

THESIS / THÈSE

MASTER EN SCIENCES CHIMIQUE À FINALITÉ APPROFONDIE

Réaction de Diels-Alder asymétrique d'une phtalide quinone

TRAINA, Amandine

Award date:
2022

Awarding institution:
Universite de Namur

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.



Université de Namur

Faculté des Sciences

Réaction de Diels-Alder asymétrique d'une phtalide quinone

Mémoire présenté pour l'obtention

du grade académique de Master Chimie « Chimie du Vivant » : Finalité Approfondie

Amandine Traina

Janvier 2022

« Rien de grand ne s'est accompli
dans le monde sans passion »

Georg Wilhelm Friedrich Hegel

Remerciements

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation ce travail. Cela a été pour moi un véritable plaisir de partager avec vous ma passion pour la chimie et d'apprendre à vos côtés.

Je tiens tout d'abord à remercier le Professeur Steve Lanners de m'avoir accueillie au sein du laboratoire de Chimie Organique de Synthèse (COS). Ses connaissances qui semblent sans fond m'ont permis d'en apprendre davantage sur la chimie organique et ses conseils ont toujours été de véritables enseignements.

Je tiens ensuite à remercier mes camarades de promotion mais plus particulièrement mes amis. Notamment, Marie-Astrid, Tanguy et Nathan avec qui j'ai passé mes plus beaux moments et mes plus grands fous rires. Sans eux, je ne serais pas la personne que je suis aujourd'hui et je n'aurais pas été aussi épanouie dans mes études. Je tiens aussi à remercier Maxime et Eloïse qui se sont rajoutés par la suite à notre petit groupe mais qui n'ont néanmoins pas moins contribué à la bonne ambiance. Mais je tiens aussi à mettre un petit point d'honneur aux nouvelles personnes que j'ai pu rencontrer grâce à ce travail. Je pense notamment à Jennifer qui a été une petite perle précieuse, toujours présente dans les bons moments comme les moments de doute.

Je tiens aussi à dire un tout grand merci à mes cokoteuses Gaëlle, Anaëlle, Florence et Marie-Eléonore qui sont devenues plus que des amies et qui malgré leurs études très éloignées se sont toujours intéressées à ce que je faisais. Mais plus particulièrement, je tiens à les remercier de m'avoir fait passer mes plus belles soirées et de m'avoir offert mes plus beaux souvenirs. Sans elles, je n'aurais jamais passé d'aussi belles années à Namur et je n'aurais pas pu tenir la pression des études universitaires sans leur présence, leur soutien et leur amitié.

Bien évidemment, je tiens à remercier plus particulièrement mes collègues de travail avec qui j'ai passé une année incroyable. Tant par l'ambiance qui régnait dans le bureau que par leur aide précieuse pour me former à devenir une vraie chimiste. Une grosse pensée à Marie-Astrid (encore une fois), Pierre (beau-papy), Loris (le Zeta) et Oliver (qui passe encore de temps en temps). Les interludes musicaux (à passer des Backstreet Boys, de Mariah Carey, à Schnappi, la kiffance ou encore les comptines africaines), les débats des plus étranges, les fous rires, les délires sont des souvenirs qui resteront à jamais gravés dans ma mémoire.

Je tiens tout de même mettre à l'honneur une personne en particulier, mon encadrant que je peux désormais appeler ami, Docteur (maintenant on peut le dire) Loïc Jeanmart. C'est grâce à lui que j'ai pu mener à bien ce projet. Son aide, ses conseils, sa patience et son désespoir (parfois) auront marqué chaque moment passé ici. Au-delà de son enseignement, je ne pensais pas trouver une personne aussi généreuse et attentionnée que lui. Il a permis de me donner les meilleurs outils et astuces pour devenir une chimiste organicienne. Il m'a aussi réconforté dans les moments de déprime et m'a toujours soutenue dans ce projet. C'est avec un réel plaisir que je le remercie pour avoir été d'une aide et d'un soutien aussi précieux.

Je garde évidemment le meilleur pour la fin. Un tout tout grand merci à ma famille. À mon papa, pour avoir (essayé) d'exprimer de l'intérêt pour mon sujet bien qu'il n'y comprenait pas grand chose. Mais aussi pour m'avoir conseillée pour mes présentations même si ce n'était pas toujours facile. À ma maman, qui a bien voulu prendre le temps de relire aussi ce mémoire par simple curiosité et attention portée à ce que je faisais. Et de manière générale, à l'intérêt qu'elle porte pour mes études et de tout le soutien et l'aide nécessaire dont j'avais besoin pour réussir. Je pense notamment aux petites cartes postales qu'elle m'envoyait avant la session d'examen et notre petit rituel avant chaque examen (oui, je vais tout déchirer). Je ne peux pas terminer ces remerciements sans citer mon petit frère qui m'a permis de revoir mes bases au travers des révisions que je lui donnais en chimie. Mais aussi parce qu'il est tout simplement mon petit frère.

UNIVERSITE DE NAMUR
Faculté des Sciences
Secrétariat du Département de Chimie
Rue de Bruxelles 61- 5000 Namur
Téléphone : +32(0)81 72.54.44 – Téléfax : +32(0)81 72.54.40
E-mail : enseignement.chimie@unamur.be- www.unamur.be/sciences

Réaction de Diels-Alder asymétrique d'une phtalide quinone

TRAINA Amandine

Résumé

Les quinones ont toujours été des substrats très intéressants pour les réactions de Diels-Alder au vu de leur caractère diénophile. Elles ont notamment été largement étudiées dans le cadre de réactions asymétriques pour la synthèse de molécules complexes. Cependant, les phtalides quinones sont des substrats beaucoup moins connus pour la réaction de Diels-Alder et peu de ces motifs ont déjà été synthétisés. Dès lors, la synthèse de ce type de motif doit être développée et optimisée. En effet, la phtalide quinone, présentée dans ce travail, n'a pas encore été décrite dans la littérature. Elle donne néanmoins un avantage stratégique pour synthétiser l'adduit de Diels-Alder conçu pour la synthèse des momilactones A et B.

Le premier objectif de ce mémoire sera donc de synthétiser cette phtalide quinone qui représente un défi synthétique en soi. Le second objectif sera d'étudier et d'optimiser la réactivité de ce diénophile dans la réaction de Diels-Alder asymétrique sous la catalyse d'Evans avec différents diènes. En parallèle de ces tests de Diels-Alder, l'étude d'un diène judicieusement conçu pour la synthèse des momilactones A et B sera aussi investiguée. En plus de tous ces tests, l'énantiosélectivité de la réaction catalytique sera aussi étudiée avec ces différents diènes.

Pour obtenir la phtalide quinone, différentes voies synthétiques ont été explorées, adaptées au fur et à mesure des obstacles rencontrés, menant d'abord à la formation d'hydroquinones méthylées et non protégées. Les lactones méthylées ont alors été testées dans des réactions d'oxydation en utilisant différents oxydants.

Mémoire de Master en Sciences Chimiques à Finalité Approfondie

Janvier 2022

Promoteur : Steve Lanners

Table des matières

Table des matières	6
1. Introduction	11
1.1. Historique de la synthèse totale	11
1.1.1. Définition	11
1.1.2. Origine	11
1.1.3. Intérêts	12
1.1.4. Quelques exemples de synthèse totale et de leur méthodologie	13
Taxol	13
(-)-Maoecrystal Z	14
1.2. Momilactone A et B	16
1.3. La réaction de Diels-Alder	18
1.3.1. Généralités	18
1.3.2. Théorie des orbitales moléculaires frontières (FMO)	21
1.3.3. Réactions de Diels-Alder asymétriques	23
Auxiliaire chiral	23
Acide de Lewis comme catalyseur chiral	25
1.3.4. Importance des quinones dans les réactions asymétriques catalytiques de Diels-Alder	26
Catalyseur au titane	27
Catalyseur au samarium et gadolinium	29
Catalyseur au bore	31
2. Stratégies et objectifs	34
2.1. Stratégies précédemment testées	34
2.1.1. Sulfinylquinone comme diénophile chiral	34
2.1.2. Catalyse de Corey	34
2.1.3. Catalyse d'Evans	35
2.2. Nouvelle stratégie	36
2.3. Objectifs	36

3. Résultats et discussion	39
3.1.Synthèse de la phtalide quinone	39
3.1.1. Synthèse de l'hydroquinone méthylée 100	39
3.1.2. Oxydation de l'hydroquinone 100 en phtalide quinone 86	44
3.1.3. Une nouvelle stratégie pour synthétiser la phtalide quinone 86	45
3.1.4. Synthèse de l'hydroquinone 100 via une réaction de couplage au palladium	47
3.2.Synthèse d'une nouvelle phtalide quinone pour les premiers tests de réaction de Diels-Alder	49
3.2.1. Réaction d'oxydation	49
4. Conclusions et perceptives	52
5. Partie expérimentale	55
5.1.Indications générales	55
5.1.1. Appareils	55
Spectroscopie RMN ¹H et ¹³C	55
Spectroscopie infrarouge	55
Point de fusion	55
Spectroscopie de masse haute résolution (HRMS)	56
Diffraction aux rayons X	56
Micro-onde	56
5.1.2. Chromatographie	56
Chromatographie sur couche mince	56
Chromatographie sur colonne	57
5.1.3. Réactifs et solvants.....	57
5.2.Synthèse de la phtalide quinone	58
5.3.Synthèse d'une nouvelle hydroquinone pour les premiers tests de réaction de Diels- Alder	77
5.4.Structures DRX.....	79
Bibliographie	81

Abréviations

Å	Ångström
Ac	Acétyle
AcOEt	Acétate d'éthyle
A.L.	Acide de Lewis
ATR	<i>Attenuated Total Reflexion</i>
Bn	Benzyle
Boc	tert-Butoxycarbonyle
Bu	Butyle
Bz	Benzoyle
°C	Degré Celsius
CAN	Nitrate d'Ammonium Cérique
cat	Catalyseur
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
cm	Centimètre
conv	Conversion
Cy	Cyclohexane
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
<i>de</i>	Excès diastéréoisomérique
dm	Décimètre
DMAP	Diméthyl-aminopyridine
DMF	Diméthylformamide
DRX	Diffraction aux Rayons X
EDG	<i>Electron donating Group</i>
<i>ee</i>	Excès énantiomérique
EOM	Éthoxyméthyle
eq	Équivalent
Et	Éthyle
EWG	<i>Electron withdrawal Group</i>

FMO	<i>Frontier Molecular Orbital</i>
FT	Transformée de Fourier
g	Gramme
h	Heure
Hex	Hexyle
HFIP	Hexafluoroisopropanol
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Coherence</i>
HMQC	<i>Heteronuclear Multiple Quantum Coherence</i>
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>
HRMS	<i>High Resolution Mass Spectrometry</i>
<i>i</i> Pr	Isopropyle
IR	Infrarouge
j	Jour
K	Kelvin
kV	Kilovolt
l	Longueur
LCAO	<i>Linear Combination of Atomic Orbitals</i>
LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
Me	Méthyle
mg	Milligramme
MHz	MégaHertz
min	Minute
mL	Millilitre
μL	Microlitre
mm	Millimètre
mmol	Millimole
M/O	Micro-onde
MOM	Méthoxyméthyle
nm	Nanomètre
NOE	<i>Nuclear Overhauser Effect</i>

PIDA	Diacétate d'iodosobenzène
PIFA	(Bistrifluoroacétoxy)iodobenzene
PG	<i>Protecting Group</i>
Ph	Phényle
pH	Potentiel d'Hydrogène
ppm	Partie par million
psi	<i>Pound per Square Inch</i>
<i>p</i> Tol	Paratolyle
pybox	Pyridyl-bis(oxazoline)
Rdt	Rendement
R _f	Rapport frontal
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
SE _{Ar}	Substitution Électrophile Aromatique
T	Température
T.A.	Température Ambiante
TBS	tert-Butyldiméthylsilyle
<i>t</i> Bu	tert-Butyle
Tf	Triflate
T _f	Température de fusion
TFA	Acide Trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TIPS	Triisopropylsilyle
Tps	Temps
UV	Ultraviolet
W	Watts

Chapitre 1

Introduction

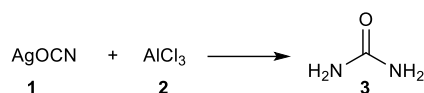
1.1. Historique de la synthèse totale

1.1.1. Définition

La synthèse totale définit la synthèse chimique d'une molécule complexe, bien souvent naturelle, à partir d'une molécule simple. Cette caractéristique la différencie de la synthèse partielle (appelée aussi semi-synthèse ou encore hémisynthèse) qui consiste à synthétiser un composé d'intérêt à partir d'un précurseur déjà complexe (qui peut être naturel ou non).¹

1.1.2. Origine

La synthèse totale de substances naturelles prend son origine en 1828 avec la synthèse de l'urée (**3**), initialement produite par les reins, par Friedrich Wöhler, un chimiste allemand, à partir du cyanate d'argent (**1**) et du chlorure d'aluminium (**2**) illustrée au SCHEMA 1.1-1.^{2,3} Cette synthèse fut une révolution dans le monde scientifique puisque, jusqu'alors, certains érudits pensaient que seule la nature pouvait produire des molécules naturelles par la « force vitale ».² Néanmoins, cette croyance persistera tout de même après cette synthèse et influencera même Louis Pasteur qui présupposait que seuls les organismes vivants pouvaient synthétiser des composés chiraux.² Grâce à sa synthèse de l'urée, sans l'intervention des reins, Wöhler remet en cause la pensée vitaliste et reconsidère les possibilités des chimistes à produire des molécules naturelles.



SCHEMA 1.1-1. Synthèse de l'urée (**3**) à partir du cyanate d'argent (**1**) et chlorure d'aluminium (**2**) par Wöhler en 1828.^{2,3}

La synthèse totale de composés naturels est en fait un domaine assez récent qui s'est très vite développé à tel point que les scientifiques, dès 1970, ont considéré qu'elle ne progresserait plus.⁴ Cependant, la synthèse totale reste toujours un défi pour la chimie organique et d'autant plus aujourd'hui puisqu'elle apporte encore et toujours des intérêts industriels surtout dans le domaine pharmaceutique, notamment depuis la découverte de la pénicilline.³ Depuis Wöhler, d'autres chimistes se sont intéressés à la synthèse totale de molécules naturelles dont la synthèse

de l'acide acétique (**4**) par Kolbe en 1845 (FIGURE 1.1-1).¹ Par la suite, de nouveaux composés de plus en plus complexes ont pu être synthétisés dont le glucose (**5**) en 1890 par Emile Fischer ou encore l'hémine (**6**) en 1929 par Hans Fischer (FIGURE 1.1-1).¹

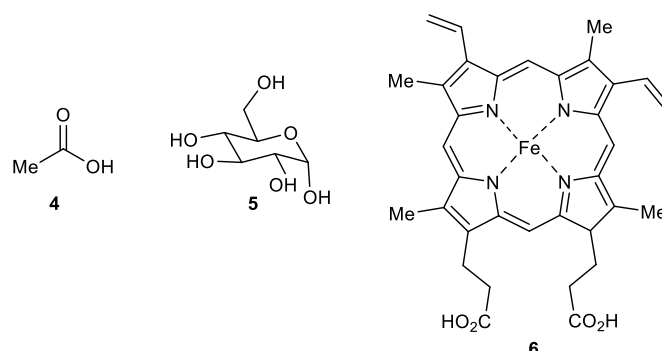


FIGURE 1.1-1. Structure de l'acide acétique (**4**) synthétisé par Kolbe en 1845, du glucose (**5**) en 1890 synthétisé par Emile Fischer et de l'hémine (**6**) en 1929 synthétisée par Hans Fischer.¹

Ce n'est cependant qu'après la seconde guerre mondiale que la synthèse totale s'est véritablement développée, en particulier grâce aux travaux de Woodward et de Corey qui ont grandement contribué à l'essor de ce domaine.^{1,3} Avec le développement de la synthèse totale est apparu le concept d'analyse rétrosynthétique développée par Corey.⁵ Cette technique de réflexion permet de déterminer les composés de départ et les différentes étapes importantes qui permettront la synthèse du composé d'intérêt. Cette méthode ouvre dès lors la voie à toute la créativité humaine possible dans le but de synthétiser des molécules naturelles.¹

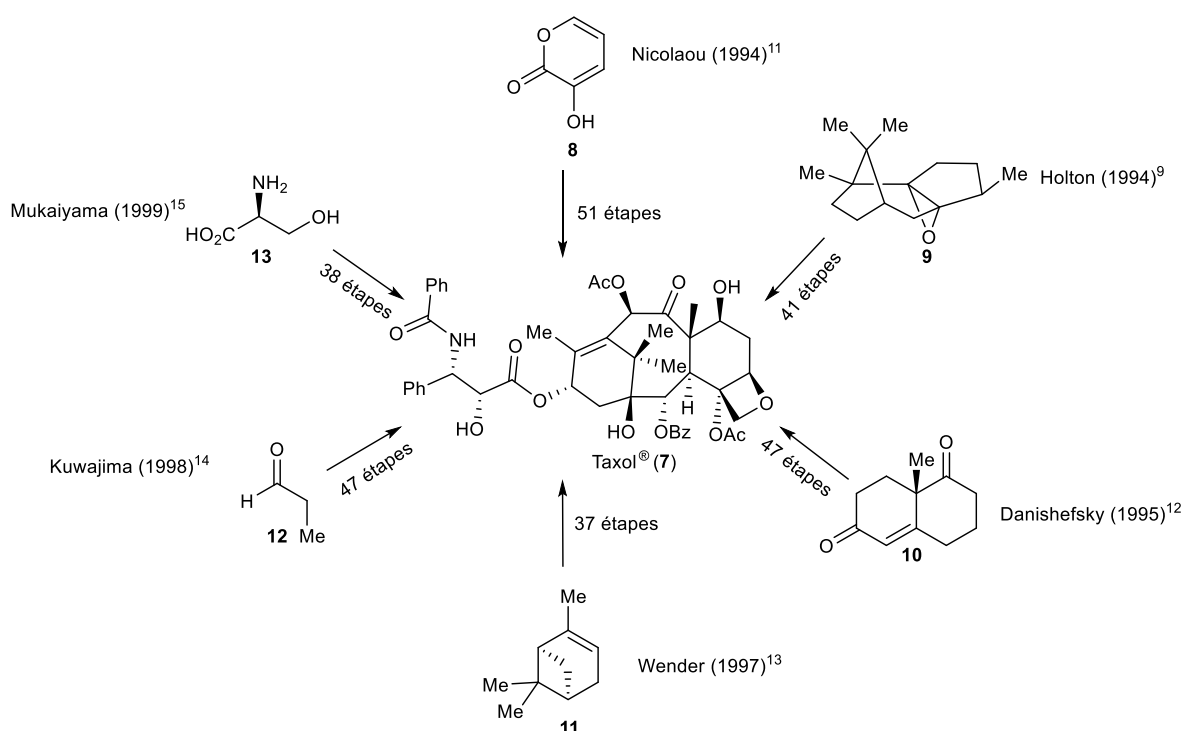
1.1.3. Intérêts

La synthèse totale de molécules naturelles représente un défi assez important tant pour l'ingéniosité humaine que pour ses talents sur le plan de la connaissance, de la créativité ou encore de la perception géométrique et artistique.¹ L'intérêt de la synthèse totale ne réside pas seulement en sa capacité à synthétiser des composés utiles pour de futures études mais aussi en sa capacité à créer de nouvelles entités qui n'étaient jusqu'alors pas connues.¹ Elle permet aussi de repousser les limites de la connaissance sur la synthèse totale mais aussi de développer de nouvelles techniques et de nouvelles méthodes de synthèse.³ Au-delà des défis que représente la synthèse totale, elle reste une technique prioritaire pour confirmer la structure de molécules complexes.^{4,3} Tout comme la synthèse totale est importante pour le dépassement des connaissances dans les méthodes de synthèse, elle est aussi importante pour le domaine biologique mais aussi médicinal. En effet, elle a permis de rendre accessible à grande échelle des molécules peu abondantes dans la nature qui présentaient un potentiel pharmaceutique.¹

1.1.4. Quelques exemples de synthèse totale et de leur méthodologie

Taxol[®]

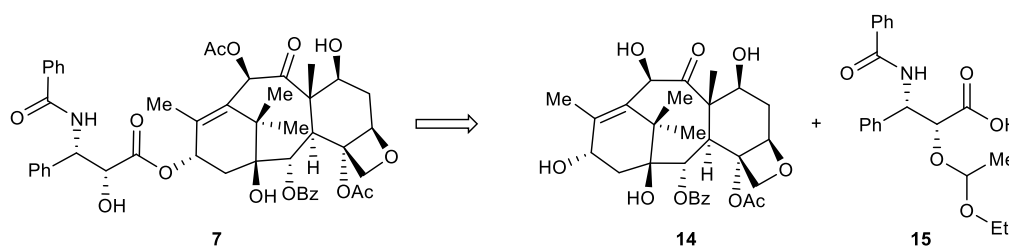
Un des exemples les plus connus de synthèse totale est sûrement celui du Taxol[®] (7). Son développement à travers différentes synthèses et méthodes a suscité l'intérêt de nombreux scientifiques. Le Taxol[®] est une substance issue de l'if du Pacifique (*Taxus brevifolia*) et qui a été isolée pour la première fois en 1966.⁶ Il a été démontré que le Taxol[®] pouvait être considéré comme un nouvel agent antileucémique⁷ et antitumoral contre le cancer ovarien⁸. Au vu de ses capacités d'agent anticancéreux, cette substance a fait l'objet d'un intérêt certain pour les scientifiques depuis ces 40 dernières années.⁶ Au total, il est possible de dénombrer six synthèses totales du Taxol[®] indépendantes dont la première fut réalisée par Holton⁹ en 1994 (SCHEMA 1.1-2), bien que le débat pour savoir lequel des deux scientifiques, Nicolaou ou Holton, a réussi à synthétiser en premier le Taxol[®] reste d'actualité. Sa synthèse reste tout de même toujours étudiée puisqu'en effet, l'année passée, Baran *et al.* ont réussi à trouver une nouvelle voie synthétique du Taxol[®].¹⁰



SCHEMA 1.1-2. Les six synthèses totales du Taxol[®] (7).⁶

Cependant, même la synthèse la plus courte contient au moins 37 étapes (Wender en 1997)¹³ et ne permet pas d'obtenir une quantité suffisante de Taxol[®] pour des fins cliniques. De plus, extraire directement la molécule de l'if pose certains problèmes écologiques. En effet, ce principe actif est localisé dans l'écorce de l'if,¹⁶ ce qui impliquerait alors la mort de l'arbre et à

terme l'extinction de l'espèce. La solution envisagée par les chimistes fut de passer par une semi-synthèse, développée par Denis *et al.* en 1988, partant de la 10-décétylbaccatine III (**14**) (SCHEMA 1.1-3).¹⁷ Cette molécule naturelle a pu être isolée des épines de l'if européen (*Taxus baccata*) et pose donc beaucoup moins de problèmes écologiques. En effet, les feuilles peuvent être régénérées rapidement. Il est donc possible d'en extraire une quantité suffisante pour une utilisation clinique du Taxol.¹⁷



SCHEMA 1.1-3. Rétrosynthèse du Taxol® (**7**) à partir de la 10-décétylbaccatine III (**14**) et le composé **15**.¹⁷

(-)-Maoecrystal Z

Outre le défi que représente une synthèse totale, celle-ci implique souvent le développement de nouvelles méthodologies. La méthodologie est devenue un concept indispensable pour la synthèse totale. En effet, elle permet de développer de nouvelles méthodes efficaces pour la synthèse spécifique d'un composé ou de plusieurs issus de la même famille voire même de nouveaux analogues. Un des exemples les plus récents est la synthèse totale du (-)-maoecrystal Z (**22**).¹⁸ Ils ont pu identifier un groupement particulier sur ce diterpène, une γ -hydroxycétone mise en évidence sur le (-)-maoecrystal Z (**22**) du SCHEMA 1.1-4, qu'Evans a défini comme étant un motif de dissonance (FIGURE 1.1-2). Ce dernier a la particularité d'impliquer une polarisation dépareillée de la chaîne carbonée située entre les groupements oxygénés. Il s'oppose au motif de consonnance où les charges partielles positives, représentées en verts, et négatives, représentées en bleu, sont alternées.

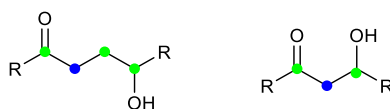


FIGURE 1.1-2. Schéma du motif de dissonance à gauche et celui de consonnance à droite selon la définition donnée par Evans.¹⁸

L'étape clé de la synthèse permettant de former ce motif de dissonance, développée par Reisman *et al.*¹⁸, est une réaction de cyclisation réductrice intramoléculaire initiée par l'iodure de samarium (II) (SmI_2). Leur méthodologie était donc d'oxyder en premier lieu le squelette carboné et d'ensuite refermer les cycles par cette réaction qu'ils ont spécifiquement développée

pour ce type de diterpènes hautement oxydés contenant une γ -hydroxycétone. En effet, ils ont pu utiliser cette méthode pour synthétiser d'autres diterpènes hautement oxygénés comme le (-)-trichorobdal A (**16**), la (-)-longikaurine E (**17**) ou encore la (+)-pleuromutiline (**18**) (FIGURE 1.1-3).

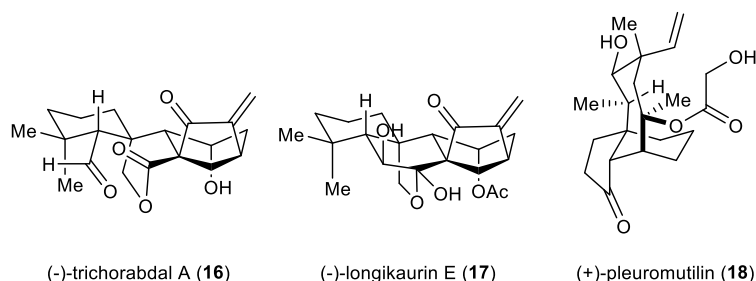
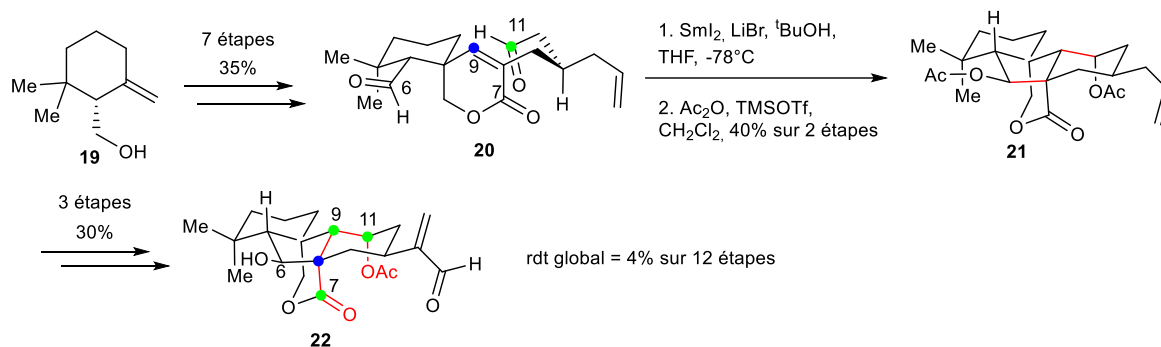


FIGURE 1.1-3. Structures des autres diterpènes hautement oxydés, (-)-trichorabdal A (**16**), (-)-longikaurine E (**17**) et (+)-pleuromutiline (**18**) synthétisés par la méthodologie développée par Reisman et al.¹⁸

Leur but était donc de passer par un intermédiaire clé (**20**) contenant une spirolactone et dont tous les carbones devant être oxydés l'étaient déjà. Ils ont ensuite réalisé la cyclisation réductrice qui permet de refermer le cycle par une liaison entre les carbones 9 et 11 et de former ainsi le motif de dissonance. S'ensuit une deuxième réaction de transfert monoélectronique qui permet de former l'énolate qui peut dès lors réaliser une réaction d'aldolisation intramoléculaire pour former le cycle à cinq chaînons.



SCHEMA 1.1-4. La cyclisation réductrice comme étape clé de la synthèse totale de la (-)-maoecrystal Z (**22**).¹⁸

La réaction de cyclisation réductrice médiée par le SmI_2 est donc essentielle pour la synthèse de ce genre de diterpènes puisqu'elle implique une réactivité de type *Umpolung*. Ce terme a été défini par Seebach¹⁹ et signifie qu'un des atomes présents sur la molécule change sa polarité pendant la réaction. C'est bien le cas du carbone 11 qui voit sa charge partielle passer de positive à négative lors de la réduction.

Cette réaction de cyclisation réductrice, dans le cadre de la synthèse du (-)-maoecrystal Z (**22**) et ces diterpènes analogues, est une réaction assez performante puisqu'elle permet de former

deux des cycles de la structure polycyclique en une seule étape.¹⁸ Elle est d'autant plus importante que d'autres tests pour former ces deux cycles successivement ont échoué.¹⁸ La synthèse du (-)-maoecrystal Z est l'exemple parfait des retombées méthodologiques de la synthèse de molécules complexes.

1.2. Momilactones A et B

Ce mémoire s'inscrit dans le cadre d'un sujet de thèse mené par Loïc Jeanmart dont le but principal est la synthèse totale des momilactones A (**23a**) et B (**23b**). Ces produits naturels (FIGURE 1.2-1) sont principalement issus de la plante de riz et se situent plus particulièrement dans les cosses.²⁰ Ces métabolites secondaires font partie d'une grande classe de molécules, les diterpènes, et s'inscrivent dans la famille des pimaranes. Leur rôle de phytoalexines²¹ les décrit comme des métabolites secondaires phytochimiques synthétisés en réponse à un stress biotique ou abiotique causé par une infection fongique ou bactérienne. Il est à noter que les études menées sur la momilactone A en tant que phytoalexine sont plus nombreuses que celles menées sur la momilactone B.²¹ Leur propriété antifongique s'applique donc contre certains pathogènes comme le champignon *Pyricularia oryzae*²² qui infecte spécifiquement les feuilles et les tiges de la plante de riz.²¹ Elles ont aussi une activité d'inhibiteur contre la croissance et la germination de plusieurs herbes.^{23,24}

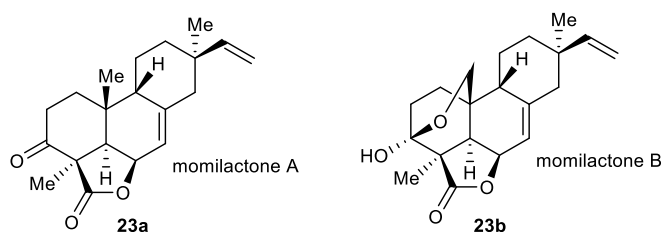


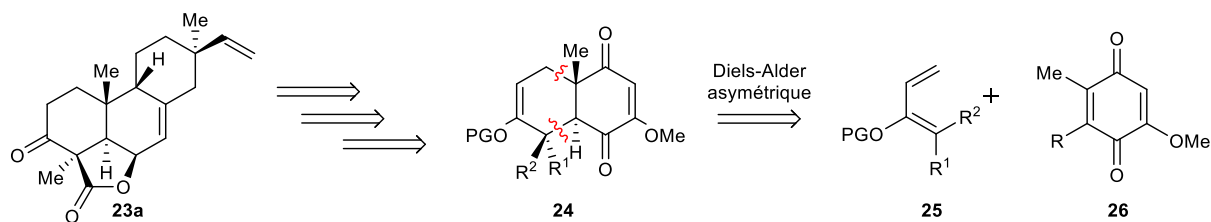
FIGURE 1.2-1. Structures des momilactones A (**23a**) et B (**23b**).

