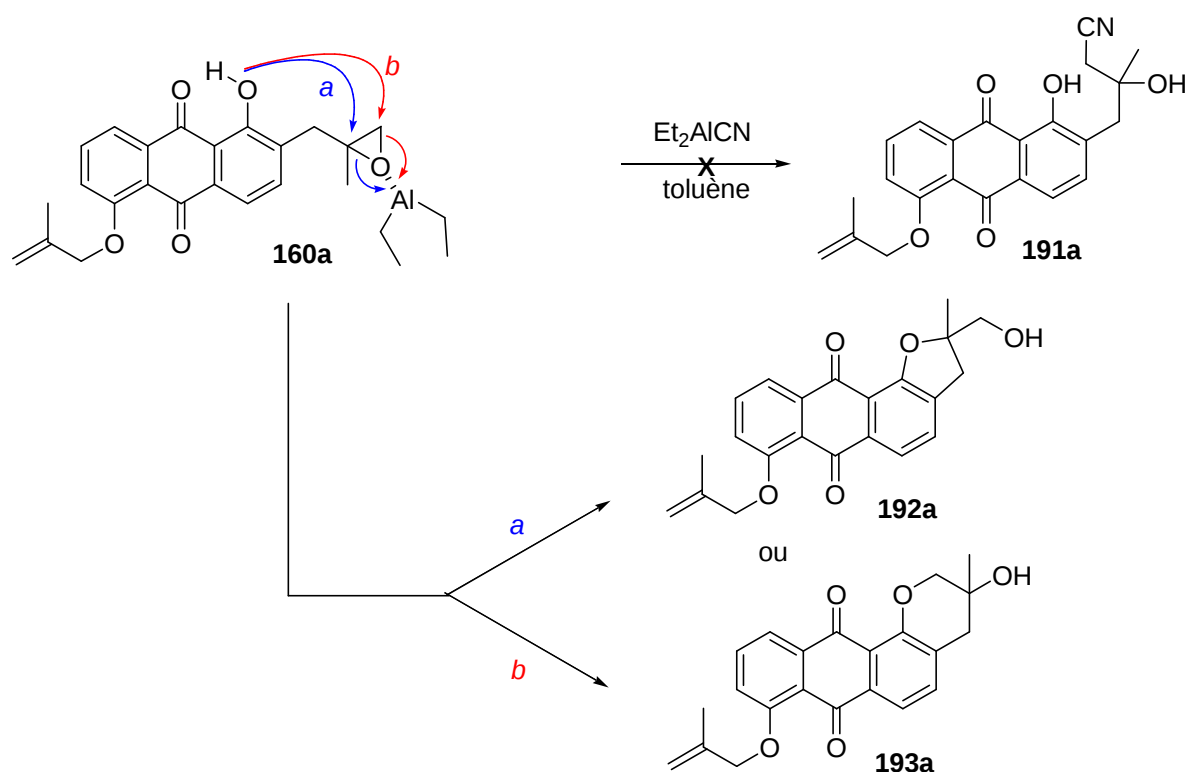


Schéma 75. Ouverture de l'époxyde en version non protégée.

Pour éviter cette cyclisation, il est donc nécessaire de protéger le phénol avec un groupement moins labile tel que le groupement TBS (comme nous l'avons constaté précédemment). La réaction d'ouverture de l'époxyde a donc été reprise sur le mélange brut (6:4 ou 7:3) contenant l'époxyde protégé par le groupement TBS (**182a**) (Schéma 76). Le produit attendu **194a** a été isolé après purification avec un rendement de 35% et le produit de départ de l'étape d'époxydation (**180a**) est récupéré avec un rendement de 38% et peut être recyclé dans la synthèse. Le rendement global sur les deux étapes d'époxydation et d'ouverture de l'époxyde est de 21%.

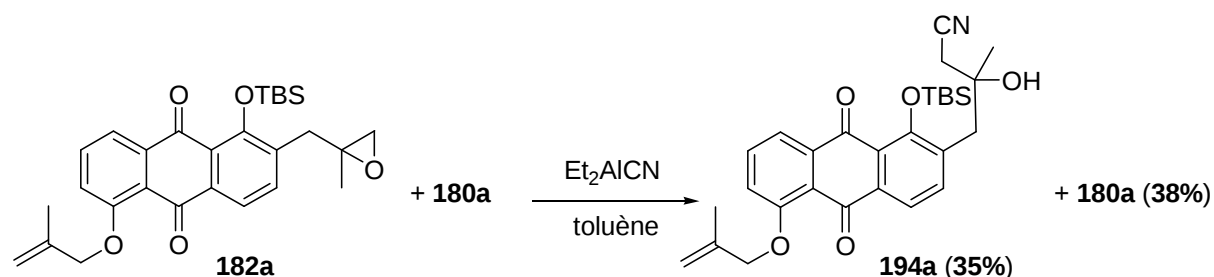


Schéma 76. Ouverture de l'époxyde en version protégée.

Le rendement étant modéré, quelques essais rapides d'ouverture d'époxyde par d'autres méthodes sont testés tels que le bromure de vinyl magnésien²²⁹ ou le 1,3-dithiane mais le réactif de Nagata fournit les résultats les plus prometteurs. En effet, concernant l'ouverture de l'époxyde par le bromure de vinyl magnésien, de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, seul le produit de départ est observé. Après une heure à température ambiante, une dégradation du produit brut se produit, tout comme pour l'ouverture de l'époxyde par le 1,3-dithiane (Schéma 77).

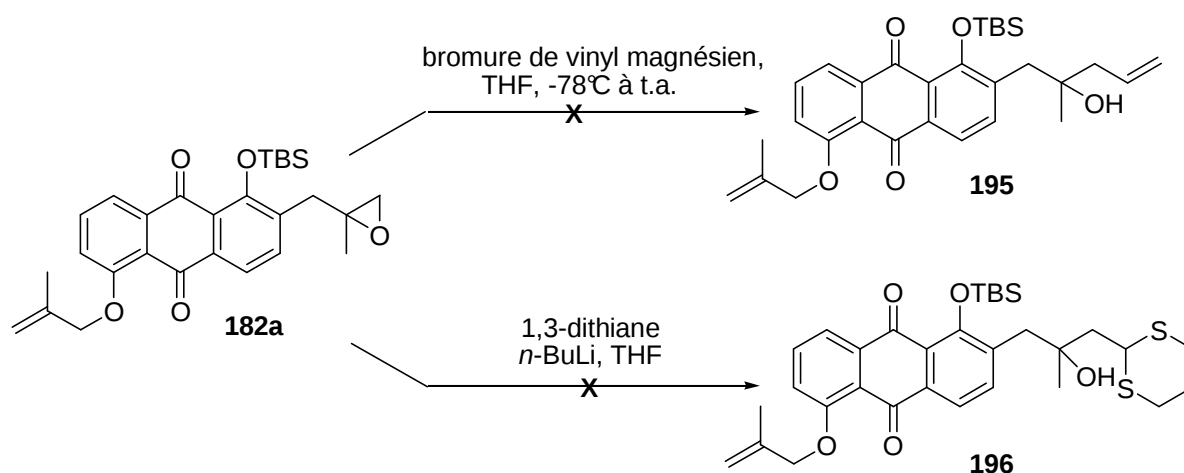


Schéma 77. Autres méthodes testées pour l'ouverture de l'époxyde.

I.5. Conclusions et perspectives

A ce stade, la fonctionnalisation de la chaîne latérale est identique à celle du modèle naphтол qui a montré d'excellents résultats concernant l'application de la réaction HPD utilisant le SIBX. Donc après la déprotection du phénol et la réduction de la paraquinone en anthracène (probablement accompagnée de la réduction du nitrile en aldéhyde ou en alcool), nous pourrons effectuer la réaction clé HPD de manière à valider notre stratégie (Schéma 78).

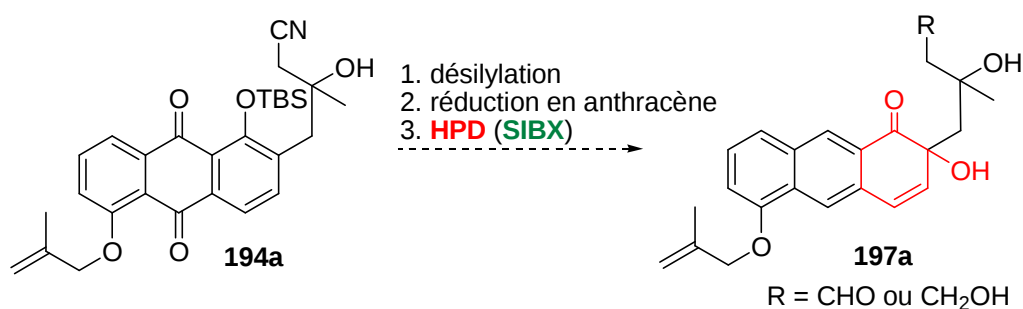


Schéma 78. Perspectives pour tester la réaction HPD.

Les travaux réalisés sur ce projet nous ont permis tout d'abord de montrer la nécessité de réduire la paraquinone pour réaliser la réaction HPD. Les essais réalisés sur différentes versions réduites nous ont amenés à retenir l'option du système anthracène qui a montré des résultats encourageants pour parvenir à mener à bien la réaction HPD mais l'instabilité observée des divers intermédiaires anthracéniques nous a montré qu'il fallait tout d'abord fonctionnaliser la chaîne latérale en version paraquinone.

Le projet n'est pas encore achevé mais cette voie de synthèse est tout à fait prometteuse et continue d'être exploitée au laboratoire. Les étapes restantes pour se rapprocher de notre cible sont décrites dans le schéma 79.

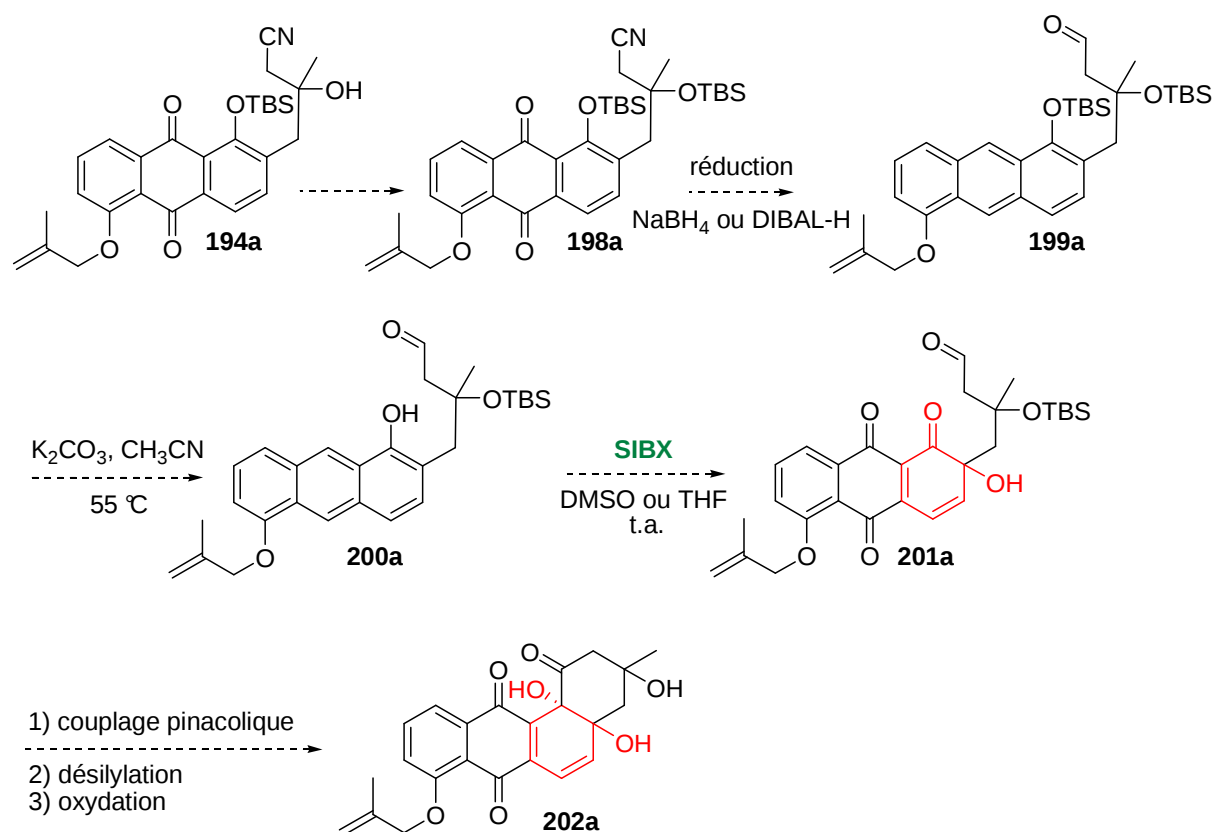


Schéma 79. Perspectives pour atteindre la cible, la (+)-aquayamycine (116).

Une protection de l'alcool tertiaire pour conduire à l'intermédiaire **198a** suivie de la réduction de la paraquinone en anthracène et de la fonction nitrile en aldéhyde en utilisant NaBH_4 ou DIBAL-H pourrait être une voie d'accès à l'intermédiaire **199a**. Cette étape de réduction doit être réalisée avant la réaction HPD pour éviter la réduction de la cétone de l'*ortho*-quinol. A partir de cet intermédiaire **199a**, une déprotection sélective du phénol^{230,231} pourra être envisagée pour générer l'intermédiaire clé **200a** sur lequel la réaction HPD peut être réalisée pour conduire à l'*ortho*-quinol **201a**. Enfin trois étapes supplémentaires, le couplage pinacolique selon les conditions décrites par Suzuki, la déprotection du TBS sur l'alcool tertiaire et l'oxydation de l'alcool en cétone devraient nous permettre d'atteindre la structure tétracyclique complètement fonctionnalisée **202a** de l'aquayamycine (**116**).²⁰⁶

A travers cette synthèse, on peut entrevoir le potentiel de la réaction HPD qui permet d'envisager l'accès à l'aquayamycine (**116**) en une dizaine d'étapes à partir de l'anthrarufine, ce qui serait une grande avancée en comparaison des 50 étapes de la synthèse de Suzuki.

II. La réaction HPD pour la synthèse totale d'*ortho*-quinols naturels

II.1. Synthèse totale de la wasabidiénone B₁ et accès à la wasabidiénone B₀

II.1.1. Stratégie de synthèse

Comme nous l'avons vu dans le premier chapitre, la réaction HPD est un outil biomimétique qui permet de créer un nouveau centre chiral en position C₆ tout en l'hydroxylant. Nous nous proposons d'appliquer cette réaction HPD à la synthèse totale de la wasabidiénone B₁ (**16**), un *ortho*-quinol naturel non dimérisant d'origine fongique. Le précurseur phénolique **69** peut être obtenu par couplage de l'aldéhyde chiral (*R*)-(**205**) avec le phénol protégé **204** qui peut être préparé à partir du 1,3,5-triméthoxybenzène commercial (**206**) (Schéma 80).

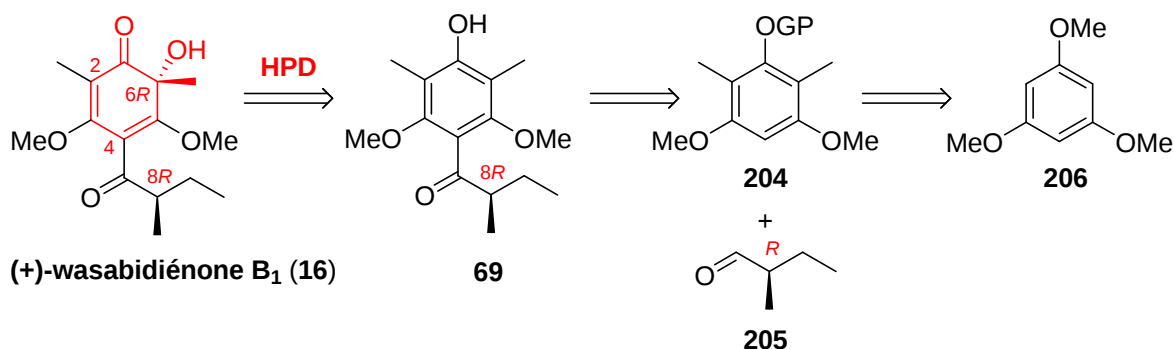


Schéma 80. Rétrosynthèse de la wasabidiénone B₁ (**16**).

A notre connaissance, les deux seules synthèses de métabolites similaires à la wasabidiénone B₁ (**16**) et faisant intervenir le couplage d'une chaîne butyryle à un cycle aromatique sont celles des groupes de Sato³⁶ et de Büchi¹⁵⁰ (Schéma 81). Dans les deux cas, cette chaîne butyryle est introduite en début de synthèse par une acylation de Friedel-Crafts en utilisant l'acide carboxylique correspondant sous sa forme racémique et un acide de Lewis de type BF₃. Dans ces conditions, l'introduction de la chaîne butyryle chirale ne peut être envisagée car une racémisation serait inévitable.

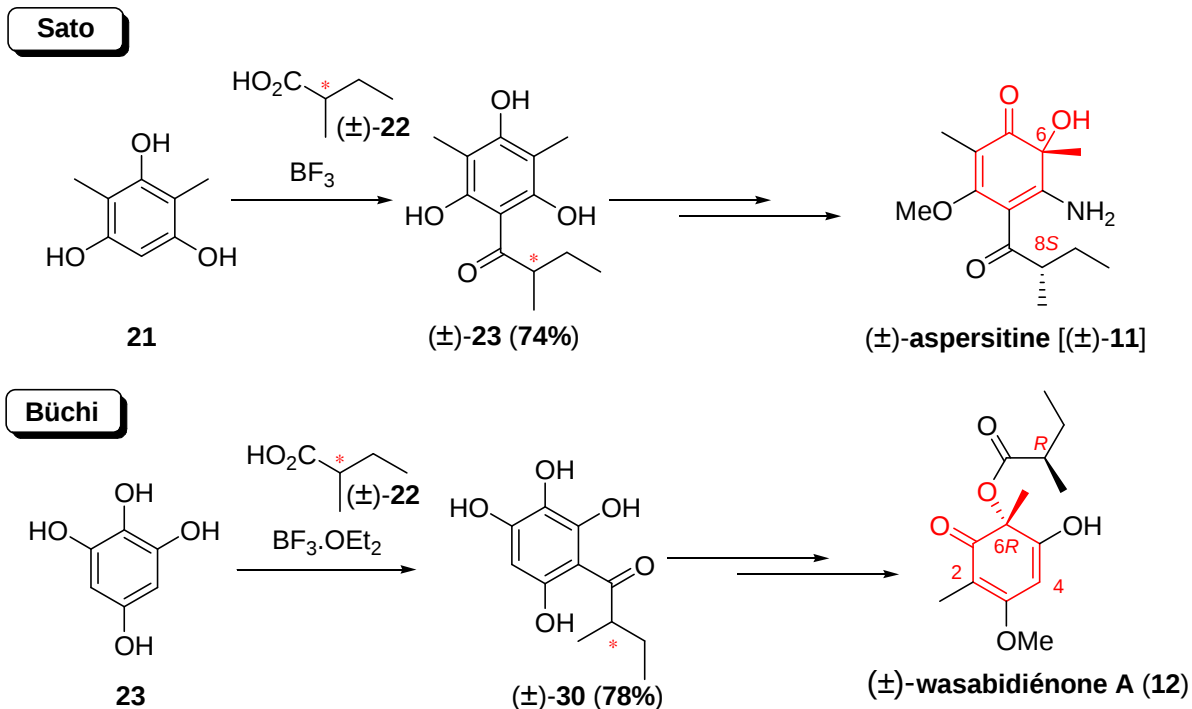


Schéma 81. Synthèses de la (±)-aspersitine (11) et de la (±)-wasabidiénone A (12) par Sato et Büchi.

Dans notre cas, nous avons choisi de travailler avec une chaîne butyryle chirale et de l'introduire le plus tard possible pour éviter toute racémisation. En effet, le choix d'un aldéhyde énantio pur permet de limiter le nombre de diastéréoisomères formés au cours de la réaction HPD et donc de simplifier la séparation CLHP. Suite à une recherche dans SciFinder, nous n'avons vu qu'un seul fournisseur commercialisant l'aldéhyde (*R*)-(205) requis pour la cible, mais une fois commandé, nous nous sommes rendus compte qu'il s'agissait de l'aldéhyde (*S*)-(205) ! L'aldéhyde (*R*)-(205) n'est donc pas commercial mais peut être synthétisé en huit étapes avec un rendement global de 24% (Schéma 82).²³²

Synthèse de l'aldéhyde (R)-205

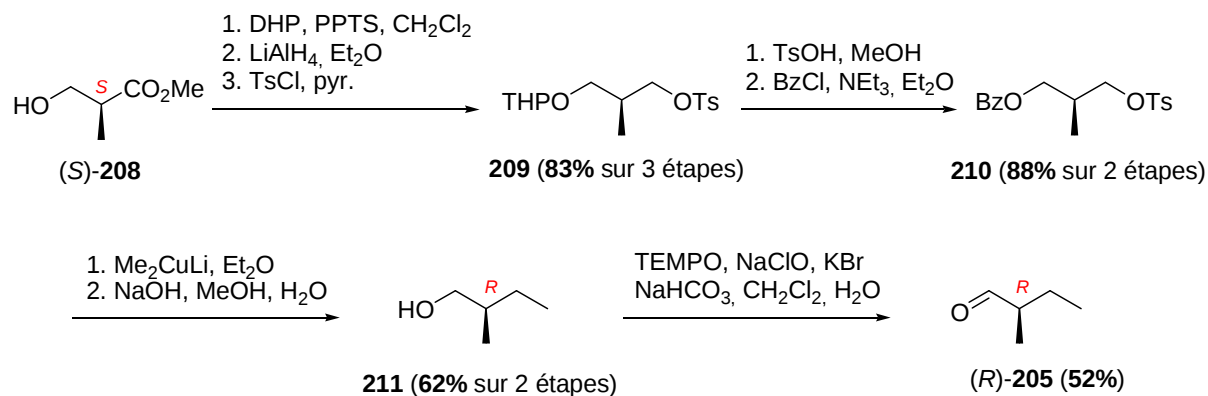


Schéma 82. Synthèse de l'aldéhyde (R)-205.

L'aldéhyde (S)-205 quant à lui, peut être facilement préparé en une étape à partir de l'alcool correspondant (211), commercial avec un rendement de 83%, selon la procédure d'Anelli.²³³

Synthèse de l'aldéhyde (S)-205

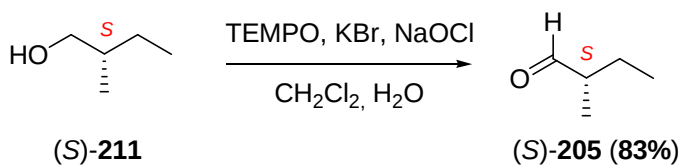


Schéma 83. Synthèse de l'aldéhyde (S)-205.

Compte tenu du temps de préparation de l'aldéhyde (R)-205, nous avons décidé d'effectuer la synthèse en version racémique puis de séparer les énantiomères (R) et (S) par CLHP. En parallèle nous avons préparé la version énantiopure (S) dans le but de vérifier que la stratégie de synthèse ainsi que les conditions utilisées sont non racémisantes.

II.1.2. Synthèse totale de la wasabidiénone B₁ via la réaction HPD

a) Synthèse du précurseur phénolique protégé

Pour générer le précurseur phénolique **215**, nous avons suivi les conditions de réaction décrites par J. Gagnepain qui a démarré le projet.²³⁴ La synthèse débute avec une lithiation du noyau aromatique du 1,3,5-triméthoxybenzène (**206**), suivie d'une méthylation en présence de iodométhane. Nous avons suivi le protocole expérimental décrit par le groupe de Lambooy, qui consiste à ajouter à une solution de 1,3,5-triméthoxybenzène dans le THF, un équivalent de *n*-BuLi dans l'hexane à température ambiante.²³⁵ L'ajout de trois équivalents de iodométhane à – 78 °C fournit le produit méthylé (**212**), avec un rendement de 92% sur une quantité de 20 g. Une réaction de Vilsmeier-Haack dans le DMF en présence de POCl₃ a ensuite permis d'obtenir l'aldéhyde **213** avec un rendement de 70%.

La réaction de déméthylation régiosélective de l'aldéhyde **213** a été conduite dans un premier temps en utilisant le trichlorure d'aluminium (AlCl₃) selon le protocole de Solladié, c'est-à-dire au reflux du benzène.²³⁶ Un rendement de 60% a alors été obtenu. Nous avons essayé un autre acide de Lewis, le tribromure de bore (BBr₃). L'aldéhyde **213** a été traité par une solution BBr₃ dans le dichlorométhane à – 78 °C pour conduire au produit déméthylé **214**^{236,237} avec un rendement de 90%. L'étape suivante consiste à réduire la fonction aldéhyde en groupement méthyle. En raison des problèmes de solubilité de **214** dans la majorité des solvants organiques, nous avons utilisé la réduction de Clemmensen en ajoutant le produit de départ, préalablement solubilisé dans le méthanol à chaud, à une solution au reflux d'un amalgame de zinc et de dichlorure de mercure dans le méthanol, en présence d'une solution aqueuse concentrée d'HCl.²³⁸ Le produit attendu **215** a été obtenu avec 90% de rendement. La préparation de 20 grammes du phénol symétrique **215**²³⁹ connu en quatre étapes à partir du 1,3,5-triméthoxybenzène commercial (**206**) a été réalisée avec un rendement global de 52% (Schéma 84).^{239,240}

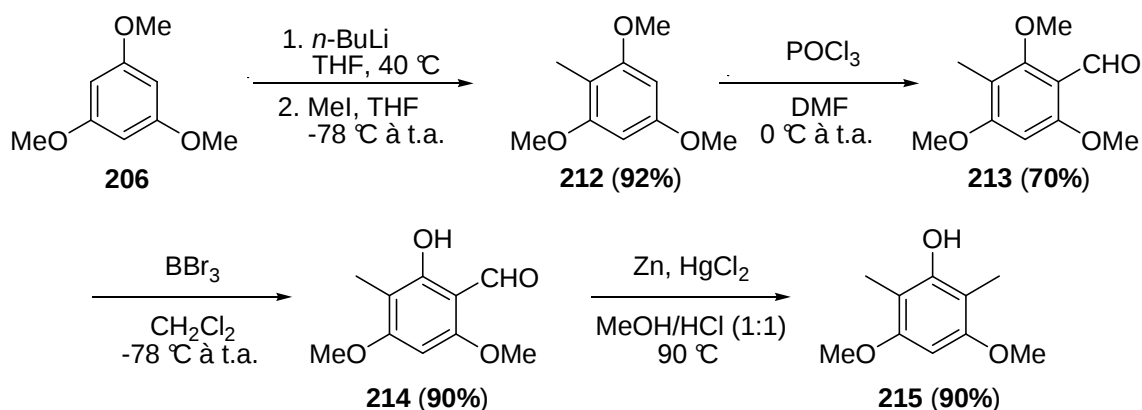


Schéma 84. Synthèse du phénol symétrique **215**.

A ce stade, l'installation de la chaîne latérale butyryle est alors envisagée via l'addition nucléophile d'un dérivé phénolique *O*-silylé et lithié en position C₄ sur l'aldéhyde **205**. Ce choix s'inspire de travaux rapportés par le groupe de Trost qui a développé des conditions sélectives de lithiation appliquées à un dérivé *O*-silylé (Schéma 85).²⁴¹.

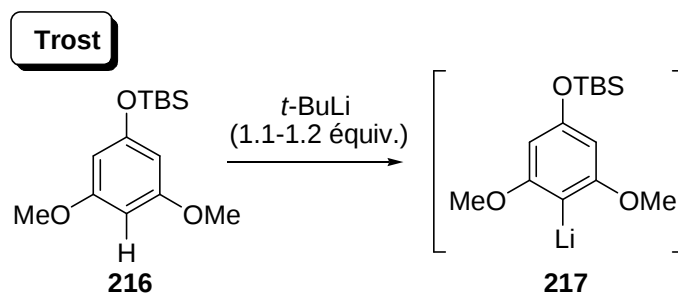


Schéma 85. Conditions sélectives de lithiation de Trost.

Pour effectuer le couplage entre le phénol et l'aldéhyde, il est nécessaire de protéger la fonction hydroxyle du phénol. Nous avons donc protégé le phénol **215** par un groupement TBS dans du dichlorométhane, en présence de triéthylamine et de triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle (TBSOTf), pour conduire au composé **204** avec un rendement de 97% (Schéma 86).

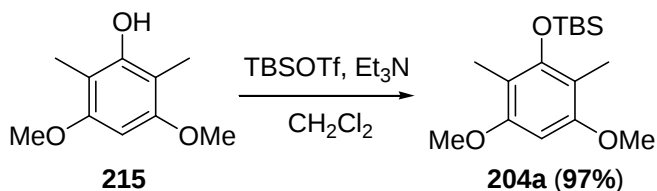


Schéma 86. Protection du phénol 215 par un groupement TBS.

Malgré des contraintes stériques à priori comparables, les conditions de lithiation de Trost appliquées au phénol silylé **204a** ne nous ont pas permis de générer le carbanion en position C₄ (Schéma 87).

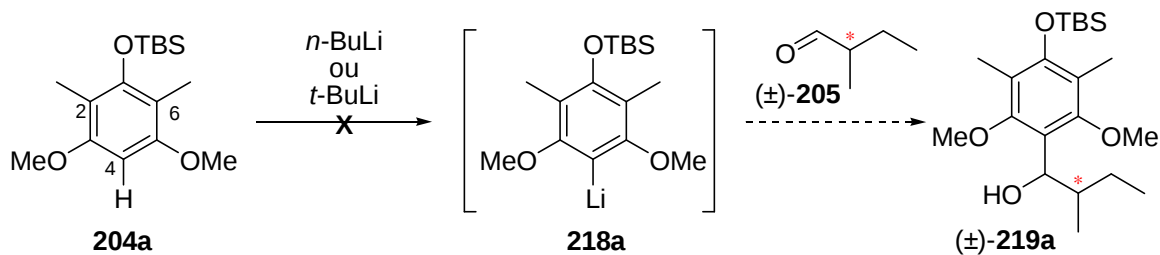


Schéma 87. Essai de couplage phénol-aldéhyde via la méthode de Trost.

Nous avons donc envisagé un protocole standard d'échange halogène-métal sur la position C₄. Nous avons travaillé en parallèle avec deux types de protection du phénol : sous forme silylée et benzylée.

La préparation des bromobenzènes **221a** et **b** a été effectuée dans de très bons rendements à partir de **215** via une bromation^{242,243}-silylation ou une benzylation-bromation. Cette inversion de séquence est due au fait que les essais de bromation du dérivé silylé (**204a**) n'ont pas été concluants (obtention d'un produit brut complexe) contrairement à la version benzylée. Pour la séquence bromation-silylation, l'ajout d'un équivalent de N-bromosuccinimide (NBS) dans du THF à -78 °C a conduit, avec un rendement de 98%, au produit bromé **220** qui a ensuite été silylé dans du dichlorométhane, en présence de triéthylamine et de triflate de tert-butyltriméthylsilyl (TBSOTf), pour former le précurseur silylé (**221a**) avec un rendement de 91%. Pour la version benzylée, le phénol protégé **204b** a été obtenu par réaction du phénol **215**, avec du bromure de benzyle dans du DMF, en présence de sulfate de magnésium et de carbonate de potassium à 80 °C, avec un rendement de 92%. La bromation du phénol benzylé (**204b**) a été effectuée dans les mêmes conditions que celles du phénol non protégé (**215**), et a permis d'obtenir le composé bromé en version benzylée **221b** avec un rendement de 96% (Schéma 88).

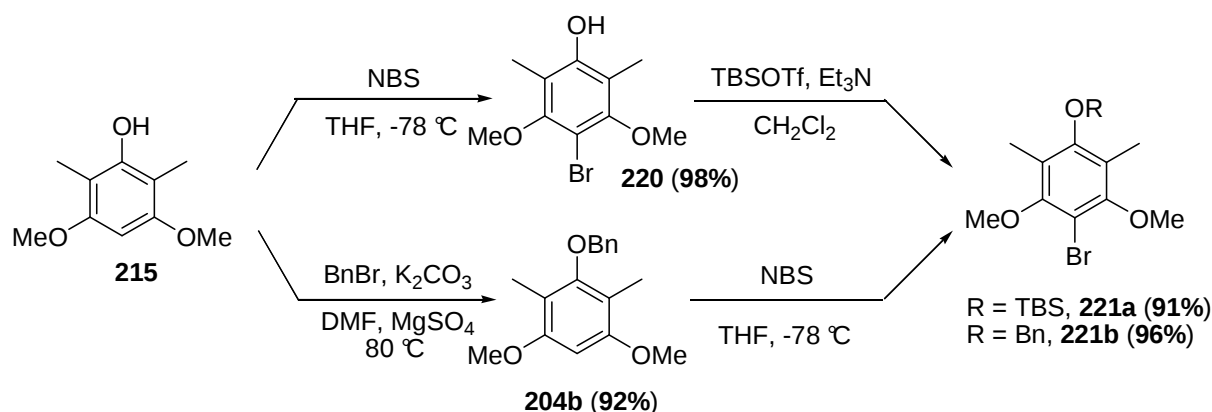
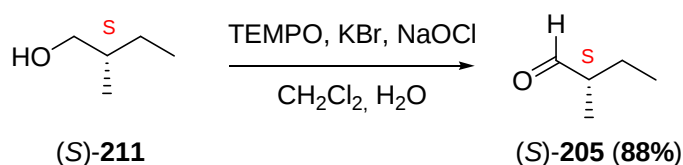


Schéma 88. Préparation du précurseur phénolique protégé 221.

b) Synthèse du (S)-2-méthylbutanal

Comme évoqué dans l'introduction de cette partie, nous avons choisi de travailler avec la version énantiopure (S) de l'aldéhyde **205**, bien que la configuration (R) soit requise pour la cible, en raison d'un accès plus rapide à ce synthon.^{233,244} En effet, une seule étape d'oxydation du (S)-2-méthylbutan-1-ol (**211**) commercial permet de préparer l'énantiomère (S) de l'aldéhyde **205**.^{233,244} Un équivalent d'une solution aqueuse, tamponnée d'hypochlorite de sodium (NaOCl) à 10%, est ajouté à un mélange de (S)-2-méthylbutan-1-ol (**211**), de quantités catalytiques de N-oxyde de tétraméthylpipéridine (TEMPO) et de bromure de potassium dans un système biphasique de dichlorométhane et d'eau à 0 °C. L'aldéhyde chiral (S)-**205** est généré avec un rendement de 88% sans nécessiter de purification (Schéma 89). En effet, la pureté obtenue est très satisfaisante comme en témoigne le pouvoir rotatoire qui est mesuré à +35.5 (c 2.5, acétone) et est décrit dans la littérature à +36.8 dans les mêmes conditions.²³³

Schéma 89. Synthèse de l'aldéhyde chiral (S)-**205**.**c) Couplage de l'aldéhyde avec le phénol**

La réaction d'échange halogène-métal est réalisée par couplage des intermédiaires bromés **221a** et **b** avec l'aldéhyde commercial racémique (±)-**205**. Deux équivalents de *tert*-butyllithium sont ajoutés à une solution de phénol protégé **221a** et **b** dans le pentane à basse température, puis une solution de deux équivalents d'aldéhyde (±)-**205** dans le pentane est ajoutée,²⁴⁵ ce qui conduit à un mélange 1.5:1, estimé par RMN ¹H, de diastéréoisomères (non attribués) d'alcools benzyliques (±)-**222a** et **b** (Schéma 90).

Le produit de couplage silylé (±)-**222a** est ainsi obtenu sous forme de deux diastéréoisomères, avec un rendement de 62%. Le produit de protonation (**204a**), formé à 32%, est recyclé en trois étapes pour redonner le produit **221a** après désilylation quantitative au fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) à 1M dans le THF à 0 °C pour former le composé **215** suivi de la séquence bromation-silylation.

Une fois la version racémique effectuée, la réaction est répétée sur la version (S) silylée et benzylée. Dans le cas du phénol benzylé, le produit de couplage (±)-**222b** est obtenu avec 48% de rendement, sous forme de deux diastéréoisomères, et le produit de protonation benzylé (**204a**), formé à 48%, est recyclé directement en une étape de bromation pour générer

221b. On a pu vérifier que ces conditions de couplage étaient non épimérisantes par comparaison des profils CLHP du mélange racémique.

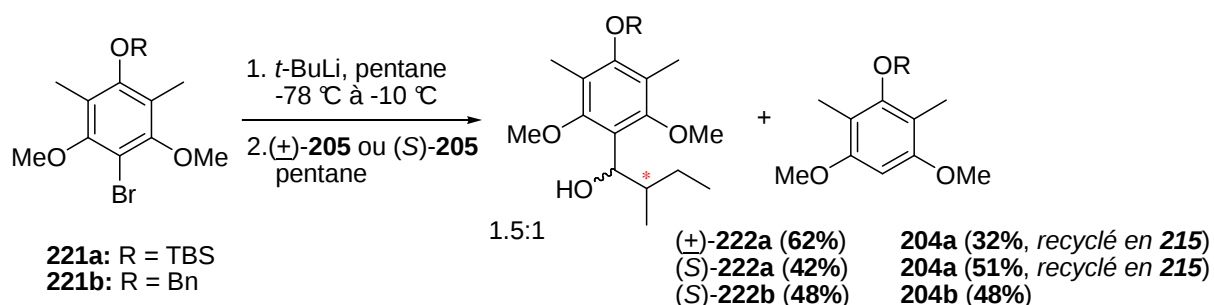


Schéma 90. Réaction de couplage.

d) Oxydation des alcools benzyliques

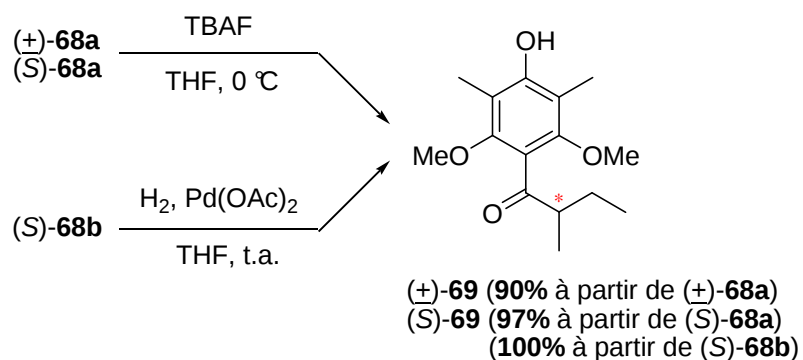
Les alcools benzyliques (±)-**222a** et (S)-**222a,b** ont ensuite été oxydés avec d'excellents rendements en leurs cétones correspondantes (±)-**68a**¹⁵⁰ et (S)-**68a,b** (Schéma 91). Cette oxydation est effectuée dans un mélange 9:1 (v/v) de THF/DMSO, à température ambiante pendant 1.5 h, avec du SIBX (**55**) qui est une alternative sûre et efficace à l'utilisation de l'IBX (**54**) ou du réactif de Dess-Martin (**58**) comme nous l'avons précédemment démontré au laboratoire.¹²⁹ Ici encore, aucune épimérisation du carbone C₈ n'a été observée dans ces conditions.



Schéma 91. Oxydation des alcools benzyliques.

e) Obtention du phénol précurseur de la réaction HPD

Le phénol ($\pm$)-**69**¹⁵⁰ est obtenu avec un rendement de 90% par une désilylation de la cétone ($\pm$)-**68a** avec une solution 1M de fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) dans le THF. Une séparation des deux énantiomères (*R*) et (*S*) a été réalisée par CLHP semi-préparative en phase normale, sur une colonne chirale Chiralcel OJ-H (250 $\times$ 21 mm D.I.), en éluant avec un mélange *n*-hexane/*i*-PrOH (98:2), à un débit de 12 mL/min et une détection UV à 280 nm. Cette séparation CLHP a conduit aux deux composés phénoliques (*R*)- et (*S*)-**69** de manière énantiopure. Le phénol (*S*)-**69** a également été préparé de manière quasi-quantitative par la désilylation de (*S*)-**68a** ou par une débenzylation hydrogénolytique de (*S*)-**68b**, en présence de diacétate de palladium dans le THF sous atmosphère d'hydrogène (Schéma 92). Dans cette étape, tout comme l'étape précédente, aucune épimérisation n'est observée après contrôle en CLHP analytique du phénol chirale (*S*)-**69**.

**Schéma 92. Déprotection du phénol.**

Les profils CLHP chirale analytique de la séparation des deux énantiomères (*R*)- et (*S*)-**69** sont représentés dans la figure 23. Une colonne Chiralcel OJ-H (250 $\times$ 4.6 mm D.I.) en éluant avec un mélange *n*-hexane/*i*-PrOH (98:2) avec un débit de 1 mL/min et une détection UV à 280 nm ont été utilisées.

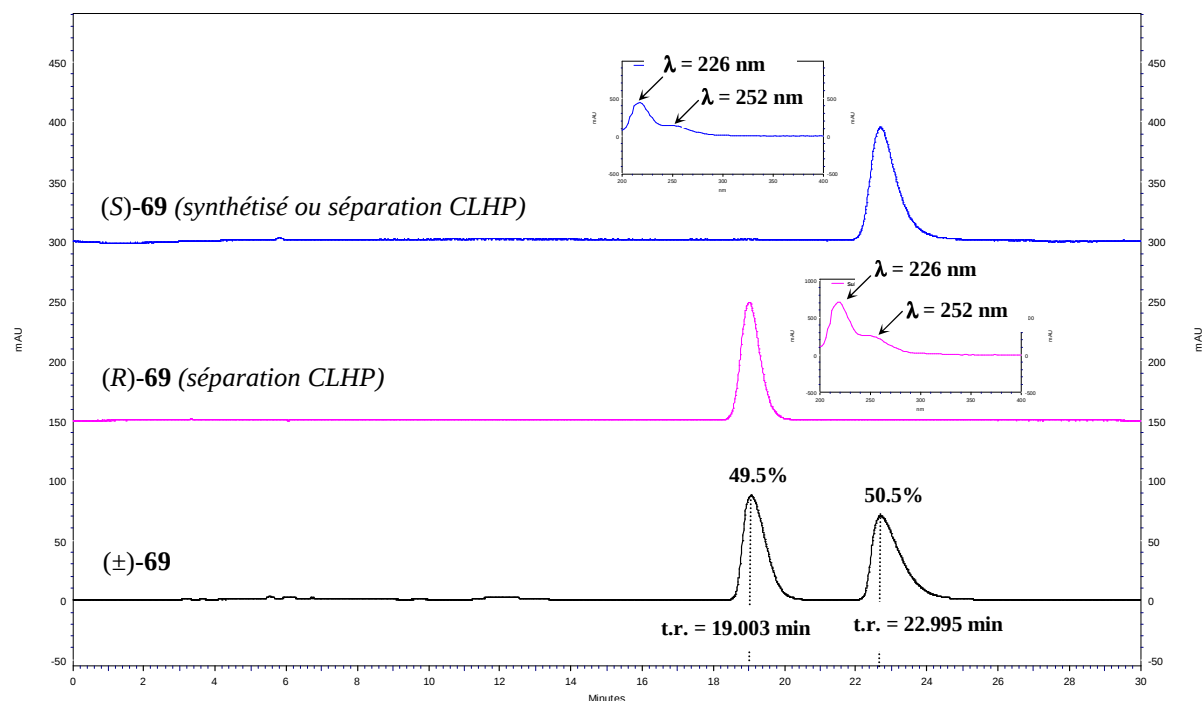


Figure 23. Profils CLHP chirale analytique des phénols 69.

f) L'étape clé HPD

La réaction clé HPD est ensuite réalisée séparément sur (*R*)- et (*S*)-**69** dans le THF à température ambiante, en ajoutant le SIBX (**55**)¹²⁹ (2.25 équiv., i.e., 1.10 équiv. d'IBX (**54**)). La suspension obtenue est agitée pendant 15 h, puis une simple filtration, suivie d'un simple traitement aqueux basique au NaHCO₃ permet d'écarter les stabilisants du SIBX (**55**) et d'obtenir un mélange 1:1 des diastéréoisomères d'*ortho*-quinols correspondants, sans nécessiter de purification sur colonne chromatographique, avec des rendements de 95% et 98% (Schéma 93).

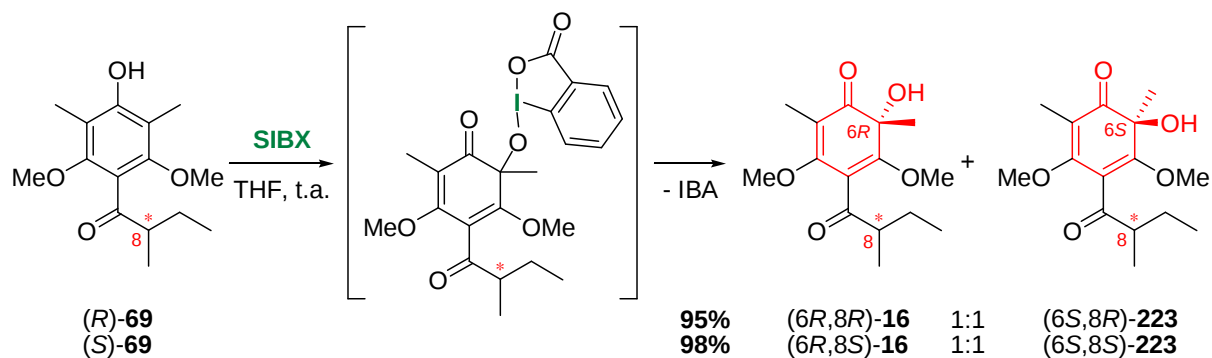


Schéma 93. Réaction HPD en utilisant le SIBX.

Le phénol de départ **69** étant symétrique, la réaction HPD ne pose pas de problème de régiochimie ; elle ne génère donc que deux produits diastéréoisomères compte tenu que l'on ne contrôle pas la stéréochimie du centre C₆. Les spectres RMN ¹H et C¹³ des deux mélanges diastéréoisomériques (6*R*,8*R*)-**16** et (6*S*,8*R*)-**223** d'une part (Figure 24) et (6*R*,8*S*)-**16** et (6*S*,8*S*)-**223** d'autre part (Figure 25), sont présentés ci-après.

