



HAL
open science

Synthèse totale racémique d'analogues structuraux du gossypol et de l'apogossypol mettant en jeu des réactions de métallation aromatique

Nguyet Trang Thanh Chau

► **To cite this version:**

Nguyet Trang Thanh Chau. Synthèse totale racémique d'analogues structuraux du gossypol et de l'apogossypol mettant en jeu des réactions de métallation aromatique. Chimie. Université du Maine, 2008. Français. NNT: . tel-00322832

HAL Id: tel-00322832

<https://theses.hal.science/tel-00322832>

Submitted on 18 Sep 2008

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE

Présentée à

Université du Maine – U. F. R des Sciences et Techniques

Pour obtenir le grade de

Docteur de l'Université du Maine

Spécialité : Chimie fine – Chimie organique

Par

CHAU Nguyet Trang Thanh

***Synthèse totale racémique d'analogues structuraux du
gossypol et de l'apogossypol mettant en jeu des réactions
de métallation aromatique***

Soutenue le 17 juillet 2008 devant la commission d'examen

M ^{me} Françoise Colobert	Professeure, ECPM, Strasbourg	Rapporteur
M. Yves Fort	Professeur, Université Henri-Poincaré Nancy-1	Rapporteur
M. Olivier Duval	Professeur, Université d'Angers	Examineur
M ^{me} Anne-Sophie Castanet	Maître de conférences, Université du Maine	Co-dir. thèse
M ^{me} Nguyen Kim Phi Phung	Professeure, Université de Ho-Chi-Minh-Ville	Dir. thèse
M. Jacques Mortier	Professeur, Université du Maine	Dir. thèse

Remerciements

Ce travail de recherche a été réalisé au Laboratoire de Synthèse Organique, dans l'Unité de Chimie Organique Moléculaire et Macromoléculaire (UCO2M, UMR CNRS 6011) de l'Université du Maine (France) et de la Faculté de Chimie Organique de l'Université des Sciences Naturelles à HoChiMinh-ville (Vietnam). Je remercie l'Agence Universitaire de la Francophonie (AUF) pour la bourse d'étude qui m'a été octroyée.

Je tiens vivement à exprimer toute ma gratitude à Monsieur le Professeur Jacques Mortier qui m'a accueilli dans l'équipe et m'a guidé durant toutes ces années. Je le remercie pour l'enseignement dont j'ai bénéficié, pour ses encouragements et pour la confiance qu'il m'a accordée. Il s'est beaucoup investi pour resserrer la collaboration entre les laboratoires de du Mans et d'HoChiMinh-ville.

Je remercie également Madame le Professeur Nguyen Kim Phi Phung pour avoir bien voulu co-diriger ce travail de thèse. Elle a créé les conditions nécessaires pour que mes travaux se réalisent au Vietnam. Elle a joué un rôle très important tout au long de mon cursus universitaire en m'encourageant à poursuivre mes études en France.

J'adresse ma profonde reconnaissance à ma co-directrice de thèse, M^{me} Anne-Sophie Castanet, Maître de Conférences, pour ses nombreux conseils, son aide précieuse et sa grande disponibilité durant ce travail. Elle a consacré beaucoup de temps pour la correction de ce manuscrit et m'a soutenu par sa confiance et sa sympathie.

Madame Françoise Colobert, Professeur de l'École Européenne de Chimie, Polymère et Matériaux à Strasbourg, Monsieur Yves Fort, Professeur de l'Université Henri-Poincaré Nancy 1, Monsieur Olivier Duval, Professeur de l'Université d'Angers, ont accepté de juger ce travail et de participer à la commission d'examen, qu'ils trouvent ici l'expression de mes plus vifs remerciements.

Je remercie particulièrement Dung, Huu et Mickaël pour l'amitié profonde qu'on a partagée. Je remercie également mes camarades de l'équipe Fred Gohier, David, Jérôme, Josselin, Tien, Estelle et Tai pour leur bonne humeur. Je n'oublie pas Sylvain pour son optimisme et son courage face aux vicissitudes et qui m'ont forcées à surmonter les difficultés dans mon travail et dans ma vie. Mes remerciements vont aussi à Truc, Huong, Thao, Duy, Tuan, Cuong, Long pour leur soutien amical et pour leurs encouragements.

Je remercie également les membres du service RMN et Patricia pour leur travail et leur gentillesse.

J'adresse mes remerciements aux permanents, aux étudiants de l'Unité et aux amis Vietnamiens qui font leur études à l'Université du Maine (M. Maignan, Stéphanie, Fred Legros, Maryvonne, Valérie, Ngoc, Sau, Vu, Nghi, Huy, Mai, Linh, Hien, Thang, Dien, Binh,

Ludovic, Lucie, Jane, Arnaud × 2, ...) pour les moments agréables passés ensemble.

Je tiens particulièrement à remercier ma deuxième famille en France, y compris la famille de Monsieur et Madame Chime, Nhung, Trang, Khoa pour leur soutien moral, leur aide et leur bonne humeur au quotidien. Avec eux, j'ai retrouvé l'ambiance familiale pendant ces séjours où j'étais loin de ma famille natale. Les moments qu'on a passés ensemble sont pour moi des souvenirs inoubliables et leur amour me suivra dans toute ma vie.

Que Monsieur et Madame Bruneau ainsi qu'Oumahany reçoivent la certitude de ma profonde affection.

Au moment où j'achève ce mémoire, je pense très fort à mes parents et à ma famille au Vietnam. C'est à eux que je dédie ce travail.

CHAU Nguyet Trang Thanh, le 10 juin 2008

Table des matières

REMERCIEMENTS.....	III
LISTE DES FIGURES.....	VIII
LISTE DES SCHÉMAS.....	X
LISTE DES TABLEAUX.....	XII
PRINCIPALES ABRÉVIATIONS.....	XIII
ACCÈS À DE NOUVEAUX ANALOGUES STRUCTURAUX DU GOSSYPOL — INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	1
CHAPITRE 1 — CHIMIE ET BIOLOGIE DU GOSSYPOL ET DE L'APOGOSSYPOL, DE LEURS PRODRUGUES ET DE LEURS COMPOSÉS D'HÉMISYNTHESE – LITTÉRATURE.....	7
1- INTRODUCTION.....	7
2- BIOLOGIE DU GOSSYPOL ET DE SES DÉRIVÉS — LITTÉRATURE.....	8
2-1- <i>Activité contraceptive</i>	8
2-2- <i>Activité antiherpétique</i>	10
2-3- <i>Activité anti-HIV</i>	11
2-4- <i>Activité antiparasitaire et autres</i>	13
2-5- <i>Activité antipsoriasis</i>	13
2-6- <i>Biosynthèse du gossypol</i>	14
2-7- <i>Activités anticancéreuses du gossypol</i>	14
2-7-1- <i>Activité antitumorale du gossypol</i>	14
2-7-2- <i>Activité antitumorale des dérivés du gossypol</i>	19
2-7-3- <i>Développements récents</i>	19
3- CHIMIE DU GOSSYPOL — LITTÉRATURE.....	23
3-1- <i>Introduction</i>	23
3-2- <i>Hémisynthèse</i>	24
3-3- <i>Synthèse racémique de Venuti</i>	26
3-4- <i>Synthèse du 1,1'-didéoxygossypol (40) et du 8-déoxyhémigossypol (43)</i>	27
3-5- <i>Synthèse du 5,5'-didésisopropyl- 5,5'-diéthylgossypol (51)</i>	28
3-6- <i>Synthèse totale énantiosélective de Meyers</i>	30
CHAPITRE 2 — ÉTUDE DE LA MÉTALLATION DE L'ACIDE VÉRATRIQUE ET DE DIVERS ACIDES NAPHTHOÏQUES ET BINAPHTALÈNES PAR LES BASES FORTES.....	33
1- INTRODUCTION.....	33
2- RÉACTIONS DE MÉTALLATION DIRIGÉE EN <i>ORTHO</i> ET À DISTANCE – LITTÉRATURE.....	34
2-1- <i>Réaction d'ortho-lithiation et sélectivité optionnelle de sites – Généralités</i>	34
2-1-1- <i>Groupes directeurs de métallation</i>	35
2-1-2- <i>Bases fortes</i>	36
2-1-3- <i>Agents complexants</i>	38
2-1-4- <i>Solvants de la métallation</i>	40
2-1-5- <i>Effet CIPE</i>	41
2-1-6- <i>Métallation cinétiquement accélérée</i>	42
2-1-7- <i>Sélectivité optionnelle de site</i>	43
2-2- <i>Ortho-métallations dirigées par la fonction carboxylate de lithium</i>	45
2-3- <i>Métallation à distance. Mise en évidence de la formation intermédiaire d'un gem-dialcoolate dimétallique (Li ou K), premier groupement ortho-directeur doublement chargé</i>	51
3- LES ACIDES VÉRATRIQUES SUBSTITUÉS EN C2 — PRÉPARATIONS ET APPLICATIONS — LITTÉRATURE.....	53
3-1- <i>Acides vératriques substitués en C2 obtenus par des réactions de métallation</i>	53
3-2- <i>Autres préparations d'acides vératriques substitués en C2</i>	54
3-3- <i>Utilisations des acides vératriques substitués en C2 pour la synthèse de composés biologiquement actifs</i>	57
4- <i>ORTHO</i> -MÉTALLATIONS DE L'ACIDE VÉRATRIQUE NON PROTÉGÉ PAR LES BASES FORTES. COMPÉTITION ENTRE LES DIFFÉRENTS GDS PRÉSENTS — RÉSULTATS.....	60
5- ÉTUDE DE LA MÉTALLATION D'ACIDES 2-NAPHTALÈNE 2-CARBOXYLIQUES DIVERSEMMENT SUBSTITUÉS — RÉSULTATS.....	66
5-1- <i>Introduction — Métallation de cycles naphthaléniques et de polycycles — Littérature</i>	66

5-2- Métallation de l'acide 4,6,7-triméthoxy-8-méthylnaphtalène-2-carboxylique (191) — Préparation de naphthalènes diversement substitués en position 8 du cycle	70
5-3- Métallation de l'acide 8-isopropyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène-2-carboxylique (199)	71
6- ÉTUDE DE LA MÉTALLATION LATÉRALE DES ACIDES 2-MÉTHYLVÉRATRIQUE (122) ET 8-MÉTHYL-4,6,7-TRIMÉTHOXYNAPHTALÈNE-2-CARBOXYLIQUE (191).....	72
6-1- Métallation latérale de l'acide 2-méthylvératrique (122).....	72
6-2- Métallation latérale de l'acide 8-méthyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène-2-carboxylique (191).....	73
7- CONCLUSION	74
CHAPITRE 3 — SYNTHÈSE RACÉMIQUE D'ANALOGUES STRUCTURAUX DU GOSSYPOL ET DE L'APOGOSSYPOL	77
1- INTRODUCTION	77
2- SYNTHÈSE DE L'ACIDE 8-MÉTHYL-4,6,7-TRIMÉTHOXYNAPHTALÈNE-2-CARBOXYLIQUE (191).....	78
3- SYNTHÈSE DE L'ACIDE 8-ISOPROPYL-4,6,7-TRIMÉTHOXYNAPHTALÈNE-2-CARBOXYLIQUE (199)	80
4- SYNTHÈSE DE L'ACIDE 3-BROMO-8-MÉTHYL-4,6,7-TRIMÉTHOXYNAPHTALÈNE-2-CARBOXYLIQUE (239)	83
5- SYNTHÈSE DU 3-(HYDROXYMÉTHYL)-6,7-DIMÉTHOXY-5-MÉTHYLNAPHTALÉN-1-OL (214) ET DU 6,7-DIMÉTHOXY-3,5-DIMÉTHYLNAPHTALÉN-1-OL (208) ET BROMATION DE CES PRODUITS	85
6- RÉACTIONS DE COUPLAGE OXYDANT	87
7- DÉPROTECTION DES GROUPES MÉTHOXY. PRÉPARATION DU 3,5-DIMÉTHYLNAPHTALÈNE-1,6,7-TRIOL (216) ET DU 3,3',5,5'-TÉTRAMÉTHYL-2,2'-BINAPHTYL-1,1',6,6',7,7'-HEXAOL (OU 5,5'-DIDÉSISOPROPYL-5,5'-DIMÉTHYLGOSSYPOL) (217)	90
8- FORMYLATION DU 3,5-DIMÉTHYLNAPHTALÈNE-1,6,7-TRIOL (216) ET DU 5,5'-DIDÉSISOPROPYL-5,5'-DIMÉTHYLGOSSYPOL (217)	90
9- VERS LA SYNTHÈSE ASYMÉTRIQUE DE NOUVEAUX ANALOGUES CHIRAUX DU GOSSYPOL.....	91
10- CONCLUSION.....	92
CHAPITRE 4 — PARTIE EXPÉRIMENTALE.....	95
1- GÉNÉRALITÉS	95
2- MÉTALLATION DE L'ACIDE VÉRATRIQUE NON PROTÉGÉ (8).....	95
2-1- Piégeage <i>in situ</i> . Acide 3,4-diméthoxy-6-(triméthylsilyl)benzoïque (156) et acide 3,4-diméthoxy-2,6-bis(triméthylsilyl)benzoïque (158) (entrée 6, Tableau 3).....	95
2-2- Piégeage externe. Acide 3,4-diméthoxy-2-(triméthylsilyl)benzoïque (154) (entrée 7, Tableau 3).....	96
2-3- Mode opératoire général pour la synthèse d'acides 3,4-diméthoxybenzoïques substitués en position C2.....	97
2-3-1- Acide 2-deutério-3,4-diméthoxybenzoïque (165) (Tableau 4).....	97
2-3-2- Acide 3,4-diméthoxy-2-méthylbenzoïque (122) (entrée 4, Tableau 3, voir aussi Tableau 4)	98
2-3-3- Acide 3,4-diméthoxy-2-éthylbenzoïque (157) (Tableau 4).....	98
2-3-4- Acide 2-chloro-3,4-diméthoxybenzoïque (166) (Tableau 4).....	99
2-3-5- Acide 2-bromo-3,4-diméthoxybenzoïque (107) (Tableau 4)	99
2-3-6- Acide 2-iodo-3,4-diméthoxybenzoïque (167) (Tableau 4).....	99
2-3-7- Acide 3,4-diméthoxy-2-thiométhylbenzoïque (168) (Tableau 4)	100
2-3-8- Acide 3,4-diméthoxybenzène-1,2-dioïque (169) (Tableau 4).....	100
2-3-9- 3-Hydroxy-4,5-diméthoxyisobenzofuran-1(3H)-one (174) (Tableau 4)	101
2-3-10- 4,5-Diméthoxy-3-phénylisobenzofuran-1(3H)-one (175) (Tableau 4).....	101
2-3-11- 4,5-Diméthoxy-2-phénylisindoline-1,3-dione (176) (Tableau 4)	101
2-3-12- Acide 2-hydroxy-3,4-diméthoxybenzoïque (173) (Tableau 4).....	102
3- MÉTALLATION DE L'ACIDE 8-ISOPROPYL-4,6,7-TRIMÉTHOXYNAPHTALÈNE 2-CARBOXYLIQUE (199) ..	102
3-1- Acide 3-deutério-8-isopropyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène 2-carboxylique (199-3d ₁)	102
3-2- 2,3-Diméthoxy-5-(méthoxyméthoxy)-1,7-diméthylnaphtalène (209).....	103
4- MÉTALLATION LATÉRALE DE L'ACIDE 3,4-DIMÉTHOXY-2-MÉTHYLBENZOÏQUE (122) —	103
MODE OPÉRATOIRE GÉNÉRAL.....	104
4-1- Acide 3,4-diméthoxy-2-éthylbenzoïque (157)	104
4-2- Acide 3,4-diméthoxy-2-propylbenzoïque (202a).....	104
4-3- Acide 3,4-diméthoxy-2-(triméthylsilylméthyl)benzoïque (202b).....	104
4-4- Acide 3,4-diméthoxy-2-deutériobenzoïque (202c).....	105
5- MÉTALLATION LATÉRALE DE L'ACIDE 8-MÉTHYL-4,6,7-TRIMÉTHOXYNAPHTALÈNE 2-CARBOXYLIQUE (191).....	105
5-1- Acide 8-éthyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène 2-carboxylique (207a).....	105
5-2- Acide 8-n-propyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène 2-carboxylique (207b)	106

5-3- Acide 8-bis(thiométhyl)méthyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène 2-carboxylique (207c).....	106
5-4- Acide 4,6,7-triméthoxy-8-((triméthylsilyl)méthyl)naphtalène 2-carboxylique (207d). Technique de piégeage in situ.	107
6- SYNTHÈSES DE NAPHTALÈNES DIVERSEMENT SUBSTITUÉS.....	108
6-1- Synthèse de l'acide 4,6,7-triméthoxy-8-méthylnaphtalène 2-carboxylique (191)	108
6-1-1- 2,3-Diméthoxytoluène (118)	108
6-1-2- 1-Bromo-3,4-diméthoxy-2-méthylbenzène (119)	108
6-1-3- 3,4-Diméthoxy-2-méthylbenzaldéhyde (212)	109
6-1-4- Acide 4-hydroxy-6,7-diméthoxy-8-méthylnaphtalène 2-carboxylique (223)	109
6-1-5- 4,6,7-Triméthoxy-8-méthyl-2-naphtoate de méthyle (224).....	110
6-1-6- Acide 4,6,7-triméthoxy-8-méthylnaphtalène 2-carboxylique (191)	111
6-2- Synthèse de l'acide 8-isopropyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène 2-carboxylique (199)	111
6-2-1- 2-Bromo-6-isopropylphénol (227)	111
6-2-2- 1-Bromo-3-isopropyl-2-méthoxybenzène (228)	112
6-2-3- 3-Isopropyl-2-méthoxyphénol (229).....	112
6-2-4- 1-Isopropyl-2,3-diméthoxybenzène (230)	113
6-2-5- 1-Bromo-2-isopropyl-3,4-diméthoxybenzène (231) et 1-bromo-5-isopropyl-3,4-diméthoxybenzène (232).....	113
6-2-6- 2-Isopropyl-3,4-diméthoxybenzaldéhyde (233) et 3-isopropyl-4,5-diméthoxybenzaldéhyde (234).....	114
6-2-7- Acide 4-hydroxy-8-isopropyl-6,7-diméthoxynaphtalène 2-carboxylique (237)	115
6-2-8- Acide 8-isopropyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène 2-carboxylique (199)	116
6-3- Synthèse des dérivés naphthaléniques 238, 238', 239, 214 et 208.....	116
6-3-1- Acide 3-bromo-4-hydroxy-6,7-diméthoxy-8-méthylnaphtalène 2-carboxylique	116
(238)	117
6-3-2- 3-bromo-4,6,7-triméthoxy-8-méthyl-2-naphtoate de méthyle (238')	117
6-3-3- Acide 3-bromo-4,6,7-triméthoxy-8-méthylnaphtalène 2-carboxylique (239)	118
6-3-4- 3-(Hydroxyméthyl)-6,7-diméthoxy-5-méthylnaphtalène-1-ol (214)	118
6-3-5- 6,7-Diméthoxy-3,5-diméthylnaphtalène-1-ol (208).....	119
6-3-6- 2-bromo-6,7-diméthoxy-3,5-diméthylnaphtalén-1-ol (208A).....	120
7- RÉACTIONS DE COUPLAGE OXYDANT. SYNTHÈSE DU 3,3'-BIS(HYDROXYMÉTHYL)-6,6',7,7'-TÉTRAMÉTHOXY-5,5'-DIMÉTHYL-2,2'-BINAPHTYL-1,1'-DIOL (215) ET DU 6,6',7,7'-TÉTRAMÉTHOXY-3,3',5,5'-TÉTRAMÉTHYL-2,2'-BINAPHTYL-1,1'-DIOL (210).....	121
7-1- 3,3'-Bis(hydroxyméthyl)-6,6',7,7'-tétraméthoxy-5,5'-diméthyl-2,2'-binaphtyl-1,1'-diol (215).....	121
7-2- 6,6',7,7'-Tétraméthoxy-3,3',5,5'-tétraméthyl-2,2'-binaphtyl-1,1'-diol (210)	121
8- DÉPROTECTION DES FONCTIONS ÉTHERS.	122
8-1- 3,5-Diméthylnaphtalène-1,6,7-triol (216)	122
8-2- 3,3',5,5'-Tétraméthyl-2,2'-binaphtalényl-1,1',6,6',7,7'-hexaol (217) (ou 5,5'-didésisopropyl-5,5'-diméthylapogossypol)	123
9- 2,3,8-TRIHYDROXY-4,6-DIMÉTHYL-1-NAPHTALDÉHYDE (216).....	123
10- SYNTHÈSE DES ESTERS 218 ET 219 ET CYCLISATION EN LACTONE 220	124
10-1- Synthèse du 6,7-diméthoxy-3,5-diméthylnaphtalén-1-yl 3-bromo-4,6,7-triméthoxy-8-méthyl-2-naphtoate (218).....	124
10-2- Synthèse du 2-bromo-6,7-diméthoxy-3,5-diméthylnaphtalén-1-yl 4,6,7-triméthoxy-8-méthyl-2-naphtoate (219).....	124
CONCLUSION GÉNÉRALE.....	127
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES ET NOTES.....	131
ANNEXE.....	141

Liste des Figures

Figure 1. Les deux formes atropoisomères (<i>aR</i>) et (<i>aS</i>) du gossypol (1)	1
Figure 2. Apogossypol (2), 5,5'-didéisisopropyl- 5,5'-diéthylgossypol (3) et hémigossypol (4).....	2
Figure 3. Les larves de nombreuses espèces d'insectes sont consommatrices de la plante de coton. Le gossypol est un répulsif naturel produit par le coton qui aide celle-ci à se protéger des insectes	7
Figure 4. Les deux formes atropoisomères (<i>R</i>) et (<i>S</i>) du gossypol (1)	8
Figure 5. Gossypol (1) et apogossypol (2).....	10
Figure 6. Nitriles gossyliques 1,1'-diacycles (9)	11
Figure 7. Iminolactone gossylique (10) et lactone gossylique (11).....	12
Figure 8. Acide 1,1'-didéoxygossylique (13) et 1,1'-didéoxygossypol (14)	12
Figure 9. Nitrile gossylique péri-diacyles (15).....	13
Figure 10. Gossypol (1) et gossypolone (16).....	14
Figure 11. Différentiation incomplète de deux orteils du fait d'une activité apoptotique défectueuse.....	20
Figure 12. Mécanisme d'inhibition de l'apoptose par la protéine Bcl-2	21
Figure 13. Sélectivité optionnelle de site dans les réactions de métallation.....	35
Figure 14. Les amidures de lithium	37
Figure 15. Quelques agents complexants pour la métallation	39
Figure 16. Régiosélectivité observée avec <i>n</i> -BuLi/LiDMAE et <i>n</i> -BuLi/TMEDA	40
Figure 17. Régiosélectivité observée avec <i>n</i> -BuLi/PMDTA et <i>n</i> -BuLi/TMEDA.....	40
Figure 18. Distribution des charges électriques dans l'état de transition.....	43
Figure 19. Les sites métallables des cycles benzéniques disubstitués	44
Figure 20. Métallation des <i>N</i> -Boc-anisidines 67 et 68 et des fluoroanisoles 69 et 70.....	44
Figure 21. Principaux groupes protecteurs de la fonction carbonyle	46
Figure 22. Réactivité des acides <i>ortho</i> -halobenzoïques 93 vis-à-vis des bases fortes	50
Figure 23. Métallation des acides <i>mé</i> ta- et <i>para</i> -halobenzoïques 94 et 95.....	51
Figure 24. Losartan [®] (96A) et xénalépine [®] (96B)	52
Figure 25. Structures 136-140 dérivées des acides 3,4-diméthoxy-2-méthyl/éthylbenzoïques	58
Figure 26. Structures dérivées de l'acide 2-chloro-3,4-diméthoxybenzoïque	59
Figure 27. Azoniabicyclo[3.2.1]octanes (145) dérivés de l'acide 2-bromo-3,4-diméthoxybenzoïque	59
Figure 28. Structures dérivées de l'acide 2-iodo-3,4-diméthoxybenzoïque	60
Figure 29. Structures de 156 et 158 établies par expériences NOESY	62
Figure 30. Spectre NOESY phasé de 156.....	63
Figure 31. Composés 161-164	64
Figure 32. Hydroxyphtalide 174, lactone 175 et phtalimide 176.....	66
Figure 33. Naphtalènes 194-198.....	71
Figure 34. Métallation latérale. Littérature	73
Figure 35. Acides vératriques 8 et 122 et acides naphthoïques 191 et 199. Sites de métallation.....	75
Figure 36. Métallation du naphtalène 209 et du bis-naphtalène 211.....	76
Figure 37. Nouvelles synthèses de dérivés de l'acide vératrique 2-substitués et de naphtalènes	77

Figure 38. Couplage biarylique. Autres préparations	78
Figure 39. RMN ¹ H de l'acide 8-isopropyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène-2-carboxylique (199)	83
Figure 40. Spectre NOESY phasé de 238	84
Figure 41. Analyse RMN ¹ H du composé 238	85
Figure 42. Spectre NOESY phasé de l'analogue méthylé de l'apogossypol tétraméthyléther 215	88
Figure 43. Analogues méthylés racémiques de l'hémiapogossypol (216), de l'apogossypol (217), et du gossypol (1a) et de l'hémiapogossypol (244)	93
Figure 44. Métallation des acides vératriques (8 et 122) et naphthoïques (191 et 199)	127
Figure 45. 5-Désisopropyl-5-méthylhémiapogossypol (216) et 5,5'-didésisopropyl-5,5'- diméthylapogossypol (217)	128
Figure 46. Projets chimiques	128