Les momilactones ont suscité l'intérêt de nombreux scientifiques au vu de leurs nombreuses propriétés biologiques. En effet, une de leurs propriétés est leur activité antibactérienne qui a pu être mise en évidence par Fukata *et al.*²⁵ Ils ont aussi pu démontrer que la momilactone B avait une activité biologique plus importante que la A.^{25,26} D'autres tests ont aussi été menés sur les momilactones par Xuan *et al.*²⁷ qui ont prouvé leur caractère antioxydant. Ils ont découvert que séparément les momilactones avaient une activité plus faible que des antioxydants classiques. Mais un mélange des momilactones A et B avait un effet synergique ce qui leur permettait d'atteindre une activité antioxydante similaire à la tricine, une flavone^{27,28} que l'on retrouve également dans les plantes de riz. D'autres groupes se sont penchés sur

l'activité cytotoxique possible des momilactones envers des cellules cancéreuses. C'est notamment le cas du groupe de Chung²⁹ qui a pu démontrer une activité antileucémique. Cette activité a pu être mise en évidence grâce à des essais *in vitro* sur des cellules leucémiques murines. D'autre part, plusieurs groupes, notamment ceux de Kim *et al.*³⁰, Joung *et al.*³¹ et Park *et al.*³², ont mis en évidence une activité cytotoxique envers les cellules cancéreuses humaines du côlon, des poumons et du sang respectivement. Aucun effet secondaire suite à la prise des momilactones comme agent thérapeutique n'a été observé dans le cas des tests *in vivo* menés sur le cancer du côlon humain étudié sur le rat.³⁰ La mort des cellules cancéreuses se ferait principalement par apoptose.^{31,32} Ces propriétés font des momilactones d'excellents candidats comme agent thérapeutique.

Récemment, une nouvelle propriété des momilactones a été découverte par Quan *et al.*^{26,33} Cette dernière est directement reliée à la régulation du taux de sucre dans le sang en ce qui concerne le diabète de type 2 (diabète sucré).²⁶ Ce dernier concerne généralement des personnes plus âgées et peut mener à certaines complications comme des maladies cardiovasculaires ou encore des dommages nerveux.²⁶ Le diabète de type 2 est directement relié à un dysfonctionnement de la production d'insuline qui mène progressivement à de l'hyperglycémie.²⁶ En effet, l'insuline est une hormone peptidique qui permet de réguler le taux de sucre dans le sang. Dès lors, la découverte de potentiels inhibiteurs d'enzymes responsables de la dégradation des polysaccharides (comme l' α -amylase ou l' α -glucosidase) est une voie prometteuse. Il a pu être démontré par des tests *in vitro* que les momilactones A (**23a**) et B (**23b**) avaient une activité inhibitrice contre l' α -amylase (dans le pancréas) et l' α -glucosidase (dans l'intestin). Il est à noter que les momilactones présentent une inhibition plus importante pour l' α -amylase que pour l' α -glucosidase.³³ Cette inhibition permet dès lors de diminuer le taux de glucose dans le sang à la place de l'insuline défectueuse. En plus d'inhiber des enzymes du métabolisme de la dégradation des polysaccharides en glucose, les momilactones A et B présentent aussi une inhibition de la trypsine²⁶, enzyme protéolytique qui hydrolyse de nombreuses protéines, qui empêcherait alors la dégradation de l'insuline.³³

Dans le but de synthétiser la momilactone A (**23a**), une voie rétrosynthétique a été proposée (SCHEMA 1.2-1). Cette stratégie mène à un cycloadduit obtenu via une réaction de Diels-Alder asymétrique entre un diène oxygéné (**25**) et une quinone (**26**). Cette réaction est l'étape clé de cette synthèse puisqu'elle est stéréosélective et permet donc d'obtenir trois centres stéréogènes avec les configurations absolues désirées. C'est cette étape asymétrique qui fera l'objet d'étude de ce mémoire.

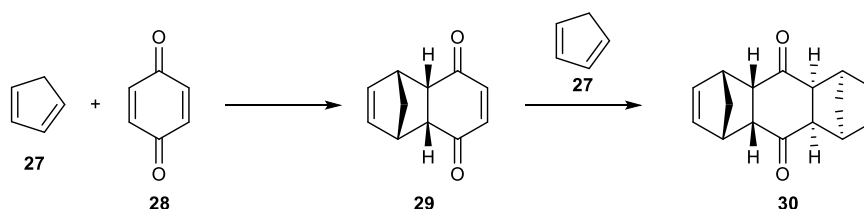


SCHEMA 1.2-1. Voie rétrosynthétique de la momilactone A (23a).

1.3. La réaction de Diels-Alder

1.3.1. Généralités

La réaction de Diels-Alder est l'une des réactions les plus connues et les plus importantes en chimie organique.³⁴ En effet, elle permet de former des liaisons carbone-carbone tout en contrôlant la stéréochimie.³⁵ Elle est particulièrement utilisée en synthèse totale puisqu'elle permet de contrôler la formation de plusieurs centres stéréogènes tout en formant un cycle à six chaînons. Cette réaction fut développée par deux chimistes allemands qui lui ont donné leur nom, Otto Diels et Kurt Alder, grâce notamment à leur travail sur la réaction entre le cyclopentadiène (27) et la 1,4-benzoquinone (28) (SCHEMA 1.3-1).³⁶ Cette avancée fut tellement importante pour la chimie organique (et la chimie en générale) qu'ils reçurent le prix Nobel en 1950.^{34,37}



SCHEMA 1.3-1. Réaction entre le cyclopentadiène (27) et la 1,4-benzoquinone (28) selon le travail développé par Diels et Alder en 1928.³⁶

La réaction de Diels-Alder fait partie d'une grande classe de réactions que l'on nomme péricycliques. Les réactions péricycliques sont caractérisées par leur mécanisme concerté. Plus précisément, la réaction de Diels-Alder correspond à une cycloaddition [4+2] entre un diène et un diénophile. La nomenclature des cycloadditions vient du nombre d'électrons mis en jeu lors de la réaction. Dans ce cas-ci, le diène met en jeu quatre électrons π tandis que le diénophile engage deux électrons π .³⁴ L'efficacité de cette réaction peut être expliquée par le caractère aromatique de l'état de transition.³⁴ Les intérêts de la réaction de Diels-Alder sont ses différentes caractéristiques comprenant sa stéréosélectivité, diastéréospécificité et régiosélectivité.

Parmi toutes les différentes spécificités de cette réaction, la première implique la conformation du diène qui doit obligatoirement être dans une conformation s-cis³⁴ (FIGURE 1.3-1). En effet, la conformation s-trans ne permet pas d'interactions avec le diénophile dû à la trop grande distance entre les deux carbones terminaux, bien que dans le cas du 1,3-butadiène (**31**), la conformation s-trans soit thermodynamiquement la plus stable. Pour information, le préfixe « s » permet de désigner la conformation du diène par rapport à la liaison simple.

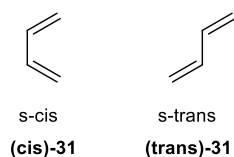
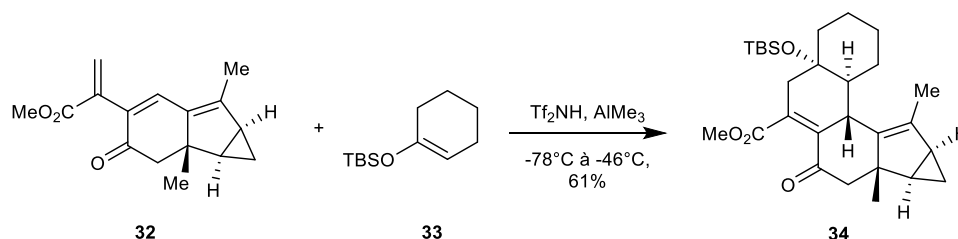


FIGURE 1.3-1. Conformation s-cis et s-trans du 1,3-butadiène (**31**).

Cette affirmation peut être appuyée par la réaction entre un diène (**32**) possédant les deux conformations (s-cis et s-trans) et un diénophile (**33**).³⁸ Le produit obtenu correspond à la réaction entre l'insaturation en conformation s-cis et le diénophile tandis que l'autre insaturation (s-trans) n'a pas réagi (SCHEMA 1.3-2).

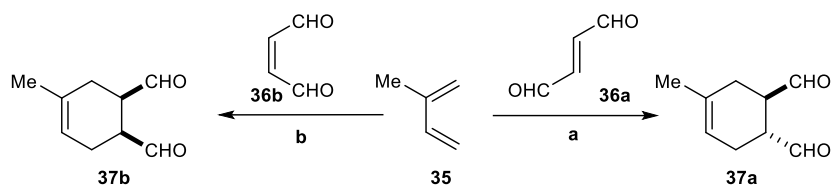


SCHEMA 1.3-2. Réaction de Diels-Alder entre le des-hydroxy-iso-lindenatriène (**32**) et le cyclohexène **33**.³⁸

Néanmoins, il n'est pas impossible de partir d'un diène, dont la conformation majoritaire est la s-trans, comme réactif de départ. En effet, il existe un équilibre entre les deux conformations qui peut être atteint en utilisant une température adaptée afin de franchir la barrière énergétique (de plus ou moins 30 kJ/mol pour le butadiène pour donner un ordre d'idée).³⁴ De plus, par le principe de Le Chatelier, la réaction de Diels-Alder tira l'équilibre vers la formation du composé s-cis au fur et à mesure que ce dernier sera consommé. Le seul cas où la réaction de Diels-Alder n'est pas possible correspond à celui où la conformation s-trans est bloquée. C'est notamment le cas des composés cycliques où la rotation de la liaison simple est impossible.

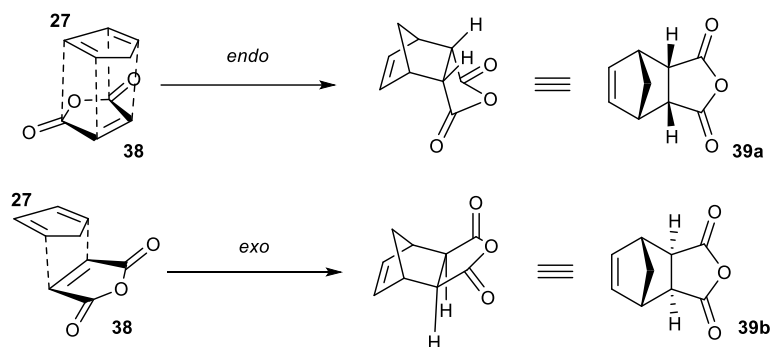
La réaction de Diels-Alder est dite stéréospécifique par rapport aux configurations des réactifs. La stéréospécificité est déterminée par le mécanisme de la réaction et amène à un seul stéréoisomère. Cela signifie que les configurations absolues du produit final sont déterminées

par celles des réactifs.³⁴ Autrement dit, la relation *s-cis* du diène est maintenue dans le produit final ainsi que les relations *trans* ou *cis* du diénophile. Cette caractéristique est visible au SCHEMA 1.3-3.



SCHEMA 1.3-3. La stéréospécificité de la réaction de Diels-Alder selon deux cas : **a.** Le diénophile **36a** avec une relation *trans* donne le produit racémique **37a** avec une configuration *trans* ; **b.** Le diénophile **36b** avec une relation *cis* donne le produit racémique **37b** avec une configuration *cis*.

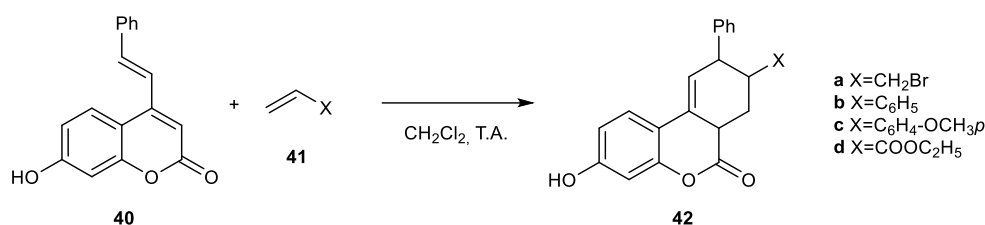
L'autre caractéristique de cette réaction est sa diastéréosélectivité où l'état de transition peut adopter une approche *endo* ou *exo* (SCHEMA 1.3-4) et où un de ces diastéréoisomères est majoritaire. Dans la plupart des cas, le produit majoritaire d'une réaction de Diels-Alder est l'*endo* bien que, souvent, il ne corresponde pas au produit le plus stable thermodynamiquement.³⁹ Cependant, la géométrie *endo*, lors de l'état de transition, permet des interactions orbitales secondaires avec les substituants du diénophile. Le produit *endo* correspond donc au produit cinétiquement favorable, tandis que le produit *exo* correspond à celui thermodynamiquement favorable.³⁹



SCHEMA 1.3-4. Les produits *endo* et *exo* obtenus lors de la réaction de Diels-Alder entre le cyclopentadiène (**27**) et l'anhydride maléique (**38**).

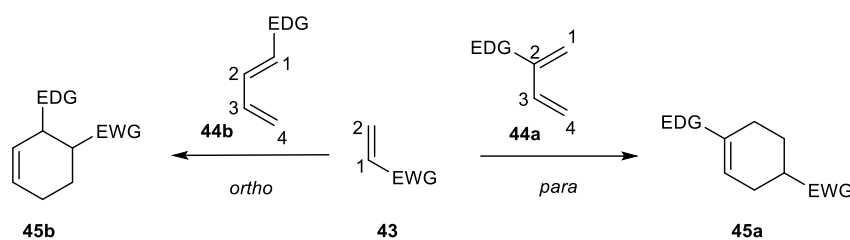
Cependant, depuis quelques années, cette hypothèse commence à être remise en cause par certains chercheurs.⁴⁰ Grâce à différents travaux, il a pu être démontré que l'hypothèse des interactions secondaires n'était pas suffisante pour expliquer la sélectivité *endo/exo* bien que ces dernières y contribuent tout de même.⁴¹ C'est notamment le cas du travail de García *et al.*⁴⁰ Ils ont pu mettre en évidence que la sélectivité *endo*, pour la réaction entre le cyclopentadiène (**27**) et l'anhydride maléique (**38**), résulte d'une répulsion stérique, lors de l'état de transition, moins importante que dans le cas de l'approche *exo*. C'est aussi le cas du travail d'El-Shafei *et*

al.⁴² qui ont montré, par calcul théorique et via la réaction entre un dérivé du 4-arylidène coumarine **40** et des halogénures de vinyle **41** (SCHEMA 1.3-5), que le produit *endo* était plus stable thermodynamiquement que le produit *exo*. La formation majoritaire du produit *endo* ne dépend donc pas exclusivement des interactions orbitales secondaires.



SCHEMA 1.3-5. Réaction de Diels-Alder entre un dérivé du 4-arylidène coumarine **40** et d'halogénures de vinyle **41**.⁴²

La dernière caractéristique de la réaction de Diels-Alder est sa régiosélectivité où, cette fois-ci, la sélectivité donne préférentiellement un régioisomère correspondant aux produits avec les substituants en position « *para* » ou « *ortho* ». La régiosélectivité dépend de la densité électronique des carbones impliqués dans la réaction. Cette densité peut être influencée par l'ajout d'un groupement électrodonneur (EDG) ou électroattracteur (EWG) sur le diène ou le diénophile. Sur le SCHEMA 1.3-6, le C1 du diène **44a** et le C4 du diène **44b** possèdent une densité électronique plus importante due à l'influence du EDG et réagira avec le C2 du diénophile **43** qui lui possède la densité électronique la plus faible. La réaction entre les deux carbones possédant les coefficients LCAO les plus élevés (les C1 et C4 pour les diènes et C2 pour le diénophile) donnera les produits avec la sélectivité « *para* » et « *ortho* ». ⁴³



SCHEMA 1.3-6. La régiosélectivité *ortho* et *para* de la réaction de Diels-Alder entre un diène **44** substitué par un EDG et un diénophile **43** substitué par un EWG.

1.3.2. Théorie des orbitales moléculaires frontières (FMO)

Le fait que la réaction de Diels-Alder soit possible peut être expliqué par la théorie des orbitales moléculaires frontières (FMO). Cette dernière est basée sur le recouvrement orbitalaire possible entre la HOMO d'un des réactifs et la LUMO de l'autre réactif qui accepte les électrons.^{44,45} La théorie des FMOs est indirectement reliée à la méthode de Hückel qui établit que les orbitales π interagissent de manière indépendante par rapport aux orbitales σ .⁴⁶ Cette proposition de Hückel est, dès lors, très intéressante, dans le cas des Diels-Alder, pour expliquer le transfert

d'électrons puisque les espèces impliquées possèdent au moins une insaturation. En effet il est possible, grâce à la méthode de Hückel, de prédire les signes des HOMO et LUMO du diène et du diénophile (FIGURE 1.3-2).

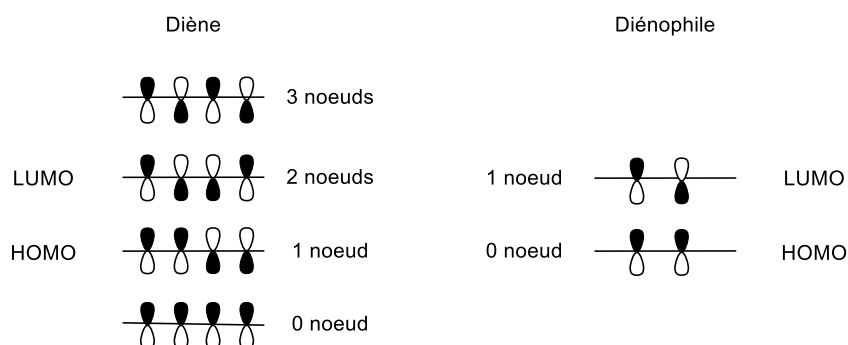


FIGURE 1.3-2. Diagramme des signes des orbitales π du diène et du diénophile.

Dans le cas des cycloadditions [4+2], la HOMO du diène et la LUMO du diénophile (ou inversement) se recouvrent parfaitement (FIGURE 1.3-3). Cette réaction est donc possible à l'état fondamental des réactifs.⁴⁴ De manière générale, c'est la HOMO du diène qui réagira avec la LUMO du diénophile. En effet, la HOMO du diène, étant déjà assez haute en énergie (elle sera plus réactive), aura donc une tendance accrue à réagir avec la LUMO du diénophile.

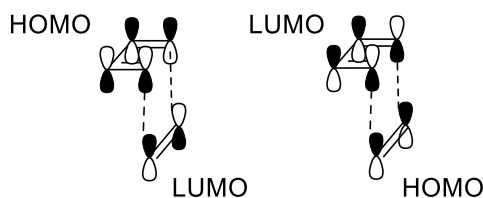


FIGURE 1.3-3. Recouvrement entre la HOMO du diène et la LUMO du diénophile (à gauche) et le recouvrement entre la HOMO du diénophile et la LUMO du diène (à droite).

Il est aussi possible d'évaluer l'influence des substituants en terme de vitesse de réaction. Lors d'une réaction à demande électronique normale, un EWG est placé sur le diénophile et cela a pour conséquence de diminuer l'énergie de sa LUMO. En effet, ce groupement provoque un appauvrissement de densité électronique sur le C2 (SCHEMA 1.3-6), tandis qu'un EDG, placé sur le diène, a pour conséquence d'augmenter l'énergie de sa HOMO, déjà haute en énergie, puisque le groupement électrodonneur va augmenter la densité électronique du C1 du diène **44a** et C4 du diène **44b** (SCHEMA 1.3-6).

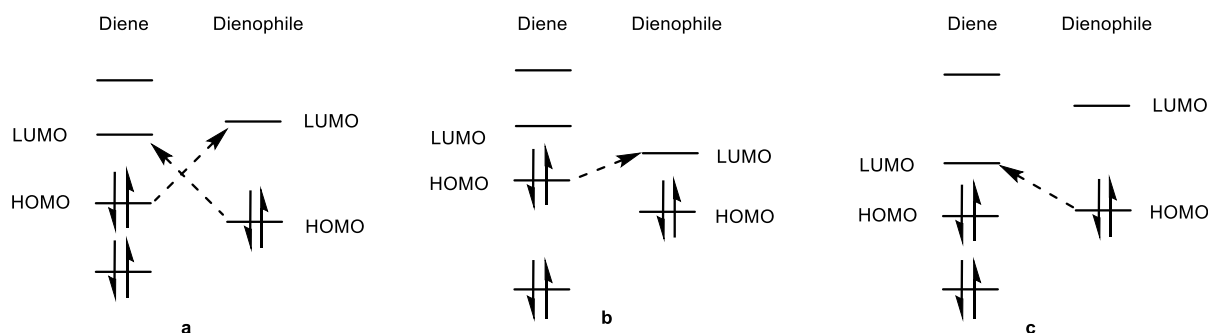


FIGURE 1.3-4. Diagramme orbitalaire de la réaction de Diels-Alder entre un diène et diénophile dans trois cas différents : **a.** Réaction entre un diène et un diénophile non substitués ; **b.** Réaction entre un diène portant un EDG et un diénophile portant un EWG ; **c.** Réaction entre un diène portant un EWG et un diénophile portant un EDG.

La différence d'énergie entre la HOMO et la LUMO est donc diminuée et correspond au cas où cette différence est la plus faible (FIGURE 1.3-4**b**).⁴⁷ C'est d'ailleurs pour cela que ce cas est présenté comme étant la demande électronique « normale ». Cette diminution d'énergie du gap HOMO/LUMO influence la vitesse de la réaction en la rendant plus rapide.⁴⁷ L'autre cas possible est celui où un EDG est placé sur le diénophile qui augmente alors l'énergie de sa HOMO et un EWG sur le diène qui diminue dès lors l'énergie de sa LUMO. Ce cas de figure est présenté à la FIGURE 1.3-4**c**. La différence d'énergie entre la HOMO et la LUMO est plus importante que dans le cas **b** mais est néanmoins plus faible que dans le cas neutre (FIGURE 1.3-4**a**). Ce cas de figure est appelé demande électronique « inverse ».

1.3.3. Réactions de Diels-Alder asymétriques

La réaction de Diels-Alder présente déjà des caractéristiques importantes en terme de sélectivité. Néanmoins, sauf exception, elle ne permet pas de synthétiser des cycloadduits énantiomériquement enrichis. Or, cela représente un des défis les plus importants des chimistes de synthèse.³⁵ Afin de rendre la réaction de Diels-Alder énantiosélective, différentes stratégies ont été développées. Ces stratégies se comptent au nombre de trois et correspondent soit à l'ajout d'un auxiliaire chiral sur le diène ou sur le diénophile soit à l'utilisation d'un catalyseur chiral.³⁵

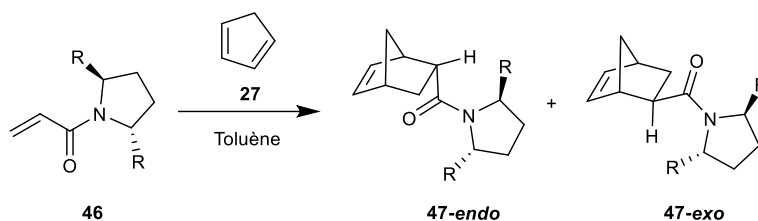
Auxiliaire chiral

L'objectif d'ajouter un auxiliaire chiral est de rendre le diénophile ou le diène chiral³⁵ afin de provoquer un cas de diastéréosélectivité. En effet, à partir d'un substrat chiral, un mélange de diastéréoisomères est obtenu. Étant donné que ces derniers possèdent des propriétés physiques différentes, il est alors possible de les séparer afin d'obtenir le produit diastéréoisomériquement enrichi désiré (correspondant au produit *endo*). La dernière étape consiste à enlever l'auxiliaire pour récolter le produit *endo* énantiomériquement enrichi. Cet auxiliaire chiral doit évidemment

être énantiomériquement pur pour que la sélectivité soit la meilleure possible.⁴⁸ La plupart des auxiliaires chiraux sont issus de molécules naturelles comme les terpènes, les glucides ou encore les acides aminés bien que plusieurs auxiliaires chiraux non naturels soient aussi employés.⁴⁸

L'un des premiers exemples d'auxiliaire chiral est la pyrrolidine étudiée par Kawanami *et al.*⁴⁹ pour la réaction asymétrique de Diels-Alder entre l'acrylamide **46** et le cyclopentadiène (**27**). Les différentes conditions sont présentées au TABLEAU 1.3-1.

TABLEAU 1.3-1. Réactions asymétriques de Diels-Alder entre l'acrylamide **46** et le cyclopentadiène (**27**) catalysées par un acide de Lewis ou non.⁴⁹



Entrée	R	A.L.	T (°C)	Tps (h)	Rdt (%)	endo : exo	de (%)
1	COOMe	/	T.A.	48	81	68 : 32	67
2	COOMe	BF ₃ -OEt ₂	-10	4	65	87 : 13	90
3	COOMe	AlCl ₃	0	2	85	87 : 13	94
4	CH ₂ OMe	/	T.A.	24	80	68 : 32	85
5	CH ₂ OMe	AlCl ₃	0	1	71	89 : 11	98
6	CH ₂ OMOM	/	T.A.	42	75	69 : 31	90
7	CH ₂ OMOM	BF ₃ -OEt ₂	-10	1	76	92 : 8	94
8	CH ₂ OMOM	AlCl ₃	0	1	76	95 : 5	98
9	CH ₂ OMOM	Et ₂ AlCl	0	1	73	86 : 14	98

Le diastéréoisomère majoritaire est, comme cela pouvait être prédit, le produit *endo*. Pour cette réaction, un autre paramètre de sélectivité doit être pris en compte. En effet, les produits obtenus sont diastéréoisomériques entre eux. Cela signifie que l'approche du diène sur l'une des faces du diénophile sera favorisée par rapport à l'autre. Dans ce cas-ci, c'est la face inférieure (face si) qui est favorisée (FIGURE 1.3-5). L'acide de Lewis qui donne la meilleure sélectivité *endo* ainsi que le meilleur *de* est l'AlCl₃.

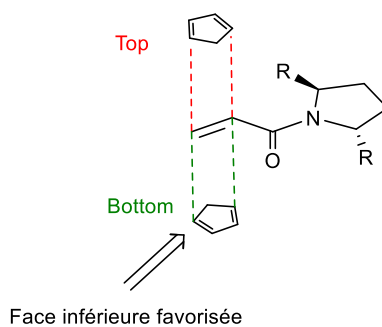


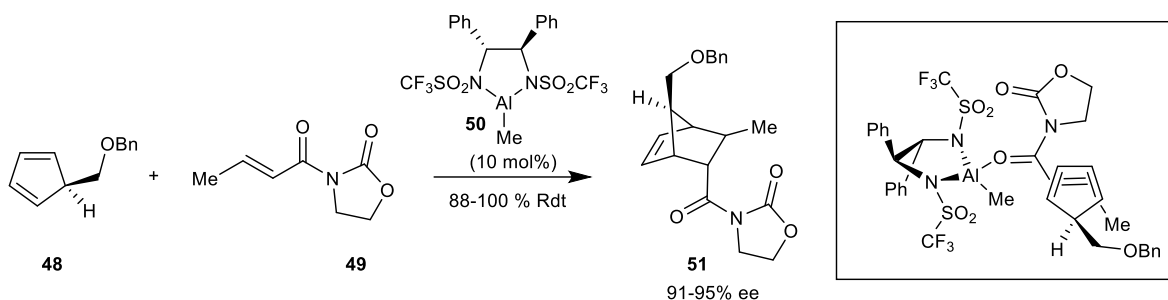
FIGURE 1.3-5. Approche du cyclopentadiène (27) par la face inférieure du diène 46.

Cependant, on peut remarquer que les substituants R jouent un rôle important pour la diastéréosélectivité même sans acide de Lewis. En effet, celui qui permet d'obtenir un meilleur *de* est le groupement formate de méthoxyméthyle (CH₂OMOM) avec une valeur de 90% ainsi qu'une meilleure sélectivité *endo* (entrée 6). En effet, la sélectivité pour une face du diénophile est exacerbée par l'encombrement stérique des substituants de ce dernier. Néanmoins, l'ajout d'acide de Lewis permet d'augmenter à la fois la sélectivité *endo* et la sélectivité faciale.

Acide de Lewis comme catalyseur chiral

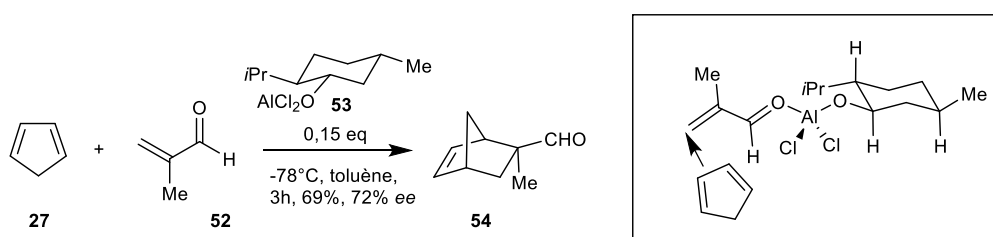
L'utilisation d'acides de Lewis comme catalyseurs chiraux est une branche qui a été très développée ces dernières années.⁵⁰ La compréhension de l'énantiosélectivité d'une réaction passe par une connaissance détaillée du complexe formé entre le catalyseur et le diénophile.³⁵ L'avantage des catalyseurs chiraux, comparés aux auxiliaires, est qu'une quantité substœchiométrique de catalyseur est nécessaire et le produit énantiomériquement enrichi est directement obtenu.³⁵

Les acides de Lewis utilisés comme catalyseurs chiraux sont composés d'un centre métallique coordonné à des ligands chiraux. Ils réagissent généralement avec un diénophile portant un carbonyle.³⁵ En effet, ce dernier joue le rôle de base de Lewis et peut donc réagir avec le catalyseur. De cette réaction, il en résultera une diminution de l'énergie de la LUMO du diénophile. Tout comme le cas de l'ajout d'un EWG sur le diénophile, la vitesse de la réaction sera augmentée. De plus, la catalyse apporte un environnement chiral qui influence la sélectivité sur l'une des faces du diénophile.³⁵ Une illustration de cet environnement peut être visible au SCHEMA 1.3-7 où la sélectivité s'explique par une coordination entre l'aluminium et l'oxygène du carbonyle avec le groupement acryloyle dans une conformation *s-trans*.³⁷



SCHEMA 1.3-7. Réaction de Diels-Alder énantiosélective catalysée par le complexe d'aluminium chiral **50**.³⁷

Un autre exemple relativement connu est la réaction de Diels-Alder asymétrique publiée par Koga *et al.*⁵¹ qui implique, elle aussi, le complexe d'aluminium **53**. Cette dernière implique la réaction entre le cyclopentadiène (**27**) et la méthacroléine (**52**). Dans ce cas-ci, l'adduit où le carbonyle est en orientation *exo* est obtenu avec un excès énantiomérique de 72% (SCHEMA 1.3-8).⁵¹



SCHEMA 1.3-8. Réaction de Diels-Alder asymétrique entre le cyclopentadiène (**27**) et la méthacroléine (**52**) catalysée par le complexe d'aluminium **53**.⁵¹

Les avantages des acides de Lewis comme catalyseurs chiraux ont amené les chimistes à développer une quantité de catalyseurs avec différents centres métalliques comme le cuivre (II), le cobalt (II), le ruthénium (II), le bore (III), l'aluminium (III), le chrome (III), l'euprium (III), l'ytterbium (III), le samarium (III), le gadolinium (III), le manganèse (IV) ou encore le titane (IV).⁴⁵ La nature des ligands de ces complexes est variée et de manière générale, les ligands choisis sont spécifiques pour une réaction afin d'atteindre les meilleurs excès énantiomériques.