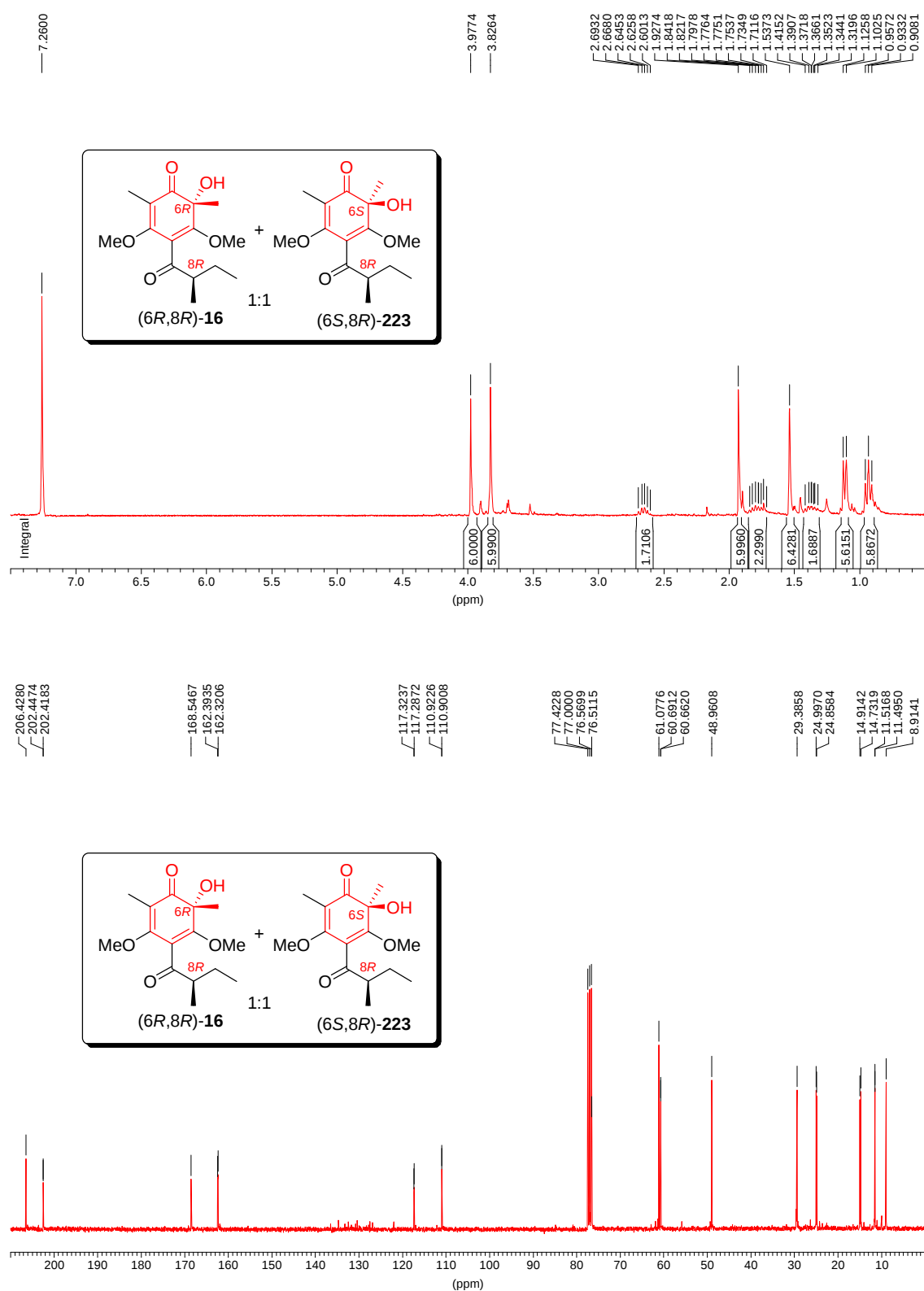


Figure 24. Spectres RMN ¹H et ¹³C du mélange 1:1 de (6*R*,8*R*)-**16** et (6*S*,8*R*)-**223**.

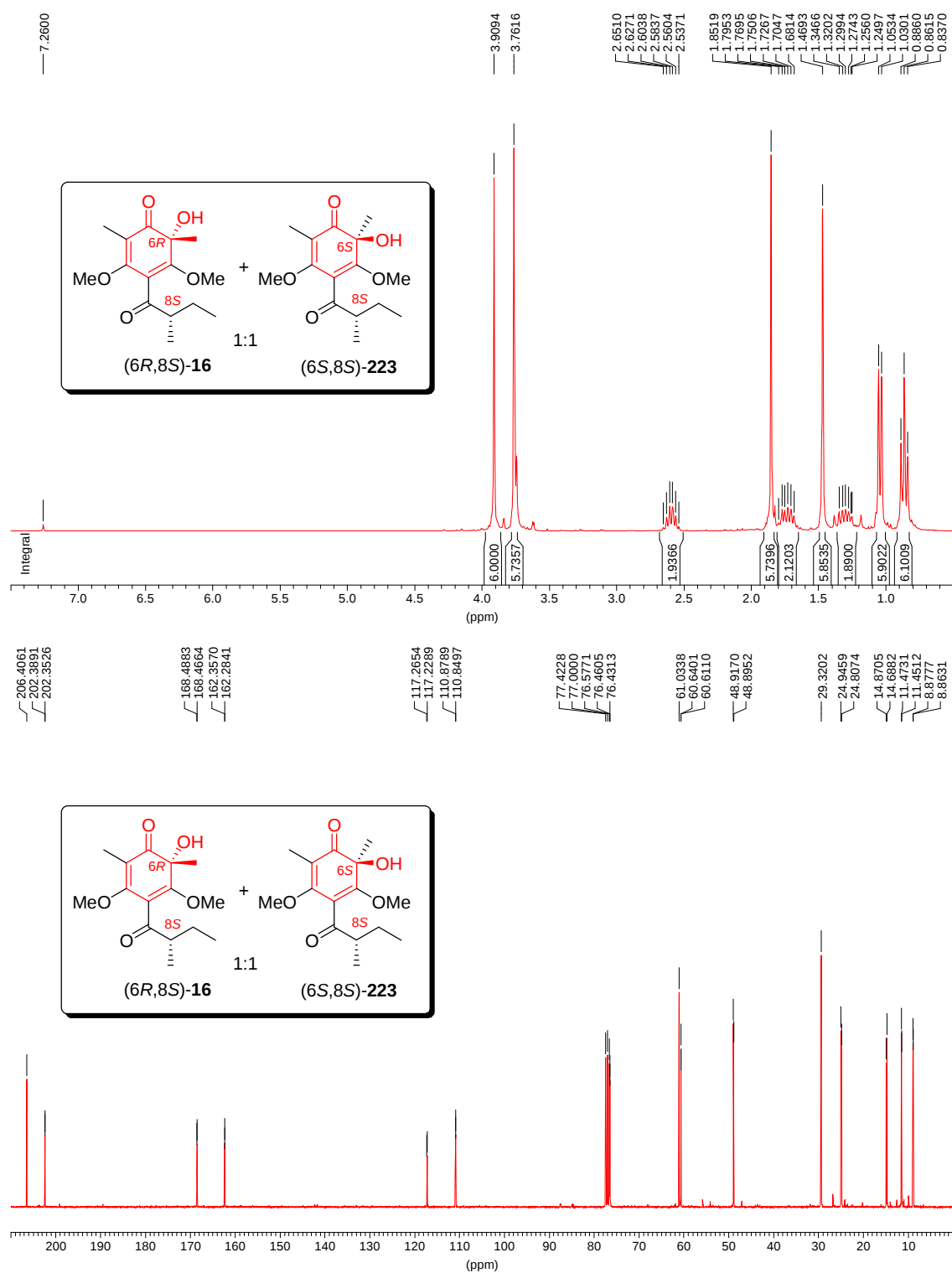


Figure 25. Spectres RMN ¹H et ¹³C du mélange 1:1 de (6*R*,8*S*)-**16** et (6*S*,8*S*)-**223**.

Après de nombreuses tentatives de séparation des deux mélanges diastéréoisomériques (chromatographie flash sur gel de silice, CLHP achirale), il s'est avéré qu'une séparation CLHP chirale était la méthode de séparation la plus efficace.

g) Séparation CLHP

La séparation du mélange 1:1 des deux diastéréoisomères, aussi bien pour la version (*R*) que pour la version (*S*), a été réalisée par CLHP semi-préparative en phase normale, sur une colonne chirale Chiralcel OJ-H (250 × 21 mm D.I.), en éluant avec un mélange *n*-hexane/*i*-PrOH (98:2), à un débit de 12 mL/min et une détection UV à 333 nm qui est décrite dans la littérature comme étant le λ_{max} de la wasabidiénone B₁.³⁰

La résolution des deux mélanges a permis d'obtenir les diastéréoisomères (6*R*,8*R*)-**16** et (6*S*,8*R*)-**223** purs avec des rendements respectifs de 40 et 38%, tandis que les diastéréoisomères (6*R*,8*S*)-**16** et (6*S*,8*S*)-**223** purs ont été obtenus avec un rendements de 20% (Schéma 94).

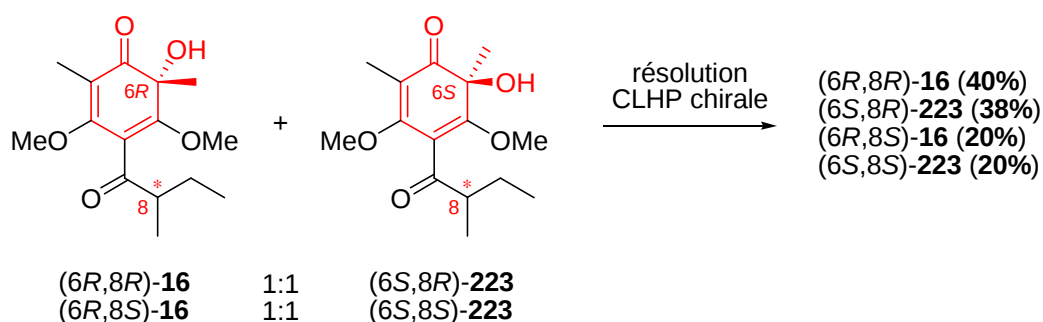


Schéma 94. Résolution CLHP des diastéréoisomères.

Ces quatre diastéréoisomères ont été complètement caractérisés par RMN ¹H et ¹³C, spectroscopie infrarouge et spectrométrie de masse, mais ce sont les mesures de pouvoir rotatoire de ces quatre *ortho*-quinols qui ont permis l'identification sans ambiguïté de (6*R*,8*R*)-**16** comme étant la (+)-wasabidiénone B₁ par comparaison avec la littérature. En effet, la valeur du pouvoir rotatoire rapportée par le groupe de Sterner est de +118 à une concentration de 0.90 dans le CHCl₃³⁰ et celle mesurée pour le composé (6*R*,8*R*)-**16** est de +122.2 dans les mêmes conditions (*c* 0.90, CHCl₃), sachant que le pouvoir rotatoire de l'autre diastéréoisomère (6*S*,8*R*)-**223** a été mesuré à -130 (*c* 0.90, CHCl₃). Les stéréoisomères (6*S*,8*R*)-**223**, (6*R*,8*S*)-**16** {[α]_D²⁰ +93.2 (*c* 0.92, CHCl₃)}, et (6*S*,8*S*)-**223** {[α]_D²⁰ -91.5 (*c* 0.86, CHCl₃)} ont été respectivement identifiés comme étant la (-)-6-épi-, la (+)-8-épi-, et la (-)-*ent*-wasabidiénone B₁ non naturelles.

Les profils CLHP chirale analytique de la séparation des deux diastéréoisomères (6*R*,8*R*)-**16** et (6*S*,8*R*)-**223** (Figure 26) et des deux diastéréoisomères (6*R*,8*S*)-**16** et (6*S*,8*S*)-**223** (Figure

27) sont représentés ci-dessous. Une colonne Chiralcel OJ-H (250 × 4.6 mm D.I.), en éluant avec un mélange *n*-hexane/*i*-PrOH (98:2), un débit de 1 mL/min et une détection UV à 333 nm ont été utilisés.

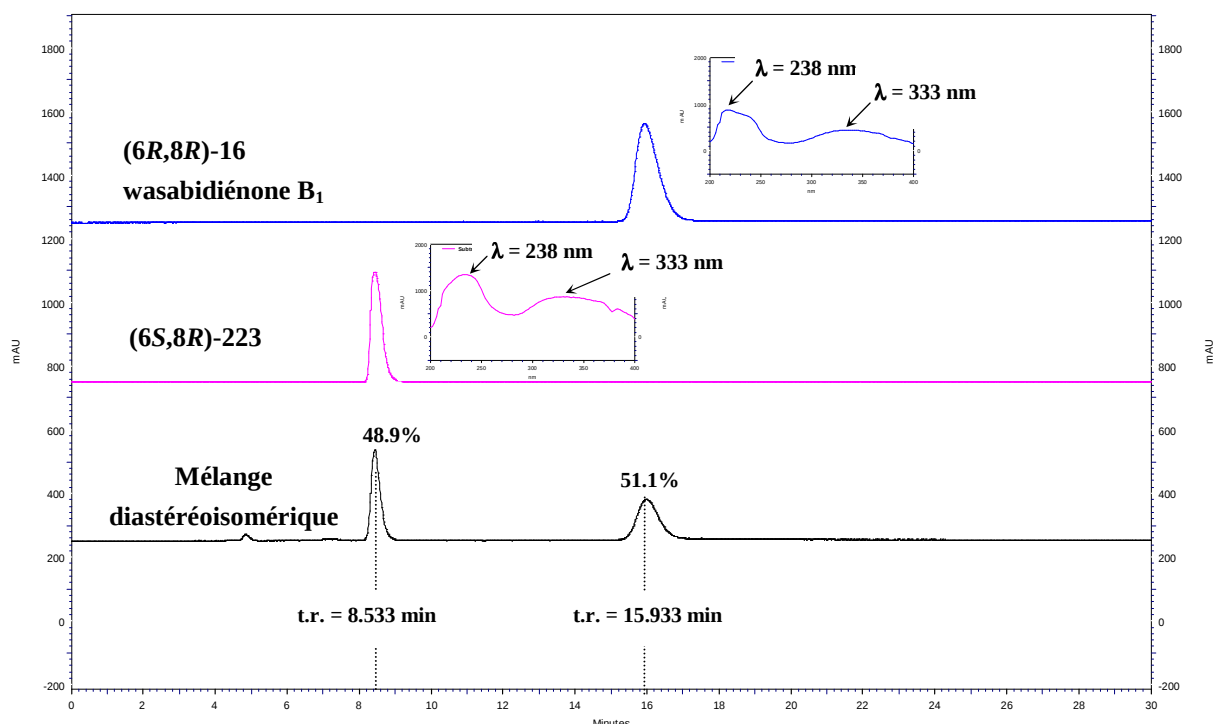


Figure 26. Profils CLHP chirale analytique de (6*R*,8*R*)-16 (wasabidiénone B₁) et (6*S*,8*R*)-223 (6-épi-wasabidiénone B₁).

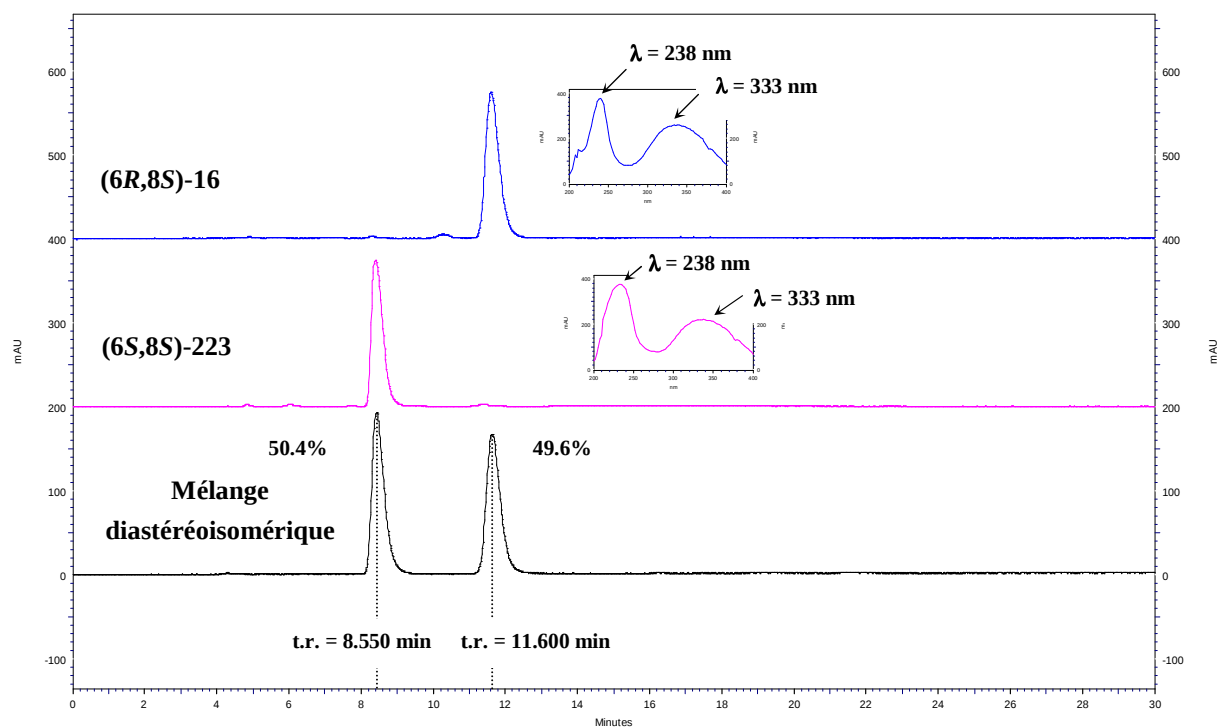


Figure 27. Profils CLHP chirale analytique de (6*R*,8*S*)-16 (8-épi-wasabidiénone B₁) et (6*S*,8*S*)-223 (*ent*-wasabidiénone B₁).

Les spectres RMN ^1H (Figure 28) et ^{13}C (Figure 29) des quatre diastéréoisomères obtenus après séparation CLHP (6*R*,8*R*)-**16**, (6*S*,8*R*)-**223**, (6*R*,8*S*)-**16** et (6*S*,8*S*)-**223** sont présentés ci-dessous.

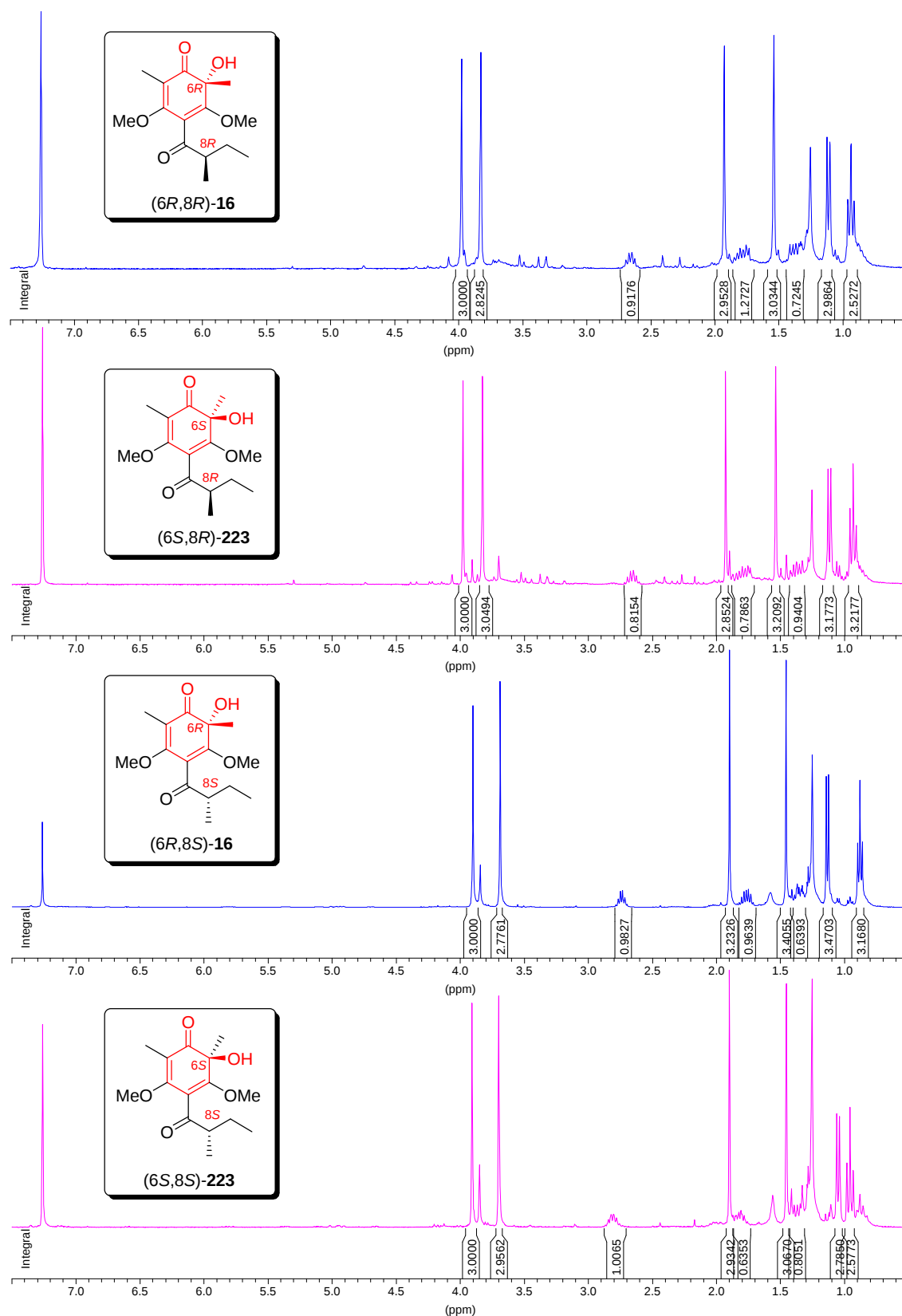


Figure 28. Superposition des spectres RMN ^1H des quatre diastéréoisomères (6*R*,8*R*)-**16**, (6*S*,8*R*)-**223**, (6*R*,8*S*)-**16** et (6*S*,8*S*)-**223**.

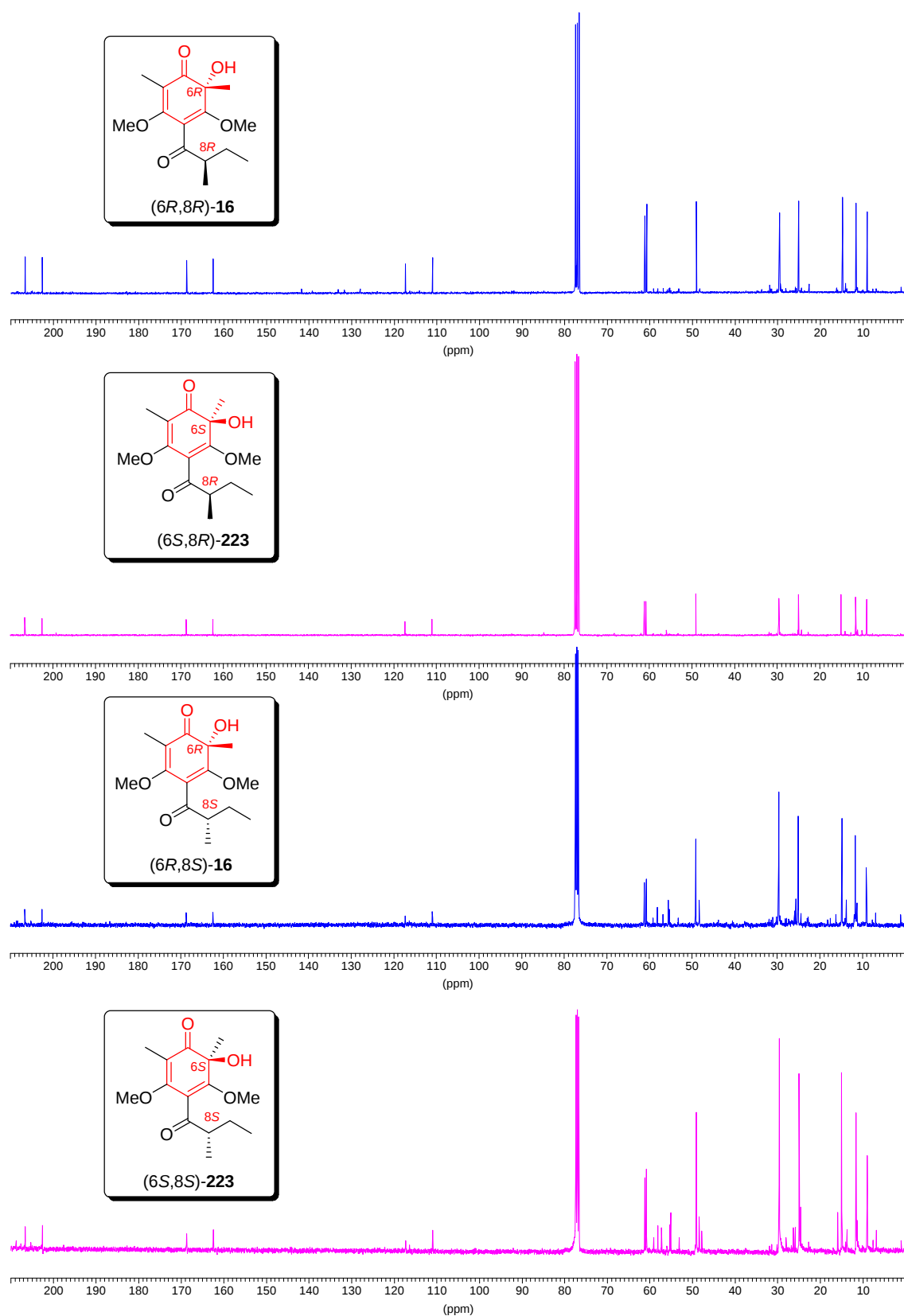


Figure 29. Superposition des spectres RMN ^{13}C des quatre diastéréoisomères (6R,8R)-16, (6S,8R)-223, (6R,8S)-16 et (6S,8S)-223.

Ces *ortho*-quinols non-dimérisants peuvent être conservés sous forme d'huiles sèches plusieurs jours à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ sans dégradation notable. Cependant, ils sont beaucoup moins stables en solution, comme cela a été observé au cours des analyses RMN ^{13}C dans le CDCl_3 où à partir de 4 heures d'analyse, ils commencent à se dégrader. Cette instabilité est plus marquée pour la série (*S*) que pour la série (*R*), ce qui peut expliquer la perte de matière observée au cours de la purification CLHP des stéréoisomères (8*S*), ainsi qu'une qualité de spectre ^{13}C un peu moins bonne.

II.1.3. Accès à la wasabidiénone B_0

Suite à ces observations, nous nous sommes attachés à rationaliser plus précisément cette instabilité.

a) Etude dans le CDCl_3

En solution dans le CDCl_3 (ca. 0.08 M), la (+)-wasabidiénone B_1 (**16**) commence à évoluer lentement en d'autres espèces. Après 10 jours à température ambiante, une purification par chromatographie flash sur gel de silice conduit à deux composés.

La caractérisation du produit le moins polaire nous a menés à l'identification de la wasabidiénone B_0 (**17**) avec un rendement de 17% (Schéma 95).

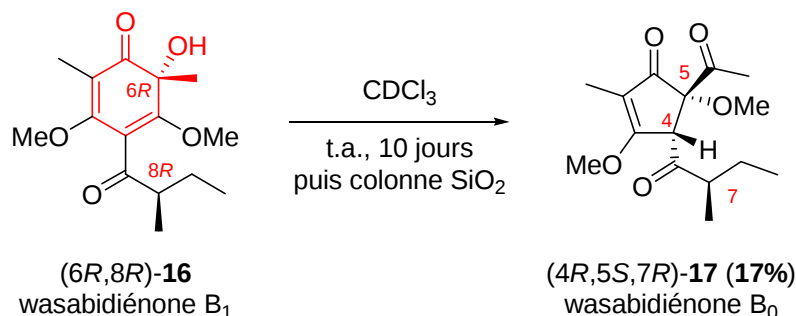


Schéma 95. Formation de la wasabidiénone B_0 (17**) à partir de la wasabidiénone B_1 (**16**) dans le CDCl_3 .**

La comparaison du pouvoir rotatoire mesuré de ce composé ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} -296.7$ à une concentration de 0.9 dans le CHCl_3) avec celui rapporté dans la littérature ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} -297.8$ dans les mêmes conditions),³³ nous a permis de confirmer l'obtention de l'isomère naturel (**17**) provenant de la contraction de cycle de la (+)-wasabidiénone B_1 (**16**) qui, comme nous l'avons expliqué précédemment, s'apparente à la contraction de cycle étudiée pour les humulones (Schéma 96).^{30,33}

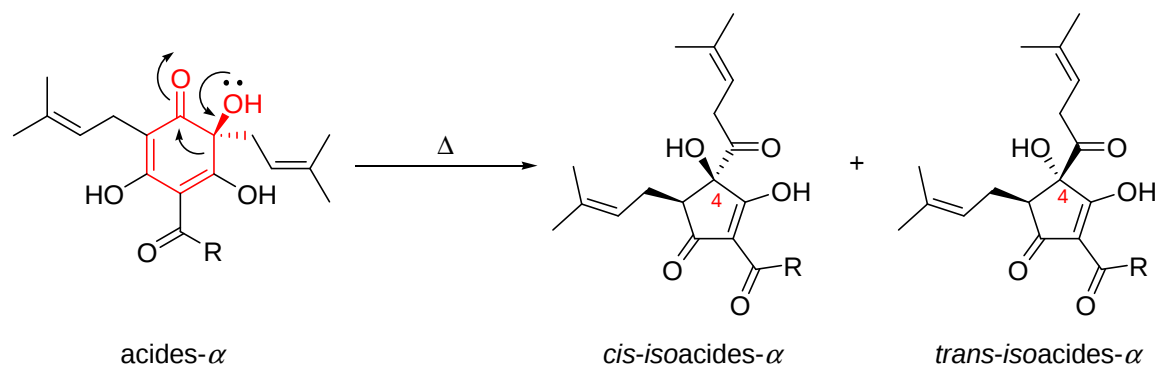


Schéma 96. Contraction de cycle observée dans la famille des humulones.

Le spectre RMN ^1H de la wasabidiénone B_0 (17) obtenu dans le CDCl_3 est présenté ci-dessous (Figure 30) :

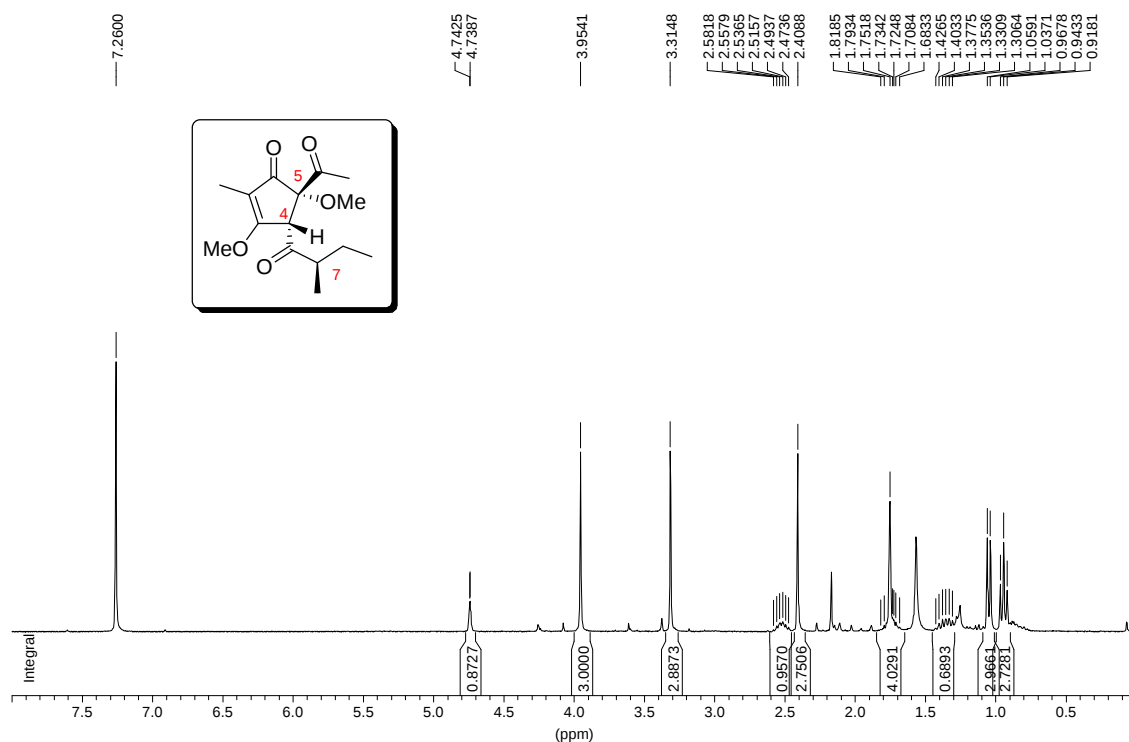


Figure 30. Spectre RMN ^1H de la wasabidiénone B_0 (17) dans le CDCl_3 .

Les analyses de RMN ^1H et de masse du second produit isolé nous ont permis d'identifier la structure cyclopentadiénone **224** suivante avec un rendement de 19%, provenant de l'élimination du méthanol de **17** due probablement à la présence résiduelle d'acide dans le CDCl_3 (Schéma 97).

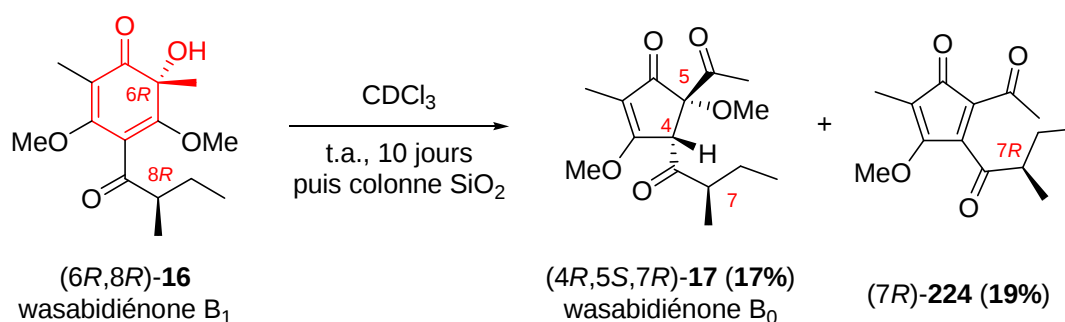


Schéma 97. Evolution de la wasabidiénone B_1 (**16**) dans le CDCl_3 .

Le spectre RMN ^1H de la cyclopentadiénone (**224**) dans le CDCl_3 est présenté ci-dessous (Figure 31) :

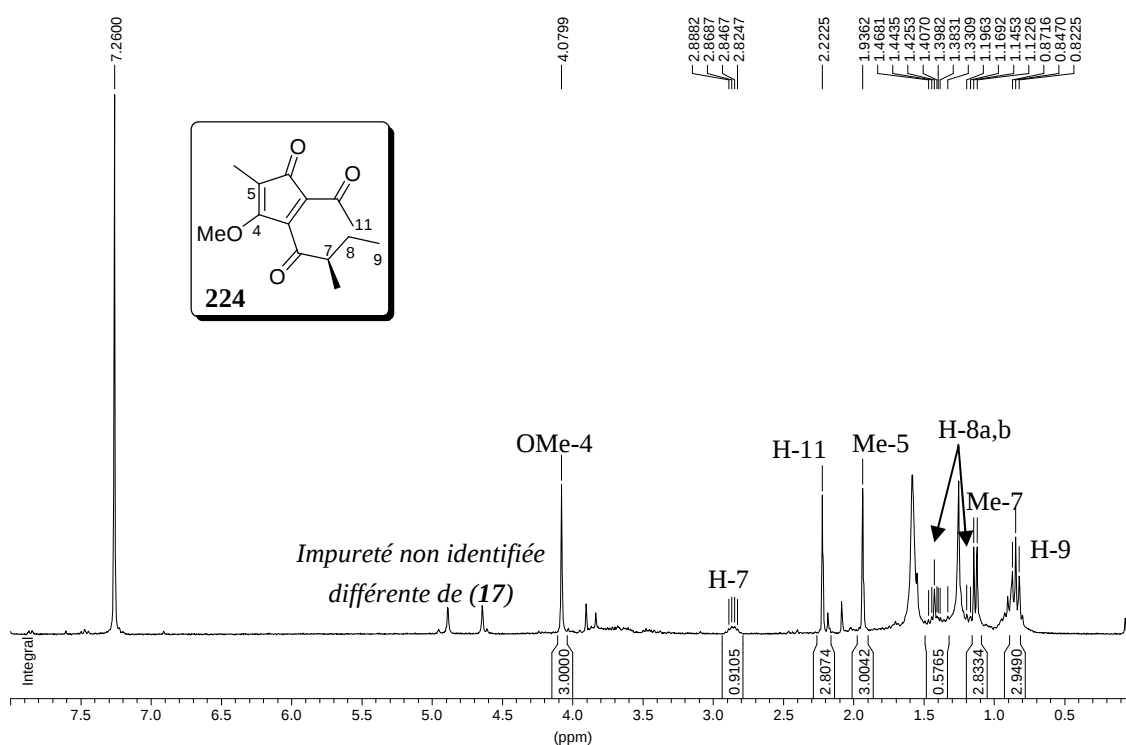


Figure 31. Spectre RMN ^1H de la cyclopentadiénone **224** dans le CDCl_3 .

Les profils CLHP chirale analytique suivants montrent la superposition du chromatogramme de la wasabidiénone B₁ (**16**), B₀ (**17**) et de ce produit d'élimination (**224**) (Figure 32). Une colonne Chiralcel OJ-H (250 × 4.6 mm D.I.) a été utilisée en éluant avec un mélange *n*-hexane/*i*-PrOH (98:2), à un débit de 1 mL/min et une détection UV à 333 nm pour observer la wasabidiénone B₁ (**16**) et à 266 nm pour la wasabidiénone B₀ (**17**) et le produit d'élimination (**224**).

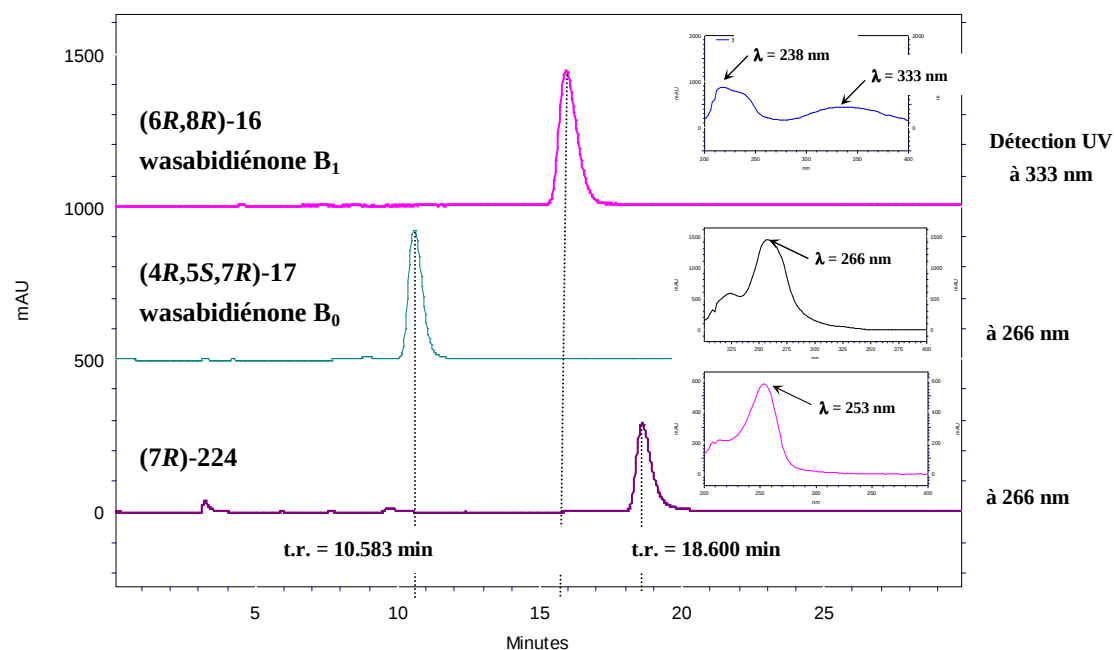


Figure 32. Profils CLHP chirale analytique de la wasabidiénone B₁ (6R,8R)-16, de la wasabidiénone B₀ (4R,5S,7R)-17 et de la cyclopentadiénone (7R)-224.

b) Etude dans le benzène

Ces données nous ont amenés à reconsidérer les observations faites par le groupe de Soga sur la lente conversion pendant 20 h au reflux du benzène de la (+)-wasabidiénone B₁ (**16**) en (-)-**17** avec un rendement de 33%.³³ En effet, nous avons observé que la wasabidiénone B₁ (**16**) est stable dans le benzène fraîchement distillé (ca. 0.02 M), même en chauffant jusqu'à 60 °C comme l'indique le suivi par RMN ¹H dans le C₆D₆. Par contre, en chauffant au reflux (80 °C) pendant cinq jours, la quasi-totale conversion de la (+)-wasabidiénone B₁ (**16**) en wasabidiénone B₀ (**17**) est observée (Schéma 98, Figure 33). Un rendement de 52% est obtenu après purification sur CLHP semi-préparative en phase normale, sur une colonne chirale Chiralcel OJ-H (250 × 21 mm D.I.), en éluant avec un mélange *n*-hexane/*i*-PrOH (98:2), à un débit de 12 mL/min et une détection UV à 266 nm qui est décrite dans la littérature comme étant le λ_{max} de la wasabidiénone B₀ (**17**) (Schéma 98).³³

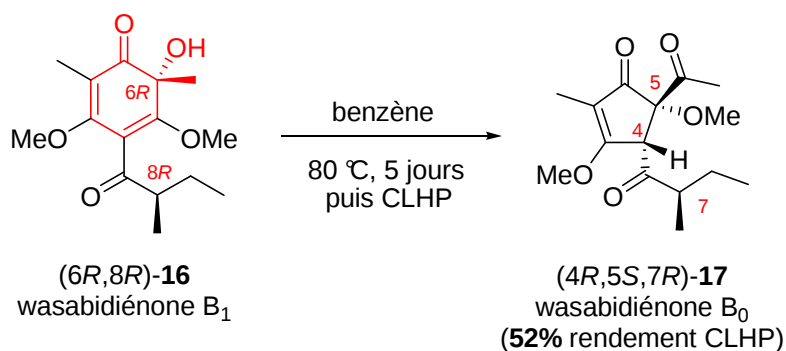


Schéma 98. Conversion de la wasabidiénone B₁ (16**) en B₀ (**17**).**

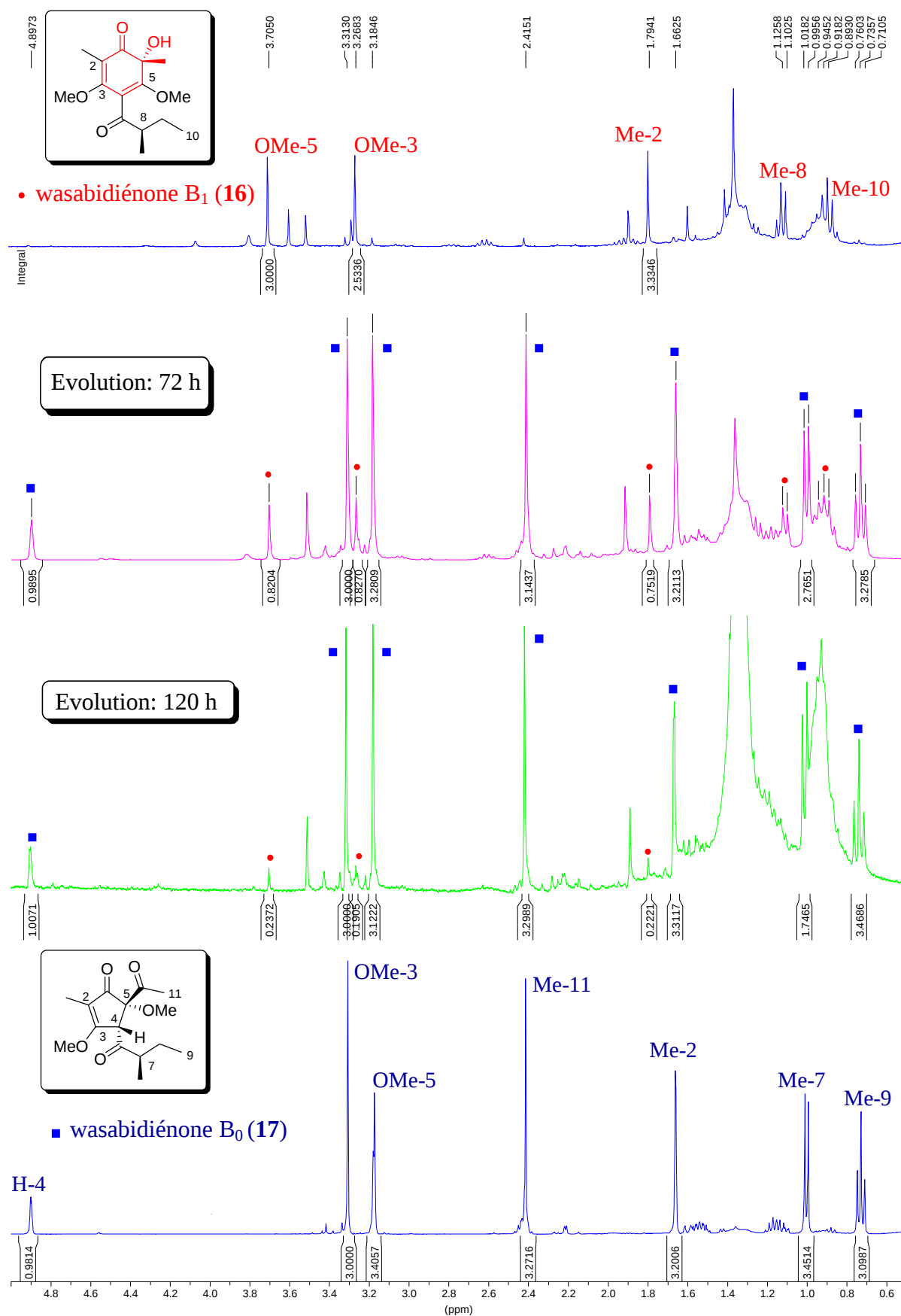


Figure 33. Suivi RMN ¹H (C₆D₆) de la conversion, dans le benzène à 80 °C de la wasabidiénone B₁ (6*R*,8*R*)-16 en wasabidiénone B₀ (4*R*,5*S*,7*R*)-17.

On peut observer sur ce suivi RMN ^1H , la diminution au cours du temps des signaux de la wasabidiénone B_1 (**16**) jusqu'à totale disparition et en parallèle, l'apparition et l'augmentation des signaux correspondants à la wasabidiénone B_0 (**17**).

Un suivi CLHP chirale analytique de cette conversion a également été effectué et a confirmé les observations RMN (Figure 34). Une colonne Chiralcel OJ-H (250×4.6 mm D.I.) a été utilisée en éluant avec un mélange *n*-hexane/*i*-PrOH (98:2), à un débit de 1 mL/min et une détection UV à 333 nm pour observer la wasabidiénone B_1 (**16**) et à 266 nm pour la wasabidiénone B_0 (**17**). La wasabidiénone B_0 (**17**) a pu être caractérisée par RMN ^1H et ^{13}C dans le C_6D_6 (Figure 35).

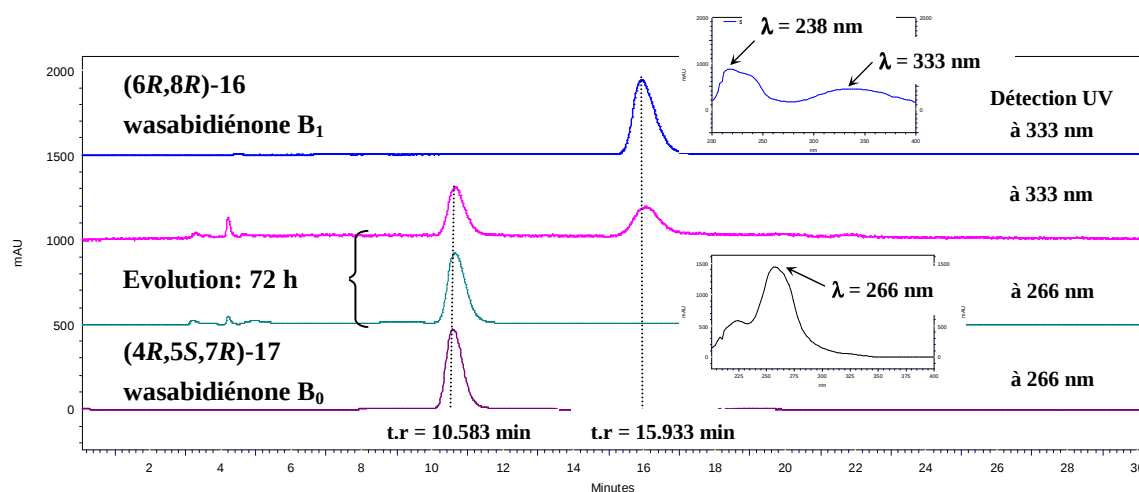


Figure 34. Profils CLHP chirale analytique de la conversion dans le benzène de la wasabidiénone B_1 (6R,8R)-16 en wasabidiénone B_0 (4R,5S,7R)-17.