Liste des Schémas

Schéma 1. Approche générale.....	4
Schéma 2. Formes symétriques tautomères du gossypol.....	23
Schéma 3. Déshydratation du (-)-gossypol (1) en (-)-anhydrogossypol (19)	24
Schéma 4. Résolution chromatographique des bases de Schiff du gossypol racémique et de l'ester méthylique de la (+)-phénylalanine (20 et 21) en (+)- et (-)-gossypol (1) énantiomériquement purs	24
Schéma 5. Préparation et transformations de l'apogossypol (2).....	25
Schéma 6. Réactions d'oxydation du gossypol	25
Schéma 7. Synthèse de l'éther hexaméthyle de l'apogossypol (29) selon Venuti (PPE : ester polyphosphate).....	27
Schéma 8. Synthèse de l'acide 1,1'-didéoxygossylique (39) et du 1,1'-didéoxygossypol (40).....	28
Schéma 9. Synthèse de l'acide 8-déoxyhémigossylique (42) et du 8-déoxyhémigossypol (43)	28
Schéma 10. Synthèse du 5,5'-didésisopropyl- 5,5'-diéthylgossypol (51)	29
Schéma 11. Synthèse totale énantiosélective de Meyers (1)	31
Schéma 12. Synthèse totale énantiosélective de Meyers (2)	32
Schéma 13. Approche générale.....	33
Schéma 14. Métallation par les amidures de lithium	38
Schéma 15. Les bases <i>n</i> -BuLi/aminoalcoolate (<i>n</i> -BuLi/LiDMAE)	40
Schéma 16. Le concept CIPE	41
Schéma 17. Métallation de la diméthylbenzylamine (65) par <i>n</i> -BuLi /TMEDA	42
Schéma 18. Métallation à distance du <i>N,N</i> -diéthyl-2-phénoxybenzamide (71) par le LDA	45
Schéma 19. Formation d'un intermédiaire dialcoolate tétrahédrique.....	46
Schéma 20. Métallation d'amides tertiaires <i>ortho</i> substitués (67) par un groupe méthoxy et réaction d'hydrolyse	47
Schéma 21. Synthèse classique de l'acide 2-méthoxy-6-méthylbenzoïque (80) précurseur notamment d'acides anacardiques et de macrolides oximidines	48
Schéma 22. Préparation des deux isomères <i>ortho</i> -bromés de l'acide <i>ortho</i> -anisique (81 et 82)	48
Schéma 23. Métallation de l'acide benzoïque parent non protégé (83).....	49
Schéma 24. Métallation <i>régioflexible</i> de l'acide <i>ortho</i> -anisique (85).....	49
Schéma 25. Métallation <i>régioflexible</i> de l'acide <i>méta</i> -anisique.....	50
Schéma 26. Métallation à distance de l'acide 2-biphénylcarboxylique (97)	52
Schéma 27. Métallation du 3,4-diméthoxyaryl-4,5-dihydrooxazole (104) (A. I. Meyers)	54
Schéma 28. Préparation de l'acide 2-bromo-3,4-diméthoxybenzoïque (107).....	54
Schéma 29. Métallation du <i>N,N</i> -diéthyl-3,4-diméthoxybenzamide (114)	54
Schéma 30. Synthèse de l'acide 3,4-diméthoxy-2-méthylbenzoïque (122).....	55
Schéma 31. Synthèse de l'acide 2-éthyl-3,4-diméthoxybenzoïque (127)	56
Schéma 32. Synthèse de la méconine (129) et de l'acide hémipinique (130).....	56
Schéma 33. Synthèse de l'acide pseudopianique (132)	57

Schéma 34. Synthèse de la 4,5-diméthoxy-2-phénylisoindoline-1,3-dione (135).....	57
Schéma 35. Lamellarine D préparée à partir de l'acide 2-chloro-3,4-diméthoxybenzoïque	58
Schéma 36. Métallation de l'acide vétratrique (8)	62
Schéma 37. Mécanisme de formation de 158 dans les conditions de piégeage ISQ.....	63
Schéma 38. Acides 3,4-diméthoxybenzoïques précurseurs d'hétérocycles fonctionnalisés	66
Schéma 39. Synthèse d'isoindolinones précurseurs de aristocularines 177	66
Schéma 40. <i>Ortho</i> -lithiation de l'acide 1-naphtoïque (178) par piégeage <i>in situ</i> (LTMP/TMSCl)	68
Schéma 41. Métallation de l'acide 1-naphtoïque (178) par la base LICKOR.....	68
Schéma 42. Réactions d'addition conjuguée sur le cycle naphthalénique	68
Schéma 43. Réactions d'addition conjuguée des naphtyloxazolines 182 et 184.....	69
Schéma 44. Réactions d'addition conjuguée des acides 1- et 2-naphtoïques (178 et 186).....	69
Schéma 45. Métallation du naphthalène 187 et du bis-naphthalène 189 d'après Dallacker.....	70
Schéma 46. Métallation de l'acide 8-méthyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène-2-carboxylique (191)	71
Schéma 47. Métallation de l'acide 4,6,7-triméthoxy-8-isopropylaphtalène-2-carboxylique (199)	72
Schéma 48. Métallation latérale de l'acide 2-méthylvétratrique (122).....	73
Schéma 49. Métallation latérale de l'acide 8-méthyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène-2-carboxylique (191)	74
Schéma 50. Protection du naphthalène 208 et du bis-naphthalène 210.....	76
Schéma 51. Synthèse de l'acide 8-méthyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène-2-carboxylique (191)	79
Schéma 52. Synthèse de l'acide 3,4-diméthoxy-2-méthylbenzaldéhyde (212).....	79
Schéma 53. Synthèse du 2-isopropyl-3,4-diméthoxybenzaldéhyde (233).....	81
Schéma 54. Bromation du 1-isopropyl-2,3-diméthoxybenzène (230) par la DBDMH.....	82
Schéma 55. Synthèse de l'acide 8-isopropyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène-2-carboxylique (199).....	82
Schéma 56. Synthèse de l'acide 3-bromo-8-méthyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène-2-carboxylique (239).....	84
Schéma 57. Synthèse du 3-(hydroxyméthyl)-6,7-diméthoxy-5-méthylaphtalén-1-ol (214) et du 6,7- diméthoxy-3,5-diméthylaphtalén-1-ol (208).....	86
Schéma 58. Formation du 1,2,3,4-tétrahydro-6,7-diméthoxy-2,8-diméthylaphtalène (242)	86
Schéma 59. Réduction du 3-(hydroxyméthyl)-6,7-diméthoxy-5-méthylaphtalén-1-ol (214).....	87
Schéma 60. Bromation du 6,7-diméthoxy-3,5-diméthylaphtalén-1-ol (208)	87
Schéma 61. Analogue hydroxyméthylé de l'apogossypol tétraméthyléther (215).....	88
Schéma 62. Analogue méthylé de l'apogossypol tétraméthyléther (210).....	89
Schéma 63. Réduction concomittante des deux fonctions hydroxyméthyles de 215	89
Schéma 64. Couplage des naphthalènes bromés 239 et 243 par le bis(trifluoroacétate) d'iodo(III)benzène.	90
Schéma 65. Déprotection des groupes méthoxy de 208 et 210 par le tribromure de bore	90
Schéma 66. Essai de formylation du 3,5-diméthylaphtalène-1,6,7-triol (216)	91
Schéma 67. Synthèse du 5,5'-didésisopropyl- 5,5'-diméthylgossypol (1a)	91
Schéma 68. Synthèse du 6,7-diméthoxy-3,5-diméthylaphtalén-1-yl 3-bromo-4,6,7-triméthoxy-8-méthyl-2- naphthoate (220)	92
Schéma 69. Lithiation/transmétallation/dimérisation	93
Schéma 70. Synthèse de composés dissymétriques	129

Liste des Tableaux

Tableau 1. Activité antitumeur <i>in vitro</i> du gossypol vis-à-vis de lignées de cellules cancéreuses humaines	15
Tableau 2. Essais cliniques testant des thérapies basées sur l'apoptose	22
Tableau 3. Métallation de l'acide vératrique (8) avec les bases fortes	61
Tableau 4. Synthèse d'acides 3,4-diméthoxybenzoïques substitués en position C2	65
Tableau 5. Réaction de <i>péri</i> et d' <i>ortho</i> -lithiation de naphthalènes 1-R-substitués	67
Tableau 6. Essais de bromation du 1-isopropyl-2,3-diméthoxybenzène (230).....	81

Principales abréviations

Ar	Aryle
Arom	Aromatique
Bn	Benzyle
CIPE	Complex Induced Proximity Effect
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octane
DBDMH	1,3-Dibromo-5,5-diméthylhydantoïne
DCM	Dichlorométhane
DIPEA	Diisopropyléthylamine
DME	1,2-Diméthoxyéthane
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMPU	<i>N,N'</i> -diméthylpropylèneurée
DMSO	Diméthylsulfoxyde
EQ	External Quench (Piégeage externe)
équiv.	Équivalent
ET	État de transition
Et	Éthyle
Et ₃ N	Triéthylamine
GD	Groupe directeur
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMPA	Hexaméthylphosphotriamide
HMTTA	Hexaméthyltriéthylène-tétraamine
Hz	Hertz
IR	Infrarouge
ISQ	In Situ Quench (Piégeage <i>in situ</i>)
LDA	Diisopropylamidure de lithium
LHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
LiCKOR	<i>n</i> -BuLi/ <i>t</i> -BuOK (ratio 1:1)
LiDMEA	2-(Diméthylamino)éthanolate de lithium
LTMP	2,2,6,6-Tétraméthylpipéridure de lithium
Me	Méthyle
MgSO ₄	Sulfate de magnésium
MOM	Méthoxyméthyle
n	Nombre de mole
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
<i>n</i> -Bu	Butyle normal
NMP	1-Méthyl-2-pyrrolidinone
NOE	Nuclear Overhauser Effect
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
OMe	Méthoxy
P _f	Point de fusion
Ph	Phényle
PLA	Phénylalanine amonialysase
PMDTA	<i>N,N,N',N',N''</i> -pentaméthyl-diéthylènetriamine
Py	Pyridine
QUADAC	QUAsi-DiAnion Complex
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire

S	Solvant
<i>s</i> -Bu	Butyle secondaire
SMHR	Spectrométrie de masse haute résolution
S _N Ar	Substitution Nucléophile Aromatique
TA	Température ambiante
TBAF	Fluorure de tétrabutylamonium
<i>t</i> -Bu	Butyle tertiaire
<i>t</i> -BuOK	<i>tertio</i> -butanolate de potassium
THF	Tétrahydrofurane
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyléthylènediamine
TMP	2,2,6,6-tétraméthylpiperidine
TMS	Tétraméthylsilane
TMSCl	Chlorure de triméthylsilyle

Accès à de nouveaux analogues structuraux du gossypol — Introduction générale

Historiquement, la médecine et la pharmacie se sont appuyées sur les vertus thérapeutiques des plantes. Cette approche est toujours d'actualité et de nombreuses missions scientifiques visent à identifier de nouvelles espèces végétales (Amazonie, Vietnam...) pour en détecter les potentialités médicales. Le ou leurs extraits actifs sont ensuite étudiés par les chimistes tant pour les reproduire à l'identique par synthèse que pour élaborer des analogues structuraux (molécules structurellement proches) aux capacités thérapeutiques supérieures et/ou effets secondaires minimisés.¹

Le gossypol (1,1',6,6',7,7'-hexahydroxy-5,5'-diisopropyl-3,3'-diméthyl-2,2'-binaphtalène-8,8'-dicarboxaldéhyde) (**1**) est le pigment principal des semences de coton (Figure 1). Ce binaphtalène polyhydroxylé de symétrie C₂ existe sous deux formes atropoisomères (*R*) et (*S*). La déconnexion de la liaison C2-C2' donne deux ensembles binaphtyles identiques.

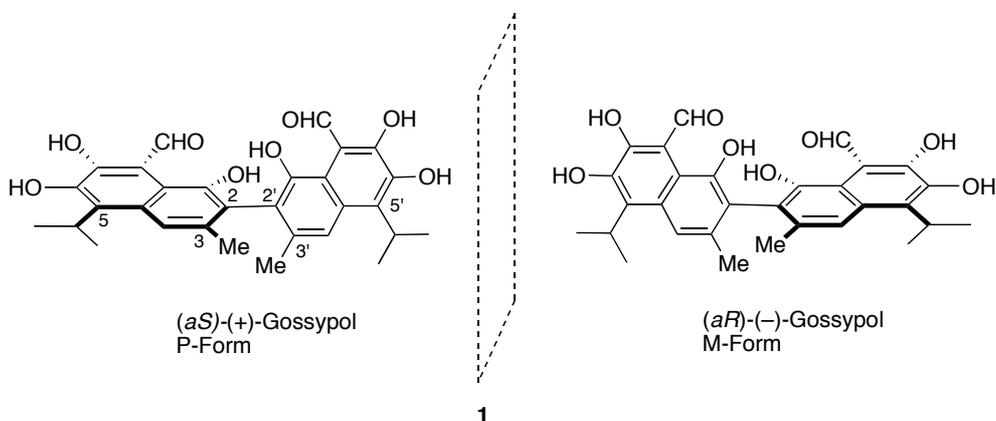


Figure 1. Les deux formes atropoisomères (*aR*) et (*aS*) du gossypol (**1**)

Le gossypol (**1**) représente une cible de choix pour les chimistes organiciens du fait de ses multiples applications pharmacologiques :

- contraceptif oral chez l'homme,
- remède naturel pour le traitement de la bronchite,
- inhibiteur total de la réplication du virus HIV 1,

¹ Lire notamment : Fabricant, D. S ; Farnsworth, N. R. « *The Value of Plants Used in Traditional Medicine for Drug Discovery* » *Environmental Health Perspectives*, vol. 109, suppl. 1, mars 2001.

- antiviral *in vitro* contre le virus de l'herpès simple type 2, le virus de l'influenza, etc.,
- propriétés anticancéreuses.

Ce sont ses propriétés anticancéreuses qui suscitent à l'heure actuelle le plus d'intérêt. Des travaux très récents (≥ 2000) montrent que le gossypol est un très bon ligand des protéines de la famille Bcl-2 qui constituent un point de contrôle majeur pour la régulation de l'apoptose — mort naturelle cellulaire dont le processus est perturbé dans les situations des cancers.² Ces protéines sont souvent surexprimées dans de nombreux types de tumeurs humaines incluant les cancers de la prostate, du rein, du colon, de l'estomac, des neuroblastomes, des lymphomes non hodgkiniens. L'expression accrue des protéines Bcl-2, suppresseurs de l'apoptose, contribue à la prolifération des cellules néoplasiques. De plus, l'efficacité des traitements anticancéreux conventionnels est fortement réduite en présence d'une concentration élevée de Bcl-2. C'est pourquoi, l'inhibition de ces protéines constitue une cible de choix pour restaurer un processus normal d'apoptose dans les cellules cancéreuses et rendre les cellules tumorales plus sensibles aux traitements de chimiothérapie et radiothérapie. En interagissant avec Bcl-2 (au détriment des ligands naturels de Bcl-2), le gossypol exerce donc une très intéressante activité antitumorale. L'apogossypol (**2**) (Figure 2) correspond au gossypol déformylé. Il présente des propriétés similaires mais est plus stable, plus sélectif et moins toxique. L'hémigossypol (**4**), précurseur de la biosynthèse du gossypol, a été moins étudié mais présente néanmoins des propriétés antifongiques intéressantes.³

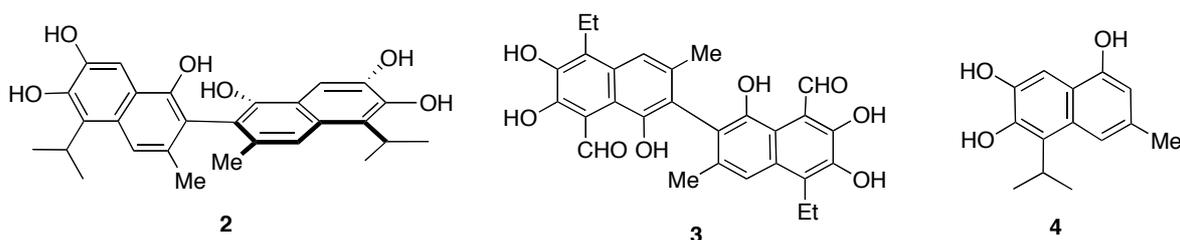


Figure 2. Apogossypol (**2**), 5,5'-didésisopropyl- 5,5'-diéthylgossypol (**3**) et hémigossypol (**4**)

Compte tenu de sa structure relativement complexe, on trouve peu de travaux dans la littérature concernant la synthèse du gossypol. Une seule synthèse totale asymétrique⁴ est décrite et seule l'activité biologique du composé naturel, de prodrogues et de dérivés d'hémisynthèse (gossypolone, apogossypol...) a été étudiée.

Les nombreuses données bibliographiques concernant les activités biologiques du gossypol et de ses dérivés montrent que l'activité est généralement liée à la présence des groupements phénoliques libres en 6,6' et 7,7' sur le système binaphthalénique. En effet, le blocage de ces fonctions phénols par des dérivés méthoxyéthers abolit toute activité biologique. La toxicité du gossypol est également associée aux fonctions aldéhydiques ou à la présence d'une fonction électrophile de type énamine dans cette même position.

² Revues récentes : (a) Kenar, J. A. "Reaction Chemistry of gossypol and Its Derivatives" *J. Am. Oil Chem. Soc.* **2006**, *83*, 269. (b) Dodou, K. "Investigations on gossypol : past and present developments" *Expert Opin. Investig. Drugs* **2005**, *14*, 1419.

³ Bell, A. ; Stipanovic, R. D. ; Howell, C. R. ; Fryxel, P. A. *Phytochemistry* **1975**, *14*, 225.

⁴ Meyers, A. ; Willemsen, J. J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10493.

On ne connaît quasiment rien de l'influence des deux groupements lipophiles 5,5'-diisopropyle et 3,3'-diméthyle. Des études récentes de docking⁵ suggère qu'il serait possible de moduler l'activité biologique du gossypol (en terme d'efficacité et de spécificité) en modifiant notamment la nature des substituants en 5,5'.⁶

Notre équipe développe depuis plusieurs années de nouveaux outils méthodologiques de la chimie organométallique. Elle s'intéresse notamment aux réactions de métallation qui permettent de fonctionnaliser régiosélectivement les cycles aromatiques. Ainsi des conditions opératoires permettant d'*ortho*-métaller les acides benzoïques sans protection préalable de la fonction acide carboxylique ont été mises au point au laboratoire et les réactions de métallation des acides benzoïques et naphthoïques diversement substitués par des bases fortes telles que les amidures de lithium encombrés (LDA, tétraméthylpipéridure de lithium – LTMP) et les alkylolithiens ont été étudiées sur un plan méthodologiques.⁷ Des conditions expérimentales permettant de modifier le site de métallation et de proposer des méthodes de synthèse sélectives de composés aromatiques diversement substitués qui constituent les unités structurales essentielles de nombreux pharmacophores, ligands, complexants, cryptants et matériaux moléculaires ont été mises au point.

Le principal objectif de ce travail est de fournir des nouvelles substances actives dérivés du gossypol et de l'apogossypol, notamment pour le traitement des cancers, présentant l'avantage de ne pas être toxiques aux doses utilisées dans l'organisme, et de n'exercer leur effet cytotoxique qu'au contact des cellules cancéreuses.

Des voies chimiques tout à fait originales ont été mises au point et permettent de remplacer les deux groupes isopropyles par des groupes structurellement proches (éthyle, *n*-propyle, *n*-butyle, etc.) ou plus éloignés (esters, alkoxy, alkylsulfényle, sulfonyle, etc.), ce qui donne accès à des molécules nouvelles. Nous montrerons que les deux méthyles du gossypol sont également modifiables. À notre connaissance, seule la synthèse du dérivé 5,5'-didésisopropyl- 5,5'-diéthylgossypol (**3**) par hémisynthèse a été décrite dans la littérature (Figure 2).⁸

La stratégie générale de synthèse utilisée dans ce travail est résumée dans le Schéma 1. La voie racémique fait l'objet essentiel de ce travail de thèse même si certains aspects de la

⁵ Le "docking moléculaire" consiste à utiliser deux protéines. L'une reste fixe, tandis que l'on fait bouger la seconde afin d'identifier les positions dans lesquelles elle interagit avec sa consœur.

⁶ Brown, W. M. ; Metzger, L. E. ; Barlow, J. P. ; Humsaker, L. A. ; Deck, L. M. ; Royer, R. E. ; Vander Jagt, D. L. *Chem.-Biol. Interact.* **2003**, 143-144, 481.

⁷ Références récentes : (a) Gohier, F. ; Castanet, A.-S. ; Mortier, J. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1919. (b) Gohier, F. ; Mortier, J. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2030. (c) Tilly, D. ; Samanta, S. S. ; De, A. ; Castanet, A.-S. ; Mortier, J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 827. (d) Tilly, D. ; Castanet, A.-S. ; Mortier, J. *Chem. Lett.* **2005**, 34, 446. (e) Gohier, F. ; Castanet, A.-S. ; Mortier, J. *Synth. Comm.* **2005**, 35, 831. (f) Gohier, F. ; Castanet, A.-S. ; Mortier, J. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1501. (g) Nguyen, T. H. ; Chau, N. T. T. ; Castanet, A.-S. ; Nguyen, K. P. P. ; Mortier, J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2445. (h) Tilly, D. ; Samanta, S. S. ; Castanet, A.-S. ; De, A. ; Mortier, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 7, 174. (i) Tilly, D. ; Castanet, A.-S. ; Mortier, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1121. (j) Nguyen, T. H. ; Castanet, A.-S. ; Mortier, J. *Org. Lett.* **2006**, 8, 765. (k) Mortier, J. ; Nguyen, T.-H. ; Tilly, D. ; Castanet, A.-S. *Arkivoc* **2007**, vi, 47. (l) Nguyen, T. H. ; Chau, N. T. T. ; Castanet, A.-S. ; Nguyen, K. P. P. ; Mortier, J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3419. (m) Castanet, A.-S. ; Tilly, D. ; Véron, J.-B. ; Samanta, S. S. ; De, A. ; Ganguly, T. ; Mortier, J. *Tetrahedron* **2008**, 64, 3331.

⁸ Meltzer, P. C. ; Bickford, P. H. ; Lambert, G. J. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3121.

synthèse asymétrique ont été abordés. L'*ortho*-métallation, la métallation à distance et la métallation latérale interviennent comme étapes clés à plusieurs niveaux de la préparation. Nous avons envisagé d'introduire simultanément les deux fonctions aldéhydiques du gossypol (**1**) par métallation après construction du binaphtalène **2** (dérivé de l'apogossypol) grâce à la double assistance électronique (*ortho* et *péri*) des fonctions méthoxylées (MOM ou carbamates). Le binaphtalène **2** est accessible par couplage oxydant⁹ du naphthalène **4** (synthèse racémique). La molécule **4** peut être préparée par réduction de **6** ($R^2 = \text{Me}$). D'après la littérature,¹⁰ **6** est synthétisable par condensation de Stobbe à partir de **7**.^{9a}

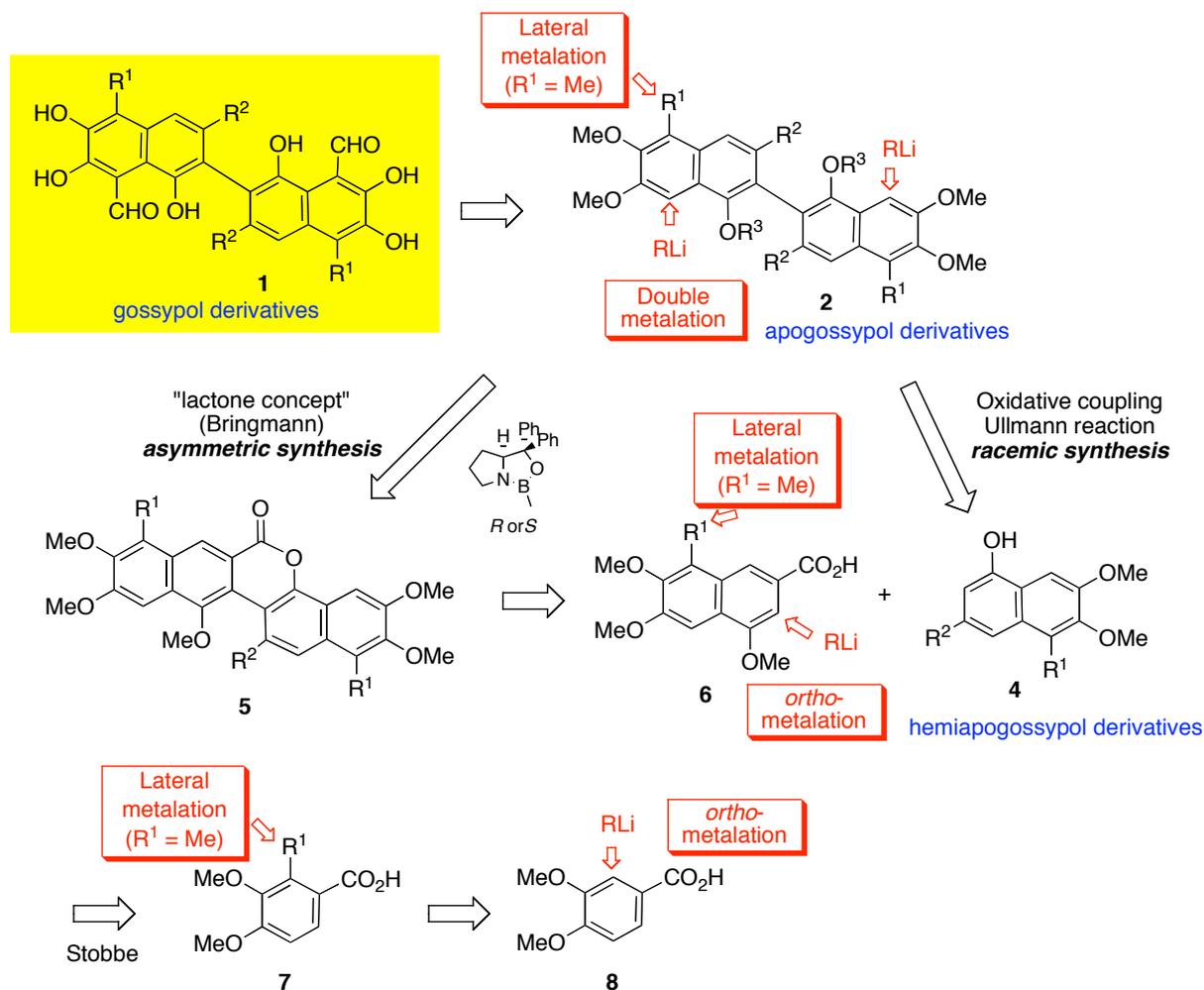


Schéma 1. Approche générale

Des travaux antérieurs réalisés au laboratoire suggèrent que la position 2 de l'acide 3,4-diméthoxybenzoïque peut être substituée par métallation. La métallation des acides naphthoïques **6** et des binaphtalènes **2** n'a jamais été étudiée de façon systématique, de même

⁹ (a) Ognyanov, V. I. ; Petrov, O. S. ; Tiholov, E. P. ; Mollov, N. M. *Helv. Chim. Acta* **1989**, 72, 353. (b) Armstrong, D. R. ; Cameron, C. ; Nonhebel, D. C. ; Perkins, P. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1983**, 563. (c) Armstrong, D. R. ; Breckenbridge, R. J. ; Cameron, C. ; Nonhebel, D. C. ; Pauson, P. L. ; Perkins, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1071.