1.3.4. Importance des quinones dans les réactions asymétriques catalytiques de Diels-Alder

De manière générale, les quinones sont des composés importants en chimie organique et pas seulement comme intermédiaires mais aussi comme composés pharmaceutiques actifs⁵² comme notamment les mitomycines qui agissent comme anticancéreux.⁵³

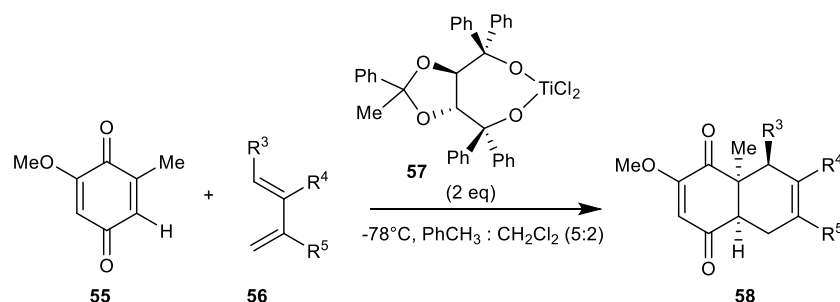
Plus particulièrement, les quinones ont toujours joué un rôle important dans la réaction de Diels-Alder. En effet, comme déjà mentionné, la première réaction de Diels et Alder sur laquelle les

deux chimistes allemands ont travaillé impliquait déjà une quinone.³⁶ Cet intérêt des quinones dans cette réaction peut s'expliquer par deux facteurs. Le premier correspond au caractère électro-déficient de la quinone qui fait d'elle une excellente partenaire de diènes enrichis en électrons ou neutres.⁵⁴ Son deuxième intérêt est directement lié à ses fonctionnalités chimiques riches et diverses qui peuvent facilement être transformées plus tard dans la synthèse.⁵⁴ La réaction de Diels-Alder utilisant une quinone comme diénophile est largement utilisée pour synthétiser des composés naturels qu'elle soit asymétrique ou non. Elle est notamment impliquée dans la synthèse de stéroïdes, d'alkaloïdes ou encore de terpénoïdes.⁵⁴

Catalyseur au titane

Une des premières investigations sur les réactions asymétriques catalytiques avec des quinones a été réalisée par Engler *et al.*⁵⁵ qui ont utilisé un complexe de titane comme catalyseur chiral. Les différentes réactions ainsi que les excès énantiomériques sont repris au TABLEAU 1.3-2.

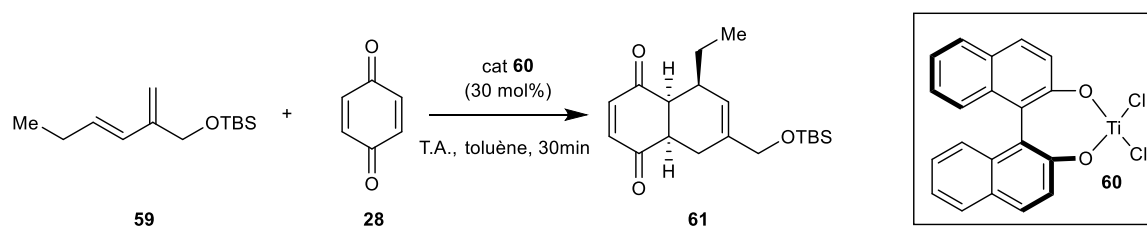
TABLEAU 1.3-2. Réactions asymétriques de Diels-Alder entre le 2-méthoxy-1,4-benzoquinone (55) et différents diènes 56 catalysées par le catalyseur au titane complexé au taddol 57.⁵⁵



Entrée	R ³	R ⁴	R ⁵	Rdt (%)	<i>endo</i> : <i>exo</i>	<i>ee</i> (%)
1	H	H	H	88	/	63
2	Me	H	H	94	>20 :1	80
3	CH(CH ₃) ₂	H	H	90	>20 :1	92
4	(CH ₂) ₂ OCH ₃	H	H	91	18 :1	81
5	(CH ₂) ₄	(CH ₂) ₄	H	100	>20 :1	68
6	H	Me	H	84	8,2 :1	67
7	H	CH(CH ₃) ₂	H	97	8,9 :1	82

Le complexe au titane permet déjà d'obtenir des énantiosélectivités modérées voire bonnes ainsi qu'une bonne diastéréosélectivité pour le produit *endo* (comme cela pouvait être attendu). Néanmoins, l'énantiosélectivité peut être améliorée en utilisant d'autres catalyseurs chiraux spécifiques pour cette réaction.

Plus récemment, White *et al.*⁵⁶ ont aussi travaillé sur un catalyseur au titane pour la synthèse totale de l'(-)-ibogamine dont l'une des étapes de synthèse implique la réaction de Diels-Alder catalysée par le catalyseur au titane complexé au ligand BINOL **60** (SCHEMA 1.3-9).



SCHEMA 1.3-9. Réaction asymétrique de Diels-Alder entre le diène **59** et la 1,4-benzoquinone (**28**) catalysée par le complexe au titane (S)-BINOL **60**.⁵⁶

Ils ont pu mettre en évidence l'utilité d'un catalyseur pour ce genre de réaction. En effet, ils ont au préalable réalisé la réaction entre le diène **59** et la 1,4-benzoquinone (**28**) sans catalyseur. Cette dernière a requis plusieurs heures et une température de 80°C même si la sélectivité *endo* fut bien respectée. A contrario, la réaction avec comme catalyseur le complexe (S)-BINOL **60** n'a pris seulement que 30 minutes et a permis d'obtenir le produit instable *endo* **61**. Il est à noter que la méthode de synthèse du catalyseur joue un rôle important pour l'obtention de bons rendements et de bonnes sélectivités.

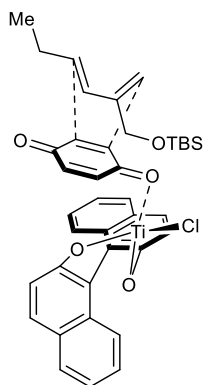


FIGURE 1.3-6. Représentation du modèle proposé par White et al.⁵⁶ pour expliquer la sélectivité entre le catalyseur au titane complexé au (S)-BINOL **60** et la 1,4-benzoquinone (**28**) qui mène au produit *endo* **61**.

Ils ont pu développer un modèle qui permet d'expliquer l'énantiosélectivité de la réaction (FIGURE 1.3-6). Ce modèle postule qu'il existe une interaction π - π entre les cycles du catalyseur **60** et de la benzoquinone **28**, ce qui a pour effet que cette dernière ne peut exposer qu'une seule de ses faces au diène, l'autre étant bloquée par l'interaction avec le catalyseur. Cependant, d'autres investigations sont nécessaires, notamment en ajoutant des substituants à la benzoquinone **28** ou en changeant de diènes, afin d'évaluer ce modèle.

Catalyseur au samarium et gadolinium

Evans s'est aussi intéressé à la réaction de Diels-Alder asymétrique sur des quinones. Pour cela, son groupe a réalisé plusieurs expériences pour valider l'énantiosélectivité du catalyseur qu'ils avaient développé. Ce dernier est composé d'un acide de Lewis comme centre métallique coordonné à un ligand dérivé du pyridyl-bis(oxazoline), aussi appelé pybox (FIGURE 1.3-7).⁵⁷ Pour cette réaction, la quinone doit obligatoirement porter une base de Lewis supplémentaire (un ester par exemple) afin de permettre la chélation avec le centre métallique du catalyseur.

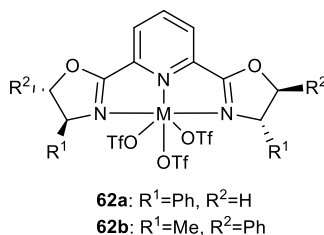
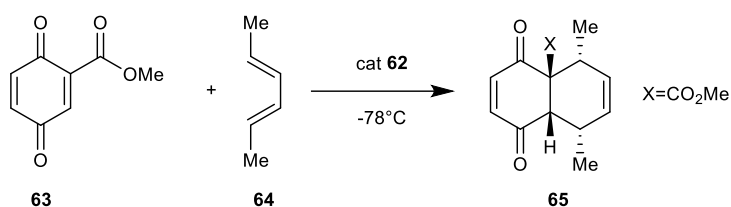


FIGURE 1.3-7. Structure du catalyseur **62** développé par Evans composé d'un métal coordonné au ligand pybox.⁵⁷

Dans un premier temps, ils ont déterminé quel métal donnait les meilleurs résultats d'énantiosélectivité entre le scandium, le lanthane, le samarium, l'ytterbium et le lutétium. Pour cela, ils ont réalisé la réaction dans le dichlorométhane à -78°C entre la benzoquinone **63** et le *trans*-2,4-hexadiène (**64**). Les résultats de son étude sont repris au TABLEAU 1.3-3.

TABLEAU 1.3-3. Étude de différents métaux comme centre métallique pour le catalyseur **62** développé par Evans (à gauche) et de différents solvants avec 10 mol% de catalyseur **62a**-(Sm) (à droite) lors de la réaction de Diels-Alder entre la benzoquinone **63** et le *trans*-2,4-hexadiène (**64**).⁵⁷



Entrée	Métal du cat 62	ee (%)
1	Sc(OTf) ₃	28
2	Sm(OTf) ₃	27
3	La(OTf) ₃	18
4	Yb(OTf) ₃	0
5	LuI ₃	0
/	/	/
/	/	/

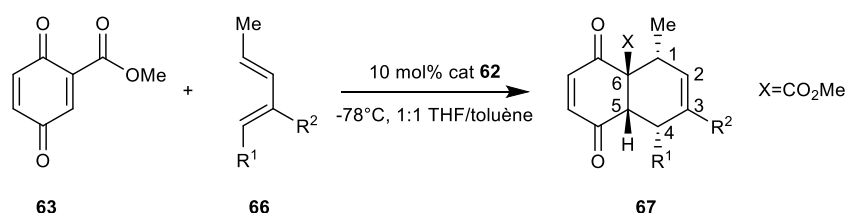
Entrée	Solvant	ee (%)
1	CH ₂ Cl ₂	27
2	THF	87
3	CH ₂ Cl ₂ /éther (1 :3)	0
4	CH ₂ Cl ₂ /toluène (1 :1)	92
5	CH ₂ Cl ₂ /toluène (3 :1)	51
6	CH ₂ Cl ₂ /toluène (1 :3)	89
7	THF/toluène (1 :1)	97

Ils ont pu obtenir d'excellents résultats pour le catalyseur **62a**-(Sm) en plus d'une absence de produits secondaires. C'est donc tout logiquement qu'ils ont choisi ce métal pour la suite de leurs investigations. Il est à noter qu'ils ont aussi développé ce même catalyseur avec du gadolinium maintenant ainsi les mêmes propriétés acide de Lewis et la même gamme de rayon atomique que le samarium.

Le solvant joue aussi un rôle très important dans l'optimisation de l'énantiosélectivité. Un choix judicieux de solvant est donc nécessaire. Pour cette raison, ils ont réalisé la même réaction que précédemment en utilisant 10 mol% du catalyseur **62a**-(Sm) dans différents solvants. Leurs résultats sont aussi repris au TABLEAU 1.3-3. Au vu de ces derniers, le meilleur solvant est un mélange de THF/toluène en proportion 1:1 où ils ont pu obtenir le produit désiré avec un excès énantiomérique de 97% ainsi qu'un rendement isolé de 87%. Une réaction analogue a aussi été menée avec le catalyseur au gadolinium **62a**-(Gd) et de très bons résultats ont aussi été obtenus dans ces conditions (98% d'*ee* et 99% de rendement). Le THF joue ici le rôle de ligand pour le métal et permet donc une meilleure efficacité du catalyseur.

Après ces optimisations de catalyseur et de solvant, ils ont pu tester la réaction entre la quinone **63** et différents diènes **66** afin de comprendre la sélectivité de la réaction. Ces résultats sont repris au TABLEAU 1.3-4.

TABLEAU 1.3-4. Réactions de Diels-Alder entre la benzoquinone **63** et différents diènes **66** catalysées par le catalyseur **62** au samarium ou gadolinium.⁵⁷

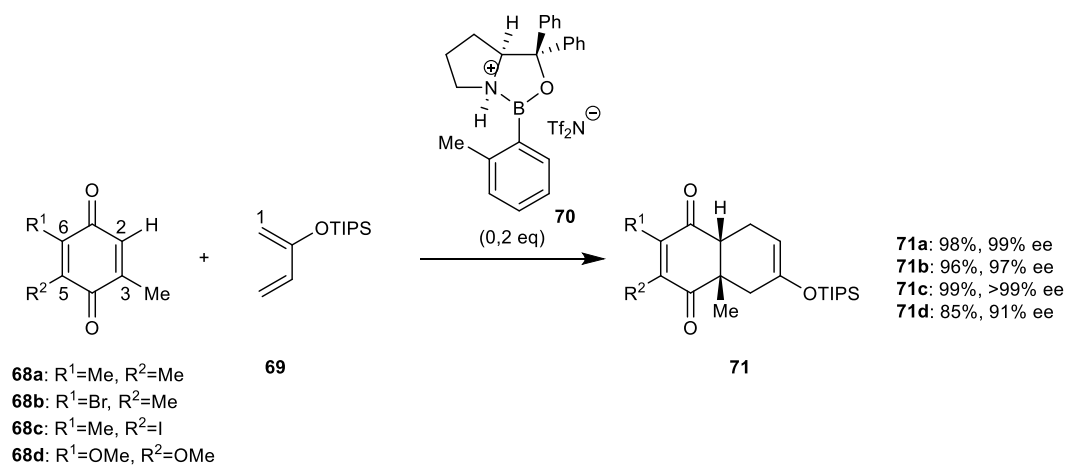


Entrée	Catalyseur	R ¹	R ²	Rdt (%)	<i>ee</i> (%)
1	62a -(Sm)	Me	H	97	87
2	62a -(Gd)	Me	H	98	99
3	62a -(Sm)	H	H	96	96
4	62a -(Gd)	H	H	98	99
5	62a -(Sm)	H	Me	91	97
6	62a -(Gd)	H	Me	97	99
7	62a -(Gd)	Et	H	98	99
8	62a -(Gd)	n- <i>i</i> Pr	H	98	96

Premièrement, le produit *endo* a été obtenu pour chaque réaction ; la diastéréosélectivité de la réaction est donc maintenue. La régiosélectivité est, elle aussi, gardée puisque les atomes de carbones ayant les coefficients LCAO les plus élevés réagissent ensemble. Cependant, une composante régiosélective supplémentaire s'ajoute dans le cas des diènes substitués en position 1-4 (entrée 7 et 8). En effet, plus l'encombrement de R¹ est important, plus les interactions non-liantes sont défavorisées avec le catalyseur. De ce fait, ce sera le groupement le moins encombrant qui se trouvera du côté du catalyseur (dans ce cas-ci, le groupement méthyle), amenant le carbone portant le groupement le plus encombrant à réagir avec le carbone le plus électrophile de la quinone **63**.

Catalyseur au bore

L'année suivante, en 2004, un des travaux les plus importants basé sur les quinones comme diénophiles pour les réactions asymétriques de Diels-Alder a été réalisé par le groupe de Corey (SCHEMA 1.3-10).⁵⁸ Ce dernier s'est intéressé à la réactivité de différentes quinones (**68 a-d**) dont la réaction est catalysée par un sel d'oxazaborolidinium (**70**). Grâce à ce catalyseur, ils ont pu obtenir d'excellents résultats d'énantiosélectivité.

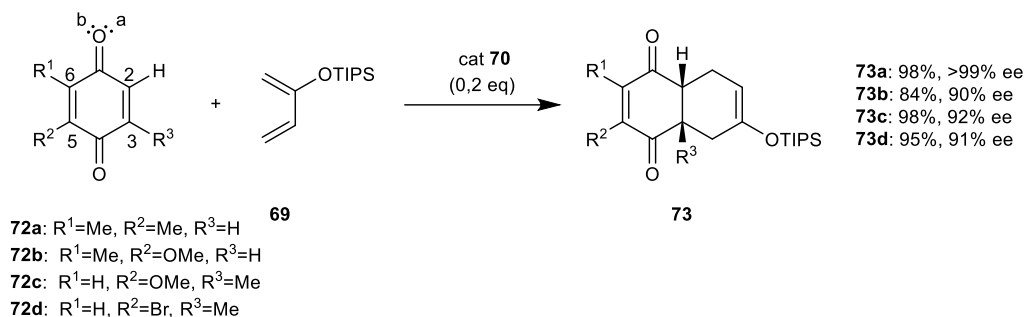


SCHEMA 1.3-10. Réaction asymétrique de Diels-Alder développée par Corey entre les différentes quinones **68** trisubstituées et le butadiène **69** catalysée par l'oxazaborolidinium **70** (0,2 eq).⁵⁸

De ces premiers tests, ils ont pu confirmer le mécanisme de la réaction. Une des premières caractéristiques est la coordination du catalyseur avec la paire libre la moins encombrée du carbonyle (celle en *syn* par rapport à la liaison C_α-H). Une deuxième caractéristique correspond à la sélectivité sur l'une des insaturations de la quinone. Celle-ci étant favorisée sur l'insaturation la moins encombrée et en *syn* de la paire libre effectuant la coordination (C2=C3). La régiosélectivité, caractéristique de la réaction de Diels-Alder, est bien maintenue ici puisque

le C1 du diène attaque le C3 de la quinone (attendu comme étant le carbone le plus électrophile de la quinone coordonnée au catalyseur **70**).

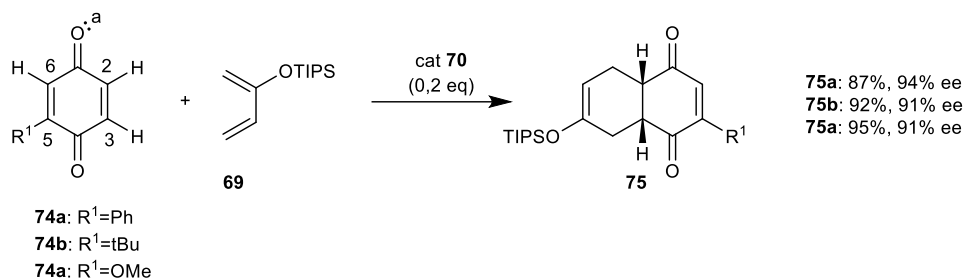
Dans le but de confirmer leur modèle mécanistique, ils ont testé plusieurs réactions avec les quinones **72** bisubstituées (SCHEMA 1.3-11).



SCHEMA 1.3-11. Réaction asymétrique de Diels-Alder développée par Corey entre les différentes quinones **72** bisubstituées et le butadiène **69** catalysée par un oxazaborolidinium **70** (0,2 eq).⁵⁸

Pour toutes ces réactions, la coordination du catalyseur **70** avec la quinone s'est faite par la paire libre de l'oxygène du carbonyle, notée « a ». Dans le cas de la quinone **72a**, les règles expliquées précédemment sont maintenues. À savoir que la paire libre en *syn* de la liaison C_α-H se coordine au bore du catalyseur et que la double liaison la moins encombrée (C2=C3) subit l'attaque nucléophile du diène. Dans ce cas-ci, il n'y a pas de problème de régiosélectivité puisque la quinone est symétrique. Le cas de la quinone **72b** relève une caractéristique régiosélective assez intéressante. En effet, la coordination se fait, à nouveau, avec la paire libre « a » la moins encombrée du carbonyle le plus basique (en β du méthoxy). En effet, dû au caractère électrodonneur du groupement méthoxy, ce carbonyle aura plus tendance à se lier au métal du catalyseur qui, lui, est un acide de Lewis. La troisième réaction, impliquant les quinones **72c** et **d**, a pu mettre en évidence la sélectivité sur l'insaturation en *syn* de la paire libre « a » par la présence d'un méthoxy ou d'un brome. En effet, ces groupements apportent deux effets importants dû à leur caractère électrodonneur. Le premier est qu'ils dirigent la coordination du catalyseur sur le carbonyle en β (par rapport à eux-même), qui devient dès lors le carbonyle le plus basique. Le deuxième effet joue sur l'abaissement de l'électrophilie de la double liaison sur laquelle ils sont substitués (C5=C6), la rendant ainsi inactive.

Ils ont ensuite réalisé une dernière expérience avec les quinones **74** monosubstituées afin de vérifier leur hypothèse sur l'attaque de la double liaison la moins encombrée et la coordination avec la paire libre « a » (SCHEMA 1.3-12). Cette hypothèse a pu être confirmée par cette série de réactions.



SCHEMA 1.3-12. Réaction asymétrique de Diels-Alder développée par Corey entre différentes quinones **74** monosubstituées et un butadiène **69** catalysée par un oxazaborolidinium **70** (0,2 eq).⁵⁸

A partir de tous ces résultats, ils ont pu expliquer l'énantiosélectivité de la réaction de Diels-Alder catalysée par l'oxazaborolidinium **70** en développant un modèle (FIGURE 1.3-8). À partir de ce modèle, on peut voir la coordination entre le carbonyle de la quinone le plus basique et le bore qui agit comme acide de Lewis. De plus, l'oxygène du catalyseur peut se lier par liaison hydrogène à la quinone. Dès lors, la double liaison la plus réactive C2=C3 (et la moins encombrée par rapport à C5=6) ne pourra être approchée par le diène que d'un seul côté, l'autre côté étant bloqué par le cycle aromatique du catalyseur.

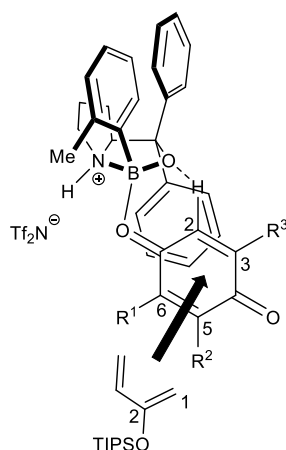


FIGURE 1.3-8. Modèle développé par Corey expliquant l'énantiosélectivité par la coordination entre une quinone et le catalyseur **70** de la réaction asymétrique de Diels-Alder.⁵⁸

Cette réaction asymétrique catalysée par l'oxazaborolidinium **70** donna de tels résultats satisfaisants qu'elle a pu être utilisée comme étape clé de la synthèse totale de différentes molécules naturelles notamment la cortisone (90% ee) ou encore la dendrobine (99% ee).⁵⁹

Néanmoins, dans le but de réaliser la première étape de la synthèse des momilactones A (**23a**) et B (**23b**), différentes méthodes asymétriques ont été développées et présentées dans le chapitre suivant.

Chapitre 2

Stratégies et objectifs

Ce mémoire s'inscrivant dans le cadre d'une thèse menée par Loïc Jeanmart, doctorant au sein du laboratoire de Chimie Organique de Synthèse (COS), plusieurs stratégies ont déjà été mises en place pour synthétiser la momilactone A. Ces différentes stratégies sont présentées dans ce chapitre ainsi que les objectifs spécifiques liés à ce mémoire.

2.1. Stratégies précédemment testées

2.1.1. Sulfinylquinone comme diénophile chiral

Dans un premier temps, la stratégie qui avait été choisie consistait à utiliser une sulfinylquinone, dont l'auxiliaire chiral est un sulfoxide, qui aurait permis le contrôle des centres stéréogènes de l'adduit de Diels-Alder. Ce choix s'est surtout porté sur cette classe de molécules puisque leur réactivité avait déjà été largement étudiée par Carreño *et al.*⁶⁰ La sulfinylquinone, dans le cadre de la synthèse de la momilactone A, a judicieusement été choisie sur base du travail d'Hanquet *et al.*⁶¹ Une réaction a déjà été testée entre cette sulfinylquinone **76** et différents diènes **77** (FIGURE 2.1-1). Malheureusement, tous les tests effectués n'ont pas donné les résultats escomptés.

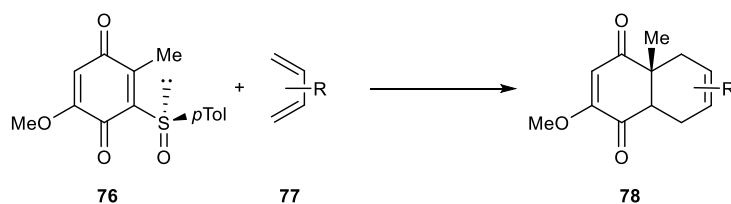
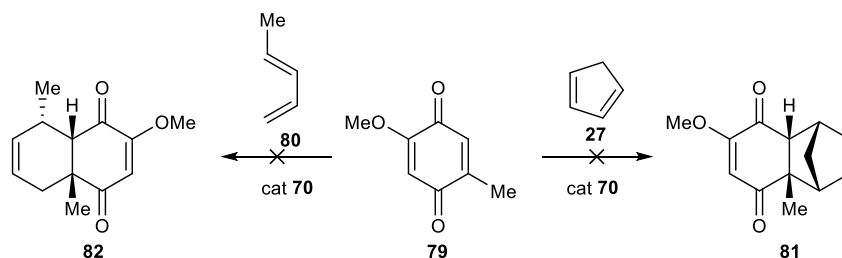


FIGURE 2.1-1. Réaction de Diels-Alder entre la sulfinylquinone **76** et différents diènes **77** pour la première étape de synthèse de la momilactone A (**23a**).

2.1.2. Catalyse de Corey

La seconde stratégie se base sur l'utilisation d'un catalyseur chiral. Pour cela, le catalyseur choisi doit pouvoir coordonner le substrat d'intérêt. Dans notre cas, le premier catalyseur choisi est celui de Corey.⁵⁸ En effet, la quinone contient un carbonyle capable de se coordonner au bore. Dans le cadre de la synthèse de la momilactone A, plusieurs réactions ont été testées entre la quinone **79** en tant que diénophile et plusieurs diènes modèles comme le cyclopentadiène (**27**)

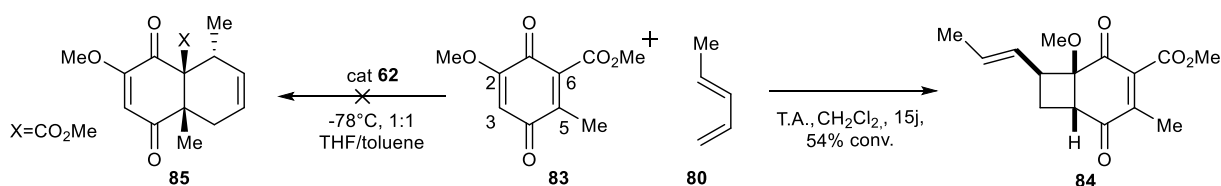
ou encore le pipéridène (**80**) (SCHEMA 2.1-1). Cependant, aucune de ces réactions n'a donné les résultats attendus.



SCHEMA 2.1-1. Réactions asymétriques de Diels-Alder catalysées par le catalyseur de Corey **70** entre la quinone **79** et deux diènes d'intérêt : le cyclopentadiène (**27**) et le pipéridène (**80**).

2.1.3. Catalyse d'Evans

La dernière stratégie s'est alors tournée vers le catalyseur d'Evans⁵⁷ (FIGURE 1.3-7). Cependant, pour que la quinone puisse chélater le métal du catalyseur, il faut ajouter un ester comme cela avait déjà été expliqué au point précédent. De cette manière, la chélation fait intervenir à la fois le carbonyle et l'ester.



SCHEMA 2.1-2. Réaction de Diels-Alder entre la quinone **83** et le pipéridène (**80**) sans catalyseur (à droite) et avec le catalyseur d'Evans **62** (à gauche).

Un premier test a été réalisé avec la quinone **83** (SCHEMA 2.1-2) et le pipéridène (**80**). Malheureusement, ces tests n'ont pas non plus donné les résultats attendus. En effet, sans catalyseur, le produit obtenu correspondait à une cycloaddition (2+2) non concertée sur la double liaison C2=C3. L'hypothèse développée pour expliquer le manque de réactivité se base sur la structure DRX de la quinone **83** qui a mis en évidence un angle de torsion de 54° entre l'ester et le plan de la quinone (FIGURE 2.1-2). Cette orientation serait probablement due à des répulsions stérique et électronique entre le carbonyle de la quinone et l'ester. Dès lors, la perte de conjugaison diminue la réactivité de la double liaison C5=C6, qui a priori aurait dû être la plus réactive, et la rend aussi plus encombrée et donc moins accessible. Dès lors, l'autre double liaison (C2=C3) devient plus réactive. Cependant, dans des conditions particulières en changeant le dichlorométhane par de l'HFIP, le cycloadduit **85** attendu a bien été obtenu. En effet, ce solvant possède un hydrogène assez acide pour se coordiner aux oxygènes de l'ester et de la quinone. Il est donc supposé que cette coordination permette à l'ester d'être dans le même

plan que la quinone. La double liaison C5=C6 est bien, dans ces conditions de conjugaison, la plus réactive. Il a donc été supposé que le catalyseur d'Evans jouerait le même rôle que l'HFIP et permettrait donc d'obtenir le bon intermédiaire **85**. Malheureusement, la réaction catalysée n'a donné aucun produit même après plusieurs jours et malgré une augmentation de température de -78°C à T.A. Dans ce cas-ci, la chélation entre le métal et la quinone n'est pas assez forte pour orienter l'ester dans le même plan que la quinone et mener au produit de Diels-Alder.