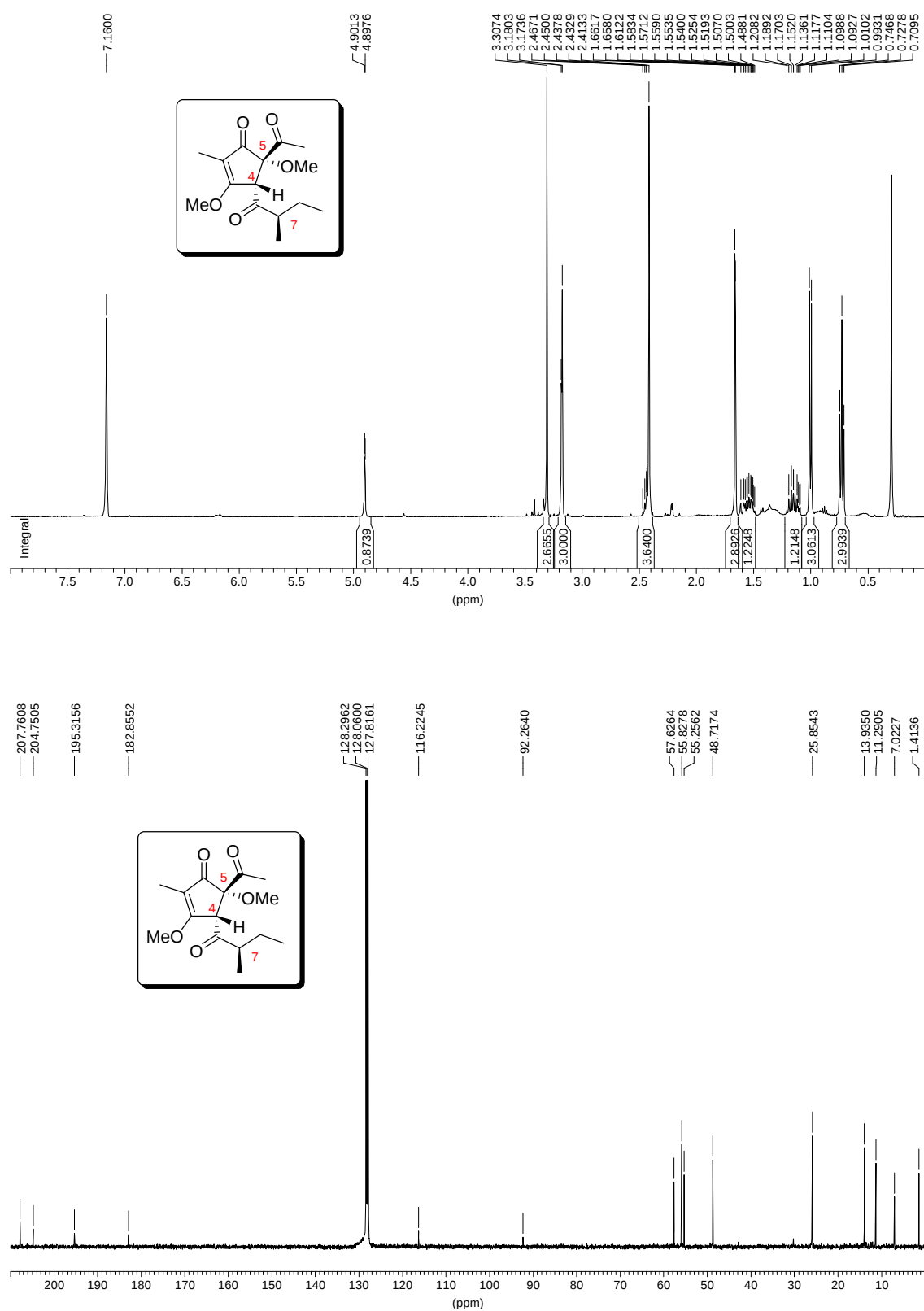
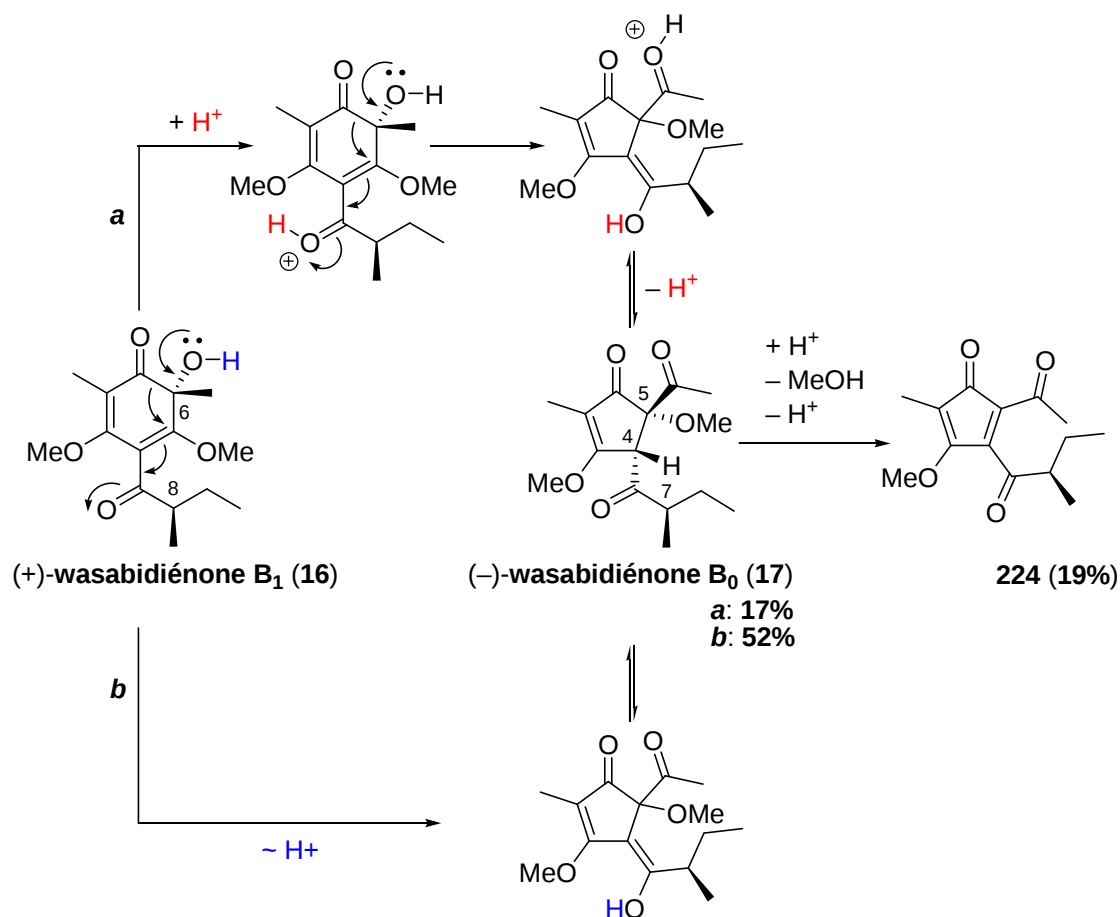


Figure 35. Spectres RMN ¹H et ¹³C de la wasabidiénone B₀ (17) dans le C₆D₆.

Il faut noter que dans le C_6D_6 , l'élimination du méthanol n'est pas observée. Il s'agit probablement de la présence résiduelle d'acide dans le $CDCl_3$ qui a dû favoriser la formation de **224**.

Le mécanisme réactionnel proposé pour ces deux conditions de réaction est représenté ci-dessous (Schéma 99).



^a $CDCl_3$, t.a., 10 jours, puis colonne SiO_2 .

^b Benzène, 80 °C, 5 jours, puis CLHP (colonne OJ-H).

Schéma 99. Mécanisme proposé pour l'isomérisation de la wasabidiénone B₁ (16) en wasabidiénone B₀ (17).

La voie (a) explique la réaction dans le $CDCl_3$ dans laquelle, la présence résiduelle d'acide dans le $CDCl_3$ entraîne la protonation de la fonction carbonyle de la chaîne butyryle qui, par un transfert d'électrons provoque la contraction de cycle conduisant à la wasabidiénone B₀ (17). Comme nous l'avons suggéré précédemment, la présence d'acide dans la voie (a) provoque, à partir de la wasabidiénone B₀ (17) une élimination de méthanol qui permet de former le composé **224**.

Concernant la voie (b) qui décrit la réaction dans le benzène à reflux, une simple prototropie entraîne la contraction de cycle qui conduit à la wasabidiénone B₀ (17).

II.2. Développement de la réaction HPD asymétrique

Bien que la réaction HPD par le SIBX ait montré toute son efficacité et son utilité lors de la première synthèse de la (+)-wasabidiénone B₁ (**16**), une séparation CLHP est nécessaire pour accéder au produit naturel. En effet, le SIBX (**55**) permet de promouvoir la réaction HPD de manière racémique, c'est-à-dire sans contrôle de la stéréochimie du centre C₆ ainsi créé.

Le challenge suivant consiste donc à mettre au point une version asymétrique de cette réaction HPD régiosélective.^{246,247} Nos premiers efforts pour obtenir une version asymétrique de la réaction HPD sont basés sur la substitution du SIBX par un iodane oxygénant chiral de manière à installer énantiosélectivement la fonction hydroxyle et ainsi générer des *ortho*-quinols de façon non racémique grâce à un contrôle par le réactif.

II.2.1. Etudes préliminaires

Ces travaux ont été réalisés au sein de l'équipe dans le cadre de la thèse de G. Lyvinec.²⁴⁸ La première approche pour remplir ce challenge est basée sur la génération d'analogues de l'IBX (**54**) ayant un centre ou un axe de chiralité le plus proche possible du centre iodé. Les iodoarènes **225a-e** (carbone benzylique chiral) et **115a-c** (chiralité axiale) ont été envisagés comme précurseurs chiraux d'homologues cycliques à six chaînons ou biaryliques de l'IBX (**54**) (Figure 36).

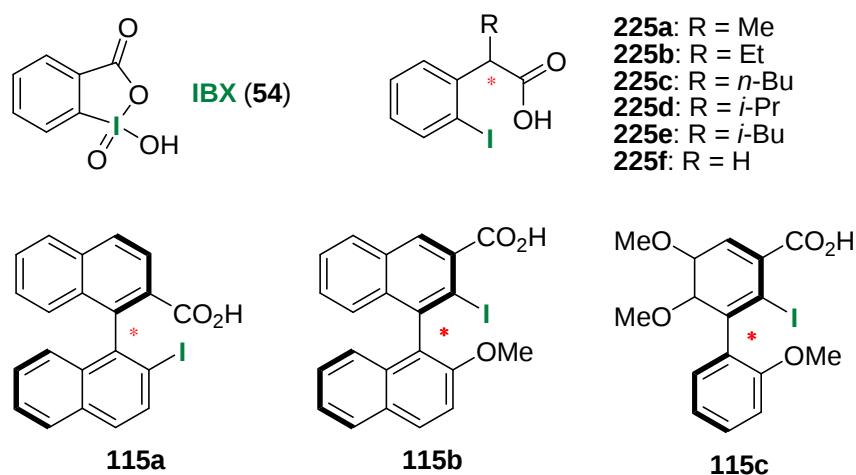


Figure 36. Iodoarènes chiraux synthétisés.²⁴⁸

Divers systèmes de réactifs ont été utilisés pour convertir ces iodoarènes en leurs dérivés iodoxy iodanes-λ⁵ correspondants (*e.g.*, KBrO₃/H₂SO₄, NaOCl/H₂O-TBABr, NaIO₄/H₂O, MeCO₃H/H₂O, H₂O₂/H₂O-Ac₂O, Oxone/H₂O, TBA-OX/MeSO₃H-CH₂Cl₂, DMDO/acétone ou CH₂Cl₂ ; TBA = tétra-*n*-butylammonium, TBA-OX = tétra-*n*-butylammonium oxone,

DMDO = diméthylidioxirane).^{124,185,187,249-257} Malheureusement, de nombreuses difficultés ont été rencontrées pour oxyder ces iodoarènes en iodanes. Une nouvelle approche a donc été envisagée. Elle s'appuie sur les méthodologies basées sur la génération *in situ* de iodanes à partir de iodoarènes en présence d'un co-oxydant, un procédé pouvant de plus être utilisé avec des quantités catalytiques de iodoarènes.^{190-192,258-265}

Le potentiel de ce procédé sur la réaction HPD a été vérifié en utilisant le 2,6-diméthylphénol (**226a**) comme substrat dans diverses combinaisons avec le iodoarène **225f** et du *m*-CPBA qui a récemment été introduit par les groupes de Kita²⁶⁰ et Ochiai²⁵⁹ en tant que co-oxydant de choix pour les réactions catalysées par des iodoarènes.²⁶⁶ Cette étude montre que l'utilisation de 0.1 équivalent de **225f** et de 1 équivalent de *m*-CPBA, dans le dichlorométhane à température ambiante pendant deux heures, convertit partiellement **226a** pour fournir le dimère d'*ortho*-quinol racémique attendu **227a** avec un rendement de 55% (Tableau 3, entrée 1). Dans ce cas, 16% de produit de départ **226a** sont récupérés ainsi que 8% d'*ortho*-quinol époxydé **228a**. Cette réaction confirme donc l'action catalytique de **225f**, oxydé *in situ* par le *m*-CPBA en espèce iodane oxygénante (iodane- λ^3 ou $-\lambda^5$) et montre aussi que le *m*-CPBA est capable d'agir sur l'intermédiaire *ortho*-quinolique initialement formé par époxydation de la double liaison C₄-C₅. Par ailleurs, l'utilisation de deux équivalents de **225f** augmente le rendement de **227a** au détriment du produit d'époxydation **228a** (Tableau 3, entrée 2). Au contraire, en utilisant un large excès de *m*-CPBA (10 équivalents) et une quantité catalytique de **225f** (0.1 équivalent), seul l'*ortho*-quinol époxydé **228a** est isolé avec un rendement de 47% (Tableau 3, entrée 3). Une *cis* époxydation par rapport à l'orientation du groupement hydroxyle en position C₆ de l'intermédiaire *ortho*-quinolique est observée. Cette étude a été poursuivie sur d'autres substrats phénoliques et les meilleurs résultats ont été obtenus avec le 2-méthylnaphtol (**226b**) pour lequel l'utilisation de deux équivalents de **225f** avec un équivalent de *m*-CPBA fournit uniquement l'*ortho*-quinol racémique non dimérisant **227b** avec un rendement de 82% (Tableau 3, entrée 4) alors que seul l'époxyde **228b** est généré avec un excellent rendement (91%) en utilisant un excès de *m*-CPBA (2.5 équivalents) avec une quantité catalytique de **225f** (Tableau 3, entrée 5).

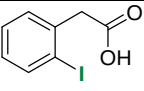
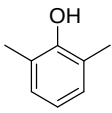
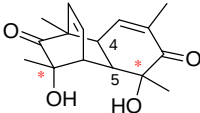
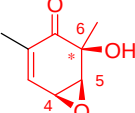
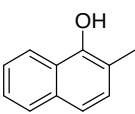
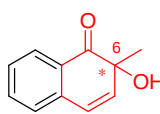
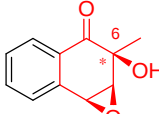
Entrée	Arénol	 225f / <i>m</i> -CPBA (équiv./équiv.)	Produit(s) (%)	
				
1	226a	0.1:1.0	227a (55%)	228a (8%)
2	226a	2.0:1.0	227a (64%)	—
3	226a	0.1:10	—	228a (47%)
				
4	226b	2.0:1.0	227b (82%)	—
5	226b	0.1:2.5	—	228b (91%)

Tableau 3. Evaluation préliminaire des conditions de la réaction HPD pour la génération *in situ* de iodanes à partir de iodoarènes.

Dans la suite des travaux conduits par G. Lyvinec,²⁴⁸ le naphthol **226b** a donc été retenu pour évaluer la capacité des iodoarènes chiraux **225a-e** et **115a-c** (Figure 36) à induire l'asymétrie au cours de la réaction HPD. Parmi les iodoarènes chiraux synthétisés, puis testés, le binaphtyle **115b** a conduit aux meilleurs résultats.²⁶⁶

La stratégie choisie pour la synthèse du composé binaphtyle **115b** est basée sur le couplage de l'amine **229** et du naphthol **226b**, tous deux commerciaux (Schéma 100). La méthode de couplage qui a été choisie ici est un couplage oxydant au cuivre (II). Ces couplages sont connus pour être peu sélectifs mais ils permettent d'obtenir des produits de couplage non symétriques à partir d'arénols ou d'arylamines.²⁶⁷ La liaison entre les deux motifs naphtyles se faisant préférentiellement entre les carbones situés en *ortho* des groupements hydroxyles ou amines, ce type de couplage se prête parfaitement à la synthèse du composé **115b** racémique. L'amine **229** et le 2-naphthol **226b** réagissent en présence de CuCl₂ et de *tert*-butylamine, dans le méthanol, pour former le binaphtyle **230** avec un rendement de 43%. L'étape suivante est la protection du phénol libre facilement oxydable. Cette protection s'effectue quantitativement par traitement au diméthylsulfate (Me₂SO₄) en présence d'une base. Le composé protégé **231** est ensuite transformé en un composé iodé **232** par une réaction de Sandmeyer dans l'acide chlorhydrique dilué. La substitution du sel de diazonium

s'effectue par simple ajout d'iodure de potassium (KI) après un temps de diazotation de 2 h avec un rendement de 42%. Finalement, la saponification de l'ester méthylique aromatique **232** en acide carboxylique **115b** souhaité a été réalisée dans le méthanol aqueux par traitement à l'hydroxyde de lithium (LiOH) avec un rendement de 90%.

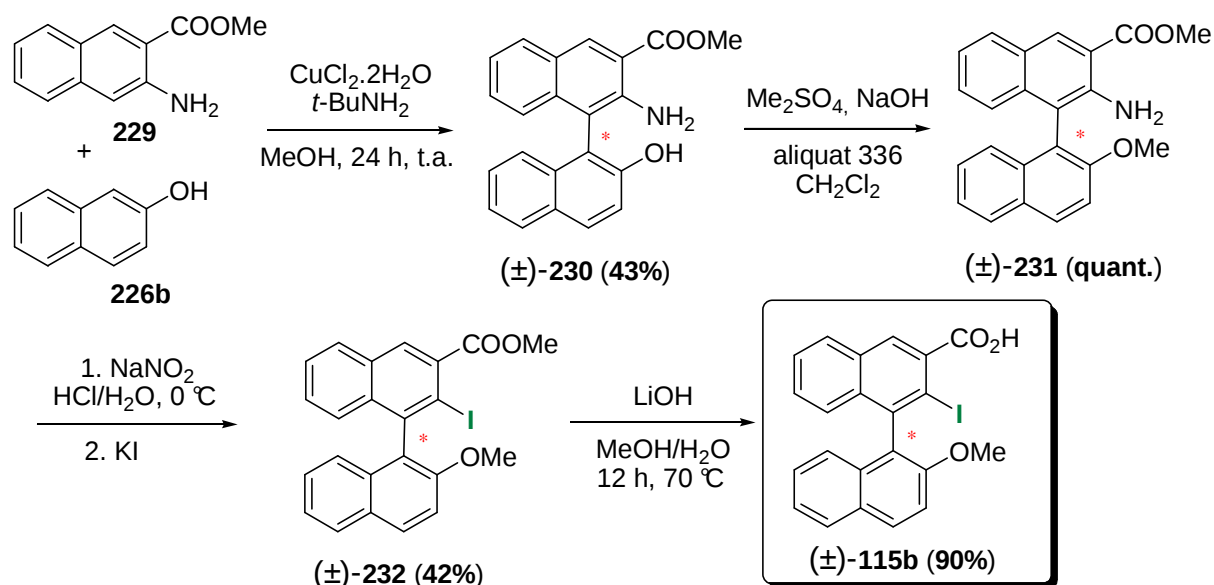


Schéma 100. Synthèse du iodoarène binaphthyle **115b**.

Les deux atropoisomères ont été séparés par CLHP sur colonne chirale (Chiralcel OJ-H) avec un éluant *n*-hexane/*iso*-propanol 4:1 (Figure 37). Les deux atropoisomères purs ont été obtenus avec des rendements de 30% pour (+)-**115b** et de 43% pour (–)-**115b** et totalement caractérisés, notamment grâce à une analyse par dichroïsme circulaire vibrationnel (VCD).^{268,269} Les spectres VCD de chaque atropoisomère de **115b** ont été enregistrés et comparés avec les spectres théoriques, calculés en utilisant la DFT (Density Functional Theory). Ces comparaisons ont permis d'établir sans ambiguïté que la chiralité axiale de (–)-**115b** est *S* et celle de (+)-**115b** est *R*.

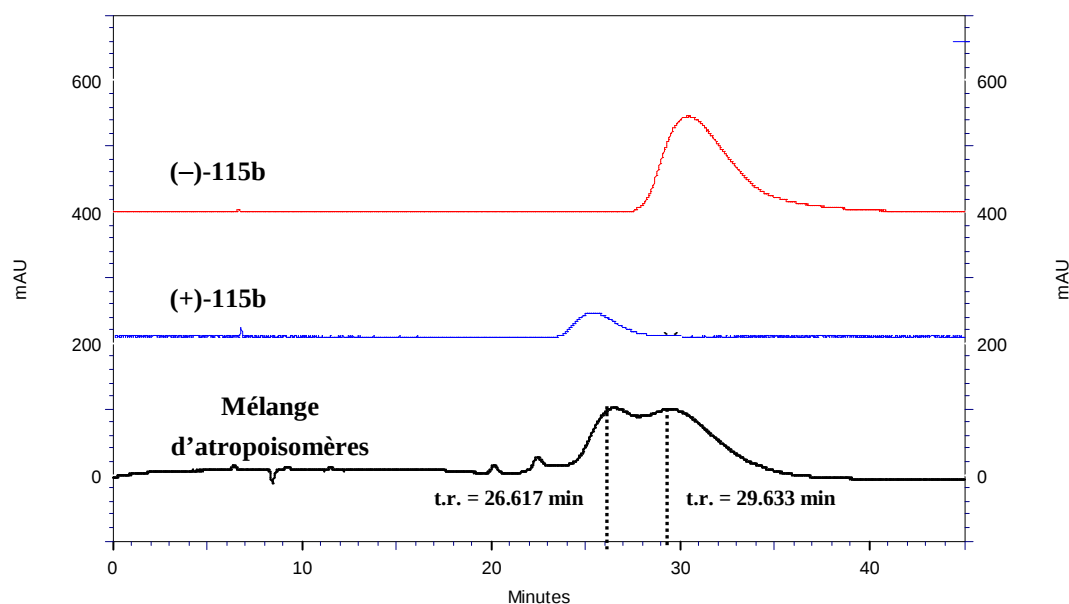


Figure 37. Séparation CLHP des deux atropoisomères du iodoarène binaphtyle 115b.

En résumé, en utilisant deux équivalents du iodoarène (+)-**115b** et un équivalent de *m*-CPBA, l'*ortho*-quinol **227b** est généré exclusivement avec 83% de rendement et des valeurs d'excès énantiomériques atteignant 50% en faveur du (+)-**227b** (Schéma 101). D'autre part, l'utilisation d'une quantité catalytique du (-)-**115b** avec un excès de *m*-CPBA conduit à l'*ortho*-quinol époxydé **228b** avec un rendement de 90% et 29% d'excès énantiomérique en faveur du (-)-**228b** (Schéma 101).

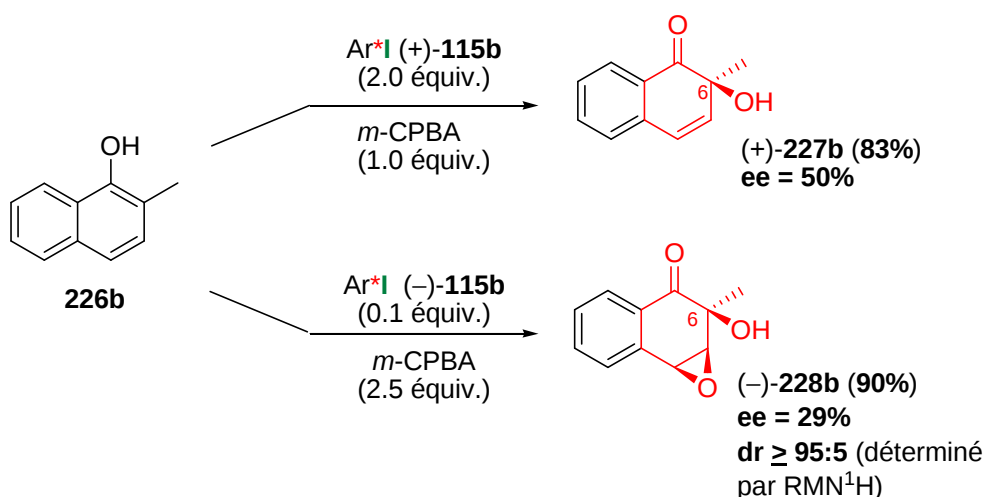


Schéma 101. HPD énantiosélective par le iodoarène binaphtyle (115b) sur le 2-méthylnaphtol (226b).

Bien que les valeurs d'excès énantiomériques soient encore modestes, il s'agit des premiers exemples de réaction HPD asymétrique par des iodoarènes chiraux en utilisant un nucléophile externe.

Le lien stéréochimique entre le iodoarène chiral **115b** et le produit *ortho*-quinolique **227b** a été établi en utilisant le dichroïsme circulaire vibrationnel (VCD).^{268,269} Tout comme pour le iodoarène, les spectres VCD de chaque énantiomère de **227b** ont été enregistrés et comparés avec les spectres théoriques, calculés en utilisant la DFT (density functional theory). Ces comparaisons ont montré que la configuration du centre C₆ de (–)-**227b** est *R*. Ainsi le (S)-(–)-**115b** conduit majoritairement au (*R*)-(–)-**227b** et inversement le (*R*)-(+)-**115b** mène au (S)-(+)-**227b**.

II.2.2. Etude mécanistique

Ma contribution à ce travail se situe au niveau de la rationalisation de ces derniers résultats. En effet, ces résultats ont soulevé plusieurs questions concernant les aspects mécanistiques de cette réaction, à savoir notamment quel type de iodane (c'est-à-dire λ^3 ou λ^5) est généré *in situ* et est responsable de la réaction de désaromatisation. Pour l'instant, seuls quelques éléments de réponse peuvent être proposés (Schéma 102 et 103).

La présence du substrat phénolique *in situ* semble être un facteur déterminant de l'avancement de l'oxydation du iodoarène **I** (Schéma 102). L'oxydation au *m*-CPBA conduirait à l'espèce iodosyle sous sa forme tautomère cyclique **III**, qui pourrait réagir avec le substrat phénolique par un échange de ligands pour former l'espèce aryloxy iodane- λ^3 de type **III'** (Schéma 102). Cependant, le *m*-CPBA pourrait oxyder une deuxième fois l'espèce iodosyle **III** en son dérivé iodoxy **V**.²⁷⁰ L'arénol pourrait alors se lier au centre iodé(V) par échange de ligands pour conduire à l'espèce **V'** (Schéma 102).

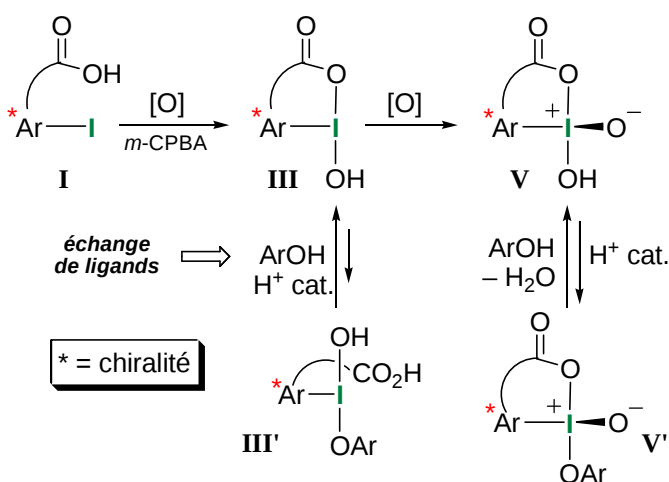


Schéma 102. Description mécanistique proposée de la réaction HPD asymétrique via un iodoarène en présence de *m*-CPBA : Proposition du mécanisme général.

Si l'on considère la voie iodane- λ^3 (Schéma 103a), l'utilisation d'un iodoarène chiral tel que le binaphtyle (*R*)-**115b** discriminerait l'une des deux faces d'approche de l'arénol. L'échange de ligands avec le naphthol **226b** devrait ainsi avoir lieu sur la face la moins encombrée de **III** pour donner **III'**. L'interaction secondaire I...O avec le(s) groupement(s) méthoxy et/ou carboxylique de (*R*)-**115b** apporterait une stabilité configurationnelle supplémentaire à **III'**.¹⁸⁰ Cette espèce stériquement contrainte présente un centre iodé(III) porteur des ligands aryloxy et hydroxyle susceptibles de donner lieu à un couplage de ligands direct et stéréosélectif, processus qui s'accompagnerait de l'élimination réductrice du iodoarène **I** (Schéma 103a).^{81,111} Ces deux ligands étant tous deux en positions apicales, ce couplage peut sembler peu probable mais des transformations topologiques telles que la pseudo-rotation de Berry⁸¹ pourraient les rapprocher l'un de l'autre et ainsi promouvoir le couplage. Le fait que le binaphtyle (*R*)-**115b** fournisse l'*ortho*-quinol (*S*)-**227b** indique une préférence pour l'orientation du groupement méthyle du ligand aryloxy en position *syn* par rapport à la fonction carboxylique du ligand binaphtyle (Schéma 103).

Par ailleurs, dans le cas où l'espèce en présence est **V'**,²⁷⁰ un twist hypervalent,²⁷¹ au cours duquel les ligands atome d'oxygène et aryloxy migrent respectivement dans et hors du plan, positionnerait ainsi la liaison I-O en position apicale et permettrait de promouvoir la réaction d'*ortho*-oxygenation (Schéma 103b). Une hydrolyse libérant le iodane- λ^3 **III** de la même manière que dans le cas des réactions HPD par l'IBX, conduirait enfin à l'*ortho*-quinol **227b**.^{129,272}

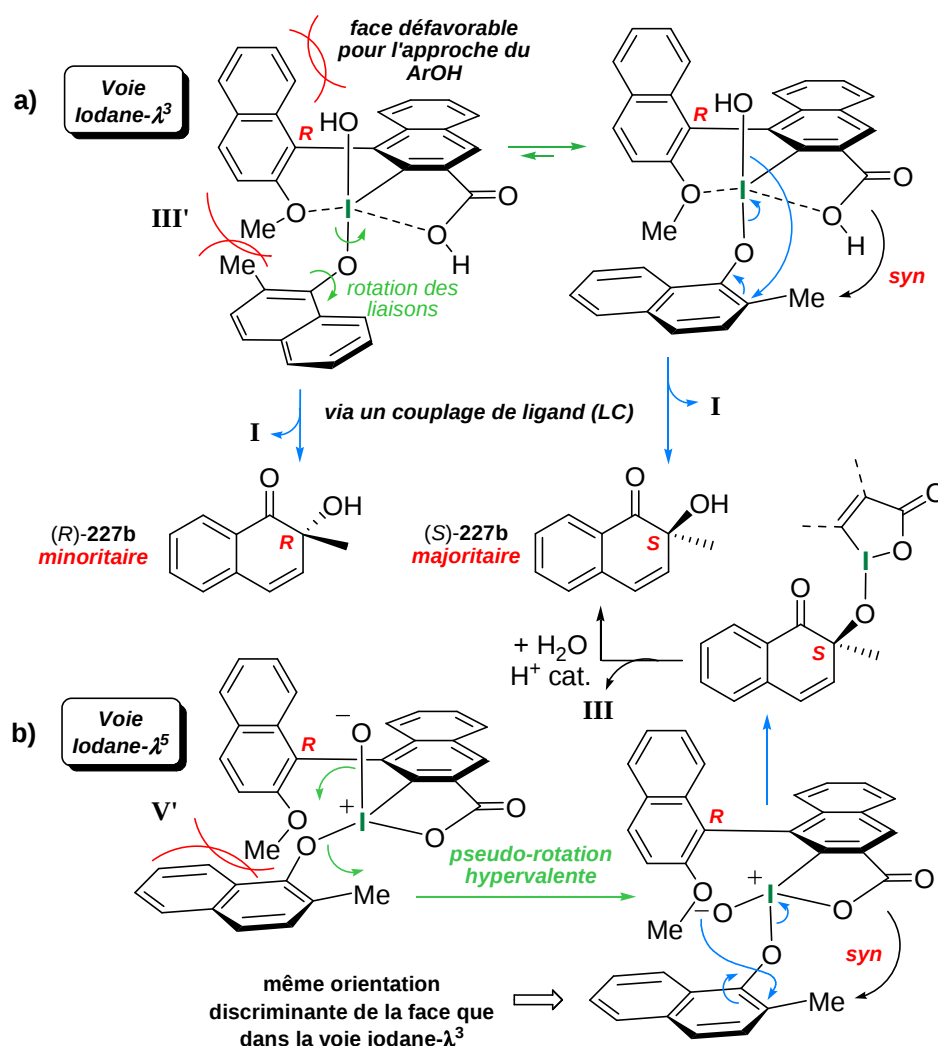


Schéma 103. Description mécanistique proposée de la réaction HPD asymétrique via un iodoarène en présence de *m*-CPBA. a) la voie iodane- λ^3 et b) la voie iodane- λ^5 .

La nature hypothétique de ces descriptions nous a amenés à chercher des preuves de la présence des espèces iodanyl- λ^3 et/ou - λ^5 au cours de la réaction. J'ai donc été amenée à reproduire la réaction HPD qui convertit le 2-méthylnaphtol (**226b**) en *ortho*-quinol **227b**, en utilisant des quantités stoechiométriques du iodoarène binaphtyle racémique **115b** et de *m*-CPBA. La réaction est alors suivie par analyse de prélèvements (10 μ L) effectués toutes les 30 minutes et dilués dans 0.1% (v/v) AcOH/MeOH, par spectrométrie de masse à ionisation positive électrospray (ESI-MS).

Il a été intéressant de voir qu'avant l'addition de **226b**, le pic le plus intense est à m/z 501, valeur qui pourrait correspondre au produit de l'échange de ligands OH/OMe de **V** (Figure

37a). Après l'addition de **226b**, un pic à m/z 487, qui pourrait être attribué à $[V+H]^+$, est observé sur tous les spectres (Figure 37b). Et plus important encore, un nouveau pic apparaît à m/z 627 tout au long des trois heures de réaction (Figure 37c). Ce pic peut être attribué à l'ion $[M+H]^+$ de **V'**.

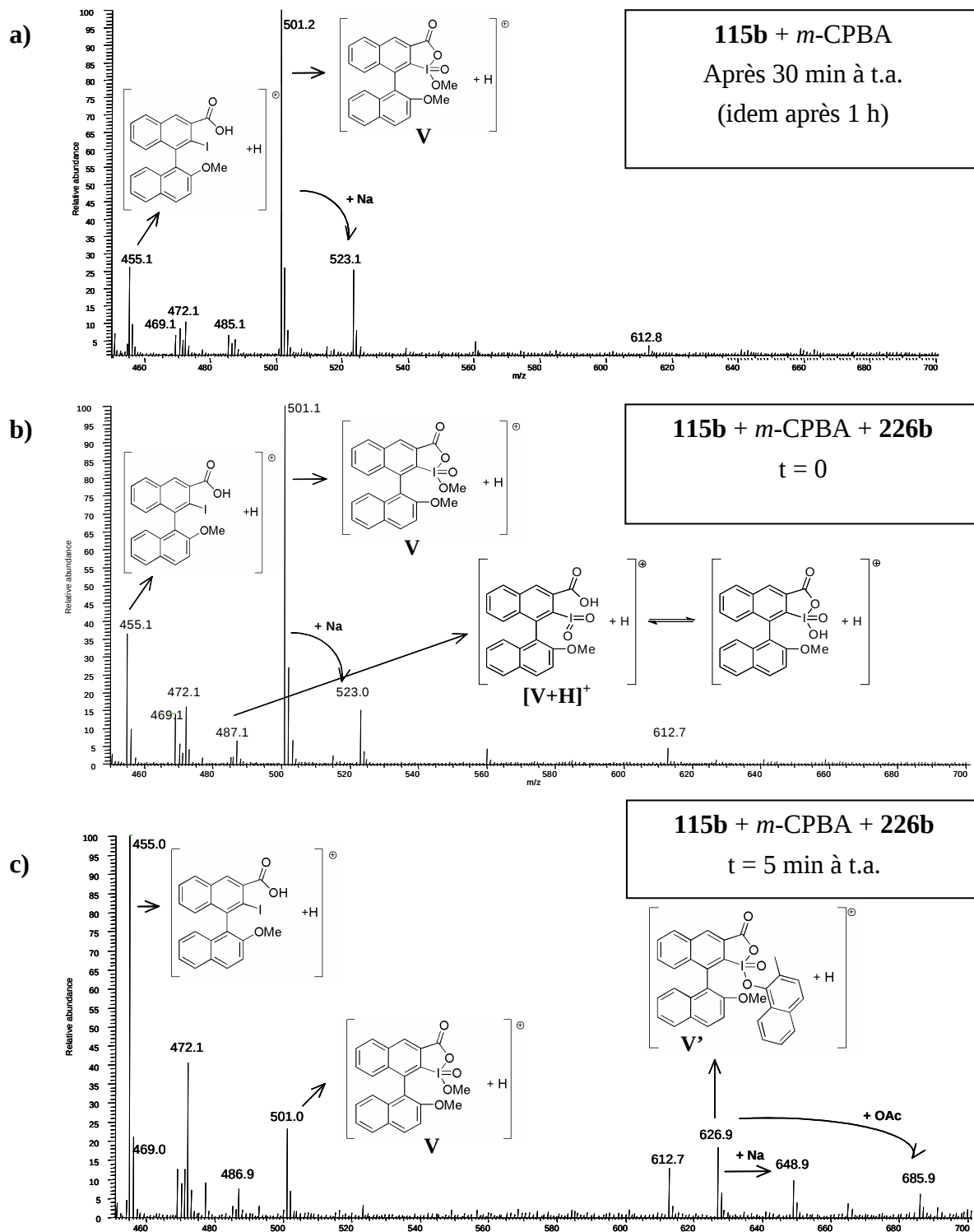


Figure 37. Suivi de la réaction HPD asymétrique par spectrométrie de masse.

Bien que ces observations aillent dans le sens de la voie iodane- λ^5 décrite dans le schéma 103b, de plus amples recherches sont nécessaires avant d'écarter définitivement la voie iodane- λ^3 .

II.2.3. Application de la réaction HPD asymétrique à la synthèse d'*ortho*-quinols naturels

Suite à ces résultats d'HPD asymétrique, notre attention s'est portée sur l'application de cette réaction à la synthèse des *ortho*-quinols naturels, le sorbicillinol (**26**) et l'époxysorbicillinol (**28**) à partir du phénol naturel, la sorbicilline (**27**) (Schéma 104). Concernant la voie d'obtention du sorbicillinol (**26**), il faut garder en tête que le sorbicillinol (**26**) peut être difficile à isoler et il faut s'attendre à obtenir le cyclodimère [4+2] correspondant, le bisorbicillinol (**38**).

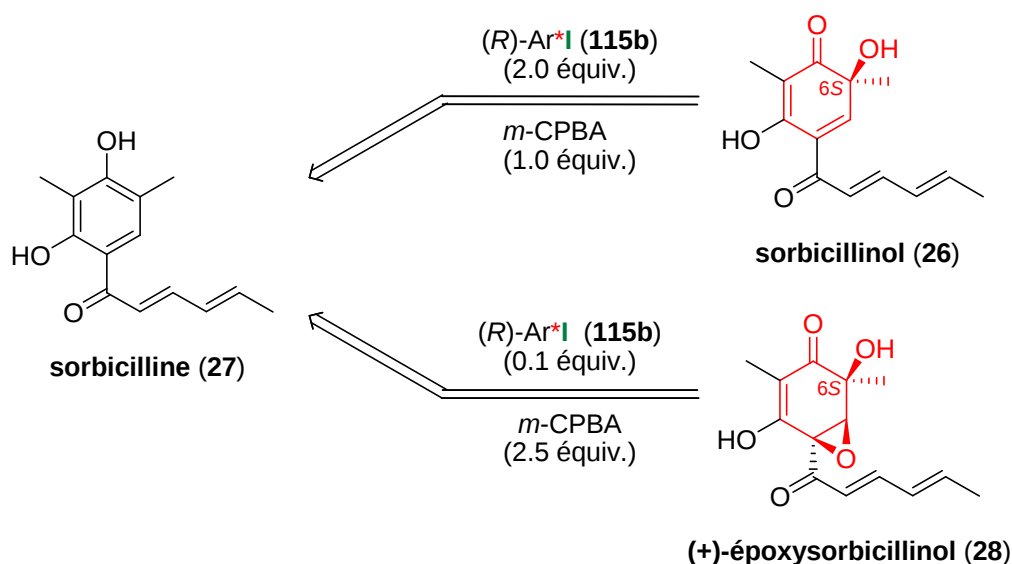


Schéma 104. Réaction HPD et époxydation asymétriques appliquées aux synthèses d'*ortho*-quinols naturels.

a) Synthèse de la sorbicilline

La sorbicilline (**27**) est préparée par une séquence connue en trois étapes à partir du 2-méthylrésorcinol (**229**) (Schéma 105) : (1) *ortho*-formylation pour former le 4-formyl-2-méthylrésorcinol (**230**) avec un rendement de 90%,²⁷³ (2) hydrogénation de l'aldéhyde en méthyle pour conduire au 2,4-diméthylrésorcinol (**231**) avec un rendement de 73%,²⁷³ et (3) acylation de Friedel-Crafts en utilisant l'acide sorbique en présence de trifluorure de bore (BF_3) pour générer la sorbicilline (**27**) avec un rendement de 31%. Le rendement de cette

dernière étape est fortement dépendant des conditions d'hydrolyse du complexe de bore formé. En effet, en utilisant un système THF/H₂O (1:1) au reflux pendant une heure,⁵⁵ un rendement de 11% est observé alors qu'avec un système MeOH/H₂O (1:1) à température ambiante,²⁷⁴ 31% de sorbicilline sont générés.

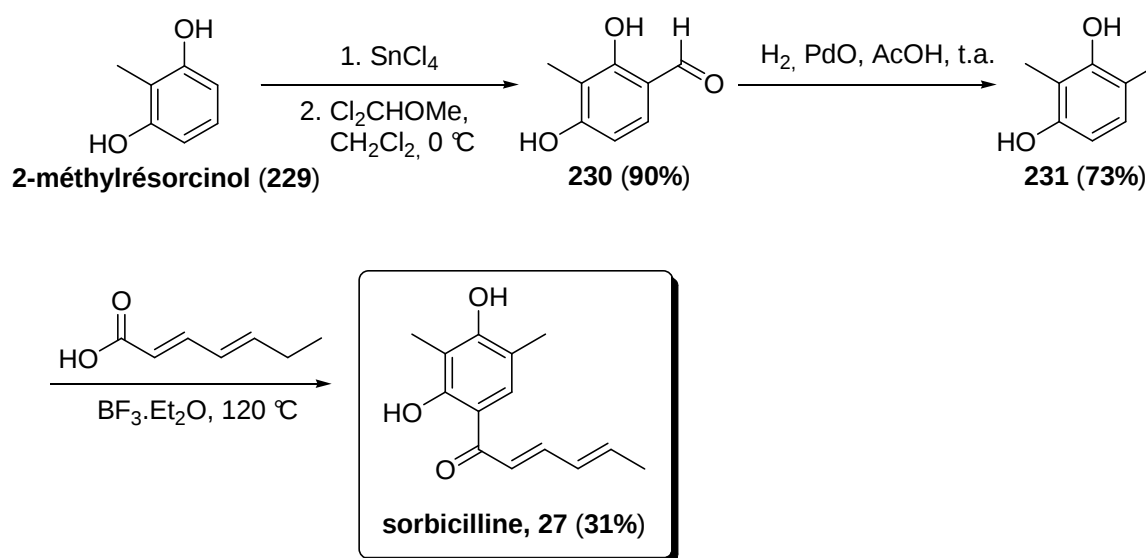


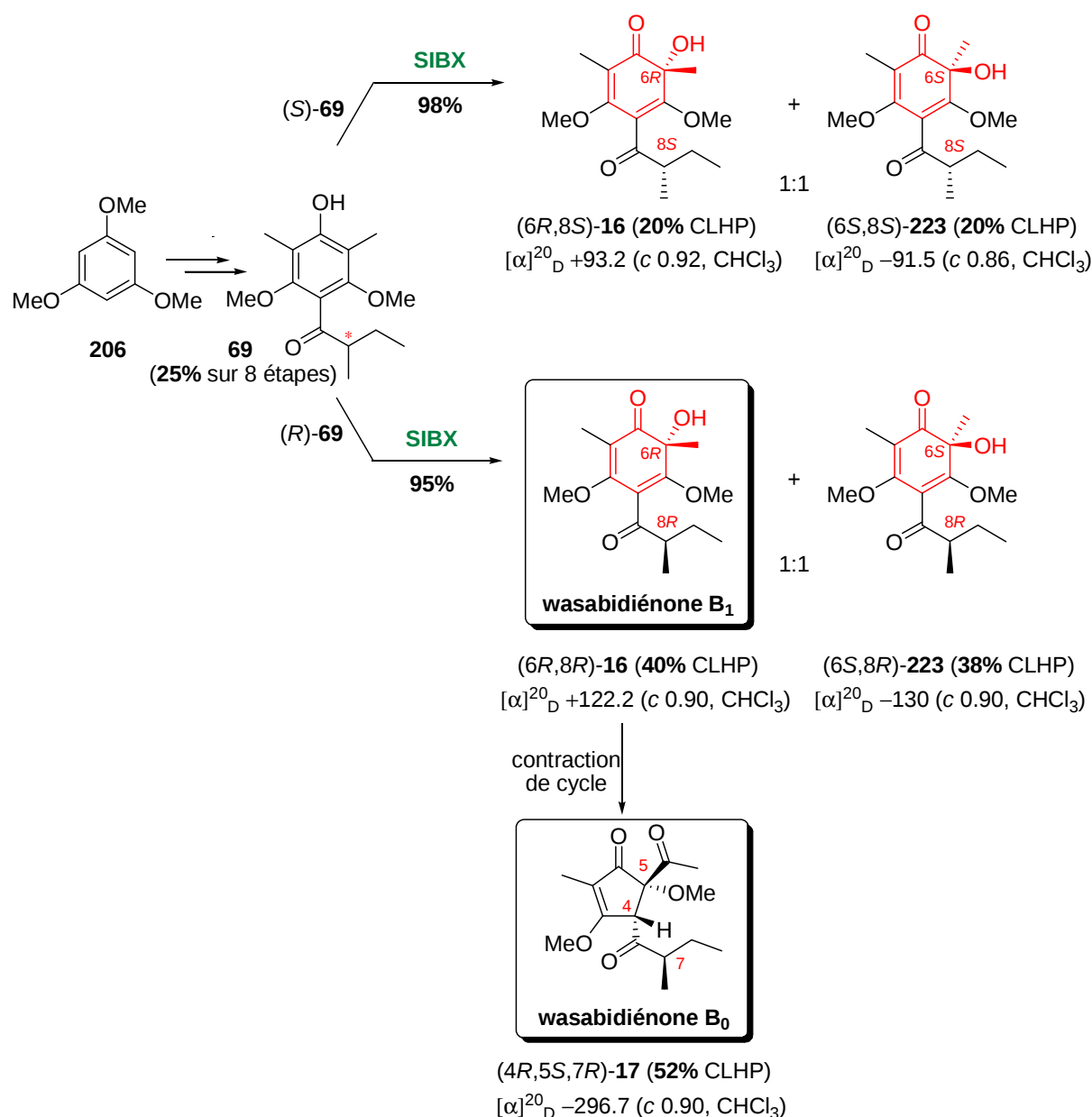
Schéma 105. Synthèse de la sorbicilline (27).

b) L'étape clé HPD asymétrique

Quelques essais préliminaires ont été réalisés sur la sorbicilline (27) pour générer le sorbicillinol (26) et l'époxysorbicillinol (28) dans les mêmes conditions que celles mises au point sur le 2-méthylnaphtol (226a). Il est difficile de conclure pour l'instant car une disparition du produit de départ (27) est observée mais une dégradation des produits bruts a lieu au cours de la purification sur silice. Cette réaction est en cours d'étude au laboratoire et nous travaillons actuellement sur le traitement de ces produits bruts avant purification pour tenter de les caractériser.