¹⁰ (a) ref. ⁴. (b) Voir aussi : Edward, J. D. Jr. ; Cashaw, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 2283. (c) Tetsuya, T. ; Hirohisa, D. ; Tokutaro, O. ; Tsuyoshi, O. ; Iwao, O. ; Eiichi, K. *Tetrahedron* **2004**, 60, 6295.

que la métallation latérale de **2**, **6** et **7** ($R^1 = \text{Me}$) qui a fait l'objet de travaux méthodologiques présentés dans ce mémoire.

La chiralité pourra être introduite ultérieurement dans la molécule grâce au « *concept lactone* », stratégie utilisée avec succès par Bringmann pour d'autres composés polyaromatiques.¹¹ Les oxazaborolidines chirales notamment sont susceptibles de réduire asymétriquement la lactone **5**. Cette dernière réaction n'a jamais été étudiée pour préparer des 2-binaphtalènes chiraux de type **2**.

La lactone **5** est synthétisable par condensation des deux sous-unités naphthaléniques **4** et **6**. Dans le composé **6**, il est nécessaire d'insérer entre les fonctions CO_2H et OMe un atome de brome ou d'iode. On a cherché également à introduire ces différents substituants grâce à des techniques de métallation.

Cette thèse est divisée en trois grandes parties. La première résume les résultats biologiques récents se rapportant au gossypol ainsi que les principales synthèses chimiques. La réaction de métallation fera l'objet d'une courte présentation bibliographique. Seront ensuite décrits nos résultats expérimentaux dans ce domaine. Les réactions de couplage permettant de préparer le premiers analogue racémique méthylé du gossypol **1** (5,5'-didésisopropyl- 5,5'-diméthylgossypol) et de l'apogossypol **2** ($R^1 = R^2 = \text{Me}$) seront ensuite présentées.

Cette thèse financée par l'Agence universitaire de la francophonie a été codirigée pour la partie biologique par madame Kim Phi Phung Nguyen, professeure à l'Université nationale du Viet-Nam à Ho-Chi-Minh-Ville et pour la partie chimique par le professeur Jacques Mortier et par le docteur Anne-Sophie-Castanet de l'université du Maine.

Josselin Brien,¹² Trieu Tien Thai,¹³ et Tai Tan Nguyen¹⁴ ont également apporté leur contribution à ce travail et sont ici vivement remerciés.

¹¹ (a) Bringmann, G. ; Menche, D. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 615. (b) Bringmann, G. ; Pfeifer, R. M. ; Schreiber, P. ; Hartner, K. ; Kocher, N. ; Brun, R. ; Peters, K. ; Peters, E. M. ; Breuning, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6335.

¹² Brien, J. « *Synthèse et étude de la métallation dirigée de l'acide 8-isopropyl-4,6,7-triméthoxy-2-naphtoïque* » rapport de master 2, 2006.

¹³ Thai, T. T. « *Synthèse de nouveaux analogues structuraux du gossypol* » rapport de master 2, 2006.

¹⁴ Nguyen, T. T. « *Vers la synthèse asymétrique d'analogues structuraux originaux du gossypol* » rapport de master 2, 2008.

Chapitre 1 — Chimie et biologie du gossypol et de l'apogossypol, de leurs prodrogues et de leurs composés d'hémisynthèse – Littérature

1- Introduction

Le gossypol (**1**) ou 1,1',6,6',7,7'-hexahydroxy-5,5'-diisopropyl-3,3'-diméthyl-2,2'-binaphtalène-8,8'-dicarboxaldéhyde est le pigment principal des semences de coton, un pigment jaune, qui se trouve dans les graines du cotonnier et auquel ont été attribuées de nombreuses vertus thérapeutiques. La plante se protège elle-même des insectes en produisant le gossypol (Figure 3).¹⁵



Figure 3. Les larves de nombreuses espèces d'insectes sont consommatrices de la plante de coton. Le gossypol est un répulsif naturel produit par le coton qui aide celle-ci à se protéger des insectes

La graine du cotonnier est donnée comme aliment au bétail, et l'huile de cette même graine est comestible. La farine de la graine du cotonnier, très riche en protéines (35 %), pourrait même être une ressource alimentaire d'un grand intérêt. Elle fait partie de l'alimentation humaine dans certains pays. En Afrique, elle entre dans la composition de sauces pour la cuisine traditionnelle. En Amérique centrale, elle est mélangée au maïs ou au

¹⁵ Nous avons choisi de façon complètement arbitraire de ne faire figurer dans les références de bas de page que les titres des articles biologiques et pas ceux des articles chimiques.

sorgho pour obtenir une farine alimentaire appelée inca-harina. Ce binaphtalène oxygéné de symétrie C_2 existe sous deux formes atropoisomères (*R*) et (*S*) (Figure 4). La disconnection de la liaison 2,2' donne deux sous-unités binaphtaléniques identiques.

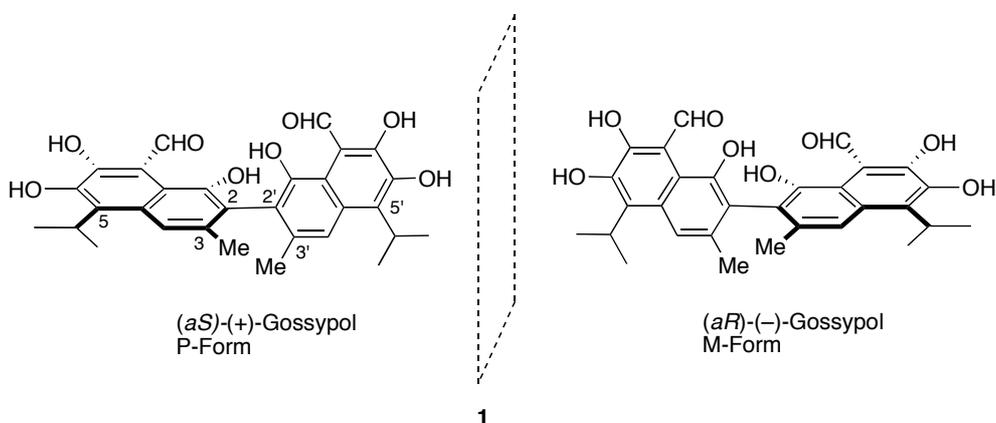


Figure 4. Les deux formes atropoisomères (*R*) et (*S*) du gossypol (1)

Le gossypol est devenu un objet d'études pour la première fois quand la Chine a décrit dans les années soixante son activité contraceptive. De fait, le gossypol possède des activités biologiques très diverses : antivirale, antipaludique, et antitumorale.

Ces dix dernières années le gossypol a suscité un regain d'intérêt en rapport avec son activité antitumorale et avec sa très faible toxicité à faibles doses. Bien que le mécanisme d'action ne soit pas encore éclairci, le gossypol pourrait être considéré comme tête de série pour découvrir de nouvelles molécules anticancéreuses.

2- Biologie du gossypol et de ses dérivés — Littérature

2-1- Activité contraceptive

Le gossypol est utilisé en Chine depuis très longtemps comme remède naturel pour le traitement de la bronchite et comme abortif.^{16,17} C'est en effet, dans les régions de production du coton que les Chinois ont remarqué pour la première fois une diminution significative de la natalité. Cette observation a été associée avec les habitudes alimentaires des populations autochtones qui utilisaient l'huile des graines de cotonnier dans leur préparations culinaires. On a ignoré longtemps les causes de cette dénatalité jusqu'à ce qu'on mette en évidence dès 1929, le rapport entre la contraception et la consommation dans la province de Jiangxi, de l'huile de graines de cotonnier, extraite par pression à froid. La coloration jaune de cette huile est due au gossypol, pigment qui a été reconnu depuis comme l'agent responsable de la dénatalité observée.^{18,19}

¹⁶ Revue : (a) Wyns, C. « *La contraception masculine* » *Louvain Médical* **2005**, S364. Référence récente : (b) Cui, G. H. ; Xu, Z.-L. ; Yang, Z.-J. ; Xu, Y.-Y. ; Xue, S.-P. « *A combined regimen of gossypol plus methyltestosterone and ethinylestradiol as a contraceptive induces germ cell apoptosis and expression of its related genes in rats* » *Contraception* **2004**, 70, 335.

¹⁷ Vander Jagt, D. L. ; Deck, L. M. ; Royer, R. E. *Current Med. Chem.* **2000**, 7, 479.

¹⁸ Revues : Minerva, S. *Ginecol.* **2007**, 59, 299. (b) Coutinho, F. M. *Contraception* **2002**, 65, 259.

Dans les années 1960, une épidémie appelée « fièvre de Hanchuan » (province de Hubei) s'est propagée dans certaines régions de la campagne chinoise. Le syndrome de cette fièvre est caractérisé par une sensation de brûlure sur les mains et le visage. Là encore, les malades consommaient de l'huile extraite des graines de cotonnier par pression à froid et l'arrêt de l'utilisation de cette huile a conduit à la rémission des symptômes. Chez les malades atteints de cette fièvre, on a de plus constaté chez certains hommes une baisse de la densité du sperme tandis que certaines femmes malades étaient atteintes d'aménorrhée.²⁰

Des études cliniques plus approfondies, publiées en 1978, ont montré que c'est bien le gossypol qui est l'agent biologique actif responsable des effets observés. Ces dernières conclusions ont alors attiré l'attention des scientifiques du monde entier.

La Chine a décidé de développer le gossypol comme agent contraceptif pour l'homme et des études ont été réalisées dans dix-huit provinces avec la participation de milliers de médecins et de scientifiques. Les résultats préliminaires ont été très encourageants, et il a été établi que la dose moyenne de 20 mg/jour pendant deux mois conduit à la stérilité masculine.

Malgré tout, cette recherche a dû prendre fin en 1986 à cause de deux effets secondaires majeurs qui apparaissaient pendant le traitement :

— l'hypokaliémie : 0.75 % de patients développent une hypokaliémie pouvant conduire à une arythmie cardiaque.

— l'irréversibilité de la stérilité : 10 % de patients sont restés stériles même après avoir arrêté le traitement pendant plusieurs années. Cet effet pourrait provenir du blocage irréversible de la spermatogenèse par le gossypol.

Des études ont été reprises récemment pour déterminer la cause exacte des effets secondaires du gossypol. Il est apparu que les effets observés sont très variables selon les régions, les conditions de vie, les saisons etc. Quant à l'hypokaliémie elle-même, elle peut être observée simplement dans certaines régions de la Chine où les habitants consomment du thé vert quotidiennement. Cette remise en question de la toxicité du gossypol a placé à nouveau le gossypol au rang des contraceptifs masculins potentiels. Il a été prouvé dernièrement qu'en utilisant de plus faibles doses de gossypol (de 10 à 12.5 mg/jour au lieu de 20 mg/jour), l'effet contraceptif apparaît sans entraîner ni hypokaliémie ni irréversibilité.

Il a été montré que seul le (-)-gossypol est contraceptif, tandis que la toxicité est comparable pour les deux énantiomères. Une étude structurale sur l'activité contraceptive du gossypol a montré que les dérivés éthers méthyliques du gossypol (l'éther tétraméthyle du gossypol et l'éther hexaméthyle du gossypol) sont moins actifs que le gossypol lui-même. Il a été montré d'autre part que l'activité contraceptive du gossypol est liée à la présence de la fonction aldéhyde, elle-même responsable de la toxicité du gossypol.

Enfin, même si la recherche sur le gossypol comme contraceptif masculin est officiellement arrêtée en Chine, signalons qu'elle est poursuivie au Brésil où le gossypol est le

¹⁹ Voir aussi références citées dans : Dao, V. T. thèse de doctorat de l'université Paris XI-Orsay, n° d'ordre 7072, 2002. <http://tel.archives-ouvertes.fr/docs/00/04/59/23/PDF/tel-00004168.pdf>

²⁰ L'aménorrhée est l'absence des règles chez la femme.

premier médicament commercialisé dans les années 90 pour la contraception masculine sous la marque Nofertil[®] produit par le laboratoire pharmaceutique brésilien Hebron. Le produit n'est semble-t-il jamais apparu sur le marché.

Son mode d'action a été mis en évidence à de nombreux niveaux, à savoir la capacitation des spermatozoïdes et leur mobilité, la réaction acrosomique, la capacité à pénétrer l'ovocyte, l'induction d'anomalies morphologiques des cellules germinales et la survenue d'anomalies dans la spermiogenèse.²¹ Plus récemment, une action directe de blocage des canaux calciques de type T qui serait responsable de l'inhibition de la réaction acrosomique a été suggérée.^{16a,22,23}

2-2- Activité antiherpétique

Le gossypol est actif sur le virus de l'herpès. L'activité antivirale du gossypol **1** et de l'apogossypol **2** sur l'herpès simplex dans une culture des cellules HEp-2 a été mesurée.²⁴ Le gossypol, à 5 μ M inhibe à 90 % la croissance du virus et n'est pas toxique pour les cellules Hep-2. Dans les mêmes conditions, l'apogossypol (Figure 5), formé en éliminant les deux fonctions aldéhydes, présente une activité antivirale complète à 28 μ M, tout en étant dix fois moins toxique que le gossypol.

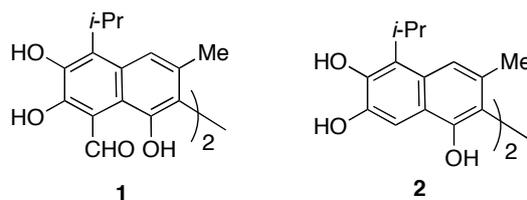


Figure 5. Gossypol (1) et apogossypol (2)

Le gossypol et l'apogossypol inhibent l'infection par le virus de l'herpès simplex, celui de influenza et le parainfluenza-virus. Par contre, ils n'ont aucun effet sur les poliovirus, virus non-enveloppés. Les activités antivirales du gossypol et des dérivés nitriles gossyliques sur l'herpès simplex type II (HSV-II) dans des cultures de cellules Vero ont également été comparées.²⁵ Alors que le gossypol (**1**) montre une forte toxicité sur cellules Vero à 5 μ M, les nitriles gossyliques 1,1'-diacyles **9** ne sont toxiques qu'à partir d'une concentration de 50 μ M

²¹ (a) Shi, Q. X. ; Friend, D. S. *Biol Reprod.* **1983**, 29, 1027. (b) Teng, C. S. *Contraception* **1997**, 55, 183.

²² Shi, Y. L. ; Bai, J. P. ; Wang, W. P. « Ion-channels in human sperm membrane and contraceptive mechanisms of male antifertility compounds derived from Chinese traditional medicine » *Acta Pharmacol Sin.* **2003**, 24(1), 22.

²³ (a) Hoffer, A. P. ; Agarwal, A. ; Meltzer, P. ; Naqvi, R. ; Matlin, S. A. « Antifertility, spermicidal and ultrastructural effects of gossypol and derivatives administered orally and by intratesticular injections » *Contraception* **1988**, 37(3), 301. (b) Hoffer, A. P. ; Agarwal, A. ; Meltzer, P. ; Herlihy, P. ; Naqvi, R. H. ; Lindberg, M. C. ; Matlin, S. A. « Ultrastructural, fertility, and spermicidal studies with isomers and derivatives of gossypol in male hamsters » *Biology of Reproduction* **1987**, 37(4), 909. (c) Whaley, K. J. ; Stephens, D. T. ; Klimkow, N. M. ; Hoskins, D. D. « Monkey lactate dehydrogenase-C4 as a model for the interaction of enzymes with gossypol » *Contraception* **1986**, 33(6), 605.

²⁴ Dorsett, P. H. ; Kerstine, E. E. « Antiviral activity of gossypol and apogossypol » *J. Pharm. Sci.* **1975**, 64 (6), 1073.

²⁵ Radloff, R. J. ; Deck, L. M. ; Royer, R. E. « Antiviral activities of gossypol and its derivatives against herpes simplex virus type II » *Pharmacology Res. Comm.* **1986**, 18, 1063.

(Figure 6).

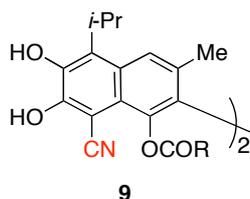


Figure 6. Nitriles gossyliques 1,1'-diacyles (9)

2-3- Activité anti-HIV

L'effet inactivant du gossypol sur HIV-1 dans un milieu acellulaire a été étudié. Des pré-incubations avec le gossypol à des concentrations à partir de 100 μ M permettent de détruire complètement le virus.²⁶ Les deux énantiomères du gossypol ne présentent pas la même activité antivirale.

Seul le (-)-gossypol permet une inhibition sélective de la réplication de HIV-1. Le (-)-gossypol inhibe complètement la réplication du virus HIV-1 à 10 μ M, et la prolifération des cellules PBM (*Peripheral Blood Monocytes* – monocytes du sang périphérique)²⁷ n'est inhibée à 50 % qu'à des concentrations supérieures à 100 μ M. L'activité anti-HIV du (+)-gossypol est parallèle à sa cytotoxicité sur PBM. L'activité anti-HIV du (-)-gossypol se remarque donc à une concentration vingt fois plus faible que celle qui entraîne une cytotoxicité dans les cellules PBM d'où un index thérapeutique appréciable. Bien qu'il soit moins actif que l'AZT, le (-)-gossypol mériterait d'être considéré comme un médicament potentiel car sa toxicité aux doses actives est relativement faible comparée à celle de l'AZT dont on connaît l'activité immunosuppressive à doses élevées.

L'activité de l'iminolactone gossylique **10** et de la lactone gossylique **11**²⁸ a été examinée sur virus isolés LAV-A et HTLV-IIIb/H9 (virus HIV-1) dans les cellules MT4 et les cellules HT46c, respectivement (Figure 7).²⁹ L'imine lactone du gossypol est 4 fois plus active que le gossypol sur LAV-A dans les cellules MT4 et 2 fois plus active sur HTLV-IIIb/H9 dans les cellules HT46c.

²⁶ Polsky, B. ; Segal, S. J. ; Baron, P. A. ; Gold, J. W. ; Ueno, H. ; Armstrong, D. « *Inactivation of human immunodeficiency virus in vitro by gossypol* » *Contraception* **1989**, 39 (6), 579.

²⁷ Lin, T. S. ; Schinazi, R. ; Griffith, B. P. ; August, E. M. ; Eriksson, B. F. H. ; Zheng, D. K. ; Huang, L. ; Prusoff, W. H. « *Selective inhibition of human immunodeficiency virus type 1 replication by the (-) but not the (+) enantiomer of gossypol* » *Antimicrob. Agents Chemother.* **1989**, 33 (12), 2149.

²⁸ Deck, L. M. ; Vander Jagt, D. L. ; Royer, R. E. « *Gossypol and derivatives : A new class of aldose reductase inhibitors* » *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 3301.

²⁹ Royer, R. E. ; Mills, R. G. ; Deck, L. M. ; Mertz, G. J. ; Vander Jagt, D. L. « *Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 replication by derivatives of gossypol* » *Pharmacological Res.* **1991**, 24 (4), 407.

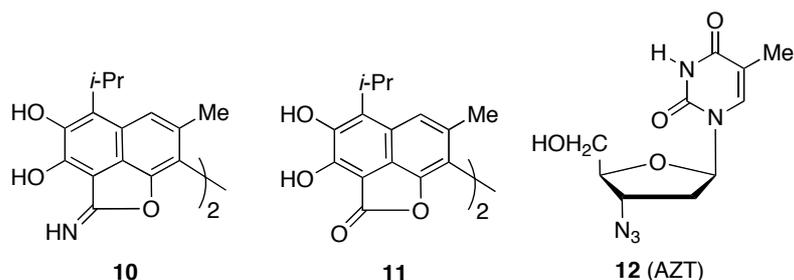


Figure 7. Iminolactone gossylique (10) et lactone gossylique (11)

En 1995, Royer a comparé l'activité antivirale de l'iminolactone gossylique **10** et de l'AZT (**12**) sur un virus HIV-1 isolé des patients ayant suivi un traitement avec l'AZT pour savoir si l'iminolactone gossylique et l'AZT avaient une cible différente (Figure 7).³⁰ Pour l'AZT, l'IC₅₀ est de l'ordre de 0.015 μ M à 6.7 μ M, et pour **10**, l'IC₅₀ est de l'ordre de 0.4 μ M à 6.6 μ M. Ces résultats ont permis de conclure que les sites d'inactivation du virus HIV-1 de l'AZT sont différents de ceux de **10** et que **10** n'exerce pas son activité anti-HIV en inhibant la transcriptase inverse.²⁷ Cependant, ces études n'excluent pas que **10** soit métabolisé pour former un produit capable d'inhiber la transcriptase inverse, comme dans le cas de l'AZT.

Par ailleurs, la synthèse totale de nouveaux dérivés sur le modèle du gossypol a été réalisée (Figure 8).³⁰

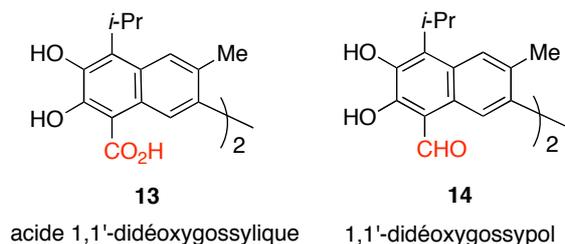


Figure 8. Acide 1,1'-didéoxygossylique (13) et 1,1'-didéoxygossypol (14)

L'activité anti-HIV de ces composés a été évaluée dans des cultures de cellules HeLaT⁴⁺. L'acide 1,1'-didéoxygossylique (**13**) a une activité à peu près égale à celle de l'imino lactone du gossypol **10**, ce qui signifie que les groupements phénoliques en position 1,1' peuvent être supprimés totalement. Le 1,1'-didéoxygossypol (**14**) est plus toxique que le gossypol lui-même, il est donc possible que la toxicité du groupe aldéhyde du gossypol soit diminuée par la formation de la lactone.

Ces travaux ont permis d'énoncer des règles pour la recherche de nouveaux dérivés du gossypol plus actifs et moins toxiques : 1) Les fonctions aldéhydes du gossypol ne sont pas nécessaires pour l'activité anti-HIV, de plus elles sont la cause de la toxicité de cette molécule. 2) Les groupements phénoliques en position *péri* 1,1', qui interviennent toujours dans la chimie de la fonction aldéhyde, ne sont pas responsables de l'activité biologique y compris l'activité anti-HIV. 3) Le gossypol étant constitué de deux noyaux naphthaléniques symétriques, il existe une assez bonne probabilité pour que ses activités biologiques, outre

³⁰ Royer, R. E. ; Deck, L. M. ; Vander Jagt, T. J. ; Martinez, F. J. ; Mills, R. G. ; Young, S. A. ; Vander Jagt, D. L. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2427.

l'activité anti-HIV, soient retrouvées dans une molécule ne contenant qu'un seul noyau naphthalénique.³¹

2-4- Activité antiparasitaire et autres

Le gossypol présente une activité contre de nombreux parasites qui sont parfois la cause de maladies sévères et répandues. La plupart des études ont été faites *in vitro* sur l'inhibition de la croissance du parasite par le gossypol. L'activité antipaludique du gossypol et des dérivés de nitrile gossylique péri-diacyles **15** sur deux souches de *P. falciparum* : l'une chloroquino sensible (CDC/I/HB-3) et l'autre chloroquino résistante (FCB/NC-1) a été étudiée (Figure 9).³²

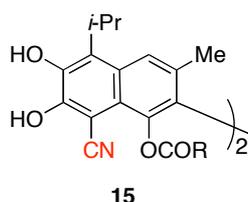


Figure 9. Nitrile gossylique péri-diacyles (15)

Il a été constaté que l'activité inhibitrice sur la croissance du parasite des dérivés de nitrile gossylique *péri*-diacyle, est augmentée en fonction de la longueur de la chaîne substituée en position *péri*. Le nitrile gossylique 1,1'-divalérate a, comme le gossypol, une activité comparable sur les deux souches.

Le gossypol s'est révélé un inhibiteur compétitif de la liaison de la nicotinamide adénine dinucléotide réduite (NADH) à la LDH. Or la LDH parasitaire possède une structure proche mais suffisamment différente de la LDH humaine. Les différences structurales entre ces deux enzymes ont été mises à profit par Vander Jagt et son groupe pour synthétiser, à partir de la structure originelle du gossypol, et par synthèse totale, de nouveaux antipaludiques très prometteurs en raison de leur faible toxicité pour l'homme et de leur grande affinité pour la lactase déhydrogénase parasitaire.³³

2-5- Activité antipsoriasis

Le psoriasis est une affection d'origine génétique qui, à la suite de l'action de certains facteurs tels que des blessures ou une infection, conduit à une surproduction de cellules cutanées, les kératinocytes, qui provoquent un épaississement de la peau avec des parties écailleuses, rouges à la surface. Cette affection dermatologique touche 1 à 3 % de la population, aussi bien chez les femmes que chez les hommes. Dans sa forme bénigne, le

³¹ Voir aussi : Keller, P. A. ; Birch, C. ; Leach, S. P. ; Tyssen, D. ; Griffith, R. « *Novel pharmacophore-based methods reveal gossypol as a reverse transcriptase inhibitor* » *J. Mol. Graphics Modell.* **2003**, 21, 365.

³² Royer, R. E. ; Deck, L. M. ; Campos, N. M. ; Hunsaker, L. A. ; Van der Jagt, D. L. « *Biologically active derivatives of gossypol : Synthesis and antimalarial activities of peri-acylated gossylic nitriles* » *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 1799.

³³ Gomez, M. S. ; Piper, R. C. ; Hunsaker, L. A. ; Royer, R. E. ; Deck, L. M. ; Makler, M. T. ; Vander Jagt, D. L. « *Substrate and cofactor specificity and selective inhibition of lactate dehydrogenase from the malarial parasite P. falciparum, Molecular and Biochemical Parasitology* » **1997**, 90, 235.

psoriasis se limite au cuir chevelu, aux ongles, aux genoux, aux coudes, aux pieds, aux mains et, parfois, aux organes génitaux. Dans les cas graves, il s'étend et peut gagner la totalité du corps.