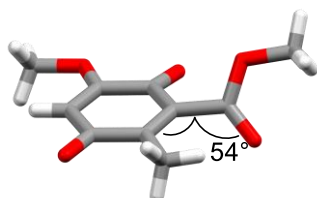


FIGURE 2.1-2. Structure DRX en phase solide de la quinone **83** où le groupement ester possède un angle de torsion de 54° par rapport au carbonyle de la quinone.

2.2. Nouvelle stratégie

Afin de pallier le problème de la perte de conjugaison, une solution possible serait de synthétiser un diénophile portant le groupement ester dans une conformation *syn*-périplanaire avec le carbonyle de la quinone. Pour cela, la molécule envisagée est celle avec l'ester relié à la quinone par un cycle comme c'est le cas des phtalides quinones. Dans ce cas-ci, l'ester est « forcé » à rester dans le même plan que le carbonyle. La phtalide quinone choisie spécifiquement pour la synthèse de la momilactone A est la 6-méthoxyisobenzofuran-1,4,7(3*H*)-trione (**86**) (FIGURE 2.2-1). La réaction de Diels-Alder entre ce diénophile spécifique et différents diènes fera l'objet de ce travail.

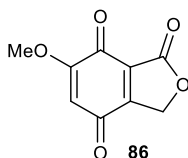


FIGURE 2.2-1. Structure de la 6-méthoxyisobenzofuran-1,4,7(3*H*)-trione (**86**).

2.3. Objectifs

Dans un premier temps, l'objectif sera de synthétiser la phtalide quinone désirée **86**. Cependant, très peu d'exemples illustrent la synthèse d'une phtalide quinone. Les produits les plus proches trouvés dans la littérature correspondent à des quinones dérivées de l'anhydride phtalique⁶²⁻⁶⁸ (FIGURE 2.3-1). De plus, ces dérivés sont très peu étudiés comme diénophile pour des réactions asymétriques de Diels-Alder. En effet, à notre connaissance, seulement la molécule

87 a été utilisée comme diénophile dans une réaction de Diels-Alder.^{63,68} Ce motif de phtalide quinone peu commun représente dès lors un défi pour la recherche d'une voie de synthèse prometteuse.

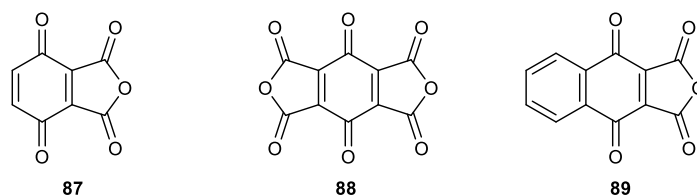
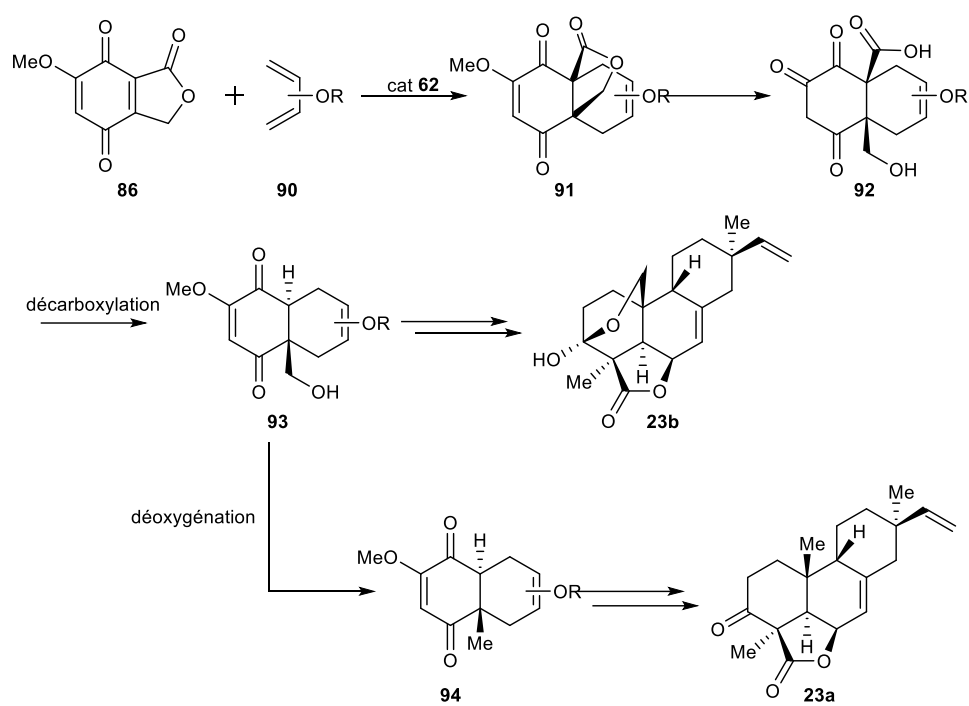


FIGURE 2.3-1. Structures des composés anhydride phtalique (**87**, **88**, **89**) dont la structure se rapproche le plus de la phtalide quinone d'intérêt **86**.⁶²⁻⁶⁷

Dans un second temps, l'objectif sera d'étudier la réaction de Diels-Alder entre le diénophile **86** et le cyclopentadiène (**27**), le pipéridène (**80**) et le diméthylbutadiène. Ces premiers tests permettront de déterminer les conditions optimales de réaction avec et sans catalyseur. L'étude de la réaction avec et sans catalyseur permettra de déterminer l'excès énantiomérique (*ee*) de la réaction. Les conditions optimales ainsi que les *ee* obtenus permettront de prédire si cette réaction est envisageable dans le cadre de la synthèse totale des momilactones. La détermination des conditions optimales peut être une étape importante lorsque la réaction est impliquée dans une synthèse totale et surtout quand celle-ci correspond à la première étape clé de la synthèse. Cette optimisation n'est pas obligatoire mais, dans notre cas, elle permettra de vérifier séparément la réactivité de la quinone et du diène oxygéné d'intérêt.

Et enfin, le dernier objectif sera d'étudier la réaction de Diels-Alder utilisée pour la synthèse de la momilactone A (**23a**) avec des diènes oxygénés d'intérêt **90** et la quinone **86**. La réaction sera alors menée dans les conditions optimales déterminées précédemment. Cependant, le produit de Diels-Alder obtenu devra subir des étapes supplémentaires dû à l'ajout de la lactone sur la quinone. En effet, la lactone devient un élément additionnel qu'il faut pouvoir retirer notamment par une réaction de décarboxylation de Barton suivie d'une déoxygenation de Barton-McCombie (SCHEMA 2.3-1). Néanmoins, ce nouveau substrat **86** est très intéressant pour la synthèse de la momilactone B (**23b**). Il serait dès lors possible d'envisager non pas la synthèse totale de la momilactone A mais bien celle de la momilactone B. En effet, l'intermédiaire **93** pourrait mener directement à la synthèse de la momilactone B (**23b**) (SCHEMA 2.3-1).



SCHEMA 2.3-1. Réaction asymétrique de Diels-Alder catalysée par le catalyseur d'Evans **62** menant au produit désiré **91** pour la suite de la synthèse de la momilactone A (**23a**) et de la momilactone B (**23b**).

Chapitre 3

Résultats et discussion

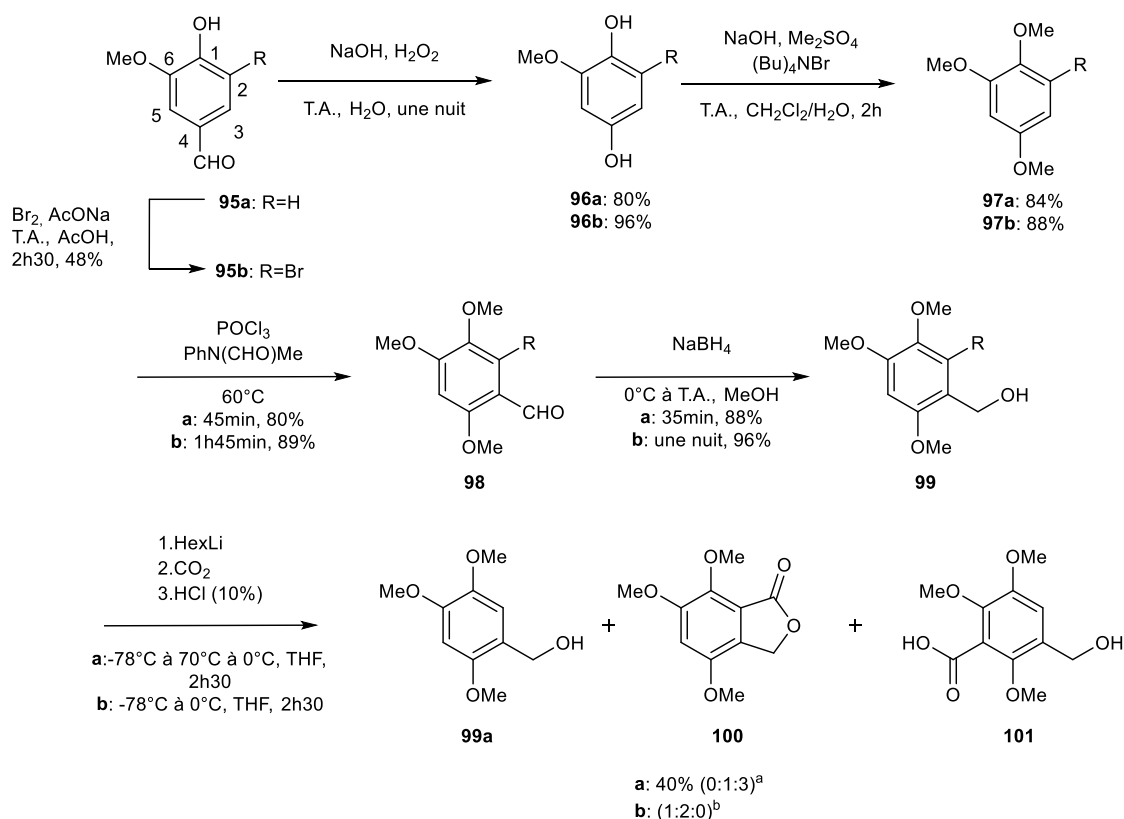
3.1. Synthèse de la phtalide quinone

3.1.1. Synthèse de l'hydroquinone méthylée **100**

Il existe plusieurs méthodes pour synthétiser une quinone. Cependant, l'une des méthodes les plus efficaces est la déalkylation oxydative d'hydroquinones diméthylées.⁵² En effet, les éthers méthylés de phénols sont des composés relativement stables dans diverses conditions. Ils peuvent donc être maintenus jusqu'aux dernières étapes de la synthèse et être oxydés en quinone en toute fin de synthèse via un grand nombre d'oxydants possibles (CAN, AgO, MnO₂-acide nitrique ou encore CoF₃).⁵² C'est donc via l'hydroquinone **100** correspondante, comprenant déjà le modèle lactone, que la phtalide quinone **86** sera synthétisée par oxydation. Le chemin réactionnel pour synthétiser cette hydroquinone est représenté au SCHEMA 3.1-1.

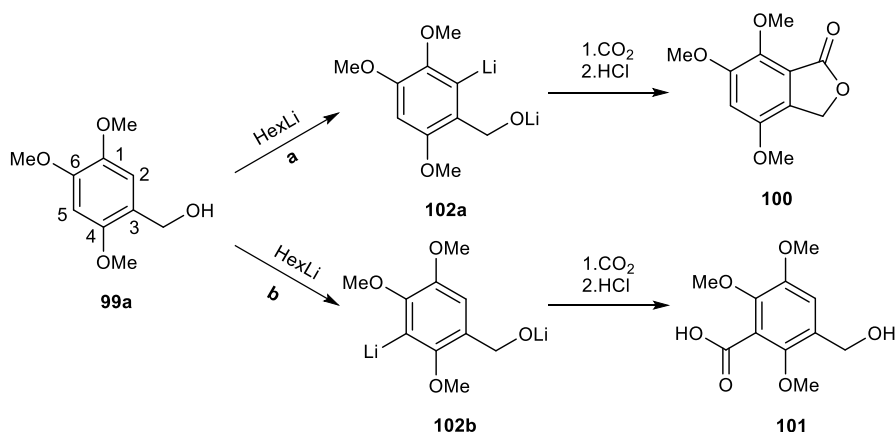
La première synthèse investiguée démarre avec la vanilline (**95a**). Cette dernière est un produit commercial que l'on peut se procurer facilement faisant d'elle un réactif de départ très intéressant. Les premières étapes de cette synthèse correspondent à des réactions bien connues et amènent de très bons rendements oscillants entre 80 et 88%. À partir de ce composé **95a**, une oxydation de Dakin est directement réalisée selon le protocole décrit par Cross *et al.*⁶⁹ afin de transformer l'aldéhyde en phénol. L'hydroquinone est ensuite protégée par des groupements méthyle suite à une réaction de méthylation par le Me₂SO₄. Afin d'initier la lactonisation, un aldéhyde est ajouté par substitution électrophile aromatique (SE_{Ar}). Cela s'est fait via la réaction de Vilsmeier-Haack dont le protocole a été inspirée par celui de Strandridge *et al.*⁷⁰ en utilisant le POCl₃ et le *N*-methylformanilide comme réactifs. La position de l'aldéhyde sur le cycle aromatique est contrôlée par l'effet électrodonneur des groupements méthoxy qui orientent la formylation en position 3. Une réduction au NaBH₄ est ensuite réalisée, décrite par Noble *et al.*⁷¹, afin de former l'alcool benzylique qui est essentiel pour la dernière étape. Un rendement global de 47% est obtenu pour les quatre premières réactions, ce qui est relativement raisonnable. La dernière réaction, correspondant donc à la lactonisation, a été réalisée selon le protocole proposé par Parsons.⁷² En effet, bien que la lactone voulue ne soit pas décrite telle qu'elle dans la littérature, celle synthétisée par Parson y ressemble fortement (sans le méthoxy

en position 6). Pour former la lactone, une *ortho*-lithiation est nécessaire. Cette dernière est suivie d'une estérification de Fischer en conditions acides pour mener au produit **100**.



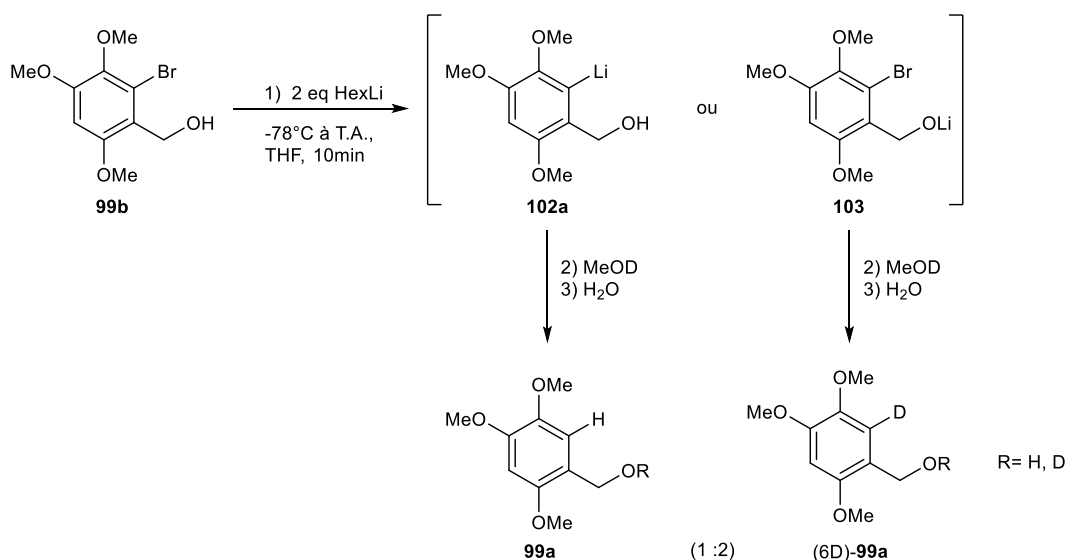
SCHEMA 3.1-1. Chemin réactionnel **a** et **b** pour la synthèse de la 4,6,7-triméthoxyisobenzofuran-1-(3H)-one (**100**) à partir de la vanilline (**95a**). ^aLe rendement et le ratio ont été déterminés à partir des rendements et des masses de chaque produit. ^bLe rendement n'a pas pu être déterminé dû à la présence d'impuretés dans le mélange réactionnel et le ratio a été déterminé par spectroscopie RMN.

Cependant, un produit supplémentaire est obtenu correspondant à une déprotonation en position 5 et menant au produit **101** avec un ratio 1/3 pour le produit désiré. La présence de ce dernier peut être expliquée par une compétition entre deux réactions d'*ortho*-lithiation. En effet, la sélectivité de l'*ortho*-lithiation est contrôlée par les effets des substituants sur le cycle aromatique. Dans ce cas-ci, l'*ortho*-lithiation sera dirigée à la fois par les groupements alkoxy et métoxy qui sont tous les deux des groupements *ortho*-directeurs. Cependant, le groupement métoxy est meilleur groupement directeur que l'alcool benzylique.⁷³ Dès lors, la lithiation se déroulera préférentiellement entre les deux métoxy (position 5) plutôt qu'en position 2 et c'est pourquoi le rendement du produit « acide carboxylique » **101** est supérieur à celui de la lactone **100**. Les deux possibilités d'*ortho*-lithiation sont présentées au SCHEMA 3.1-2.



SCHEMA 3.1-2. Les différents intermédiaires formés lors de l'ortho-lithiation de (2,4,5-triméthoxyphényl)méthanol (**99a**) qui, selon le chemin **a**, donne l'intermédiaire **102a** avec une sélectivité en position 2 et, selon le chemin **b**, donne l'intermédiaire **102b** avec une sélectivité en position 5.

Afin d'éviter ce problème de sélectivité, l'astuce serait d'ajouter un atome de brome en position 2 dans le but de favoriser la réaction d'échange halogène/métal en cette position (SCHEMA 3.1-1). La synthèse de l'hydroquinone **100** souhaitée devrait donc être favorisée. En effet, c'est bien ce qui est observé puisque le produit **101**, correspondant à l'ortho-lithiation en position 5 avec un temps d'addition du lithien contrôlé, n'est plus présent. Cependant, un autre produit est observé correspondant à la réaction de débromation menant au produit **99a** signifiant que l'organolithien a été reprotéoné pendant la réaction. Plusieurs changements de conditions de réaction, notamment le temps d'addition du lithien ou encore la méthode d'addition du CO₂, furent testés mais aucun d'entre eux n'a permis d'éviter le produit de débromation. Un test supplémentaire avec l'addition de méthanol deutéré à la place du CO₂, a alors été effectué dans le but de comprendre quand cette reprotéonation se produisait (SCHEMA 3.1-3).



SCHEMA 3.1-3. Test supplémentaire du traitement de **99b** avec deux équivalents d'HexLi et du méthanol deutéré dans le but de comprendre la réaction de débromation menant au produit **99a**.

Par une analyse spectroscopique, il a pu être confirmé que la protonation de l'organolithien a pu se faire en partie avant l'addition du CO₂. En effet, le produit **99a**, correspondant au cas où la déprotonation est plus rapide que l'échange halogène/métal, est bien visible sur le spectre (FIGURE 3.1-1). La proportion entre les deux produits **99a** et (6D)-**99a** obtenus respectent bien celle déterminée lors de la réaction présentée au SCHEMA 3.1-1.

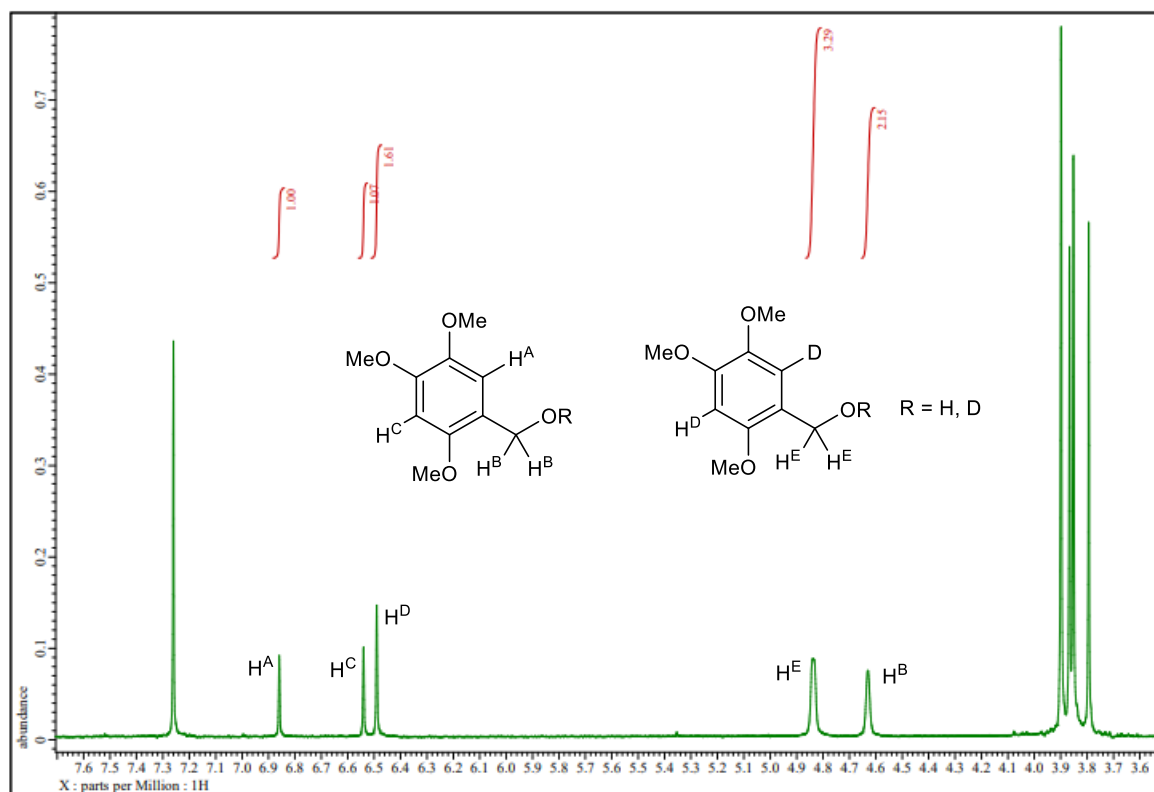
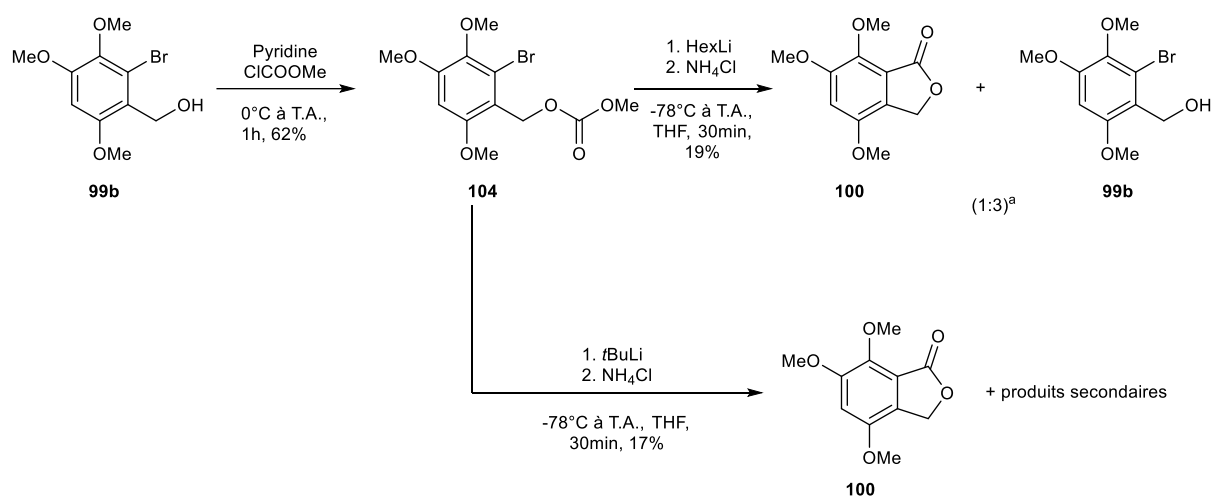


FIGURE 3.1-1. Spectre RMN du brut réactionnel du test du traitement de **99b** avec deux équivalents d'HexLi et du méthanol deutéré dans le but de comprendre la réaction de débromation menant au produit **99a**.

Il est possible d'expliquer ce phénomène par comparaison des vitesses des réactions d'échange et de protonation. L'hypothèse avancée est que la réaction d'échange est plus rapide que la déprotonation en position benzylique. Dès lors, l'alcool benzylique serait capable de protoner l'organolithien avant l'addition du CO₂. Malgré ce produit secondaire, la lactone est obtenue avec un ratio supérieur (1:2) et cette réaction reste donc prometteuse. Malheureusement, les deux produits n'ayant pas pu être séparés, une autre voie de synthèse a dû être envisagée.

À la place de considérer une estérification de Fischer pour synthétiser la lactone, l'idée est de convertir l'alcool benzylique en carbonate (SCHEMA 3.1-4). La lactonisation passe dès lors par une cyclisation intramoléculaire quand le lithien est ajouté. En effet, le carbonate, étant une espèce électrophile, peut être attaqué par l'organolithien pour former la lactone.

Lors de cette réaction de lactonisation, le produit **99b** est aussi obtenu en plus de la lactone avec un rapport 1/3 pour le produit désiré. Cela signifie que l'HexLi agit préférentiellement comme nucléophile et attaque directement le carbonyle avant de réaliser l'échange halogène/métal. Afin de pallier ce problème, la solution serait d'utiliser un lithien plus encombré afin d'empêcher l'attaque nucléophile du carbonate en remplaçant l'HexLi par du *t*BuLi par exemple. Pour ce nouveau test, la lactone a bien été obtenue et isolée. Cependant, en plus d'obtenir des produits secondaires (qui n'ont pas pu être séparés des uns des autres), le rendement de la réaction n'est pas non plus satisfaisant. Néanmoins, afin de vérifier si cette voie de synthèse devait être modifiée, les mêmes tests ont été réalisés sur une hydroquinone protégée par des groupements EOM. Ces résultats seront présentés plus loin dans ce travail.



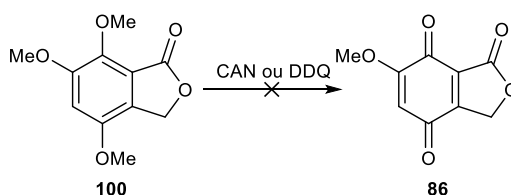
SCHEMA 3.1-4. Chemin réactionnel à partir de la stratégie du carbonate **104** pour synthétiser le composé **100**.^aLe ratio a été déterminé à partir des masses de chaque produit.

Cette voie de synthèse via le groupement électrophile carbonate semble finalement peu concluante au vu du rendement et de la sélectivité de la réaction, ratio 1/3, avec l'HexLi (qui réagit en tant que nucléophile) ou le *t*BuLi. Au vu de ces nombreuses difficultés pour synthétiser l'hydroquinone **100**, une autre voie de synthèse est alors à envisager. Celle-ci sera présentée plus tard dans ce travail. Cependant, une faible quantité d'hydroquinone ayant été obtenue, il était alors possible de tester l'oxydation en quinone **86**. Cette réaction permettra d'obtenir la phthalide quinone **86** désirée et de l'utiliser comme précurseur de la réaction de Diels-Alder.

Une autre solution possible pour éviter la source de proton aurait été de déprotoner directement l'alcool benzylique, avec du NaH par exemple, avant d'ajouter le lithien et d'initier la lactonisation. Cette voie de synthèse n'a pas été investiguée davantage mais semble être une autre voie possible.

3.1.2. Oxydation de l'hydroquinone **100** en phtalide quinone **86**

La synthèse de l'hydroquinone **100** ne représente pas le seul défi de cette synthèse. En effet, l'oxydation en quinone constitue un objectif tout aussi important. Pour cela, les oxydants les plus utilisés et populaires pour l'oxydation en quinones ont été testés. Il s'agit du CAN et du DDQ (SCHEMA 3.1-5). Le CAN représente l'un des oxydants de sel de cérium le plus fort et le plus répandu.⁷⁴⁻⁷⁶ C'est donc, dans un premier temps, ce réactif qui a été testé. Pour cette première réaction, un mélange complexe de produits a été obtenu. L'hypothèse mise en avant pour expliquer ce mélange se base sur la présence d'un hétéroatome en position benzylique. En effet, ces composés benzyliques mènent généralement à des intermédiaires relativement instables. Cela avait déjà été observé au laboratoire avec un composé contenant un atome de silicium en cette position et une décomposition du réactif de départ avait été observée lorsque le CAN fut ajouté en tant qu'oxydant. Néanmoins, d'autres réactions ont été menées par différents groupes, comme Parson *et al.*⁷² et Carreira *et al.*⁷⁷, incluant l'oxydation de composé contenant un alcool benzylique. Ces réactions ont très bien fonctionné et ont donné de très bons rendements, de l'ordre de 77 et 76% respectivement.

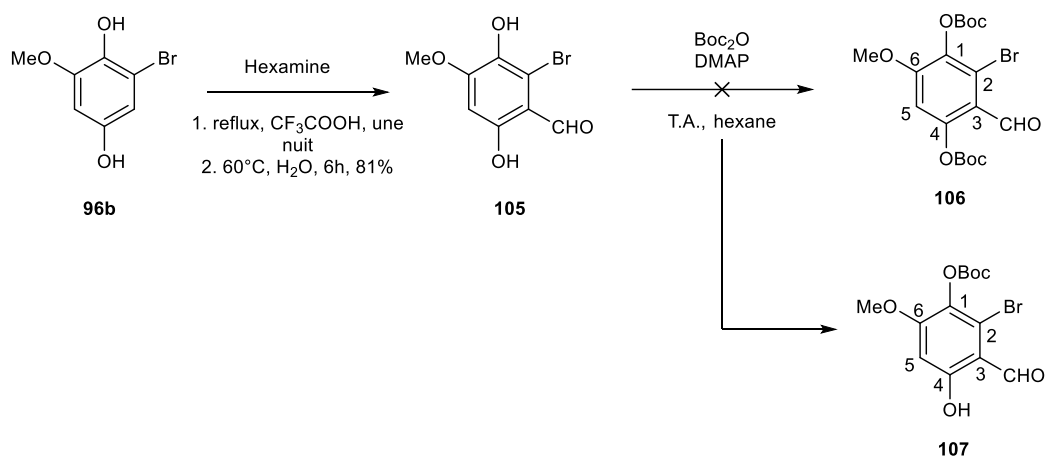


SCHEMA 3.1-5. Oxydation du composé **100** en quinone **86** via les oxydant CAN et DDQ.