II.3. Conclusions et perspectives

Nous avons rapporté la première application de la réaction HPD à la synthèse totale d'un *ortho*-quinol naturel non dimérisant, la (+)-wasabidiénone B₁ (**16**), ainsi que sa conversion en (-)-wasabidiénone B₀ (**17**). En effet, la réaction *ortho*-sélective de désaromatisation hydroxylante de phénols (HPD), en utilisant le SIBX, a été appliquée avec succès à l'étape clé (et biomimétique) de la synthèse des *ortho*-quinols non-dimérisants que sont la (+)-wasabidiénone B₁ (**16**) et ses trois stéréoisomères non naturels. La synthèse totale du métabolite fongique (+)-**16** a été achevée pour la première fois en dix étapes avec un rendement global d'environ 5% à partir du 1,3,5-triméthoxybenzène (**206**). La conversion de (+)-**16** en (-)-wasabidiénone B₀ (**17**) a été effectuée par une isomérisation de contraction de cycle au reflux du benzène dans un rendement amélioré de 52% (Schéma 106).

Schéma 106. Obtention des wasabidiénones B₁ et B₀.

Ce travail démontre le potentiel de la réaction HPD dans la synthèse de molécules naturelles *ortho*-quinoliques. Le challenge suivant a consisté à mettre au point une version asymétrique de cette réaction régiosélective. Nos premiers efforts dans ce domaine sont basés sur le développement d'une chiralité apportée par le réactif pour former des *ortho*-quinols de manière non racémique, en utilisant donc des iodanes chiraux. Nous avons développé une réaction HPD asymétrique en utilisant un iodobiarène chiral qui, lorsqu'il est utilisé comme organocatalyseur avec un excès de *m*-CPBA, permet en plus une époxydation régio- et diastéréosélective de systèmes cyclohexa-2,4-diénone ; d'autre part, l'utilisation du iodobiarène et du *m*-CPBA en quantités stoechiométriques conduit uniquement à l'*ortho*-quinol avec des excès énantiomériques atteignant 50%.

Il est important de noter qu'une telle génération *in situ* de iodanes à partir de iodoarènes avec du *m*-CPBA (catalytique ou non) est une alternative intéressante de l'oxydation *ex situ* de iodoarènes en iodanes bien souvent problématique.

Par ailleurs, les connaissances mécanistiques de la désaromatisation de phénols par les iodanes que nous avons acquises au cours de cette étude nous ont permis de mieux appréhender le type de structure des nouveaux réactifs chiraux pour être plus efficaces.

Mais nous avons conscience que ces connaissances ne sont encore aujourd'hui qu'hypothétiques. De plus amples recherches dans ce domaine doivent encore être réalisées avec l'aide d'outils physicochimiques et de calculs théoriques qui nous permettraient peut être d'appliquer avec succès cette réaction HPD asymétrique à la synthèse du sorbicillinol (**26**) et de l'époxysorbicillinol (**28**) de manière non racémique.

Conclusion générale

L'ensemble de ces travaux concerne la réaction de désaromatisation hydroxylante de phénols (réaction HPD) et plus particulièrement son application à la synthèse de molécules naturelles. Au terme de ces recherches, nous pouvons considérer que les principaux objectifs que nous nous étions fixés ont été atteints. En effet, le premier objectif concernant l'élaboration d'un intermédiaire *ortho*-quinolique clé pour la synthèse d'un antibiotique, l'aquayamycine (**116**), a fait l'objet de travaux qui ont permis d'établir une voie de synthèse très prometteuse qui permettrait d'accéder à notre cible en une dizaine d'étapes au lieu des cinquante nécessaires dans la synthèse de Suzuki. Le deuxième objectif relatif à l'application de la réaction HPD à la synthèse d'*ortho*-quinols naturels, a été accompli avec la synthèse de l'*ortho*-quinol naturel non dimérisant, la wasabidiénone B₁ (**16**) qui a fait l'objet d'une publication dans Organic Letters en 2008. Par ce travail, nous avons pu démontrer tout le potentiel de cette réaction HPD au-delà des systèmes dimérisants étudiés jusque là dans le groupe. Par ailleurs, le troisième objectif visant au développement d'une version asymétrique de la réaction HPD a été atteint en partie avec des excès énantiomériques pouvant certainement être améliorés surtout avec l'appui de l'étude mécanistique menée sur cette réaction. Ce travail a donné lieu à une communication dans Angewandte Chemie en 2009.

Nous sommes donc parvenus à démontrer tout le potentiel synthétique de cette réaction HPD en version racémique et asymétrique. Nous espérons avoir ouvert suffisamment de portes pour que les trois dernières cibles (aquayamycine, sorbicillinol et époxysorbicillinol) soient rapidement atteintes.

Publications

« *Total Synthesis of Wasabidienones B_1 and B_0 via SIBX-Mediated Hydroxylative Phenol Dearomatization* »

Pouységu, L.; **Marguerit, M.**; Gagnepain, J.; Lyvinec, G.; Eatherton, A. J.; Quideau, S.
Org. Lett. **2008**, *10*, 5211-5214.

(Highlighted in *Synfacts*, **2009**, *05*, 465.)

« *Asymmetric Hydroxylative Phenol Dearomatization through In Situ Generation of Iodanes from Chiral Iodoarenes and *m*-CPBA* »

Quideau, S.; Lyvinec, G.; **Marguerit, M.**; Bathany, K.; Ozanne-Beaudenon, A.; Buffeteau, T.; Cavagnat, D.; Chénédé, A.

Angew. Chem. Int. Ed. **2009**, *48*, 4605-4609.

Chapitre III: Partie expérimentale

I : Généralités

II : Synthèse des composés

I. Généralités

I.1. Conditions expérimentales générales

Le tétrahydrofurane (THF) est purifié juste avant utilisation par distillation sur sodium/benzophénone sous argon ou par filtration sur colonne d'alumine sous azote. Le dichlorométhane (CH_2Cl_2) et le benzène (PhH) sont distillés sur hydrure de calcium (CaH_2), sous argon juste avant utilisation. Le méthanol (MeOH), le *N,N*-diméthylformamide (DMF), le diméthylsulfoxyde (DMSO), le pentane, de qualité Synthèse, l'acide 2-iodoxybenzoïque stabilisé (SIBX; Simafex) ainsi que les réactifs commerciaux sont utilisés sans purification préalable. Les réactions sensibles à l'eau et à l'oxygène sont effectuées sous atmosphère d'azote, en utilisant un montage à rampe vide/azote ou sous atmosphère d'argon, dans une verrerie préalablement flammée ou séchée à l'étuve à 110 °C. La température ambiante est comprise entre 20 et 25 °C. Les réactions à basses températures sont réalisées dans un bain de glace (0 °C) ou dans un bain éthanol/azote liquide (−78 °C). Les évaporations sont conduites sous pression réduite, à des températures inférieures à 40 °C. Les purifications sur colonnes chromatographiques sont effectuées sous pression positive d'air avec de la silice Merck de granulométrie 40-63 μm . Les solvants d'élution sont indiqués en rapport de volume et sont utilisés sans purification supplémentaire. Le suivi des réactions et des purifications est effectué par chromatographie sur couche mince (CCM) sur gel de silice 60 F254 Merck, révélée sous UV puis par une solution alcoolique d'acide phosphomolybdique (12 g de $\text{H}_3[\text{P}(\text{Mo}_3\text{O}_{10})_2]$ dissous dans 250 mL d'éthanol). Les rendements chimiques de produits isolés purs sont exprimés en pourcentages molaires (%) par rapport au produit de départ en défaut.

I.2. Techniques d'analyse

I.2.1. Point de fusion (mp)

Les températures de fusion des solides recristallisés et des poudres amorphes sont mesurées sur un appareil de fusion digital Buchi B-540 dans des tubes capillaires ouverts et ne sont pas corrigées.

I.2.2. Pouvoir rotatoire ($[\alpha]_D$)

Les pouvoirs rotatoires sont déterminés au moyen d'un polarimètre digital KRUSS P3001 en utilisant la raie D du sodium ($\lambda = 589 \text{ nm}$) comme source lumineuse, dans une cellule de 1

mL ($l = 0.5 \text{ dm}$). La valeur de $[\alpha]_D$, exprimée en degrés, est calculée à l'aide de la formule suivante :

$[\alpha]_D = (\alpha \times 100) / (l \times c)$ avec α , la valeur lue sur le polarimètre.

c , la concentration de l'échantillon (g/100 mL de solvant).

l , la longueur de la cuve de mesure (dm).

La température, la concentration et le solvant sont indiqués pour chaque mesure.

I.2.3. Spectroscopie Infrarouge (IR)

Les spectres IR sont enregistrés entre 4000 et 400 cm^{-1} au moyen d'un spectromètre Bruker IRFT IFS55. Tous les échantillons sous forme d'huile ou solide sont dissous dans du dichlorométhane et analysés sous forme de film par évaporation du solvant sur une pastille de zinc-sélénium. Toutes les valeurs de fréquence (ν) sont exprimées en cm^{-1} . Seules les bandes caractéristiques sont décrites.

I.2.4. Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

➤ RMN du proton ^1H

Les spectres RMN du proton ^1H sont enregistrés dans le solvant indiqué sur des appareils Bruker DPX-300 ou -400 MHz. Les valeurs des déplacements chimiques sont exprimées en ppm (δ) relativement au signal résiduel du solvant utilisé comme référence interne (CDCl_3 : δ 7.26 ppm ; C_6D_6 : δ 7.16 ppm). Les constantes de couplages (J) sont données en Hertz (Hz) par ordre croissant. Les abréviations suivantes sont utilisées pour décrire la multiplicité des signaux : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), sext. (sextuplet), sept. (septuplet), m (massif complexe ou multiplet).

➤ RMN du carbone ^{13}C

Les spectres RMN du carbone ^{13}C sont enregistrés dans le solvant indiqué sur des appareils Bruker DPX-300 (à 75.5 MHz) ou -400 MHz (à 100 MHz). La multiplicité des signaux du carbone est déterminée par des expériences DEPT 135 (CH et CH_3 positifs, CH_2 négatifs). Les valeurs des déplacements chimiques sont exprimées en ppm (δ) par rapport au signal résiduel du solvant utilisé comme référence interne.

I.2.5. Spectrométrie de Masse (MS)

Les spectres de masse basse (LRMS) et haute résolution (HRMS) sont obtenus par impact électronique (EIMS), ionisation chimique (CIMS) ou électrospray (ESIMS).

Les analyses EIMS et CIMS basse résolution (LRMS) sont réalisées sur un spectromètre Thermo Finnigan Trace MS à source combinée EI et CI avec une énergie d'ionisation de 50-

70 eV et de l'ammoniac comme gaz ionisant. Les analyses ESIMS basse résolution sont effectuées sur un spectromètre Thermo Finnigan LCQ Deca XP ion trap mass avec une source electrospray à pression atmosphérique.

Les analyses EIMS, CIMS et ESIMS haute résolution (HRMS) sont réalisées par les laboratoires de spectroscopie de masse de l'Institut Européen de Chimie et Biologie (IECB) et du Centre d'Etude Structurale et d'Analyse des Molécules Organiques (CESAMO), de l'Université Bordeaux 1, ou par le Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest (CRMPO) de l'Université Rennes 1.

I.2.6. Analyse élémentaire (Anal. Calc.)

Les analyses élémentaires sont effectuées au Service Central d'Analyses du CNRS à Vernaison.

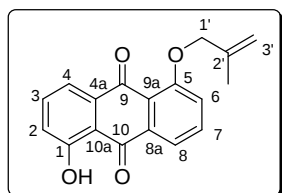
I.2.7. Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP)

Les séparations CLHP sont réalisées sur un système CLHP semi-préparatif Varian équipé de pompes ProStar 215 et d'un détecteur UV-visible ProStar 320. Les purifications sont effectuées en phase normale avec une colonne Daicel Chiralcel[®] OJ-H (250 × 21 mm I.D.), éluées avec un isocratique *n*-hexane/isopropanol (*i*-PrOH) (98:2) à un débit de 12 mL/min. Les solvants utilisés sont de qualité analytique. La longueur d'onde de détection utilisée est indiquée pour chaque séparation. L'analyse de la purification est effectuée dans les mêmes conditions mais sur un système CLHP analytique Varian ProStar équipé d'une colonne Daicel Chiralcel[®] OJ-H (250 × 4.6 mm I.D.) à un débit de 1 mL/min.

II. Synthèse des composés

II.1. Vers la synthèse totale de l'aquayamycine

1-(2-Methylallyloxy)-5-hydroxyanthracene-9,10-dione (**163**).²¹¹

163

- CAS: [157197-06-3]
- MF: C₁₈H₁₄O₄
- MW: 294.3 g.mol⁻¹
- Aspect: yellow solid
- mp: 159 °C (lit.²¹¹ mp 161-162 °C)

A mixture of 1,5-dihydroxy-9,10-anthraquinone (**161**, 20 g, 83 mmol), methallylchloride (8.9 mL, 91.3 mmol), anhydrous potassium carbonate (60.8 g, 440 mmol), potassium iodide (4.3 g, 24.9 mmol) in dry DMF (500 mL) was stirred at 100 °C under N₂ for 15 hours. The mixture was filtered, the purple solid washed with CH₂Cl₂ (10 x 100 mL), and the solvents from the combined filtrate and washings, evaporated. Purification by column chromatography, eluting with cyclohexane/CH₂Cl₂ (4:1), gave **163** (9.53 g, **39%**) with 19% of the bi-allylated product (**162a**).

- IR (neat):

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
1672	v (C=O, quinone)	1633	v (C=O, H-bonded)

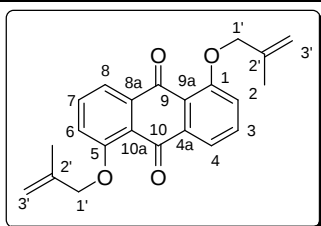
- ¹H NMR: CDCl₃, 300 MHz

δ(ppm)	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
1.90	s		3H	Me-2'
4.58	s		2H	H-1'
5.06	s		1H	H-3' cis to Me-2'
5.33	s		1H	H-3' trans to Me-2'
7.16	dd	0.9, 8.3	1H	H-6
7.25	d	8.3	1H	H-2
7.57-7.63	m		2H	H-3, H-7
7.70	dd	0.9, 7.6	1H	H-4
7.86	dd	0.9, 7.6	1H	H-8
12.40	s		1H	OH

- ¹³C NMR: CDCl₃, 75 MHz

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
19.3	Me-2'	119.7	C-8	136.7	C-3
72.6	C-1'	121.5	C-9a	139.5	C-2'
113.2	C-3'	122.7	C-2	159.4	C-5
115.5	C-10a	134.7	C-7	161.8	C-1
119.2	C-6	134.9	C-8a	181.0	C-9
119.4	C-4	135.2	C-4a	188.4	C-10

- ESIMS *m/z* (rel intensity): 295 (MH⁺, 100).

1,5-bis(2-Methylallyloxy)anthracene-9,10-dione (162a).²¹³**162a**

- **CAS:** [157197-07-4]
- **MF:** C₂₂H₂₀O₄
- **MW:** 348.4 g.mol⁻¹
- **Aspect:** yellow solid
- **mp:** 128 °C (lit.²¹¹ mp 138.5-139 °C)

A mixture of 1,5-dihydroxy-9,10-anthraquinone (**161**, 20 g, 83 mmol), methallylchloride (76.8 mL, 780 mmol), anhydrous potassium carbonate (207 g, 1.5 mol), potassium iodide (5.7 g, 33.3 mmol) in DMF (500 mL) was stirred at 100 °C under N₂ for 3 days. Further methallylchloride (12 mL, 124.9 mmol) and potassium iodide (1.1 g, 6.3 mmol) were added at the third and fourth days. The mixture was filtered, and the resulting purple solid washed with CH₂Cl₂ (10 x 100 mL). The combined filtrate and washings were then evaporated to give a yellow brown solid. Purification by column chromatography, eluting with cyclohexane/CH₂Cl₂ (4:1), gave the bi-allylated product (**162a**) (29 g, quantitative).

- **IR** (neat) :

Bands (cm ⁻¹)	Assignment
1656	ν (C=O)

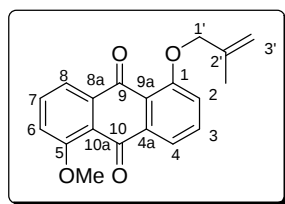
- **¹H NMR:** CDCl₃, 300 MHz

δ (ppm)	Multiplicity	<i>J</i> (Hz)	Integration	Assignment
1.89	s		6H	Me-2'
4.60	s		4H	H-1'
5.05	dd	1.0	2H	H-3' cis to Me-2'
5.32	s		2H	H-3' trans to Me-2'
7.20	d	8.3	2H	H-2, H-6
7.59-7.64	m		2H	H-3, H-7
7.87	d	7.7	2H	H-4, H-8

- **¹³C NMR:** CDCl₃, 75 MHz

δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment
19.3	Me-2'	119.7	C-4, C-8	139.7	C-2'
72.6	C-1'	121.0	C-9a, C-10a	158.6	C-1, C-5
113.0	C-3'	134.7	C-3, C-7	182.2	C-9, C-10
117.9	C-2, C-6	137.4	C-4a, C-8a		

- **ESIMS** *m/z* (rel intensity) 349 (MH⁺, 40).

1-(2-Methylallyloxy)-5-methoxyanthracene-9,10-dione (162b).²¹²**162b**

- **CAS:** [85809-75-2]
- **MF:** C₁₉H₁₆O₄
- **MW:** 308.3 g.mol⁻¹
- **Aspect:** yellow solid
- **mp:** 142-143 °C (lit.²¹² mp 148-149 °C) (lit.²¹⁴ mp 138-140 °C)

A mixture of the monoether (**163**, 3.00 g, 10.2 mmol), iodomethane (10.1 g, 71.4 mmol) and anhydrous potassium carbonate (13.8 g, 100.2 mmol) in acetone (430 mL), was heated under reflux for 15 hours. Ice was added until precipitation of **162b**. The precipitate was then washed with water (100 mL), dissolved in CH₂Cl₂ (300 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and evaporated to give **162b** (3.1 g, quantitative).

- **IR** (neat) :

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
1663	v (C=O)	1460	v (C=C)
1585	v (C=C)	1254	v (C-O-C)

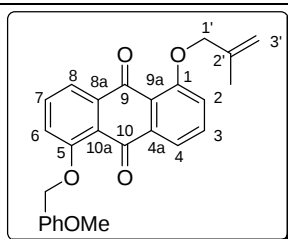
- **¹H NMR:** CDCl₃, 300 MHz

δ(ppm)	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
1.93	s		3H	Me-2'
4.04	s		3H	OMe-5
4.64	s		2H	H-1'
5.09	s		1H	H-3' cis to Me-2'
5.35	s		1H	H-3' trans to Me-2'
7.23-7.29	m		2H	H-2, H-6
7.63-7.72	m		2H	H-3, H-7
7.88-7.93	m		2H	H-4, H-8

- **¹³C NMR:** CDCl₃, 75 MHz

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
19.3	Me-2'	119.7	C-8	139.8	C-2'
56.4	OMe-5	120.9	C-10a	158.7	C-5
72.7	C-1'	121.1	C-9a	159.7	C-1
113.1	C-3'	134.7	C-7	182.2	C-9
116.6	C-2	134.9	C-3	182.7	C-10
118.1	C-6	137.4	C-8a		
119.6	C-4	137.5	C-4a		

- **ESIMS** *m/z* (rel intensity) 309 (MH⁺, 100).

1-(2-Methylallyloxy)-5-(4-methoxybenzyloxy)anthracene-9,10-dione (162c).**162c**

- **CAS:** new compound
- **MF:** C₂₆H₂₂O₅
- **MW:** 414.4 g.mol⁻¹
- **Aspect:** yellow solid
- **mp:** 171-172 °C

To a mixture of the monoether (**163**, 1.00 g, 3.4 mmol), potassium carbonate (1.9 g, 13.8 mmol) in acetone (50 mL), was added 4-methoxybenzyl chloride (1 mL, 7.3 mmol). The reaction mixture was heated under reflux for 3 days, filtered and evaporated. The resulting yellow solid was dissolved with CH₂Cl₂ (100 mL) and washed with H₂O (100 mL). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 50 mL), and the combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated. The resulting yellow solid was triturated with Et₂O (30 mL), to give pure **162c** (1.3 g, 91%).

- **IR** (neat) :

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
1662	v (C=O)	1250	v (C-O-C)
1582	v (C=C)		

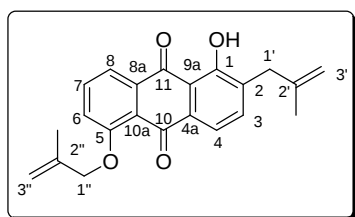
- **¹H NMR:** CDCl₃, 400 MHz

δ(ppm)	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
1.92	s		3H	Me-2'
3.81	s		3H	OCH ₂ PhOMe
4.63	s		2H	H-1'
5.08	s		1H	H-3' cis to Me-2'
5.25	s		2H	OCH ₂ PhOMe
5.34	s		1H	H-3' trans to Me-2'
6.94	d	8.7	2H	OCH ₂ PhOMe
7.22-7.29	m		2H	H-2, H-6
7.51	d	8.8	2H	OCH ₂ PhOMe
7.60-7.67	m		2H	H-3, H-7
7.90	d	7.8	2H	H-4, H-8

- **¹³C NMR:** CDCl₃, 100 MHz

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
19.3	Me-2'	119.8	C-8	137.5	C-4a
55.3	OCH ₂ PhOMe	120.0	C-4	139.8	C-2'
70.9	OCH ₂ PhOMe	121.1	C-10a	158.6	C _{IV} -OMe
72.6	C-1'	121.5	C-9a	158.7	C-5
113.1	C-3'	128.3	C _{IV} -Ph	159.3	C-1
114.1	OCH ₂ PhOMe	128.4	OCH ₂ PhOMe	182.3	C-9
118.0	C-2	134.7	C-7, C-3	182.5	C-10
118.7	C-6	137.4	C-8a		

- **ESIMS** *m/z* (rel intensity) 437 (MNa⁺, 100), 415 (MH⁺, 60).
- **Anal.** calcd for C₂₆H₂₂O₅: C, 75.35; H, 5.35; O, 19.30. Found: C, 75.31; H, 5.39.

5-(2-Methylallyloxy)-1-hydroxy-2-(2-methylallyl)anthracene-9,10-dione (159a).²¹³**159a**

- **CAS:** [165267-52-7]
- **MF:** C₂₂H₂₀O₄
- **MW:** 348.0 g.mol⁻¹
- **Aspect:** yellow solid
- **mp:** 110-111 °C (lit. ²¹³ mp 127-128 °C)

A solution of the diallylated product (**162a**, 870 mg, 2.5 mmol) in DMF (75 mL) was added to a pre-heated (102 °C) aqueous solution of sodium dithionite (1.21 g, 6.95 mmol in 133 mL of DMF and 186 mL of water). The mixture was stirred at 100 °C for 80 min, after which time 90 mL of water was added and the solution cooled down. The recovered solid was then washed with water (150 mL), dissolved in CH₂Cl₂ (200 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated to give **159a** (825 mg, 95%).

- **IR** (neat) :

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
1661	v (C=O, quinone)	1630	v (C=O, H bonded)

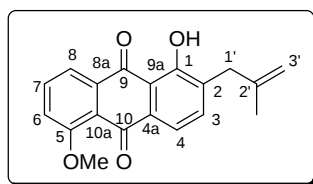
- **¹H NMR:** CDCl₃, 300 MHz

δ(ppm)	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
1.78	s		3H	Me-2'
1.93	s		3H	Me-2''
3.47	s		2H	H-1'
4.65	s		2H	H-1''
4.73	s		1H	H-3' cis to Me-2'
4.88	s		1H	H-3' trans to Me-2'
5.10	s		1H	H-3'' cis to Me-2''
5.35	s		1H	H-3'' trans to Me-2''
7.33	d	8.5	1H	H-6
7.54	d	7.7	1H	H-3
7.66-7.77	m		2H	H-7, H-4
7.99	d	7.5	1H	H-8
12.88	s		1H	OH

- **¹³C NMR:** CDCl₃, 75 MHz

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
19.3	Me-2''	119.5	C-4	139.6	C-8a
22.4	Me-2'	119.7	C-8	143.3	C-2'
37.2	C-1'	121.8	C-10a	159.4	C-5
72.7	C-1''	133.3	C-2''	160.2	C-1
112.5	C-3'	134.5	C-4a	181.4	C-10
113.3	C-3''	134.7	C-7	188.9	C-9
115.1	C-9a	135.5	C-2		
119.0	C-6	137.3	C-3		

- **ESIMS** *m/z* (rel intensity) 294 (MH⁺-CH₂CMe=CH₂, 30), 349 (MH⁺, 100).

1-Hydroxy-5-methoxy-2-(2-methylallyl)anthracene-9,10-dione (159b).**159b**

- **CAS:** [85809-77-4]
- **MF:** C₁₉H₁₆O₄
- **MW:** 308.3 g.mol⁻¹
- **Aspect:** orange solid
- **mp:** 118-119 °C (lit.²¹² mp 132.5-133.5 °C), (lit.²¹¹ mp 129-130 °C)

A solution of methallylether (**162b**, 440 mg, 1.43 mmol) in DMF (30 mL) was added to a hot (90°C) aqueous solution of sodium dithionite (439 mg, 2.52 mmol in 80 mL of water) and dimethylformamide (50 mL) under argon. The mixture was stirred at 100 °C for 15 hours, after which time ice was added until precipitation of **159b**. The precipitate was then washed with water (20 mL), dissolved in CH₂Cl₂ (50 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated to give **159b** (340 mg, 77%).

- **IR** (neat) :

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
1664	v (C=O)	1425	v (C=C)
1582	v (C=C)	1256	v (C-O-C)

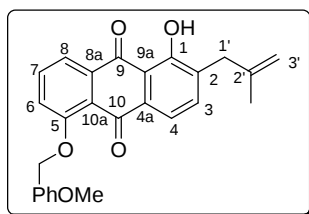
- **¹H NMR:** CDCl₃, 300 MHz

δ(ppm)	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
1.76	s		3H	Me-2'
3.43	s		2H	H-1'
4.02	s		3H	OMe-5
4.71	s		1H	H-3' cis to Me-2'
4.86	s		1H	H-3' trans to Me-2'
7.32	d	8.5	1H	H-6
7.51	d	7.7	1H	H-3
7.65-7.72	m		2H	H-4, H-7
7.93	dd	0.9, 7.7	1H	H-8
12.80	s		1H	OH

- **¹³C NMR:** CDCl₃, 75 MHz

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
22.4	Me-2'	119.4	C-8	143.2	C-2'
37.2	C-1'	121.5	C-10a	160.2	C-5
56.5	OMe-5	133.2	C-4a	160.4	C-1
112.5	C-3'	134.6	C-2	181.6	C-10
115.0	C-9a	134.8	C-7	188.7	C-9
118.4	C-6	135.4	C-8a		
118.9	C-4	137.2	C-3		

- **ESIMS** *m/z* (rel intensity) 309 (MH⁺, 100).

5-(4-Methoxybenzyloxy)-1-hydroxy-2-(2-methylallyl)anthracene-9,10-dione (159c).**159c**

- **CAS:** new compound
- **MF:** C₂₆H₂₂O₅
- **MW:** 414.4 g.mol⁻¹
- **Aspect:** yellow solid
- **mp:** 150-151 °C

A solution of the PMB ether (**162c**, 3.00 g, 7.2 mmol) in DMF (138 mL) was added to an aqueous solution of sodium dithionite (2.2 g, 12.6 mmol in 282 mL of DMF and 426 mL of water). The mixture was stirred at 100 °C for 15 hours, after which time ice was added until precipitation of **159c**. The precipitate was then washed with water (200 mL), dissolved in CH₂Cl₂ (200 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated. Trituration in Et₂O and hexane gave **159c** (1.6 g, 54%).

- **IR** (neat) :

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
1667	v (C=O)	1266	v (C-O-C)
1584	v (C=C)		

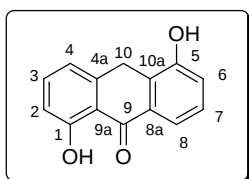
- **¹H NMR:** CDCl₃, 400 MHz

δ(ppm)	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
1.77	s		3H	Me-2'
3.46	s		2H	H-1'
3.82	s		3H	OCH ₂ PhOMe
4.73	s		1H	H-3' cis to Me-2'
4.88	s		1H	H-3' trans to Me-2'
5.26	s		2H	OCH ₂ PhOMe
6.95	d	8.7	2H	OCH ₂ PhOMe
7.36	dd	0.8, 8.4	1H	H-6
7.50-7.54	m		3H	OCH ₂ PhOMe, H-3
7.65	t	8.1	1H	H-7
7.75	d	7.7	1H	H-4
7.96	dd	1.0, 7.7	1H	H-8
12.87	s		1H	OH

- **¹³C NMR:** CDCl₃, 100 MHz

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
22.5	Me-2'	119.7	C-4	135.5	C-8a
37.2	C-1'	120.5	C-8	137.3	C-3
55.3	OCH ₂ PhOMe	122.2	C-10a	143.3	C-2'
71.0	OCH ₂ PhOMe	128.1	C _{IV} -Ph	159.4	C-5, C _{IV} -OMe
112.6	C-3'	128.5	OCH ₂ PhOMe	160.2	C-1
114.1	OCH ₂ PhOMe	133.3	C-4a	181.5	C-10
115.1	C-9a	134.6	C-7	188.8	C-9
119.0	C-6	134.7	C-2		

- **ESIMS** *m/z* (rel intensity) 415 (MH⁺, 10), 437 (MNa⁺, 20).
- **Anal.** calcd for C₂₆H₂₂O₅: C, 75.35; H, 5.35; O, 19.30. Found: C, 75.29; H, 5.64.

1,5-dihydroxyanthracen-10(9H)-one (167).**167**

- **CAS:** [60423-24-7]
- **MF:** C₁₄H₁₀O₃
- **MW:** 226.2 g.mol⁻¹
- **Aspect:** yellow solid
- **mp:** 127-128 °C (lit.²¹⁷ 129-130 °C)

To a solution of anthrarufine (**161**, 2 g, 8.4 mmol), in acetic acid (60 mL), stirred at 100 °C was added a solution of SnCl₂ (10 g, 50.4 mmol), in conc HCl. (50 mL). The mixture was stirred at 100 °C for 15 hours and then cooled in an ice bath until precipitation of **167**. The resulting green precipitate was then filtered, washed with water and evaporated. Purification by flash chromatography, eluting with cyclohexane/EtOAc (8:2), gave the pre product **167** (1.28 g, 67%).

- **IR** (neat):

Bands (cm ⁻¹)	Assignment
1637	v (C=O)

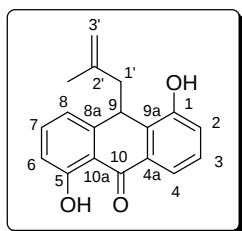
- **¹H NMR:** acetone-*d*₆, 300 MHz

δ(ppm)	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
4.28	s		2H	H-9
6.87	d	8.3	1H	H-6
7.10	d	7.7	1H	H-8
7.25	d	7.9	1H	H-2
7.38	t	7.9	1H	H-3
7.58	t	7.9	1H	H-7
7.83	d	7.9	1H	H-4
9.10	s		1H	OH
13.04	s		1H	OH

- **¹³C NMR:** acetone-*d*₆, 75 MHz

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
28.2	C-9	120.2	C-4	143.5	C-8a
115.4	C-6	128.4	C-3	155.5	C-1
117.2	C-10a	129.5	C-9a	164.1	C-5
118.8	C-2	132.9	C-4a	191.0	C-10
120.0	C-8	136.7	C-7		

- **ESIMS** *m/z* (rel intensity): 227 (MH⁺, 90).

1,5-dihydroxy-9-(2-methylallyl)anthracen-10(9H)-one (168)**168**

- **CAS:** new compound
- **MF:** C₁₈H₁₅O₃
- **MW:** 279.0 g.mol⁻¹
- **Aspect:** yellow solid
- **mp:** 165 °C

To a solution of 1,5-dihydroxy-10H-anthracen-9-one (**167**, 100 mg, 0.44 mmol) in dry THF (2 ml), cooled at -78 °C, were added DBU (59 µL, 0.40 mmol) and methallylbromide (66 µL, 0.66 mmol). The mixture was stirred 2 hours at -78 °C and then diluted in Et₂O (10 mL) and H₂O (10 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O (5 x 10 mL). The combined organic extracts were washed with saturated aqueous NaCl (2 x 10 mL), dried with MgSO₄, filtered and evaporated. Purification by flash chromatography, eluting with cyclohexane/EtOAc (9:1), gave **168** as a yellow solid (65 mg, 53%).

- **IR** (neat):

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
1633	ν (C=O)	1458	ν (C=C)

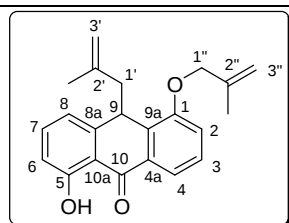
- **¹H NMR:** acetone-*d*₆, 300 MHz

δ(ppm)	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
1.34	s		3H	Me-2'
2.55-2.71	m		2H	H-1'
3.93	s		1H	H-3' cis to Me-2'
4.55	s		1H	H-3' trans to Me-2'
4.69-4.73	m		1H	H-9
6.84	d	8.1	1H	H-6
6.99	d	7.5	1H	H-8
7.23	dd	0.9, 7.9	1H	H-2
7.33	t	7.7	1H	H-3
7.51	t	7.7	1H	H-7
7.75	dd	0.8, 7.4	1H	H-4
9.22	s		1H	OH
12.83	s		1H	OH

- **¹³C NMR:** acetone-*d*₆, 75 MHz

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
23.3	Me-2'	118.8	C-2	136.3	C-7
38.2	C-9	120.3	C-8	142.4	C-2'
47.7	C-1'	120.6	C-4	147.3	C-8a
115.1	C-3'	128.5	C-3	155.0	C-1
115.7	C-6	133.3	C-9a	163.7	C-5
117.3	C-10a	133.7	C-4a	191.0	C-10

- **ESIMS** *m/z* (rel intensity): 280 (MH⁺, 85).

1-(2-methylallyloxy)-5-hydroxy-9-(2-methylallyl)anthracen-10(9H)-one (169).**169**

- CAS: new compound
- MF: C₂₂H₂₂O₃
- MW: 334.4 g.mol⁻¹
- Aspect: yellow solid
- mp: 95-96 °C

To a solution of 1,5-dihydroxy-10*H*-anthracen-9-one (**167**, 100 mg, 0.44 mmol) in acetone (2 ml), were added anhydrous potassium carbonate (67 mg, 0.48 mmol) and methallylbromide (44 μ L, 0.57 mmol). The mixture was heated under reflux for 15 hours and then filtered, evaporated. Purification by flash chromatography, eluting with cyclohexane/EtOAc (8:2), gave **168** as a yellow solid (53 mg, 43%) and **169** as a yellow solid (22 mg, 15%).

- IR (neat):

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
1640	ν (C=O)	1260	ν (C-O-C)
1452	ν (C=C)		

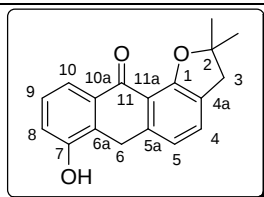
- ¹H NMR: acetone-*d*₆, 300 MHz

δ (ppm)	Multiplicity	<i>J</i> (Hz)	Integration	Assignment
1.34	s		3H	Me-2'
1.94	s		3H	Me-2''
2.51-2.72	m		2H	H-1'
3.92	s		1H	H-3' cis to Me-2'
4.57	s		1H	H-3' trans to Me-2'
4.71	s		2H	H-1''
4.76-4.80	m		1H	H-9
5.07	s		1H	H-3'' cis to Me-2''
5.23	s		1H	H-3'' trans to Me-2''
6.86	d	8.3	1H	H-6
7.03	d	7.6	1H	H-8
7.36	d	8.1	1H	H-2
7.47	t	8.1	1H	H-3
7.53	t	8.1	1H	H-3
7.84	dd	0.9, 7.5	1H	H-7
12.75	s		1H	OH

- ¹³C NMR: acetone-*d*₆, 75 MHz

δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment
19.9	Me-2''	117.3	C-10a	142.1	C-2''
23.5	Me-2'	117.5	C-2	142.4	C-2'
38.4	C-9	119.6	C-8	147.3	C-8a
48.5	C-1'	120.6	C-4	156.5	C-1
73.1	C-1''	128.9	C-3	163.9	C-5
113.4	C-3'	133.7	C-9a	191.0	C-10
115.4	C-3''	135.2	C-4a		
116.0	C-6	136.6	C-7		

- ESIMS *m/z* (rel intensity): 335 (MH⁺, 100).

2,3-dihydro-7-hydroxy-2,2-dimethylantra[1,2-*b*]furan-11(6*H*)-one (170).**170**

- **CAS:** new compound
- **MF:** C₁₈H₁₆O₃
- **MW:** 280.0 g.mol⁻¹
- **Aspect:** yellow solid

To a solution of 1-hydroxy-5-methoxy-2-(2-methylallyl)anthracene-9,10-dione (**159b**, 100 mg, 0.32 mmol), in acetic acid (2 mL), stirred at 100 °C was added a solution of SnCl₂ (385 mg, 2.02 mmol), in conc HCl (2 mL). The mixture was stirred at 100 °C for 15 hours and then cooled in an ice bath until precipitation of **170**. The precipitate was then washed with water. Purification by flash chromatography, eluting with cyclohexane/EtOAc (4:1), gave **170** as a yellow solid (65 mg, 73%).

- **IR** (neat):

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
1660	ν (C=O)	1253	ν (C-O-C)

- **¹H NMR:** acetone-d₆, 300 MHz

δ(ppm)	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
1.52	s		6H	Me-2
3.15	s		2H	H-3
4.09	s		2H	H-6
6.92	d	8.3	1H	H-5
7.02	dd	0.9, 7.6	1H	H-8
7.27	d	7.7	1H	H-4
7.51	t	7.9	1H	H-9
7.75	d	7.9	1H	H-10
13.09	s		1H	OH

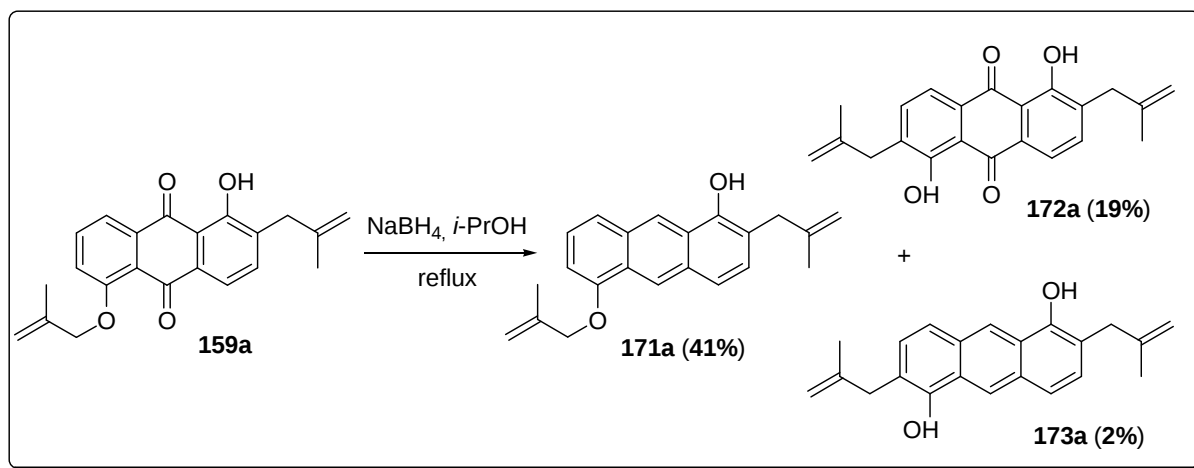
- **¹³C NMR:** acetone-d₆, 75 MHz

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
27.7	C-6	120.0	C-8	136.6	C-4
28.6	Me-2	120.1	C-10	142.8	C-5a
43.8	C-3	123.6	C-4a	157.2	C-7
89.0	C-2	124.6	C-9	164.3	C-1
115.6	C-11a	131.6	C-6a	190.5	C-11
117.3	C-5	133.7	C-10a		

- **ESIMS** *m/z* (rel intensity): 281 (MH⁺, 80)

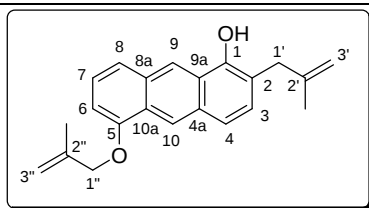
2,6-bis(2-Methylallyl)anthracen-1,5-diol (171a), 1,5-Dihydroxy-2,6-bis(2'-methylprop-2'-enyl)anthraquinone (172a) and 5-(2-Methylallyloxy)-2-(2-methylallyl)anthracen-1-ol (173a).²²¹

To a suspension of 5-(2-methylallyloxy)-1-hydroxy-2-(2-methylallyl)anthracene-9,10-dione (**159a**, 730 mg, 2.1 mmol) in *i*-PrOH (34 mL) was added NaBH₄ (2.4 g, 63.4 mmol). The mixture was stirred at 80 °C for 30 min, poured onto ice water, and treated slowly with 1N HCl at 0 °C until the pH of the mixture was 4-6. The aqueous mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 150 mL). The combined organic extracts were washed with brine (300 mL), dried over MgSO₄ and evaporated to give a brown oil. Purification by column chromatography, eluting with cyclohexane/CH₂Cl₂ (4:1), gave **171a** as yellow needles (267 mg, 41%) and **172a** as a bright yellow solid (139 mg, 19%) and **173a** as a brown solid (16 mg, 2%).



5-(2-Methylallyloxy)-2-(2-methylallyl)anthracen-1-ol (171a)

171a



- CAS: new compound
- MF: C₂₂H₂₂O₂
- MW: 318.4 g.mol⁻¹
- Aspect: yellow needles
- mp: decomp. 105 °C
- Yield: 41%

- IR (neat):

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3330	ν (O-H)	1431	ν (C=C)
1627	ν (C=O)	1261	ν (C-O-C)
1541	ν (C=C)		

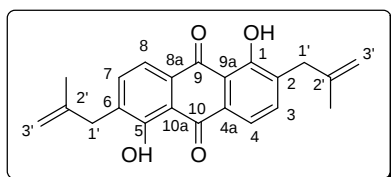
- ¹H NMR: CDCl₃, 400 MHz

δ(ppm)	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
1.80	s		3H	Me-2'
1.98	s		3H	Me-2''
3.58	s		2H	H-1'
4.69	s		2H	H-1''
5.03	s		2H	H-3'
5.10	s		1H	H-3'' cis to Me-2''
5.28	s		1H	H-3'' trans to Me-2''
5.90	s		1H	OH
6.73	d	7.3	1H	H-6
7.20	d	8.6	1H	H-3
7.31-7.35	m		1H	H-7
7.62-7.64	m		2H	H-8, H-4
8.71	s		1H	H-9
8.82	s		1H	H-10

- ¹³C NMR: CDCl₃, 100 MHz

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
19.7	Me-2''	119.8	C-4	131.6	C-8a
22.0	Me-2'	120.6	C-8	132.3	C-9
40.6	C-1'	121.0	C-4a	141.0	C-2''
71.8	C-1''	121.1	C-3	144.7	C-2'
102.9	C-6	124.7	C-7	149.6	C-1
112.7	C-3''	125.0	C-10a	154.3	C-5
112.8	C-3'	125.1	C-9a		
115.7	C-2	128.6	C-10		

- EIMS *m/z* (rel intensity): 319 (MH⁺, 100)
- HRMS (ESIMS) calcd for C₂₂H₂₃O₂ 319.1698, found 319.1683 (MH⁺).

1,5-Dihydroxy-2,6-bis(2'-methylprop-2'-enyl)anthraquinone (172a).²¹³**172a**

- CAS: [165267-68-5]
- MF: C₂₂H₂₀O₄
- MW: 348.4 g.mol⁻¹
- Aspect: bright yellow solid
- mp: 163-164 °C (lit.²¹³ 161-163 °C)
- Yield: 19%

- IR (neat):

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
1637	v (C=O)	1426	v (C=C)
1581	v (C=C)		

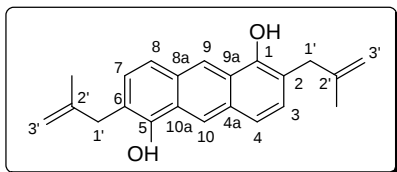
- ¹H NMR: CDCl₃, 400 MHz

δ(ppm)	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
1.78	s		6H	Me-2'
3.47	s		4H	H-1'
4.73	d	0.9	2H	H-3' cis to Me-2'
4.90	d	0.4	2H	H-3' trans to Me-2'
7.53	dd	0.4, 7.3	2H	H-3, H-7
7.78	d	7.7	2H	H-4, H-8
13.10	s		2H	OH

- ¹³C NMR: CDCl₃, 100 MHz

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
22.5	Me-2'	119.0	C-8a, C-4a	143.0	C-2'
37.4	C-1'	131.5	C-2, C-6	161.1	C-1, C-5
112.8	C-3'	136.9	C-3, C-7	188.2	C-9, C-10
115.5	C-9a, C-10a				

- ESIMS *m/z* (rel intensity): 349 (MH⁺, 100).

2,6-bis(2-Methylallyl)anthracen-1,5-diol (173a).**173a**

- CAS: new compound
- MF: C₂₂H₂₂O₂
- MW: 318.4 g.mol⁻¹
- Aspect: brown solid
- mp: decomp. 142 °C
- Yield: 2%

- IR (neat):

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3374	v (O-H)	1451	v (C=C)

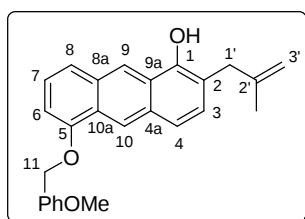
- ¹H NMR: CDCl₃, 400 MHz

δ(ppm)	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
1.80	s		6H	Me-2'
3.57	s		4H	H-1'
5.02	d	0.9	4H	H-3'
5.90	s		2H	OH
7.18	d	8.6	2H	H-3, H-7
7.61	d	8.6	2H	H-4, H-8
8.69	s		2H	H-9, H-10

- ¹³C NMR: CDCl₃, 100 MHz

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
22.0	Me-2'	119.8	C-4, C-8	131.7	C-9, C-10
40.6	C-1'	121.0	C-3, C-7	144.7	C-2'
112.7	C-3'	124.4	C-9a, C-10a	149.6	C-1, C-5
115.5	C-2	128.7	C-4a, C-8a		

- EIMS *m/z* (rel intensity): 319 (MH⁺, 100)
- HRMS (ESIMS) calcd for C₂₂H₂₂O₂ 318.1620, found 318.1609.

5-(4-Methoxybenzyloxy)-2-(2-methylallyl)anthracen-1-ol (**171c**).**171c**

- **CAS:** new compound
- **MF:** C₂₆H₂₄O₃
- **MW:** 384.5 g.mol⁻¹
- **Aspect:** pale yellow solid
- **mp:** 133-134°C

To a suspension of 5-(4-methoxybenzyloxy)-1-hydroxy-2-(2-methylallyl)anthracene-9,10-dione (**159c**, 1.2 g, 2.9 mmol) in *i*-PrOH (48 mL) was added NaBH₄ (3.3 g, 87.2 mmol). The mixture was stirred at 80 °C for 30 min, poured onto ice water, and treated slowly with 2N HCl at 0 °C until the pH of the mixture was 4-6. The aqueous mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 150 mL). The combined organic extracts were washed with brine (300 mL), dried over MgSO₄ and evaporated to give **171c** as a bright brown solid. Purification by column chromatography, eluting with cyclohexane/CH₂Cl₂ (4:1), gave the pure product **171c** (123.4 mg, 11%).