Cette dermatose chronique évolue de façon très individuelle, avec des poussées, mais aussi des rémissions au cours desquelles les lésions disparaissent. On dit alors que le psoriasis est « blanchi ». Le répit est de durée très variable et la rémission souvent incomplète.

À ce jour, aucun traitement curatif permettant de guérir complètement du psoriasis n'est connu. Des travaux récents semblent indiquer que le gossypol peut être employé pour soigner le psoriasis. Le gossypol (**1**), la gossypolone (**16**) (Figure 10) et une série de bases de Schiff dérivées du gossypol ont été testés pour mettre en évidence une activité anti-proliférative et anti-oxidante éventuelle.³⁴ Le (-)-gossypol (-)-**1** est l'inhibiteur le plus efficace de la prolifération de lignée de cellules kératinocyte HPV-16 avec un GI₅₀ de 4.8 μM.³⁵ La base de Schiff dérivée du (-)-gossypol et de l'ester éthylique de la *L*-tyrosine est la plus efficace pour inhiber la peroxydation fer/ascorbate lipido-dépendante (utilisant le test à l'acide thiobarbiturique), avec une IC₅₀ de 11.7 μM.

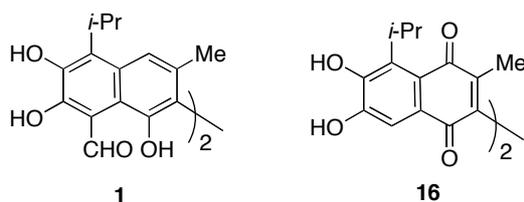


Figure 10. Gossypol (**1**) et gossypolone (**16**)

2-6- Biosynthèse du gossypol

Concernant la biosynthèse du gossypol, voir travaux cités dans ref.³⁶

2-7- Activités anticancéreuses du gossypol

2-7-1- Activité antitumorale du gossypol

Le gossypol inhibe la croissance de nombreuses lignées cellulaires tumorales *in vitro*.³⁷ Le Tableau 1 résume les essais de plusieurs études. L'effet cytotoxique du (-)-gossypol a même été observé sur des cellules résistantes à l'adriamycine, la vinblastine et le cisplatine.^{38,39}

³⁴ Dodou, K. ; Anderson, R. J. ; Lough, W. J. ; Small, D. A. P. ; Shelley, M. D. ; Groundwater, P. W. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4228.

³⁵ GI₅₀ : 50 % d'inhibition de la croissance des cellules.

³⁶ Biosynthèse du gossypol : (a) Heinsteinst, P. F. ; Herman, D. L. ; Tove, S. B. ; Smith, F. H. *J. Biol. Chem.* **1970**, *245*, 4658. (b) Masciadri, R. ; Angst, W. ; Arigoni, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1573. (c) Stipanovic, R. D. ; Puckhaber, L.S. ; Bell, A. A. ; Percival, A.E. ; Jacobs, J. *Occurrence of (+)- and (-)-gossypol in wild species of cotton and in Gossypium hirsutum var. marie-galante (Watt) Hutchison J. Agric. Food Chem.* **2005**, *53*, 6266.

³⁷ Revue générale : voir *Actualité chimique*, nov.-déc. **2003**.

³⁸ Jaroszewski, J. W. ; Kaplan, O. ; Cohen, J. S. *Cancer Res.* **1990**, *50*, 6936.

³⁹ Les travaux antérieurs à 2002 sont résumés dans la thèse de doctorat de V. T. Dao, voir ref.¹⁹

Tableau 1. Activité antitumeur *in vitro* du gossypol vis-à-vis de lignées de cellules cancéreuses humaines⁴⁰

Lignées cellulaires cancéreuses humaines	Activité du gossypol IC ₅₀ (μM) ⁴¹		
	(+)/(-)-1	(-)-1	(+)-1
Ovaires			
OVCA-420	3.8	1.6	11.7
OVCA-429	2.4	0.9	11.3
OVCA-433	2.5	1.2	8.5
OVCA-432	2.4	1.1	10.2
OVCAR-3	1.5	0.6	5.8
SKOV-3	5.7	—	—
Sein			
MCF-7	5		
T47-D	5	3	20
MCF-7 WT	3.4		
MCF-7 ADR	4.3		
Col de l'utérus			
KB-3	3.8		
KB-A1	2.9		
KB-V1	4		
Hela	4		
Sihás	47	30	> 50
Cortex adrénal			
H295R	2.9		
SW-13	1.3		
Thyroïde médulaire			
IT	18.9		
Poumons			
A549	0.5		
H69	30	20	50
Colon			
Colo 201	4		
SW 407	8.2		
SW 1084	6.5		
SW 1116	7		

⁴⁰ Références citées dans : ref^{2b} (Table 2, p. 1425).

⁴¹ IC₅₀ : concentration pour laquelle l'inhibition est de 50 %.

Lignées cellulaires cancéreuses humaines	Activité du gossypol IC ₅₀ (μM) ⁴¹		
	(+)/(–)-1	(–)-1	(+)-1
HCT-8		5	30
HT-29	5		
Leucémie			
JURKAT T		20	
HL-60	50		
K562	27.5	20	> 50
Pancréas			
MiaPaCa		3	20
Tête et cou			
UM-SCC		2.5-10	
Mélanome			
SK-MEL-19	25	20	> 30
SK-MEL-28	23	16.5	> 30
WM 9	6.2	3.1	14.3
WM 56	6		
WM 164	5.5		
FEMX	2.4		
FEMX 4AP	5		
SK-MEL-3	4		

Des études récentes réalisées sur des lignées (HNSCC) de carcinomes spinocellulaires de la tête et du cou (UM-SCC-5PT et UM-SCC-10BPT) résistantes au cisplatine ont montré que le (–)-gossypol pouvait rendre réversible cette résistance.⁴² Des analogues ont été synthétisés et leur activité cytotoxique a été comparée à celle du (–)-gossypol. La demie base de Schiff du (–)-gossypol et de l'ester méthylique de la *L*-phénylalanine est plus active que le (–)-gossypol lui-même vis-à-vis de lignées cellulaires telles que les cellules à mélanome pigmenté (SK-MEL-19), cervix (Sihhas), petites cellules du poumon (H69) et cellules leucémiques myélogènes (K562).⁴³ Cependant, le (–)-gossypol est plus cytotoxique que le cisplatine, le mephalane et la dacarbazine.⁴⁴

Des études *in vivo* ont montré également un profil favorable « effet inverse » pour le gossypol. Une étude clinique phase I impliquant l'administration de gossypol racémique (30-

⁴² (a) Oliver, C. L. ; Bauer, J. A. ; Wolter, K. G. ; Ubell, M. L. ; Narayan, A. ; O'Connell, K. M. ; Fisher, S. G. ; Wang, S. ; Wu, X. ; Ji, M. ; Carey, T. E. ; Bradford, C. R. *Clin. Cancer Res.* **2004**, *10*, 7757. (b) Bauer, J. A. ; Trask, D. K. ; Kumar, B. et al. *Mol. Cancer Ther.* **2005**, *4*, 1096.

⁴³ Shelley, M. D. ; Hartley, L. ; Groundwater, P. W. ; Fish, R. G. *Anticancer Drugs* **2000**, *11*, 209.

⁴⁴ Blackstaffe, L. ; Shelley, M. D. ; Fish, R. G. *Melanoma Res.* **1997**, *7*, 364.

180 mg/semaine) à 34 patients atteints de différents types de cancer résistants, a montré une efficacité clinique minimale mais aucune évidence de myélosuppression.⁴⁵ L'administration de gossypol (30-70 mg/jour) à 21 patients atteints de cancer métastatique adrénal a été bien tolérée, les seuls effets secondaires étant la formation d'îlots abdominaux.⁴⁶ L'administration de gossypol à 20 mg/jour à des patients atteints de gliomes malins récurrents a été bien tolérée, à un niveau de réponse bas mais mesurables.⁴⁷

En 1974, le gossypol a été étudié dans le programme de criblage primaire à l'US *National Cancer Institute* mais ses activités modestes n'ont pas été prises en considération à l'époque. Par la suite, plusieurs effets du gossypol vis-à-vis de cultures de cellules cancéreuses ont pu être observés. Un découplage de la phosphorylation oxydante a été mis en évidence *ex vivo* dans des ascites de Ehrlich, en 1983.⁴⁸ En 1984, il a été montré que le gossypol est toxique pour des cellules érythroleucémiques de souris en culture.⁴⁹ La même année, le gossypol, administré à des souris implantées avec des tumeurs (ascites d'Ehrlich) prolonge leur durée de vie.⁵⁰ Le mécanisme d'action proposé pour expliquer l'activité cytotoxique du gossypol sur les tumeurs fait intervenir une modification du métabolisme oxydant.

C'est aussi pendant les années 80 que la sélectivité du gossypol a été évaluée sur huit lignées cancéreuses et une lignée de fibroblastes normale, les plus sensibles au gossypol étant les mélanomes et les cellules cancéreuses du colon. La cible proposée pour les lignées sensibles est la LDH et celle-ci se trouve sous une forme d'oxydation différente dans les cellules résistantes à l'action du gossypol.⁵¹ Administré *in vivo* à des souris portant des tumeurs, le gossypol prolonge la survie dans le cas d'adénocarcinomes mammaires mais pas dans le cas des leucémies.⁵²

D'autres études ont montré que le gossypol est plus actif contre les cellules de carcinomes humains que contre les cancers de la moelle osseuse, la sensibilité des cellules de carcinomes allant de pair avec le niveau de LDH dans ces cellules.⁵³

D'autres études sur des lignées cellulaires cancéreuses ont montré une activité sur le

⁴⁵ Stein, R. C. ; Joseph, A. E. A. ; Matlin, S. A. et al. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1992**, 30, 480.

⁴⁶ Flack, M. R. ; Pyle, R. G. ; Mullen, N. M. et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **1993**, 76, 1019.

⁴⁷ Bushunow, P. ; Reidenberg, M. M. ; Wasenko, J. et al. *J. Neurooncol.* **1999**, 43, 79.

⁴⁸ Floridi, A. ; D'Atri, S. ; Menichini, R. ; Marcante, M. L. ; Nista, A. ; Silvestrini, B. ; Caputo, A. ; De Martino, C. « *The effect of the association of gossypol and Lonidamine on the energy metabolism of Ehrlich ascites tumor cells* » *Exp. Mol. Pathol.* **1983**, 38, 322.

⁴⁹ Haspel, H. C. ; Ren, Y. F. ; Watanabe, K. A. ; Sonenberg, M. ; Corin, R. E. « *Cytocidal effect of gossypol on cultured murine erythroleukemia cells is prevented by serum protein* » *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1984**, 229 (1), 218.

⁵⁰ Tso, W. W. « *Gossypol inhibits Ehrlich ascites tumor cell proliferation* » *Cancer Lett.* **1984**, 24, 257.

⁵¹ Tuszyński, G. P. ; Cossu, G. « *Differential cytotoxic effect of gossypol on human melanoma, colon carcinoma, and other tissue culture cell lines* » *Cancer Res.* **1984**, 44, 768.

⁵² Rao, P. N. ; Wang, Y. C. ; Lotzova, E. ; Khan, A. A. ; Rao, S. P. ; Stephens, L. C. « *Antitumor effects of gossypol on murine tumors* » *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1985**, 15, 20.

⁵³ Benz, C. ; Keniry, M. ; Goldberg, H. « *Selective toxicity of gossypol against epithelial tumors and its detection by magnetic resonance spectroscopy* » *Contraception* **1988**, 37, 221.

carcinome adénocortical humain,⁵⁴ le gliome humain,⁵⁵ les cancers du sein humains,⁵⁶ les mélanomes humains,⁵⁷ et les cancers de la prostate.⁵⁸ Certaines de ces études ont aussi tenté d'identifier le mécanisme de la cytotoxicité. Une étude sur cinq gliomes a montré que la sensibilité de la lignée pouvait être corrélée avec la fraction de LDH. Deux études sur la même lignée de cellule cancéreuse (MCF-7 et MCF-7-Adr) ont montré que le gossypol restait actif sur la lignée présentant le caractère de résistance multiple.^{56a}

Une approche différente pour expliquer le mécanisme d'action a été développée par Benz. Il a été montré sur des rats implantés avec des tumeurs pancréatiques que le gossypol, particulièrement l'énantiomère (-), détruit les cellules endothéliales en réduisant le flot sanguin. Le gossypol augmente aussi la protéine de choc thermique de 27-kDa phosphorylée des cellules endothéliales en culture. Il a été postulé une attaque oxyradicalaire des cellules endothéliales par le gossypol semblable à celle observée dans l'ischémie-reperfusion.⁵⁹

Les études menées à la fois sur des cancers de la prostate et des cancers du sein, ont montré un arrêt de la croissance cellulaire dans la phase G0/G1 et un blocage à la phase S.^{56b} Une étude sur les cellules MCF-7 a montré aussi une inhibition de l'expression de la cycline D1 et de la protéine du gène du rétinoblastome Rb.^{56b}

Les propriétés antitumorales du gossypol ont été attribuées à une activité antimitocondriale, et à l'inhibition du métabolisme énergétique de la cellule.^{55,60,61} L'effet du gossypol sur la distribution des cycles cellulaires a été aussi rapporté.^{56b} De nombreuses études biochimiques sur les effets du gossypol incluent la chélation de l'ion fer,⁶² l'inhibition d'enzymes nucléaires comme la ADN-polymérase-alpha, la topoisomérase II,⁶³ et le blocage

⁵⁴ Wu, Y. W. ; Chik, C. L. ; Knazek, R. A. « *An in vitro and in vivo study of antitumor effects of gossypol on human SW-13 adrenocortical carcinoma* » *Cancer Res.* **1989**, 49 (14), 3754.

⁵⁵ Coyle, T. ; Levante, S. ; Shetler, M. ; Winfield, J. « *In vitro and in vivo cytotoxicity of gossypol against central nervous system tumor cell lines* » *J. Neuro-Oncology* **1994**, 19, 25.

⁵⁶ (a) Gilbert, N. E. ; O'Reilly, J. E. ; Chang, C. J. G. ; Lin, Y. C. ; Brueggemeier, R. W. « *Antiproliferative activity of gossypol and gossypolone on human breast cancer cells* » *Life Sciences* **1995**, 57(1), 61. (b) Ligueros, M. ; Jeoung, D. ; Tang, B. ; Hochhauser, D. ; Reidenberg, M. M. ; Sonenberg, M. « *Gossypol inhibition of mitosis, cyclin D1 and Rb protein in human mammary cancer cells and cyclin-D1 transfected human fibrosarcoma cells* » *British J. Cancer* **1997**, 76 (1), 21.

⁵⁷ Blackstaffe, L. ; Shelley, M. D. ; Fish, R. G. « *Cytotoxicity of gossypol enantiomers and its quinone metabolite gossypolone in melanoma cell lines* » *Melanoma Research* **1997**, 7, 364.

⁵⁸ Shidaifat, F. ; Canatan, H. ; Kulp, S. K. ; Sugimoto, Y. ; Chang, W. Y. ; Zhang, Y. ; Brueggemeier, R. W. ; Somers W. J. ; Lin Y. C. « *Inhibition of human prostate cancer cell growth by gossypol is associated with stimulation of transforming growth factor-β* » *Cancer Lett.* **1996**, 107 (1), 37.

⁵⁹ Benz, C. C. ; Iyer, S. B. ; Asgari, H. S. « *Gossypol effects on endothelial cells and tumor blood flow* » *Life Science* **1991**, 49, PL67.

⁶⁰ Benz, C. C. ; Keniry, M. A. ; Ford, J. M. ; Townsend, A. J. ; Cox, F. W. ; Palayoor, S. ; Matlin, S. A. ; Hait, W. N. ; Cowan, K. H. « *Biochemical correlates of the antitumor and antimitocondrial properties of gossypol enantiomers* » *Molecular Pharmacol.* **1990**, 37, 840.

⁶¹ Benz, C. C. ; Hollander, C. ; Keniry, M. A. ; Keniry, M. ; James, T. L. ; Mitchell, M. « *Lactic dehydrogenase isozymes, ³¹P magnetic resonance spectroscopy, and in vitro antimitocondrial tumor toxicity with gossypol and rhodamine-123* » *J. Clin. Invest.* **1987**, 79 (2), 517.

⁶² Rands, R. D. *Proceeding of the conference on inactivation of gossypol with mineral salts*, In : Memphis TN, edito. National cottonseed products association, New York, 1966, 54.

⁶³ Rosenberg, L. J. ; Adlakha, R. C. ; Desai, D. M. ; Rao, P. N. « *Inhibition of DNA polymerase α by gossypol* », *Biochem. Biophysica Acta* **1986**, 866, 258.

de la synthèse de l'ADN.⁶⁴

Il n'est pas exclu que le gossypol se complexe à l'ADN.⁶⁵ Ses effets cytotoxiques stéréospécifiques sont dus à sa structure hélicoïdale, l'un de ses deux énantiomères étant bien plus actif que l'autre.^{43,66} Plus récemment, Wang a montré que le gossypol induit la mort des cellules d'un carcinome de colon par un mécanisme d'apoptose.⁶⁷ À doses relativement élevées, le gossypol exerce une activité cytotoxique peu spécifique en touchant de nombreuses cibles thérapeutiques. Par contre, comme le montrent des études récentes, il est vraisemblable que le gossypol à faible dose agisse sur l'expression d'un gène spécifique, conduisant à la mort cellulaire.⁶⁸

2-7-2- *Activité antitumorale des dérivés du gossypol*

Parmi les métabolites hypothétiques du gossypol se trouvent la gossypolone, qui est le métabolite le plus connu du gossypol et, éventuellement des bases de Schiff qui sont susceptibles de se former très facilement dans le milieu biologique, en particulier avec la lysine des protéines.

Certaines de ces imines du gossypol racémique ont été étudiées en comparaison avec la gossypolone, le gossypol racémique et ses énantiomères sur MCF-7, MCF-7/Adr et cellules mammaires immortalisées HBL-100. Les activités sont de l'ordre du micromolaire. Les auteurs proposent cette classe de molécules comme des modèles pour la recherche de nouveaux anticancéreux et soulignent la plus grande toxicité du (-)-gossypol.⁶⁹

2-7-3- *Développements récents*

Des travaux très récents (> 2000) montrent que le gossypol est un très bon ligand des protéines de la famille Bcl-2 qui constituent un point de contrôle majeur pour la régulation de l'apoptose.^{70,71} Ces protéines sont souvent surexprimées dans de nombreux types de tumeurs

⁶⁴ Wang, Y. C. ; Rao, P. N. « *Effect of gossypol on DNA synthesis and cell cycle progression of mammalian cells in vitro* » *Cancer Res.* **1984**, 44, 35.

⁶⁵ (a) Zaidi, R. ; Hadi, S. M. « *Strand scission in DNA by gossypol and Cu(II) : role of Cu(I) and oxygen-free radicals* » *J. Biochem. Toxicology* **1992**, 7 (4), 213. (b) Zaidi, R. ; Hadi, S. M. « *Complexes involving gossypol, DNA and Cu(II)* » *Biochem. Intern.* **1992**, 28 (6), 1135. (c) Zaidi, R. ; Hadi, S. M. « *Interaction of gossypol with DNA* » *Toxic. In Vitro* **1992**, 6 (1), 71.

⁶⁶ Shelley, M. D. ; Hartley, L. ; Fish, R. G. ; Groundwater, P. ; Morgan, J. J. G. ; Mort, D. ; Mason, M. ; Evans, A. « *Stereospecific cytotoxic effects of gossypol enantiomers and gossypolone in tumour cell lines* » *Cancer Lett.* **1999**, 135, 171.

⁶⁷ Wang, X. ; Wang, J. ; Wong, S. C. H. ; Chow, L.S. N. ; Nicholls, J. M. ; Wong, Y. C. ; Liu, Y. ; Kwong, D. L. W. ; Sham, J. S. T. ; Tsao, S. W. « *Cytotoxicity effect of gossypol on colon carcinoma cells* » *Life Sciences* **2000**, 67 (22), 2663.

⁶⁸ Qiu, J. ; Reidenberg, M. M. ; Levin, L. R. ; Buck, J. « *The search for gene(s) conferring sensitivity to cell killing by gossypol* » *FASEB J.* **1999**, 13, A151.

⁶⁹ Liang, X. S. ; Rogers, A. J. ; Webber, C. ; Ormsby, T. J. ; Tritan, M. E. ; Matlin, S. A. ; Benz, C. C. « *Developing gossypol derivatives with enhanced antitumor activity* » *Invest. New drugs* **1995**, 13, 181.

⁷⁰ Revue : Juin, P. ; Geneste, O. ; Raimbaud, E. ; Hickman, J. A. *Biochim. Biophys. Acta* **2004**, 1644, 251.

⁷¹ Références récentes : (a) Wolter, K. G. ; Wang, S. J. ; Henson, B. S. ; Wang, S. ; Griffith, K. A. ; Kumary, B. ; Chen, J. ; Carey, T. E. ; Bradford, C. R. ; D'Silva, N. J. « *A compound derived from cottonseed oil could help improve the effectiveness of chemotherapy at treating head and neck cancer* » *Neoplasia* **2006**, 8, 163. (b) Zhang M. ; Liu, H. ; Tian, Z. ; Griffith, B. N. ; Ji, M. ; Quentin Li, Q. « *Gossypol induces apoptosis in human PC-3 prostate cancer cells by modulating caspase-dependent and caspase-independent cell death pathways* » *Life*

humaines incluant les cancers de la prostate, de la tête et du cou, du rein, du colon, de l'estomac, des neuroblastomes, des lymphomes non hodgkiniens. Elles jouent un rôle essentiel dans le contrôle de la mort cellulaire et l'expression accrue de protéines Bcl-2, suppresseurs de l'apoptose, contribue à la prolifération des cellules néoplasiques. De plus, les traitements radiothérapeutiques et cytotoxiques du cancer provoquant indirectement l'apoptose, l'efficacité des traitements anticancéreux conventionnels est fortement réduite en présence d'une concentration élevée de Bcl-2. C'est pourquoi, l'inhibition de ces protéines constitue une cible de choix pour restaurer un processus normal d'apoptose dans les cellules cancéreuses et rendre les cellules tumorales plus sensibles aux traitements de chimiothérapie et radiothérapie. En interagissant avec Bcl-2 (au détriment des ligands naturels de Bcl-2), le gossypol exerce donc une très intéressante activité antitumorale.



Figure 11. Différentiation incomplète de deux orteils du fait d'une activité apoptotique défectueuse

Sciences **2007**, 80, 767. (c) Gilbert, N. E. ; O'Reilly, J. E. ; George Chang, C. J. ; Lit, Y. C. ; Brueggemeier, R. W. « Antiproliferative Activity of Gossypol and Gossypolone on Human Breast Cancer Cells » *Life Sciences* **1995**, 57, 61. (d) Xu, L. ; Yang, D. ; Wang, S. ; Tang, W. ; Liu, M. ; Davis, M. ; Chen, J. ; Rae, J. M. ; Lawrence, T. ; Lippman, M. E. « Chemopreventive activity of (-)-Gossypol in prostate cancer » *Mol. Cancer Ther.* **2005**, 4, 197. (e) Oliver, C. L. ; Bauer, J. A. ; Wolter, K. G. ; Ubell, M. L. ; Narayan, A. ; O'Connell, K. M. ; Fisher, S. G. ; Wang, S. ; Wu, X. ; Ji, M. ; Carey, T. E. ; Bradford, C. R. « In vitro Effects of the BH3 Mimetic, (-)-Gossypol, on Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Cells » *Clin. Cancer Res.* **2004**, 10, 7757. (f) Chang J. S. ; Hsu, Y. L. ; Kuo, P. L. ; Chiang, L. C. ; Lin, C. C. « Upregulation of Fas/Fas ligand-mediated apoptosis by gossypol in an immortalized human alveolar lung cancer cell line » *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **2004**, 31(10), 716. (g) Carruthers, N. J. ; Dowd, M. K. ; Stemmer, P. M. « Gossypol inhibits calcineurin phosphatase activity at multiple sites » *Eur. J. Pharmacology* **2007**, 555, 106. (h) Wang, G. ; Nikolovska-Coleska, Z. ; Yang, C. Y. ; Wang, R. ; Tang, G. ; Guo, J. « Structure-Based Design of Potent Small-Molecule Inhibitors of Anti-Apoptotic Bcl-2 Proteins » *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 6139. (i) Xu, L. ; Yang, D. ; Wang, S. ; Tang, W. ; Liu, M. ; Davis, M. ; Chen, J. ; Rae, J. M. ; Lawrence, T. ; Lippman, M. E. « (-)-Gossypol enhances response to radiation therapy and results in tumor regression of human prostate cancer » *Mol. Cancer Ther.* **2005**, 4, 197.

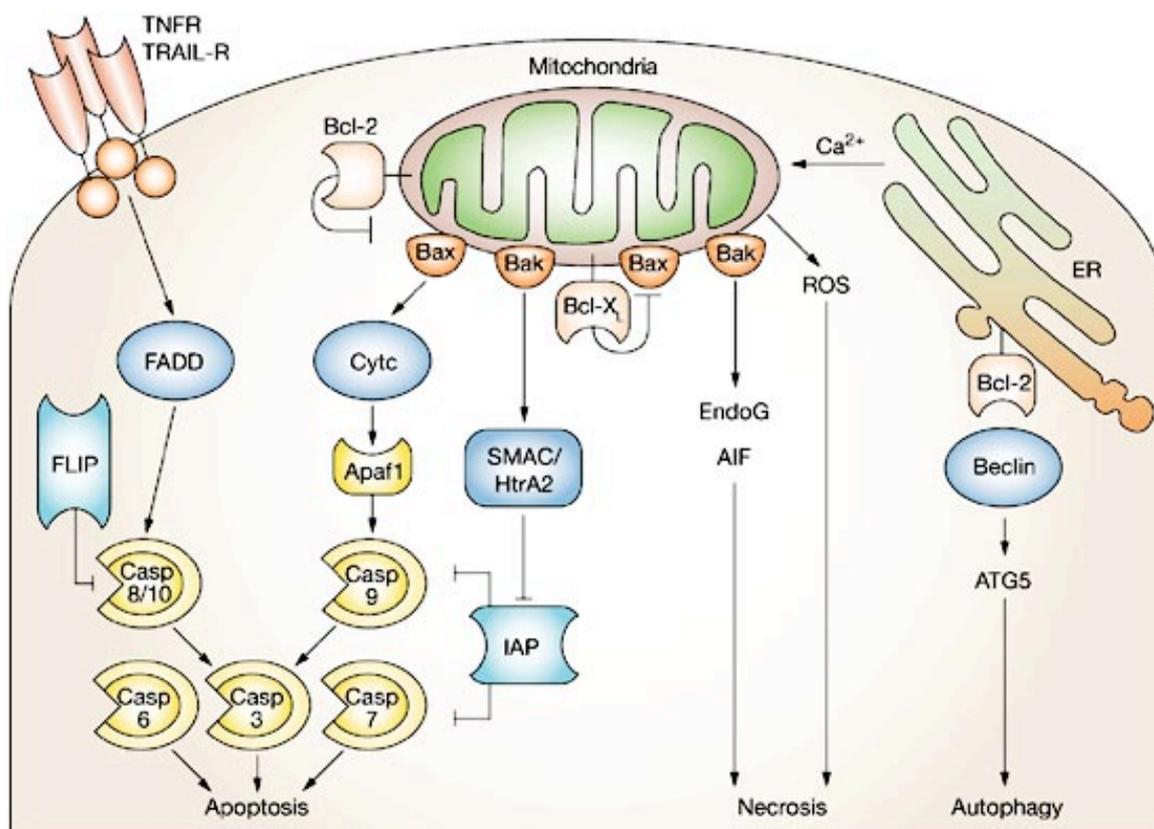


Figure 12. Mécanisme d'inhibition de l'apoptose par la protéine Bcl-2

La protéine Bcl-2 est **capable d'inhiber l'apoptose**, en empêchant la fixation de Bax dans la membrane externe mitochondriale. Cette fixation est responsable du relargage de Cytochrome-C, et d'une différence de pression osmotique, conduisant d'abord à un swelling, puis à l'éclatement de la mitochondrie.