Dès lors, un autre oxydant, le DDQ, moins puissant⁷⁸ que le CAN mais tout aussi courant pour cette transformation, a été choisi pour synthétiser la quinone désirée. Seulement, cette fois-ci, aucune réaction n'a été observée. De manière générale, le transfert monoélectronique pour oxyder des hydroquinones riches en électrons comme c'est le cas du composé **100** est assez connu. Cependant, cette oxydation peut devenir difficile si un EWG est présent sur la molécule. Ce phénomène est exacerbé si cet EWG est conjugué comme c'est le cas pour l'hydroquinone **100**. Ceci pourrait expliquer le manque de réactivité du DDQ. La synthèse de la phtalide quinone à partir de phénols protégés par des groupements méthylés devient dès lors compromise. Au vu de ces résultats, les oxydants passant par un mécanisme radicalaire comme c'est le cas pour CAN et DDQ semblent poser problème pour des substrats comme la lactone **100**. Ainsi, les tests avec AgO n'ont pas été expérimentés au profit d'une nouvelle voie de synthèse qui amènerait à une oxydation plus accessible.

3.1.3. Une nouvelle stratégie pour synthétiser la phtalide quinone **86**

Pour cette nouvelle stratégie, le chemin réactionnel considéré implique la synthèse d'une hydroquinone non protégée pour favoriser l'oxydation en quinone. Pour cela, d'autres groupements protecteurs, qui peuvent facilement se retirer, doivent être considérés comme c'est le cas des groupements *tert*-butoxycarbonyl (Boc). Ces derniers résistent bien aux milieux basiques et peuvent facilement être déprotégés en milieu acide. Cependant, la stratégie développée pour les carbonates est toujours maintenue afin de vérifier si cette réaction permet de favoriser la lactonisation dans ces conditions. Les étapes de synthèse sont identiques à celles présentées au SCHEMA 3.1-1. La première étape correspond à la bromation en position *meta* de l'aldéhyde de la vanilline (**95a**). Cette sélectivité est assurée par les effets électroattracteur et électrodonneur de l'aldéhyde et du groupement méthoxy respectivement. Ensuite, l'oxydation de Dakin est réalisée dans le but de synthétiser l'hydroquinone **96b**. De la même manière que précédemment, la réaction de Vilsmeier-Haack a été utilisée pour placer un aldéhyde en position 3. Cependant, cette réaction n'a pas fonctionné peu importe les réactifs utilisés que ce soit le DMF/POCl₃ ou l'AlCl₃/CH(OMe)₃. Dès lors, une autre réaction connue pour substituer un cycle aromatique d'un aldéhyde a été réalisée. Il s'agit de la réaction de Duff qui a permis d'obtenir un très bon rendement de 81% (SCHEMA 3.1-6).



SCHEMA 3.1-6. Nouveau chemin réactionnel utilisant les Boc comme groupement protecteur pour la synthèse de l'hydroquinone non protégée **112**.

Après la réaction de Duff, la protection aux Boc peut se faire via le Boc₂O et le DMAP utilisé comme catalyseur nucléophile. Malheureusement, il a été montré, par une analyse spectroscopique NOE, que la protection n'a pu se faire que sur le phénol en position 1, celui-ci étant le moins encombré et le plus basique (SCHEMA 3.1-6). En effet, une légère réponse entre les

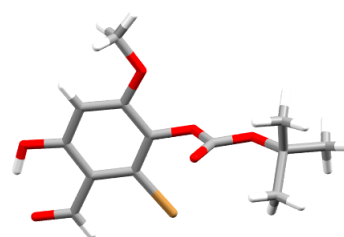
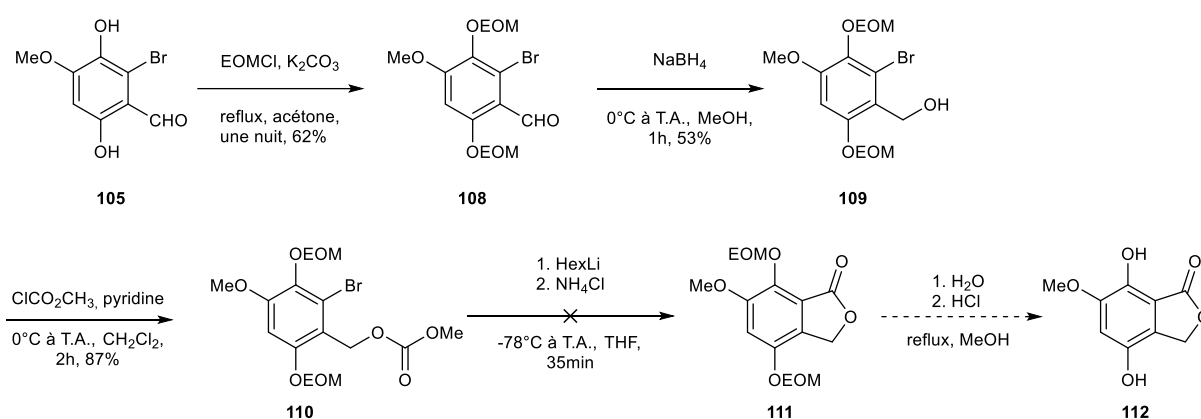


FIGURE 3.1-2. Structure DRX de **107**.

protons du Boc et ceux du méthoxy a pu être observée. Une structure DRX du cristal a aussi pu confirmer que la protection s'est faite sur le phénol en position 1 (FIGURE 3.1-2). Le reste de la synthèse n'a donc pas pu être mené.

Un autre groupement protecteur a donc été envisagé et il s'agit de l'EOM. Pour cela, le même chemin réactionnel (SCHEMA 3.1-1) a été réalisé hormis que les groupements protecteurs Boc ont été remplacés par des groupements EOM (SCHEMA 3.1-7). Contrairement à la réaction avec les Boc, la protection des phénols par le EOMCl a bien été double. Cette dernière fut inspirée par le protocole établi par Zhang *et al.*⁷⁹



SCHEMA 3.1-7. Nouveau chemin réactionnel pour synthétiser l'hydroquinone **112** protégée par des groupements EOM.

Après cette réaction de protection, la réduction de l'aldéhyde en alcool benzylique par le NaBH_4 a pu être réalisée. De la même manière que pour la synthèse précédente, l'alcool benzylique a été converti en carbonate pour réaliser l'étape de cyclisation. La dernière étape de cette synthèse correspond à la déprotection de l'EOM pour donner l'hydroquinone non protégée **112**. À partir de cette synthèse, l'oxydation de l'hydroquinone **112** en quinone **86** pourra être testée.

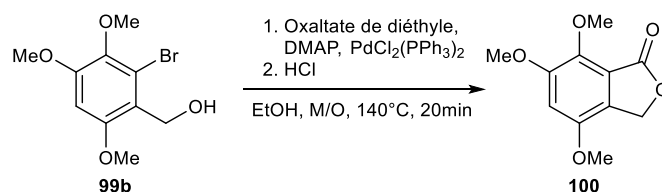
Cependant, comme dans le cas de l'hydroquinone protégée **100**, la réaction de cyclisation avec l'HexLi n'a pas fonctionné. La réaction utilisant le *t*BuLi comme source métallique pour l'échange halogène/métal fut, elle aussi, testée. Malheureusement, il semblerait que le seul produit identifiable dans le brut réactionnel soit le produit de débromation et non la lactone **111**. Cela suggérerait qu'il y a une source de proton dans le milieu réactionnel qui permettrait de reprotoner l'intermédiaire aromatique lithié. Afin d'en être sûr, une investigation plus profonde aurait dû être menée. Cependant, dans une optique de trouver une synthèse raisonnable pour former la lactone, cette dernière n'a pas été faite. Dès lors, une nouvelle stratégie a été envisagée. Celle-ci se base sur des catalyseurs au palladium qui, via une réaction de couplage, permettront d'obtenir la lactone désirée.

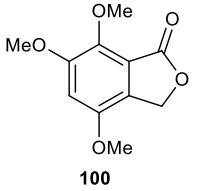
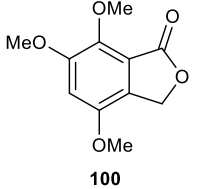
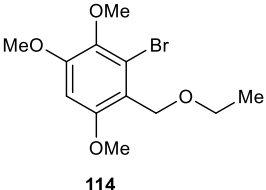
3.1.4. Synthèse de l'hydroquinone **100** via une réaction de couplage au palladium

Pour cette voie de synthèse, l'alcool benzylique bromé est nécessaire afin de réagir avec le catalyseur et la source de CO pour mener au produit désiré, la lactone **100**. Ces réactions se font dans un micro-onde afin d'irradier et d'activer le catalyseur et/ou la source de CO par absorption de l'onde (micro-onde). Dans le cas des réactions de carbonylation, les méthodes classiques pour introduire le CO dans le milieu réactionnel ne sont pas pratiques. C'est pourquoi le développement de sources de CO a dû être envisagé.⁸⁰

La réaction d'abord a été testée avec les substrats méthylés afin de vérifier l'efficacité de cette réaction. Pour cela, une première réaction est testée suivant le protocole de de Monroe *et al.*⁸¹ qui utilise l'oxalate de diéthyle comme source de CO et le chlorure de palladium (II) bis(triphenylphosphine) comme catalyseur. Le DMAP est ici utilisé comme base. Plusieurs conditions ont été testées. Ces dernières sont reprises au TABLEAU 3.1-1.

TABLEAU 3.1-1. Différentes conditions de la réaction de couplage au palladium (II) bis(triphenylphosphine) avec l'oxalate de diéthyle comme source de CO pour synthétiser l'hydroquinone **100**.^aLe rendement isolé n'a pas pu être calculé puisque les produits n'ont pas pu être isolés. ^bLe ratio a été déterminé à partir des intégrations des pics attribués à chaque produit.

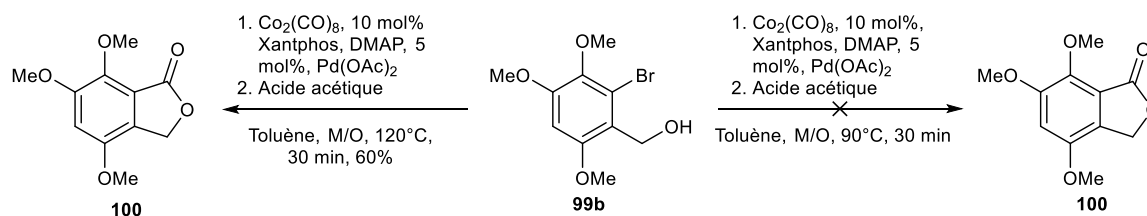


Entrée	mol % cat.	Produit	Rdt (%)	Ratio ^b
1	6	 100 + produit secondaire	/ ^a	3 : 1
2	2	 100 + produit secondaire	/ ^a	3,3 : 1
3	0,8	 114	12	/

Il est déjà possible d'esquisser une tendance pour cette réaction. Quand la quantité de Pd est supérieure à 1 mol%, la lactone est bien formée mais la réaction donne un produit secondaire. Ce dernier n'a pas pu être isolé ni déterminé. Cependant, quand la réaction se fait avec un pourcentage de Pd inférieur à 1 mol%, la réaction donne un seul produit mais ce dernier ne correspond pas à la lactone **100** mais à un éther benzylique éthylique (**114**). Cela signifie que l'addition oxydante entre le bromure d'aryle et le palladium ne s'est pas faite, au profit de la réaction entre l'alcool benzylique et l'éthanol. Cette réaction avait déjà été testée par Monrose *et al.*⁸¹ sur un autre substrat (l'alcool 2-bromobenzyle) et la lactone avait bien été obtenue avec un rendement de 77%. Or, notre substrat **99b** contient un groupement donneur en *ortho* du brome qui défavorise l'addition oxydante du dérivé bromé sur le catalyseur au palladium. De plus, les groupements méthoxy en *ortho* et *para* de l'alcool benzylique favorisent une réaction SN₁ par stabilisation du carbocation benzylique. Cela expliquerait les difficultés d'obtenir le produit désiré quand le pourcentage de catalyseur est inférieur à 1 mol%.

Une autre réaction de couplage a donc été testée cette fois-ci avec l'acétate de palladium (II) comme catalyseur et l'octacarbonyle dicobalt comme source de CO selon le protocole de Baburajan *et al.*⁸² (SCHEMA 3.1-8). Ici aussi, le DMAP est utilisé comme base.

Pour le premier test de cette réaction, les mêmes conditions, que Baburajan *et al.*⁸² ont utilisées, ont été suivies. Dans notre cas, aucune réaction n'a été observée étant donné que seul le produit de départ fut récupéré. Le produit de débromation n'ayant même pas été observé, il est possible d'affirmer que même l'addition oxydante du bromure d'aryle sur le catalyseur n'a pas été réalisée. Dès lors, un changement des conditions de réaction a donc été envisagé en augmentant la température. Cette augmentation a permis d'enfin synthétiser l'hydroquinone **100** sans produit secondaire et avec rendement acceptable de 60%.



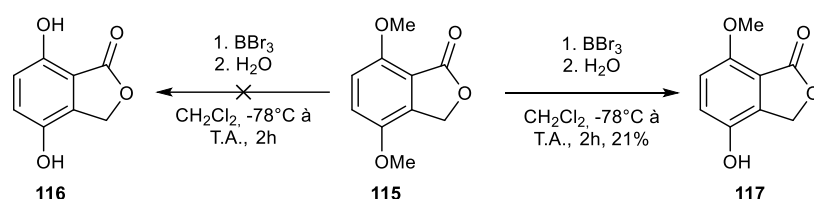
SCHEMA 3.1-8. Réaction de couplage à l'acétate de palladium (II) avec l'octacarbonyle de dicobalt comme source de CO pour synthétiser l'hydroquinone **100**.

3.2. Synthèse d'une nouvelle phtalide quinone pour les premiers tests de réaction de Diels-Alder

3.2.1. Réaction d'oxydation

En parallèle à ces nouveaux tests de lactonisation, une nouvelle stratégie d'oxydation de l'hydroquinone **100** a été mise en place. Cette fois-ci, en utilisant d'autres oxydants ne réagissant pas par un mécanisme radicalaire.

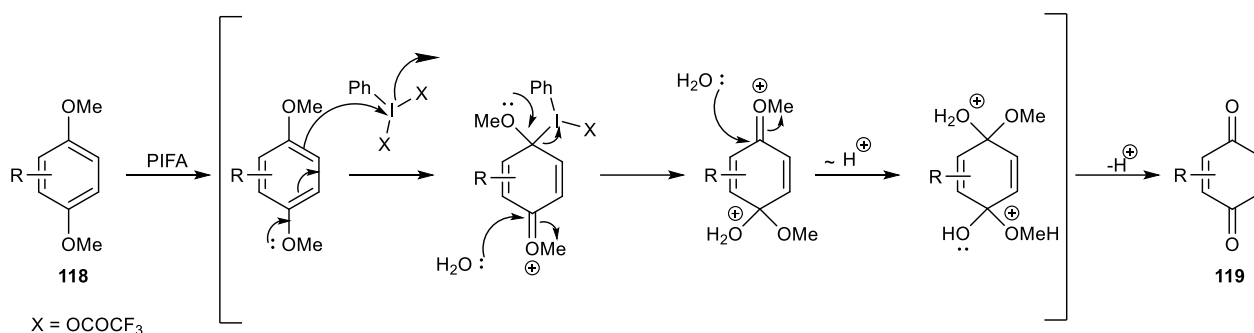
Dans un premier temps, afin de réaliser de premiers tests avec le catalyseur **62** d'Evans pour la réaction de Diels-Alder, c'est l'oxydation du substrat **115** (obtenu avec un rendement de 57% en suivant le protocole de Parson⁷²) contenant deux groupement méthoxy (au lieu de trois pour la synthèse de la momilactone) qui sera testée. La stratégie est donc de déprotéger les groupements méthyles afin de former l'hydroquinone non protégée **116** et de tester différentes conditions d'oxydation.



SCHEMA 3.2-1. Réaction de déméthylation de l'hydroquinone **115** par le BBr_3 .

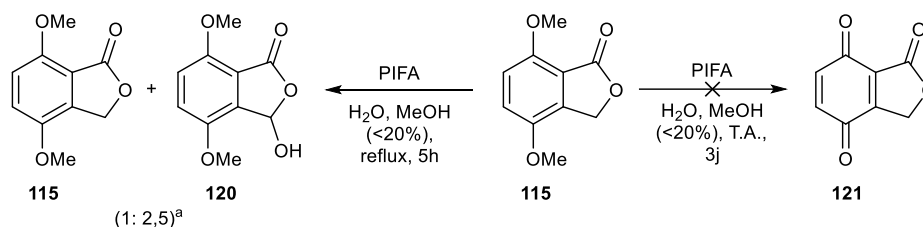
Afin de déprotéger l'hydroquinone **115**, une première réaction fut testée avec le BBr_3 qui est un agent déméthylant reconnu⁵³ (SCHEMA 3.2-1). Cependant, le BBr_3 n'a déprotégé qu'un seul des deux méthyles, celui non conjugué au carbonyle. Cela peut s'expliquer par le caractère base de Lewis plus faible du phénol conjugué à la lactone, dû à son caractère attracteur. Malgré quatre équivalents de BBr_3 et un temps de réaction plus long (quatre jours), la déméthylation complète n'a pas été obtenue.

Dès lors, d'autres conditions de déméthylation ont été testées. L'oxydation d'une hydroquinone diméthylée avait déjà été testée par Tohma *et al.*⁵² en utilisant le PIFA comme oxydant en obtenant d'excellents rendements pour ses réactions (quantitatifs). Ce dernier ne réagirait pas selon un mécanisme de transfert monoélectronique mais plutôt selon un mécanisme SE_{Ar} . Dans ce cas-ci, l'aromatique jouerait le rôle de nucléophile et attaquerait l'iodure pour *in fine* former la quinone selon le mécanisme présenté au SCHEMA 3.2-2.



SCHEMA 3.2-2. Mécanisme réactionnel supposé de l'oxydation du diméthoxybenzène **118** en quinone **119** par le PIFA.

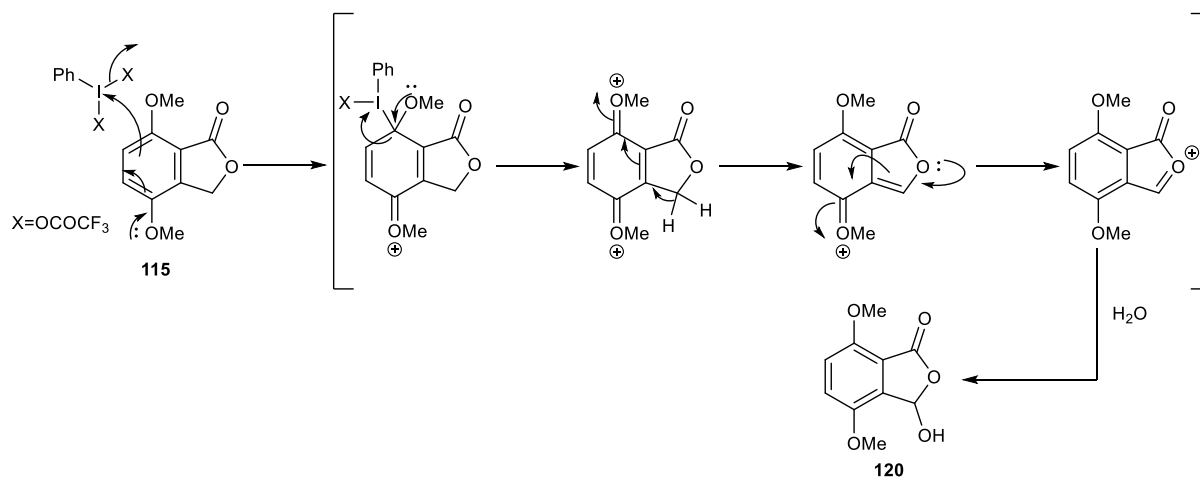
Dès lors, de premiers tests ont été menés sur l'hydroquinone **115** dans le but d'obtenir les premiers substrats pour la réaction asymétrique de Diels-Alder. Une première réaction fut lancée en suivant scrupuleusement le protocole établi par Tohma *et al*⁵² (SCHEMA 3.2-3). À température ambiante, aucun changement de couleur du milieu réactionnel ne fut observé comme c'est souvent le cas pour la synthèse de quinones. Au bout de trois jours, la réaction fut arrêtée et le produit désiré ne fut pas obtenu. Cela pourrait s'expliquer par le caractère attracteur de la lactone qui diminue la densité électronique du carbone nucléophile de l'aromatique. Dès lors, un changement des conditions fut apporté en réalisant la réaction à reflux (SCHEMA 3.2-3).



SCHEMA 3.2-3. Réaction d'oxydation de l'hydroquinone **113** par le PIFA à T.A. (à droite) et à reflux (à gauche).^aLe ratio a été déterminé à partir des intégrations des pics attribués à chaque produit.

Cette fois-ci, un changement de couleur du milieu réactionnel a bien été observé. Au bout de cinq heures, la réaction fut arrêtée. Une partie du produit de départ a été récupéré ainsi qu'un deuxième produit. L'hypothèse établie est que ce produit soit l'hémiacétal **120**. Le mécanisme S_EAr supposé du PIFA amènerait à un intermédiaire dicationique qui lui-même mènerait au produit **120** en présence d'eau (SCHEMA 3.2-4). Ce résultat soulève plusieurs questions. La première vient directement de la suite de l'oxydation de l'hémiacétal **120** par le PIFA qui pourrait mener à un dérivé de l'anhydride phtalique **87**. Ce type de motif pourrait poser certains problèmes de sélectivité sur les carbonyles pour la suite de la synthèse des momilactones A (**23a**) et B (**23b**). Une autre question résulte directement du mécanisme supposé de l'oxydation de **115** en hémiacétal **120**. En effet, le cycle aromatique est reformé durant ce dernier. Il serait

alors possible de transposer ce mécanisme à la phtalide quinone **86** que l'on désire synthétisée. Cette dernière pourrait mener à la reformation à l'hydroquinone **110** et serait donc instable.



SCHEMA 3.2-4. Mécanisme réactionnel supposé de l'oxydation de la lactone **115** en hémiacétal **120** par le PIFA.

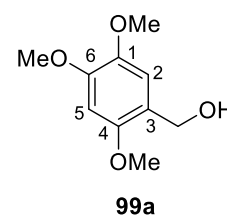
Néanmoins, une nouvelle perspective possible serait de tester l'oxydation de l'hydroquinone **120** pour voir s'il possible de l'oxyder en quinone. Malheureusement, la suite de cette investigation n'a pas pu être réalisée par manque de temps. Il en est de même des tests de réactions de Diels-Alder qui doivent encore être menés.

Chapitre 4

Conclusions et perceptives

Ce mémoire a pu mettre en lumière toute la difficulté de la synthèse de la phtalide quinone **86**. En effet durant cette synthèse, plusieurs obstacles ont dû être évités et une approche synthétique appropriée a dû être envisagée à chaque étape.

Tout d'abord, la première voie de synthèse développée impliquait une réaction d'*ortho*-lithiation du composé **99a** afin de donner l'hydroquinone **100**. Or, cette réaction d'*ortho*-lithiation a posé des problèmes de sélectivité contenu du fait que deux groupements *ortho*-directeurs différents étaient présents sur la molécule, à savoir des groupements méthoxy et un groupement alcoolate. L'*ortho*-lithiation dirigée par les groupements méthoxy mène au produit « acide carboxylique » **101** après l'addition du CO₂, tandis que celle dirigée par le groupement alkoxy mène à la lactone **100** après l'ajout du CO₂. Dès lors que les méthoxy sont de meilleurs groupements *ortho*-directeurs, la sélectivité a été dirigée par ces groupements sur le carbone 5 et non par le groupement alcoolate. Cette compétition entre les deux *ortho*-lithiation donnait clairement un avantage au produit **101** d'où sa proportion plus importante.



Afin d'éviter cette compétition, la nouvelle stratégie développée passait par l'ajout d'un atome de brome. Ce dernier est ajouté judicieusement en position 2 pour mener à la synthèse de la lactone **100**. Cet atome de brome permet une meilleure sélectivité de l'addition du CO₂ par l'intermédiaire d'une réaction halogène/métal. En effet, cette réaction est plus rapide que l'*ortho*-lithiation en position 5. Il était donc possible de contrôler la sélectivité de l'échange, avec un temps d'addition du lithien contrôlé, et donc la synthèse de la lactone **100**. Cependant, une réaction secondaire se produisait, correspondant à une réaction de débromation. En effet, deux réactions sont à nouveau en compétition dans ce cas-ci, à savoir la réaction de déprotonation de l'alcool benzylique et la réaction d'échange. Or, dans certains cas, cette dernière peut être plus rapide que la déprotonation. Cela signifie que l'alcool benzylique est alors capable de protoner l'aryle lithié et former le produit débromé **99a**. Malgré un ratio plus important pour la lactone que pour le produit débromé, ces deux derniers n'ont pas pu être isolés.

Afin de pallier ce problème de débromation, la solution était d'éviter toute source de protons sur le réactif. Pour cela, un groupement électrophile, un carbonate, a été substitué à l'alcool benzylique. Ce groupement a l'avantage d'initier directement la lactonisation lors de l'ajout du lithien au vu de son caractère électrophile. Cependant, ces réactions n'ont mené au produit **100** souhaité qu'avec de faibles rendements.

Afin de toujours synthétiser ce précurseur **100** important, une dernière voie de synthèse a pu être testée incluant cette fois un couplage au palladium. Différents catalyseurs, ligands, sources de CO et conditions ont donc été testées. La première réaction, impliquant le palladium (II) (bis)-triphénylphosphine comme catalyseur et l'oxalate de diéthyle comme source de CO, a pu mettre en évidence que l'ajout de plus de 0,1 mol % de catalyseur menant au produit lactone **100** et d'un produit supplémentaire, tandis que l'ajout d'une quantité inférieure à 1 mol % de catalyseur mène à l'éther benzylique éthylique **115**. Le deuxième test, impliquant l'acétate de palladium (II) comme catalyseur, le xantphos comme ligand et l'octacarbonyle de dicobalt comme source de CO, a été mené selon différentes conditions. La première, avec une température de 90°C, n'a montré aucune réactivité. Cependant, le second test mené avec les mêmes réactifs mais à une température de 120°C a permis de synthétiser la lactone désirée **100** sans produit secondaire avec un rendement de 60%.

Dans l'objectif de vérifier si l'hydroquinone **100** pouvait servir de précurseur à la phtalide quinone **87**, des tests d'oxydation ont été menés. Ces premiers tests impliquaient des oxydants dont le mécanisme correspond à des transferts monoélectroniques, notamment le CAN et le DDQ. L'utilisation de ce premier oxydant a mené à un mélange de produits indéterminés, tandis que le deuxième n'a montré aucune réactivité. Au vu de ces résultats, d'autres oxydants, dont le mécanisme supposé est différent, ont donc été envisagés, comme le PIFA. Ces tests, menés sur la lactone **116** ne contenant plus que deux groupements méthoxy, n'ont pas montré la réactivité souhaitée. La réaction à température ambiante n'a montré aucune réactivité du PIFA, alors que, pour la réaction à reflux, un mélange du produit de départ et de l'hémiacétal **120** a été obtenu.

Dans le but d'obtenir un premier diénophile pour les tests de réaction de Diels-Alder, une dernière alternative a donc été testée. Cette dernière impliquait dans un premier temps la déméthylation de la lactone **116** qui serait suivie de tests d'oxydation. Cette déméthylation a nécessité l'utilisation de BBr₃ mais ce dernier n'a pu déprotéger qu'un seul des deux phénols, correspondant à la meilleure base de Lewis.

À partir des premiers résultats d'oxydation, d'autres voies de synthèse ont donc été envisagées. Ces dernières incluaient la présence de groupements protecteurs, qu'il est possible de déprotéger facilement, afin de synthétiser l'hydroquinone **112** non protégée qui devrait faciliter les réactions d'oxydation en phtalide quinone **86**.

Dans un premier temps, un premier test avec l'addition des groupements Boc sur les phénols a été réalisé. Malheureusement, un seul des deux phénols (correspondant au plus basique et au moins encombré) a pu être protégé. Un autre groupement a donc été envisagé et il s'agissait du groupement EOM. Via ce dernier, la protection a pu être double mais malheureusement le reste de la synthèse n'a pas pu être menée. En effet, la réaction de lactonisation du carbonate **104** n'a pas donné les résultats attendus.

Néanmoins, les perspectives de ce travail restent nombreuses. En effet, le défi de synthétiser une phtalide quinone (dont la **86**) avec une voie de synthèse raisonnable est toujours d'actualité. Le chemin pour y arriver est déjà en partie déblayé par ce travail mais beaucoup d'objectifs restent à combler. La voie de synthèse via la réaction de couplage au palladium reste une alternative prometteuse qui mérite d'être approfondie et optimisée afin de trouver les meilleures conditions de synthèse de l'hydroquinone **100**. De plus, cette voie de synthèse pourra être adaptée pour des substrats portant les groupements EOM. Directement reliée à cette synthèse, les tests d'oxydation menés avec le PIFA sur un substrat méthylé sont encore à investiguer. Il en est de même pour les réactions d'oxydation des substrats de la voie « EOM ». Les tests d'oxydations sur ce type de composés (oxydation directe ou déprotection suivie de l'oxydation) restent intéressants à mener en utilisant différents types d'oxydants notamment le CAN, le DDQ, le PIDA ou encore le PIFA pour ne citer qu'eux.

Il reste cependant la plus grosse partie du travail correspondant à l'optimisation de la réaction de Diels-Alder avec un tel substrat phtalide quinone dans les conditions catalytiques d'Evans avec différents diènes supposés réagir avec des quinones. Si la réactivité de la phtalique quinone **86** est satisfaisante, alors la synthèse de diènes adaptés pour la synthèse de la momilactone A (**23a**) ou B (**23b**) sera possible. Une autre partie très intéressante de ce travail pourra être l'étude de l'énantiosélectivité de la catalyse d'Evans entre la phtalide quinone **86** et différents diènes, notamment celui désiré pour la synthèse de la momilactone A et B.

Chapitre 5

Partie expérimentale

5.1. Indications générales

5.1.1. Appareils

Spectroscopie RMN ^1H et ^{13}C

Les spectres RMN ^1H ont été enregistrés sur un appareil JEOL (JNM EX-400) avec une fréquence de 400 MHz et JEOL RESONANCE (JNM ECZ-500) avec une fréquence de 500 MHz tandis que les spectres RMN ^{13}C ont été enregistrés sur un appareil JEOL RESONANCE (JNM ECZ-500) avec une fréquence de 125 MHz. Les échantillons sont préparés dans des tubes standards en quartz de 5 mm et dilués dans des solvants deutérés à température ambiante. Les résolutions des pics sont réalisées grâce au programme Delta. Les déplacements chimiques (δ) sont reportés en ppm et calibrés à partir du déplacement chimique du pic résiduel du solvant, les constantes de couplage (J) sont reportées en Hertz (Hz). Le nombre total de protons ainsi que la multiplicité des signaux sont aussi donnés par les spectres RMN ^1H . Cette dernière est notée selon le code suivant : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet). Tous les spectres ^{13}C sont découplés à partir des protons. L'attribution des pics protons et carbones a été réalisée par corrélation ^1H - ^1H (NOE) et ^1H - ^{13}C (HMQC et HMBC).