- **IR** (neat):

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
2920	ν (Csp ³ -H)	1575	ν (C=C)
1617	ν (C=O)	1252	ν (C-O-C)

- **¹H NMR:** CDCl₃, 400 MHz

δ(ppm)	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
1.80	s		3H	Me-2'
3.57	s		2H	H-1'
3.86	s		3H	OCH ₂ PhOMe
5.02	s		2H	H-3'
5.24	s		2H	OCH ₂ PhOMe
5.90	s		1H	OH
6.81	d	7.4	1H	H-6
6.99	d	8.7	2H	H-3, H-4
7.18	d	8.6	1H	H-8
7.32	t	7.5	1H	H-7
7.51	d	8.7	2H	OCH ₂ PhOMe
7.59-7.64	m		2H	OCH ₂ PhOMe
8.71	s		1H	H-9
8.81	s		1H	H-10

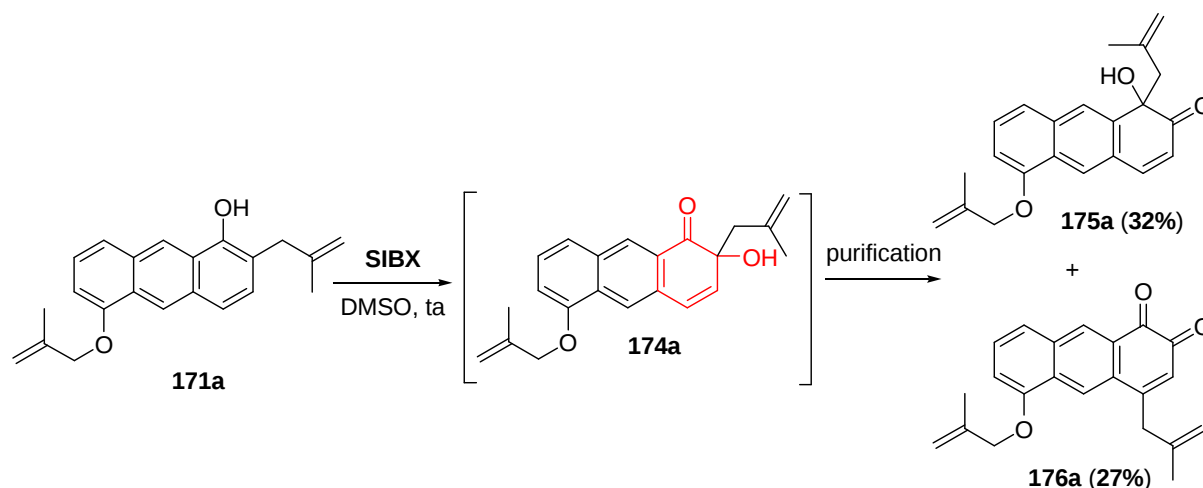
- **¹³C NMR:** CDCl₃, 100 MHz

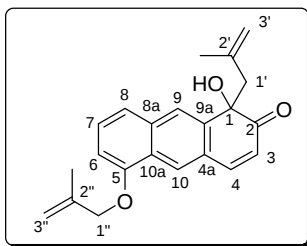
δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
22.0	Me-2'	120.7	C-8	131.6	C-8a
40.6	C-1'	121.1	C-4a	132.3	C-9
55.3	OCH ₂ PhOMe	121.2	C-3	144.7	C-2'
69.9	OCH ₂ PhOMe	124.7	C-7	149.5	C-1
103.1	C-6	125.0	C-10a	154.5	C-5
112.7	C-3'	125.1	C-9a	159.5	C _{IV} OMe
114.0	OCH ₂ PhOMe	128.6	C-10		
115.7	C-2	129.2	C _{IV} Ph		
119.8	C-4	129.3	OCH ₂ PhOMe		

- **ESIMS** *m/z* (rel intensity) 385 (MH⁺, 60)
- **HRMS** (ESIMS) calcd for C₂₆H₂₄O₃ 384.1725, found 384.1721

5-(2-Methylallyloxy)-1-hydroxy-1-(2-methylallyl)anthracen-2(1H)-one (175a) and 5-(2-Methylallyloxy)-4-(2-methylallyl)anthracen-1,2-dione (176a)

To a stirred solution of 5-(2-methylallyloxy)-2-(2-methylallyl)anthracen-1-ol (**171a**, 100 mg, 0.31 mmol) in DMSO-*d*₆ (3 mL, ca. 0.10 M) was added SIBX (198 mg, 2.25 equiv, ca. 1.10 equiv of IBX) in one portion. The resulting mixture was stirred for 1 hour at room temperature, after which time it was diluted with sat. aq. NaHCO₃ (30 mL) and then extracted with EtOAc (6 x 5 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum, to give **174a** as a brown oil. Purification by column chromatography, eluting with cyclohexane/CH₂Cl₂ (4:1), gave a mixture of the expected product **174a** and **175a** in a 1:1.7 ratio, that evolved to a 1:7 ratio after 4 days (33 mg, 32%), and **176a** as a red solid (28 mg, 27%).



5-(2-Methylallyloxy)-1-hydroxy-1-(2-methylallyl)anthracen-2(1H)-one (175a).**175a**

- CAS: new compound
- MF: $C_{22}H_{23}O_3$
- MW: 334.4 g.mol^{-1}
- Aspect: yellow oil
- Yield: 32%

- IR (neat):

Bands (cm^{-1})	Assignment	Bands (cm^{-1})	Assignment
2918	$\nu (\text{Csp}^3\text{-H})$	1452	$\nu (\text{C}=\text{C})$
1674	$\nu (\text{C}=\text{O})$	1269	$\nu (\text{C-O-C})$

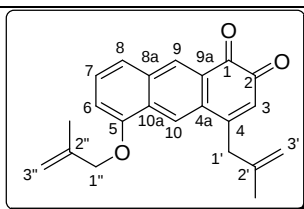
- ^1H NMR: CDCl_3 , 400 MHz

$\delta(\text{ppm})$	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
1.63	s		3H	Me-2'
1.93	s		3H	Me-2''
2.54	d	3.6	2H	H-1'
4.00	s		1H	OH
4.58	d	1.0	1H	H-3' cis to Me-2'
4.63	s		2H	H-1''
4.86	m		1H	H-3' trans to Me-2'
5.08	s		1H	H-3'' cis to Me-2''
5.21	d	0.8	1H	H-3'' trans to Me-2''
6.22	d	9.8	1H	H-3
6.81-6.86	m		1H	H-6
7.43-7.44	m		2H	H-7, H-8
7.61	d	9.8	1H	H-4
8.02	s		1H	H-9
8.24	s		1H	H-10

- ^{13}C NMR: CDCl_3 , 100 MHz

$\delta(\text{ppm})$	Assignment	$\delta(\text{ppm})$	Assignment	$\delta(\text{ppm})$	Assignment
19.6	Me-2''	116.4	C-3''	134.8	C-9a
24.1	Me-2'	120.5	C-8	139.8	C-4a, C-8a
54.1	C-1'	122.6	C-10	140.3	C-4
72.0	C-1''	124.6	C-10a	140.6	C-2''
80.4	C-1	125.0	C-7	146.1	C-2'
106.0	C-6	126.8	C-3	154.9	C-5
113.0	C-3'	128.3	C-9	203.7	C-2

- EIMS m/z (rel intensity): 335 (MH^+ , 90)
- HRMS (ESIMS) calcd for $C_{22}H_{23}O_3$ 335.1647, found 335.1660 (MH^+).

5-(2-Methylallyloxy)-4-(2-methylallyl)anthracen-1,2-dione (176a).**176a**

- CAS: new compound
- MF: $C_{22}H_{20}O_3$
- MW: 332.4 g.mol^{-1}
- Aspect: red solid
- mp decomp.: 134°C
- Yield: 27%

- IR (neat):

Bands (cm^{-1})	Assignment	Bands (cm^{-1})	Assignment
1661	$\nu (\text{C}=\text{O})$	1276	$\nu (\text{C}-\text{O}-\text{C})$
1454	$\nu (\text{C}=\text{C})$		

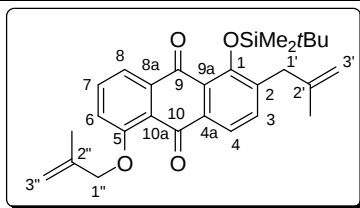
- ^1H NMR: CDCl_3 , 400 MHz

$\delta(\text{ppm})$	Multiplicity	Integration	Assignment
1.86	s	3H	Me-2'
1.93	s	3H	Me-2''
3.54	s	2H	H-1'
4.63	s	2H	H-1''
4.96	s	1H	H-3' cis to Me-2'
5.02	s	1H	H-3' trans to Me-2'
5.10	s	1H	H-3'' cis to Me-2''
5.20-5.21	m	1H	H-3'' trans to Me-2''
6.48	s	1H	H-3
6.98-7.00	m	1H	H-6
7.47-7.54	m	2H	H-7, H-8
8.50	s	1H	H-10
8.61	s	1H	H-9

- ^{13}C NMR: CDCl_3 , 100 MHz

$\delta(\text{ppm})$	Assignment	$\delta(\text{ppm})$	Assignment	$\delta(\text{ppm})$	Assignment
19.5	Me-2''	122.6	C-8	133.9	C-8a
22.7	Me-2'	127.6	C-10a	140.1	C-2''
42.0	C-1'	128.3	C-10	141.2	C-2'
72.2	C-1''	129.1	C-9a	155.3	C-5
109.8	C-3	129.4	C-4a	155.8	C-4
113.3	C-6	129.5	C-7	180.2	C-2
114.7	C-3''	133.0	C-9	181.3	C-1
122.5	C-3'				

- EIMS m/z (rel intensity): 333 (MH^+ , 100)
- HRMS (ESIMS) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{O}_3$ 333.1491, found 333.1486 (MH^+).

1-tert-Butyldimethylsilyloxy-5-(2-methylallyloxy)-2-(2-methylallyl)anthracene-9,10-dione (180a).**180a**

- **CAS:** new compound
- **MF:** C₂₈H₃₄O₄Si
- **MW:** 462.7 g.mol⁻¹
- **Aspect:** yellow oil

To a solution of 5-(2-methylallyloxy)-1-hydroxy-2-(2-methylallyl)anthracene-9,10-dione (**159a**, 154 mg, 0.44 mmol) in dry CH₂Cl₂ (2 mL) was added under N₂ atmosphere freshly distilled triethylamine (0.18 mL, 1.32 mmol) with DMAP (5 mg, 0.04 mmol). After stirring at room temperature for 5 minutes, the mixture was cooled at 0°C and TBSCl (99.5 mg, 0.66 mmol) was added. The mixture was then allowed to warm to room temperature and stirred for 15 hours, after which time it was diluted with CH₂Cl₂ (10 mL) and then washed with H₂O (2 x 10 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum, to give **180a** as a brown oil. Purification by column chromatography (SiO₂ previously neutralised with NEt₃), eluting with cyclohexane/EtOAc (90:10), gave the expected product **180a** as a yellow oil (169 mg, 83%).

- **IR** (neat):

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
1672	v (C=O)	1469	v (C=C)
1572	v (C=C)	1259	v (C-O-C)

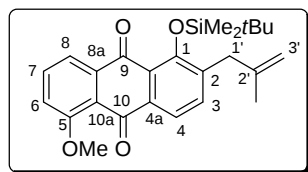
- **¹H NMR:** CDCl₃, 300 MHz

δ(ppm)	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
0.12	s		6H	Me ₂ Si
1.09	s		9H	<i>t</i> -BuSi
1.69	s		3H	Me-2'
1.92	s		3H	Me-2''
3.44	s		2H	H-1'
4.63	s		2H	H-1''
4.76	s		1H	H-3' cis to Me-2'
4.91	s		1H	H-3' trans to Me-2'
5.08	s		1H	H-3'' cis to Me-2''
5.33	s		1H	H-3'' trans to Me-2''
7.23	d	7.7	1H	H-6
7.52	d	7.9	1H	H-3
7.61-7.66	m		1H	H-7
7.81	dd	1.1, 7.6	1H	H-4
7.89	d	7.9	1H	H-8

- **¹³C NMR:** CDCl₃, 75 MHz

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
-3.3	Me ₂ Si	113.5	C-3''	137.8	C-8a
18.6	C _{IV} - <i>t</i> -Bu	118.1	C-6	138.4	C-2
19.3	Me-2''	119.5	C-4	139.8	C-2''
22.3	Me-2'	120.8	C-8	143.3	C-2'
26.1	<i>t</i> -BuSi	121.4	C-10a	153.3	C-1
38.2	C-1'	124.2	C-9a	158.7	C-5
72.7	C-1''	134.6	C-7, C-4a	182.3	C-10
113.1	C-3'	135.2	C-3	183.7	C-9

- **EIMS** *m/z* (rel intensity): 463 (MH⁺, 32); **HRMS** (ESIMS) calcd for C₂₈H₃₅O₄Si 463.2305, found 463.2298.

1-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-5-methoxy-2-(2-methylallyl)anthracene-9,10-dione (180b).²⁷⁵**180b**

- **CAS:** new compound
- **MF:** C₂₅H₃₀O₄Si
- **MW:** 422.4 g.mol⁻¹
- **Aspect:** yellow solid
- **mp:** 95-96 °C

To a solution of 1-hydroxy-5-methoxy-2-(2-methylallyl)anthracene-9,10-dione (**159b**, 200 mg, 0.65 mmol), in dry CH₂Cl₂ (2 mL) were added at 0 °C under N₂ atmosphere anhydrous triethylamine (272 μL, 1.95 mmol) and DMAP as a catalyst (20 mg). After stirring at 0 °C for 5 minutes, *tert*-butyldimethylsilylchloride (254 mg, 1.69 mmol) was added to the red solution. The mixture was then allowed to warm at room temperature and stirred for 15 hours and then diluted in CH₂Cl₂ (30 mL) and H₂O (30 mL). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). The combined organic extracts were washed with brine (2 x 15 mL), dried over MgSO₄, filtered and evaporated. Purification by flash chromatography, eluting with cyclohexane/EtOAc (4:1), gave **180b** as a yellow solid (252 mg, 92%).

- **IR** (neat):

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
1667	v (C=O)	1252	v (C-O-C)
1569	v (C=C)		

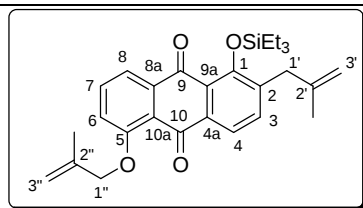
- **¹H NMR:** CDCl₃, 300 MHz

δ(ppm)	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
0.12	s		6H	Me ₂ Si
1.09	s		9H	<i>t</i> -BuSi
1.68	s		3H	Me-2'
3.44	s		2H	H-1'
4.03	s		3H	OMe
4.75	s		1H	H-3' cis to Me-2'
4.91	s		1H	H-3' trans to Me-2'
7.27	d	5.9	1H	H-6
7.52	d	8.0	1H	H-3
7.68	t	8.1	1H	H-7
7.82	d	7.6	1H	H-4
7.88	d	7.9	1H	H-8

- **¹³C NMR:** CDCl₃, 75 MHz

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
-3.4	Me ₂ Si	119.2	C-4a	138.3	C-2
18.5	C _{IV} - <i>t</i> -Bu	120.6	C-8	143.1	C-2'
22.1	Me-2'	121.0	C-10a	153.2	C-1
25.9	<i>t</i> -BuSi	124.0	C-9a	159.5	C-5
38.1	C-1'	134.7	C-7	182.4	C-10
56.3	OMe	135.0	C-4a	183.4	C-9
113.3	C-3'	135.1	C-3		
116.6	C-6	137.5	C-8a		

- **ESIMS** *m/z* (rel intensity) 366 (100), 423 (MH⁺, 20)

1-Triethylsilyloxy-5-(2-methylallyloxy)-2-(2-methylallyl)anthracene-9,10-dione (181a).**181a**

- **CAS:** new compound
- **MF:** C₂₈H₃₄O₄Si
- **MW:** 462.7 g.mol⁻¹
- **Aspect:** yellow oil

To a solution of 5-(2-methylallyloxy)-1-hydroxy-2-(2-methylallyl)anthracene-9,10-dione (**159a**, 2.2 g, 6.32 mmol) in dry CH₂Cl₂ (44 mL) was added at 0 °C under N₂ atmosphere freshly distilled triethylamine (1.12 mL, 8.22 mmol). After stirring at 0 °C for 5 minutes, Et₃SiOTf (1.58 mL, 6.95 mmol) was added via syringe. The mixture was then allowed to warm to room temperature and stirred for 35 hours, after which time it was washed with sat. aq. NH₄Cl (2 x 20 mL) and brine (20 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum, to give **181a** as a brown oil. Purification by column chromatography (SiO₂ previously neutralised with NEt₃), eluting with cyclohexane/EtOAc (90:10), gave the expected product **181a** (2.59 g, 89%).

- **IR** (neat):

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
1670	v (C=O)	1431	v (C=C)
1585	v (C=C)	1280	v (C-O-C)

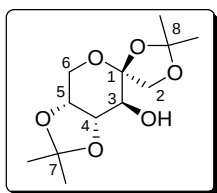
- **¹H NMR:** CDCl₃, 300 MHz

δ(ppm)	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
0.81-0.90	m		6H	Si(CH ₂ CH ₃) ₃
0.93-1.03	m		9H	Si(CH ₂ CH ₃) ₃
1.73	s		3H	Me-2'
1.91	s		3H	Me-2''
3.42	s		2H	H-1'
4.62	s		2H	H-1''
4.66	s		1H	H-3' cis to Me-2'
4.89	s		1H	H-3' trans to Me-2'
5.07	s		1H	H-3'' cis to Me-2''
5.33	s		1H	H-3'' trans to Me-2''
7.23	dd	0.8, 8.1	1H	H-6
7.50	d	7.9	1H	H-3
7.60-7.66	m		1H	H-7
7.85-7.89	m		2H	H-4, H-8

- **¹³C NMR:** CDCl₃, 75 MHz

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
5.7	Si(CH ₂ CH ₃) ₃	118.1	C-6	137.4	C-8a
6.9	Si(CH ₂ CH ₃) ₃	119.5	C-4	138.4	C-2
19.3	Me-2''	120.6	C-8	139.8	C-2''
22.5	Me-2'	121.4	C-10a	143.5	C-2'
38.0	C-1'	123.1	C-9a	154.0	C-1
72.6	C-1''	134.5	C-7	158.6	C-5
113.0	C-3'	135.1	C-4a	182.4	C-10
113.1	C-3''	135.5	C-3	183.5	C-9

- **ESIMS** *m/z* (rel intensity) 463 (MH⁺); HRMS (ESIMS) calcd for C₂₈H₃₅O₄Si 463.2305, found 463.2303 (MH⁺).

1,2:4,5-Di-O-isopropylidene-β-D-fructopyranose (178a).**178a**

- **CAS:** [25018-67-1]
- **MF:** C₁₂H₂₀O₆
- **MW:** 260.2 g.mol⁻¹
- **Aspect:** white needles
- **mp:** 115-116 °C. (lit.²²² mp 117-118.5 °C)
- **[α]²⁰_D** -146.2 (c 1.00, CHCl₃) [lit.²²² [α]²⁵_D -144.2 (c 1.00, CHCl₃)]

Perchloric acid (70% in H₂O, 2.33 mL, 38.7 mmol) was added in one portion to a suspension of D-fructose (**177**, 10 g, 55.5 mmol) in acetone (200 mL) and 2,2-dimethoxypropane at 0 °C. The reaction mixture was stirred under N₂ atmosphere at 0 °C for 15 hours, after which time concentrated ammonium hydroxide was added until pH 7-8. The resulting mixture was stirred for another 5 minutes, and the solvent was removed under reduced pressure. The resulting solid residue was recrystallised from hexane-CH₂Cl₂ (5:1 v/v) to afford the pure product **178a** (7.11g, 49%).

- **IR** (neat):

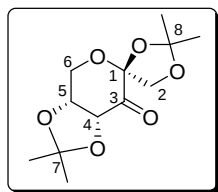
Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3458	v (O-H)

- **¹H NMR:** CDCl₃, 300 MHz

δ(ppm)	Multiplicity	Integration	Assignment
1.34	s	3H	Me-7 ou 8
1.41	s	3H	Me-7 ou 8
1.48	s	3H	Me-7 ou 8
1.50	s	3H	Me-7 ou 8
3.60-3.64	m	1H	H-3
3.91-4.00	m	2H	H-4, H-5
4.06-4.17	m	4H	H-2, H-6
4.88	s	1H	OH

- **¹³C NMR:** CDCl₃, 75 MHz

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
25.9	Me-7 ou 8	60.5	C-6	77.4	C-4
26.2	Me-7 ou 8	70.2	C-3	104.5	C-1
26.3	Me-7 ou 8	72.1	C-2	109.3	C-8
27.9	Me-7 ou 8	73.3	C-5	111.8	C-7

1,2:4,5-Di-O-isopropylidene-β-D-erythro-hexo-2,3-diulo-2,6-pyranose (178).**178**

- **CAS:** [18422-53-2]
- **MF:** C₁₂H₁₈O₆
- **MW:** 258.2 g.mol⁻¹
- **Aspect:** white solid
- **mp:** 97-98 °C. (lit.²²² mp 101.5-103 °C)
- **[α]²⁰_D** -126.6 (c 1.00, CHCl₃) [lit.²²² [α]²⁵_D -125.4 (c 1.00, CHCl₃)]

Dried PCC (2.2 g, 10.37 mmol) was added portionwise over 5 minutes to a mixture of alcohol **178a** (1g, 3.84 mmol) and powdered 3Å molecular sieves (4 g, activated at 180-200 °C under vacuum) in dry CH₂Cl₂ (20 mL). The reaction mixture was stirred under N₂ atmosphere for 3 hours, after which time it was filtered through Celite and washed with Et₂O (100 mL). The filtrate was evaporated and gave the pure product **178** (615 mg, 62%).

- **IR** (neat):

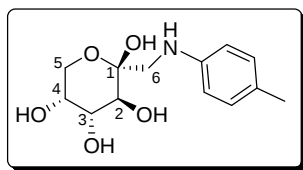
Bands (cm ⁻¹)	Assignment
1751	ν (C=O)

- **¹H NMR:** CDCl₃, 300 MHz

δ(ppm)	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
1.40	s		6H	2 x Me-7 ou 8
1.46	s		3H	Me-7 ou 8
1.55	s		3H	Me-7 ou 8
3.99	d	9.6	1H	H-2
4.12	d	13.4	1H	H-6
4.39	dd	2.2, 13.5	1H	H-6
4.53-4.56	m		1H	H-5
4.61	d	9.4	1H	H-2
4.73	d	5.5	1H	H-4

- **¹³C NMR:** CDCl₃, 75 MHz

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
25.6	Me-7 ou 8	59.7	C-6	103.8	C-8
25.7	Me-7 ou 8	69.6	C-4	110.1	C-7
26.1	Me-7 ou 8	75.5	C-2	113.4	C-1
26.8	Me-7 ou 8	77.6	C-5	196.7	C-3

1-*p*-toluidino-1-deoxy-D-fructose (187).²⁷⁶**187**

- **CAS:** [35094-21-4]
- **MF:** C₁₃H₁₉NO₅
- **MW:** 269.3 g.mol⁻¹
- **Aspect:** white solid
- **mp:** 151-152 °C

A mixture of *D*-glucose (**186**, 6.2 g, 34.4 mmol) *p*-toluidine (5 g, 46.6 mmol) and acetic acid (0.037 g, 0.6 mmol) in water (1.9 mL) was stirred at 100 °C for 3h. Upon addition of ethanol (62 mL), the reaction mixture was allowed to stand in freezer (−25 °C) for 24 h. The resulting solid was filtered and washed with Et₂O/EtOH (3:2, 30 mL) and then acetone (10 mL) to give **187** (2.1 g, 23 %).

- **IR** (neat):

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3684	ν (O-H)	3246	ν (C=C)
3665		1473	
3643		1253	
			ν (C-O-C)

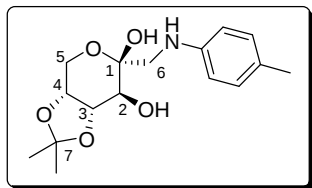
- **¹H NMR:** DMSO-*d*₆, 300 MHz

δ(ppm)	Multiplicity	<i>J</i> (Hz)	Integration	Assignment
2.13	s	3.6, 12.3	3H	MePh
2.99	dd		1H	H-5
3.22-3.29	m		1H	OH
3.44-3.64	m		4H	H-6, H-2, H-4
3.83	d	12.3	1H	H-5
4.40	m		3H	2 x OH, H-3
4.88	m		1H	OH
5.46	s		1H	NH
6.50	d	8.1	2H	Ph
6.90	d	7.7	2H	Ph

- **¹³C NMR:** DMSO-*d*₆, 75 MHz

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
20.0	MePh	69.2	C-4	124.0	C _{IV} MePh
49.6	CH ₂ NH	69.9	C-3	129.2	Ph
63.2	C-5	98.0	C-1	146.8	C _{IV} Ph
68.7	C-2	112.3	Ph		

- **EIMS** *m/z* (rel. intensity) 270 (MH⁺, 100)

(3aR,6R,7S,7aS)-6-((p-toluidino)Methyl)-tetrahydro-2,2-dimethyl-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-cl]pyran-6,7-diol (188).²⁷⁶**188**

- **CAS:** [403501-13-3]
- **MF:** C₁₆H₂₃NO₅
- **MW:** 309.4 g.mol⁻¹
- **Aspect:** white solid
- **mp:** 113-114 °C (lit.²⁷⁶ mp 114-116 °C)
- **[α]_D²⁰** -95 (c 0.88, CHCl₃) (lit.²⁷⁶ [α]_D²⁰ -125.8 (c 0.88, CHCl₃))

To a suspension of **187** (2.1 g, 7.8 mmol) and trimethyl *ortho*formate (1.7 mL, 15.8 mmol) in acetone (109 mL) at 0 °C was added H₂SO₄ (1.3 mL, 24.3 mmol). Upon stirring at 0 °C for 2 h, the reaction mixture was quenched with NH₄OH (7.5 mL), filtered and concentrated. The resulting residue was dissolved in CH₂Cl₂ (30 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to about 5 mL. Upon addition of boiling hexane (20 mL), the mixture was allowed to stand at room temperature for 1 h and in freezer (-25 °C) for 2 h. A dark oil was obtained. Purification by column chromatography eluting with CH₂Cl₂/MeOH (99:1), gave the product aminodiol **188** (755 mg, 31%).

- **IR** (neat):

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3391	v (O-H)	1220	v (C-O-C)
1522	v (C=C)		

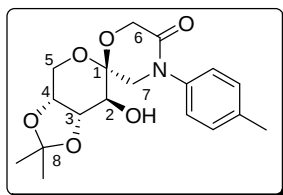
- **¹H NMR:** CDCl₃, 300 MHz

δ(ppm)	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
1.38	s		3H	Me-7
1.56	s		3H	Me-7
2.25	s		3H	MePh
3.20	d	13.0	1H	H-5
3.59-3.60	m		2H	H-5, H-6
4.02	m		1H	H-6
4.15-4.24	m		3H	H-3, H-4, NH
6.72	d	8.5	2H	Ph
7.01	d	8.5	2H	Ph

- **¹³C NMR:** CDCl₃, 75 MHz

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
20.3	MePh	71.9	C-2	114.6	Ph
26.1	Me-7	73.5	C-4	128.5	C _{IV} MePh
28.1	Me-7	77.2	C-3	129.7	Ph
50.6	C-6	96.3	C-1	145.5	C _{IV} Ph
59.4	C-5	109.2	C-7		

- **EIMS** *m/z* (rel. intensity) 310 (MH⁺, 100)

Lactame (189).²⁷⁶**189**

- **CAS:** [1073897-31-0]
- **MF:** C₁₈H₂₃NO₆
- **MW:** 349.4 g.mol⁻¹
- **Aspect:** white solid
- **mp:** 199-200 °C (lit.²²³ 198-199°C)
- **[α]_D²⁰** -120 (c 1.0, CHCl₃) (lit.²²³ [α]_D²⁰ -144.6 (c 1.0, CHCl₃))

To a solution of the aminodiol (**188**, 697 mg, 2.2 mmol) and NEt₃ (0.35 mL, 2.5 mmol) in dry THF (2.3 mL), a solution of 2-bromoacetyl bromide (0.22 mL, 2.5 mmol) in dry THF (2.3 mL) was added dropwise at room temperature over 2 h. After the resulting mixture was stirred at room temperature for 3 h, NaH (130 mg, 5.4 mmol) was added into the reaction mixture carefully. Upon stirring at room temperature for 30 minutes, the reaction mixture was quenched with MeOH (0.5 mL) and filtered. The filtrate was concentrated and purified by flash chromatography eluting with hexanes/EtOAc (1:6) to afford lactam **189** (200 mg, 25 %).

- **IR** (neat):

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3416	ν (O-H)	1667	ν (C=O)

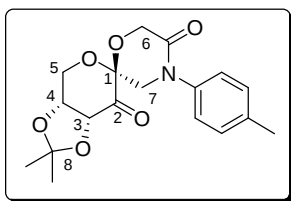
- **¹H NMR:** CDCl₃, 300 MHz

δ(ppm)	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
1.38	s		3H	Me-8
1.52	s		3H	Me-8
2.34	s		3H	MePh
3.55	d	12.6	1H	H-7
3.64	t	7.0	1H	H-4
3.95-4.00	m		1H	H-5
4.13	d	13.4	1H	H-5
4.22-4.42	m		6H	H-2, H-3, H-6, H-7, OH
7.16-7.22	m		4H	Ph

- **¹³C NMR:** CDCl₃, 75 MHz

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
21.0	MePh	71.5	C-2	129.9	Ph
25.9	Me-8	73.2	C-4	137.2	C _{IV} MePh
27.9	Me-8	76.3	C-3	138.2	C _{IV} Ph
54.1	C-7	95.9	C-1	165.4	C=O
60.4	C-5	109.6	C-8		
62.6	C-6	125.6	Ph		

- **EIMS** *m/z* (rel. intensity) 350 (MH⁺, 51)

Cétone chirale de Shi (183).**183**

- **CAS:** [1073897-33-2]
- **MF:** C₁₈H₂₁NO₆
- **MW:** 347.4 g.mol⁻¹
- **Aspect:** white solid
- **mp:** 175-176 °C. (lit.²²³ mp 184-185 °C)
- **[α]_D²⁰** -80 (c 1.0, CHCl₃) (lit.²²³ [α]_D²⁰ -86.5 (c 1.0, CHCl₃))

AcOH (5 μL) was added to a mixture of lactam (**189**, 169 mg, 0.48 mmol), PDC (0.363 g, 0.96 mmol) and molecular sieves 3Å (0.3 g) in CH₂Cl₂ (12 mL). Upon stirring at room temperature for 3 days, the reaction mixture was filtered through a pad of silica gel, and the filter cake was washed with EtOAc (500 mL). The filtrate was concentrated and purified by flash chromatography eluting with hexanes/EtOAc (3:1) to give ketone **183** (116 mg, 70%).

- **IR** (neat):

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
1763	ν (C=O)	1674	ν (C=O)

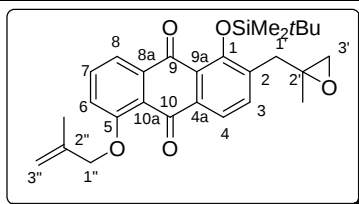
- **¹H NMR:** CDCl₃, 300 MHz

δ(ppm)	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
1.41	s		3H	Me-8
1.45	s		3H	Me-8
2.34	s		3H	MePh
3.60	d	13.6	1H	H-5
4.25-4.42	m		6H	H-4, H-5, H-6, H-7
4.80	d	5.7	1H	H-3
7.20	m		4H	Ph

- **¹³C NMR:** CDCl₃, 75 MHz

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
20.8	MePh	75.3	C-3	137.1	C _{IV} MePh
25.8	Me-8	78.0	C-4	137.8	C _{IV} Ph
26.9	Me-8	95.9	C-8	164.8	C=O
51.4	C-7	110.4	C-1	197.3	C-2
59.5	C-5	125.3	Ph		
62.8	C-6	129.7	Ph		

- **EIMS** *m/z* (rel. intensity) 380 (MH⁺, 40)

1-tert-Butyldimethylsilyloxy-5-(2-methylallyloxy)-2-((2-methyloxiran-2-yl)methyl)anthracene-9,10-dione (182a).**182a**

- **CAS:** new compound
- **MF:** C₂₈H₃₄O₅Si
- **MW:** 478.7 g.mol⁻¹
- **Aspect:** yellow oil

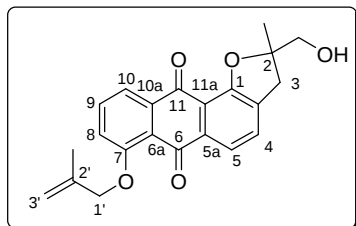
To a solution of 1- *tert*-Butyldimethylsilyloxy-5-(2-methylallyloxy)-2-(2-methylallyl)anthracene-9,10-dione (**180a**, 500 mg, 1.08 mmol) in CH₂Cl₂ (68 mL) was added at 0 °C under N₂ atmosphere *m*-CPBA (186 mg, 1.08 mmol). The mixture was then allowed to warm to room temperature and stirred for 15 hours, after which time it was washed with sat. aq. Na₂SO₃ (30 mL) and then extracted with CH₂Cl₂ (2 x 30 mL). The combined organic extracts were washed with sat. aq. NaHCO₃ (2 x 30 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum, to give **182a** as a mixture of the expected product **182a** and the starting material **180a** in a 6:4 ratio (510 mg).

To a solution of 1- *tert*-Butyldimethylsilyloxy-5-(2-methylallyloxy)-2-(2-methylallyl)anthracene-9,10-dione (**180a**, 100 mg, 0.22 mmol) and methyltrioxorhenium (0.3 mg, 1.1 μmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) was added under N₂ atmosphere freshly distilled pyridine (2 μL, 0.03 mmol) and H₂O₂ (28 μL, 0.32 mmol) dropwise. The mixture was then stirred at room temperature for 15 hours, after which time it was diluted with CH₂Cl₂ (3 mL), washed with sat. aq. NaHCO₃ (5 mL) and then extracted with CH₂Cl₂ (4 x 5 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum, to give **182a** as a mixture of the expected product **182a** and the starting material **180a** in a 7:3 ratio (115 mg).

- **IR** (neat):

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
1672	ν (C=O)	1468	ν (C=C)
1585	ν (C=C)	1261	ν (C-O-C)

- **EIMS** *m/z* (rel intensity): 479 (MH⁺)

7-(2-Methylallyloxy)-2,3-dihydro-2-(hydroxymethyl)-2-methylanthra[1,2-*b*]furan-6,11-dione (192a).**192a**

- **CAS:** new compound
- **MF:** C₂₂H₂₀O₅
- **MW:** 364.4 g.mol⁻¹
- **Aspect:** yellow oil

To a solution of the crude of **160a** (300 mg, 0.63 mmol) in toluene (4 mL) was added dropwise at -40 °C under N₂ atmosphere Et₂AlCN (2.5 mL, 2.5 mmol). After stirring for 4 hours, 0.4 mL of a 1N HCl aqueous solution were added. The mixture was stirred at room temperature 1 hour. The aqueous layer was extracted with AcOEt (3 x 5 mL) and the combined organic layers were washed with a 1N HCl aqueous solution (2 x 3 mL) and brine (3 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum, to give **192a** as a red oil. Purification by column chromatography (SiO₂ previously neutralised with NEt₃), eluting with CH₂Cl₂/acetone (90:10), gave the expected product **192a** (49 mg, 21%).

- **IR** (neat):

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
2924	ν (Csp ³ -H)	1435	ν (C=C)
1667	ν (C=O)	1248	ν (C-O-C)
1584	ν (C=C)		

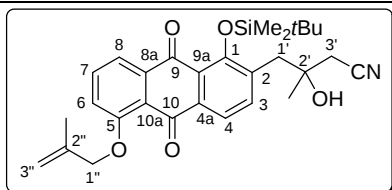
- **¹H NMR:** CDCl₃, 300 MHz

δ(ppm)	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
1.55	s		3H	Me-2
1.92	s		3H	Me-2'
2.95	d	16.8	1H	H-3
3.37	d	16.6	1H	H-3
3.71	d	12.3	1H	CH ₂ OH
3.88	d	12.3	1H	CH ₂ OH
4.61	s		2H	H-1'
5.08	s		1H	H-3' cis to Me-2'
5.35	s		1H	H-3' trans to Me-2'
7.22	d	8.3	1H	H-8
7.48	d	7.6	1H	H-4
7.56-7.61	m		1H	H-9
7.73-7.79	m		2H	H-5, H-10

- **¹³C NMR:** CDCl₃, 75 MHz

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
19.3	Me-2'	118.6	C-8	135.8	C-4a
23.3	Me-2	119.5	C-5	136.2	C-10a
36.8	C-3	120.5	C-10	139.8	C-2'
68.1	C-1'	121.4	C-6a	158.9	C-7
72.6	CH ₂ OH	130.3	C-4	159.1	C-1
92.5	C-2	134.5	C-9	181.7	C-6 or C-11
113.0	C-3'	135.0	C-5a	182.3	C-6 or C-11
115.7	C-11a				

- **ESIMS** *m/z* (rel intensity) 365 (MH⁺).

1-tert-Butyldimethylsilyloxy-5-(2-methylallyloxy)-2-(3-hydroxy-3-methylbutanenitrile) anthracene-9,10-dione (194a).**194a**

- **CAS:** new compound
- **MF:** C₂₉H₃₅NO₅Si
- **MW:** 505.7 g.mol⁻¹
- **Aspect:** yellow oil

To a solution of the crude of **182a** (517 mg, 0.65 mmol calculated from ¹HNMR) in toluene (7 mL) was added dropwise at -40 °C under N₂ atmosphere Et₂AlCN (4.3 mL, 2.6 mmol). After stirring for 4 hours, 0.75 mL of a 1N HCl aqueous solution were added. The mixture was stirred at room temperature 1 hour. The aqueous layer was extracted with AcOEt (3 x 20 mL) and the combined organic layers were washed with a 1N HCl aqueous solution (2 x 10 mL) and brine (5 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum, to give **192a** as a red oil (691 mg). Purification by column chromatography, eluting with cyclohexane/EtOAc (9:1), gave **180a** (76 mg, **38%**) and the expected product **192a** as a yellow oil (115 mg, **35%**).

- **IR** (neat):

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3453	v (O-H)	1463	v (C=C)
1671	v (C=O)		

- ¹H NMR: CDCl₃, 300 MHz

δ(ppm)	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
0.12	s		3H	MeSi
0.14	s		3H	MeSi
1.09	s		9H	<i>t</i> -BuSi
1.36	s		3H	Me-2'
1.91	s		3H	Me-2''
2.50	s		2H	H-3'
3.10	s		2H	H-1'
4.63	s		2H	H-1''
5.08	s		1H	H-3'' cis to Me-2''
5.32	s		1H	H-3'' trans to Me-2''
7.25	d	8.1	1H	H-3
7.59-7.67	m		2H	H-4, H-6
7.78-7.81	m		1H	H-7
7.93	d	7.9	1H	H-8

- ¹³C NMR: CDCl₃, 75 MHz

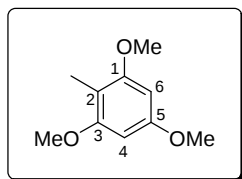
δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
-3.4	MeSi	72.7	C-1''	136.1	C-8a
-3.3	MeSi	113.2	C-3''	137.4	C-2
18.6	C _{IV} - <i>t</i> -Bu	117.5	CN	137.5	C-7
19.3	Me-2''	118.3	C-6	139.7	C-2''
26.1	<i>t</i> -BuSi	119.5	C-4	153.6	C-1
26.2	<i>t</i> -BuSi	121.1	C-10a	158.8	C-5
27.1	Me-2'	121.2	C-8	181.8	C-10
31.1	C-1'	124.6	C-9a	183.3	C-9
41.4	C-3'	134.8	C-4a		
72.1	C-2'	134.9	C-3		

- **EIMS** *m/z* (rel intensity): 506 (MH⁺)
- **HRMS** (ESIMS) calcd for C₂₉H₃₅NO₅NaSi 528.2182, found 528.2208.

II.2. Synthèse totale des wasabidiénones B₁ et B₀

1,3,5-Trimethoxy-2-methylbenzene (212).

212



- **CAS:** [14107-97-2]
- **MF:** C₁₀H₁₄O₃
- **MW:** 182.2 g.mol⁻¹
- **Aspect:** colorless oil

To a stirred solution of commercially available 1,3,5-trimethoxybenzene (**206**, 20.0 g, 119.0 mmol) in dry THF (300 mL) was added dropwise a solution of *n*-BuLi (2.0 M in pentane, 59.5 mL, 119 mmol). After stirring for 24 h at 40 °C,²³⁵ the reaction mixture was cooled at -78 °C, and treated dropwise with MeI (30 mL, 476 mmol). The resulting suspension was allowed to warm to room temperature for 1 h, and THF was removed under vacuum. The oily residue was diluted with Et₂O (250 mL), and washed with saturated aqueous NH₄Cl (2 × 50 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 × 40 mL), and the combined organic extracts were washed with H₂O (50 mL), brine (50 mL), dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The resulting brown oil (ca. 22 g) was purified by column chromatography, eluting with hexanes/Et₂O (100:0 → 95:5), to give toluene **212** (19.9 g, **92%**).²⁷⁷

- **IR** (neat):

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
2940	ν (Csp ³ -H)	1455	ν (C=C)
1599	ν (C=C)	1139	ν (C-O-C)
1500	ν (C=C)		

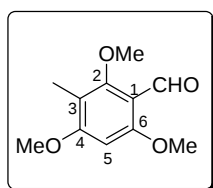
- **¹H NMR:** CDCl₃, 400 MHz

δ(ppm)	Multiplicity	Integration	Assignment
2.05	s	3H	Me-2
3.82	s	9H	OMe-1,3,5
6.16	s	2H	H-4, H-6

- **¹³C NMR:** CDCl₃, 100 MHz

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
7.6	Me-2	106.6	C-2
55.2	OMe-5	158.7	C-1, C-3
55.6	OMe-1,3	158.9	C-5
90.4	C-4, C-6		

- **EIMS** *m/z* (rel intensity): 182 (M⁺, 100), 167 (43), 151 (59).

2,4,6-Trimethoxy-3-methylbenzaldehyde (213). ²³⁶**213**

- **CAS:** [81574-58-5]
- **MF:** C₁₁H₁₄O₄
- **MW:** 210.2 g.mol⁻¹
- **Aspect:** white amorphous solid
- **mp:** 86-87 °C. (lit. ²³⁶ mp 79-82 °C; lit. ²⁷⁸ mp 85-86 °C)

To a stirred ice-cold solution of toluene **212** (19.9 g, 109.3 mmol) in dry DMF (60 mL) was added dropwise freshly distilled POCl₃ (10 mL, 109.3 mmol). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred overnight, after which time it was poured in ice-cold water (100 mL) and allowed to warm to room temperature. Crystallization of **3** slowly began in water over 24 h. The crystalline mixture was extracted with EtOAc (3 × 30 mL), and the combined organic extracts were washed with H₂O (3 × 30 mL), brine (30 mL), dried over MgSO₄, filtered and evaporated, to furnish a beige solid (ca. 20 g). Purification by column chromatography, eluting with hexanes/acetone (6:1), gave pure benzaldehyde **213** (16.1 g, **70%**).

- **IR** (neat):

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
2941	ν (Csp ³ -H)	1599	ν (C=C)
1676	ν (C=O)	1138	ν (C-O-C)

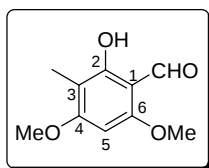
- **¹H NMR:** CDCl₃, 400 MHz

δ(ppm)	Multiplicity	Integration	Assignment
1.96	s	3H	Me-3
3.69	s	3H	OMe-2,4 or 2,6 or 4,6
3.82	s	6H	OMe-2,4 or 2,6 or 4,6
6.16	s	1H	H-5
10.23	s	1H	CHO

- **¹³C NMR:** CDCl₃, 100 MHz

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
7.5	Me-3	90.4	C-5	161.8	C-2
55.5	OMe-2, 4 or 6	111.9	C-1	164.0	C-4
55.7	OMe-2, 4 or 6	112.3	C-3	187.7	CHO
61.8	OMe-2, 4 or 6	161.5	C-6		

- **EIMS** *m/z* (rel intensity): 210 (M⁺, 97), 195 (61), 193 (79), 164 (100).

2-Hydroxy-4,6-dimethoxy-3-methylbenzaldehyde (214).**214**

- **CAS:** [50827-65-1]
- **MF:** C₁₀H₁₂O₄
- **MW:** 196.2 g.mol⁻¹
- **Aspect:** yellow amorphous solid. Recrystallization from boiling EtOH gave yellowish flakes
- **mp:** 164-165 °C (lit.^{236,237} mp 168-169 °C)

A stirred solution of benzaldehyde **213** (4.9 g, 23.3 mmol) in dry CH₂Cl₂ (25 mL) was cooled at -78 °C, and treated dropwise with a solution of BBr₃ (1.0 M in CH₂Cl₂, 25 mL, 25.0 mmol). The resulting bright yellow solution was allowed to warm to room temperature, and was then quenched with ice-cold H₂O (50 mL). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (4 × 10 mL), and the combined organic extracts were washed with brine (30 mL), dried over MgSO₄, filtered and evaporated, to give a brown solid (5.2 g). Purification by column chromatography, eluting with hexanes/CH₂Cl₂ (4:1 → 0:1), afforded salicylaldehyde **214** (4.12 g, **90%**).

- **IR** (neat):

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3415	v (O-H)	1127	v (C-O-C)
1621	v (C=O)		

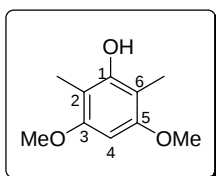
- **¹H NMR:** CDCl₃, 400 MHz

δ(ppm)	Multiplicity	Integration	Assignment
1.97	s	3H	Me-3
3.87	s	3H	OMe-4 or 6
3.89	s	3H	OMe-4 or 6
5.91	s	1H	H-5
10.10	s	1H	CHO
12.42	s	1H	OH

- **¹³C NMR:** CDCl₃, 100 MHz

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
6.6	Me-3	85.5	C-5	162.3	C-2, C-6
55.5	OMe-4 or 6	105.2	C-1	165.5	C-4
55.6	OMe-4 or 6	105.7	C-3	191.9	CHO

- **EIMS** *m/z* (rel intensity): 196 (M⁺, 100), 181 (28), 178 (33), 165 (18), 150 (29), 134 (26).

3,5-Dimethoxy-2,6-dimethylphenol (215).²³⁹**215**

- **CAS:** [859784-13-7]
- **MF:** C₁₀H₁₄O₃
- **MW:** 182.2 g.mol⁻¹
- **Aspect:** white amorphous solid. Recrystallization from slow evaporation of Et₂O gave colorless prisms
- **mp:** 107-108 °C (lit.²³⁹ mp 107-109 °C)

To a boiling solution of Zn/Hg²⁴⁰ (40 g, 230 mmol) in a 1:1 mixture of 12 N aqueous HCl/MeOH (200 mL) was added a solution of the salicylaldehyde **214** (3.0 g, 15.3 mmol) in boiling MeOH (300 mL). The resulting mixture was stirred at 90 °C for 1 h, after which time it was concentrated, diluted with Et₂O (100 mL) and H₂O (400 mL). After separation, the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 × 100 mL). The combined organic extracts were washed with brine (2 × 100 mL), dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The resulting solid residue (3.7 g) was purified by column chromatography, eluting with hexanes/EtOAc (30:1 → 20:1), to give phenol **215** (2.5 g, **90%**).