Les développements biologiques récents ont fait l'objet d'une revue.^{2b} Wang et Yang de l'université du Michigan ont montré que le (-)-gossypol (AT-101) assimilé par voie orale, est capable d'inhiber l'activité de protéines de la famille Bcl-2 (Bcl-2, Bcl-XL et Mcl-1) et donc d'induire l'apoptose. Plusieurs brevets ont été déposés⁷² et une licence a été cédée à la société Ascenta Therapeutics (San Diego, Californie) pour le développement commercial du produit (actuellement en phase clinique) (Tableau 2).

⁷² (a) Wang, S. ; Yang, D. WO2002097053A3, 2002. (b) Wang, S. ; Yang, D. WO2005069771A3, 2005. Voir aussi : (c) Wang, S. ; Yang, D. WO2005094804 A1, 2005. (d) Wang, S. ; Chen, J. ; Keana, J. F. W. ; Guao, M. ; US20080021110 A1, 2008.

Tableau 2. Essais cliniques testant des thérapies basées sur l'apoptose⁷³

Agent actif	Compagnie/université	Cible	État
Bcl-2			
Genasense® (antisense)	Genta, Inc.	Bcl-2	Phase III
Gossypol	Ascenta (NCI)	Bcl-2	Phase I/II
Polyphenol E	Mayo Clinic (Mitsui Norin)	Bcl-2	Phase I
GX-15-070	Gemin X	Bcl-2	Phase I
HA14-1 analogues	Raylight Chemokine Pharmaceuticals, Inc.	Bcl-2	Préclinique
ABT-737	Abbott Laboratories	Bcl-2	Préclinique
Apogossypol	Burnham Institute/NCI	Bcl-2	Préclinique
BH3I-1/BH3I-2	Harvard University	Bcl-2	Préclinique
Antimycin A3	University of Washington	Bcl-2	Préclinique
Compound 6	University of Michigan	Bcl-2	Préclinique
Dérivé terphényle	Yale University	Bcl-2	Préclinique
IAP			
XIAP antisense (AEG35156/GEM640)	Aegera Therapeutics, Inc.	XIAP	Phase I
Survivin antisense (ISIS 23722)	ISIS Pharmaceuticals, Inc. (Eli Lilly & Company)	Survivin	Phase I
Tripeptides/nonpeptides	Abbott Laboratories	XIAP	Preclinical
Peptides	Genentech	ML-IAP	Preclinical
Peptidomimétiques contraints	University of Michigan	XIAP	Preclinical
Embeline	University of Michigan	XIAP	Preclinical
Dérivés benzènesulfonamides	Novartis Genome Foundation	XIAP	Preclinical
Di/triphénylurées (1396-11,12,34)	Burnham Institute/TPIMS (UK-Drug Discovery Office)	XIAP	Preclinical
Compound 3	University of Texas Southwestern Medical Center	XIAP	Preclinical
Death receptor pathway			
TRAIL (protein)	Genentech, Inc./amgen, Inc.	Pan-TRAIL-R	Phase I
HGS-ETR1/HGS-TR2J (mAb)	Human Genome Sciences, Inc.	TRAIL-R1/TRAIL-R2	Phase I/II
TR8 (mAb)	Sankyo	TRAIL-R2	Préclinique

⁷³ Extrait de : Reed, J. C. « *Cancer Therapy Strategies Based on Restoration of Endogenous Cell Death Mechanisms* » *Nature Clinical Practice Oncology* **2006**, 3, 388.

Agent actif	Compagnie/université	Cible	État
2-cyano-3,12-dioxoolean-1,9-bien-28-oïc acid (CDDO)	Reata Discovery, Inc.	FLIP	Phase I

Abréviations : FLIP, FLICE-like inhibitory protein ; mAb, monoclonal antibody ; ML-IAP, melanoma inhibitor-of-apoptosis protein ; NCI, National Cancer Institute ; TPIMS, Torrey Pines Institute for Molecular Studies ; TRAIL, TNF-related apoptosis-inducing ligand ; TRAIL-R, TNF-related apoptosis-inducing ligand receptor ; XIAP, X-linked inhibitor-of-apoptosis protein.

3- Chimie du gossypol — Littérature

3-1- Introduction

Le squelette binaphtalénique comporte six groupes OH, dont deux (ceux en 1 et 1') occupent une position *péri*. Ces deux hydroxy sont plus réactifs que les quatre OH restants en 6,6' et 7,7' et ils permettent une chimie très riche notamment en raison de la proximité des deux fonctions CHO en 8,8'.

Les deux CHO sont également à l'origine d'une chimie très riche. Ils interviennent de façon prépondérante au niveau des formes tautomères de la molécule **17** et **18** (Schéma 2), et on considère également qu'ils sont à l'origine de la toxicité de la molécule.¹⁷ Les quatre groupes alkyles, deux méthyles et deux isopropyles dans les positions 3,3' et 5,5', respectivement, se trouvent situés du même côté du plan naphthalénique et constituent la région lipophile du gossypol, alors que les groupes hydroxyles et aldéhydes définissent la région lipophile.

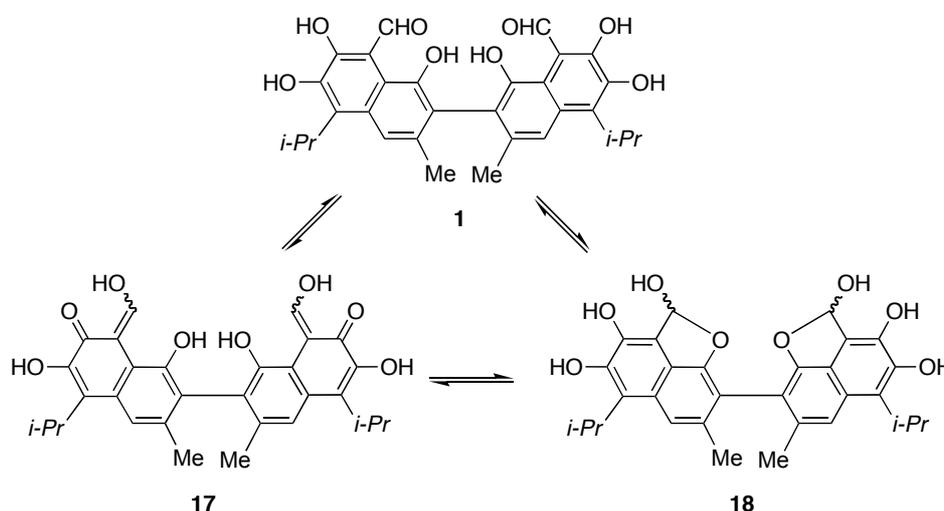


Schéma 2. Formes symétriques tautomères du gossypol

Parce que les deux formes énantiomères (-) et (+) du gossypol diffèrent par leur activité pharmacologique, leur stabilité optique est cruciale dans les études pharmacologiques. Des études théoriques sur la stabilité conformationnelle du gossypol ont montré que la barrière rotationnelle autour de la liaison 2,2'-naphthyle⁷⁴ est supérieure à 50 kcal/mol. Des expériences

⁷⁴ Jaroszewski, J. W. ; Strom-Hansen, T. ; Hansen, L. L. « Optical Stability of Gossypol » *Chirality* **1992**, 4, 216.

de racémisation thermique effectuées sur le (+)-gossypol effectuées dans le mélange eau/dioxane (1:3) pour éviter la déshydratation facile des groupes lactols, montrent qu'il n'y a pas racémisation même après un chauffage prolongé de 15 h à 90 °C.⁷⁴ Le (-)-gossypol (**1**) se déshydrate dans le toluène au reflux pour donner le (-)-anhydrogossypol (**19**) (Schéma 3).

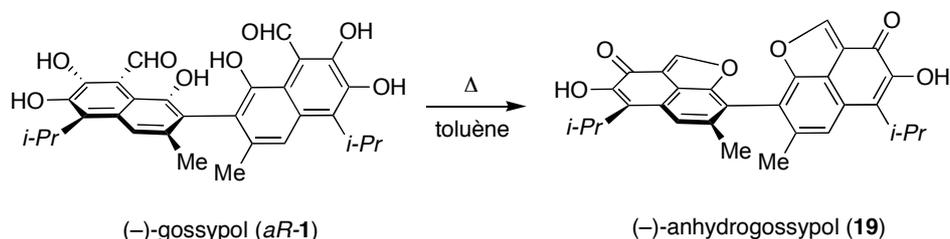


Schéma 3. Déshydratation du (-)-gossypol (**1**) en (-)-anhydrogossypol (**19**)

Une méthode intéressante de photoisomérisation des énantiomères (+) et (-) du gossypol a été mise au point (Schéma 4).⁷⁵ Les deux bases de Schiff du gossypol **20** et **21** dérivées de l'ester méthylique de la *D*- ou de la *L*-phénylalanine peuvent s'équilibrer à la lumière solaire pour atteindre les proportions 50:50 d'un mélange diastéréoisomérique qui peut être séparé par chromatographie.

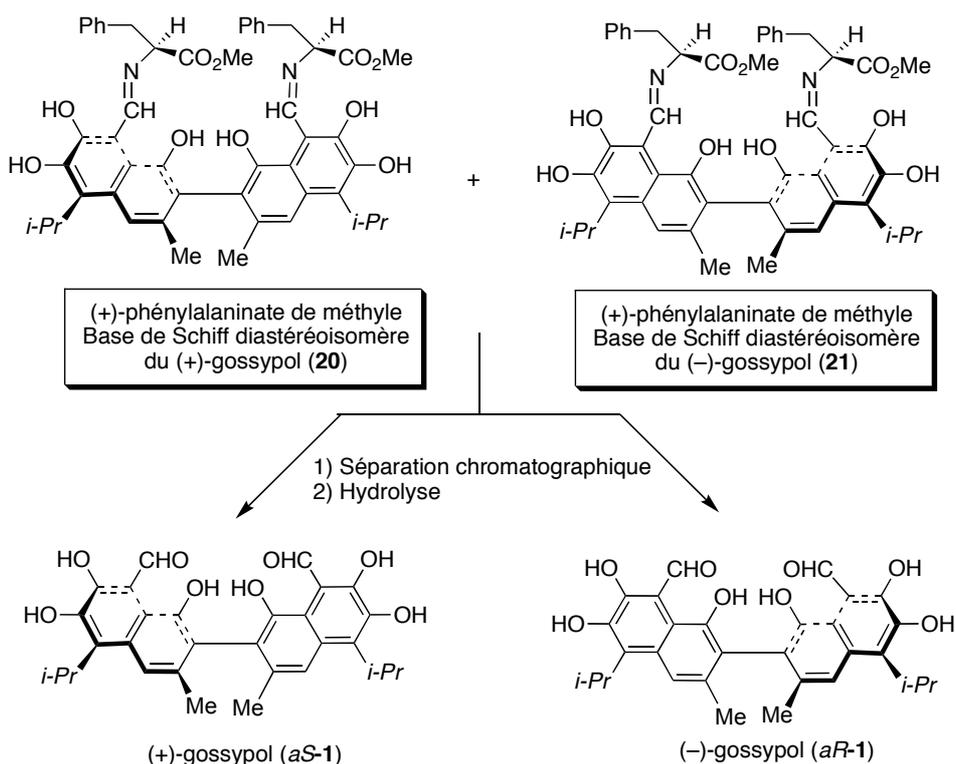


Schéma 4. Résolution chromatographique des bases de Schiff du gossypol racémique et de l'ester méthylique de la (+)-phénylalanine (**20** et **21**) en (+) et (-)-gossypol (**1**) énantiomériquement purs

3-2- Hémissynthèse

⁷⁵ (a) Fish, R. G. ; Groundwater, P. W. ; Morgan, J. J. G. *Tetrahedron : Asymmetry*. **1995**, *6*, 873. (b) Fish, R. G. ; Groundwater, P. W. ; Morgan, J. J. G. *Tetrahedron : Asymmetry*. **1995**, *6*, 1019.

La chimie du gossypol vient de faire l'objet d'une revue^{2a} et le lecteur pourra utilement s'y référer. Dans les deux schémas qui suivent sont présentées quelques transformations importantes du gossypol et de l'apogossypol. L'apogossypol peut être obtenu à partir du gossypol en chauffant ce dernier dans une solution aqueuse concentrée d'hydroxyde de sodium.⁷⁶

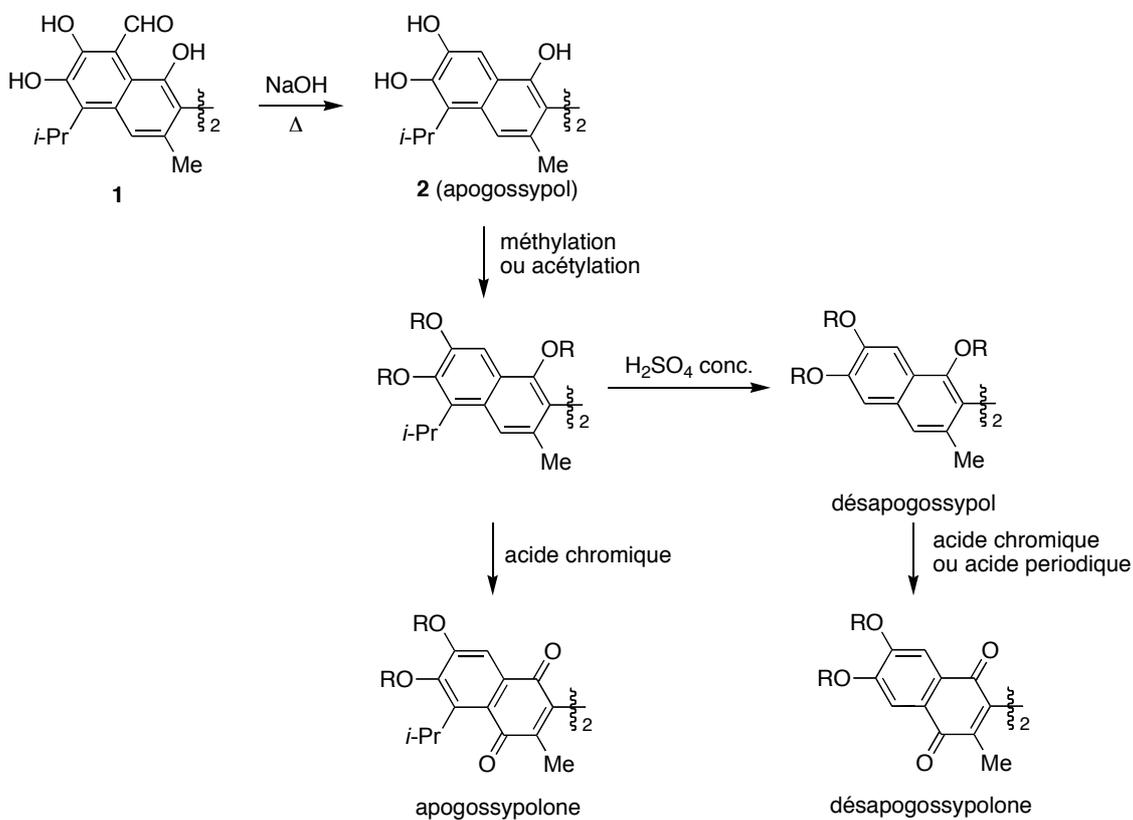


Schéma 5. Préparation et transformations de l'apogossypol (2)

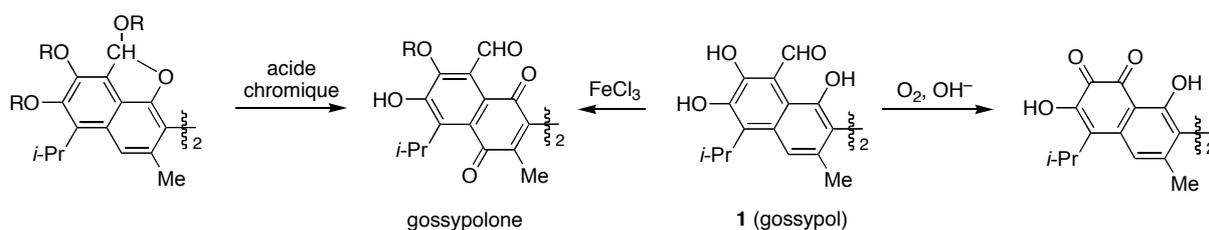


Schéma 6. Réactions d'oxydation du gossypol

Récemment, des nouveaux dérivés dithianes et dithiolanes du gossypol ont été préparés par Dao.^{77,78} Des nouvelles bases de Schiff du gossypol et de la gossypolone ont été

⁷⁶ (a) Carruth, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1918**, *40*, 647. (b) Clark, E. P. *J. Biol. Chem.* **1928**, *78*, 159. (c) Adams, R.; Butterbaugh, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 2174.

⁷⁷ Dao, V.-T.; De Gunzburg, J.; Michelot, R.; De Mil, C. O. WO2005073158 A1, 2005.

⁷⁸ (a) Dao, V. T.; Gaspard, C.; Mayer, M.; Werner, G. H.; Nguyen, S. N.; Michelot, R. *J. Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 805. (b) Dao, V. T.; Dowd, M. K.; Martin, M.-T.; Gaspard, C.; Mayer, M.; Michelot, R. *J. Eur. J.*

synthétisées, les énantiomères du gossypol et leurs bases de Schiff sont optiquement stables, tandis que les énantiomères de la gossypolone ne sont pas stables à température ambiante, mais il est possible de les observer vers 0 °C.⁷⁹ La cytotoxicité de ces bases de Schiff a été évaluée principalement sur des cellules KB, la méthylimine et l'éthylimine de la gossypolone sont les plus toxiques (IC₅₀= 0.8 et 1.2 μM). L'énantiomère (-)-gossypol est plus toxique que le (+)-gossypol, ceci est aussi valable pour les bases de Schiff des énantiomères du gossypol. Une nouvelle classe de dérivés du gossypol et de la gossypolone, les dithianes et les dithiolanes, a été développée. Les dithianes/dithiolanes du gossypol et de la gossypolone ont été synthétisés par action de dithiols en présence d'éthérate de trifluoroborate. La toxicité de ces nouveaux thio-dérivés sur les cellules KB est assez modeste, mais sous l'action de NO ou d'un sel de nitrosonium, ces dérivés se transforment en dérivés plus toxiques dans le cas du gossypol ou régénèrent la molécule de départ dans le cas de la gossypolone. Les dithianes et dithiolanes du gossypol et de la gossypolone pourraient être des modèles de prodrogues ciblées sur les cellules exprimant de fortes concentrations d'oxyde nitrique.

3-3- Synthèse racémique de Venuti

La synthèse racémique de Edwards et Cashaw^{10b,80} qui a été reproduite partiellement dans ce travail est décrite plus loin (voir partie 3 chapitre 3). Venuti a préparé le gossypol selon la synthèse qui suit.⁸¹ L'hexaméthyléther de l'apogossypol **29** est synthétisé avec un rendement global de 50 % à partir du dérivé bromé aromatique **22** (Schéma 7).

L'aldéhyde **23**, obtenu par réaction de **22** avec EtMgBr puis piégeage avec le DMF (80 %),⁸² est traité avec Me₃SiCN/ZnI₂, métallé par *n*-BuLi puis mis en réaction avec le crotonate de *tert*-butyle dans l'éther à -78 °C⁸³ pour donner le cétoester **24** (88 %). L'ester est hydrolysé et la fonction cétone est réduite simultanément (H₂, Pd/C) dans un mélange d'acide acétique et d'acide perchlorique⁸⁴ pour conduire quantitativement au produit **25**. La cyclisation du produit brut **25** en présence d'ester polyphosphate (PPE)/CH₂Cl₂⁸⁵ conduit à la tétralone **26** (86 %). Après ouverture du cycle et cyclisation par H₂SO₄ dans le toluène au reflux, la cétone cyclique intermédiaire est aromatisée par le chloranil⁸⁶ pour donner l'acétate **27** (98 %). Après clivage de l'acétate **27** par NaBH₄/DME⁸⁷ (96 %), le naphthol **28** est dimérisé

Med. Chem. **2004**, *39*, 619. (c) Dao, V. T. ; Dowd, M. ; Gaspard, C. ; Martin, M.-T. ; Hémez, J. ; Laprévote, O. ; Mayer, M. ; Michelot, R. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2001.

⁷⁹ (a) Razakantoanina, V. ; Nguyen, K. P. P. ; Jaureguiberry, G. « *Antimalarial activity of new gossypol derivatives* » *Parasitol. Res.* **2000**, *86*, 665. (b) Nguyen, K. P. P. ; Nguyen, N. S. ; Pham, P. H. ; Michelot, R. J. « *The imine-enamine tautomerisation of Schiff base adduct of gossypol : (±)-Gossypol-phenylalanine methyl ester* » *J. Chem. Vietnam* **2001**, *39*, 98. (c) Quang, T. T. ; Nguyen, K. P. P. ; Hansen, P. E. « *Schiff bases of gossypol : an NMR and DFT study* » *Magn. Reson. Chem.* **2005**, *43*, 302.

⁸⁰ Edward, J. D. Jr. ; Cashaw, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3798.

⁸¹ Venuti, M. C. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3124.

⁸² (a) Edwards, J. D. ; Cashaw, J. L. *J. Org. Chem.* **1955**, *20*, 847. (b) Edwards, J. D. ; Cashaw, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 3821.

⁸³ Hunig, S. ; Wehner, G. *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 302.

⁸⁴ Horning, E. C. ; Reisner, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 1036.

⁸⁵ Kanaoka, Y. ; Machida, M. ; Yonemitsu, O. ; Ban, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1965**, *13*, 1065.

⁸⁶ Fu, P. P. ; Harvey, R. G. *Chem. Rev.* **1978**, *78*, 317.

⁸⁷ Quick, J. ; Crelling, J. K. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 155.

par chauffage puis méthylé (Me_2SO_4) pour donner l'hexaméthyl éther de l'apogossypol **29** avec un rendement de 87 %.^{82b}

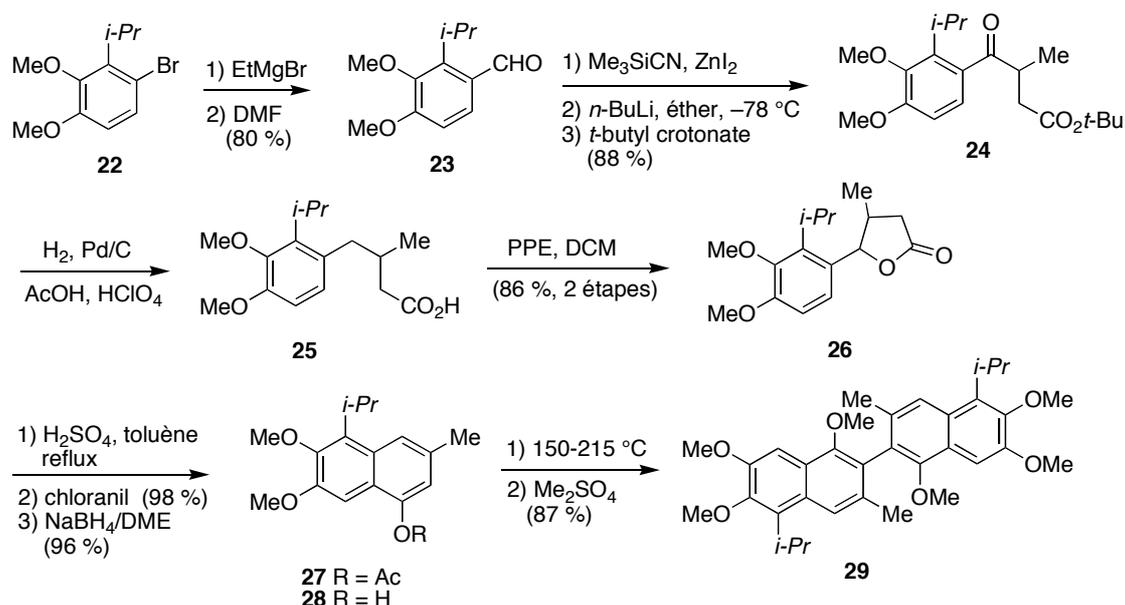


Schéma 7. Synthèse de l'éther hexaméthylé de l'apogossypol (29) selon Venuti (PPE : ester polyphosphate)

3-4- Synthèse du 1,1'-didéoxygossypol (40) et du 8-déoxyhémigossypol (43)

Le 1,1'-didéoxygossypol, l'acide 1,1'-didéoxygossylique, le 8-déoxyhémigossypol et l'acide 8-déoxyhémigossylique ont été synthétisés selon le Schéma 8.³⁰ La réaction du 1-bromo-2-isopropyl-3,4-diméthoxybenzène **30** avec EtMgBr suivie du piégeage par le 3-méthyl-4-oxobut-2-énoate d'éthyle conduit au produit de condensation **31** (79 %). La double liaison de l'ester **31** étant difficile à réduire, sa conversion en acide a d'abord été réalisée (KOH, EtOH, 90 %). L'acide est ensuite réduit (H_2 , Pd/C) pour donner **32** (89 %).