Spectroscopie infrarouge

Les spectres infrarouge (IR) ont été reportés grâce à un spectrophotomètre infrarouge à transformée de Fourier (FT-IR) de la marque « Spectrum Two » (Perkin Elmer) en utilisant la technique ATR (*Attenuated Total Réflexion*). Les nombres d'onde correspondant aux pics d'intérêt sont donnés en cm^{-1} et la fonction chimique correspondant à la vibration est indiquée entre parenthèse.

Point de fusion

Toutes les mesures de point de fusion ont été mesurées à l'aide d'un « Büchi Melting Point B-545 ». Cet appareil permet de programmer des températures initiale et finale avec un gradient de température de $10\text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$. Les échantillons ont été introduits dans l'appareil via des capillaires ouverts de type Rotilabo[®] de dimension 1,35 mm de diamètre extérieur et 80 mm de

longueur. Les gammes de températures correspondent au début de la fusion du solide et de la fusion complète du produit.

Spectroscopie de masse haute résolution (HRMS)

Les analyses de spectroscopie de masse ont été réalisées avec un spectromètre Bruker MaXis Q-TOF à impact de masse sur la plateforme MaSUN de l'Université de Namur. Les échantillons ont été dissous dans un solvant adéquat avec une concentration de 1 mg.mL⁻¹ et dilués 500 fois dans un mélange MeCN/H₂O (50/50). Les solutions diluées (200 µL) sont envoyées dans la source ESI avec une pompe à seringue Harvard au débit de 180 µL.min⁻¹. Les conditions ESI sont les suivantes : le voltage capillaire est réglé à 4,5 kV, l'azote sec est utilisé comme gaz nébulisateur à 0,4 bar et comme gaz de séchage à 180°C. Les spectres ESI sont enregistrés à une fréquence de 1 Hz dans une gamme allant de 50 à 300 m/z. la calibration a été réalisée avec un mélange de référence ESI-TOF provenant de Agilent. Les données sont traitées en utilisant le logiciel Bruker DataAnalysis 4.1. Les masses trouvées pour [M+H]⁺ ont été comparées aux valeurs calculées.

Diffraction aux rayons X (DRX)

Les données de diffraction aux rayons X à l'état solide ont été récoltées en utilisant le diffractomètre de type « Oxford Diffraction Gemini R Ultra » via la radiation K_α du cuivre ($\lambda = 1,54 \text{ \AA}$) à 295 K. Les données et la détermination des mailles cristallines ont été menées sur le programme CrysAlis PRO. La représentation graphique des monocristaux a été réalisée grâce au programme Mercury.

Micro-onde

Les réactions ont été réalisées grâce à un appareil micro-onde de la marque CEM. Les différentes solutions ont été préparées dans un tube de 10 mL surmonté d'un capuchon en Teflon et scellé sous pression. L'appareil permet de moduler différents paramètres : la puissance maximale (25 W), la pression maximale (300 psi), la température (température maximale de 300 °C) et le temps de réaction. L'appareil permet aussi une agitation magnétique des différents échantillons.

5.1.2. Chromatographie

Chromatographie sur couche mince (CCM)

Les plaques CCM ont été obtenues par l'utilisation d'un gel de silice 60 F₂₅₄ Merk de 2 mm sur une feuille d'aluminium. La séparation des différents composés s'est faite par l'utilisation de différents éluants. Ces derniers sont indiqués entre parenthèse ainsi que le ratio, exprimé en

volume, entre les deux éluants utilisés. La détection des produits s'est faite par différentes techniques : lumière UV à 254 nm, une solution de KMnO_4 (3 g de KMnO_4 , 20 g de K_2CO_3 et 5 mL de NaOH 5% aqueux dans 300 mL d'eau distillée) ou d'une solution de *p*-anisaldéhyde (3,7 mL de *para*-anisaldéhyde, 1,1 mL d'acide acétique et 3,7 mL d' H_2SO_4 dans 300 mL d'éthanol absolu). Le rapport frontal (R_f) a été calculé en divisant la distance du produit sur la plaque par la distance du front d'élution.

Chromatographie sur colonne

Les chromatographies sur colonne sont réalisées sous pression avec un gel de silice 60 Merk (0,040-0,063 mm). Les éluants utilisés ont une qualité technique et ont été distillés avant leur utilisation. Leur ratio, exprimé en volume, est indiqué dans le mode opératoire.

Préparation de la silice démétallée :

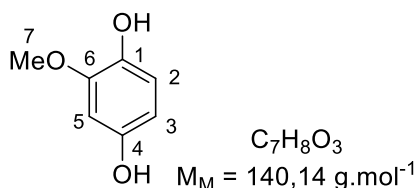
Dans le cas de la purification de produits pouvant interagir et complexer les métaux, une démétallation de la silice est nécessaire. La procédure est la suivante : la silice 60 Merk est traitée dans un bain d'HCL 10% aqueux et en agitant toutes les demi-heures pendant une journée. Ensuite, la silice est laissée décanter et le surnageant est évacué. La silice est rincée à l'eau distillée, laissée décanter et le surnageant est à nouveau évacué. Ce cycle de rinçage est réalisé jusqu'à ce que le pH soit neutre. La silice est ensuite filtrée et laissée sécher sur du papier filtre.⁸³

5.1.3. Réactifs et solvants

Les réactifs et les solvants ont été achetés chez les fournisseurs Acros, Merck, TCI, Carbosynth, Fluorochem, Fisher Scientific et J&K Scientific. Ces produits ont été utilisés sans purification sauf contre-indication dans le mode opératoire. Les solvants utilisés pour les réactions ont une qualité analytique. Les solvants techniques ont d'abord été distillés avant utilisation. Le toluène, le diéthyl éther, le THF et le dichlorométhane sont purifiés et séchés via un système de purification de solvant MBraun SPS Compact. Les solvants deutérés sont achetés chez le fournisseur Eurisotop.

5.2. Synthèse de la phtalide quinone

2-methoxybenzene-1,4-diol **96a**



Mode opératoire

Dans un bicol de 100 mL, une solution de NaOH (1,720 g, 43,00 mmol, 1,3 eq) dans 40 mL d'eau distillée est versée afin de solubiliser la vanilline (**95a**) (5,160 g, 33,91 mmol, 1,0 eq). Ensuite, une solution d'eau oxygénée 37% (3,3 mL, 40,59 mmol, 1,2 eq) dans 20 mL d'eau distillée est ajoutée goutte à goutte via une ampoule à brome. La solution est laissée agiter toute la nuit. Une CCM de contrôle montre que la réaction est terminée après 18 heures de réaction. Ensuite, 20 mL d'HCL 10% aqueux sont ajoutés afin d'acidifier la solution. La phase aqueuse est ensuite extraite avec l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont récupérées, lavées avec une solution saturée de $Na_2S_2O_3$ aqueux, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées. Une huile noire est récupérée et purifiée par une chromatographie sur colonne (éluant : Cy/AcOEt : 7/3) qui a permis de récupérer 3,801g de 2-methoxybenzene-1,4-diol (**96a**).

Aspect : solide brun

Rendement : 80%

CCM : $R_f = 0,46$ (Cy/AcOEt : 5/5), révélé par UV et $KMnO_4$

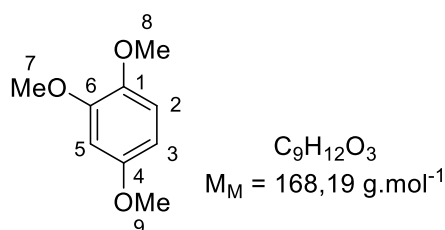
T_f: 91-93°C

¹H RMN (500 MHz, CD_3OD) : δ (ppm) **7,77** (s, 0,78H, C^1OH ou C^4OH), **6,92** (s, 0,78H, C^1OH ou C^4OH), **6,63** (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, C^2H), **6,46** (d, 1H, $J = 2,7$ Hz, C^5H), **6,27** (dd, 1H, $J = 8,5 ; 2,7$ Hz, C^3H), **3,77** (s, 3H, C^7H_3)

¹³C RMN (125 MHz, CD_3OD) : δ (ppm) **151,30** (C^1_q ou C^4_q), **148,55** (C^6_q), **140,15** (C^1_q ou C^4_q), **115,61** (C^2H), **107,06** (C^5H), **100,80** (C^3H), **55,82** (C^7H_3)

IR : $\bar{\nu}$ (cm^{-1}) **3349** (OH), **2964** (CH_3), **1621** ($C^{Ar}=C^{Ar}$), **1450** (CH_3), **1370** (OH), **1110** (C-O), **831** ($C^{Ar}-H$)

1,2,4-trimethoxybenzene **97a**



Mode opératoire

Dans un bicol de 500 mL sous argon, le 2-methoxybenzene-1,4-diol (**96a**) (3,62 g, 25,83 mmol, 1,0 eq) est solubilisé dans 100 mL de dichlorométhane. Ensuite, une solution de NaOH (2,904 g, 72,26 mmol, 2,8 eq) dans 100 mL d'eau distillée est ajoutée. Une solution verte biphasique est observée. Après 10 minutes, le bromure de tétrabutylammonium est ajouté (0,416 g, 1,29 mmol, 0,06 eq) et le Me_2SO_4 (10,0 mL, 105,45 mmol, 4,1 eq) sont ajoutés goutte à goutte au milieu réactionnel. Après deux heures de réaction, une CCM de contrôle indique que la réaction est terminée. Ensuite, le NaOH (3,004 g, 75,10 mmol, 2,9 eq) est ajouté à la solution et elle est mélangée vigoureusement toute la nuit. Le lendemain, la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont gardées, lavées une fois à la saumure, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées. Le produit brut est ensuite purifié via une filtration sur silice en utilisant du dichlorométhane comme éluant. Le filtrat est ensuite évaporé. Une masse de 3,646 g de 1,2,4-triméthoxybenzène (**97a**) est récupérée.

Aspect : liquide jaune

Rendement : 84%

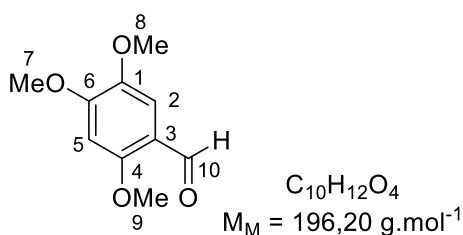
CCM : $R_f = 0,48$ (Cy/AcOEt : 5/5), révélé par UV et $KMnO_4$

1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) **6,78** (d, 1H, $J = 8,7$ Hz, C^2H), **6,51** (d, 1H, $J = 2,8$ Hz, C^5H), **6,39** (dd, 1H, $J = 8,7 ; 2,8$ Hz, C^3H), **3,85** (s, 3H, C^7H_3), **3,83** (s, 3H, C^8H_3 ou C^9H_3), **3,77** (s, 3H, C^8H_3 ou C^9H_3)

^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) **154,30** (C^1_q ou C^4_q), **149,91** (C^6_q), **143,51** (C^1_q ou C^4_q), **111,77** (C^2H), **102,83** (C^3H), **100,38** (C^5H), **56,51** (C^7H_3 ou C^8H_3 ou C^9H_3), **55,90** (C^7H_3 ou C^8H_3 ou C^9H_3), **55,75** (C^7H_3 ou C^8H_3 ou C^9H_3)

IR : $\bar{\nu}$ (cm^{-1}) **2933** (CH_3), **1597** ($C^{Ar}=C^{Ar}$), **1452** (CH_3), **1137** (C-O), **831** ($C^{Ar}-H$)

2,4,5-trimethoxybenzaldéhyde **98a**



Mode opératoire

Dans un bicol de 100 mL surmonté d'un réfrigérant et sous argon, le $POCl_3$ (3,4 mL, 36,48 mmol, 1,8 eq) est ajouté goutte à goutte au N-méthylformanilide (4,2 mL, 34,03 mmol, 1,7 eq). La solution prend une couleur jaune. Après 15 minutes, le 1,2,4-triméthoxybenzène (**97a**) (3,413 g, 20,29 mmol, 1,0 eq) est ensuite ajouté à la seringue goutte à goutte et le milieu réactionnel est chauffé à 60°C. La solution s'est solidifiée et a pris une couleur noire. Une CCM de contrôle, au préalable un traitement aqueux du milieu réactionnel a été réalisé, montre la conversion totale du réactif de départ après 35 minutes. Ensuite, 20 mL d'eau glacée sont ajoutés à la solution et celle-ci est agitée pendant toute la nuit. Après 30 minutes la solution s'est solidifiée et est devenue jaune. Le lendemain, le milieu réactionnel est filtré et le solide est lavé à l'eau distillée. Ce solide est alors récupéré et dissous dans du dichlorométhane. La phase aqueuse est alors extraite avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont récupérées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées. Le solide blanc récupéré est solubilisé dans un minimum de dichlorométhane et purifié via une filtration sur silice avec l'acétate d'éthyle comme éluant. Le filtrat est ensuite évaporé et donne 3,178 g de 2,4,5-triméthoxybenzaldéhyde (**98a**).

Aspect : solide blanc

Rendement : 80%

CCM : $R_f = 0,57$ (Cy/AcOEt : 8/2), révélé par UV et *p*-anisaldéhyde

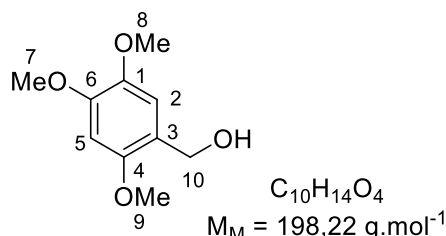
T_f: 113-115°C

¹H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) **10,31** (s, 1H, $C^{10}HO$), **7,33** (s, 1H, C^2H), **6,49** (s, 1H, C^5H), **3,98** (s, 3H, C^7H_3 ou C^8H_3 ou C^9H_3), **3,93** (s, 3H, C^7H_3 ou C^8H_3 ou C^9H_3), **3,88** (s, 3H, C^7H_3 ou C^8H_3 ou C^9H_3)

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) **188,20** (C^{10}HO), **158,77** (C^1_{q} , C^4_{q} , C^6_{q}), **155,90** (C^1_{q} , C^4_{q} , C^6_{q}), **143,68** (C^1_{q} , C^4_{q} , C^6_{q}), **117,45** (C^3_{q}), **109,08** (C^2H), **96,01** (C^5H), **56,43** (C^7H_3 ou C^8H_3 ou C^9H_3), **56,36** (C^7H_3 ou C^8H_3 ou C^9H_3), **56,34** (C^7H_3 ou C^8H_3 ou C^9H_3)

IR : $\bar{\nu}$ (cm^{-1}) **2931** (CH_3), **1656** ($\text{C}=\text{O}$), **1606** ($\text{C}^{\text{Ar}}=\text{C}^{\text{Ar}}$), **1463** (CH_3), **1041** ($\text{C}-\text{O}$), **863** ($\text{C}^{\text{Ar}}-\text{H}$)

Alcool de 2,4,5-triméthoxybenzyle **99a**



Mode opératoire

Dans un bicol de 250 mL, le 2,4,5-triméthoxybenzaldéhyde (**98a**) (3,178 g, 16,20 mmol, 1,0 eq) est suspendu dans 100 mL de méthanol. Ensuite, le NaBH_4 (0,672 g, 17,76 mmol, 1,1 eq) est doucement ajouté à 0°C et la solution est laissée remonter à température ambiante. Une CCM de contrôle montre que la réaction est terminée après 35 minutes. Le milieu réactionnel est alors refroidi à 0°C et 20 mL d'eau distillée sont ajoutés. Après 20 minutes, la solution est évaporée et un solide jaune pâle est récupéré. Ce solide est alors dissous dans 40 mL de diéthyléther et 40 mL d'eau distillée. La phase aqueuse est extraite avec du diéthyléther et les phases organiques récupérées sont lavées une fois à la saumure, séchées sur MgSO_4 , filtrées et évaporées. Une masse de 2,819 g d'alcool de 2,4,5-triméthoxybenzyl (**99a**) est récupérée.

Aspect : solide blanc

Rendement : 88%

CCM : $R_f = 0,20$ (Cy/AcOEt : 5/5), révélé par UV et KMnO_4

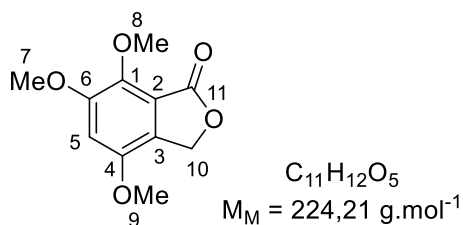
T_f : $68-70^\circ\text{C}$

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) **6,85** (s, 1H, C^2H), **6,52** (s, 1H, C^5H), **4,61** (d, 2H, $J = 4,0 \text{ Hz}$, C^{10}H_2) **3,88** (s, 3H, C^9H_3), **3,83** (s, 6H, C^7H_3 et C^8H_3), **2,26** (s, 1H, C^{10}H_2)

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) **152,28** (C^1_{q} ou C^6_{q}), **149,75** (C^4_{q}), **143,39** (C^1_{q} ou C^6_{q}), **121,12** (C^3_{q}), **113,74** (C^2H), **97,82** (C^5H), **62,13** (C^{10}H_2), **57,19** (C^7H_3 ou C^8H_3 ou C^9H_3), **56,85** (C^7H_3 ou C^8H_3 ou C^9H_3), **56,74** (C^7H_3 ou C^8H_3 ou C^9H_3)

IR : $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) **3485** (OH), **2936** (CH₃), **2835** (CH₂), **1608** (C^{Ar}=C^{Ar}), **1459** (CH₂), **1438** (CH₃), **1399** (OH), **1122** (CO), **857** (C^{Ar}-H)

4,6,7-trimethoxyisobenzofuran-1(3H)-one 100



Mode opératoire a

Sous argon, l'alcool de 2,4,5-triméthoxybenzyle (**99a**) (0,692 g, 3,49 mmol, 1,0 eq) dans 15 mL de THF anhydre est ajouté dans un bicol de 50 mL surmonté d'un réfrigérant. À -78°C, l'HexLi (3,2 mL, 7,78 mmol, 2,2 eq) est ajouté goutte à goutte à la solution. Après une heure, le milieu réactionnel est chauffé à 70°C et la solution jaune/orange devient pâteuse et un précipité est observé. Après 1h30, la solution est refroidie à 0°C où un excès de glace carbonique est ajouté. Le milieu réactionnel est laissé agiter pendant encore 30 minutes. À 0°C, 10 mL d'HCl 10% aqueux sont ajoutés pour acidifier le milieu où ce dernier est laissé remonter à température ambiante. La phase aqueuse est ensuite extraite une fois avec du dichlorométhane et la phase organique est lavée deux fois à l'eau distillée et une fois à la saumure. Une huile jaune claire est solubilisée dans un minimum de dichlorométhane et la formation d'un précipité blanc est observé. Le solide est alors filtré sur papier filtre et lavé au dichlorométhane (pour une masse de 0,064 g récupérée) et le filtrat est reconcentré via une évaporation sous vide. Le filtrat est alors purifié grâce à une chromatographie sur colonne (éluant : Cy/AcOEt : 7/3) et a permis de récupérer une masse de totale de 0,0863 g de 4,6,7-triméthoxyisobenzofuran-1(3H)-one (**100**).

Aspect : solide blanc

Rendement : 11%

CCM : $R_f = 0,19$ (Cy/AcOEt : 7/3), révélé par UV et $KMnO_4$

T_f: 153-146°C

¹H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) **6,74** (s, 1H, C⁵H), **5,14** (s, 2H, C¹⁰H₂), **3,98** (s, 3H, C⁷H₃ ou C⁸H₃ ou C⁹H₃) **3,93** (s, 3H, C⁷H₃ ou C⁸H₃ ou C⁹H₃), **3,88** (s, 3H, C⁷H₃ ou C⁸H₃ ou C⁹H₃)

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) **168,78** (C^{11}O), **153,86** (C^1_{q} ou C^6_{q}), **149,61** (C^4_{q}), **141,72** (C^1_{q} ou C^6_{q}), **126,68** (C^3_{q}), **119,31** (C^2_{q}), **103,28** (C^5H), **67,19** (C^{10}H_2), **62,54** (C^7H_3 ou C^8H_3 ou C^9H_3), **57,44** (C^7H_3 ou C^8H_3 ou C^9H_3), **56,05** (C^7H_3 ou C^8H_3 ou C^9H_3)

IR : $\bar{\nu}$ (cm^{-1}) **2934** (CH_3), **2842** (CH_2), **1758** ($\text{C}=\text{O}$), **1504** ($\text{C}^{\text{Ar}}=\text{C}^{\text{Ar}}$), **1122** ($\text{C}-\text{O}_{\text{ether}}$), **1504** (CH_2), **1452** (CH_3), **1203** ($\text{C}-\text{O}_{\text{ester}}$), **887** ($\text{C}^{\text{Ar}}-\text{H}$)

Mode opératoire b

Sous argon, le (2-bromo-3,4,6-triméthoxyphényl)méthanol (**99b**) (0,199 g, 0,72 mmol, 1,0 eq) dans 5 mL de THF anhydre est ajouté dans un bicol de 50 mL surmonté d'un réfrigérant. À -78°C , l'HexLi (0,65 mL, 1,58 mmol, 2,2 eq) est ajouté goutte à goutte à la solution. Après 30 minutes, un excès de glace carbonique est ajouté au milieu réactionnel. Ce dernier est laissé agiter pendant encore 30 minutes. À 0°C , 5 mL d'HCl 10% aqueux sont ajoutés pour acidifier le milieu où ce dernier est laissé remonter à température ambiante. La phase aqueuse est ensuite extraite trois fois au dichlorométhane. Les phases organiques sont récupérées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et évaporées. Une poudre beige est récupérée et purifiée via une chromatographie sur colonne. Un gradient d'éluant (Cy/AcOEt : 9/1-8/2-7/3) est utilisé afin de séparer les produits. Le dernier éluant a permis de récupérer 0,020 g de 4,6,7-triméthoxyisobenzofuran-1(3H)-one (**100**) avec un rendement de 12%.

Mode opératoire c

Dans un bicol de 100 mL et sous argon, le 2-bromo-3,4,6-triméthoxybenzyle méthyle carbonate (**104**) (0,136 g, 0,40 mmol, 1,0 eq) est solubilisé dans 30 mL de THF anhydre. À -78°C , l'HexLi (0,20 mL, 0,48 mmol, 1,2 eq) est ajouté goutte à goutte et la solution est laissée agiter 30 minutes et remontée à température ambiante. Ensuite, 30 mL d'une solution de NH_4Cl aqueux et le milieu réaction est agité pendant encore 30 minutes et la solution devient trouble. Le solvant est alors évaporé et le solide récupéré est solubilisé dans l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont récupérées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et évaporées. Le solide orange récupéré est purifié via une chromatographie sur colonne (éluant : Cy/AcOEt : 8/2) et a permis de récupérer 0,018 g de 4,6,7-triméthoxyisobenzofuran-1(3H)-one (**100**) avec un rendement de 20%.

Mode opératoire d

Dans un bicol de 100 mL sous argon, le 2-bromo-3,4,6-triméthoxybenzyle méthyle carbonate (**104**) (0,100 g, 0,30 mmol, 1,0 eq) est dans 25 mL d'éther anhydre. À -78°C , le *t*BuLi (0,33 mL,

0,63 mmol, 2,1 eq) est ajouté goutte à goutte et la solution est laissée agiter 30 minutes et remontée à température ambiante. Ensuite, 25 mL d'une solution de NH₄Cl aqueux et le milieu réaction est agité pendant encore 30 minutes et la solution devient trouble. Le solvant est alors évaporé et le solide récupéré est solubilisé dans l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont récupérées, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées. Le brut récupéré est purifié via une chromatographie sur colonne (éluant : Cy/AcOEt : 9/1) a permis de récupérer 0,020 g de 4,6,7-trimethoxyisobenzofuran-1(3H)-one (**100**) avec un rendement de 17%.

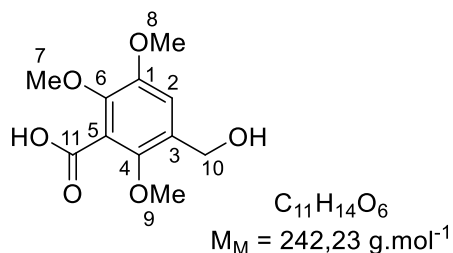
Mode opératoire d

Dans un tube surmonté d'un capuchon Teflon visé sous agitation magnétique, le (2-bromo-3,4,6-trimethoxyphenyl)methanol (**99b**) (0,151 g, 0,55 mmol, 1,0 eq), le diéthyle oxalate (0,09 mL, 0,66 mmol, 1,2 eq), le DMAP (0,082 g, 0,67 mmol, 1,2 eq) et de PdCl₂(PPh₃)₂ (0,023 g, 0,03 mmol, 0,06 eq) sont solubilisés dans 0,10 mL d'éthanol (1,71 mmol, 3,1 eq). Le milieu réactionnel est alors irradié dans un montage fermé micro-onde à 140°C pendant 20 minutes. Ensuite, la phase aqueuse est extraite trois fois au diéthyle éther. Les phases organiques sont récupérées, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées. Le brut est ensuite purifié via une chromatographie sur colonne (éluant : Cy/AcOEt : 8/2) donnant une première fraction d'un mélange de 4,6,7-trimethoxyisobenzofuran-1(3H)-one (**100**) et d'un autre produit avec un ratio 3 :1 pour la lactone **100**.

Mode opératoire e

Dans un tube surmonté d'un capuchon Teflon visé sous agitation magnétique, le (2-bromo-3,4,6-trimethoxyphenyl)methanol (**99b**) (0,304 g, 1,096 mmol, 1,0 eq), le DMAP (0,263 g, 2,15 mmol, 2,0 eq) et de Pd(OAc)₂ (0,012 g, 0,05 mmol, 0,05 eq), le Xantphos (0,063 g, 0,11 mmol, 0,1 eq) et le Co₂(CO)₈ (0,094 g, 0,27 mmol, 0,25 eq) sont solubilisés dans 4,0 mL de toluène. Le milieu réactionnel est alors irradié dans un montage fermé micro-onde à 120°C pendant 30 minutes. Ensuite, le solvant est évaporé et le solide récupéré est solubilisé dans l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est extraite trois fois à l'acide acétique 10% aqueux et la saumure. Les phases organiques sont récupérées, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées. La poudre verte est alors purifiée via une chromatographie sur colonne (éluant : Cy/AcOEt : 9/1) et a permis d'obtenir 0,148 g de 4,6,7-trimethoxyisobenzofuran-1(3H)-one (**100**) avec un rendement de 60%.

Acide 3-(hydroxyméthyl)2,5,6-triméthoxybenzoïque **101**



Cette molécule a été obtenue lors de la réaction de formation de la 4,6,7-triméthoxyisobenzofuran-1(3H)-one (**100**) via la mode opératoire a. L'acide 3-(hydroxyméthyl)2,5,6-triméthoxybenzoïque (**101**) a pu être isolé après une purification via une chromatographie sur colonne avec un éluant Cy/AcOEt/acide acétique : 5/5/0,25. Une masse de 0,244 g de produit final a été récupérée.

Aspect : solide blanc

CCM : $R_f = 0,218$ (Cy/AcOEt/acide acétique : 5/5/0,5), révélé par UV et *p*-anisaldéhyde

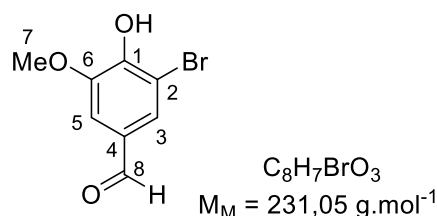
T_f : 115-116°C

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) **7,20** (s, 1H, C²H), **4,61** (d, 2H, $J = 4,0$ Hz, C¹⁰H₂) **3,86** (s, 3H, C⁷H₃ ou C⁸H₃), **3,81** (s, 6H, C⁷H₃ ou C⁸H₃), **3,76** (s, 1H, C⁹H₃)

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) **167,09** (C¹¹OOH), **150,06** (C¹_q ou C⁶_q), **148,05** (C⁴_q), **145,75** (C¹_q ou C⁶_q), **132,08** (C³_q), **125,68** (C⁵_q), **114,22** (C²H), **63,14** (C⁹H₃), **61,47** (C⁷H₃ ou C⁸H₃), **59,11** (C¹⁰H₂), **56,55** (C⁷H₃ ou C⁸H₃)

IR : $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) **3456** (OH), **2960** (CH₃), **2924** (CH₂), **1715** (C=O), **1485** (C^{Ar}=C^{Ar}), **1466** (CH₂), **1327** (CH₃), **1274** (OH), **1122** (C-O), **855** (C^{Ar}-H)

3-bromo-4-hydroxy-5-méthoxybenzaldéhyde **95b**



Mode opératoire

Dans un tricol de 1 L sous atmosphère d'argon, surmonté d'une ampoule à brome, la vanilline (**95a**) (10,357 g, 68,07 mmol, 1,0 eq) et l'acétate de sodium (8,383 g, 102,19 mmol, 1,5 eq) sont solubilisés dans une 250 mL d'acide acétique glacial. Ensuite, le dibrome (3,5 mL,

67,94 mmol, 1,0 eq) est transvasé dans une ampoule à brome et solubilisé dans 25 mL d'acide acétique glacial. À l'ajout du dibrome goutte à goutte, un précipité blanc est formé. Après trois heures, une CCM de contrôle montre que la réaction est terminée. Le solide est ensuite filtré sur fritté et le filtrat est évaporé. Les phases solides sont récoltées et solubilisées dans le dichlorométhane. La phase organique est ensuite lavée une fois avec des solutions saturées aqueuses de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, NaHCO_3 et la saumure successivement. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et évaporées. Une masse de 7,565g de 3-bromo-4-hydroxy-5-méthoxybenzaldéhyde (**95b**) est récupérée.