- **IR** (neat):

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3363	ν (O-H)	1617	ν (C=C)
2926	ν (Csp ³ -H)	1126	ν (C-O-C)

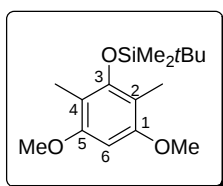
- **¹H NMR:** CDCl₃, 400 MHz

δ(ppm)	Multiplicity	Integration	Assignment
2.08	s	6H	Me-2,6
3.82	s	6H	OMe-3,5
4.80	s	1H	OH
6.13	s	1H	H-4

- **¹³C NMR:** CDCl₃, 100 MHz

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
7.8	Me-2,6	88.5	C-4	153.0	C-1
55.8	OMe-3,5	104.2	C-2, C-6	156.3	C-3, C-5

- **EIMS** *m/z* (rel intensity): 182 (M⁺, 100), 167 (69), 151 (66), 139 (40).

3-tert-Butyldimethylsilyloxy-1,5-dimethoxy-2,4-dimethylbenzene (204a).**204a**

- **CAS:** new compound
- **MF:** C₁₆H₂₈O₃Si
- **MW:** 296.5 g.mol⁻¹
- **Aspect:** pale yellow amorphous solid
- **mp:** 78-79 °C

To a stirred ice-cold solution of phenol **215** (1.54 g, 8.5 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) was added dropwise Et₃N (3.6 mL, 25.4 mmol), and then TBSOTf (3.9 mL, 16.9 mmol). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min, after which time it was diluted with saturated aqueous NH₄Cl (50 mL) and separated. The organic layer was washed with brine (30 mL), dried over MgSO₄, filtered and evaporated, to give a beige solid (3.1 g). Purification by column chromatography, eluting with hexanes/Et₂O (95:5), yielded pure **221a** (2.51 g, **97%**).

- **IR** (neat):

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
2955	v (Csp ³ -H)	1603	v (C=C)
2861	v (Csp ³ -H)	1153	v (C-O-C)

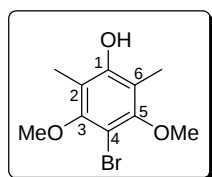
- **¹H NMR:** CDCl₃, 400 MHz

δ(ppm)	Multiplicity	Integration	Assignment
0.17	s	6H	Me ₂ Si
1.06	s	9H	<i>t</i> -Bu-Si
2.04	s	6H	Me-2,4
3.82	s	6H	OMe-1,5
6.20	s	1H	H-6

- **¹³C NMR:** CDCl₃, 100 MHz

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
-3.3	Me ₂ Si	26.0	<i>t</i> -Bu-Si	109.7	C-2, C-4
10.1	Me-2,4	55.7	OMe-1,5	152.7	C-3
18.6	C _{IV} - <i>t</i> -Bu	89.5	C-6	156.5	C-1, C-5

- **EIMS** *m/z* (rel intensity): 296 (M⁺, 79), 239 (100), 224 (94), 207 (89).
- **HRMS** (EI): calcd for C₁₆H₂₇O₃Si [M-H⁺] 295.1729, found 295.1710.
- **Anal.** calcd for C₁₆H₂₈O₃Si: C, 64.82; H, 9.52; O, 16.19; Si, 9.47. Found: C, 65.02; H, 9.59; Si, 8.95.

4-Bromo-3,5-dimethoxy-2,6-dimethylphenol (220).**220**

- **CAS:** new compound
- **MF:** C₁₀H₁₃BrO₃
- **MW:** 261.1 g.mol⁻¹
- **Aspect:** orange brown syrup

To a stirred solution of phenol **215** (694 mg, 3.81 mmol) in dry THF (14 mL) cooled at -78 °C was added NBS (freshly recrystallized from H₂O; 678 mg, 3.81 mmol) as a solid, in small portions over 5 min. The resulting bright orange mixture was stirred at -78 °C for 10 min, and was then allowed to warm to room temperature for 1 h. After removal of THF under vacuum, the oily residue was diluted with Et₂O (20 mL), washed with H₂O (10 mL), and brine (10 mL), dried over MgSO₄, filtered, and evaporated to afford bromophenol **220** (976 mg, **98%**) which was used without further purification.

- **IR** (neat):

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3363	v (O-H)	1617	v (C=C)
2926	v (Csp ³ -H)	1126	v (C-O-C)

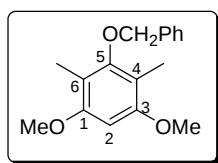
- **¹H NMR:** CDCl₃, 400 MHz

δ(ppm)	Multiplicity	Integration	Assignment
2.18	s	6H	Me-2,6
3.76	s	6H	OMe-3,5
4.93	bs	1H	OH

- **¹³C NMR:** CDCl₃, 100 MHz

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
9.4	Me-2,6	103.5	C-4	152.6	C-1
60.5	OMe-3,5	114.4	C-2, C-6	154.0	C-3, C-5

- **EIMS** *m/z* (rel intensity): 262 (M⁺, 100), 260 (M⁺, 92), 247 (48), 245 (48), 219 (59), 217 (66), 204 (46), 202 (48), 181 (43), 166 (39), 151 (51), 123 (43).
- **HRMS** (ESIMS): calcd for C₁₀H₁₃⁷⁹BrO₃ 260.0048, found 260.0037.

3-Benzyloxy-1,5-dimethoxy-2,4-dimethylbenzene (204b).**204b**

- **CAS:** new compound
- **MF:** C₁₇H₂₀O₃
- **MW:** 272.3 g.mol⁻¹
- **Aspect:** white amorphous solid
- **mp:** 84-85 °C

To a stirred solution of phenol **215** (2.18 g, 12.0 mmol) in dry DMF (10 mL) were added K₂CO₃ (2.15 g, 15.6 mmol) and BnBr (1.5 mL, 12.6 mmol) in the presence of MgSO₄ (2 g). The resulting suspension was heated at 80 °C overnight, after which time it was diluted with H₂O (30 mL), and extracted with Et₂O (3 × 10 mL). The combined organic extracts were washed with H₂O (3 × 10 mL), brine (10 mL), dried over MgSO₄, filtered and evaporated, to give a white solid residue. Purification by column chromatography, eluting with hexanes/Et₂O (95:5), afforded benzylated phenol **204b** (2.99 g, 92%).

- **IR** (neat):

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
2936	ν (Csp ³ -H)	1131	ν (C-O-C)
1607	ν (C=C)	1120	ν (C-O-C)

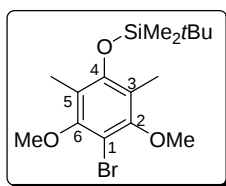
- **¹H NMR:** CDCl₃, 400 MHz

δ(ppm)	Multiplicity	Integration	Assignment
2.15	s	6H	Me-2,4
3.85	s	6H	OMe-1,5
4.78	s	2H	OCH ₂ Ph
6.32	s	1H	H-6
7.35-7.52	m	5H	OCH ₂ Ph

- **¹³C NMR:** CDCl₃, 100 MHz

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
28.3	Me-2,4	101.8	C-2, C-4	120.3	C _{IV} -Ph
61.8	OMe-1,5	113.3	2 x CH _o (Ph)	133.9	C-1, C-3, C-5
75.2	OCH ₂ Ph	113.4	CH _p (Ph)		
87.6	C-6	113.8	2 x CH _m (Ph)		

- **EIMS** *m/z* (rel intensity): 272 (M⁺, 21), 180 (11), 91 (100).
- **HRMS** (EI): calcd for C₁₇H₂₀O₃ 272.1412, found 272.1406.

1-Bromo-4-*tert*-butyldimethylsilyloxy-2,6-dimethoxy-3,5-dimethylbenzene (221a).**221a**

- **CAS:** new compound
- **MF:** C₁₆H₂₇BrO₃Si
- **MW:** 375.4 g.mol⁻¹
- **Aspect:** bright yellow oil

To a stirred ice-cold solution of bromophenol **220** (3.45 g, 13.2 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) was added dropwise Et₃N (2.40 mL, 17.25 mmol), and then TBSOTf (3.03 mL, 13.2 mmol). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min, after which time it was diluted with saturated aqueous NH₄Cl (20 mL) and separated. The organic layer was washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄, filtered and evaporated, to give a bright yellow oily residue (4.8 g). Purification by column chromatography, eluting with hexanes/Et₂O (100:3), yielded pure bromobenzene **221a** (4.51 g, 91%).

- **IR** (neat):

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
2933	ν (Csp ³ -H)	1113	ν (C-O-C)
1461	ν (C=C)	840	ν (Si-C)

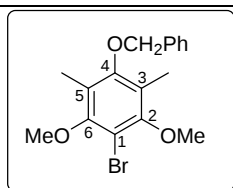
- **¹H NMR:** CDCl₃, 400 MHz

δ(ppm)	Multiplicity	Integration	Assignment
0.18	s	6H	Me ₂ Si
1.03	s	9H	<i>t</i> -Bu-Si
2.15	s	6H	Me-3,5
3.76	s	6H	OMe-2,6

- **¹³C NMR:** CDCl₃, 100 MHz

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
-3.1	Me ₂ Si	26.0	<i>t</i> -Bu-Si	120.1	C-3, C-5
11.5	Me-3,5	60.2	OMe-2,6	152.6	C-4
18.7	C _{IV} - <i>t</i> -Bu	105.1	C-1	154.2	C-2, C-6

- **EIMS** *m/z* (rel intensity): 376 (M⁺, 72), 374 (M⁺, 73), 319 (65), 317 (66), 304 (89), 302 (100), 239 (67), 207 (66).
- **HRMS** (ESIMS): calcd for C₁₆H₂₇⁷⁹BrO₃Si 374.0913, found 374.0890.

4-Benzyloxy-1-bromo-2,6-dimethoxy-3,5-dimethylbenzene (221b).**221b**

- **CAS:** new compound
- **MF:** C₁₇H₁₉BrO₃
- **MW:** 351.2 g.mol⁻¹
- **Aspect:** colorless oil

To a stirred solution of benzylated phenol **204b** (2.99 g, 10.97 mmol) in dry THF (15 mL) cooled at 0 °C was added NBS (freshly recrystallized from H₂O; 1.95 g, 10.97 mmol) as a solid, in small portions. The resulting orange mixture was then allowed to warm to room temperature, and further stirred overnight. After removal of THF under vacuum, the oily residue was diluted with Et₂O (40 mL), washed with H₂O (2 × 10 mL), and brine (10 mL), dried over MgSO₄, filtered, and evaporated. The resulting oily residue (4 g) was purified by column chromatography, eluting with hexanes/Et₂O (100:3 → 95:5), to yield bromobenzene **221b** (3.69 g, **96%**).

- **IR** (neat):

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands cm ⁻¹	Assignment
2935	v (Csp ³ -H)	1111	v (C-O-C)
1455	v (C=C)		

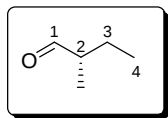
- **¹H NMR:** CDCl₃, 400 MHz

δ(ppm)	Multiplicity	Integration	Assignment
2.25	s	6H	Me-3,5
3.79	s	6H	OMe-2,6
4.79	s	2H	OCH ₂ Ph
7.35-7.48	m	5H	OCH ₂ Ph

- **¹³C NMR:** CDCl₃, 100 MHz

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
10.2	Me-3,5	122.4	C-3, C-5	137.0	C _{IV} -Ph
60.3	OMe-2,6	127.8	2 x CH _o (Ph)	154.4	C-2, C-6
74.4	OCH ₂ Ph	128.1	CH _p (Ph)	156.0	C-4
108.4	C-1	128.5	2 x CH _m (Ph)		

- **EIMS** *m/z* (rel intensity): 352 (M⁺, 32), 350 (M⁺, 35), 271 (54), 243 (74), 231 (55), 216 (43), 137 (61), 91 (100).
- **HRMS** (EI): calcd for C₁₇H₁₉⁷⁹BrO₃ 350.0518, found 350.0505.

(S)-(+)-2-Methylbutanal [(S)-205].^{233,244}**[(S)-205]**

- **CAS:** [1730-97-8]
- **MF:** C₅H₁₀O
- **MW:** 86.1 g.mol⁻¹
- **Aspect:** pale yellow oil
- **[α]²⁰_D:** +35.5 (c 2.5, acetone) [lit.²³³ +36.8 (c 2.5, acetone)]

To a stirred ice-cold solution of commercial (S)-(-)-2-methylbutan-1-ol (**211**, 5.0 g, 56.82 mmol) in CH₂Cl₂ (30 mL) were added first, TEMPO (88 mg, 0.568 mmol) and then, a solution of KBr (676 mg, 5.68 mmol) in H₂O (5 mL).²⁴⁴ The biphasic mixture was vigorously stirred for 15 minutes, after which time 10% aqueous NaOCl (38.5 mL, 62.5 mmol) was added. After 15 minutes, the reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂ (30 mL) and H₂O (20 mL), and the two phases were separated. The organic layer was washed with an aqueous KI (100 mg) and 10% aqueous HCl (20 mL), then with 10% aqueous Na₂S₂O₃ (20 mL), brine (20 mL), dried over MgSO₄, filtered and evaporated to give (S)-**205** (4.3 g, **88%**), which was used without further purification.

- **IR** (neat):

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
2962	ν (Csp ³ -H)	1721	ν (C=O)

- **¹H NMR:** CDCl₃, 400 MHz

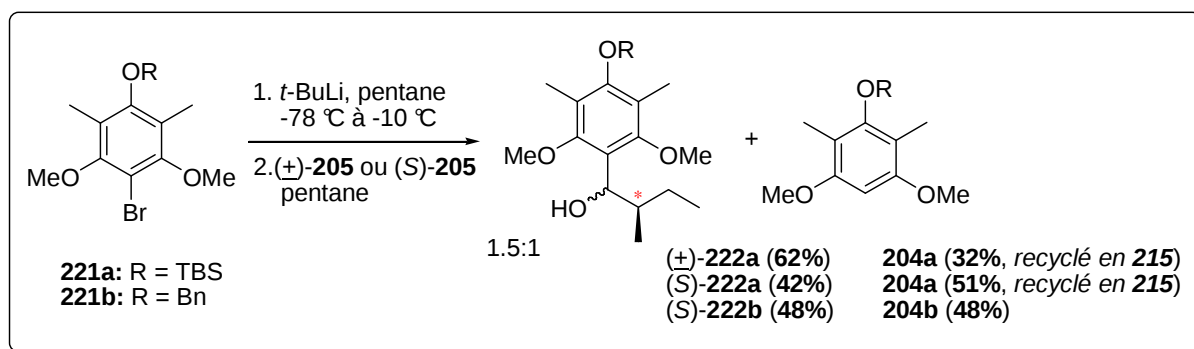
δ(ppm)	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
0.92	t	7.3	3H	H-4
1.06	d	6.8	3H	Me-2
1.35-1.46	m		1H	H-3a
1.66-1.77	m		1H	H-3b
2.20-2.29	m		1H	H-2
9.59	s		1H	H-1

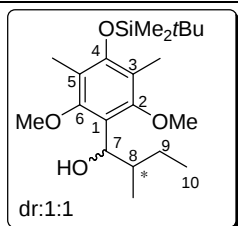
- **¹³C NMR:** CDCl₃, 100 MHz

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
8.9	C-4	45.3	C-2
10.4	Me-2	202.7	C-1
21.0	C-3		

General procedure for benzylic alcohols 222a/b preparation.

A stirred solution of bromobenzene **221a/b** (ca. 2.0 g, ca. 5.5 mmol) in pentane (10 mL, ca. 0.5-0.6 M) was cooled at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, and treated dropwise with *t*-BuLi (1.7 M in pentane, 2.0 equiv). The reaction mixture was allowed to warm to $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ and, after 2 minutes, gave a bright yellow suspension. A solution of either (+)- or (S)-2-methylbutanal (**205**, 1.5 equiv) in pentane (2 mL) was slowly added at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, and was then allowed to warm to room temperature. After stirring for 10 minutes, the yellow suspension was diluted with Et₂O (20 mL), and quenched with saturated aqueous NH₄Cl (10 mL). The reaction mixture was separated, and the organic layer was washed with brine ($2 \times 10\text{ mL}$), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated. The resulting brown oil (ca. 2.0 g) was submitted to column chromatography to afford a ca. 1:1 diastereomeric mixture of benzylic alcohols **222a/b** and some debrominated benzene derivatives **204a/b**.



(±)-1-(4-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-2,6-dimethoxy-3,5-dimethylphenyl)-2-methylbutan-1-ol [(±)-222a].**[(±)-222a]**

- **CAS:** new compound
- **MF:** C₂₁H₃₈O₄Si
- **MW:** 382.6 g.mol⁻¹
- **Aspect:** colorless oil
- **Yield:** **62%** after SiO₂ column chromatography [hexanes/acetone (30:1 → 20:1)], with 32% of concomitant **204a**

▪ **IR** (neat):

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3472	ν (O-H)	1584	ν (C=C)
2962	ν (Csp ³ -H)	1462	ν (C=C)
2936	ν (Csp ³ -H)	1121	ν (C-OH)
2862	ν (Csp ³ -H)	1101	ν (C-O-C)

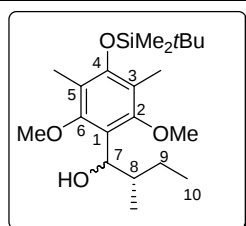
▪ **¹H NMR:** CDCl₃, 300 MHz

δ(ppm)	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
0.17	s		6H	Me ₂ Sib
0.18	s		6H	Me ₂ Sia
0.66	d	6.8	3H	Me-8b
0.81	t	7.4	3H	Me-10b
0.96	t	7.4	3H	Me-10a
1.02	s		18H	<i>t</i> -Bu-Sia,b
1.09	d	6.4	3H	Me-8a
1.15-1.35	m		2H	2 x H-9b
1.70-2.03	m		2H	2 x H-9a
2.10	s		12H	Me-3,5a,b
3.21-3.33	m		2H	H-8a,b
3.72	s		12H	OMe-2,6a,b
4.53-4.55	m		2H	H-7a,b

▪ **¹³C NMR:** CDCl₃, 75.5 MHz

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
-3.1	Me ₂ Sib	26.0	<i>t</i> -Bu-Si	118.1	C-3a, C-5a
-3.0	Me ₂ Sia	26.1	C-9	122.4	C-1b
11.2	Me-3,5b	42.0	C-8b	122.6	C-1a
11.3	Me-3,5a	42.3	C-8a	152.7	C-4
11.7	Me-10	61.0	OMe-2,6	155.5	C-2b, C-6b
15.5	Me-8b	73.4	C-7b	155.6	C-2a, C-6a
15.9	Me-8a	74.0	C-7a		
18.7	C _{IV} - <i>t</i> -Bu	118.0	C-3b, C-5b		

- **EIMS** *m/z* (rel intensity): 382 (M⁺, 8), 365 (4), 323 (100), 290 (61), 267 (37), 251 (85).
- **HRMS** (ESIMS): calcd for C₂₁H₃₈O₄NaSi 405.2437, found 405.2442.

1-(4-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-2,6-dimethoxy-3,5-dimethylphenyl)-2S-methylbutan-1-ol [(S)-222a].**[(S)-222a]**unassigned 1.5:1
diastereomeric mixture

- **CAS:** new compound
- **MF:** C₂₁H₃₈O₄Si
- **MW:** 382.6 g.mol⁻¹
- **Aspect:** white amorphous solid
- **mp:** 36 °C
- **Yield:** 42% after SiO₂ column chromatography [hexanes/acetone (30:1 → 20:1)], with 51% of concomitant **204a**

- **IR** (neat):

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3470	ν (O-H)	2859	ν (Csp ³ -H)	1120	ν (C-OH)
2959	ν (Csp ³ -H)	1583	ν (C=C)	1099	ν (C-O-C)
2933	ν (Csp ³ -H)	1461	ν (C=C)	864	ν (Si-C)

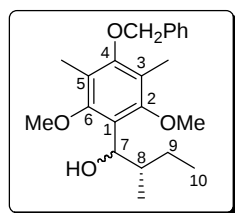
- **¹H NMR:** CDCl₃, 400 MHz

δ(ppm)	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
0.17	s		6H	Me ₂ Sib
0.18	s		6H	Me ₂ Sia
0.66	d	7.1	3H	Me-8
0.81	t	7.5	3H	Me-10b
0.96	t	7.5	3H	Me-10a
1.02	s		18H	<i>t</i> -Bu-Sia,b
1.09	d	6.6	3H	Me-8
1.14-1.32	m		2H	2 x H-9b
1.72-2.02	m		2H	2 x H-9a
2.10	s		12H	Me-3,5a,b
3.23	d	10.2	1H	H-8b
3.35	d	10.5	1H	H-8a
3.72	s		12H	OMe-2,6a,b
4.55	bt	9.7	2H	H-7a,b

- **¹³C NMR:** CDCl₃, 100 MHz

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
-3.1	Me ₂ Sib	18.6	C _{IV} - <i>t</i> -Bu	118.0	C-3b, C-5b
-3.0	Me ₂ Sib	25.9	<i>t</i> -Bu-Si, C-9	118.1	C-3a, C-5a
11.2	Me-3,5b	42.0	C-8b	122.3	C-1
11.3	Me-3,5a	42.3	C-8a	122.5	C-1
11.6	Me-10	61.0	OMe-2,6	152.6	C-4
15.5	Me-8b	73.3	C-7b	155.4	C-2b, C-6b
15.8	Me-8a	73.9	C-7a	155.5	C-2a, C-6a

- **EIMS** *m/z* (rel intensity): 382 (M⁺, 1), 365 (8), 325 (98), 295 (24), 267 (22), 253 (100), 251 (56).

1-(4-Benzyloxy-2,6-dimethoxy-3,5-dimethylphenyl)-2S-methylbutan-1-ol [(S)-222b].**[(S)-222b]**unassigned 1.5:1
diastereomeric mixture

- **CAS:** new compound
- **MF:** C₂₂H₃₀O₄
- **MW:** 358.5 g.mol⁻¹
- **Aspect:** white amorphous solid
- **mp:** 84-85 °C
- **Yield:** 48% after SiO₂ column chromatography [hexanes/acetone (10:1)], with 48% of concomitant **204b**

- **IR** (neat):

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3465	v (O-H)	1586	v (C=C)
2963	v (Csp ³ -H)	1101	v (C-O-C)

- **¹H NMR:** CDCl₃, 400 MHz

δ(ppm)	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
0.76	d	6.8	3H	Me-8
0.91	t	7.5	3H	Me-10a
1.05	t	7.5	3H	Me-10b
1.09-1.43	m		2H	OH
1.20	d	6.6	3H	Me-8
1.23-1.43	m		2H	H-9a
1.80-2.13	m		2H	H-9b
2.26	s		12H	Me-3,5a,b
3.38	dd	0.8, 10.6	1H	H-8a
3.49	d	10.7	1H	H-8b
3.81	s		12H	OMe-2,6a,b
4.65	bt	9.7	2H	H ₇
4.83	d	11.2	2H	OCH ₂ Pha
4.89	d	11.2	2H	OCH ₂ Phb
7.30-7.53	m		10H	OCH ₂ Ph

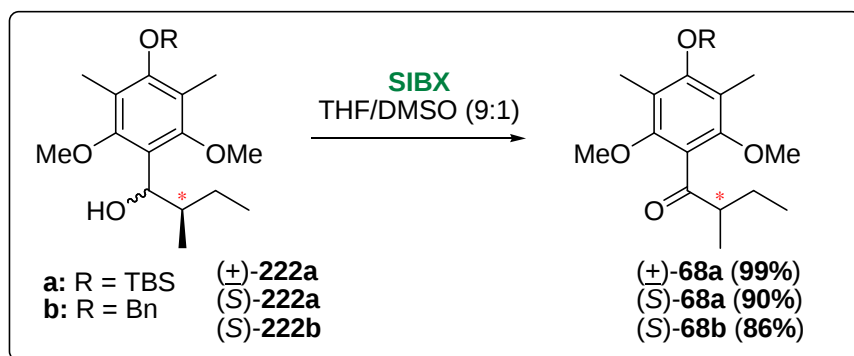
- **¹³C NMR:** CDCl₃, 100 MHz

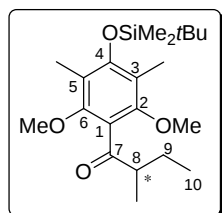
δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
10.0	Me-3,5	61.0	OMe-2,6b	127.6	2 x CH _o (Ph)
11.2	Me-10b	61.1	OMe-2,6a	127.9	CH _p (Ph)
11.6	Me-10a	73.3	C-7	128.4	2 x CH _m (Ph)
15.4	Me-8b	73.9	OCH ₂ Ph	137.2	C _{IV} -Ph
15.8	Me-8a	74.1	OCH ₂ Ph	155.4	C-2b, C-6b
25.9	C-9b	120.2	C-3b, C-5b	155.5	C-2a, C-6a
26.1	C-9a	120.3	C-3a, C-5ba	156.1	C-4
41.9	C-8b	125.2	C-1b		
42.2	C-8a	125.3	C-1a		

- **EIMS** *m/z* (rel intensity): 739 (2MNa⁺, 100), 381 (MNa⁺, 5), 341 (12).
- **Anal.** calcd for C₂₂H₃₀O₄: C, 73.71; H, 8.44; O, 17.85. Found: C, 74.09; H, 8.37.

General procedure for ketones 68a/b preparation.

To a stirred solution of benzylic alcohols **222a/b** (ca. 1.0 g, 2.7 mmol) in a 9:1 mixture of THF/DMSO (50 mL, ca. 0.05 M) was added SIBX (6.1 equiv, ca. 3.0 equiv of IBX) in one portion. The resulting suspension was stirred for 1.5 hour at room temperature, after which time it was filtered to discard solid IBA. The filtrate was evaporated, and the resulting solid was dissolved in EtOAc (50 mL), washed with saturated aqueous. NaHCO₃ (2 x 20 mL) and brine (10 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. Purification by column chromatography furnished the ketones **68a/b**.



(±)-1-(4-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-2,6-dimethoxy-3,5-dimethylphenyl)-2-methylbutan-1-one [(±)-68a].¹⁵⁰**[(±)-68a]**

- **CAS:** [87035-87-8]
- **MF:** C₂₁H₃₆O₄Si
- **MW:** 380.6 g.mol⁻¹
- **Aspect:** colorless oil
- **Yield:** **99%** after SiO₂ column chromatography [cyclohexane/acetone (30:1)]

- **IR** (neat):

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
2960	ν (Csp ³ -H)	1460	ν (C=C)
2934	ν (Csp ³ -H)	1133	ν (C-O-C)
1697	ν (C=O)	1108	ν (C-O-C)
1582	ν (C=C)	831	ν (Si-C)

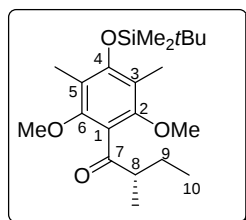
- **¹H NMR:** CDCl₃, 400 MHz

δ(ppm)	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
0.18	s		6H	Me ₂ Si
0.92	t	7.5	3H	Me-10
1.02	s		9H	<i>t</i> -Bu-Si
1.10	d	7.1	3H	Me-8
1.32-1.43	m		1H	H-9b
1.73-1.84	m		1H	H-9a
2.08	s		6H	Me-3,5
2.86-2.95	m		1H	H-8
3.66	s		6H	OMe-2,6

- **¹³C NMR:** CDCl₃, 100 MHz

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
-3.0	Me ₂ Si	25.1	C-9	124.5	C-1
10.7	Me-3,5	26.0	<i>t</i> -Bu-Si	153.8	C-2, C-6
11.6	Me-10	49.0	C-8	154.1	C-4
15.1	Me-8	62.2	OMe-2,6	209.2	C-7
18.7	C _{IV} - <i>t</i> -Bu	118.7	C-3, C-5		

- **EIMS** *m/z* (rel intensity): 380 (M⁺, 22), 323 (100), 290 (60), 251 (85), 237 (75), 223 (65), 207 (82), 133 (63).

(S)-(+)-1-(4-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-2,6-dimethoxy-3,5-dimethylphenyl)-2-methylbutan-1-one [(S)-68a].**[(S)-68a]**

- **CAS:** new compound
- **MF:** C₂₁H₃₆O₄Si
- **MW:** 380.6 g.mol⁻¹
- **Aspect:** pale yellow oil
- **[α]_D²⁰:** +48.3 (c 0.94, CHCl₃)
- **Yield:** **90%** after SiO₂ column chromatography [cyclohexane/acetone (30:1)]

- **IR (neat):**

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
2961	v (Csp ³ -H)	1461	v (C=C)
2934	v (Csp ³ -H)	1133	v (C-O-C)
1696	v (C=O)	1108	v (C-O-C)
1583	v (C=C)	831	v (Si-C)

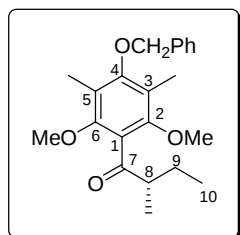
- **¹H NMR:** CDCl₃, 400 MHz

δ(ppm)	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
0.19	s	7.6	6H	Me ₂ Si
0.93	t		3H	Me-10
1.03	s	6.8	9H	<i>t</i> -Bu-Si
1.11	d		3H	Me-8
1.33-1.42	m		1H	H-9b
1.74-1.84	m		1H	H-9a
2.09	s		6H	Me-3,5
2.87-2.96	m		1H	H-8
3.67	s		6H	OMe-2,6

- **¹³C NMR:** CDCl₃, 75.5 MHz

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
-3.2	Me ₂ Si	25.0	C-9	124.4	C-3, C-5
10.5	Me-3,5	25.8	<i>t</i> -Bu-Si	153.7	C-2, C-6
11.4	Me-10	48.9	C-8	154.0	C-4
15.0	Me-8	62.0	OMe-2,6	208.8	C-7
18.5	C _{IV} - <i>t</i> -Bu	118.4	C-1		

- **EIMS** *m/z* (rel intensity): 380 (M⁺, 54), 324 (100), 290 (24), 275 (24), 251 (28), 209 (27).
- **HRMS** (ESIMS): calcd for C₂₁H₃₆O₄Si 380.2383, found 380.2384.

(S)-(-)-1-(4-Benzyloxy-2,6-dimethoxy-3,5-dimethylphenyl)-2-methylbutan-1-one [(S)-68b].**[(S)-68b]**

- **CAS:** new compound
- **MF:** C₂₂H₂₈O₄
- **MW:** 356.5 g.mol⁻¹
- **Aspect:** yellow oil
- **[α]_D²⁰** -18.8 (c 2.16, CHCl₃)
- **Yield:** **86%** after SiO₂ column chromatography [cyclohexane/acetone (10:1)]

- **IR** (neat):

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
2965	ν (Csp ³ -H)	1582	ν (C=C)
2936	ν (Csp ³ -H)	1460	ν (C=C)
1693	ν (C=O)	1109	ν (C-O-C)

- **¹H NMR:** CDCl₃, 300 MHz

δ(ppm)	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
0.95	t	7.5	3H	Me-10
1.14	d	7.0	3H	Me-8
1.34-1.48	m		1H	H-9b
1.75-1.89	m		1H	H-9a
2.19	s		6H	Me-3,5
2.85-2.96	m		1H	H-8
3.70	s		6H	OMe-2,6
4.81	s		2H	OCH ₂ Ph
7.36-7.48	m		5H	OCH ₂ Ph

- **¹³C NMR:** CDCl₃, 75.5 MHz

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
9.3	Me-3,5	74.1	OCH ₂ Ph	137.0	C _{IV} -Ph
11.4	Me-10	120.9	C-3, C-5	153.7	C-2, C-6
14.9	Me-8	127.1	C-1	157.4	C-4
24.9	C-9	127.6	2 x CH _o (Ph)	208.7	C-7
48.9	C-8	127.9	CH _p (Ph)		
62.1	OMe-2,6	128.3	2 x CH _m (Ph)		

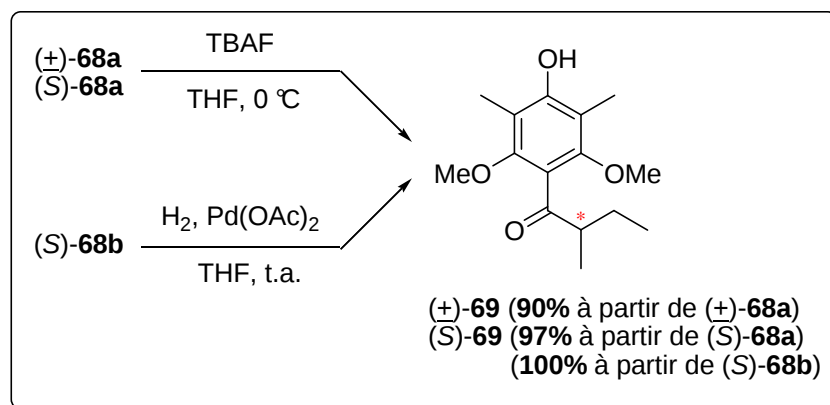
- **CIMS** *m/z* (rel intensity): 357 (MH⁺, 27), 356 (M⁺, 34), 299 (89), 271 (16), 209 (55), 91 (100).
- **HRMS** (EI): calcd for C₂₂H₂₈O₄ 356.1988, found 356.1987.
- **Anal.** calcd for C₂₂H₂₈O₄: C, 74.13; H, 7.92; O, 17.95. Found: C, 73.95; H, 8.13.

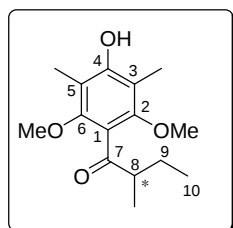
Preparation of phenols 69.**Procedure A – Desilylation:**

To a stirred ice-cold solution of either ketone (±)-**68a** or (S)-**68a** (ca. 500 mg, 1.32 mmol) in dry THF (10 mL, ca. 0.13-0.14 M) was added dropwise TBAF (1.0 M in THF, 1.1 equiv). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min, after which time it was diluted with EtOAc (40 mL), washed with saturated aqueous NaHCO₃ (4 x 10 mL), brine (2 x 10 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated. The resulting yellow oily residue was purified by column chromatography to furnish pure phenol (±)-**69**¹⁵⁰ and (S)-**69**. Separation of the two enantiomers of (±)-**69** was then accomplished by chiral normal phase semi-preparative CLHP. Column effluent was monitored by UV detection at 280 nm [retention time = 19.0 min for (R)-**69**, and 23.0 min for (S)-**69**].

Procedure B – Debenzylation:

Debenzylation of (S)-**68b** (325 mg, 0.91 mmol) in dry THF (20 mL) was carried out under H₂ (balloon) for 4 h at room temperature, in the presence of Pd(OAc)₂ (45 mg, 0.20 mmol) as a catalyst. The reaction mixture was then filtered through Celite, washed with Et₂O (3 x 10 mL), and the combined filtrates were evaporated to give phenol (S)-**69** which was used without further purification.



(±)-1-(4-Hydroxy-2,6-dimethoxy-3,5-dimethylphenyl)-2-methylbutan-1-one [(±)-69)].¹⁵⁰**[(±)-69]**

1:1 racemic mixture

- **CAS:** [87035-88-9]
- **MF:** C₁₅H₂₂O₄
- **MW:** 266.3 g.mol⁻¹
- **Aspect:** pale yellow oil
- **Yield:** **90%** after SiO₂ column chromatography [cyclohexane/acetone (10:1)]

- **IR** (neat):

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3435	ν (O-H)	1581	ν (C=C)
1677	ν (C=O)	1099	ν (C-O-C)

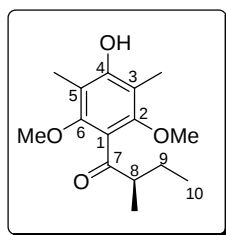
- **¹H NMR:** CDCl₃, 400 MHz

δ(ppm)	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
0.92	t	7.5	3H	Me-10
1.11	d	7.1	3H	Me-8
1.32-1.43	m		1H	H-9b
1.73-1.83	m		1H	H-9a
2.13	s		6H	Me-3,5
2.87-2.96	m		1H	H-8
3.68	s		6H	OMe-2,6

- **¹³C NMR:** CDCl₃, 100 MHz

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
8.6	Me-3,5	49.1	C-8	153.8	C-2, C-6
11.6	C-10	62.7	OMe-2,6	154.3	C-4
15.2	Me-8	113.0	C-1	209.1	C-7
25.2	C-9	123.3	C-3, C-5		

- **EIMS** *m/z* (rel intensity): 266 (M⁺, 6), 209 (100), 194 (34), 166 (20).

(R)-(-)-1-(4-Hydroxy-2,6-dimethoxy-3,5-dimethylphenyl)-2-methylbutan-1-one [(R)-69].**[(R)-69]**

- CAS: new compound
- MF: C₁₅H₂₂O₄
- MW: 266.3 g.mol⁻¹
- Aspect: pale yellow oil
- [α]_D²⁰ -4.1 (c 1.23, CHCl₃)
- Yield: 44% (CLHP) from (±)-14, i.e., 87 mg from 200 mg

- IR (neat):

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3439	v (O-H)	1588	v (C=C)
2967	v (Csp ³ -H)	1109	v (C-O-C)
1687	v (C=O)		

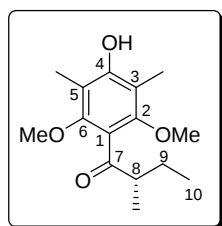
- ¹H NMR: CDCl₃, 300 MHz

δ (ppm)	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
0.93	t	7.5	3H	Me-10
1.12	d	7.0	3H	Me-8
1.31-1.45	m		1H	H-9b
1.72-1.86	m		1H	H-9a
2.13	s		6H	Me-3,5
2.86-2.97	m		1H	H-8
3.68	s		6H	OMe-2,6
4.94	bs		1H	OH-4

- ¹³C NMR: CDCl₃, 75.5 MHz

δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment
8.6	Me-3,5	49.1	C-8	153.8	C-2, C-6
11.6	C-10	62.6	OMe-2,6	154.3	C-4
15.2	Me-8	113.0	C-1	209.1	C-7
25.2	C-9	123.3	C-3, C-5		

- ESIMS *m/z* (rel intensity): 555 (2MNa⁺, 59), 289 (MNa⁺, 100), 267 (MH⁺, 33), 249 (22), 234 (6).
- HRMS (ESI): calcd for C₁₅H₂₃O₄ 267.1596, found 267.1605.

(S)-(+)-1-(4-Hydroxy-2,6-dimethoxy-3,5-dimethylphenyl)-2-methylbutan-1-one [(S)-69].**[(S)-69]**

- **CAS:** new compound
- **MF:** C₁₅H₂₂O₄
- **MW:** 266.3 g.mol⁻¹
- **Aspect:** pale yellow oil
- **[α]_D²⁰:** +5.0 (c 1.00, CHCl₃)
- **Yield:** 97% and 100% from (S)-68a and (S)-68b, respectively; 33% (CLHP) from (±)-69, i.e., 66 mg from 200 mg

- **IR** (neat):

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3465	ν (O-H)	1586	ν (C=C)
2965	ν (Csp ³ -H)	1107	ν (C-O-C)
1690	ν (C=O)		

- **¹H NMR:** CDCl₃, 300 MHz

δ(ppm)	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
0.92	t	7.5	3H	Me-10
1.11	d	7.0	3H	Me-8
1.33-1.45	m		1H	H-9b
1.71-1.85	m		1H	H-9a
2.12	s		6H	Me-3,5
2.86-2.97	m		1H	H-8
3.67	s		6H	OMe-2,6
5.18	bs		1H	OH-4

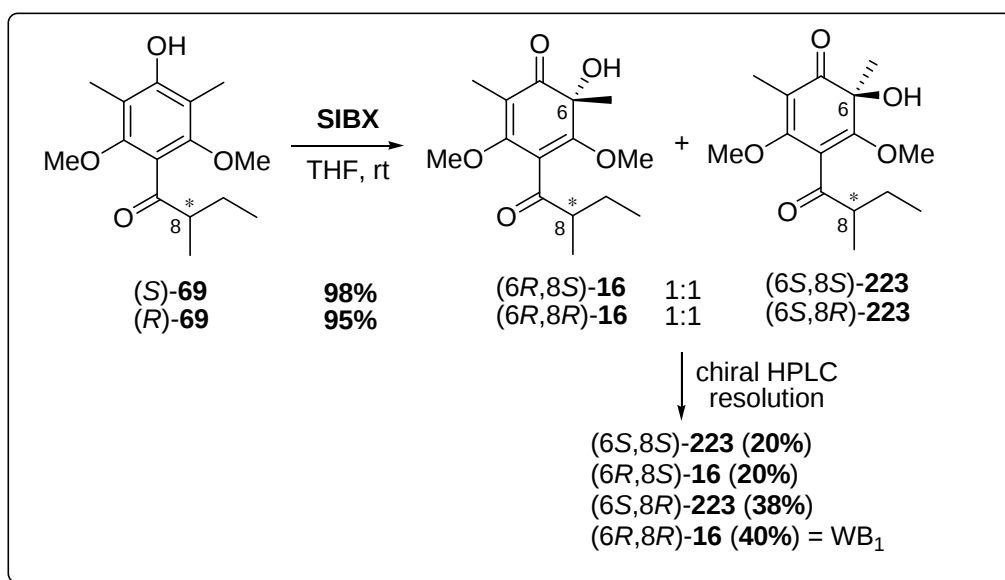
- **¹³C NMR:** CDCl₃, 75.5 MHz

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
8.6	Me-3,5	49.1	C-8	153.8	C-2, C-6
11.6	C-10	62.6	OMe-2,6	154.4	C-4
15.2	Me-8	113.0	C-1	209.1	C-7
25.2	C-9	123.3	C-3, C-5		

- **EIMS** *m/z* (rel intensity): 266 (M⁺, 48), 209 (100), 194 (93), 179 (31), 136 (42).
- **Anal.** calcd for C₁₅H₂₂O₄: C, 67.64; H, 8.33; O, 24.03. Found: C, 67.76; H, 8.48.

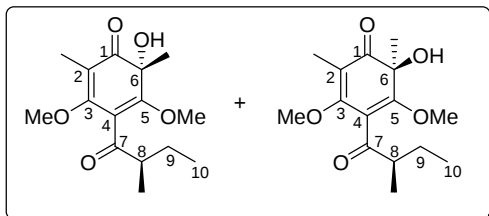
General procedure for SIBX-mediated hydroxylative phenol dearomatization of (R)- and (S)-69.

To a stirred solution of phenol (*R*)- or (*S*)-**69** (ca. 90 mg, 0.34 mmol) in dry THF (3 mL, ca. 0.10 M) was added SIBX (2.25 equiv, ca. 1.10 equiv of IBX) in one portion. The resulting suspension was stirred for 15 hours at room temperature, after which time it was filtered, and the solid residue was washed with EtOAc (5 mL). The filtrate was then diluted with EtOAc (15 mL), and washed with saturated aqueous. NaHCO₃ (4 x 5 mL) and brine (2 x 5 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum, to give a 1:1 diastereomeric mixture of ortho-quinols **16** and **223**. Separation of each 1:1 diastereomeric mixture was then accomplished by chiral normal phase semi-preparative CLHP. Column effluent was monitored by UV detection at 333 nm [retention time = 8.5 min for (6*S*,8*R*)-**223** (6-*epi*-wasabidienone B₁), and 15.9 min for (6*R*,8*R*)-**16** (wasabidienone B₁) on the one hand; retention time = 8.6 min for (6*S*,8*S*)-**223** (*ent*-wasabidienone B₁) and 11.6 min for (6*R*,8*S*)-**16** (8-*epi*-wasabidienone B₁) on the other hand].



(6R)-4-(2R-Methylbutanoyl)-6-hydroxy-3,5-dimethoxy-2,6-dimethylcyclohexa-2,4-dienone [(6R,8R)-16, wasabidienone B₁] and (6S)-4-(2R-methylbutanoyl)-6-hydroxy-3,5-dimethoxy-2,6-dimethylcyclohexa-2,4-dienone [(6S,8R)-223, 6-*epi*-wasabidienone B₁].

[(6R,8R)-16], [(6S,8R)-223]



1:1 diastereomeric mixture

- **MF:** C₁₅H₂₂O₅
- **MW:** 282.3 g.mol⁻¹
- **Aspect:** yellow oil
- **Yield:** 95%

- **IR** (neat):

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3449	v (O-H)	1457	v (C=C)
2929	v (Csp ³ -H)	1257	v (C-O-C)
1628	v (C=O)		

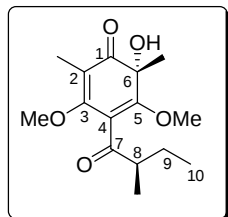
- **¹H NMR:** CDCl₃, 300 MHz

δ(ppm)	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
0.93	t	7.4	6H	Me-10
1.11	d	7.0	6H	Me-8
1.32-1.42	m		2H	H-9b
1.54	s		6H	Me-6
1.71-1.84	m		2H	H-9a
1.93	s		6H	Me-2
2.63-2.69	m		2H	H-8
3.83	s		6H	OMe-3
3.98	s		6H	OMe-5

- **¹³C NMR:** CDCl₃, 75.5 MHz

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
8.9	Me-2	49.0	C-8	117.3	C-4
11.4	Me-10	60.6	OMe-5	162.3	C-5
11.5	Me-10	60.7	OMe-5	162.4	C-5
14.7	Me-8	61.1	OMe-3	168.5	C-3
14.9	CH ₃ -8	76.5	C-6	202.4	C-1
24.9	C-9	110.9	C-2	202.5	C-1
25.0	C-9	111.0	C-2	206.4	C-7
29.4	Me-6	117.2	C-4		

- **ESIMS** *m/z* (rel intensity): 305 (MNa⁺, 100), 283 (MH⁺, 1).
- **HRMS** (ESI) calcd for C₁₅H₂₂O₅Na: 305.1365, found 305.1364.

(6R)-(+)-4-(2R-Methylbutanoyl)-6-hydroxy-3,5-dimethoxy-2,6-dimethylcyclohexa-2,4-dienone [(6R,8R)-16, wasabidienone B₁].³⁰**[(6R,8R)-16]**

- **CAS:** [287102-35-6]
- **MF:** C₁₅H₂₂O₅
- **MW:** 282.3 g.mol⁻¹
- **Aspect:** yellow oil
- **[α]_D²⁰:** +122.2 (c 0.90, CHCl₃) [lit.³⁰ +118 (c 0.9, CHCl₃)]
- **Yield:** 40% (CLHP), i.e., 32 mg from 80 mg of diastereomeric mixture

- **IR (neat):**

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3446	v (O-H)	1457	v (C=C)
2927	v (Csp ³ -H)	1295	v (C-O-C)
1702	v (C=O)	1216	v (C-O-C)
1646	v (C=O)	1140	v (C-O-C)
1567	v (C=C)		

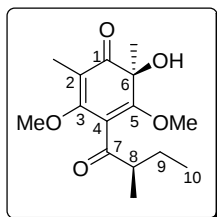
- **¹H NMR:** CDCl₃, 300 MHz

δ(ppm)	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
0.94	t	7.4	3H	Me-10
1.11	d	7.0	3H	Me-8
1.32-1.41	m		1H	H-9b
1.54	s		3H	Me-6
1.73-1.85	m		1H	H-9a
1.93	s		3H	Me-2
2.60-2.69	m		1H	H-8
3.83	s		3H	OMe-3
3.98	s		3H	OMe-5

- **¹³C NMR:** CDCl₃, 75.5 MHz

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
9.0	Me-2	49.1	C-8	117.3	C-4
11.6	Me-10	60.7	OMe-5	162.5	C-5
14.8	Me-8	61.2	OMe-3	168.7	C-3
25.1	C-9	77.2	C-6	202.6	C-1
29.5	Me-6	111.0	C-2	206.6	C-7

- **ESIMS** *m/z* (rel intensity): 305 (MNa⁺, 100).
- **HRMS** (ESI) calcd for C₁₅H₂₂O₅Na: 305.1365, found 305.1362.