L'acide **32** est cyclisé grâce à l'ester polyphosphorique (PPE, 80 %), la cétone intermédiaire est réduite en alcool (NaBH_4) qui se déshydrate pour former **33** (91 %). Le dihydronaphtalène **33** est traité par le brome dans le dichlorométhane pour donner le bromure vinylique **34** (Schéma 8). Ce dernier est aromatisé par action du DDQ dans le benzène pour donner le bromonaphtalène **35** (92 %). La dimérisation de **35** s'effectue en présence de $n\text{-BuLi/CoCl}_2$ et donne **36** (53 %). La formylation est réalisée par réaction de **36** en présence de TiCl_4 et de dichlorométhylméthyléther. L'aldéhyde **37** est oxydé en acide **38** avec l'hypochlorite de sodium (86 %). Les éthers méthyliques de **37** et **38** sont déprotégés par BBr_3 pour former l'acide 1,1'-didéoxygossylique **39** et le 1,1'-didéoxygossypol **40**.

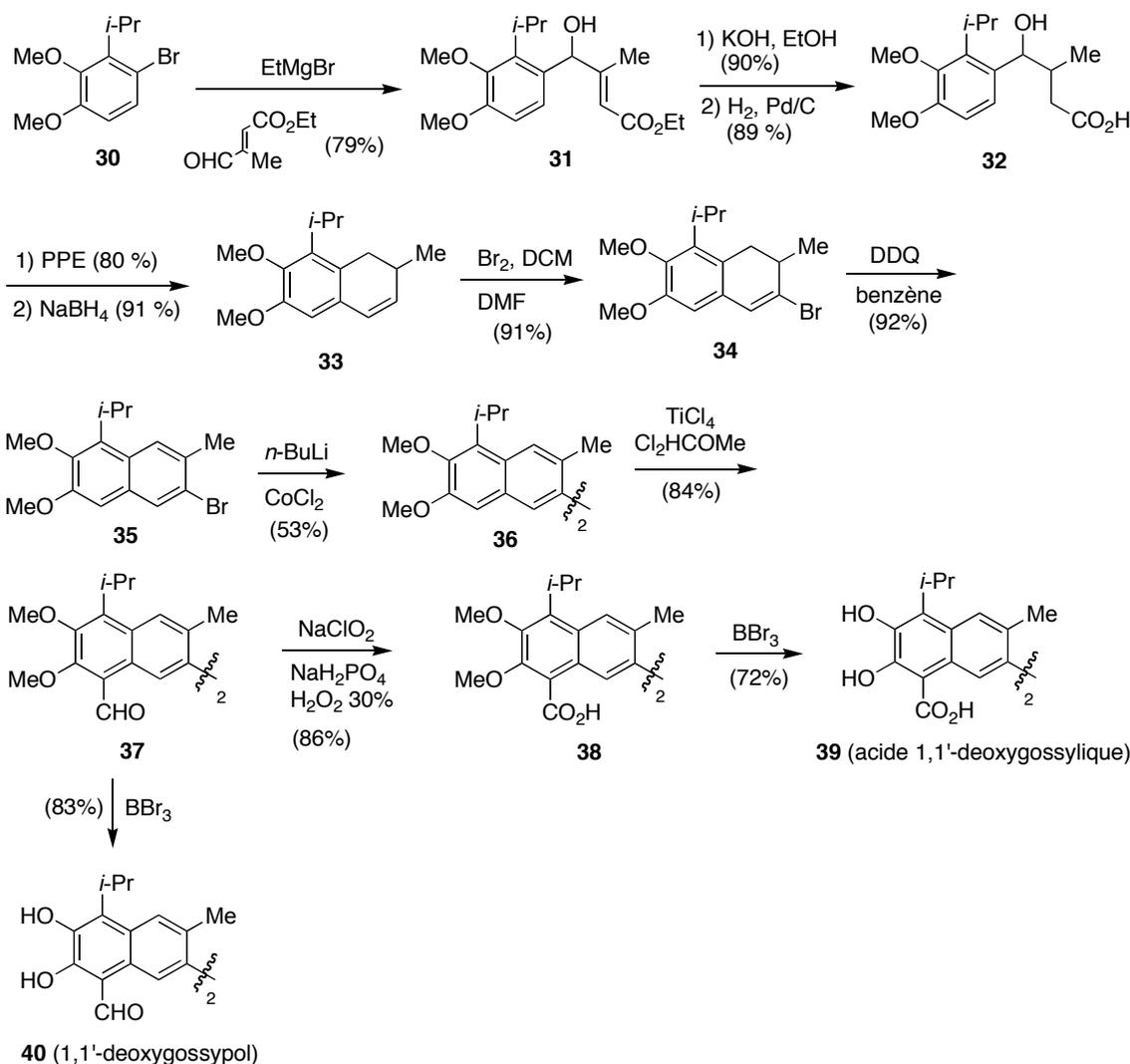


Schéma 8. Synthèse de l'acide 1,1'-didéoxygossylique (39) et du 1,1'-didéoxygossypol (40)

L'acide 8-déoxyhémigossylique **42** et le 8-déoxyhémigossypol **43** sont synthétisés à partir de **41** selon le schéma suivant.

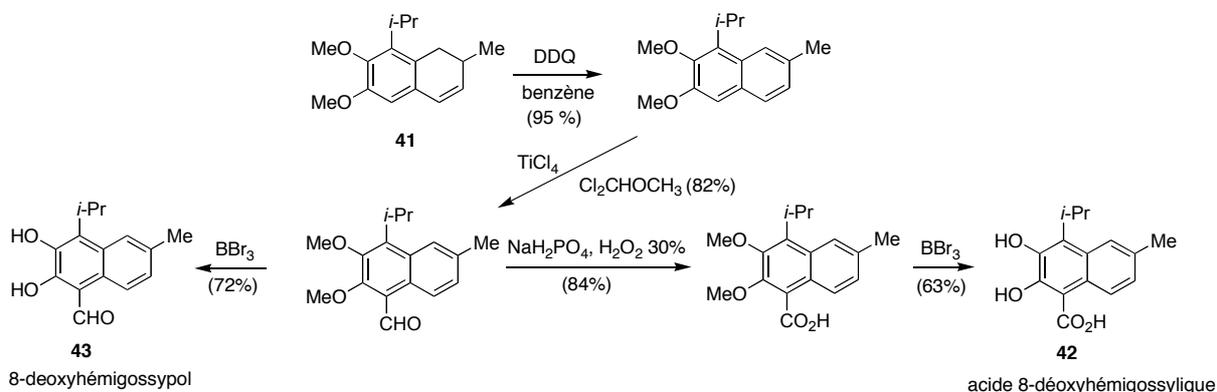


Schéma 9. Synthèse de l'acide 8-déoxyhémigossylique (42) et du 8-déoxyhémigossypol (43)

3-5- Synthèse du 5,5'-didésipropyl- 5,5'-diéthylgossypol (51)

Le 5,5'-didésipropyl-5,5'-diéthylgossypol (**51**) a été préparé par hémisynthèse à partir

du gossypol (Schéma 10).⁸⁸ Le gossypol (**1**) est traité par de la soude pour donner l'apogossypol (**2**), qui est ensuite méthylé pour donner le composé **44** (81 % pour les deux réactions). Le didésisopropylapogossypol **45** est ensuite obtenu par traitement en milieu acide de **44**. Le groupe éthyle est introduit par formylation qui doit être effectuée sur les deux cycles à la fois. Cette réaction est réalisée avec TiCl_4 en présence de méthyldichlorométhyléther et conduit à un mélange de deux aldéhydes **46** et **47**, le dernier étant majoritaire. Le traitement de **45** dans les conditions de Vilsmaier-Haack conduit exclusivement à l'isomère **46** non désiré. Lorsque le groupe isopropyle est présent sur la structure, une réaction étonnante est observée. Lorsque **44** est traité avec TiCl_4 en présence de méthyldichlorométhyléther, il y a bisformylation et perte concomitante des deux groupes isopropyles, ce qui conduit exclusivement à **47** (70 %).

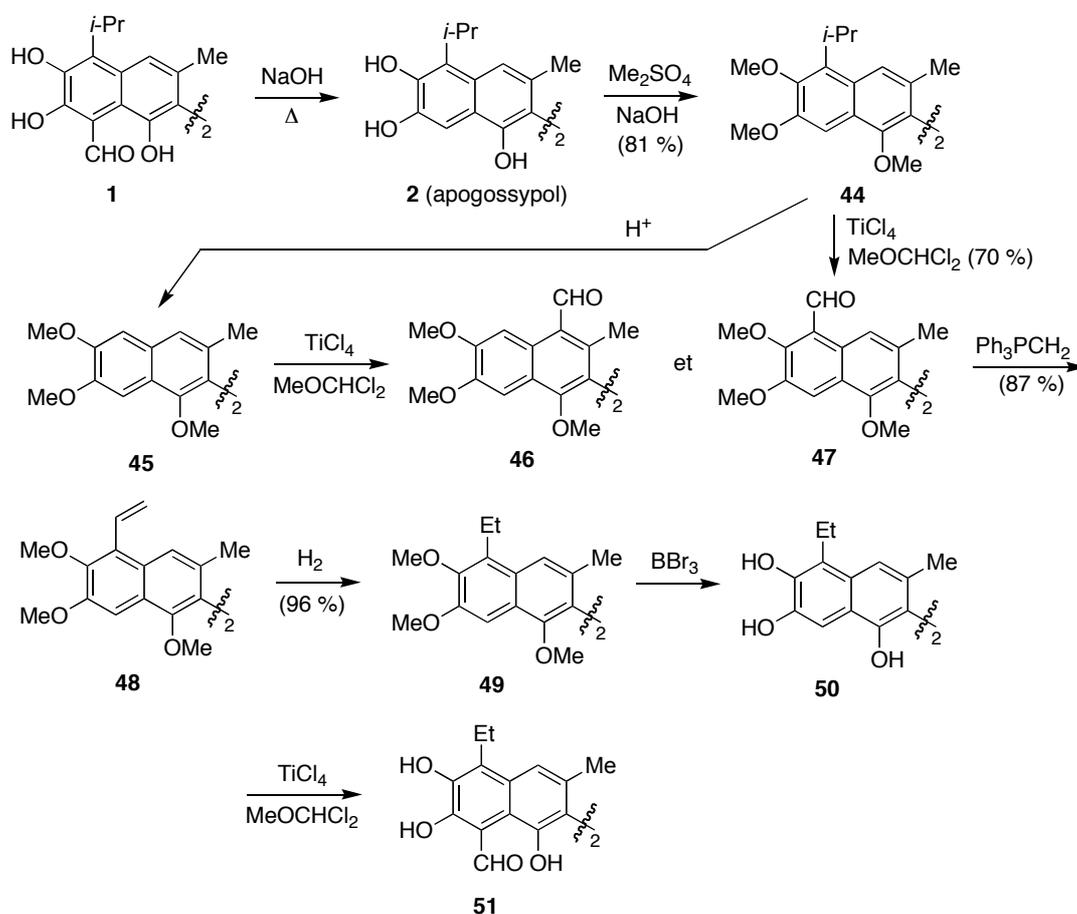


Schéma 10. Synthèse du 5,5'-didésisopropyl- 5,5'-diéthylgossypol (**51**)

La réaction de Wittig du dialdéhyde **47** avec le méthylènetriphénylphosphorane conduit au composé divinyle **48** (87 %) qui est ensuite hydrogéné pour donner le composé **49** (96 %). Les réactions de protection et de formylation subséquentes de **49** ne sont pas réalisées facilement. Les essais de formylation de **49** dans un grand nombre de conditions (Vilsmeier-Haack, *N,N*-diphénylformamidine...) ont échoué.

Les réactions de formylation sont favorisées en *ortho* d'une fonction hydroxy. Quand

⁸⁸ Meltzer, P. C. ; Bickford, P. H. ; Lambert, G. J. *J. Org. Chem.* **1985**, *5*, 3121.

49 est déprotégé par BBr_3 puis formylé par TiCl_4 en présence de méthyl-dichlorométhyléther, le composé cible 5,5'-didésisopropyl-5,5'-diéthylgossypol (**51**) est obtenu. Ce composé est modérément instable et bien qu'un rendement brut satisfaisant soit obtenu pour les deux étapes, la purification a conduit à un rendement en produit final analytiquement pur de seulement 5 % en produit **51** depuis **49**. Un traitement similaire de l'apogossypol (**2**) avec TiCl_4 en présence de méthyl-dichlorométhyléther conduit au gossypol (**1**). Bien que la *N,N*-diphénylformamidine ait été utilisée avec succès pour formyler l'apogossypol, la réaction échoue complètement avec l'analogue éthylé **50** (5 %). L'activité spermicide *in vitro* de **51** apparaît comme étant équivalente à celle du gossypol.

3-6- Synthèse totale énantiosélective de Meyers

Meyers a proposé en 1998, la première et toujours unique synthèse totale des deux énantiomères du gossypol.⁴ La chiralité est introduite au niveau de la jonction des cycles binaphtyles grâce à un couplage de type Ullmann utilisant comme précurseur chiral une bromonaphtyloxazoline (Schéma 11).⁸⁹ L'acide 2,3,4-triméthoxybenzoïque (**52**) est traité par le chlorure d'oxalyle puis mis en réaction avec le 2-amino-2-méthyl-1-propanol dans les conditions de Schotten-Baumann⁹⁰ pour donner l'amide alcool correspondant. La cyclisation réalisée par le chlorure de thionyle suivie par un traitement basique fournit l'oxazoline **53**.⁹¹ Par réaction avec le chlorure d'isopropyl magnésium (5 équiv),^{91,92} le déplacement d'un groupe méthoxy est observé et l'oxazoline **54** est obtenue avec un bon rendement (96 %). Un groupe formyle est introduit par métallation régiosélective utilisant EVL-HMPA (EVL : éthoxyvinyl lithium)⁹³ suivi d'un piégeage par le DMF. Après réduction par LiAlH_4 puis traitement par NaH et MeI , l'oxazoline **55** est obtenue avec un rendement de 72 %. Ce produit est mis en réaction avec le trifluorométhanesulfonate de méthyle pour donner le sel *N*-méthyl triflate de l'oxazoline qui est réduit par NaBH_4 et hydrolysé pour donner le 2-isopropyl-3,4-diméthoxybenzaldéhyde **56**.^{92a} L'aldéhyde **56** est alkylé (condensation de Stobbe)⁹⁴ en utilisant NaH et le diméthyl succinate puis cyclisé en utilisant la procédure de Mollov.^{9a} La réaction de saponification fournit l'acide 4-hydroxy-8-isopropyl-6,7-diméthoxynaphtalène-2-carboxylique **57** qui est traité par le sulfate de diméthyle et K_2CO_3 pour donner l'ester méthylique **58** hydrolysé ultérieurement en **59**. Le traitement séquentiel de **59** par le chlorure d'oxalyle, le (*S*)-(+)-*t*-leucinol, le chlorure de thionyle conduit à l'oxazoline (*S*)-**60** avec un rendement de 87 %. La bromation régiosélective de (*S*)-**60** est effectuée par réaction de Br_2 dans l'acide acétique pour donner (*S*)-**61** (74 %).

⁸⁹ (a) Nelson, T. D. ; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3061. (b) Nelson, T. D. ; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2655. (c) Nelson, T. D. ; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7184. (d) Meyers, A. I. ; McKennon, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5869.

⁹⁰ (a) Schotten, C. *Chem. Ber.* **1884**, *17*, 2544. (b) Baumann, E. *Chem. Ber.* **1886**, *18*, 3218.

⁹¹ Gant, T. G. ; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2297.

⁹² (a) Reuman, M. Meyers, A. I. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 837. (b) Meyers, A. I. ; Williams, B. E. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 223. (c) Meyers, A. I. ; Mihelich, E. D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 270.

⁹³ Shimano, M. ; Meyers, A. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10815.

⁹⁴ Johnson, W. S. ; Daub, G. H. *Organic Reactions* John Wiley & Sons : New York, 1951 ; Vol. 6 ; p. 1.

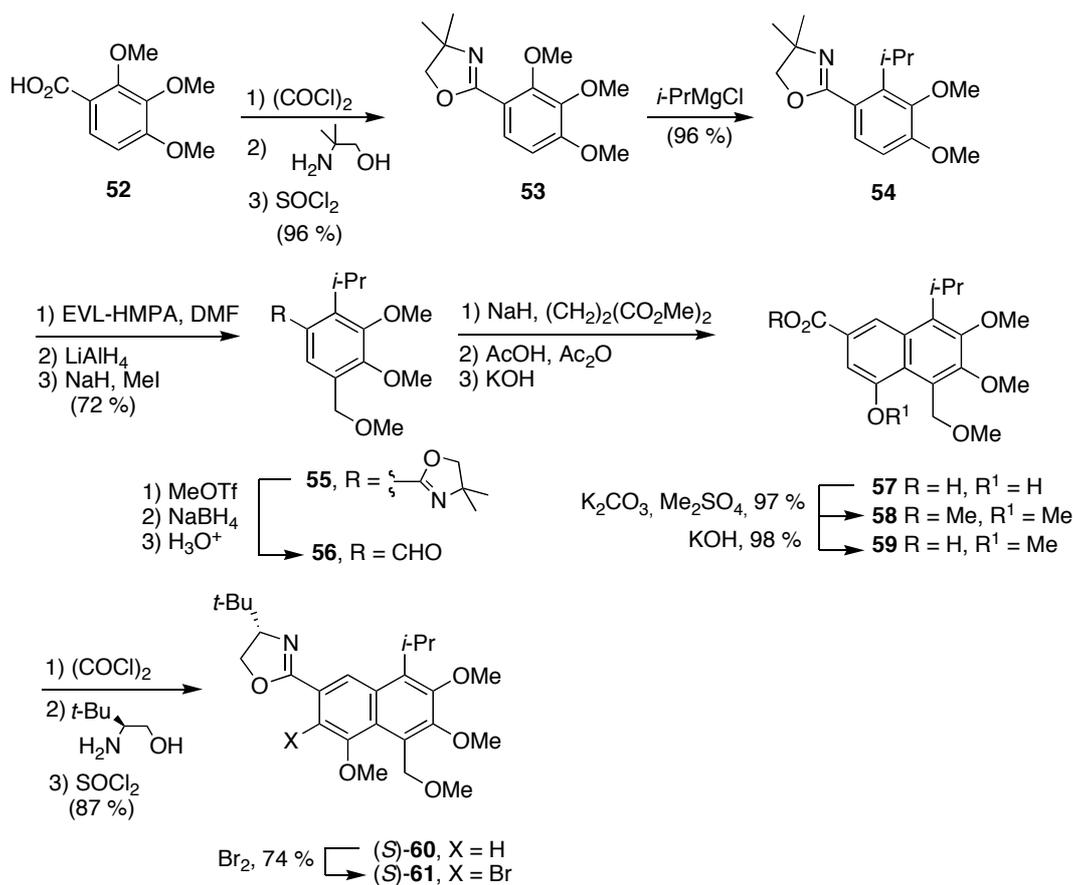


Schéma 11. Synthèse totale énantiosélective de Meyers (1)

Le couplage de type Ullmann⁸⁹ de (S)-61 est réalisé de la façon suivante (Schéma 12). (S)-61 est traité en présence de Cu^0 au reflux du DMF. Les meilleurs résultats (80 %) sont obtenus quand la réaction est effectuée en milieu concentré (0.9 g dans 2.5 mL de DMF). Le diastéréoisomère résultant (aS,S)-62 est converti en bis-carbinol (S)-63 avec un rendement de 72 %.⁹⁵ Le bis-carbinol (S)-63 est transformé en (S)-64 par traitement avec Pd/C sous atmosphère d'hydrogène à 40 psi.⁹⁶ Le clivage des huit groupes protecteurs méthyles est effectué par le tribromure de bore⁸⁸ suivi d'une oxydation de Swern⁹⁷ qui donne le (S)-gossypol (S)-1 avec un rendement de 81 % pour les deux dernières étapes.

L'analyse HPLC du (S)-gossypol (S)-1 et du (R,S)-gossypol (R,S)-1 a été effectuée. Les essais initiaux de séparation des deux énantiomères du (R,S)-gossypol (R,S)-1 sur colonne chirale ont été négatifs. Cependant, les imines diastéréoisomères du (R,S)-gossypol (R,S)-1 et de l'ester méthylique de la (S)-phénylalanine ont été facilement séparées sur une colonne C18 à phase inverse (5 μm Hypersil[®]-ODS, gradient : MeCN/(0,01 M KH_2PO_4 aq.) 91 : 9 \rightarrow MeCN : (0,01 M KH_2PO_4 aq.) 82 : 18, détection UV à 254 nm, débit 0,7 mL/min).⁹⁸ Ces imines diastéréoisomères ont été préparées quantitativement par traitement du (S)-

⁹⁵ Meyers, A. I. ; Himmelsbach, R. J. ; Reuman, M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4053.

⁹⁶ Moorlag, H. ; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6993.

⁹⁷ (a) Omura, K. ; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651. (b) Marx, M. ; Tidwell, T. T. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 788.

⁹⁸ Matlin, S. A. ; Belengue, A. G. ; Tyson, R. ; Brookes, R. G. *J. High Res. Chrom.* **1987**, *10*, 86.

gossypol (*S*)-1 ou du (*R,S*)-gossypol (*R,S*)-1 avec l'ester méthylique de la (*S*)-phénylalanine. L'analyse HPLC des imines dérivées du (*S*)-gossypol (*S*)-1 synthétisées par la voie asymétrique décrite donne un ratio 99:1.

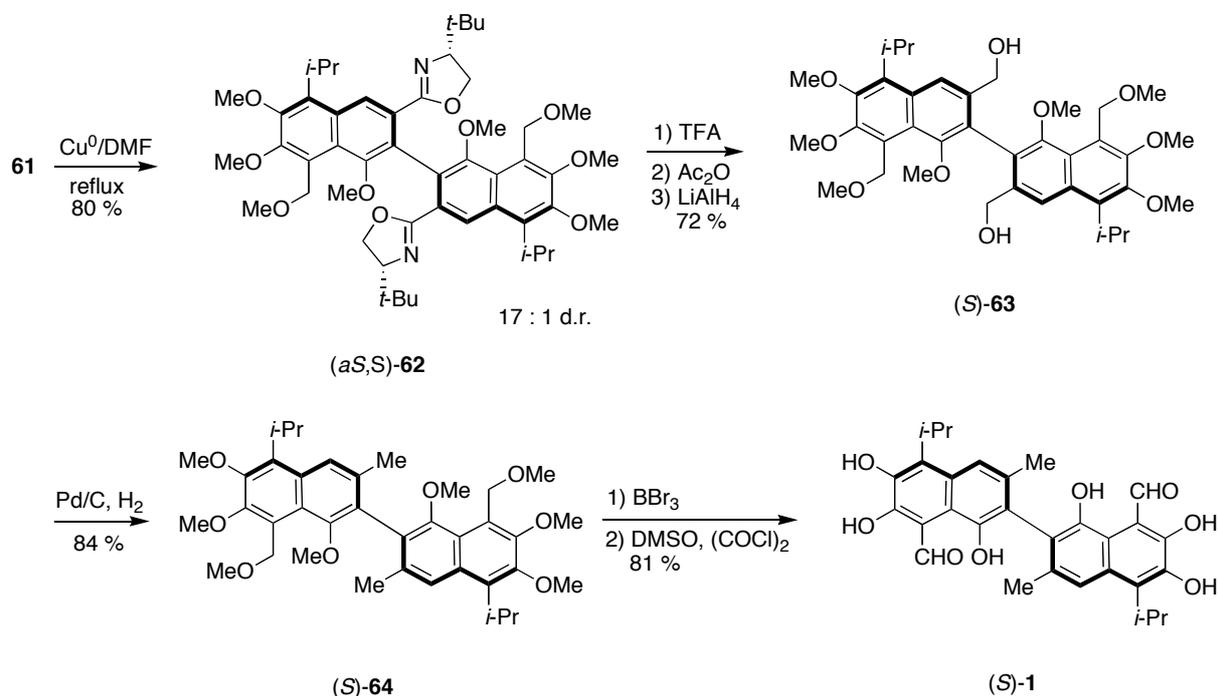


Schéma 12. Synthèse totale énantiosélective de Meyers (2)

L'analyse RMN de l'échantillon préparé par synthèse asymétrique du (*S*)-gossypol (*S*)-1 est identique en tout point avec le produit racémique (*R,S*)-gossypol (*R,S*)-1 disponible commercialement et avec les données de la littérature⁹⁹ pour le (*R,S*)-gossypol (*R,S*)-1. Le pouvoir rotatoire de (*S*)-1 est +363,4, ce qui est compatible avec les valeurs reportées dans la littérature, +374,¹⁰⁰ +376,⁷⁴ +373,¹⁰¹ et +359.¹⁰² Enfin, la configuration absolue du (*S*)-gossypol (*S*)-1 a été établie précédemment par analyse cristallographique RX et par des méthodes chiroptiques.¹⁰³ Les travaux de Meyers ont permis de montrer que la configuration absolue du (+)-gossypol est l'atropoisomère *S*.

⁹⁹ Brzezinski, B. ; Olejnik, J. ; Paszyc, S. ; Aripov, T. F. *J. Molecular Structure* **1990**, 220, 261.

¹⁰⁰ Brycki, B. ; Brzezinski, B. ; Marciniak, B. ; Paszyc, S. *Spectroscopy Letters* **1991**, 24, 509.

¹⁰¹ Zheng, D. K. ; Si, Y. K. ; Meng, J. K. ; Huang, L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 168.

¹⁰² Sampath, D. S. ; Balaram, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 649.

¹⁰³ Si, Y. K. ; Zhou, J. ; Huang, L. *Sci. Sin. Ser. B.* **1987**, 30, 297.

Chapitre 2 — Étude de la métallation de l'acide vératrique et de divers acides naphthoïques et binaphtalènes par les bases fortes

1- Introduction

Dans le schéma rétrosynthétique étudié (Schéma 13), les réactions d'*ortho*-métallation et de métallation à distance interviennent comme étapes clés à trois niveaux.