Aspect : poudre blanche

Rendement : 48%

CCM : $R_f = 0,50$ (Cy/TBME : 4/6), révélé par UV et *p*-anisaldéhyde

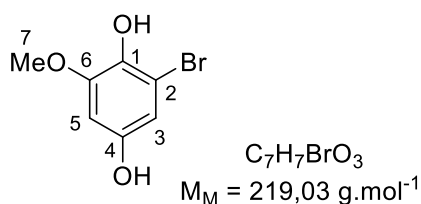
T_f: 157-159°C

¹H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm) **9,77** (s, 1H, C⁸HO), **7,52** (d, 1H, $J = 1,8$ Hz, C³H), **7,41** (d, 1H, $J = 1,8$ Hz, C⁵H), **3,80** (s, 3H, C⁷H₃)

¹³C RMN (125 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm) **190,48** (C⁸HO), **149,83** (C¹_q), **148,67** (C⁶_q), **128,94** (C²Br), **128,80** (C³H), **109,55** (C⁵H), **109,24** (C⁴_q), **56,37** (C⁷H₃)

IR : $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) **3281** (OH), **2964** (CH₃), **1672** (C=O), **1580** (C^{Ar}=C^{Ar}), **1423** (CH₃), **1144** (C-O), **830** (C^{Ar}-H)

2-bromo-6-méthoxybenzene-1,4-diol **96b**



Mode opératoire

Dans un bicol de 250 mL surmonté d'une ampoule à brome, le 3-bromo-4-hydroxy-5-méthoxybenzaldehyde (**95b**) (7,362 g, 31,86 mmol, 1,0 eq) est solubilisée dans une solution de NaOH (1,515 g, 37,88 mmol, 1,2 eq) dans 80 mL d'eau distillée. Dans l'ampoule à brome, une solution d'eau oxygénée 37% (3,1 mL, 38,13 mmol, 1,2 eq) diluée dans 25 mL d'eau distillée est préparée. L'eau oxygénée est alors ajoutée goutte à goutte et le milieu réaction est laissé agiter à température ambiante toute la nuit. Un précipité se forme et la solution prend une

couleur rose. Le lendemain, la solution est acidifiée par l'ajout de 20 mL d'HCL 10% aqueux et la phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite lavée avec une solution saturée de Na₂S₂O₃, séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée. Une masse de 6,679g de 2-bromo-6-méthoxybenzene-1,4-diol (**96b**) est récupérée.

Aspect : solide brun

Rendement : 96%

CCM : R_f = 0,65 (Cy/AcOEt : 5/5), révélé par UV et KMnO₄

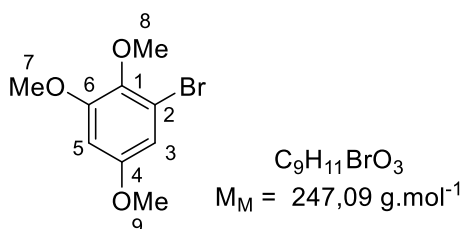
T_f : 127-129°C

¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) : δ (ppm) **8,12** (s, 1H, C⁴OH), **7,54** (s, 1H, C¹OH), **6,57** (d, 1H, J = 2,6 Hz, C³H) **6,48** (d, 1H, J = 2,7 Hz, C⁵H), **3,80** (s, 3H, C⁷H₃)

¹³C RMN (125 MHz, CD₃OD) : δ (ppm) **151,40** (C⁴_q), **149,38** (C⁶_q), **138,01** (C¹_q), **110,69** (C³H), **108,83** (C²Br), **100,35** (C⁵H), **52,32** (C⁷H₃)

IR : $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) **3239** (OH), **2939** (CH₃), **1591** (C^{Ar}=C^{Ar}), **1430** (CH₃), **1034** (C-O), **842** (C^{Ar}-H), **765** (C-Br)

1-bromo-2,3,5-trimethoxybenzene **97b**



Mode opératoire

Dans un bicol de 500 mL sous argon, le 2-bromo-6-méthoxybenzene-1,4 diol (**96b**) (2,023 g, 9,24 mmol, 1,0 eq) est solubilisé dans 50 mL de dichlorométhane. Ensuite, une solution de NaOH (1,068 g, 26,70 mmol, 2,9 eq) dans 50 mL d'eau distillée est ajoutée. Une solution brune biphasique est observée. Après 10 minutes, le bromure de tetrabutylammonium (0,149 g, 0,46 mmol, 0,05 eq) est ajouté ainsi que le Me₂SO₄ (3,5 mL, 36,91 mmol, 4,0 eq) goutte à goutte. Après une heure de réaction, une CCM de contrôle indique que la réaction est terminée. Ensuite, le NaOH (1,100 g, 27,50 mmol, 3,0 eq) est ajouté et la solution est mélangée vigoureusement toute la nuit. Le lendemain, la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont gardées, lavées une fois à la saumure, séchées sur

MgSO₄, filtrées et évaporées. Le produit brut est ensuite purifié via une filtration sur silice en utilisant du dichlorométhane comme éluant. Le filtrat est ensuite évaporé. Une masse de 2,0018 g de 1-bromo-2,3,5-triméthoxybenzène (**97b**) est récupérée.

Aspect : huile orange

Rendement : 88%

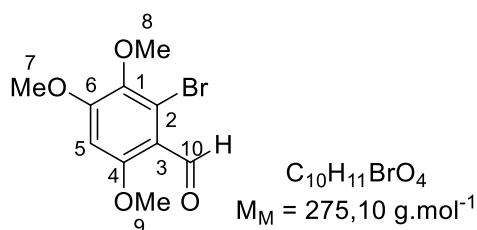
CCM : R_f = 0,59 (Cy/AcOEt : 7/3), révélé par UV et KMnO₄

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) **6,63** (d, 1H, *J* = 2,8 Hz, C³H), **6,44** (d, 1H, *J* = 2,8 Hz, C⁵H), **3,83** (s, 3H, C⁷H₃ ou C⁸H₃ ou C⁹H₃) **3,79** (s, 3H, C⁷H₃ ou C⁸H₃ ou C⁹H₃), **3,76** (s, 3H, C⁷H₃ ou C⁸H₃ ou C⁹H₃)

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) **156,55** (C¹_q ou C⁴_q ou C⁶_q), **154,22** (C¹_q ou C⁴_q ou C⁶_q), **140,87** (C¹_q ou C⁴_q ou C⁶_q), **117,62** (C²Br), **107,91** (C³H), **100,08** (C⁵H), **60,85** (C⁷H₃ ou C⁸H₃ ou C⁹H₃), **56,13** (C⁷H₃ ou C⁸H₃ ou C⁹H₃), **55,88** (C⁷H₃ ou C⁸H₃ ou C⁹H₃)

IR : $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) **2937** (CH₃), **1598** (C^{Ar}=C^{Ar}), **1454** (CH₃), **1146** (C-O), **821** (C^{Ar}-H), **763** (C-Br)

1-bromo-2,3,5-triméthoxybenzaldéhyde **98b**



Mode opératoire

Dans un bicol de 100 mL surmonté d'un réfrigérant et sous argon, le POCl₃ (0,64 mL, 6,93 mmol, 1,7 eq) sont ajoutés goutte à goutte au N-méthylformanilide (0,80 mL, 6,52 mmol, 1,6 eq). Après 10 minutes, le 1-bromo-2,3,5-triméthoxybenzène (**97b**) (1,101 g, 4,08 mmol, 1,0 eq) est ensuite ajouté à la seringue goutte à goutte et le milieu réactionnel est chauffé à 60°C. Après l'ajout, la solution prend une couleur jaune/orange et la solution se solidifie. Une CCM de contrôle, au préalable un traitement aqueux du milieu réactionnel a été réalisé, montre la conversion totale du réactif de départ après 1h45. Ensuite, 60 mL d'eau glacée sont ajoutés à la solution et la solution est agitée pendant toute la nuit. La solution s'est solidifiée et un précipité blanc est observé. Le lendemain, le milieu réactionnel est filtré et le solide est lavé à l'eau distillée. Ce solide est alors récupéré et dissous dans le dichlorométhane. La phase aqueuse

est alors extraite avec le dichlorométhane. Les phases organiques sont récupérées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et évaporées. Le solide orange récupéré est solubilisé dans un minimum de dichlorométhane et purifié via une filtration sur silice avec l'acide acétique comme éluant. Le filtrat est ensuite évaporé et donne 1,003 g de 2-bromo-3,4,6-triméthoxybenzaldéhyde (**98b**).

Aspect : solide beige

Rendement : 89%

CCM : $R_f = 0,74$ (Cy/AcOEt : 6/4), révélé par UV et KMnO_4

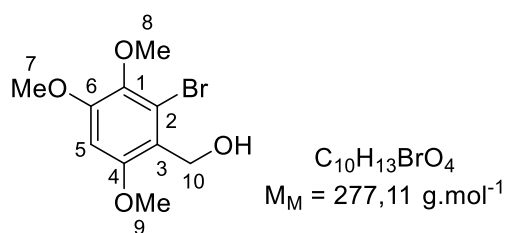
T_f : 120-122°C

¹H RMN (500 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) **10,31** (s, 1H, C^{10}OH), **6,47** (s, 1H, C^5H), **3,91** (s, 3H, C^7H_3 ou C^8H_3 ou C^9H_3) **3,91** (s, 3H, C^7H_3 ou C^8H_3 ou C^9H_3), **3,79** (s, 3H, C^7H_3 ou C^8H_3 ou C^9H_3)

¹³C RMN (125 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) **189,56** (C^{10}OH), **160,07** (C^4_{q}), **158,34** (C^1_{q} ou C^6_{q}), **140,92** (C^1_{q} ou C^6_{q}), **121,81** (C^2Br), **116,17** (C^3_{q}), **95,70** (C^5H), **60,77** (C^7H_3 ou C^8H_3 ou C^9H_3), **56,62** (C^7H_3 ou C^8H_3 ou C^9H_3), **56,33** (C^7H_3 ou C^8H_3 ou C^9H_3)

IR : $\bar{\nu}$ (cm^{-1}) **2924** (CH_3), **1673** ($\text{C}=\text{O}$), **1589** ($\text{C}^{\text{Ar}}=\text{C}^{\text{Ar}}$), **1438** (CH_3), **1124** ($\text{C}-\text{O}$), **970** ($\text{C}^{\text{Ar}}-\text{H}$), **820** ($\text{C}-\text{Br}$)

(2-bromo-3,4,6-triméthoxyphényl)méthanol **99b**



Mode opératoire

Dans un ballon de 100 mL, le 1-bromo-2,3,5-triméthoxybenzène (**98b**) (0,505 g, 1,84 mmol, 1,0 eq) est suspendu dans 50 mL de méthanol. Ensuite, le NaBH_4 (0,079 g, 2,08 mmol, 1,1 eq) est ajouté à la solution qui s'est décolorée après l'ajout. Un deuxième équivalent de NaBH_4 (0,068 g, 1,81 mmol, 1,0 eq) est ajouté à la solution qui est laissée agiter toute la nuit. Le lendemain, la solution est évaporée et un solide beige est récupéré. À 0°C, 50 mL d'eau distillée est ajouté au solide et la solution est agitée pendant 10 minutes. Le solide est alors solubilisé dans le dichlorométhane. La phase aqueuse est extraite trois fois au dichlorométhane. Les

phases organiques sont récupérées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et évaporées. Une masse de 0,490 g de (2-bromo-3,4,6-triméthoxyphényl)méthanol (**99b**).

Aspect : solide beige

Rendement : 96%

CCM : $R_f = 0,63$ (Cy/AcOEt : 2/8), révélé par UV et KMnO_4

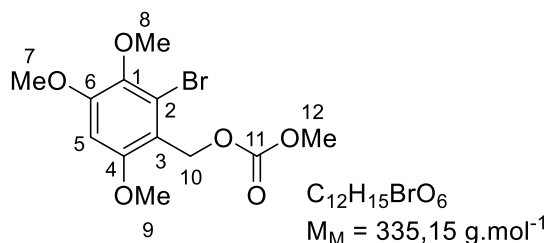
T_f : 107-109°C

¹H RMN (500 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) **6,49** (s, 1H, C^5H), **4,84** (d, 1H, $J = 5,8$ Hz, $\text{C}^{10}\text{H}_2\text{OH}$), **3,90** (s, 3H, C^7H_3 ou C^8H_3) **3,87** (s, 3H, C^9H_3), **3,79** (s, 3H, C^7H_3 ou C^8H_3)

¹³C RMN (125 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) **155,11** (C^4_q), **153,69** (C^1_q ou C^6_q), **140,53** (C^1_q ou C^6_q), **121,36** (C^2Br ou C^3_q), **121,09** (C^2Br ou C^3_q), **96,46** (C^5H), **60,80** (C^7H_3 ou C^8H_3), **60,12** ($\text{C}^{10}\text{H}_2\text{OH}$), **56,42** (C^7H_3 ou C^8H_3 ou C^9H_3), **56,40** (C^7H_3 ou C^8H_3 ou C^9H_3)

IR : $\bar{\nu}$ (cm^{-1}) **3353** (OH), **2923** (CH_3), **2851** (CH_2), **1590** ($\text{C}^{\text{Ar}}=\text{C}^{\text{Ar}}$), **1463** (CH_2), **1433** (CH_3), **1395** (OH), **1029** (C-O), **964** ($\text{C}^{\text{Ar}}\text{-H}$), **809** (C-Br)

2-bromo-3,4,6-triméthoxybenzyle méthyle carbonate 104



Mode opératoire

Dans un ballon de 10 mL, le (2-bromo-3,4,6-triméthoxyphényl)méthanol (**99b**) (0,143 g, 0,52 mmol, 1,0 eq) et la pyridine (0,14 mL, 1,74 mmol, 3,4 eq) sont solubilisés dans 1,2 mL de dichlorométhane. La solution prend une couleur jaune. À 0°C, le chloroformate de méthyle (0,08 mL, 1,04 mmol, 2,0 eq) est ajouté goutte à goutte au milieu réactionnel qui est laissé remonter à température ambiante. Un précipité est observé après l'ajout du chloroformate de méthyle. Après une heure, une CCM de contrôle montre que la réaction est terminée. Le précipité est alors solubilisé dans un minimum de dichlorométhane. La phase organique est lavée successivement une fois par HCl 1 M aqueux, NaHCO_3 aqueux et la saumure. Les phases organiques sont ensuite récupérées et séchées sur MgSO_4 , filtrées et évaporées. Une masse de 0,141 g d'un solide rose/orange est récupérée. Ensuite, le brut est purifié par une

chromatographie sur colonne avec comme éluant Cy/AcOEt : 8/2. Cette première fraction est récupérée et a permis d'obtenir une masse de 0,1075 g de 2-bromo-3,4,6-triméthoxybenzyle méthyle carbonate (**104**).

Aspect : solide beige

Rendement : 86%

CCM : $R_f = 0,61$ (Cy/AcOEt : 5/5), révélé par UV et KMnO_4

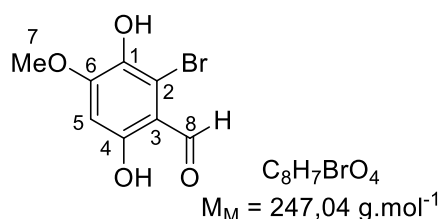
T_f: 77-79°C

¹H RMN (500 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) **6,47** (s, 1H, C^5H), **5,36** (s, 1H, C^{10}H_2), **3,90** (s, 3H, C^7H_3 ou C^8H_3) **3,84** (s, 3H, C^7H_3 ou C^8H_3), **3,80** (s, 3H, C^9H_3 ou C^{12}H_3), **3,79** (s, 3H, C^9H_3 ou C^{12}H_3)

¹³C RMN (125 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) **156,49** (C^4_q), **156,21** (C^1_q ou C^6_q), **155,18** (C^1_q ou C^6_q), **123,29** (C^{11}O), **122,44** (C^2Br), **115,64** (C^3_q), **96,63** (C^5H), **64,86** (C^{10}H_2), **61,13** (C^7H_3 ou C^8H_3 ou C^9H_3 ou C^{12}H_3), **56,91** (C^7H_3 ou C^8H_3 ou C^9H_3 ou C^{12}H_3), **56,69** (C^7H_3 ou C^8H_3 ou C^9H_3 ou C^{12}H_3), **55,26** (C^7H_3 ou C^8H_3 ou C^9H_3 ou C^{12}H_3)

IR : $\bar{\nu}$ (cm^{-1}) **2952** (CH_3), **1752** ($\text{C}=\text{O}$), **1598** ($\text{C}^{\text{Ar}}=\text{C}^{\text{Ar}}$), **1438** (CH_3), **1133** ($\text{C}-\text{O}_{\text{éther}}$), **1035** ($\text{C}-\text{O}_{\text{ester}}$), **926** ($\text{C}^{\text{Ar}}-\text{H}$), **817** ($\text{C}-\text{Br}$)

2-bromo-3,6-dihydroxy-4-methoxybenzaldehyde **105**



Mode opératoire

Dans un bicol de 100 mL, sous argon et surmonté d'un réfrigérant, le 2-bromo-6-methoxybenzene-1,4-diol (**96b**) (2,022 g, 9,23 mmol, 1,0 eq) et l'hexamine (1,296 g, 9,24 mmol, 1,0 eq) sont solubilisés dans 20 mL de TFA. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux toute la nuit. Le lendemain, le solvant est évaporé et 100 mL d'eau distillée sont ajoutés. La solution est alors chauffée à 60°C pendant six heures. Ensuite, la phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle et les phases organiques récupérées sont lavées une fois à la saumure. Ces dernières sont ensuite séchées sur MgSO_4 , filtrées et évaporées. Le brut obtenu

est alors purifié via une filtration sur silice en utilisant l'acétate d'éthyle comme éluant. Une masse de 1,7139 g de 2-bromo-3,6-dihydroxy-4-methoxybenzaldehyde (**105**) est récupéré.

Aspect : solide brun

Rendement : 75%

CCM : $R_f = 0,11$ (Cy/AcOEt : 5/5), révélé par UV et KMnO_4

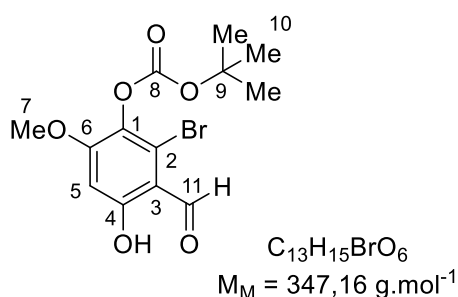
T_f : 199-201°C

¹H RMN (500 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) **10,13** (s, 1H, C^8OH), **6,56** (s, 1H, C^5H), **3,99** (s, 3H, C^7H_3)

¹³C RMN (125 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) **196,75** (C^8OH), **161,06** (C^4_q), **156,8** (C^6_q), **138,88** (C^1_q), **111,70** (C^3_q), **111,64** (C^2Br), **99,71** (C^5H), **57,16** (C^7H_3)

IR : $\bar{\nu}$ (cm^{-1}) **3285** (OH), **1627** (C=O), **1584** ($\text{C}^{\text{Ar}}=\text{C}^{\text{Ar}}$), **1432** (CH_3), **1384** (OH), **1250** (C-O), **896** ($\text{C}^{\text{Ar}}\text{-H}$), **767** (C-Br)

2-bromo-3-formyl-4-hydroxy-6-methoxyphenyl tert-butyl carbonate **107**



Mode opératoire

Dans un ballon de 100 mL, le 2-bromo-6-methoxybenzene-1,4-diol (**105**) (0,128 g, 0,52 mmol, 1,0 eq) et le di-tert-butyl dicarbonate (0,284 g, 1,30 mmol, 2,5 eq) sont solubilisés dans 5 mL d'hexane. Le DMAP (0,005 g, 0,04 mmol, 0,07 eq) est ensuite ajouté au milieu réactionnel. Après une heure, une CCM de contrôle indique que la réaction est terminée. Une quantité de saumure et d'HCl 10% aqueux est ajoutée à la solution et ensuite la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées avec du NaHCO_3 aqueux. Elles sont ensuite séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et évaporées. Le brut est purifié via une filtration sur silice en utilisant le mélange Cy/AcOEt : 5/5 comme éluant. Une quantité de 0,1536 g de 2-bromo-3-formyl-4-hydroxy-6-methoxyphenyl tert-butyl carbonate (**107**) est récupérée.

Aspect : solide brun

Rendement : 86%

CCM : $R_f = 0,65$ (Cy/AcOEt : 5/5), révélé par UV et KMnO_4

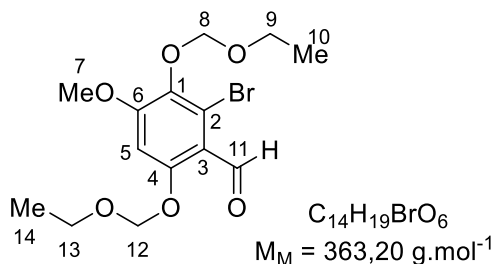
T_f: 99-103°C

¹H RMN (500 MHz, CD_3OD) : δ (ppm) **12,53** (s, 1H, C^4OH), **10,12** (s, 1H, C^{11}HO), **6,46** (s, 1H, C^5H) **3,91** (1H, C^7H_3), **1,56** (s, 9H, C^{10}H_9)

¹³C RMN (125 MHz, CD_3OD) : δ (ppm) **195,86** (C^{11}HO), **164,35** (C^4OH), **159,44** (C^6_{q}), **150,59** (C^8O), **132,22** (C^1_{q}), **122,11** (C^2Br), **99,93** (C^3_{q}), **84,61** (C^9_{q}), **56,80** (C^7H_3), **27,72** (C^{10}H_9)

IR : $\bar{\nu}$ (cm^{-1}) **2982** (CH_3), **2927** (CH_3Boc), **1755** ($\text{C}=\text{O}$), **1589** ($\text{C}^{\text{Ar}}=\text{C}^{\text{Ar}}$), **1438** (CH_3), **1272** ($\text{C}-\text{O}_{\text{ester}}$), **1137** ($\text{C}-\text{O}_{\text{ether}}$), **803** ($\text{C}^{\text{Ar}}-\text{H}$), **756** ($\text{C}-\text{Br}$)

2-bromo-3,6-bis(ethoxymethoxy)-4-methoxybenzaldehyde **108**



Mode opératoire

Dans un bicol de 100 mL, à une solution de 2-bromo-3,6-dihydroxy-4-methoxybenzaldehyde (**105**) (0,530 g, 2,14 mmol, 1,0 eq) dans 25 mL d'acétone, le K_2CO_3 (1,292 g, 9,34 mmol, 4,4 eq) a été ajouté. Le chlorométhyle éthyle éther (0,79 mL, 8,52 mmol, 4,0 eq) a été ajouté goutte à goutte et le milieu a ensuite été chauffé à reflux toute la nuit. Le lendemain, 3 mL d'eau distillée ont été ajoutés, la solution a pris une couleur noire. Après une heure, la solution est filtrée sur papier filtre et le filtrat est évaporé. Une masse de 0,5235 g de 2-bromo-3,6-bis(ethoxymethoxy)-4-methoxybenzaldehyde (**108**).

Aspect : huile verdâtre

Rendement : 67%

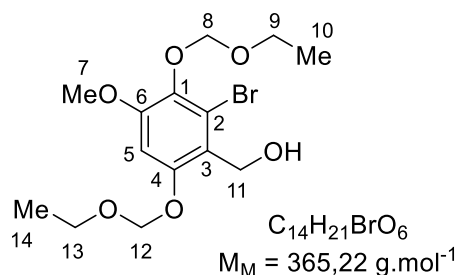
CCM : $R_f = 0,54$ (Cy/AcOEt : 6/4), révélé par UV et KMnO_4

¹H RMN (500 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) **10,31** (s, 1H, C^{11}HO), **6,82** (s, 1H, C^5H), **5,29** (s, 2H, C^{12}H_2), **5,13** (s, 2H, C^8H_2), **3,94** (q, 2H, C^9H_2), **3,90** (s, 3H, C^7H_3), **3,76** (q, 2H, C^{13}H_2), **1,25-1,19** (m, 6H, C^{10}H_3 et C^{14}H_3)

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) **189,45** (C^{11}HO), **158,05** (C^4_{q} ou C^6_{q}), **157,95** (C^4_{q} ou C^6_{q}), **138,80** (C^1_{q}), **121,04** (C^2Br), **117,39** (C^3_{q}), **99,66** (C^5H), **97,23** (C^8H_2), **94,45** (C^{12}H_2), **66,08** (C^9H_2), **65,02** (C^{13}H_2), **56,31** (C^7H_3), **15,18-15,14** (C^{10}H_3 et C^{14}H_3)

IR : $\bar{\nu}$ (cm^{-1}) **2976** (CH_3), **2930** (CH_2), **1687** ($\text{C}=\text{O}$), **1586** ($\text{C}^{\text{Ar}}=\text{C}^{\text{Ar}}$), **1479** (CH_2), **1445** (CH_3), **1108** ($\text{C}-\text{O}$), **941** ($\text{C}^{\text{Ar}}-\text{H}$), **844** ($\text{C}-\text{Br}$)

2-bromo-3,6-bis(ethoxymethoxy)-4-(methoxyphenyl)methanol **109**



Mode opératoire

Dans un bicol de 250 mL, le 2-bromo-3,6-bis(ethoxymethoxy)-4-methoxybenzaldehyde (**108**) (0,385 g, 1,06 mmol, 1,0 eq) sont solubilisés dans 35 mL de méthanol. À 0°C, le NaBH_4 (0,045 g, 1,17 mmol, 1,1 eq) est ajouté et le milieu réactionnel est laissé agiter pendant 15 minutes. La solution est ensuite évaporée avant d'ajouter 40 mL d'eau distillée. Après 15 minutes, le dichlorométhane est ajouté à la solution et la phase organique est lavée trois fois à l'eau distillée, séchée sur MgSO_4 , filtrée et évaporée. Le brut est ensuite purifié via une filtration sur silice en utilisant un mélange Cy/AcOEt (6/4) comme éluant. Une masse de 0,2196 g de 2-bromo-3,6-bis(ethoxymethoxy)-4-(methoxyphenyl)methanol (**109**) est récupérée.

Aspect : huile verdâtre

Rendement : 57%

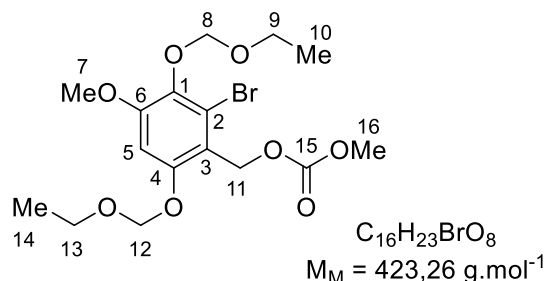
CCM : $R_f = 0,35$ (Cy/AcOEt : 6/4), révélé par UV et KMnO_4

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) **6,79** (s, 1H, C^5H), **5,24** (s, 2H, C^{12}H_2), **5,13** (s, 2H, C^8H_2), **4,83** (s, 2H, C^{11}H_2), **3,94** (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, C^9H_2), **3,84** (s, 3H, C^7H_3), **3,75** (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, C^{13}H_2), **1,26-1,13** (m, 6H, C^{10}H_3 et C^{14}H_3)

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) **153,55** (C^6_{q}), **153,31** (C^4_{q}), **138,49** (C^1_{q}), **122,28** (C^3_{q}), **121,28** (C^2Br) **100,28** (C^5H), **97,24** (C^8H_2), **94,68** (C^{13}H_2), **65,96** (C^9H_2), **64,82** (C^{13}H_2), **60,11** (C^7H_3), **56,27** (C^{11}OH), **15,21** (C^{10}H_3 et C^{14}H_3)

IR : $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) **3455** (OH), **2935** (CH₃), **2897** (CH₂), **1595** (C^{Ar}=C^{Ar}), **1482** (CH₂), **1445** (CH₃), **1384** (OH), **1127** (C-O), **941** (C^{Ar}-H), **843** (C-Br)

2-bromo-3,6-bis(ethoxymethoxy)-4-methoxybenzyl methyl carbonate **110**



Mode opératoire

Dans un bicol de 50 mL, le 2-bromo-3,6-bis(ethoxymethoxy)-4-(methoxyphenyl)methanol (**109**) (0,115 g, 0,36 mmol, 1,0 eq) et la pyridine (0,11 mL, 0,75 mmol, 3,4 eq) sont solubilisés dans 3 mL de dichlorométhane. À 0°C, le chloroformate de méthyl (0,06 mL, 0,75 mmol, 1,9 eq) est ajouté à la solution qui a pris une couleur jaune. Après 15 minutes, la formation d'un précipité est observée et une CCM de contrôle indique que la réaction est terminée. Le précipité est ensuite solubilisé dans un minimum de dichlorométhane. La phase organique est alors lavée une fois à l'HCl 10% aqueux, NaHCO₃ aqueux et la saumure successivement. Les phases organiques sont récupérées, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées. Le brut est ensuite purifié via une filtration sur silice avec un mélange Cy/AcOEt (4/6) comme éluant. Une masse de 0,1466 g de 2-bromo-3,6-bis(ethoxymethoxy)-4-methoxybenzyl methyl carbonate (**110**) est récupérée.

Aspect : huile jaune

Rendement : 87%

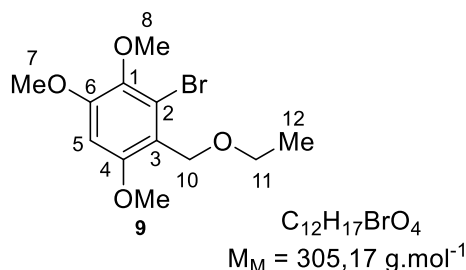
CCM : $R_f = 0,32$ (Cy/AcOEt : 5/5), révélé par UV et KMnO₄

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) **6,80** (s, 1H, C⁵H), **5,36** (s, 2H, C¹¹H₂), **5,22** (s, 2H, C¹²H₂), **5,12** (s, 2H, C⁸H₂), **3,94** (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, C⁹H₂), **3,84** (s, 3H, C⁷H₃), **3,79** (s, 3H, C¹⁶H₃), **3,73** (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, C¹³H₂), **1,26-1,24** (m, 6H, C¹⁰H₃ et C¹⁴H₃)

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) **155,84** (C¹⁵O), **154,62** (C⁴_q ou C⁶_q), **154,25** (C⁴_q ou C⁶_q) **138,34**(C¹_q), **122,65** (C²~Br), **116,26** (C³_q) **99,61** (C⁵H), **97,21** (C⁸H₂), **94,18** (C¹²H₂), **65,94** (C⁹H₂), **64,65-64,62** (C¹¹H₂ et C¹³H₂), **56,21** (C⁷H₃), **54,88** (C¹⁶H₃), **15,22-15,19** (C¹⁰H₃ et C¹⁴H₃)

IR : $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) **2984** (CH₃), **2926** (CH₂), **1746** (C=O), **1596** (C^{Ar}=C^{Ar}), **1485** (CH₂), **1443** (CH₃), **1257** (C-O_{ester}), **1134** (C-O_{ether}), **938** (C^{Ar}-H), **845** (C-Br)

2-bromo-3,6-bis(ethoxymethoxy)-4-methoxybenzyl methyl carbonate 115



Mode opératoire

Dans un tube surmonté d'un capuchon Teflon visé sous agitation magnétique, le (2-bromo-3,4,6-trimethoxyphenyl)methanol (**99b**) (0,150 g, 0,54 mmol, 1,0 eq), le diéthyle oxalate (0,09 mL, 0,66 mmol, 1,2 eq), le DMAP (0,081 g, 0,66 mmol, 1,2 eq) et de PdCl₂(PPh₃)₂ (0,0032 g, 4,56.10⁻³ mmol, 0,008 eq) sont solubilisés dans 0,10 mL d'éthanol (1,71 mmol, 3,1 eq). Le milieu réactionnel est alors irradié dans un montage fermé micro-onde à 140°C pendant 20 minutes. Ensuite, la phase aqueuse est extraite trois fois au diéthyle éther. Les phases organiques sont récupérées, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées. Le brut est ensuite purifié via une chromatographie sur colonne (éluant : Cy/AcOEt : 8/2) donnant une première fraction d'une masse de 0,0141 g de 2-bromo-3,6-bis(ethoxymethoxy)-4-methoxybenzyl methyl carbonate (**115**).