(6S)-(-)-4-(2R-Methylbutanoyl)-6-hydroxy-3,5-dimethoxy-2,6-dimethylcyclohexa-2,4-dienone [(6S,8R)-223, 6-*epi*-wasabidienone B₁].**[(6S,8R)-223]**

- **CAS:** new compound
- **MF:** C₁₅H₂₂O₅
- **MW:** 282.3 g.mol⁻¹
- **Aspect:** yellow oil
- **[α]_D²⁰** -130.0 (c 0.90, CHCl₃)
- **Yield:** 38% (CLHP), i.e., 30 mg from 80 mg of diastereomeric mixture

- **IR** (neat):

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3447	ν (O-H)	1457	ν (C=C)
2927	ν (Csp ³ -H)	1217	ν (C-O-C)
1635	ν (C=O)		

- **¹H NMR:** CDCl₃, 300 MHz

δ(ppm)	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
0.93	t	7.4	3H	Me-10
1.12	d	7.0	3H	Me-8
1.33-1.42	m		1H	H-9b
1.54	s		3H	Me-6
1.74-1.84	m		1H	H-9a
1.93	s		3H	Me-2
2.60-2.72	m		1H	H-8
3.83	s		3H	OMe-3
3.98	s		3H	OMe-5

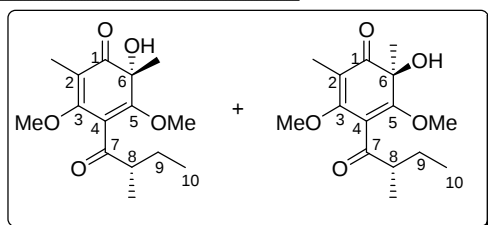
- **¹³C NMR:** CDCl₃, 75.5 MHz

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
9.0	Me-2	49.1	C-8	117.4	C-4
11.6	Me-10	60.8	OMe-5	162.4	C-5
15.0	Me-8	61.2	OMe-3	168.7	C-3
24.9	C-9	77.2	C-6	202.5	C-1
29.6	Me-6	111.0	C-2	206.6	C-7

- **ESIMS:** *m/z* (rel intensity): 305 (MNa⁺, 100), 283 (MH⁺, 1), 268 (2).
- **HRMS** (ESI) calcd for C₁₅H₂₂O₅Na: 305.1365, found 305.1369.

(6R)-4-(2S-Methylbutanoyl)-6-hydroxy-3,5-dimethoxy-2,6-dimethylcyclohexa-2,4-dienone [(6R,8S)-16, 8-*epi*-wasabidienone B₁] and (6S)-4-(2S-methylbutanoyl)-6-hydroxy-3,5-dimethoxy-2,6-dimethylcyclohexa-2,4-dienone [(6S,8S)-223, *ent*-wasabidienone B₁].

[(6R,8S)-15], [(6S,8S)-16]



1:1 diastereomeric mixture

- **MF:** C₁₅H₂₂O₅
- **MW:** 282.3 g.mol⁻¹
- **Aspect:** yellow oil
- **Yield:** 98%

- **IR** (neat):

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3465	ν (O-H)	1586	ν (C=C)
2965	ν (Csp ³ -H)	1107	ν (C-O-C)
1690	ν (C=O)		

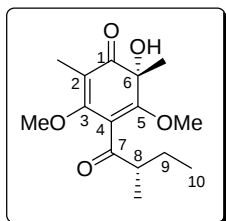
- **¹H NMR:** CDCl₃, 300 MHz

δ(ppm)	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
0.86	t	7.4	6H	Me-10
1.04	d	7.0	6H	Me-8
1.25-1.35	m		2H	H-9b
1.47	s		6H	Me-6
1.68-1.80	m		2H	H-9a
1.85	s		6H	Me-2
2.54-2.65	m		2H	H-8
3.76	s		6H	OMe-3
3.91	s		6H	OMe-5

- **¹³C NMR:** CDCl₃, 75.5 MHz

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
8.8	Me-2	48.8	C-8	117.2	C-4
8.9	Me-2	48.9	C-8	117.3	C-4
11.4	Me-10	60.6	OMe-5	162.3	C-5
11.5	Me-10	60.7	OMe-5	162.4	C-5
14.7	Me-8	61.0	OMe-3	168.4	C-3
14.9	Me-8	76.4	C-6	168.5	C-3
24.8	C-9	76.5	C-6	202.3	C-1
24.9	C-9	110.8	C-2	202.4	C-1
29.3	Me-6	110.9	C-2	206.4	C-7

- **CIMS** *m/z* (rel intensity): 283 (MH⁺, 89).
- **HRMS** (EI) calcd for C₁₅H₂₃O₅: 283.1545, found 283.1558.

(6R)-(+)-4-(2S-Methylbutanoyl)-6-hydroxy-3,5-dimethoxy-2,6-dimethylcyclohexa-2,4-dienone [(6R,8S)-16, 8-*epi*-wasabidienone B₁].**[(6R,8S)-16]**

- CAS: new compound
- MF: C₁₅H₂₂O₅
- MW: 282.3 g.mol⁻¹
- Aspect: yellow oil
- [α]_D²⁰ +93.2 (c 0.92, CHCl₃)
- Yield: 20% (CLHP), i.e., 12 mg from 60 mg of diastereomeric mixture

- IR (neat):

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3448	v (O-H)	1459	v (C=C)
2930	v (Csp ³ -H)	1262	v (C-O-C)
1716	v (C=O)	1097	v (C-O-C)
1623	v (C=O)		

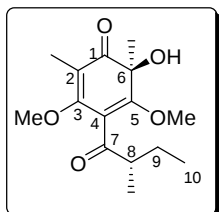
- ¹H NMR: CDCl₃, 300 MHz

δ (ppm)	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
0.96	t	7.4	3H	Me-10
1.05	d	6.8	3H	Me-8
1.35-1.40	m		1H	H-9b
1.45	s		3H	Me-6
1.78-1.85	m		1H	H-9a
1.90	s		3H	Me-2
2.76-2.87	m		1H	H-8
3.70	s		3H	OMe-3
3.91	s		3H	OMe-5

- ¹³C NMR: CDCl₃, 100 MHz

δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment
9.0	Me-2	49.1	C-8	117.3	C-4
11.6	Me-10	60.8	OMe-5	162.4	C-5
15.0	Me-8	61.2	OMe-3	168.7	C-3
24.9	C-9	77.2	C-6	202.5	C-1
29.6	Me-6	110.9	C-2	206.6	C-7

- ESIMS *m/z* (rel intensity): 305 (MNa⁺, 100).
- HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₂₂O₅Na: 305.1365, found 305.1353.

(6S)-(-)-4-(2S-Methylbutanoyl)-6-hydroxy-3,5-dimethoxy-2,6-dimethylcyclohexa-2,4-dienone [(6S,8S)-223, *ent*-wasabidienone B₁].**[(6S,8S)-223]**

- **CAS:** new compound
- **MF:** C₁₅H₂₂O₅
- **MW:** 282.3 g.mol⁻¹
- **Aspect:** yellow oil
- **[α]_D²⁰** -91.5 (c 0.86, CHCl₃)
- **Yield:** 20% (CLHP), i.e., 12 mg from 60 mg of diastereomeric mixture

- **IR** (neat):

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3448	ν (O-H)	1459	ν (C=C)
2930	ν (Csp ³ -H)	1262	ν (C-O-C)
1716	ν (C=O)	1097	ν (C-O-C)
1623	ν (C=O)		

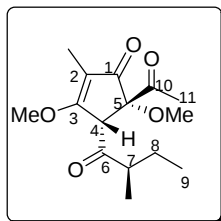
- **¹H NMR:** CDCl₃, 300 MHz

δ(ppm)	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
0.88	t	7.5	3H	Me-10
1.13	d	7.4	3H	Me-8
1.29-1.39	m		1H	H-9b
1.46	s		3H	Me-6
1.71-1.82	m		1H	H-9a
1.90	s		3H	Me-2
2.70-2.78	m		1H	H-8
3.69	s		3H	OMe-3
3.90	s		3H	OMe-5

- **¹³C NMR:** CDCl₃, 100 MHz

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
9.0	Me-2	49.1	C-8	117.2	C-4
11.6	Me-10	60.7	OMe-5	162.4	C-5
14.8	Me-8	61.2	OMe-3	168.6	C-3
25.1	C-9	77.2	C-6	202.5	C-1
29.6	Me-6	110.9	C-2	206.6	C-7

- **ESIMS** *m/z* (rel intensity): 305 (MNa⁺, 100).
- **HRMS** (ESI) calcd for C₁₅H₂₂O₅Na: 305.1365, found 305.1361.

(4R,5S)-(-)-5-Acetyl-4-(2R-methylbutanoyl)-3,5-dimethoxy-2-methylcyclopent-2-enone [(4R,5S,7R)-17, wasabidienone B₀].³³**[(4R,5S,7R)-17]**

- **CAS:** [117841-42-6]
- **MF:** C₁₅H₂₂O₅
- **MW:** 282.3 g.mol⁻¹
- **Aspect:** colorless oil
- **[α]_D²⁰** -296.7 (c 0.9, CHCl₃) [lit.³³ -297.8 (c 0.09, CHCl₃)]

A stirred solution of wasabidienone B₁ (6R,8R)-**16** (29 mg, 0.10 mmol) in dry benzene (5 mL, ca. 0.02 M) was heated at 80 °C, and monitored by both TLC [cyclohexane/acetone (5:1)] and ¹H NMR (C₆D₆). After 5 days, ¹H NMR (C₆D₆) monitoring indicated complete conversion of wasabidienone B₁ into another compound (Figure S4). The solution was then evaporated, and further dried under vacuum, to give a pale yellow oil as crude product (ca. 29 mg). Purification was then accomplished by chiral normal phase semi-preparative CLHP. Column effluent was monitored by UV detection at 266 nm [retention time = 10.6 min for (4R,5S,7R)-**17**]. Pure wasabidienone B₀ was isolated (15 mg, 52% CLHP yield)

- **IR** (neat):

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
2969	ν (Csp ³ -H)	1712	ν (C=O)	1460	ν (C=C)
2924	ν (Csp ³ -H)	1697	ν (C=O)	1137	ν (C-O-C)
2858	ν (Csp ³ -H)	1619	ν (C=C)		

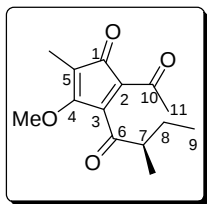
- **¹H NMR:** CDCl₃, 300 MHz ³³, C₆D₆, 400 MHz

δ(ppm)		Multiplicity		J (Hz)		Integration	Assignment
CDCl ₃	C ₆ D ₆	CDCl ₃	C ₆ D ₆	CDCl ₃	C ₆ D ₆		
0.94	0.73	t	t	7.5	7.5	3H	Me-9
1.05	1.00	d	d	6.6	6.8	3H	Me-7
1.31-1.43	1.09-1.21	m	m			1H	H _{8b}
1.68-1.79	1.49-1.61	m	m			1H	H _{8a}
1.75	1.66	s	d		1.5	3H	Me-2
2.41	2.41	s	s			3H	Me-11
2.47-2.58	2.43-2.47	m	m			1H	H ₇
3.31	3.18	s	d		2.7	3H	OMe-5
3.95	3.31	s	s			3H	OMe-3
4.74	4.90	d	d	1.1	1.5	1H	H ₄

- **¹³C NMR:** C₆D₆, 100 MHz

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
1.4	CH ₃ -2	25.9	C ₈	57.6	OMe-5	195.3	C ₁
7.0	C ₉	48.7	C ₄	92.3	C ₂	204.8	C ₁₀
11.3	CH ₃ -7	55.3	C ₇	116.2	C ₅	207.8	C ₆
13.9	C ₁₁	55.8	OMe-3	182.9	C ₃		

- **ESIMS** *m/z* (rel intensity) 305 (MNa⁺, 20); 283 (MH⁺, 100), 251 (43).
- **HRMS** (ESI) calcd for C₁₅H₂₂O₅Na: 305.1365, found 305.1354.

1-Acetyl-2-(2R-methylbutanoyl)-3-methoxy-4-methylcyclopenta-2,4-dienone [(7R)-224].**[(7R)-224]**

- **CAS:** new compound
- **MF:** C₁₄H₁₈O₅
- **MW:** 250.3 g.mol⁻¹
- **Aspect:** colorless oil

A solution of wasabidienone B₁ (6*R*,8*R*)-**16** (12 mg, 0.4 mmol) in CDCl₃ (0.5 mL, ca. 0.08 M) was kept at room temperature for 10 days, after which time ¹H NMR monitoring indicated complete conversion of wasabidienone B₁ into two main compounds. The solution was then evaporated, and further dried under vacuum, to give a pale yellow oil as crude product (ca. 12 mg). Separation of the resulting mixture was then accomplished by column chromatography, eluting with cyclohexane/acetone (8:1 → 5:1), to give pure wasabidienone B₀ (4*R*,5*S*,7*R*)-**17** (2 mg, 17%) and the cyclopentadienone (7*R*)-**224** (2 mg, **19%**) (Figures S6).

- **IR** (NaCl):

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
2966	ν (Csp ³ -H)	1625	ν (C=C)
2926	ν (Csp ³ -H)	1461	ν (C=C)
2858	ν (Csp ³ -H)	1095	ν (C-O-C)
1715	ν (C=O)		

- **¹H NMR:** CDCl₃, 300 MHz

δ (ppm)	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
0.85	t	7.4	3H	H-9
1.13	d	6.8	3H	Me-7
1.17-1.20	m		1H	H-8b
1.33-1.49	m		1H	H-8a
1.94	s		3H	Me-5
2.22	s		3H	H-11
2.80-2.91	m		1H	H-7
4.08	s		3H	OMe-4

- **ESIMS** *m/z* (rel intensity): 251 (MH⁺, 100), 219 (2).
- **HRMS** (ESI) calcd for C₁₄H₁₉O₄ 251.1283, found 251.1275.

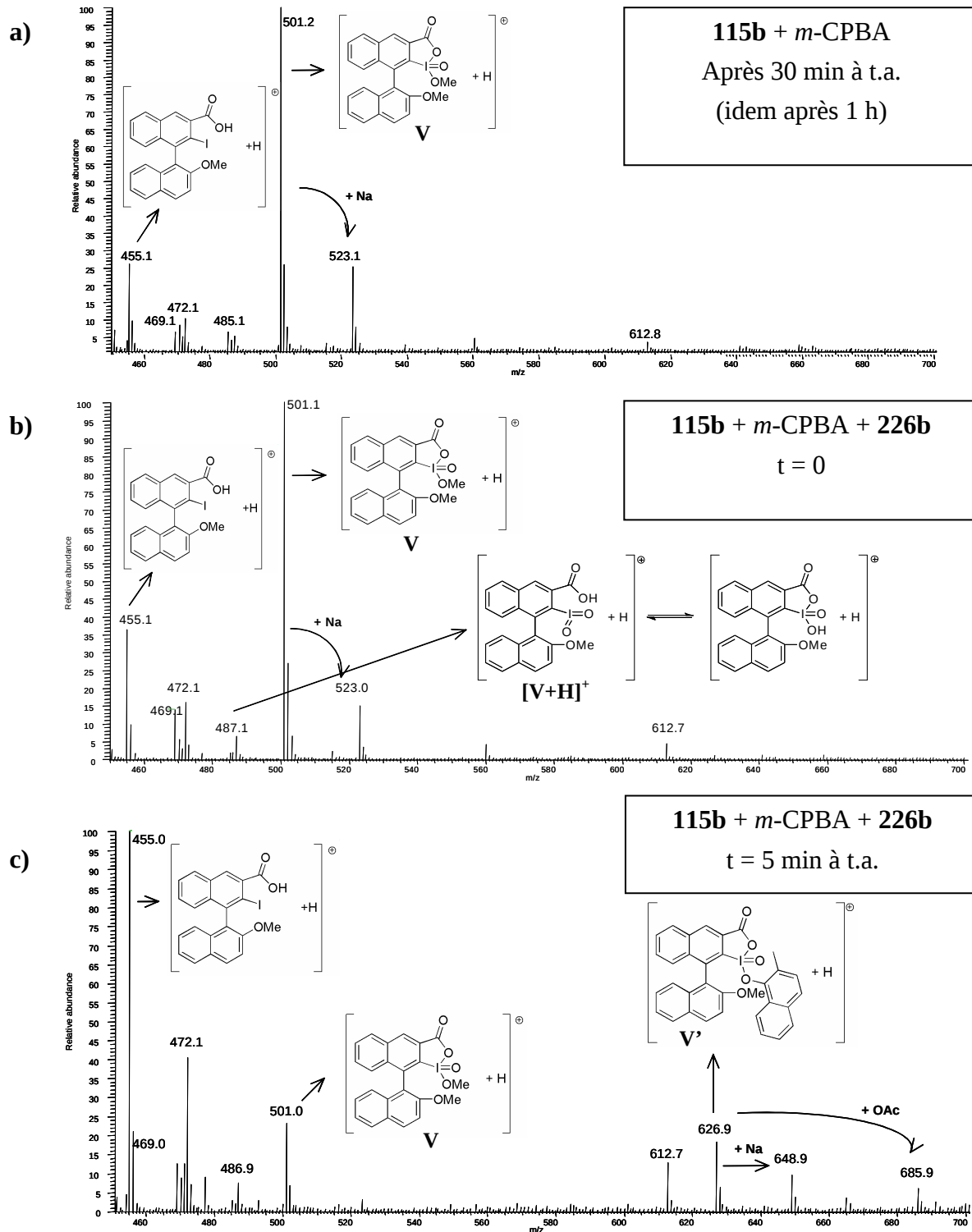
II.3. Vers la synthèse totale de l'époxy-sorbicillinol

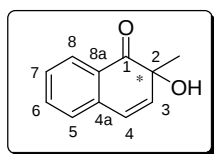
ESI-MS monitoring of the HPD of 2-methylnaphthol **226b** into *ortho*-quinol **227b**.

To a stirred solution of partially dried (overnight under high vacuum) and titrated *m*-CPBA (ca. 70% w/w, 10.87 mg, 0.063 mmol, 1 equiv) in dry CH₂Cl₂ (0.5 mL) was added the iodoarene (±)-**115b** (28.6 mg, 0.063 mmol, 1 equiv). After stirring at rt for 1 h, the 2-methylnaphthol (**226b**, 10 mg, 0.063 mmol, 1 equiv) was added under N₂. The mixture was stirred for 3 h until no more evolution of the reaction progress was observed by TLC monitoring (petroleum ether/acetone, 7:1), and it was then cooled down to -90 °C. The resulting precipitate was filtered, washed twice with cold CH₂Cl₂ (-90 °C, 2 × 1 0.1 mL) and the filtrates were evaporated to give a residue, which was purified by column chromatography (petroleum ether/acetone, 7:1) to confirm the formation of the expected *ortho*-quinol **227b** as the sole isolated product.

MS and MS/MS analyses were performed on an electrospray ionization-ion trap mass spectrometer LCQ Advantage (Thermo Fisher). The spectrometer was operated in the positive electrospray mode. The spray voltage was set to 4.5 kV, the capillary temperature was 200°C, and the capillary voltage was 10 V. MS/MS spectra were obtained by means of collision-induced dissociation (CID) in the ion-trap, using a normalized collision energy set at 40% of the instrument scale. Aliquots (10 µL) taken from the reaction mixture were diluted in a solution of methanol containing 0.1% of acetic acid (1 mL) and then infused (0.5 mL) with a syringe at a flow rate of 20 µl/min, see spectra a) to e) below.

In any case, the elemental composition of the species was confirmed by HRMS (ESI) measurement: calculated for C₃₃H₂₃O₅I₁ [M+H]⁺ 627.0669, found 627.0695. The MS/MS fragmentation spectrum of this ion at *m/z* 627 is in agreement with the proposed structure. Major fragments have *m/z* values of 595 and 469, which respectively can correspond to [M-OCH₃]⁺ and [M-ArO]⁺ ions (ArO = methylnaphthoxy unit). MS/MS spectra of the precursor ions detected at *m/z* 501 and 487 in spectra b) and c) also confirm that these species are iodoxy species derived from **115b**. The most intense fragments of the *m/z* 501 [M+H]⁺ ion are fragment ions at *m/z* 485 [M-Me]⁺, 469 [M-OCH₃]⁺ and 441 [M-OMe-CO]⁺, and the *m/z* 487 [M+H]⁺ ion fragments to give a prominent peak at *m/z* 469 [M-OH]⁺.



2-Hydroxy-2-methylnaphthalen-1(2H)-one (227b).**227b**

- **CAS:** [141982-21-0]
- **MF:** C₁₁H₁₀O₂
- **MW:** 174.2 g.mol⁻¹
- **Aspect:** reddish oil

- **IR** (neat):

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3452	v (O-H)	1692	v (C=O)

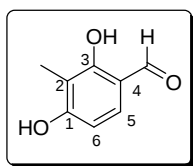
- **¹H NMR:** CDCl₃, 300 MHz

δ (ppm)	Multiplicity	<i>J</i> (Hz)	Integration	Assignment
1.45	s		3H	Me-2
2.46	brs		1H	OH
6.32	d	9.8	1H	H-3
6.48	d	9.8	1H	H-4
7.22	d	7.6	1H	H-7
7.36	d	7.6	1H	H-5
7.59	dt	1.1, 7.5	1H	H-6
7.98	d	7.5	1H	H-8

- **¹³C NMR:** DMSO-*d*₆, 75 MHz

δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment	δ (ppm)	Assignment
28.5	Me-2	127.5	C-5	137.0	C-6
75.3	C-2	128.1	C-7	137.8	C-4a
124.2	C-4	128.2	C-8	204.2	C-1
127.2	C-3	135.2	C-8a		

- **EIMS** *m/z* (rel. intensity) 174 (M⁺, 9), 131 (17), 28 (100)

4-Formyl-2-methylresorcinol (230).²⁷³**230**

- **CAS:** [6248-20-0]
- **MF:** C₈H₈O₃
- **MW:** 152.2 g.mol⁻¹
- **Aspect:** yellow solid
- **mp:** 149-150 °C (lit.²⁷³ mp 144-148 °C)

A solution of SnCl₄ (15.4 mL, 130 mmol) was added dropwise to a solution of 2-methylresorcinol **229** (12.4 g, 100 mmol) in CH₂Cl₂ (400 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 1 h at 0 °C and Cl₂CHOCH₃ (10.7 mL, 120 mmol) was slowly added. The reaction mixture was stirred for 1 h at 0 °C and was allowed to warm to room temperature. The reaction mixture was diluted with ice-cold water (300 mL) and CH₂Cl₂ (100 mL) and was stirred for 2 h at 0 °C. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 100 mL) and the combined organic extracts were washed with H₂O (3 x 100 mL) and brine (100 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum, to give **230** as an orange solid (17.1 g). Purification by column chromatography, eluting with cyclohexane/acetone (6:1), gave the expected product **230** (13.7 g, **90%**).

- **IR** (neat):

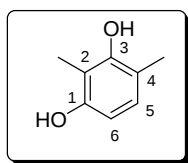
Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3299	v (O-H)	1495	v (C=C)
1622	v (C=O)	1253	v (C-O-C)

- **¹H NMR:** CDCl₃, 300 MHz

δ(ppm)	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
2.14	s		3H	Me-2
5.68	s		1H	OH
6.48	d	8.5	1H	H-6
7.29	d	8.3	1H	H-5
9.69	s		1H	CHO
11.67	s		1H	OH

- **¹³C NMR:** CDCl₃, 75.5 MHz

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
7.0	Me-2	115.1	C-4	162.3	C-1
108.1	C-6	133.0	C-5	194.7	CHO
11.2	C-2	161.4	C-3		

2,4-Dimethylresorcinol (231).²⁷³**231**

- **CAS:** [634-65-1]
- **MF:** C₈H₁₀O₂
- **MW:** 138.2 g.mol⁻¹
- **Aspect:** white solid
- **mp:** 115-116 °C (lit.²⁷³ mp 108-109 °C)

To a solution of 2-methyl-4-formylresorcinol (**230**, 2.87 g, 18.9 mmol) in acetic acid (16 mL) was added PdO (288 mg, 2.35 mmol) as a catalyst. The reaction mixture was stirred under H₂ atmosphere at room temperature for 15 h, after which time it was filtered through Celite, washed with CH₂Cl₂ (2 x 5 mL) and the combined extracts were concentrated under vacuum. Purification by column chromatography, eluting with CH₂Cl₂/acetone (100:0 → 10:1), gave the expected product **231** (1.9 g, 73%)

- **IR** (neat):

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3305	ν (O-H)	1505	ν (C=C)
1628	ν (C=O)	1236	ν (C-O-C)

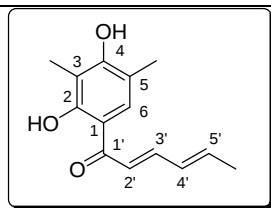
- **¹H NMR:** CDCl₃, 300 MHz

δ(ppm)	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
2.15	s		3H	Me-2 ou -4
2.18	s		3H	Me-2 ou -4
4.62	s		1H	OH
4.67	s		1H	OH
6.33	d	8.1	1H	H-6
6.82	d	8.1	1H	H-5

- **¹³C NMR:** CDCl₃, 75.5 MHz

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
8.2	Me-2	109.9	C-2	152.6	C-1
15.4	Me-4	115.1	C-4	152.7	C-3
107.0	C-6	127.6	C-5		

- **ESIMS** *m/z* (rel. intensity) 139 (MH⁺, 95)

(2E,4E)-1-(2,4-dihydroxy-3,5-dimethylphenyl)hexa-2,4-dien-1-one (sorbicillin, 27).²⁷⁴**27**

- **CAS:** [79950-85-9]
- **MF:** C₁₄H₁₆O₃
- **MW:** 232.3 g.mol⁻¹
- **Aspect:** yellow solid
- **mp:** 118-119 °C (lit.²⁷⁹ mp 123-125 °C)

An equimolar solution of 2,4-dimethylresorcinol (**231**, 300 mg, 2.17 mmol) and sorbic acid (243 mg, 2.17 mmol) in BF₃.Et₂O (2.93 mL, 0.74M) was heated for 2 h at 120 °C under an argon atmosphere. The complete formation of the polar, yellow, stable bore complex was observed by TLC. After cooling, the reaction mixture was quenched at 0 °C with H₂O (3 mL), followed by extraction with EtOAc (3 x 15 mL) and concentration under vacuum. The resulting material was refluxed for 1 h in THF/H₂O (1:1, 29 mL, 0.07M), and the hydrolyzed compound was extracted with EtOAc (3 x 18 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. Purification by column chromatography, eluting with cyclohexane/EtOAc (4:1), gave the expected product **27** (56 mg, **11%**). When the hydrolysis of the complex was carried out in MeOH/H₂O (1:1) at room temperature for 48 h, the yield is **31%**.

- **IR** (neat):

Bands (cm ⁻¹)	Assignment	Bands (cm ⁻¹)	Assignment
3476	v (O-H)	1663	v (C=O)

- **¹H NMR:** CDCl₃, 300 MHz

δ(ppm)	Multiplicity	J (Hz)	Integration	Assignment
1.89	d	6.1	3H	Me-5'
2.13	s		3H	Me-3 or Me-5
2.20	s		3H	Me-3 or Me-5
5.77-5.83	m		1H	OH
6.20-6.37	m		2H	H-4', H-5'
6.92	d	14.9	1H	H-2'
7.40-7.48	m		2H	H-3', H-6
13.60	s		1H	OH

- **¹³C NMR:** CDCl₃, 100 MHz

δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment	δ(ppm)	Assignment
7.5	Me-3	114.5	C-3 or C-5	144.5	C-3'
15.6	Me-5	121.8	C-2'	158.9	C-2
18.9	Me-5'	128.7	C-5'	162.5	C-4
110.4	C-1	130.5	C-4'	192.5	C-1'
113.4	C-3 or C-5	141.1	C-6		

- **ESIMS** *m/z* (rel. intensity) 233 (MH⁺, 100)

Références bibliographiques

- (1) Quideau, S.; Pouységu, L. Synthetic Uses of Orthoquinone Monoketals and Their Orthoquinol Variants. A Review. *Org. Prep. Proc. Int.* **1999**, *31*, 617-680.
- (2) Quideau, S. Oxidative Conversion of Arenols into *ortho*-Quinols and *ortho*-Quinone Monoketals - A Useful Tactic in Organic Synthesis. In *Modern Arene Chemistry*; Astruc, D. Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2002, pp. 539-573.
- (3) Quideau, S.; Pouységu, L.; Deffieux, D. Chemical and Electrochemical Oxidative Activation of Arenol Derivatives for Carbon-Carbon Bond Formation. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 113-148.
- (4) Magdziak, D.; Meek, S. J.; Pettus, T. R. R. Cyclohexadienone Ketals and Quinols: Four Building Blocks Potentially Useful for Enantioselective Synthesis. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1383-1429.
- (5) Swenton, J. S. Chemistry of Quinone Bis- and Monoketals. In *The Chemistry of Quinonoid Compounds*; Patai, S., Rappoport, Z., Eds.; John Wiley: New York, 1988, pp. 899-962.
- (6) Quideau, S.; Pouységu, L.; Deffieux, D. Oxidative Dearomatization of Phenols. Why, How and What for? *Synlett* **2008**, 467-495.
- (7) Liao, C.-C.; Chu, C.-S.; Lee, T.-H.; Rao, P. D.; Ko, S.; Song, L.-D.; Shia, H.-C. Generation, Stability, Dimerization, and Diels-Alder Reactions of Masked *o*-Benzoquinones. Synthesis of Substituted Bicyclo[2.2.2]octenones from 2-Methoxyphenols. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4102-4110.
- (8) Churcher, I.; Hallet, D.; Magnus, P. Synthesis of the Antitumor Agent Aglycon (+/-)-Calicheamicinone Using an *o*-Quinone Monoketals Strategy. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10350-10358.
- (9) Quideau, S.; Pouységu, L.; Oxoby, M.; Looney, M. A. 2-Alkoxyarenol-Derived Orthoquinols in Carbon-Oxygen, Carbon-Nitrogen and Carbon-Carbon Bond-Forming Reactions. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 319-329.
- (10) Carlini, R.; Higgs, K.; Older, C.; Randhawa, S.; Rodrigo, R. Intramolecular Diels-Alder and Cope Reactions of *o*-Quinonoid Monoketals and Their Adducts: Efficient Syntheses of (+/-)-Xestoquinone and Heterocycles Related to Viridin. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2330-2331.
- (11) Gao, S.-Y.; Lin, Y.-L.; Rao, P. D.; Liao, C.-C. Diels-Alder Reactions of Masked *o*-Benzoquinones with Electron-Rich Dienophiles. Highly Regio- and Stereoselective Synthesis of Bicyclo [2.2.2]octenone Derivatives. *Synlett* **2000**, 421-423.
- (12) Gao, S. Y.; Ko, S.; Lin, Y. L.; Peddinti, R. K.; Liao, C. C. Inverse-Electron Demand Diels-Alder Reactions of Masked *o*-Benzoquinones with Enol Ethers and Styrene. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 297-308.
- (13) Hou, H.-F.; Peddinti, R. K.; Liao, C.-C. Complete π -Facial Diastereoselectivity in Diels-Alder Reactions of Dissymmetric 2,4-Cyclohexadienones. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2477-2480.

- (14) Pouységu, L.; Avellan, A.-V.; Quideau, S. Iodine(III)-Mediated Generation of Nitrogen-Tethered Orthoquinol Acetates for the Construction of Oxygenated Indole, Quinoline, and Phenanthridine Alkaloid Motifs. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3425-3436.
- (15) Quinkert, G.; Scherer, S.; Reichert, D.; Nestler, H.-P.; Wennemers, H.; Ebel, A.; Urbahns, K.; Wagner, K.; Micheaelis, K.-P.; Wiech, G.; Prescher, G.; Bronstert, B.; Freitag, B.-J.; Wicke, I.; Lisch, D.; Belik, P.; Crecelius, T.; Hörstermann, D.; Zimmermann, G.; Bats, J. W.; Dürner, G.; Rehm, D. Stereoselective Ring Opening of Electronically Excited Cyclohexa-2,4-dienones: Causes and Effect. *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 1683-1772.
- (16) Liao, C.-C.; Wei, C.-P. Photochemistry of Masked *o*-Benzoquinones. A Novel Entry to Cyclopentenone Derivatives. *Tetrahedron lett.* **1991**, *32*, 4553-4556.
- (17) Miller, B. Rearrangements of Cyclohexadienones. In *Mechanisms of Molecular Migrations*; Thyagarajan, B. S., Ed.; Wiley: New York, NY, 1968; Vol. 1, pp. 247-313.
- (18) Gagnepain, J.; Méreau, R.; Dejuguac, D.; Léger, J.-M.; Castet, F.; Deffieux, D.; Pouységu, L.; Quideau, S. Regio- and Stereoselectivities in Diels-Alder Cyclodimerizations of Orthoquinonoid Cyclohexa-2,4-dienones. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6493-6505.
- (19) Stevens, R. The Chemistry of Hop Constituents. *Chem. Rev.* **1966**, 19-71.
- (20) Mizobuchi, S.; Sato, Y. Antifungal Activities of Hop Bitter Resins and Related Compounds. *Agric. Biol. Chem.* **1985**, *49*, 399-403.
- (21) Waring, A. J. In *Advances in Alicyclic Chemistry*; Hart, H., Karabatsos, G. J., Eds.; Academic Press: New York, London, 1966; Vol. 1, pp. 129-256.
- (22) Cook, A. H.; Harris, G. Chemistry of Hop Constituents. I. Humulinone, a New Constituent of Hops. *J. Chem. Soc.* **1950**, 1873-1876.
- (23) Fung, S.-Y.; Zuurbier, K. W. M.; Paniego, N. B.; Scheffer, J. J. C.; Verpoorte, R. Conversion of Deoxyhumulone into the Hop α -Acid Humulone. *Phytochemistry* **1997**, *44*, 1047-1053.
- (24) Goese, M.; Kammhuber, K.; Bacher, A.; Zenk, M. H.; Eisenreich, W. Biosynthesis of Bitter Acids in Hops: A ^{13}C -NMR and ^2H -NMR Study on the Building Blocks of Humulone. *Eur. J. Biochem.* **1999**, *263*, 447-454.
- (25) Soga, O.; Iwamoto, H.; Oota, Y.; Oiie, Y.; Takuwa, A.; Nozaki, H.; Kuramoto, J.; Nakayama, M. Isolation and Structural Elucidation of Cyclohexadienone Derivatives Produced *Phoma wasabiae* Yokogi. In *27th Symposium on the Chemistry of Natural Products*; Hiroshima, Japan, 1985; pp. 687-693.
- (26) Soga, O.; Iwamoto, H.; Date, S.; Watanabe, T.; Tanaka, K.; Hata, K.; Takuwa, A.; Nakayama, M. Isolation and Structure of a New Natural Cyclohexadienone Derivative, Wasabidienone-A, from Potato Culture Solution of *Phoma wasabiae* Yokogi. *Chem. Lett.* **1984**, 339-340.
- (27) Soga, O.; Iwamoto, H.; Ota, Y.; Odoi, M.; Saito, K.; Takuwa, A.; Nakayama, M. Wasabidienone-E, a New Cyclohexadienone Derivative Containing Hydroxyethylamino Group, from Potato Culture Solution of *Phoma wasabiae* Yokogi. *Chem. Lett.* **1987**, 815-816.

- (28) Soga, O.; Iwamoto, H.; Hata, K.; Maeba, R.; Takuwa, A.; Fujiwara, T.; Hsu, Y.-H.; Nakayama, M. New Oxidation Product of Wasabidienone-A. *Agric. Biol. Chem.* **1988**, *52*, 865-866.
- (29) Pedras, M. S. C.; Taylor, J. L.; Morales, V. M. Phomaligin A and Other Yellow Pigments in *Phoma Lingam* and *P. wasabiae*. *Phytochemistry* **1995**, *38*, 1215-1222.
- (30) Omolo, J. O.; Anke, H.; Chhabra, S.; Sterner, O. New Variotin Analogues from *Aspergillus viridi-nutans*. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 975-977.
- (31) Büchi, G.; Francisco, M. A.; Murray, W. V. Aspersitin-A New Metabolite of *Aspergillus Parasiticus*. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2527-2530.
- (32) Soga, O.; Iwamoto, H.; Takuwa, A.; Nozaki, H.; Kuramoto, J.; Nakayama, M. The Revised Structure of Wasabidienone-A from a Potato Culture of *Phoma wasabiae* Yokogi. *Agric. Biol. Chem.* **1987**, *51*, 283-284.
- (33) Soga, O.; Iwamoto, H.; Takuwa, A.; Takata, T.; Tsugiyama, Y.; Hamada, K.; Fujiwara, T.; Nakayama, M. Isolation and Structure of a New Natural Cyclopentenone Derivative from Potato Culture Solution of *Phoma wasabiae* Yokogi. *Chem. Lett.* **1988**, 1535-1536.
- (34) Aoyama, T.; Nakakita, Y.; Nakagawa, M.; Sakai, H. Screening for Antioxidants of Microbial Origin. *Agric. Biol. Chem.* **1982**, *46*, 2369-2371.
- (35) De Keukeleire, D. Fundamentals of Beer and Hop Chemistry. *Quim. Nova* **2000**, *23*, 108-112.
- (36) Sato, S.; Obara, H.; Yusa, K.; Sudo, K.; Sando, M.; Kagaya, H.; Ijichi, H.; Matsuba, S.; Kumazawa, T.; Onodera, J. Synthesis of Wasabidienone A via a Novel Acyl Rearrangement Reaction from Carbon to Oxygen. *Synthesis* **1998**, 889-893.
- (37) Abe, N.; Sugimoto, O.; Tanji, K.-i.; Hirota, A. Identification of the Quinol Metabolite "Sorbicillinol", a Key Intermediate Postulated in Bisorbicillinoid Biosynthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12606-12607.
- (38) Cram, D. J.; Tishler, M. Mold Metabolites. I. Isolation of Several Compounds from Clinical Penicillin. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 4238-4239.
- (39) Cram, D. J. Mold Metabolites. II. The Structure of Sorbicillin, a Pigment Produced by the Mold *Penicillium notatum*. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 4240-4243.
- (40) Kuhn, R.; Staab, H. A. Synthesis of Sorbophenone and Sorbicillin. *Angew. Chem.* **1953**, *65*, 371.
- (41) Kuhn, R.; Staab, H. A. The Synthesis of Nucleus-Substituted Sorbophenones. *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 266-272.
- (42) Trifonov, L. S.; Bieri, J. H.; Prewo, R.; Dreiding, A. S.; Hoesch, L.; Rast, D. M. Isolation and Structure Elucidation of Three Metabolites from *Verticillium Intertextum*: Sorbicillin, Dihydrosorbicillin and Bisvertinoquinol. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 4243-4256.
- (43) Abe, N.; Murata, T.; Hirota, A. Novel DPPH Radical Scavengers, Bisorbicillinol and Demethyltrichodimerol, from a Fungus. *Biosci., Biotechnol., Biochem.* **1998**, *62*, 661-666.

- (44) Zhao, P.-J.; Li, G.-H.; Shen, Y.-M. New Chemical Constituents from the Endophyte *Streptomyces* Species LR4612 Cultivated on *Maytenus hookeri*. *Chem. Biodiversity* **2006**, *3*, 337-342.
- (45) Sperry, S.; Samuels, G. J.; Crews, P. Vertinoid Polyketides from the Saltwater Culture of the Fungus *Trichoderma longibrachiatum* Separated from a *Haliclona* Marine Sponge. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 10011-10014.
- (46) Tanaka, M.; Nara, F.; Suzuki-Konagai, K.; Hosoya, T.; Ogita, T. Structural Elucidation of Scyphostatin, an Inhibitor of Membrane-bound Neutral Sphingomyelinase. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7871-7872.
- (47) Carman, R. M.; Lambert, L. K.; Robinson, W. T.; Van Dongen, J. M. A. M. 3,10-Dihydroxydielmentha-5,11-diene-4,9-dione. A Diterpenoid (bismonoterpenoid?) with a Novel Carbon Skeleton. *Aust. J. Chem.* **1986**, *39*, 1843-1850.
- (48) Liao, Y.-H.; Xu, L.-Z.; Yang, S.-L.; Dai, J.; Zhen, Y.-S.; Zhu, M.; Sun, N.-J. Three Cyclohexene Oxides from *Uvaria grandiflora*. *Phytochemistry* **1997**, *45*, 729-732.
- (49) Su, B.-N.; Zhu, Q.-X.; Jia, Z.-J. Aquaticol, a Novel Bis-sesquiterpene from *Veronica anagallis aquatica*. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 357-358.
- (50) Su, B.-N.; Yang, L.; Gao, K.; Jia, Z.-J. Aquaticol, a Bis-Sesquiterpene and Iridoid Glucosides from *Veronica anagallis aquatica*. *Planta Med.* **2000**, *66*, 281-283.
- (51) Zdero, C.; Bohlmann, F.; Niemeyer, H. M. An Unusual Dimeric Sesquiterpene and Other Constituents from Chilean *Baccharis* Species. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 1597-1601.
- (52) Bohlmann, F.; Lonitz, M. Naturally Occurring Terpene Derivatives, 117. New Sandaracopimardiene Derivatives, Sesquiterpenes, and Sesquiterpene Lactones from *Zexmenia* Species. *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 843-852.
- (53) McEnroe, F. J.; Fenical, W. Structures and Synthesis of Some New Antibacterial Sesquiterpenoids from the Gorgonian Coral *Pseudopterogorgia rigida*. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1661-1664.
- (54) Nicolaou, K. C.; Simonsen, K. B.; Vassilikogiannakis, G.; Baran, P. S.; Vidali, V. P.; Pitsinos, E. N.; Couladouros, E. A. Biomimetic Explorations Towards the Bisorbicillinoids: Total Synthesis of Bisorbicillinol, Bisorbibutenolide and Trichodimerol. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3555-3559.
- (55) Nicolaou, K. C.; Vassilikogiannakis, G.; Simonsen, K. B.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L.; Vidali, V. P.; Pitsinos, E. N.; Couladouros, E. A. Biomimetic Total Synthesis of Bisorbicillinol, Bisorbibutenolide, Trichodimerol, and Designed Analogues of the Bisorbicillinoids. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3071-3079.
- (56) Barnes-Seeman, D.; Corey, E. J. A Two-Step Total Synthesis of the Natural Pentacycle Trichodimerol, a Novel Inhibitor of TNF- α Production. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1503-1504.
- (57) Shirota, O.; Pathak, V.; Hossain, C. F.; Sekita, S.; Takatori, K.; Satake, M. Structural Elucidation of Trichotetronines: Polyketides Possessing a Bicyclo[2.2.2]octane Skeleton with a Tetrone Acid Moiety Isolated from *Trichoderma* sp. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2961-2964.
- (58) Gao, Q.; Leet, J. E.; Thomas, S. T.; Matson, J. A.; Bancroft, D. P. Crystal Structure of Trichodimerol. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 1817-1821.

- (59) Quideau, S.; Fabre, I.; Deffieux, D. First Asymmetric Synthesis of Orthoquinone Monoketal Enantiomers via Anodic Oxidation. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4571-4573.
- (60) Deffieux, D.; Fabre, I.; Titz, A.; Léger, J.-M.; Quideau, S. Electrochemical Synthesis of Dimerizing and Nondimerizing Orthoquinone Monoketals. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8731-8738.
- (61) Henton, D. R.; Anderson, K.; Manning, M. J.; Swenton, J. S. Chemistry of Quinone Derivatives. Quinone Monoketals via Hydrolysis of Electrochemically Derived Quinone Bisketals. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3422-3433.
- (62) Arzeno, H.; Barton, D. H. R.; Bergé-Lurion, R.-M.; Lusinchi, X.; Pinto, B. M. Dearomatisation of 2-Naphthol by Oxidative Nucleophilic Substitution and Oxidative Electrophilic Substitution. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 2069-2076.
- (63) Barton, D. H. R.; Bergé-Lurion, R.-M.; Lusinchi, X.; Pinto, B. M. Dearomatisation of 2-Naphthol by Oxidative Nucleophilic Substitution: an Efficient Two-Step Process. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 2077-2080.
- (64) Wessely, I. F.; Lauterbach-Keil, G.; Sinwel, F. The Action of Lead Tetraacetate on Phenols. *Monatsh. Chem.* **1950**, 81, 811-818.
- (65) Hecker, E.; Lattrell, R. Boron Trifluoride-Catalyzed Preparation of *p*-Quinol Ethers. *Angew. Chem.* **1962**, 74, 652.
- (66) McKillop, A.; Perry, D. H.; Edwards, M.; Antus, S.; Farkas, L.; Nogradi, M.; Taylor, E. C. Thallium in Organic Synthesis. XLII. Direct Oxidation of 4-Substituted Phenols to 4,4-Disubstituted Cyclohexa-2,5-dienones using Thallium(III) Nitrate. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 282-287.
- (67) Becker, H. D. Oxidative Trimerization of 2,4-Diphenylphenol. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 2027-2029.
- (68) Krohn, K.; Brüggmann, K.; Döring, D.; Jones, P. G. Oxygenation of *ortho*-Alkylated α - and β -Naphthols to α -Ketols. *Chem. Ber.* **1992**, 125, 2439-2442.
- (69) Barton, D. H. R.; Magnus, P. D.; Rosenfeld, M. N. Oxidation of Phenols to Hydroxycyclohexadienones using Diphenylseleninic Anhydride. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 8, 301.
- (70) Barton, D. H. R.; Ley, S. V.; Magnus, P. D.; Rosenfeld, M. N. Experiments on the Synthesis of Tetracycline. Part 15. Oxidation of Phenols and Ring a Model Phenols to *o*-Hydroxy-dienones with Benzene-selenic Anhydride. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1977**, 567-572.
- (71) Gant, T. G.; Meyers, A. I. Oxazoline-Mediated Synthesis of the Gossypium. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3707-3710.
- (72) Becker, H. D.; Bjoerk, A.; Adler, E. Quinone Dehydrogenation. Oxidation of Benzylic Alcohols with 2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1596-1600.
- (73) Willgerodt, C. Ueber Einige Aromatische Jodidchloride. *J. Prakt. Chem.* **1886**, 33, 154-160.
- (74) Lewis, G. N. The Atom and the Molecule. *J. Am. Chem. Soc.* **1916**, 38, 762-785.
- (75) Willgerodt, C. Zur Kenntniss Aromatischer Jodidchloride, des Jodoso- und Jodobenzols. *Chem. Ber.* **1892**, 25, 3494-3504.

- (76) Willgerodt, C. *Die Organischen Verbindungen mit Mehrwertigem Jod*: Enke, Stuttgart, Germany, 1914.
- (77) Sandin, R. B. Organic Compounds of Polyvalents Iodine. *Chem. Rev.* **1943**, 32, 249-276.
- (78) Banks, D. F. Organic Polyvalent Iodine Compounds. *Chem. Rev.* **1966**, 66, 243-266.
- (79) Akiba, K.-Y. Hypervalent Compounds. *Chemistry of Hypervalent Compounds*; Akiba, K.-Y. ed.; Wiley-VCH: New-York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, 1999; pp 1-48.
- (80) Moriarty, R. M.; Vaid, R. K. Carbon-Carbon Bond Formation Via Hypervalent Iodine Oxidations. *Synthesis* **1990**, 431-447.
- (81) Finet, J.-P. In *Ligand Coupling Reaction with Heteroatomic Compounds (Tetrahedron Organic Chemistry Series)*; Baldwin, J. E., Williams, R. M., Eds.; Pergamon-Elsevier Science Ltd: Oxford, UK, 1998; Vol. 18, pp. 9-46.
- (82) Koser, G. F. Chapitre 18: Hypervalent Halogen Compounds. In *The Chemistry of Functional Groups, Supplement D*; Patai, S., Rappoport, Z., Eds.; J. Wiley & Sons Ltd, 1983, pp. 721-811.
- (83) Varvoglis, A. Polyvalent Iodine Compounds in Organic Synthesis. *Synthesis* **1984**, 709-726.
- (84) Moriarty, R. M.; Vaid, R. K.; Koser, G. F. [Hydroxy(organosulfonyloxy)iodo]arenes in Organic Synthesis. *Synlett* **1990**, 365-383.
- (85) Stang, P. J.; Zhdankin, V. V. Organic Polyvalent Iodine Compounds. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1123-1178.
- (86) Varvoglis, A. *Hypervalent Iodine in Organic Synthesis (Best Synthetic Methods)*; Katritsky, A. R., Meth-Cohn, O., Rees, C. W., Eds.; Academic Press: San Diego, London, 1997.
- (87) Varvoglis, A. Chemical Transformations Induced by Hypervalent Iodine Reagents. *Tetrahedron* **1997**, 53, 1179-1255.
- (88) Varvoglis, A.; Spyroudis, S. Hypervalent Iodine Chemistry: 25 Years of Development at the University of Thessaloniki. *Synlett* **1998**, 221-232.
- (89) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. Alkynyliodonium Salt in Organic Synthesis. *Tetrahedron* **1998**, 54, 10927-10966.
- (90) Moriarty, R. M.; Prakash, O. Chapitre 2: Oxidation of Carbonyl Compounds with Organohypervalent Iodine Reagents. In *Organic Reactions*, Vol. 54; Paquette, L. A. et al, Eds; J. Wiley & Sons, pp. 273-321, 1999.
- (91) Wirth, T.; Hirt, U. H. Hypervalent Iodine Compounds: Recent Advances in Synthetic Applications. *Synthesis* **1999**, 8, 1271-1287.
- (92) Chaudhari, S. S. 2-Iodoxybenzoic Acid (IBX) and Dess-Martin Periodinane (DMP). *Synlett* **2000**, 2, 278.
- (93) Wirth, T. IBX-New Reactions with an Old Reagent. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2812-2814.
- (94) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. Recent Developments in the Chemistry of Polyvalent Iodine Compounds. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2523-2584.