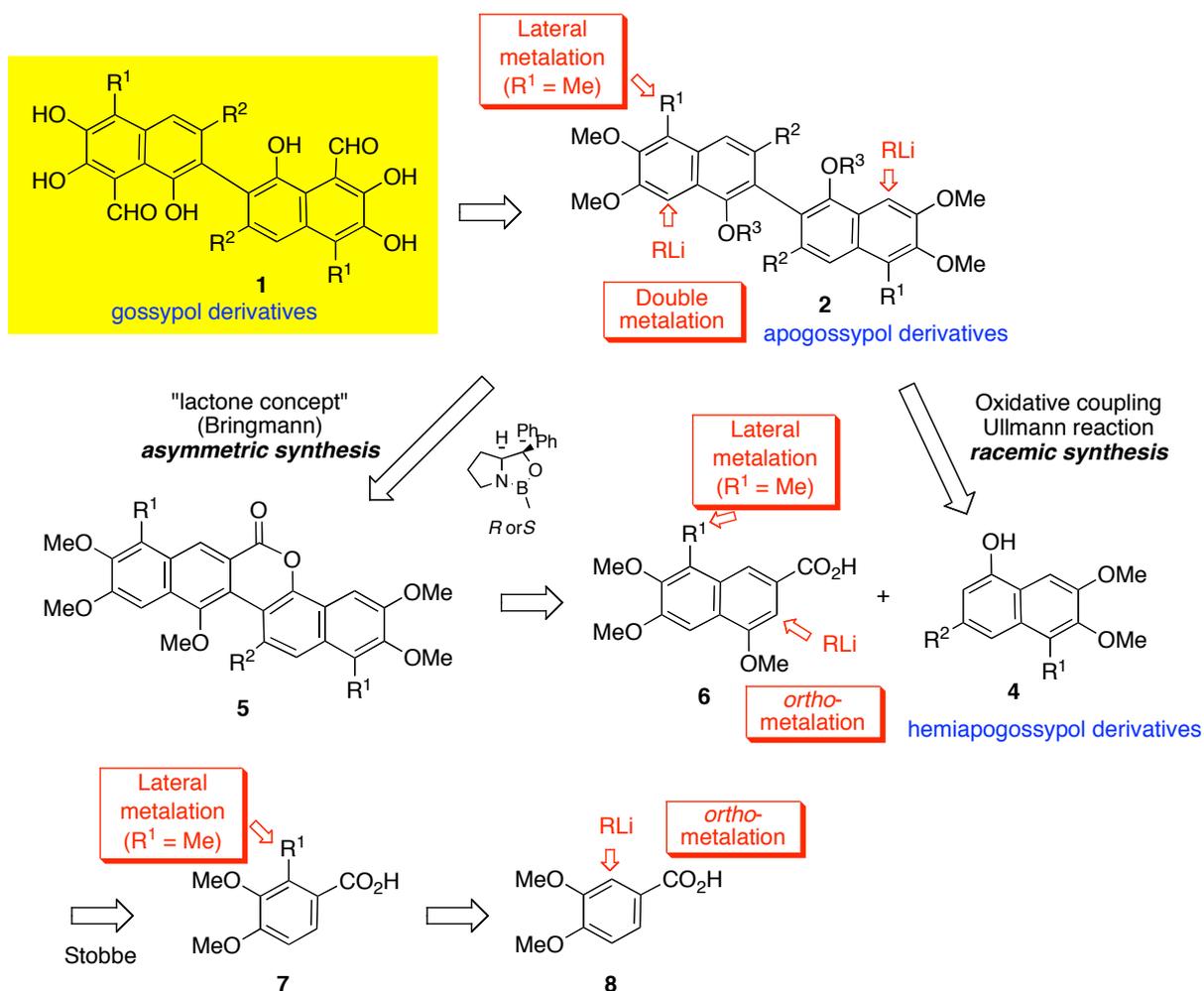


Schéma 13. Approche générale

Les deux fonctions CHO du gossypol (1) peuvent être introduites simultanément *après* construction du binaphtalène 2 (apogossypol) grâce à la double assistance électronique (*ortho*

et *péri*) des fonctions méthoxylées, des MOMs ou des carbamates correspondants. Les deux fonctions aldéhydiques peuvent également être introduites *via* une réaction de Vilsmaier-Haack ou par action de TiCl_4 /méthyldichlorométhyléther.⁸⁰ Nous nous sommes également intéressés aux réactions de métallation du composé **6** pour accéder à la lactone **5** (synthèse asymétrique). Pour le composé **6**, il est nécessaire d'insérer entre les fonctions CO_2H et OMe un atome de brome ou d'iode pour accéder à la lactone **5**. Les réactions de métallation des acides naphtoïques **6** ont fait l'objet de peu de travaux.¹⁰⁴ Nous avons étudié de façon complète la réactivité de l'acide 3,4-diméthoxybenzoïque (**8**) (acide vétratrique) en présence de bases fortes.

Les composés **2**, **6**, et **7** sont normalement métallables latéralement lorsque $\text{R}^1 = \text{Me}$, ce qui doit permettre d'amener de la diversité structurale au niveau du substituant R^1 . Comme la position benzylique est thermodynamiquement plus acide, celle-ci devrait pouvoir être métallée sélectivement par les amidures.

Divers aspects fondamentaux de la réaction de métallation sont présentés au préalable ainsi que les travaux réalisés au laboratoire concernant la métallation des acides benzoïques non protégés. Les résultats obtenus dans le cadre de cette thèse sont ensuite décrits.

2- Réactions de métallation dirigée en *ortho* et à distance – Littérature

2-1- Réaction d'*ortho*-lithiation et sélectivité optionnelle de sites – Généralités

La métallation dirigée des cycles aromatiques est un outil très utile en synthèse organique car elle permet l'introduction régiosélective de substituants et offre un accès large aux composés aromatiques polysubstitués. Les métallations dirigées ont fait l'objet de nombreuses études présentées dans de nombreux ouvrages¹⁰⁵ et revues.^{106,107} Le but ultime est de parvenir à mettre au point des méthodes régiosélectives et parfaitement contrôlées d'introduction de substituants variés sur les cycles aromatiques.

La sélectivité optionnelle de site dans les réactions de métallation désigne le principe

¹⁰⁴ Plunian, B. ; Mortier, J. ; Vaultier, M. ; Toupet, L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5206.

¹⁰⁵ Références générales : (a) Brandsma, L. *Preparative Polar Organometallic Chemistry 2*, 1^{re} éd., Springer, Berlin, **1990**. (b) Trost, B. M. *Comprehensive Organic Synthesis*, 1^{re} éd., Pergamon, Oxford, **1991**. (c) Hanack, M. éd. *Houben-Weyl Methoden der Organischen Chemie*, 4^e éd., Thieme, Stuttgart, **1993**, vol. E19d. (d) Schlosser, M. *Organometallics in Synthesis. A Manual*, Wiley, Chichester, **1994**. (e) Gray, M. ; Tinkl, M. ; Snieckus, V. ; *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Wilkinson, G. ; Stone, F. G. A. ; Abel, E. V. (éds.), Pergamon Press, Oxford, **1995**, vol 11, p. 1. (f) Sapse, A.-M. ; von Ragué Schleyer, P. *Lithium Chemistry*, Wiley, New York, **1995**.

¹⁰⁶ Revues (a) Gilman, H. ; Morton, J. W. *Org. React.* **1954**, *8*, 258. (b) Gschwend, H. W. ; Rodriguez, H. R. *Org. React.* **1979**, *26*, 1. (c) Narasimhan, N. S. ; Mali, R. S. *Synthesis* **1983**, 957. (d) Beak, P. ; Meyers, A. I. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 356. (e) Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879. (f) Snieckus, V. *Lect. Heterocycl. Chem.* **1994**, *7*, 95. (g) Beak, P. ; Basu, A. ; Gallagher, D. J. ; Park, Y. S. ; Thayumanavan, S. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 552. (h) Salteris, C. S. ; Kostas, I. D. ; Micha-Screttas, M. ; Heropoulos, G. A. ; Screttas, C. G. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5589. (i) Mongin, F. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4059. (j) Turck, A. ; Plé, N. ; Mongin, F. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4489. (k) Whisler, M.C. ; MacNeil, S. ; Snieckus, V. ; Beak, P. *Angew. Chem. Int Ed.* **2004**, *43*, 2206. (l) Chinchilla, R. ; Najera, C. ; Yus, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2667. (m) Lopez Ortiz, F. ; Iglesias, M. J. ; Fernandez, I. ; Andujar Sanchez, C. M. ; Ruiz Gomez, G. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1580. (o) Pozharskii, A. F. ; Ryabtsova, O. V. *Russ. Chem. Rev.* **2006**, *75*, 709.

¹⁰⁷ Revue théorique sur les organolithiens : Jemmis, E. D. ; Gopakumar, G. In *The chemistry of organolithium compounds* ; Rappoport, Z. Marek, I. Eds ; John Wiley & Sons, Ltd, 2004.

selon lequel le site de métallation sur une molécule aromatique peut être choisi en modifiant les conditions de réaction, notamment en jouant sur la nature des bases et des groupes directeurs (GDs). Une molécule substituée par deux groupes directeurs de métallation différents peut être métallée régiosélectivement en *ortho* de l'un de ces deux groupes selon les conditions basiques utilisées (Figure 13).

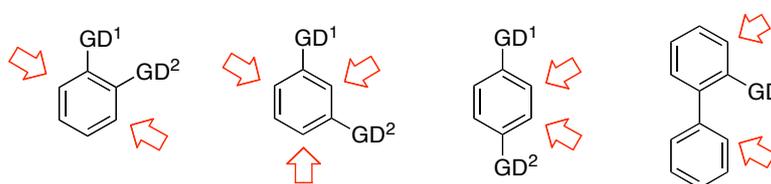


Figure 13. Sélectivité optionnelle de site dans les réactions de métallation

Dans ce chapitre, nous faisons un rappel rapide sur les groupes directeurs de métallation les plus connus, les principales bases, les agents complexants, l'effet CIPE et les mécanismes de métallation décrits dans la littérature. La connaissance de ces propriétés est essentielle pour choisir judicieusement des conditions de métallation requises pour chaque molécule.

Nous présentons dans un second temps quelques exemples de substrats métallables de façon *optionnelle*. Nous décrivons ensuite les travaux réalisés dans l'équipe ces dernières années concernant les métallations dirigées par la fonction acide carboxylique non protégée.

Cette partie bibliographique est complétée par des exemples de métallation à distance.

2-1-1- Groupes directeurs de métallation

Les groupements *ortho*-directeurs dirigent la métallation grâce à leur effet inductif et/ou leur capacité à complexer les métaux. En fonction de l'interaction entre le substrat et la base utilisée, les mécanismes proposés pour la réaction d'*ortho*-métallation peuvent être classés en deux grandes catégories : le mécanisme acide-base et le mécanisme de coordination.^{105,106}

Dans le mécanisme acide-base, le GD exerce des effets inductif et mésomère sur les protons environnants en les rendant plus acides. L'arrachement du proton en *ortho* est facilité. La métallation se produit ainsi sous contrôle thermodynamique : les interactions électrostatiques *intermoléculaires* entre la base et le substrat sont faibles ; les effets inductifs et mésomères (*intramoléculaires*) prédominent et permettent d'expliquer le cours de la réaction. En général, ce mécanisme est valable pour les GDs et les bases peu complexants. Il l'est également pour les réactions ayant une entropie relativement élevée quelle que soit la nature des GDs et de la base impliqués.

Le mécanisme de coordination est, par contre, valable pour les GDs qui possèdent une forte affinité avec la base par complexation à basse température. Dans ce cas, l'atome de lithium de la base lithiée joue un rôle d'acide de Lewis et le GD se comporte comme une base de Lewis. La base lithiée se coordine au substrat *via* le GD, ce qui a pour effet de positionner la base à proximité du proton en *ortho* qui est ensuite arraché. Selon ce mécanisme, les effets électroniques classiques (inductif et mésomère) *ne déterminent plus nécessairement* l'orientation de la métallation : les effets électroniques *intermoléculaires* résultant de la complexation sont prédominants et modifient radicalement la distribution des électrons au

niveau du cycle aromatique. La connaissance des pKa de la molécule n'est alors plus d'une grande utilité.

Les groupements carbonyles et leurs équivalents forment une classe très importante de groupements *ortho*-directeurs. Ils peuvent, pour la plupart, présenter une forte affinité avec les bases lithiées par complexation en jouant le rôle de bases de Lewis et acidifier les protons voisins par effets inductifs et mésomères (voir chapitre 2, partie 2-2-).

Les halogènes (F, Cl, Br) dirigent les déprotonations essentiellement grâce à leur effet inductif.^{105,106} Les *O*-carbamates tels que OCONe₂, découverts par Snieckus,¹⁰⁸ sont des GDs très importants en synthèse organique. Ils permettent la métallation du substrat par un mécanisme de coordination. Les autres groupements de protection des alcools comme OMe, OCH₂OMe,¹⁰⁹ OPO(NMe)₂¹¹⁰ ainsi que les groupements protecteurs des amines comme NHt-Boc,¹¹¹ N⁻COt-Bu,¹¹² N⁻CO₂R¹¹² sont également très utilisés. Les groupements hétérocycles, parmi lesquels les sulfonamides secondaires ou tertiaires,^{106b} SO₃R,¹¹³ etc. sont également utilisés pour diriger la métallation

2-1-2- Bases fortes

Les organolithiens forment des agrégats à l'état solide,¹¹⁴ en solution¹¹⁵ et même en phase gazeuse.¹¹⁶ En solution, le degré d'agrégation de l'organolithien dépend de la température, du solvant et de l'encombrement stérique de la partie organique de la base. Les solvants coordinants diminuent le degré d'agrégation des bases.

Le pKa des alkylolithiens se situe autour de 45 (pKa *n*-BuH = 42). À basse température, les alkylolithiens électrodéficients se comportent comme des acides de Lewis,¹¹⁷ et coordinent les espèces riches en électrons. Les alkylolithiens sont complexés par les éthers et les amines (TMEDA, DABCO...) en solution et forment des adduits de plus faible degré d'agrégation. Ainsi, l'addition de TMEDA ou la diminution de la température déplacent les équilibres entre agrégats vers une forme dimérique.¹¹⁸ Un autre moyen pour changer l'état d'agrégation des

¹⁰⁸ Sibi, M. ; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1935.

¹⁰⁹ Winkle, M. R. ; Ronald, R. C. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2101.

¹¹⁰ Watanabe, M. ; Date, M. ; Kawanishi, K. ; Tsukazaki, M. ; Furukawa, S. *Chem. Pharm. Bull. Jpn.* **1989**, *37*, 2564.

¹¹¹ (a) Fuhrer, W. ; Gschwend, H. W. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1133. (b) Maggi, R. ; Schlosser, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5430.

¹¹² Muchowski, J. M. ; Venuti, M. C. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4758.

¹¹³ Narasimhan, N. S. ; Chandrachud, P. S. *Synthesis*, **1979**, 589.

¹¹⁴ (a) Weiss, E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1501. (b) Williard, P.G. in "Comprehensive Organic Synthesis" Pergamon, New York **1991**, *1*, 1. (c) Setzer, W. N. ; von Ragué Schleyer, P. *Adv. Organomet. Chem.* **1985**, *24*, 353. (d) Boche, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 277.

¹¹⁵ (a) Wakefield, B. J. in "The Chemistry of Organolithium Compounds" Pergamon, Oxford **1974**. (b) Young, R. N. ; Quirk, R.P. ; Fetter, L.J. in "Advances in Polymer Science" Springer-Verlag, Berlin **1984**, *56*, 1. (c) Bergander, He, R. ; Chandrakumar, N. ; Eppers, O. ; Günther, H. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5861. (d) Wehman, E. ; Jastrzebski, J. T. B. H. ; Ernsting, J. M. ; Grove, D. M. ; von Koten, G. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *353*, 145.

¹¹⁶ (a) Berkowitz, J. ; Bafus, D. A. ; Brown, T. L. *J. Phys. Chem.* **1961**, *65*, 1380. (b) Plavsic, D. ; Szric, D. ; Klasinc, L. *J. Phys. Chem.* **1986**, *90*, 2075. (c) Abdul-Sada, A. K. ; Greenway, A. M. ; Seddon, K. R. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *375*, C17. (d) Hartwell, G. E. ; Brown, T. L. *J. Phys. Chem.* **1988**, *92*, 212.

¹¹⁷ Longuet-Higgins, H. C. *Quart. Rev.* **1957**, *11*, 121.

¹¹⁸ Seebach, D. ; Hassig, R. ; Gabriel, J. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 108.

organolithiens est l'ajout de sels de lithium inorganiques (souvent des halogénures de lithium) qui peuvent donner des agrégats mixtes.¹¹⁹

Le degré d'agrégation et la solvation des composés alkyllithiés influent fortement sur la réactivité et la sélectivité des bases. La différence de réactivité des organolithiens avec ou sans base de Lewis peut être très importante.¹²⁰ Les organolithiens en solution coexistent sous plusieurs formes agrégats en équilibre et l'espèce réactive n'est jamais connue. Chaque agrégat présente une réactivité différente ce qui donne des cinétiques de réactions compliquées.¹²¹ Généralement, les éthers et les amines diminuent la taille des agrégats ; l'augmentation de réactivité des alkyllithiens en présence d'éthers ou d'amines est attribuée à une très haute réactivité des petits agrégats par rapport aux gros agrégats. Cependant, dans les cas où la différence de réactivité entre les agrégats peut être mesurée, l'expérience montre que celle-ci est faible.¹²² La réactivité augmente seulement si le changement de l'état d'agrégation de la base permet la diminution de l'énergie d'activation de la réaction. Cela peut se réaliser soit en déstabilisant l'état fondamental ou, plus probablement en stabilisant l'état de transition.¹²³

Les amidures de lithium (Figure 14) se présentent aussi sous forme d'agrégats en solution.¹²⁴ Ils possèdent un caractère acide de Lewis beaucoup plus faible que les alkyllithiens. Leur basicité thermodynamique est aussi plus faible avec des pKa mesurés compris entre 30 et 40 selon l'encombrement de l'amine (diisopropylamine = 36).¹²⁵ La base amidure et le substrat forment en général un état de transition à quatre chaînons.

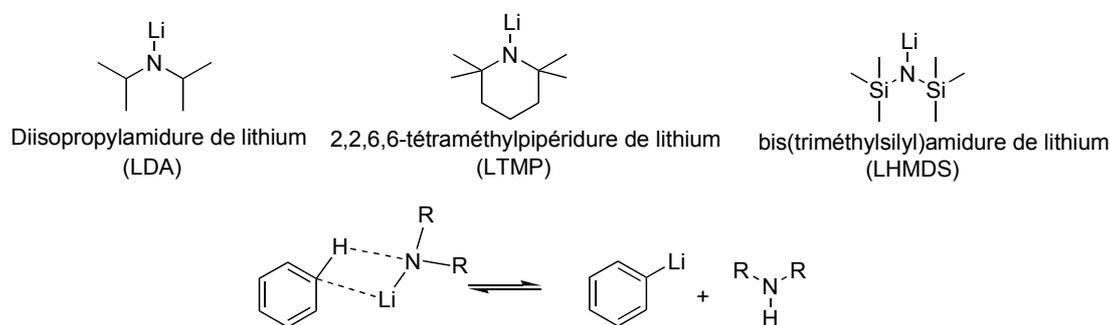


Figure 14. Les amidures de lithium

La réaction de métallation est réversible et l'anion thermodynamiquement le plus stable est généralement formé. Lorsque la base utilisée est un amidure de lithium, la réaction

¹¹⁹ Thompson, A. ; Corley, E. G. ; Huntington, M. F. ; Grabowski, E. J. J. ; Remenar, J. F. ; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2028.

¹²⁰ (a) Leung, S. S. W. ; Streitwieser, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10557. (b) Bywater, S. *Prog. Polym. Sci.* **1994**, *19*, 287. (c) v. Eikema Hommes, N. J. R. ; von Ragué Schleyer, P. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5903. (d) Abbotto, A. ; Leung, S. S. S. ; Streitwieser, A. ; Kilway, K. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10807.

¹²¹ Charbonneau, L. ; Smith, S. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 808.

¹²² (a) McGarrity, J. F. ; Ogle, C. A. ; Brich, Z. ; Loosli, H. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1810. (b) Bernstein, M. P. ; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8008.

¹²³ Klumpp, G. W. ; Vos, M. ; de Kanter, F. J. J. ; Slob, C. ; Krabbendam, H. ; Spek, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8292 et références citées.

¹²⁴ (a) Romesberg, F. E. ; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9198. (b) Remenar, J. F. ; Lucht, B. L. ; Kruglyak, D. ; Romesberg, F. E. ; Gilchrist, J. H. ; Collum, D. B. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5748.

¹²⁵ Fraser, R. R. ; Mansour, T. S. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3442.

d'*ortho*-métallation peut être considérée comme un équilibre acido-basique de constante d'équilibre $K = K_1/K_2$ (Schéma 14).

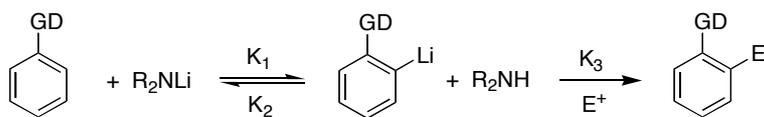


Schéma 14. Métallation par les amidures de lithium

Si $K \gg 1$: l'équilibre est fortement déplacé vers la formation de l'espèce lithiée. La base réagit avec le substrat pendant un temps donné lorsque l'électrophile est additionné. On parle alors de « *métallation par accumulation de l'espèce lithiée* ».

Si $K \ll 1$: l'équilibre est déplacé vers la gauche et l'espèce lithiée ne se forme qu'en petite quantité. Afin de permettre le déplacement de l'équilibre vers la formation du lithien, il est nécessaire de piéger ce dernier au fur et à mesure de sa formation. Dans ce cas, on introduit simultanément l'électrophile et la base lithiée. Pour pouvoir effectuer une métallation dans les conditions dites de « *métallation par piégeage in situ de l'espèce lithiée* », la base doit être inerte vis-à-vis de l'électrophile. Citons par exemple l'iode, les cétones et aldéhydes aromatiques, le chlorotriméthylsilane, les chlorures de trialkylétain, les dialkyl et diaryldisulfures.¹²⁶

Les bases de Schlosser-Lochmann¹²⁷ ou superbases sont des agrégats mixtes constitués de mélanges de bases lithiées (alkyllithiens, amidures de lithium, énoates de lithium de cétones ou d'ester) et d'alcoolates de métaux alcalins lourds (Na, K, Rb, Cs). Ces bases sont peu complexantes et combinent une haute basicité à une faible nucléophilie.¹²⁸ Elles sont utilisées en suspension dans des solvants apolaires ou en solution homogène dans le THF à des températures inférieures à -60 °C. Selon la nature du substrat à métaller, ces réactions peuvent être effectuées à température plus élevée. Il a été montré au laboratoire par David Tilly dans le cadre d'une étude concernant la métallation de l'acide 2-diphényl carboxylique qu'il est possible d'utiliser le complexe *n*-BuLi/*t*-BuOK (1:1) à température ambiante dans le THF et même au reflux du benzène.^{7c} Cela est possible si la réaction de la superbase avec le substrat est plus rapide qu'avec le solvant.

Les superbases permettent la métallation efficace d'alcènes divers, de cyclopropanes, de positions benzyliques et aromatiques et de composés hydrocarbonés saturés.¹²⁷ Le mécanisme de métallation par les superbases n'est pas simple : l'état d'agrégation n'est en général pas connu, ainsi que le ou les espèces métalliques associées (il y en a deux, ce qui complique encore davantage le problème). En règle générale, les superbases attaquent la position aromatique en *ortho* du substituant le plus électronégatif.

2-1-3- Agents complexants

¹²⁶ Krizan, T. D. ; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6155 et références citées.

¹²⁷ Revues : (a) Lochmann, L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 1115. (b) Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3975. (c) (Schlosser, M. ; *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1627. d) Schlosser, M. *Mod Synth. Methods* **1992**, *6*, 227. (e) Kremer, T. ; Harder, S. ; Junge, M. ; von Ragué Schleyer, P. *Organometallics* **1996**, *15*, 585.

¹²⁸ (a) Cominetti, F. ; Deagostino, A. ; Prandi, C. ; Venturello, P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14603 et références citées. (b) Mongin, F. ; Maggi, R. ; Schlosser, M. *Chimia* **1996**, *50*, 12, 650.

Les bases organolithiées, à cause des fortes interactions existant entre leur atome métallique et des groupements électrodonneurs, se présentent sous formes d'agrégats relativement inertes. Pour restaurer la réactivité intrinsèque de ces bases, il est nécessaire de les transformer en unités plus petites. Cela peut être réalisé partiellement en employant des solvants chélatants ou des agents complexants. Hormis les alcoolates utilisés pour les bases de Schlosser-Lochmann, les agents complexants¹²⁹ habituels sont les amines, les amides, les alcoolates, l'hexaméthylphosphotriamide (HMPA), le 1,2-diméthoxyéthane (DME), les éthers couronnes, la *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylènediamine (TMEDA),¹³⁰ la pentaméthyl-diéthylènetriamine (PMDTA), l'hexaméthyltriéthylène-tétraamine (HMTTA) et la *N,N'*-diméthylpropylèneurée (DMPU) (Figure 15).¹³¹ Ces agents servent d'une part à diminuer l'état d'agrégation de la base et d'autre part, à stabiliser l'état de transition en coordonnant l'atome de lithium.

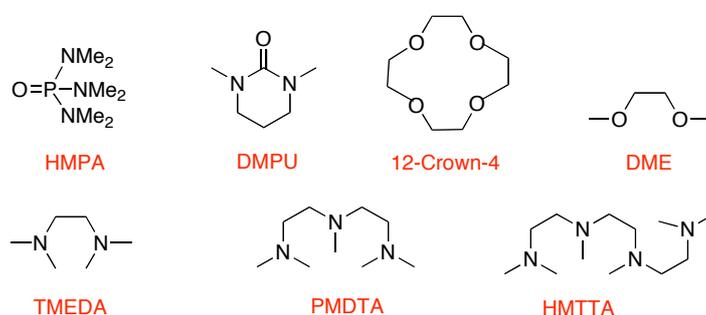


Figure 15. Quelques agents complexants pour la métallation

L'addition d'agents complexants peut modifier radicalement la régiosélectivité et l'efficacité de la métallation. Les complexes bases/agents complexants forment une nouvelle classe de bases, dont chacune présente des caractéristiques spécifiques. On peut en citer quelques unes : *s*-BuLi/TMEDA, *n*-BuLi/TMEDA, *n*-BuLi/PMDTA, *n*-BuLi/LiDMAE (*n*-BuLi complexé avec le 2-(diméthylamino)éthanolate de lithium), etc.

n-BuLi/LiDMAE et les bases *n*-BuLi/aminoalcoolates¹³² présentent une réactivité particulière lors de la métallation de dérivés pyridiniques. Les aminoalcoolates comportent à la fois une partie amine chélatante et une fonction alcoolate riche en électrons. Ils se complexent avec *n*-BuLi en augmentant son pouvoir basique et en diminuant son caractère nucléophile (Schéma 15).