Aspect : huile jaune

Rendement : 12%

CCM : R_f = 0,38 (Cy/AcOEt : 5/5), révélé par UV et KMnO₄

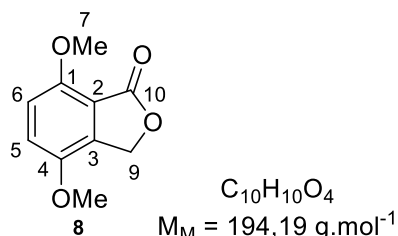
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) **6,48** (s, 1H, C⁵H), **4,62** (s, 2H, C¹⁰H₂), **3,88** (s, 3H, C⁷H₃ ou C⁸H₃), **3,84** (s, 3H, C⁹H₃), **3,79** (s, 3H, C⁷H₃ ou C⁸H₃), **3,58** (q, $J = 7,0$ Hz, 2H, C¹¹H₂), **1,23** (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, C¹²H₃)

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) **155,93** (C⁴_q), **154,09** (C¹_q ou C⁶_q), **140,95** (C¹_q ou C⁶_q), **123,21** (C²Br), **119,21** (C³_q), **97,00** (C⁵H), **66,39** (C¹⁰H₂), **66,16** (C¹¹H₂), **60,97** (C⁷H₃ ou C⁸H₃), **56,99** (C⁹H₃), **56,62** (C⁷H₃ ou C⁸H₃), **15,73** (C¹²H₃)

IR : $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) **2952** (CH₃), **2926** (CH₂), **1596** (C^{Ar}=C^{Ar}), **1463** (CH₃), **1426** (CH₂), **1227** (C-O), **1035** (C^{Ar}-H), **784** (C-Br)

5.3. Synthèse d'une nouvelle hydroquinone pour les premiers tests de réaction de Diels-Alder

4,7-diméthoxyisobenzofuran-1(3*H*)-one **116**



Mode opératoire

Sous argon, le (2,5-diméthoxyphényle)méthanol (4,907 g, 29,17 mmol, 1,0 eq), commercialement disponible, dans 100 mL de THF anhydre, est ajouté dans un bicol de 500 mL surmonté d'un réfrigérant. À -78°C , l'HexLi (27,0 mL, 66,96 mmol, 2,3 eq) est ajouté goutte à goutte à la solution. Après une heure, le milieu réactionnel est chauffé à 70°C et la solution jaune/orange devient pâteuse et un précipité est observé. Après 1h30, la solution est refroidie à 0°C où un excès de glace carbonique est ajouté. Le milieu réactionnel est laissé agiter pendant encore 30 minutes à 0°C . Ensuite, 62 mL d'HCl 10% aqueux sont ajoutés pour acidifier la solution et elle est alors remontée à température ambiante. La solution est alors filtrée sur fritté. La poudre blanche est récupérée (2,50 g) et le filtrat est évaporé. Le solide du filtrat est recristallisé dans le THF chaud. Une poudre blanche est récupérée (0,46 g) et le filtrat est évaporé. Le solide du filtrat est à nouveau recristallisé dans le THF chaud. Une dernière fraction (0,30 g) de poudre blanche est récupérée. Une masse totale de 3,21 g 4,7-diméthoxyisobenzofuran-1(3*H*)-one (**116**) est obtenue.

Aspect : poudre blanche

Rendement : 57%

CCM : $R_f = 0,32$ (Cy/AcOEt : 5/5), révélé par UV et KMnO_4

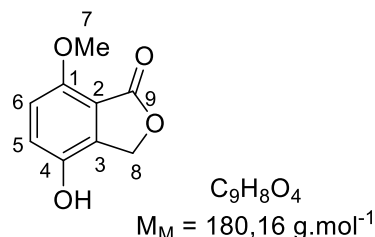
T_f : $171-174^\circ\text{C}$

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) **7,06** (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, C^5H), **6,87** (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, C^6H), **5,19** (s, 2H, C^9H_2), **3,95** (s, 3H, C^7H_3 ou C^8H_3), **3,87** (s, 3H, C^7H_3 ou C^8H_3)

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) **169,57** (C^{10}O), **152,59** (C^1_{q} ou C^4_{q}), **147,83** (C^1_{q} ou C^4_{q}), **137,26** (C^2_{q}), **117,01** (C^5H), **114,84** (C^3_{q}), **111,83** (C^6_{q}), **67,59** (C^9H_2), **56,61** (C^7H_3 ou C^8H_3), **56,21** (C^7H_3 ou C^8H_3)

IR : $\bar{\nu}$ (cm^{-1}) **2938** (CH_3), **2842** (CH_2), **1754** ($\text{C}=\text{O}$), **1607** ($\text{C}^{\text{Ar}}=\text{C}^{\text{Ar}}$), **1466** (CH_2), **1455** (CH_3), **1202** ($\text{C}-\text{O}_{\text{ester}}$), **1068** ($\text{C}-\text{O}$), **901** ($\text{C}^{\text{Ar}}-\text{H}$)

4-hydroxy-6,7-diméthoxybenzofuran-1(3H)-one **118**



Mode opératoire

Dans un bicol de 50 mL sous argon, 4-7-diméthoxybenzofuran-1(3H)-one (**116**) (0,204 g, 1,05 mmol, 1,0 eq) est solubilisée dans 6 mL de dichlorométhane. À -78°C , le BBr_3 (3,2 mL, 3,20 mmol, 3,0 eq) est ajouté goutte à goutte. Après deux heures de réaction, une CCM de contrôle montre que la réaction est terminée. Ensuite, 2 mL d'eau distillée sont ajoutés et la solution est laissée agiter pendant 15 minutes. La solution s'est alors décolorée. La phase aqueuse est ensuite extraite trois fois au dichlorométhane et les phases organiques récupérées sont lavées une fois à la saumure. Elles sont ensuite séchées sur MgSO_4 , filtrées et évaporées. Une masse de 0,018 g de 4-hydroxy-6,7-diméthoxybenzofuran-1(3H)-one (**118**) est récupérée.

Aspect : huile beige

Rendement : 10%

CCM : $R_f = 0$ (Cy/AcOEt : 5/5), révélé par UV et KMnO_4

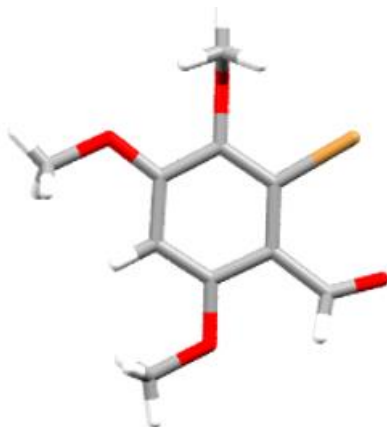
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) **7,01** (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, C^5H ou C^6H), **6,80** (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, C^5H ou C^6H), **5,23** (s, 2H, C^8H), **3,94** (s, 3H, C^7H_3)

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) **169,75** (C^9O), **151,93** (C^1_{q}), **145,02** (C^4OH) **135,09** (C^3_{q}), **122,16** (C^5H), **114,03** (C^2_{q}) **111,87** (C^6H), **67,51** (C^8H_2), **56,29** (C^7H_3)

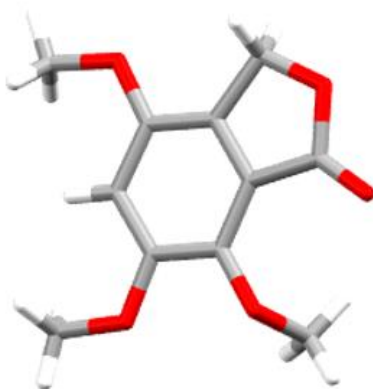
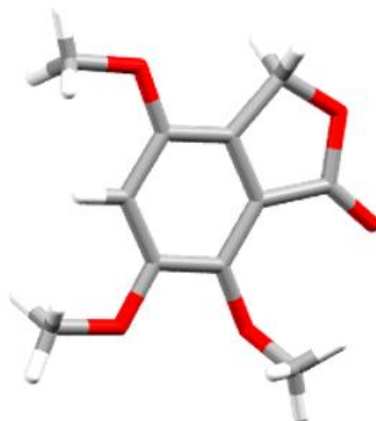
IR : la quantité de produit récupéré n'a pas permis de réaliser les analyses infrarouges.

5.4. Structures DRX

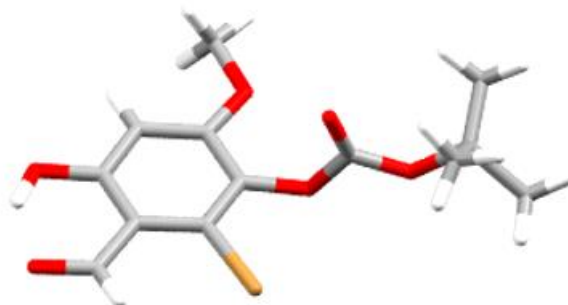
1-bromo-2,3,5-trimethoxybenzaldehyde 98b



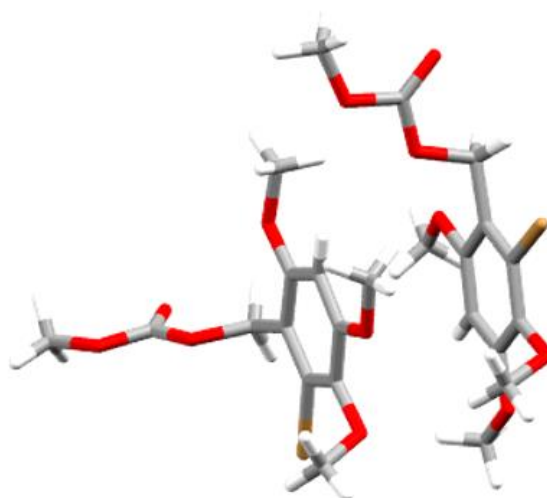
4,6,7-trimethoxyisobenzofuran-1(3H)-one 100



2-bromo-3-formyl-4-hydroxy-6-methoxyphenyl tert-butyl carbonate 107



2-bromo-3,4,6-triméthoxybenzyle méthyle carbonate 104



Bibliographie

- [1] Nicolaou, K.C. ; Sorensen, E.J. Introduction: Constructing the Molecules of Nature. dans *Classics in Total Synthesis*; VCH, **1996**; chapitre 1, 1-20.
- [2] Tomic. S. The origins of organic chemistry beyond the founding myth. *S.C.R. Chimie*. **2012**, *15*, 553-568.
- [3] Nicolaou, K.C.; Rigol, S. Perspectives from nearly five decades of total synthesis of natural products and their analogues for biology and medicine. *Nat. Prod. Rep.* **2020**, *37*, 1404-1435.
- [4] Massiot, G.; Cossy, J. Synthèse totale de molécules complexes : évolution et nouveaux concepts. *L'actualité chimique*. **2015**, 393-394, 39-47.
- [5] Corey, E.J.; Cheng, X.M. *The Logic of Chemical Synthesis*. Wiley. **1989**.
- [6] Walji, A.M.; MacMillan, D.W.C. Strategies to Bypass the Taxol Problem. Enantioselective Cascade Catalysis, a New Approach for the Efficient Construction of Molecular Complexity. *Synlett*. **2007**, *10*, 1477-1489.
- [7] Wani, W.C.; Taylor, H.L.; Wall, M.E.; Coggon, P.; McPhail, A.T. Plant Antitumor Agent. VI. The Isolation and Structure of Taxol, a Novel Antileukemic and Antitumor Agent from *Taxus brevifolia*. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325-2327.
- [8] Masters, J.J.; Link, J.T.; Synder L.B.; Young W.B.; Danishefsky, S.J. A Total Synthesis of Taxol. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1723-1726.
- [9] (a) Holton, R.A.; Somoza, C.; Kim, H-B.; Liang, F.; Biediger, R.J.; Dougla Boatman, P.; Shindo, M.; Smith, C.C.; Kim, S.; Nadizadeh, H.; Suzuki, Y.; Tao, C.; Vu, P.; Tang, S.; Zhang, P.; Murthi, K.K.; Gentile, L.N.; Liu, J.H. First Total Synthesis of Taxol. 1. Functionalization of the B Ring. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1597-1598 (b) Holton, R.A.; Kim, H-B.; Somoza, C.; Liang, F.; Biediger, R.J.; Douglas Boatman, P.; Shindo, M.; Smith, C.C.; Kim, S.; Nadizadeh, H.; Suzuki, Y.; Tao, C.; Vu, P.; Tang, S.; Zhang, P.; Murthi, K.K.; Gentile, L.N.; Liu, J.H. First Total Synthesis of Taxol. 2. Completion of the C and D Ring. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1599-1600.
- [10] Kanda, Y.; Nakkamura, H.; Umemiya, S. ; Puthukanoori, R.K.; Appala, V.R.M.; Gaddamanugru, G.K.; Paraselli, B.R.: Baran, P.S. Two-Phase Synthesis of Taxol. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 10526-10533.

- [11] Nicolaou, K.C.; Yang, Z.; Liu, J.J.; Ueno, H.; Nantermet, P.G.; Guy, R.K.; Claborne, C.F.; Renaud, J.; Couladouros, E.A.; Paulvannan, K.; Sorensen, E.J. Total synthesis of taxol. *Nature*. **1994**, *367*, 630-634.
- [12] Danishefsky, S.J.; Masters, J.J.; Young, W.B.; Link, J.T.; Snyder, L.B.; Magee, T.V.; Jung, D.K.; Isaacs, R.C.A.; Bornmann, W.G.; Alaimo, C.A.; Coburn, C.A.; Di Grandi, M.J. Total Synthesis of Baccatin III and Taxol. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2843-2859
- [13] Wender, P.A.; Badham, N.F.; Conway, S.P.; Floreancig, P.E.; Glass, T.E.; Gränicher, C.; Houze, J.B.; Jänichen, J.; Lee, D.; Marquess, D.G.; McGrane, P.L.; Meng, W.; Mucciario, T.P.; Mühlebach, M.; Natchus, M.G.; Paulsen, H.; Rawlins, D.B.; Satkofsky, J.; Shuker, A.J.; Sutton, J.C.; Taylor, R.E.; Tomooka, K. The Pinene Path to Taxanes. 5. Stereocontrolled Synthesis of a Versatile Taxane Precursor. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2757-2758.
- [14] Kusma, H.; Hara, R.; Kawahara, S.; Nishimori, T.; Kashima, H.; Nakamura, N.; Morihira, K.; Kuwajima, I. Enantioselective Total Synthesis of (-)-Taxol. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3811-3820.
- [15] Mukaiyama, T.; Shiina, I.; Iwadare, H.; Saitoh, M.; Nishimura, T.; Ohkawa, N.; Sakoh, H.; Nishimura, K.; Tani, Y-I.; Hasegawa, M.; Yamada, K.; Saitoh, K. Asymmetric Total Synthesis of Taxol. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 121-161.
- [16] Lee, W-L.; Shiau, J-Y.; Shyur, L-F. Taxol, Camptothecin and Beyond for Cancer Therapy. *Advances in Botanical Research*. **2012**, *62*, 133-178.
- [17] Denis, J-N.; Greene, A.E. A High Efficient, Pratical Approach to Natural Taxol. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5917-5919.
- [18] Dibrell, S.E.; Tao, Y. ; Reisman, S.E. Synthesis of Complex Diterpenes: Strategies Guided by Oxidation Pattern Analysis. *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 1360-1373.
- [19] Seebach, D. Methods of Reactivity Umpolung. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 239-258.
- [20] Kato, T.; Kabuto, C.; Sazaki, N.; Tsunagawa, M.; Aizawa, H.; Fujita, K.; Kato, Y.; Kitahara, Y. Momilactones, Growth Inhibitors from Rice, *Oryza Sativa* L. *Tetrahedron Letters*. **1973**, *39*, 3861-3864.

- [21] Xuan, T.D.; Minh, T.N.; Anh, L.H.; Khanh, T.D. Allelopathic momilactones A and B are implied in rice drought and salinity tolerance, not weed resistance. *Agron. Sustain. Dev.* **2016**, *32*, 52/1-52/8.
- [22] Cartwright, D.W.; Langcake, P.; Pryce, R.J.; Leworthy, D.P.; Ride, J.P. Isolation and Characterization of Two Phytoalexins from Rice as Momilactones A and B. *Phytochemistry*. **1981**, *20*, 535-537.
- [23] Kato, T.; Tsunakawa, M.; Sasaki, N.; Aizawa, H.; Fujita, K.; Kitahara, Y.; Takahashi, N. Growth and Germination Inhibitors in Rice Husks. *Phytochemistry*. **1977**, *16*, 45-48.
- [24] Lee, C.W.; Yoneyama, K.; Takeuchi, Y.; Konnai, M.; Tamogami, S.; Kodama, O. Momilactones A and B in Rice Straw Harvested at Different Growth Stages. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1999**, *63*, 1318-1320.
- [25] Fukuta, M. Xuan, T.D.; Deba, F.; Tawata S.; Khanh, T.D.; Chung, I.M. Comparative efficacies *in vitro* of antibacterial fungicidal, antioxidant, and herbicidal activities of momilactones A and B. *J. Plant. Interact.* **2007**, *2*, 245-251.
- [26] Quan, N.V.; Xuan, T.D.; Tran, H-D.; Ahmad, A.; Khanh, T.D.; Dat, T.D. Contribution of momilactones A and B to diabetes inhibitory potential of rice bran: Evidence from *in vitro* assays. *Saudi. Pharm. J.* **2019**, *27*, 643-649.
- [27] Quan, N.V.; Thien, D.D.; Khanh, T.D.; Tran, H-D. ; Xuan, T.D. Momilactones A, B, and Tricin in Rice Grain and By-Products are Potential Skin Aging Inhibitors. *Foods*. **2019**, *8*, 602/1-602/12.
- [28] Zheng, T.; Wong, E.C-W.; Yue, G.G-L.; Li, X-X.; Wu, K.H-Y.; lau, D.T-W.; Shaw, P-C.; Simmonds, M.S.J.; Lau, C.B-S. Identification and quantification of tricin present in medicinal herbs, plant foods and by-product using UPLC-QTOF-MS. *Chem. Pap.* **2021**, *75*, 4579-4588.
- [29] Chung, I.M.; Ali, M.; Hahn, S.J.; Siddiqui, N.A.; Lim, Y.H.; Ahmad, A. Chemical Constituents from The Hulls of *Oryza sativa* With Cytotoxic Activity. *Chem. Nat. Compd.* **2005**, *41*, 182-189.
- [30] Kim, S.J.; Park, H-R.; Park, E.; Lee, S-C. Cytotoxic and Antitumor Activity of Momilactone B from Rice Hulls. *J. Agric. Food. Chem.* **2007**, *55*, 1702-1706.

- [31] Joung, Y-H.; Lim, E-J.; Kim, M-S.; Lim, S.D.; Yoon, S-Y.; Lim, Y. C.; Yoo, T.B.; Ye, S-K.; Park, T.; Chung, I-M.; Bae, H-Y.; Yang, Y.M. Enhancement of hypoxia-induced apoptosis of human breast cancer cells *via* STAT5b by momilactone B. *Int. J. Oncol.* **2008**, *33*, 477-484.
- [32] Park, C.; Jeong, N.Y.; Kim, G-Y.; Han, M.H.; Chung, I-M.; Kim, W-J.; Yoo, Y.H.; Choi, Y.H. Momilactone B induces apoptosis and G1 arrest of the cell cycle in human monocytic leukemia U937 cells through downregulation of pRB phosphorylation and induction of the cyclin-dependent kinase inhibitor p21. *Oncol. Rep.* **2014**, *31*, 1653-1660.
- [33] Quan, N.V.; Tran, H-D.; Xuan, T.D.; Ahmad, A.; Dat, T.D.; Khanh, T.D.; Teschke, R. Momilactones A and B Are α -Amylase and α -Glucosidase Inhibitors. *Molecules.* **2019**, *24*, 482/1-482/13.
- [34] Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Organic Chemistry*. Oxford. 2nd edition. **2012**.
- [35] Diaz, L.C. Chiral Lewis Acid Catalysts in Diels-Alder Cycloadditions: Mechanistic Aspects and Synthetic Applications of Recent Systems. *J. Braz. Chem. Soc.* **1997**, *8*, 289-332.
- [36] Diels, O.; Alder, K. Synthesen in der hydroaromatischen Reihe. *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *460*, 98-122.
- [37] Du, H.; Ding, K. *Handbook of Cyclizations Reactions*. Wiley, **2010**, *1*.
- [38] Martinez, R.M.; Burdge, H.E.; Shenvi, R.A. Reanalysis of lindenatriene, a building block for the synthesis of lindenane oligomers. *Tetrahedron.* **2019**, *75*, 3140-3144.
- [39] Woodward, R.B.; Katz, T.J. The Mechanism of the Diels-Alder Reaction. *Tetrahedron.* **1959**, *5*, 70-89.
- [40] García, J.I.; Mayoral, J.A.; Salvatella, L. The Source of the *endo* in the Diels-Alder Reaction: Are Secondary Orbital Interactions Really Necessary? *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *1*, 85-90.
- [41] García, J.I.; Mayoral, J.A.; Salvatella, L. Do Secondary Orbital Interactions Really Exist? *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 658-664.
- [42] El-Shafei A.; Fadda, A.A.; Abdel-Gawad, I.I.; Youssif, E.H.E. Stereospecificity of Diels-Alder Reactions Validated Using Ab Initio Calculations: Synthesis of Novel Coumarin and Phenanthrene Derivatives. *Synthetic Comm.* **2009**, *39*, 2954-2972.

- [43] Mekelleche, S.M.; Benhabib, R. Elucidation of the regioselectivity in Diels-Alder reactions by means of theoretical approaches. *J. Mol. Struct. Theochem.* **2004**, *709*, 31-34.
- [44] Flemming, I. *Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions*. Wiley. Student edition. **2010**.
- [45] Singh, R.K.; Tsuneda, T. Reaction Energetics on Long-Range Corrected Density Functional Theory: Diels-Alder Reactions. *J. Comput. Chem.* **2013**, *34*, 379-386.
- [46] Hückel, E. Quantentheoretische Beiträge zum Benzolproblem. *Zeitschrift für Physik.* **1931**, *70*, 204-286.
- [47] Herndon, W.C. Theory of Cycloaddition Reactions. *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 157-179.
- [48] Srivastava, A.; Veeranna, K.D.; Baskaran, S. Heterocyclic Chiral Auxiliaries in Total Synthesis of Natural Products. *Top. Heterocycl. Chem.* **2018**, *55*, 253-310.
- [49] Kawanami, Y.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. Asymmetric Diels-Alder Reaction of Acrylamides Having *trans*-2,5-Disubstituted Pyrrolidines as Chiral Auxiliaries. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 4190-4192.
- [50] Berkessel, A.; Vogl, N. DIANANE-Cr^{III}-salen Complexes as Highly Enantioselective Catalysts for Hetero-Diels-Alder Reactions of Aldehydes with Dienes. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *22*, 5029-5035.
- [51] Hashimoto, S-I.; Komeshima, N.; Koga, K. Asymmetric Diels-Alder Reaction Catalysed by Chiral Alkoxyaluminium Dichloride. *J.C.S. Chem. Comm.* **1979**, *10*, 437-438.
- [52] Tohma, H.; Morioka, H.; Harayama, Y.; Hashizume, M.; Kita, Y. Novel and efficient synthesis of *p*-quinones in water *via* oxidative demethylation of phenol ethers using hypervalent iodine(III) reagents. *Tetrahedron Letters.* **2001**, *42*, 6899-6902.
- [53] Chen, K.; Xie, T.; Shen, Y.; He, H.; Zhao, X. Calixanthomycin A : Asymmetric Total Synthesis and Structural Determination. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 1769-1774.
- [54] Nawrat, C.C.; Moody, C.J. Quinones as Dienophiles in the Diels-Alder Reaction: History and Applications in Total Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *53*, 2056-2077.
- [55] Engler, T.A.; Letavic, M.A.; Takusagawa, F. Asymmetric Quinone-Based Diels-Alder Reactions. *Tetrahedron Letters.* **1992**, *33*, 6731-6734.

- [56] White, J.D.; Choi, Y. Catalyzed Asymmetric Diels-Alder Reaction of Benzoquinone. Total Synthesis of (-)-Ibogamine. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2373-2376.
- [57] Evans, D.A.; Wu, J. Enantioselective Rare-Earth Catalyzed Quinone Diels-Alder Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10162-10163.
- [58] Ryu, D.H.; Zhou, G.; Corey, E.J. Enantioselective and Structure-Selective Diels-Alder Reactions of Unsymmetrical Quinones Catalyzed by a Chiral Oxazaborolidinium Cation? Predictive Selection Rules. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4800-4802.
- [59] Hu, Q-Y.; Zhou, G.; Corey, E.J. Application of Chiral Cationic Catalysts to Several Classical Syntheses of Racemic Natural Products Transforms Them into Highly Enantioselective Pathways. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13708-13713.
- [60] Carreño, C.; García-Cerrada, S.; Urbano, A.; Di Vitta C. Control of the Regio- and Stereoselectivity in Diels-Alder Reactions with Quinone Boronic Acids. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4355-4363.
- [61] Hanquet, G.J.; Lanfranchi, D.A. Asymmetric Diels-Alder Reactions of a New Enantiomerically Pure Sulfinylquinone: A Starighforward Access to Functionalized Wieland-Miescher Ketone Analogues with (*R*) Absolute Configuration. *J. Org. Chem.* **2006**, *13*, 4854-4861.
- [62] Moriarty, R.M.; Prakash, O. Oxidation of Phenolic Compounds with Organohypervalent Iodine Reagents. *University of Illinois.* **2001**.
- [63] Morita, S.; Fukushima, S.; Kanematsu, K. *p*-Benzoquinone-2,3-Dicarboxylic Anhydride as Highly Reactive and Versatile Electron-Accepting Dienophile. *Tetrahedron Letters.* **1979**, *20*, 2151-2154.
- [64] Potman, R.P.; van Kleef, F.J.; Scheeren, H.W. Tailor-Made Butadienes for the Site-Selective Cycloaddition with Quinizarinquinone and Other Unsymmetrically Substituted Quinones. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1955-1959.
- [65] Kanematsu, K.; Morita, S.; Fukushima, S.; Ōsawa, E. Reagent Design and Study of *p*-Benzoquinone Derivatives as Highly Reactive Electron-Attracting Dienophiles. A Promising Class of Reagents (Synthons) for Cycloaddition. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5211-5215.
- [66] Hammond, P.R. 3,6-Dioxocyclohexa-1,4-diene-1,2,4,5-tetracarboxylic Acid Dianhydride, a Strong Electron Acceptor. *J. Chem. Soc.* **1971**, *0*, 1521-1523.

- [67] Kraus, G.A.; Sugimoto, H. An Annulation Route to Quinones. *Tetrahedron Letters*. **1978**, 26, 2263-2266.
- [68] Sustmann, R.; Siangouri-Feulner, I. FMO Approach in [4+2] Cycloadditions. Kinetic Studies with 1,2-Dimethylenecyclopentane. *Chem. Ber.* **1993**, 126, 1241-1245.
- [69] Cross, B.E.; Zammitt, L.J. Pigments of gnomonia erythrostroma-IV: The synthesis of 5,8-dibenzyloxy-3-hydroxy-6-methoxy-1,4-naphthoquinone. *Tetrahedron*. **1976**, 32, 1587-1590.
- [70] Strandridge, R.T.; Howell, H.G.; Gylys, J.A.; Partyka, R.A. Phenylalkylamines with potential psychotherapeutic utility. 1. 2-Amino-1-(2,5-dimethoxy-4-methylphenyl)butane. *J. Med. Chem.* **1976**, 19, 1400-1404.
- [71] Noble, A.; Roesner, S.; Aggarwal, V.K. Short. Enantioselective Total Synthesis of Tatanan A and 3-*epi*-Tatanan A Using Assembly-Line Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 1-6.
- [72] Parsons, P.J.; Jones, D.R.; Walsh, L.J.; Allen, L.A.T.; Onwubiko, A.; Preece, L.; Board, J.; White, A.J.P. An Approach to the Core of Lactonamycin. *Org. Lett.* **2017**, 19, 2533-2535.
- [73] Clayden J. *Organolithiums : Selectivity for Synthesis*. 1st edition. **2003**, 23.
- [74] Binnemans, K.; Medhi, M.; Bodor, A.; Lantos, D.; Horváth, I.T.; De Vos, D.E. Imidazolium Ionic Liquids as Solvents for Cerium(IV)-Mediated Oxidation Reactions. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 517-524.
- [75] Hanshmat, M.; Niedbalski, M.; Bohnert, G.; Bryant D. Silica-gel-supported ceric ammonium nitrate (CAN). A simple and efficient solid-supported reagent for oxidation of oxygenated aromatic compounds to quinones. *Synth. Comm.* **2006**, 36, 1751-1759.
- [76] Deleersnyder, K.; Schaltin, S.; Fransaeer, J.; Binnemans, K.; Parac-Vogt, T.N. Ceric ammonium nitrate (CAN) as oxidizing or nitrating reagent for organic reactions in ionic liquids. *Tetrahedron Letters*. **2009**, 50, 4582-4586.
- [77] Carreira, E.M.; Kravina, A.G. Total Synthesis of Epicolactone. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 13159-13162.
- [78] Becker, H-D. Quinone Dehydrogenation. I. The Oxidation of Monohydride Phenols. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 982-989.

- [79] Shi, Z-F.; Wang, L-J.; Wang, H.; Cao, X-P.; Zhang, H-L. Synthesis of Oligo(phenylene ethynylene)s with Dendrimer “Shells” for Molecular Electronics. *Org. Lett. Vol.* **2007**, *4*, 595-598.
- [80] Russo, F.; Odell, L.R.; Olofsson, K.; Nilsson, P.; Larhed, M. Microwave-Heated Transition Metal-Catalyzed Coupling Reactions (chapter 15). *Microwaves in Organic Synthesis*. Wiley. 3^{ème} edition. **2012**.
- [81] Monrose, A.; Salembier, H.; Bousquet, T.; Pellegrini, S.; Pélineski, L. Diethyloxalate as « CO » Source for Palladium-Catalyzed Ethoxycarbonylation of Bromo-and Chloroarene Derivatives. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2699-2704.
- [82] Baburajan, P.; Senthilkumaran, R.; Elango, K.P. Cobalt carbonyl as an effective CO source in one-pot synthesis of esters from aryl halides. *New. J. Chem.* **2013**, *37*, 3050-3056.
- [83] Hubbard, J.S.; Harris, T.M. *J. Org. Chem.* **1984**, *46*, 2566-2570.