- (95) Togo, H.; Sakuratani, K. Polymer-Supported Hypervalent Iodine Reagents. *Synlett* **2002**, 12, 1966-1975.
- (96) Wirth, T.; Ochiai, M.; Varvoglis, A.; Zhdankin, V. V.; Koser, G. F.; Tohma, H.; Kita, Y. *Hypervalent Iodine in Chemistry. Modern Developments in Organic Synthesis (Topics in Current Chemistry)*; Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, 2003.
- (97) Stang, P. J. Polyvalent Iodine in Organic Chemistry. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2997-3008.
- (98) Moriarty, R. M. Organohypervalent Iodine: Development, Applications, and Future Directions. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2893-2903.
- (99) Wirth, T. Hypervalent Iodine Chemistry in Synthesis: Scope and New Directions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3656-3665.
- (100) Perkins, C. W.; Martin, J. C.; Arduengo, A. J.; Lau, W.; Alegria, A.; Kochi, J. K. An Electrically Neutral .Sigma.-Sulfuranyl Radical from the Homolysis of a Perester with Neighboring Sulfenyl Sulfur: 9-S-3 Species. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7753-7759.
- (101) Pimentel, G. The Bonding of Trihalide and Bifluoride Ions by the Molecular Orbital Method. *J. Chem. Phys.* **1951**, 19, 446-448.
- (102) Hach, R. J.; Rundle, R. E. The Structure of Tetramethylammonium Pentaiodide. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 4321-4324.
- (103) Hwang, J. T.; Liao, C. C. Synthesis of Angularly and Linearly Fused Triquinanes via the Common Intramolecular Diels-Alder Adducts of a Masked *o*-Benzoquinone. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6583-6586.
- (104) Mitchell, A. S.; Russell, R. A. Oxidations of Substituted Phenols with Hypervalent Iodine: Applications to the Phthalide Annulation Route to Anthraquinones. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 32, 545-548.
- (105) Tamura, Y.; Yakura, T.; Haruta, J.; Kita, Y. Hypervalent Iodine Oxidation of *p*-Alkoxyphenols and Related Compounds: a General Route to *p*-Benzoquinone Monoacetals and Spiro Lactones. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3927-3930.
- (106) Pelter, A.; Elgendy, S. Phenolic Oxidation with DIB. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 677-680.
- (107) Peuchmaur, M.; Wong, Y.-S. Diastereodivergent Strategies for the Synthesis of Homochiral Aculeatins. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5374-5379.
- (108) Peuchmaur, M.; Saidani, N.; Botte, C.; Marechal, E.; Vial, H.; Wong, Y.-S. Enhanced Antimalarial Activity of Novel Synthetic Aculeatin Derivatives. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 4870-4873.
- (109) Okuyama, T.; Takino, T.; Sueda, T.; Ochiai, M. Solvolysis of Cyclohexenyliodonium Salt, a New Precursor for the Vinyl Cation: Remarkable Nucleofugality of the Phenyliodonio Group and Evidence for Internal Return from an Intimate Ion-Molecule Pair. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 3360-3367.
- (110) Moriarty, R. M.; Prakash, O. Hypervalent Iodine in Organic Synthesis. *Acc. Chem. Res.* **1986**, 19, 244-250.
- (111) Ochiai, M. In *Hypervalent Iodine in Chemistry - Modern Developments in Organic Synthesis (Topics in Current Chemistry)*; Wirth, T., Ed.; Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, 2003; Vol. 224, pp. 5-68.

- (112) Pelter, A.; Ward, R. S. Two-Electron Phenolic Oxidations Using Phenyliodonium Dicarboxylates. *Tetrahedron* **2001**, 57, 273-282.
- (113) Kürti, L.; Herczegh, P.; Visy, J.; Simonyi, M.; Antus, S.; Pelter, A. New Insights into the Mechanism of Phenolic Oxidation With Phenyliodonium(III) Reagent. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1999**, 1, 379-380.
- (114) Berard, D.; Racicot, L.; Sabot, C.; Canesi, S. Formal [2+3] Cycloaddition between Substituted Phenols and Allylsilane. *Synlett* **2008**, 1076-1080.
- (115) Dohi, T.; Maruyama, A.; Takenage, N.; Senami, K.; Minamitsuji, Y.; Fujioka, H.; Caemmerer, S.; Kita, Y. A Chiral Hypervalent Iodine(III) Reagent for Enantioselective Dearomatization of Phenols. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3787-3790.
- (116) Quideau, S.; Looney, M. A.; Pouységu, L. Oxidized Arenol Intermediates in Intermolecular Carbon-Carbon Bond Formation. Naphthoid Cyclohexa-2,4-dienones via Oxidative Nucleophilic Substitution. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1651-1654.
- (117) Pouységu, L.; Chassaing, S.; Dejugnac, D.; Lamidey, A.-M.; Miqueu, K.; Sotiropoulos, J.-M.; Quideau, S. Highly Diastereoselective Synthesis of Orthoquinone Monoketals through λ^3 -Iodane-Mediated Oxidative Dearomatization of Phenols. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3552-3555.
- (118) Quideau, S.; Pouységu, L.; Looney, M. A. Novel Preparation of Orthoquinol Acetates and Their Application in Oxygen Heterocyclization Reactions. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9597-9600.
- (119) Quideau, S.; Pouységu, L.; Ozanne, A.; Gagnepain, J. Oxidative Dearomatization of Phenols and Anilines via λ^3 - and λ^5 -Iodane-Mediated Phenylation and Oxygenation. *Molecules* **2005**, 10, 201-216.
- (120) Ozanne-Beaudenon, A.; Quideau, S. Regioselective Hypervalent Iodine(III)-Mediated Dearomatizing Phenylation of Arenols via Direct Ligand Coupling. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7065-7069.
- (121) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. Chemistry of Polyvalent Iodine. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 5299-5358.
- (122) Hartmann, C.; Meyer, V. Ueber Jodobenzoësäure. *Chem. Ber.* **1893**, 26, 1727-1732.
- (123) Greenbaum, F. R. Improved Method for the Preparation of Calcium or Ammonium Salts of Iodoxybenzoic Acid. *Am. J. Pharm.* **1936**, 108, 17.
- (124) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. A User-Friendly Entry to 2-Iodoxybenzoic Acid (IBX). *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4537-4538.
- (125) Dess, D. B.; Martin, J. C. Readily Accessible 12-I-5 Oxidant for the Conversion of Primary and Secondary Alcohols to Aldehydes and Ketones. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155-4156.
- (126) Katritzky, A. R.; Duell, B. L.; Gallos, J. K. ^{13}C NMR Study of 2-Iodoso- and 2-Iodoxybenzoic Acids and Their Sodium Salts. *Org. Magn. Reson.* **1989**, 27, 1007.
- (127) Plumb, J. B.; Harper, D. J. 2-Iodoxybenzoic acid. *J. Chem. Eng. News* **1990**, July 16, 3.
- (128) Meyer, S. D.; Schreiber, S. L. Acceleration of the Dess-Martin Oxidation by Water. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7549-7552.

- (129) Ozanne, A.; Pouységu, L.; Depernet, D.; François, B.; Quideau, S. A Stabilized Formulation of IBX (SIBX) for Safe Oxidation Reactions Including a New Oxidative Demethylation of Phenolic Methyl Aryl Ethers. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2903-2906.
- (130) Depernet, D.; François, B.; (Simafex) Stabilized *o*-Iodoxybenzoic Acid Compositions and Process for the Preparation Thereof. *Patent WO 02/057210 A1, PCT/FR02/00189, US 2002/0107416; Chem. Abstr.*: United States, 2002; pp. 109123.
- (131) Tohma, H.; Kita, Y. Hypervalent Iodine Reagents for the Oxidation of Alcohols and Their Application to Complex Molecule Synthesis. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2004**, 346, 111-124.
- (132) Kumar, I. 2-Iodoxybenzoic Acid (IBX): A Versatile Reagent. *Synlett* **2005**, 9, 14488-14489.
- (133) Frigerio, M.; Santagostino, M. A Mild Oxidizing Reagent for Alcohols and 1,2-Diols: *o*-Iodoxybenzoic Acid (IBX) in DMSO. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8019-8022.
- (134) Matzitschek, R.; Mülbaier, M.; Giannis, A. IBX-Mediated Oxidation of Primary Alcohols and Aldehydes to Form Carboxylic Acids. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4059-4061.
- (135) Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Baran, P. S. Modulation of the Reactivity Profile of IBX by Ligand Complexation: Ambient Temperature Deshydrogenation of Aldehydes and Ketones to α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 993-996.
- (136) Nicolaou, K. C.; Zhong, Y.-L.; Baran, P. S. A New Method for the One-Step Synthesis of α,β -Unsaturated Carbonyl Systems from Saturated Alcohols and Carbonyl Compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7596-7597.
- (137) Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L. Iodine(V) Reagents in Organic Synthesis. Part 4. *o*-Iodobenzoic Acid as a Chemospecific Tool for Single Electron Transfer-Based Oxidation Processes. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2245-2258.
- (138) Nicolaou, K. C.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L. Selective Oxidation at Carbon Adjacent to Aromatic Systems with IBX. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3183-3185.
- (139) Nicolaou, K. C.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L.; Barluenga, S.; Hunt, K. W.; Kranich, R.; Vega, J. A. Iodine(V) Reagents in Organic Synthesis. Part 3. New Routes to Heterocyclic Compounds via *o*-Iodoxybenzoic Acid-Mediated Cyclizations: Generality, Scope, and Mechanism. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2233-2244.
- (140) Wu, Y.; Huang, J.-H.; Shen, X.; Hu, Q.; Tang, C.-J.; Li, L. Facile Cleavage of Triethylsilyl (TES) Ethers Using *o*-Iodoxybenzoic Acid (IBX) without Affecting *tert*-Butyldimethylsilyl (TBS) Ethers. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2141-2144.
- (141) More, J. D.; Finney, N. S. A Simple and Advantageous Protocol for the Oxidation of Alcohols with *o*-Iodoxybenzoic Acid (IBX). *Org. Lett.* **2002**, 4, 3001-3003.
- (142) Surendra, K.; Krishnaveni, S. N.; Reddy, A. M.; Nageswar, Y. V. D.; Rao, K. R. Mild Oxidation of Alcohols with *o*-Iodoxybenzoic Acid (IBX) in Water/Acetone Mixture in the Presence of β -Cyclodextrin. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2058-2059.
- (143) Moorthy, J. N.; Singhal, N.; Venkatakrishnan, P. Studies on Oxidations with IBX: Oxidation of Alcohols and Aldehydes under Solvent-Free Conditions. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 5419-5424.

- (144) Liu, Z.; Chen, Z.-C.; Zheng, Q.-G. Mild Oxidation of Alcohols with *o*-Iodoxybenzoic Acid (IBX) in Ionic Liquid 1-Butyl-3-methyl-imidazolium Chloride and Water. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3321-3323.
- (145) Chhikara, B. S.; Chandra, R.; Tandon, V. IBX in an Ionic Liquid: Eco-Friendly Oxidation of 17 α -Methylandrostan-3 β , 17 β -diol, an Intermediate in the Synthesis of Anabolic Oxandrolone. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7585-7588.
- (146) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Basak, A. K.; Narsaiah, V. Recyclable 2nd Generation Ionic Liquids as Green Solvents for the Oxidation of Alcohols with Hypervalent Iodine Reagents. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2131-2135.
- (147) Karthikeyan, G.; Perumal, P. T. An Ionic Liquid Mediated Efficient Oxidation of Alcohols Using *o*-Iodoxybenzoic Acid (IBX)-a Simple Eco-Friendly Protocol. *Synlett* **2003**, *14*, 2249-2251.
- (148) Magdziak, D.; Rodriguez, A. A.; Van De Water, R. W.; Pettus, T. R. R. Regioselective Oxidation of Phenols to *o*-Quinones with *o*-Iodoxybenzoic Acid (IBX). *Org. Lett.* **2002**, *4*, 285-288.
- (149) Lebrasseur, N.; Gagnepain, J.; Ozanne-Beaudenon, A.; Léger, J.-M.; Quideau, S. Efficient Access to Orthoquinols and Their [4 + 2] Cyclodimers via SIBX-Mediated Hydroxylative Phenol Dearomatization. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6280-6283.
- (150) Büchi, G.; Francisco, M. A.; Michel, P. The Synthesis of Aspersitin. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2531-2532.
- (151) Bubb, W. A.; Sternhell, S. The Wessely Acetoxylation. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *51*, 4499-4502.
- (152) Wessely, F.; Swoboda, J.; Guth, V. Über die Bleitetraacetoxylation von Methoxyphenolen. *Monatsh. Chem.* **1964**, *95*, 649-670.
- (153) Wessely, F.; Sinwel, F. Action of Lead Tetraacetate on Phenols. II. *o*-Quinols. *Monatsh. Chem.* **1950**, *81*, 1055-1070.
- (154) Nicolaou, K. C.; Jautelat, R.; Vassilikogiannakis, G.; Baran, P. S.; Simonsen, K. B. Studies towards Trichodimerol: Novel Cascade Reactions and Polycyclic Frameworks. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3651-3665.
- (155) Holmberg, K. Diels-alder Reactions of 2,4-Cyclohexadienones. III. Formation of Stereoisomers in the Dimerization of an *o*-Quinol Acetate. *Acta. Chem. Scand.* **1974**, *B28*, 857-865.
- (156) Pettus, L. H.; Van de Water, R. W.; Pettus, T. R. R. Synthesis of (+/-)-Epoxysorbicillinol Using a Novel Cyclohexa-2,5-dienone with Synthetic Applications to Other Sorbicillin Derivatives. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 905-908.
- (157) Van De Water, R. W.; Hoarau, C.; Pettus, T. R. R. Oxidative Dearomatization of Resorcinol Derivatives: Useful Conditions Leading to Valuable Cyclohexa-2,5-dienones. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5109-5113.
- (158) Hoarau, C.; Pettus, T. R. R. General Synthesis for Chiral 4-Alkyl-4-hydroxycyclohexenones. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2843-2846.
- (159) Moriarty, R. M.; Gupta, S. C.; Hu, H.; Berenschot, D. R.; White, K. B. Oxygen-Atom Transfer from Iodosobenzene to Ketenes, α -Keto Carboxylic Acids, and Ketones. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 686-688.

- (160) McQuaid, K. M.; Pettus, T. R. R. Chemoselective Epoxidation of Electron Deficient Enones with Iodosylbenzene. *Synlett* **2004**, 2403-2405.
- (161) Lee, S.; MacMillan, D. W. C. Enantioselective Organocatalytic Epoxidation Using Hypervalent Iodine Reagents. *Tetrahedron* **2006**, 62, 11413-11424.
- (162) Basha, A.; Lipton, M.; Weinreb, S. M. A Mild, General Method for Conversion of Esters to Amides. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 48, 4171-4174.
- (163) Runcie, K. A.; Taylor, R. J. K. A Short and Efficient Route to Novel Scyphostatin Analogues. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3237-3239.
- (164) Pitsinos, E. N.; Cruz, A. Short and Efficient Route to the Fully Functionalized Polar Core of Scyphostatin. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2245-2248.
- (165) Bérubé, A.; Drutu, I.; Wood, J. L. Progress toward the Total Synthesis of Bacchopetiolone: Application of a Tandem Aromatic Oxidation/Diels-Alder Reaction. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5421-5424.
- (166) Carman, R.; Owsia, S.; Dongen, J. M. A. M. The synthesis of 3,10-Dihydroxydielmentha-5,11-diene-4,9-dione. *Aust. J. Chem.* **1987**, 40, 333-340.
- (167) Paknikar, S. K.; Patel, J. A Biomimetic One-Step Synthesis of (+/-)-3,10-Dihydroxydielmentha-5,11-diene-4,9-dione. *Chem. Ind.* **1988**, 529-530.
- (168) Singh, V. Spiroepoxycyclohexa-2,4-dienones in Organic Synthesis. *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 324-333.
- (169) Singh, V.; Porinchu, M. Sigmatropic 1,3-Acyl Shift in Excited State: a Novel, Stereoselective Route to Protoilludanoids. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 134-135.
- (170) Singh, V.; Tosh, D. K.; Mobin, S. M. Synthesis of Embellished Bicyclo[2.2.2]octenones and a Sigmatropic 1,2-Acyl Shift in an Excited State: a Novel and Stereoselective Route to (+/-)-Hirsutic Acid C and Complicatic Acid. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1729-1732.
- (171) Gagnepain, J.; Castet, F.; Quideau, S. Total Synthesis of (+)-Aquaticol by Biomimetic Phenol Dearomatization: Double Diastereofacial Differentiation in the Diels-Alder Dimerization of Orthoquinols with a C2-Symmetric Transition State. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1533-1535; *ibid.* **2008**, 1547, 1628.
- (172) Deffieux, D.; Fabre, I.; Courseille, C.; Quideau, S. Electrochemically-Induced Spirolactonization of α -(Methoxyphenoxy)alkanoic Acids into Quinone Ketals. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4458-4465.
- (173) Torii, S. Electrooxidation of Aromatic Nucleus. In *Electroorganic Syntheses: Methods and Applications. Part I: Oxidations*; VCH: Tokyo, 1984, pp. 97-152.
- (174) Zhu, J.; Germain, A. R.; Porco, J. A. Synthesis of Azaphilones and Related Molecules by Employing Cycloisomerization of *o*-Alkynylbenzaldehydes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1239-1243.
- (175) Dong, S.; Zhu, J.; Porco, J. A., Jr. Enantioselective Synthesis of Bicyclo[2.2.2]octenones Using a Copper-Mediated Oxidative Dearomatization/[4 + 2] Dimerization Cascade. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2738-2739.
- (176) Imamoto, T.; Koto, H. Asymmetric Oxidation of Sulfides to Sulfoxides with Trivalent Iodine Reagents. *Chem. Lett.* **1986**, 967-968.

- (177) Ray III, D. G.; Koser, G. F. Iodines with Iodine(III)-Bound Homochiral Alkoxy Ligands: Preparation and Utility for the Synthesis of Alkoxysulfonium Salts and Chiral Sulfoxides. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5672-5673.
- (178) Ray III, D. G.; Koser, G. F. Iodines with Chiral Ligands. Synthesis and Structure of Iodine(III) Dibenzoyl Tartrates. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1607-1610.
- (179) Ochiai, M.; Kitagawa, Y.; Takayama, N.; Takaoka, Y.; Shiro, M. Synthesis of Chiral Diaryliodonium Salts, 1,1'-Binaphthyl-2-yl(phenyl)iodonium Tetrafluoroborates: Asymmetric α -Phenylation of β -keto Ester Enolates. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9233-9234.
- (180) Ochiai, M.; Takaoka, Y.; Masaki, Y. Synthesis of Chiral Hypervalent Organoiodanes, Iodo(III)binaphthyls, and Evidence for Pseudorotation on Iodine. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5677-5678.
- (181) Rabah, G. A.; Koser, G. F. Facile Synthetic Entry into the 1,3-Dihydro-3-methyl-3-phenyl-1,2-benziodoxole Family of λ^3 -iodanes. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6453-6456.
- (182) Wirth, T.; Hirt, U. H. Chiral Hypervalent Iodine Compounds. *Tetrahedron Asym.* **1997**, *8*, 23-26.
- (183) Hirt, U. H.; Springler, B.; Wirth, T. New Chiral Hypervalent Iodine Compounds in Asymmetric Synthesis. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7674-7679.
- (184) Hirt, U. H.; Schuster, M. F. H.; French, A.; Wiest, O. G.; Wirth, T. Chiral Hypervalent Organo-Iodine(III) Compounds. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1569-1579.
- (185) Zhdankin, V. V.; Smart, J. T.; Zhao, P.; Kiprof, P. Synthesis and Reactions of Amino Acid-Derived Benziodazole Oxides: New Chiral Oxidizing Reagents. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5299-5302.
- (186) Ladziata, U.; Carlson, J.; Zhdankin, V. V. Synthesis and Oxidative Reactivity of New Chiral Hypervalent Iodine(V) Reagents Based on (S)-Proline. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6301-6304.
- (187) Zhdankin, V. V.; Koposov, A. Y.; Litvinov, D. N.; Ferguson, M. J.; McDonald, R.; Luu, T.; Tykwinski, R. R. Esters of 2-Iodoxybenzoic Acid: Hypervalent Iodine Oxidizing Reagents with a Pseudobenziodoxole Structure. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6484-6491.
- (188) Boppisetti, J. K.; Birman, V. B. Asymmetric Oxidation of *o*-Alkylphenols with Chiral 2-(*o*-Iodoxyphenyl)-oxazolines. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1221-1223.
- (189) Dohi, T.; Kita, Y. Hypervalent Iodine Reagents as a New Entrance to Organocatalysts. *Chem. Commun.* **2009**, 2073-2085.
- (190) Ochiai, M. Stoichiometric and Catalytic Oxidations with Hypervalent Organo- λ^3 -Iodanes. *The Chemical Record* **2007**, *7*, 12-23.
- (191) Richardson, R. D.; Wirth, T. Hypervalent Iodine Goes Catalytic. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4402-4404.
- (192) Dohi, T.; Maruyama, A.; Minamitsuji, Y.; Takenaga, N.; Kita, Y. First Hypervalent Iodine(III)-Catalyzed C-N Bond Forming Reaction: Catalytic Spirocyclization of Amides to N-Fused Spirolactams. *Chem. Commun.* **2007**, 1224-1226.

- (193) Quideau, S.; Pouységu, L.; Deffieux, D.; Ozanne, A.; Gagnepain, J.; Fabre, I.; Oxoby, M. Iodane-Mediated and Electrochemical Oxidative Transformations of 2-Methoxy- and 2-Methylphenols. *ARKIVOC* **2003**, 106-109.
- (194) Sezaki, M.; Hara, T.; Ayukawa, S.; Takeuchi, T.; Okami, Y.; Hamada, M.; Nagatsu, T.; Umezawa, H. New Antibiotic Pigment, Aquayamycin. *J. Antibiot.* **1968**, *21*, 91-97.
- (195) Nagatsu, T.; Ayukawa, S.; Umezawa, H. Inhibition of Dopamine beta-Hydroxylase by Aquayamycin. *J. Antibiot.* **1968**, *21*, 354-357.
- (196) Krohn, K.; Rohr, J. Angucycline: Total Syntheses, New Structures, and Biosynthetic Studies of an Emerging New Class of Antibiotics. *Top. Curr. Chem.* **1997**, *188*, 127-185.
- (197) Rohr, J.; Thiericke, R. Angucycline Group Antibiotics. *Nat. Prod. Rep.* **1992**, *9*, 103-107.
- (198) Okazaki, T.; Kitahara, T.; Okami, Y. Studies on Marine Microorganisms. IV. A New Antibiotic SS-228Y Produced by *Chainia* Isolated from Shallow Sea Mud. *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 176-184.
- (199) Kitahara, T.; Naganawa, H.; Okazaki, T.; Okami, Y.; Umezawa, H. Structure of SS-228Y, an Antibiotic from *Chainia* Species. *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 280-285.
- (200) Sezaki, M.; Kondo, S.; Maeda, K.; Umezawa, H.; Ohno, M. Structure of Aquayamycin. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 5171-5190.
- (201) Bililign, T.; Griffith, B. R.; Thorson, J. S. Structure, Activity, Synthesis and Biosynthesis of Aryl-C-Glycosides. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 742-760.
- (202) Nozaki, M.; Okuno, S.; Fujisawa, H. The Mechanism of Inhibition of Tryptophan 2,3-Dioxygenase by Aquayamycin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1971**, *44*, 1109-1116.
- (203) Hayaishi, O.; Okuno, S.; Fujisawa, H.; Umezawa, H. Inhibition of Brain Tryptophan 5-Monooxygenase by Aquayamycin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1970**, *39*, 643-650.
- (204) Matsumoto, T.; Yamaguchi, H.; Hamura, T.; Tanabe, M.; Kuriyama, Y.; Suzuki, K. Synthetic Study of Aquayamycin. Part 1: Synthesis of 3-(phenylsulfonyl)phthalides Possessing a β -C-Olivoside. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8383-8387.
- (205) Yamaguchi, H.; Konegawa, T.; Tanabe, M.; Nakamura, T.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. Synthetic Study of Aquayamycin. Part 2. Synthesis of the AB Ring Fragment. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8389-8392.
- (206) Matsumoto, T.; Yamaguchi, H.; Tanabe, M.; Yasui, Y.; Suzuki, K. Synthetic Study of Aquayamycin. Part 3: First Total Synthesis. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8393-8396.
- (207) Matsumoto, T.; Konegawa, T.; Yamaguchi, H.; Nakamura, T.; Sugai, T.; Suzuki, K. Lipase-Catalyzed Asymmetrization of Diacetate of Meso-2-(2-propynyl)cyclohexane-1,2,3-triol toward the Total Synthesis of Aquayamycin. *Synlett* **2001**, 1650-1652.
- (208) Lebrasseur, N. Désaromatisation régiosélective d'arénols par l'utilisation de réactifs iodés hypervalents. Application en vue de la synthèse de l'aquayamycine et analogues. In *Ecole Doctorale des Sciences Chimiques*; Université Bordeaux 1: Talence, 2005. N° d'ordre 3052.

- (209) Matsuo, G.; Miki, Y.; Nakata, M.; Matsumura, S.; Toshima, K. Total Synthesis of C-Glycosylangucycline, Urdamycinone B, Using an Unprotected Sugar. *Journal of Organic Chemistry* **1999**, *64*, 7101-7106.
- (210) Bercich, M. D.; Cambie, R. C.; Rutledge, P. S. Experiments Directed Towards the Synthesis of Anthracyclinones. XXXII Synthesis of Anthraquinone Aldehydes. *Aust. J. Chem.* **1999**, *52*, 241-257.
- (211) Beauregard, D. A.; Cambie, R. C.; Higgs, K. C.; Rutledge, P. S.; Woodgate, P. D. Experiments directed towards the synthesis of anthracyclinones. XXI. Claisen rearrangements of some mixed allyl ethers. *Australian Journal of Chemistry* **1994**, *47*, 1321-1333.
- (212) Beauregard, D. A.; Cambie, R. C.; Dansted, P. C.; Rutledge, P. S.; Woodgate, P. D. Experiments directed towards the synthesis of anthracyclinones. XXVI. The preparation of chiral intermediates for anthracyclinone synthesis. *Australian Journal of Chemistry* **1995**, *48*, 669-676.
- (213) Bercich, M. D.; Cambie, R. C.; Howe, T. A.; Rutledge, P. S.; Thomson, S. D.; Woodgate, P. D. Experiments directed towards the synthesis of anthracyclinones. XXV. Synthesis of a vineomycinone B2 methyl ester intermediate from anthrarufin. *Aust. J. Chem.* **1995**, *48*, 531-549.
- (214) Baldwin, J. E.; Rajeckas, A. J. Approaches to the Regiospecific Synthesis of Anthracycline Antibiotics. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 3079-3084.
- (215) Kometani, T.; Takeuchi, Y.; Yoshii, E. Pyranonaphthoquinone aAntibiotics. 4. Total Synthesis of (+)-Griseusin A, an Enantiomer of the Naturally Occurring Griseusin A. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2311-2314.
- (216) Cameron, D. W.; Griffiths, P. G.; Riches, A. G. Synthesis of 2,3-dioxy-1,4-anthraquinones related to tetracenomycins C and X. *Australian Journal of Chemistry* **1999**, *52*, 1173-1177.
- (217) Cook, J. W.; Pauson, P. L. 1,5-Dimethoxyanthracene. *J. Chem. Soc.* **1949**, 2726.
- (218) Overman, L. E. A General Method for the Synthesis of Amines by the Rearrangement of Allylic Trichloroacetimidates. 1,3 Transposition of Alcohol and Amine Functions. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2901-2910.
- (219) Satoh, T.; Ikeda, M.; Miura, M.; Nomura, M. Palladium-Catalyzed Etherification of Allyl Alcohols Using Phenols in the Presence of Titanium(IV) Isopropoxide. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4877-4879.
- (220) Scheline, R. R. 3-O-Methylgallic Acid. *Acta Chem. Scand.* **1966**, *20*, 1182.
- (221) Tius, M. A.; Gomez-Galeno, J.; Gu, X. Q.; Zaidi, J. H. C-Glycosylanthraquinone Synthesis: Total Synthesis of Vineomycinone B2 Methyl Ester. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5775-5783.
- (222) Wang, Z.-X.; Tu, Y.; Frohn, M.; Zhang, J.-R.; Shi, Y. An Efficient Catalytic Asymmetric Epoxidation Method. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11224-11235.
- (223) Wang, B.; Wong, O. A.; Zhao, M.-X.; Shi, Y. Asymmetric Epoxidation of 1,1-Disubstituted Terminal Olefins by Chiral Dioxirane via a Planar-like Transition State. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9539-9543.
- (224) Rudolph, J.; Reddy, K. L.; Chiang, J. P.; Sharpless, K. B. Highly Efficient Epoxidation of Olefins Using Aqueous H₂O₂ and Catalytic

- Methyltrioxorhenium/Pyridine: Pyridine-Mediated Ligand Acceleration. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6189-6190.
- (225) Cachoux, F.; Isarno, T.; Wartmann, M.; Altmann, K.-H. Scaffolds for Microtubule Inhibition through Extensive Modification of the Epothilone Template. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7469-7473.
- (226) Di Valentin, C.; Gandolfi, R.; Gisdakis, P.; Rosch, N. Allylic Alcohol Epoxidation by Methyltrioxorhenium: a Density Functional Study on the Mechanism and the Role of Hydrogen Bonding. *J Am Chem Soc* **2001**, *123*, 2365-2376.
- (227) Bernini, R.; Coratti, A.; Provenzano, G.; Fabrizi, G.; Tofani, D. Oxidation of Aromatic Aldehydes and Ketones by H₂O₂/CH₃ReO₃ in Ionic Liquids: a Catalytic Efficient Reaction to Achieve Dihydric Phenols. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1821-1825.
- (228) Lattanzi, A.; Scettri, A. VO(acac)₂/TBHP Catalyzed Epoxidation of 2-(2-Alkenyl)Phenols. Highly Regio- and Diastereoselective Oxidative Cyclization to 2,3-Dihydrobenzofuranols and 3-Chromanols. *Synlett* **2002**, 942-946.
- (229) Kirsch, S. F.; Bach, T. Diastereoselective Reactions of Enantiomerically Pure, Sterically Congested Cyclohexanes as an Entry to Wailupemycins A and B: Total Synthesis of (+)-Wailupemycin B. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 7007-7023.
- (230) Nelson, T. D.; Crouch, R. D. Selective Deprotection of Silyl Ethers. *Synthesis* **1996**, 1031-1069.
- (231) Crouch, R. D. Selective Monodeprotection of Bis-Silyl Ethers. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5833-5871.
- (232) Tachihara, T.; Ishizaki, S.; Kurobayashi, Y.; Tamura, H.; Ikemoto, Y.; Onuma, A.; Yoshikawa, K.; Yanai, T.; Kitahara, T. Synthesis and Odor Evaluation of Stereoisomers of Imine Derivatives in Roasted Spotted Shrimp. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 274-279.
- (233) Anelli, P. L.; Montanari, F.; Quici, S. A General Synthetic Method for the Oxidation of Primary Alcohols to Aldehydes: (S)-(+)-2-methylbutanal. *Org. Synth.* **1990**, *69*, 212-219.
- (234) Gagnepain, J. Synthèse totale et biomimétique de l'aquaticol et des wasabidiénones B₁ et B₂. In *Ecole Doctorale des Sciences Chimiques*; Université Bordeaux 1: Talence, 2006.
- (235) Lambooy, J. P. The Synthesis of the 2,4-Dihydroxymethylphenylalanines and the Possible Sites of the Linkage Between Tyrosinase and Substrate. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 771-774.
- (236) Solladié, G.; Gehrold, N.; Maignan, J. Synthesis of (+)-(R)-5-hydroxy-6-hydroxymethyl-7-methoxy-8-methylflavanone. *Tetrahedron Asym.* **1999**, *10*, 2739-2747.
- (237) Carvalho, C. F.; Sargent, M. V. Naturally occurring dibenzofurans. Part 4. Synthesis of dibenzofurandiols by annulation of benzofurans. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 1605-1612.
- (238) Robertson, A.; Whalley, W. B. New Synthesis of C-Methylphloroglucinol. *J. Chem. Soc.* **1951**, 3355-3356.
- (239) Gruber, W.; Traub, F. Dicarbonyl Derivatives of Phenols. II. *Monatsh. Chem.* **1947**, *77*, 414-430.

- (240) Vogel, A. I. In *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*; Furniss, B., Hannaford, A. J., Smith, P. W. G., Tatchell, A. R., Eds.; Longman Scientific & Technical: Harlow, 1989, p. 467.
- (241) Trost, B. M.; Saulnier, M. G. Regioselectivity in Lithiation of *tert*-Butyldimethylsiloxy-3,5-dimethoxybenzene. A Synthesis of the Trimethyl Ether of Sophoraflavanone A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 123-126.
- (242) Tietze, L. F.; Haunert, F.; Feuerstein, T.; Herzig, T. A Concise and Efficient Synthesis of *seco*-Duocarmycin SA. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 562-566.
- (243) Boger, D. L.; Wysocki, R. J.; Ishizaki, T. Synthesis of N-(Phenylsulfonyl)-CI, N-(*tert*-Butyloxy)carbonyl)-CI, CI-CDPI₂, and CI-CDPI₂: CC- 1065 Functional Analogues Incorporating the Parent 1,2,7,7a-Tetrahydrocycloprop[1,2-*c*]indol-4-one (CI) Left-Hand Subunit. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5230-5240.
- (244) Jauch, J.; Czesla, H.; Schurig, V. Improved Synthesis of (S,E)-(+)-5-Methylhept-2-en-4-one, the Major Aroma Compound of Hazelnuts. *Tetrahedron* **1999**, 55, 9787-9792.
- (245) Nakata, K.; Kobayashi, Y. Aryl- and Alkenyllithium Preparations and Copper-Catalyzed Reaction between the Derived Magnesium Reagents and the Monoacetate of 4-Cyclopentene-1,3-diol. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1319-1322.
- (246) Fuji, K. Asymmetric Creation of Quaternary Carbon Centers. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2037-2066.
- (247) Corey, E. J.; Guzman-Perez, A. The Catalytic Enantioselective Construction of Molecules with Quaternary Carbon Stereocenters. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 388-401.
- (248) Lyvinec, G. Développement de Nouveaux Iodanes Chiraux - Synthèse et Oxydation In Situ d'Iodures d'Aryles Chiraux en Iodanes pour la désaromatisation Asymétrique des Phénols. In *Ecole Doctorale des Sciences Chimiques*; Université Bordeaux 1: Talence, 2008. N° d'ordre 3743.
- (249) Dess, D. B.; Martin, J. C. A Useful 12-I-5 Triacetoxyperiodinane (the Dess-Martin Periodinane) for the Selective Oxidation of Primary or Secondary Alcohols and a Variety of Related 12-I-5 Species. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7277-7287.
- (250) Meprathu, B. V.; Justik, M. W.; Protasiewicz, J. D. *ortho*-Phosphory Stabilized Hypervalent Iodosyl- and Iodol-Benzene Reagents. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5187-5190.
- (251) Kazmierczak, P.; Skulski, L.; Kraszkiewicz, L. Syntheses of (Diacetoxyiodoarenes or Iodylarenes from Iodoarenes, with Sodium Periodate as the Oxidant. *Molecules* **2001**, 6, 881-891.
- (252) Sharefkin, J. G.; Saltzman, H. Iodoxybenzene. *Org. Synth.* **1963**, 43, 65-67.
- (253) Katritzky, A. R.; Duell, B. L.; Durst, H. D.; Knier, B. L. Substituted o-Iodoso- and o-Iodoxybenzoic Acids: Synthesis and Catalytic Activity in the Hydrolysis of Active Phosphorus Esters and Related Systems. *J. Org. Chem* **1988**, 53, 3972-3978.
- (254) Sorg, G.; Mengel, A.; Jung, G.; Rademann, J. Oxidizing Polymers: A Polymer-Supported, Recyclable Hypervalent Iodine(V) Reagent for the Efficient Conversion of Alcohols, Carbonyl Compounds, and Unsaturated Carbamates in Solution. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4395-4397.

- (255) Kuposov, A. Y.; Karimov, R. R.; Geraskin, I. M.; Nemykin, V. N.; Zhdankin, V. V. 2-Iodolphenol Ethers: Preparation, X-Ray Crystal Structure, and Reactivity of New Hypervalent Iodine(V) Oxidizing Reagents. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8452-8458.
- (256) Zhdankin, V. V.; Goncharenko, R. N.; Litvinov, D. N.; Kuposov, A. Y. Derivatives of 2-Iodoxybenzenesulfonic Acid: New Pseudocyclic Hypervalent Iodine Reagents. *ARKIVOC* **2005**, *4*, 8-18.
- (257) Bravo, A.; Fontana, F.; Fronza, G.; Minisci, F.; Serri, A. Oxidation of Alkyl and Aryl Iodides, Phenylacetaldehyde and Alkenes by Dimethyldioxirane. Reaction Products and Mechanism. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6945-6948.
- (258) Ochiai, M.; Miyamoto, K. Catalytic Version of and Reuse in Hypervalent Organo- λ^3 - and - λ^5 -Iodane Oxidation. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4229-4239.
- (259) Ochiai, M.; Takeuchi, Y.; Katayama, T.; Sueda, T.; Miyamoto, K. Iodobenzene-Catalyzed α -Acetoxylation of Ketones. In Situ Generation of Hypervalent (Diacyloxyiodo)benzenes Using *m*-Chloroperbenzoic Acid. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12244-12245.
- (260) Dohi, T.; Maruyama, A.; Yoshimura, M.; Morimoto, K.; Tohma, H.; Kita, Y. Versatile Hypervalent-Iodine(III)-Catalyzed Oxidations with *m*-Chloroperbenzoic Acid as a Cooxidant. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6193-6196.
- (261) Richardson, R. D.; Page, T. K.; Altermann, S.; Paradine, S. M.; French, A. N.; Wirth, T. Enantioselective α -Oxytosylation of Ketones Catalyzed by Iodo Arenes. *Synlett* **2007**, 538-542.
- (262) Altermann, S. M.; Richardson, R. D.; Page, T. K.; Schmidt, R. K.; Holland, E.; Mohammed, U.; Paradine, S. M.; French, A. N.; Richter, C.; Bahar, A. M.; Witulski, B.; Wirth, T. Catalytic Enantioselective α -Oxysulfonylation of Ketones Mediated by Iodoarenes. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5315-5328.
- (263) Yamamoto, Y.; Togo, H. PhI-Catalyzed α -Tosyloxylation of Ketones with *m*-Chloroperbenzoic Acid and *p*-Toluenesulfonic Acid. *Synlett* **2006**, 798-800.
- (264) Thottumkara, A. P.; Bowsher, M. S.; Vinod, T. K. In Situ Generation of IBX and the Catalytic Use of it in Oxidation Reactions in the Presence of Oxone as a Co-Oxidant. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2933-2936.
- (265) Sheng, J.; Li, X.; Tang, M.; Gao, B.; Huang, G. An Efficient Method for the α -Acetoxylation of Ketones. *Synthesis* **2007**, 1165-1168.
- (266) Quideau, S.; Lyvinec, G.; Marguerit, M.; Bathany, K.; Ozanne-Beaudenon, A.; Buffeteau, T.; Cavagnat, D.; Chénédé, A. Asymmetric Hydroxylative Phenol Dearomatization through In Situ Generation of Iodanes from Chiral Iodoarenes and *m*-CPBA. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4605-4609.
- (267) Smrcina, M.; Vyskocil, S.; Maca, B.; Polasek, M.; Claxton, T. A.; Abbott, A. P.; Kocovsky, P. Selective Cross-Coupling of 2-Naphthol and 2-Naphthylamine Derivatives. A Facile Synthesis of 2,2',3'-Trisubstituted and 2,2',3,3'-Tetrasubstituted 1,1'-Binaphthyls. *J. Org.Chem.* **1994**, *59*, 2156-2163.
- (268) Stephens, P. J.; Devlin, F. J.; Pan, J.-J. The Determination of the Absolute Configurations of Chiral Molecules Using Vibrational Circular Dichroism (VCD) Spectroscopy. *Chirality* **2008**, *20*, 643-663.

- (269) Buffeteau, T.; Cavagnat, D.; Bouchet, A.; Brotin, T. Vibrational Absorption and Circular Dichroism Studies of (-)-Camphanic Acid. *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 1045-1051.
- (270) Davidson, R. I.; Kropp, P. J. Oxidatively Assisted Nucleophilic Substitution/Elimination of Alkyl Iodides in Alcoholic Media. A Further Study. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1904-1909.
- (271) Su, J. T.; Goddard III, W. A. Enhancing 2-Iodoxybenzoic Acid Reactivity by Exploiting a Hypervalent Twist. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14146-14147.
- (272) Pouységu, L.; Marguerit, M.; Gagnepain, J.; Lyvinec, G.; Eatherton, A. J.; Quideau, S. Total Synthesis of Wasabidienones B₁ and B₀ via SIBX-Mediated Hydroxylative Phenol Dearomatization. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5211-5214.
- (273) Baker, W.; Bondy, H. F.; McOmie, J. F. W.; Tunnicliff, H. R. 2,4-Dimethylresorcinol. *J. Chem. Soc.* **1949**, 2834-2835.
- (274) McOmie, J. F. W.; Tute, M. S. A New Synthesis of Clavatol and of Sorbicillin. *J. Chem. Soc.* **1958**, 3226-3227.
- (275) Chaudhary, S. K.; Hernandez, O. 4-Dimethylaminopyridine: an Efficient and Selective Catalyst for the Silylation of Alcohols. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 99-102.
- (276) Shu, L.; Wang, P.; Gan, Y.; Shi, Y. Asymmetric Epoxidation Catalyzed by N-Aryl-Substituted Oxazolidinone-Containing Ketones: Further Evidence for Electronic Effects. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 293-296.
- (277) Roelens, F.; Heldring, N.; Dhooge, W.; Bengtsson, M.; Comhaire, F.; Gustafsson, J.-A.; Treuter, E.; De Keukeleire, D. Subtle Side-Chain Modifications of the Hop Phytoestrogen 8-Prenylnaringenin Result in Distinct Agonist/Antagonist Activity Profiles for Estrogen Receptors alpha and beta. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 7357-7365.
- (278) Sargent, M. V. Depsidone Synthesis. Part 21. A New Synthesis of grisa-2',5'-diene-3,4'-diones. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 403-411.
- (279) Bigi, F.; Casiraghi, G.; Casnati, G.; Marchesi, S.; Sartori, G.; Vignali, C. Unusual Friedel-Crafts Reactions. IX. One-Step ortho-Acylation of Phenols with alpha ,beta -Unsaturated Acyl Chlorides. Synthesis of 2'-Hydroxychalcones and Sorbicillin Analogues. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4081-4084.

Résumé : La réaction de désaromatisation hydroxylante de phénols (HPD) est un outil puissant pour accéder de façon biomimétique, en une seule étape à partir de 2-alkylphénols, aux *ortho*-quinols, c'est-à-dire les 6-alkyl-6-hydroxycyclohexa-2,4-diénone. Ces synthons peuvent être présentés tels quels par de nombreux produits naturels mais peuvent aussi servir d'intermédiaires hautement fonctionnalisés pour la construction rapide d'architectures structurales complexes. L'acide *o*-iodoxybenzoïque (IBX), un réactif de type iodane- λ^5 , et sa formulation stabilisée non-explosible (SIBX) se sont révélés particulièrement efficaces pour promouvoir des réactions HPD de manière *ortho*-sélective. Ces travaux de thèse concernent l'application de cette réaction à l'élaboration d'un intermédiaire *ortho*-quinolique clé hautement fonctionnalisé pour la synthèse d'un antibiotique de type angucycline, la (+)-aquayamycine, ainsi qu'à la première synthèse totale d'un *ortho*-quinol naturel non dimérisant, la (+)-wasabidiénone B₁. Enfin, le développement d'une version asymétrique de cette réaction a été entrepris. La génération in situ de iodanes à partir de iodoarènes chiraux et de *m*-CPBA comme co-oxydant permet de préparer soit des *ortho*-quinols de façon non racémique lorsque des quantités stoechiométriques des deux réactifs sont utilisées, soit des *ortho*-quinols régio- et diastéréosélectivement époxydés lorsqu'une quantité catalytique de iodoarène chiral est employée. Un suivi de ces réactions par spectrométrie de masse a conduit à la détection d'espèces de type iodanyl- λ^3 et/ou - λ^5 , et à la proposition d'un mécanisme pour ces réactions de désaromatisation hydroxylante asymétrique.

Mots clés : synthèse totale, désaromatisation oxydante de phénols, iode hypervalent, iodane, iodoarène, *ortho*-quinol, cyclohexa-2,4-diénone, substances naturelles, réaction HPD, Désaromatisation Hydroxylante de Phénols.

Title : Synthesis of Bioactive Natural Products through Iodane-Mediated Hydroxylative Phenol Dearomatization

Abstract : The hydroxylative phenol dearomatization (HPD) reaction is a powerful tool to access, in one biomimetic step from various 2-alkylphenols, *ortho*-quinols, i.e., 6-alkyl-6-hydroxycyclohexa-2,4-dienones. These dearomatized moieties can be found as such in few natural products or can be used as highly functionalized intermediates. The λ^5 -iodane 2-iodoxybenzoic acid (IBX) and its stabilized nonexplosive formulation (SIBX) have proved particularly useful and efficient in mediating HPD reactions in a strictly *ortho*-selective manner. This PhD work describes the application of our SIBX-mediated HPD reaction to the elaboration of a key *ortho*-quinolic advanced intermediate for the synthesis of the angucycline-type antibiotic (+)-aquayamycin, and to the first total synthesis of the natural non-dimerizing *ortho*-quinol (+)-wasabidienone B₁. An asymmetric version of this HPD reaction has been also developed. In situ generation of iodanes from chiral iodoarenes and *m*-CPBA as co-oxidant enables the preparation of either *ortho*-quinols in a non racemic form when using stoichiometric amounts of both reagents, or regio- and diastereoselectively epoxidized *ortho*-quinols when a catalytic amount of the chiral iodoarene is used. Monitoring of these reactions by mass spectrometry allowed the detection of λ^3 - and/or λ^5 -iodanyl-type species, and the proposition of a mechanism for these asymmetric hydroxylative dearomatization reactions.

Keywords : total synthesis, phenol oxidative dearomatization, hypervalent iodine, iodane, iodoarene, *ortho*-quinol, cyclohexa-2,4-dienone, natural products, HPD reaction, Hydroxylative Phenol Dearomatization.