¹²⁹ Les agents complexants peuvent être utilisés comme solvants ou co-solvants pour la métallation : voir ref ^{122b}.

¹³⁰ Rôle du TMEDA dans la métallation : Collum, D. B. *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 448.

¹³¹ Juaristi, E. ; Beck, A. K. ; Hansen, J. ; Matt, T. ; Mukhopadhyay, T. ; Simson, M. ; Seebach, D. *Synthesis* **1993**, 1271.

¹³² Régiosélectivité des bases *n*-BuLi/aminoalkoxides et notamment de *n*-BuLi/LiDMAE : Gros, P. ; Fort, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3375.

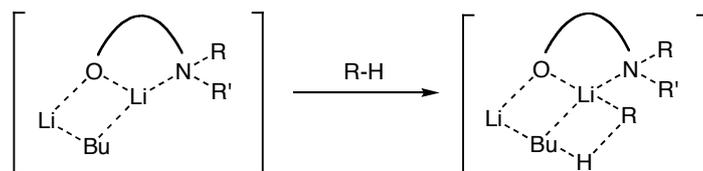


Schéma 15. Les bases *n*-BuLi/aminoalcoolate (*n*-BuLi/LiDMAE)

Alors que les alkyllithiens complexés par la TMEDA ou par les alcoolates, réagissent avec la 2-méthoxypyridine ou la 2-chloropyridine en métallant la position C₃ ou en effectuant une réaction *ipso*-substitution en C₂. *n*-BuLi/LiDMAE métalle principalement la position C₆ adjacente à l'azote (Figure 16).^{132,133}

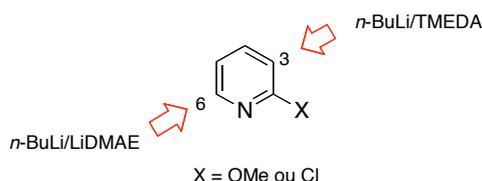


Figure 16. Régiosélectivité observée avec *n*-BuLi/LiDMAE et *n*-BuLi/TMEDA

De même, une différence de régiosélectivité avec *n*-BuLi/TMEDA et *n*-BuLi/PMDTA a été observée avec le 1-(méthoxyphényl)pyrrole.¹³⁴ Par exemple, la métallation avec *n*-BuLi/PMDTA a lieu en α de l'atome d'azote tandis que le cycle benzénique est métallé en *ortho* du groupement méthoxy par la base *n*-BuLi/TMEDA. La différence de régiosélectivité de la métallation peut être interprétée par la différence de caractère complexant et par l'encombrement stérique des deux amines TMEDA et PMDTA.¹³⁵

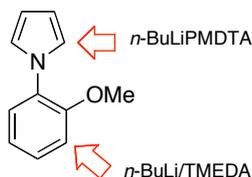


Figure 17. Régiosélectivité observée avec *n*-BuLi/PMDTA et *n*-BuLi/TMEDA

2-1-4- Solvants de la métallation

Le solvant intervient dans la stabilisation de l'état de transition ou la déstabilisation de l'état fondamental (désagrégation) des bases et peut influencer la vitesse, le rendement et la sélectivité de la métallation. L'effet du solvant peut être important. Par exemple, dans un solvant apolaire comme l'hexane ou le toluène, la déprotonation par *n*-BuLi/LiDMAE de la 2-méthoxypyridine s'effectue principalement en position *ortho* du méthoxy alors que dans les solvants polaires comme le THF, l'éther ou le dioxane,¹³² la métallation s'effectue en *ortho* de l'atome d'azote.

L'éther diéthylique et le THF sont considérés comme les solvants idéaux pour la

¹³³ Les mêmes régiosélectivités sont observées dans la métallations des dérivés 2-chloro, 2-thiométhyle, 2-*N,N*-diméthylamino et 2-phénylpyridines : Gros, P. ; Fort, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2028.

¹³⁴ Faigl, F. ; Fogassy, K. ; Thurner, A. ; Toke, L. *Tetrahedron* **1997**, 53, 4883.

¹³⁵ Bauer, W. ; Winchester, W. R. ; Schleyer, P. v. R. *Organometallics* **1987**, 6, 2371.

réaction d'*ortho*-lithiation en raison de leur fort caractère solvatant. Toutefois, le THF peut être décomposé par l'attaque des bases fortes (les alkyllithiens et surtout *t*-BuLi) lorsqu'on élève la température et ceci conduit à des produits secondaires non désirés.¹³⁶ Avec les alkyllithiens, la base métalle généralement plus rapidement le substrat que le THF. En général, le méthyllithium, le *n*-butyllithium et le phényllithium sont moins stables dans le THF que dans l'éther, cependant la solubilisation des espèces lithiées intermédiaires est généralement meilleure dans le THF que dans l'éther.¹³⁷

Les amidures de lithium sont plus résistants dans les solvants éthers bien qu'à température ambiante, la décomposition de ces bases ait été observée.¹³⁸

2-1-5- Effet CIPE

L'effet CIPE^{106d,k} résume l'échange hydrogène-lithium en deux étapes : dans un premier temps, un complexe de préolithiation est formé entre l'organolithien (acide de Lewis) et le groupe directeur de métallation (base de Lewis). Cette complexation entraîne des perturbations d'ordre stéréoélectronique, stérique, inductif, de résonance, etc. qui modifient radicalement la distribution électronique du substrat. Les effets électroniques, inductifs, mésomères classiques et stéréoélectroniques ne sont plus prédominants et ne permettent plus à eux-seuls d'expliquer le cours de la métallation. Celle-ci s'effectue sous contrôle cinétique.

L'effet CIPE pourrait être illustré sommairement par le Schéma 16, où GD représente un groupement directeur.

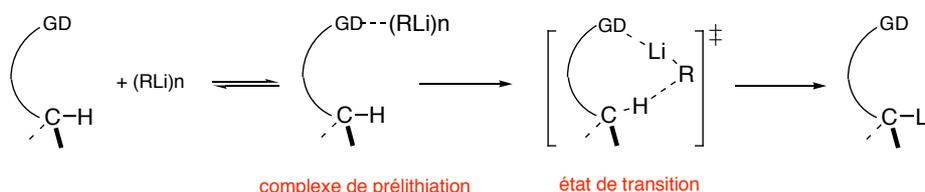


Schéma 16. Le concept CIPE

L'atome de lithium de la base possède de fortes affinités avec les atomes d'oxygène et d'azote. C'est la raison pour laquelle les bases lithiées se présentent, à l'état solide ou en solution, sous forme d'agrégats hautement associés avec des ligands donneurs d'électrons.^{105e,115a} Cette coordination^{139,140} a notamment été mise en évidence par RMN et par analyse cristallographique RX.¹⁴¹ À titre d'exemple, la métallation de la diméthylbenzylamine (**65**) par *n*-BuLi en présence de TMEDA conduit à l'anion (2-lithiophényl)-*N,N*-

¹³⁶ (a) Kottke, T. ; Lagow, R. J. *Organometallics* **1997**, *16*, 789. (b) Bates, R. B. ; Kroposki, L. M. ; Potter, D. E. *J. Org. Chem.* **1972**, *37* (4), 560. (c) Le diméthoxyéthane (DME) est beaucoup moins stable que le THF vis-à-vis de *n*-, *sec*- et *tert*-butyllithium. La déprotonation en α a lieu même à basse température : Fitt, J. J. ; Gschwend, H. W. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 209.

¹³⁷ Gilman, H. ; Gaj, B. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1165.

¹³⁸ (a) Kopka, I. E. ; Fataftah, Z. A. ; Rathke, M. W. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 448. (b) Amonoo-Neizer, E. H. ; Shaw, E. H. ; Skovlin, D. O. ; Smith, B. C. *J. Chem. Soc.* **1965**, 2997.

¹³⁹ Études cinétiques : (a) Warmus, J. S. ; Rodkin, M. A. ; Barkley, M. A. R. ; Meyers, A. I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1357. (b) Gallagher, D. J. ; Beak, P. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7092.

¹⁴⁰ Meyers, A. I. ; Riecker, W. F. ; Fuentes, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2082.

¹⁴¹ Gallagher, D. J. ; Du, H. ; Long, S. A. ; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11391.

diméthylméthanamine (**66**) (Schéma 17), qui a été étudié à l'état solide par cristallographie RX. Ce produit se présente sous forme tétramère et chaque atome de lithium est associé à trois carbones (chargés négativement) et à l'atome d'azote.¹⁴² Dans l'éther diéthylique, l'anion **66** se présente sous forme dimère, comme l'a montré une analyse RMN.¹⁴³

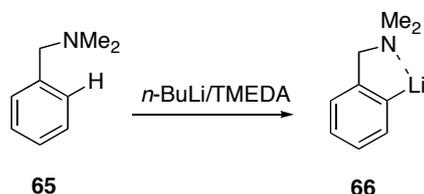


Schéma 17. Métallation de la diméthylbenzylamine (**65**) par *n*-BuLi /TMEDA

2-1-6- Métallation cinétiquement accélérée

Dans la théorie de la « métallation cinétiquement accélérée » la formation d'un complexe de préolithiation n'est pas considérée comme essentielle. Elle met plutôt en avant l'importance de la stabilisation de l'état de transition : « *L'effet directeur et accélérant du substituant n'est pas dû à la stabilisation du complexe initial, mais plutôt à la stabilisation de la structure de l'état de transition* ». ^{120c} En outre, la métallation devrait avoir lieu en une seule étape : le transfert du proton *via* la formation de l'état de transition. Ce dernier serait stabilisé grâce aux interactions métal-hydrogène en position *ortho* du groupe directeur de métallation.^{144,145,146} Plus l'état de transition est stabilisé et plus la déprotonation du substrat est facilitée.

Le principe de la métallation cinétiquement accélérée se base essentiellement sur deux arguments : premièrement, l'effet directeur et accélérant des groupes directeurs de métallation ne peut pas s'expliquer *via* la stabilité du complexe de préolithiation¹⁴⁴ : la formation d'un complexe de prééquilibre plus stable devrait au contraire *augmenter* l'énergie d'activation de la transformation. La métallation dirigée devrait se dérouler selon une cinétique lente, contrairement à ce qui est observé expérimentalement. Et dans ce cas, la métallation devrait s'effectuer plus facilement lorsque le complexe de préolithiation n'existe pas et que l'échange hydrogène-métal s'effectue en une seule étape *via* la formation du complexe de transition. De plus, la distribution alternée de charges négatives et positives dans le complexe de transition, consistant en une interaction entre l'atome lithium (positif), l'*ipso* carbone (négatif), l'*ortho* carbone (positif) et le substituant (négatif), est également plus favorable électrostatiquement et contribue ainsi à une meilleure stabilisation de l'état de transition (Figure 18).¹⁴⁴

¹⁴² Jastrzebski, J. T. B. H. ; van Koten, G. ; Konijn, M. ; Stam, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5490.

¹⁴³ Reich, H. J. ; Gudmundsson, B. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6074.

¹⁴⁴ Bauer, W. ; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7191.

¹⁴⁵ (a) Kremer, T. ; Junge, M. ; Schleyer, P. v. R. *Organometallics* **1996**, *15*, 3345. (b) Suner, G. A. ; Deya, P. M. ; Saà, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1467.

¹⁴⁶ Van Eikema Homes, N. J. R. ; von Ragué Schleyer, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1992**, *31*, 755.

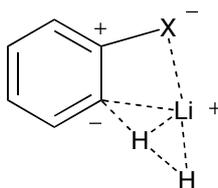


Figure 18. Distribution des charges électriques dans l'état de transition

Deuxièmement, la métallation cinétiquement accélérée est soutenue par des calculs semiempiriques MNDO (Modified Neglected Overlap)¹⁴⁷ et *ab initio*. Les calculs *ab initio* permettent de déterminer la géométrie ainsi que l'énergie du complexe, et conduisent à la conclusion que *le complexe de transition est bien plus stabilisé que celui de préolithiation et c'est bien la stabilisation du complexe de transition qui détermine la cinétique et la régiosélectivité de la métallation*. D'autre part, entre les complexes de transition de composés porteurs de différents groupes *ortho*-directeurs, plus le complexe de transition est stabilisé et plus la formation de l'anion issu de cet état de transition est favorisée. Un des paramètres qui déterminent la stabilisation du complexe est la longueur de la liaison lithium-hétéroatome. Ainsi, la stabilité du complexe de transition par rapport à celui de préolithiation est révélée par la plus courte distance entre l'atome de lithium et l'hétéroatome dans le complexe de transition. Par exemple, la liaison Li-O dans le complexe de transition entre l'anisole et le méthyllithium (C₆H₅OCH₃-LiCH₃) fait 1,92 Å, ce qui est 0,02 Å plus court que la liaison Li-O dans le complexe de préolithiation.

Dans cette théorie, la géométrie¹⁴⁸ et l'énergie d'activation permettant d'accéder à l'état de transition sont également des paramètres importants pour expliquer les métallations dirigées par la formation de complexes.

Toutefois, ces observations ne sont pas nécessairement fiables, car les calculs *ab initio* se font généralement pour des systèmes à 0 K et les effets de solvant ne sont pas pris en compte, bien que la coordination de la base soit souvent beaucoup plus forte avec le solvant qu'avec le substrat.¹²⁷

2-1-7- Sélectivité optionnelle de site

Il s'agit davantage d'un nouveau formalisme d'écriture dans la description des réactions d'*ortho*-lithiation qu'une nouvelle théorie (Figure 19). Chaque groupement *ortho*-directeur, par nature, peut favoriser l'un des mécanismes acide-base ou de coordination lorsque la métallation a lieu.^{106b} Quand le cycle aromatique possède plusieurs GDs de différentes natures, il est parfois possible en fonction de la nature du substrat de trouver des conditions opératoires permettant de métaller l'un ou l'autre des sites *ortho*. Pour cela, l'effet directeur exercé par chacun des groupements ne doit pas être trop important.

¹⁴⁷ Dewar, M. J. S. ; Thiel, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4899.

¹⁴⁸ Bertini, K. M. ; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 315.

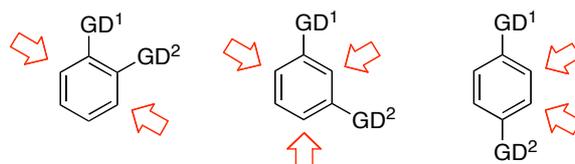
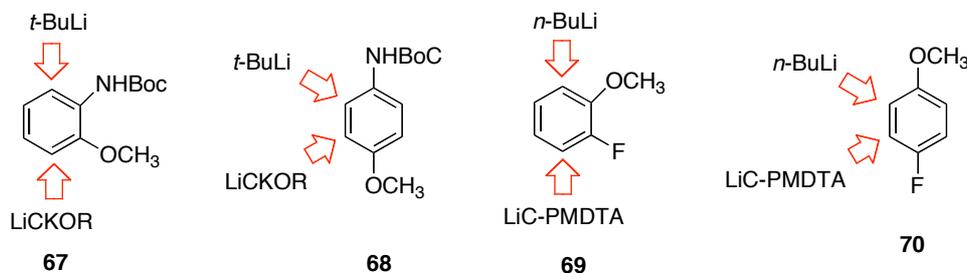


Figure 19. Les sites métallables des cycles benzéniques disubstitués

Le modification de la base utilisée en tenant compte de la nature des GDs du cycle aromatique est susceptible de modifier le site de métallation. En effet, chaque base agit selon un mécanisme qui lui est propre. Les bases alkylolithiées complexées ou non avec le TMEDA sont sensibles aux phénomènes de coordination avec les groupes directeurs hétéroatomiques qui jouent le rôle de ligands électrodonneurs. Les superbases LiCKOR (*n*-BuLi/*t*-BuOK) et LiC-PMDTA (*n*-BuLi/pentaméthyl-diéthyl-étri-amine) sont connues pour attaquer préférentiellement le site inductivement le plus activé¹⁴⁹ alors que les amidures déprotonent la position qui conduit à l'anion le plus stable thermodynamiquement (le moins basique).

Par exemple, les isomères *ortho* et *para* de la *N*-Boc-anisidine (**67** et **68**) sont métallés régiosélectivement dans la position adjacente de l'azote par *t*-BuLi (Figure 20). Cette régiosélectivité s'explique par une forte coordination entre le carbamate et la base.¹⁵⁰ En revanche, le groupement méthoxy qui a un effet inductif plus fort oriente régiosélectivement la métallation dans sa position vicinale lorsque la base LiCKOR est utilisée.¹⁵⁰ De même, la déprotonation des isomères 2- et 4-fluoroanisoles (**69** et **70**) par *n*-BuLi a lieu en *ortho* du méthoxy grâce à la coordination entre le méthoxy et *n*-BuLi, alors que la base LiC-PMDTA métalle en *ortho* du fluor. Le méthoxy est meilleur coordinant et le fluor plus électro-négatif (Figure 20).¹⁵¹


 Figure 20. Métallation des *N*-Boc-anisidines **67** et **68** et des fluoroanisoles **69** et **70**

Cependant, la sélectivité optionnelle de site n'est pas toujours facile à réaliser. Dans le cas des aryles contenant deux GDs en *mé*ta, les deux substituants exercent l'effet le plus fort dans la position *ortho* commune et la métallation s'effectue principalement en position C₂. Certains groupes tels que les amides CONEt₂ exercent un pouvoir *ortho*-directeur trop important et la métallation ne s'effectue qu'en *ortho* de leur position et ceci quelle que soit la

¹⁴⁹ Scheffold, R., Ed. Schlosser, M. ; Faigl, F. ; Franzini, L. ; Geneste, H. ; Katsoulos, G. ; Zhong, G.-f. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1423.

¹⁵⁰ Maggi, R. ; Schlosser, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5430.

¹⁵¹ Katsoulos, G. ; Takagishi, S. ; Schlosser, M. *Synlett* **1991**, 731.

base choisie.^{127, 150,152}

En outre, lorsqu'une molécule est métallable dans plusieurs positions, le produit formé après métallation puis piégeage n'est pas nécessairement celui issu de la métallation du site le plus basique. Par exemple, la métallation du *N,N*-diéthyl-2-phénoxybenzamide (**71**) par le LDA¹⁵³ conduit à la 9*H*-xanthén-9-one (**75**) résultant de la cyclisation de l'anion **73** (Schéma 18). Dans le cadre de sa thèse,¹⁵⁴ David Tilly a montré que par analogie avec des travaux réalisés avec l'acide 2-biphénylcarboxylique, la métallation de **71** par le LDA n'est vraisemblablement pas régiosélective. En présence de LDA, les deux anions **72** et **73** sont en équilibre dans le milieu. Comme la cyclisation de **73** en aminoalcoolate **74** est irréversible, l'équilibre entre les deux anions est déplacé vers la droite selon le principe de Le Châtelier.

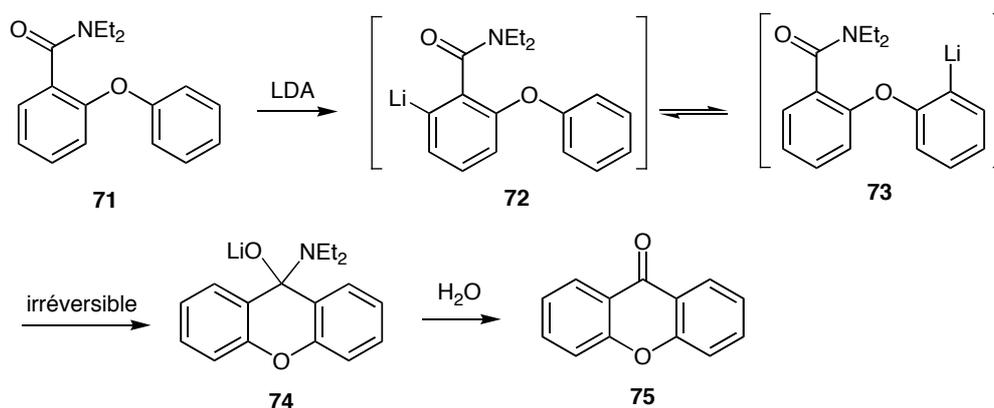


Schéma 18. Métallation à distance du *N,N*-diéthyl-2-phénoxybenzamide (**71**) par le LDA

2-2- *Ortho*-métallations dirigées par la fonction carboxylate de lithium

Depuis le développement de la réaction durant les vingt-cinq dernières années notamment par Beak, Meyers, Snieckus, Schlosser, Fort et Quéguiner, la réaction d'*ortho*-lithiation est devenue un outil essentiel pour la construction régiosélective de composés aromatiques et hétéroaromatiques diversement substitués présents dans de nombreux intermédiaires de synthèse et produits finis de l'industrie pharmaceutique et agrochimique. Pendant longtemps, la fonction acide carboxylique a été considérée comme incompatible avec l'utilisation d'organolithiens. Il était généralement admis que l'organolithien en excès additionne le carboxylate pour conduire à un intermédiaire dilithié tétrahédrique (Schéma 19). La formation d'alcools se produit lorsque la cétone, qui est formée par décomposition de l'intermédiaire tétrahédrique *avant* hydrolyse réagit avec une troisième molécule d'organolithien.

¹⁵² Autres publications de Schlosser et ses collaborateurs concernant la sélectivité optionnelle de site : (a) Maggi, R. ; Schlosser, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *110*, 1496. (b) Schlosser, M. ; Faigl, F. ; Franzini, L. ; Geneste, H. ; Katsoulos, G. ; Zhong, G. f. *Pure & Appl. Chem.* **1995**, *66* (7), 1439.

¹⁵³ (a) Familoni, O. B. ; Ionica, I. ; Bower, J. F. ; Snieckus, V. *Synlett* **1997**, 1081. (b) Storm, J. P. ; Ionescu, R. D. ; Martinsson, D. ; Andersson, C. -M. *Synlett* **2000**, 975.

¹⁵⁴ Tilly, D. Thèse de doctorat, Université du Maine, 2004.

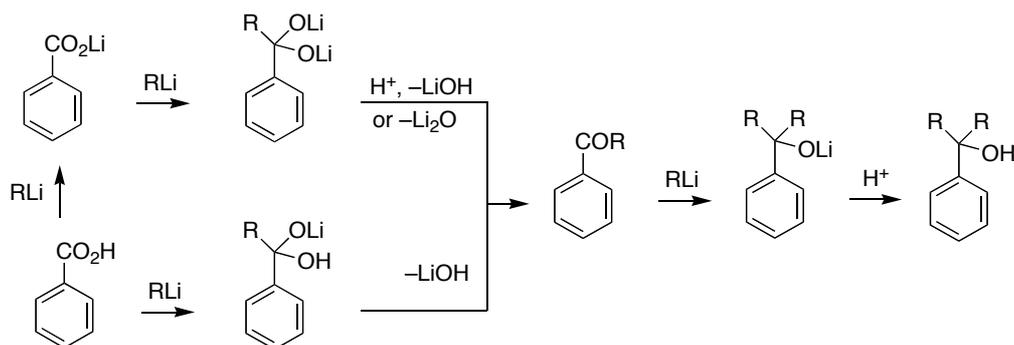


Schéma 19. Formation d'un intermédiaire dialcoolate tétrahédrique

La fonction acide carboxylique a donc systématiquement été protégée avant l'étape de métallation. Les principaux groupes protecteurs sont représentés dans la Figure 21 : oxazolines, amides tertiaires, amides tertiaires comportant une terminaison TMEDA, acétals, nitriles, trifluorométhyle, imidazolidines, cyclohexylimines... Certains GDs sont métallés eux-mêmes avant l'étape de métallation sur le cycle, conduisant à des espèces dimétallées. Les benzamides secondaires, les complexes du chrome de benzamides secondaires, les thioamides secondaires, les α -amino alcoolates, les alcools benzyliques et les imidazolines appartiennent à cette catégorie.

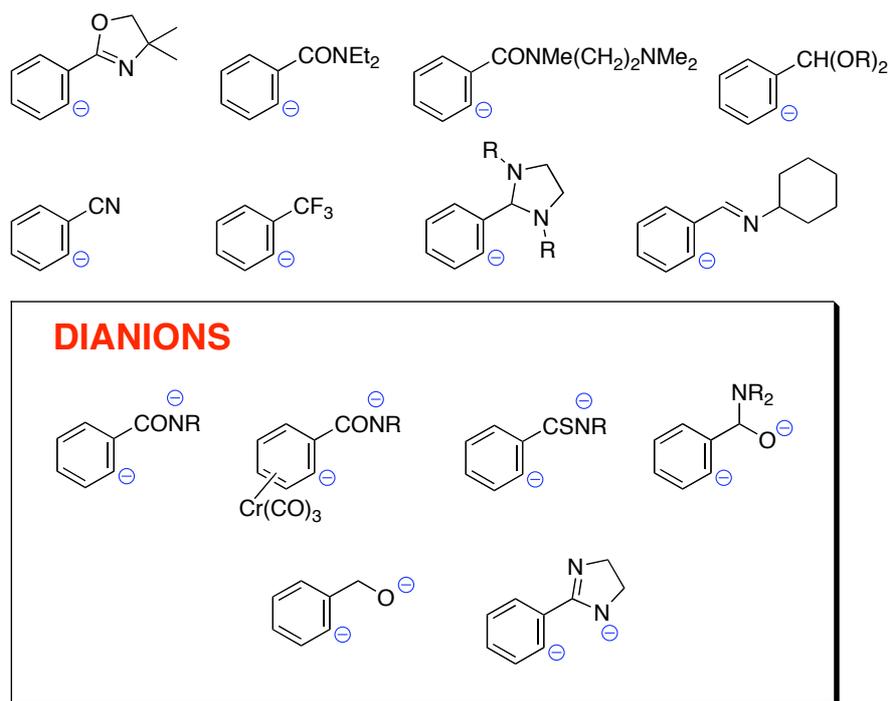


Figure 21. Principaux groupes protecteurs de la fonction carbonyle

Le groupe amide tertiaire découvert par Beak et principalement développé par Snieckus est un groupe très activant. Les benzamides *ortho*-substitués **76** formés nécessitent des conditions d'hydrolyse drastiques (HCl concentré au reflux) incompatibles avec de nombreux groupements fonctionnels (Schéma 20). En fonction du type de substitution choisi, l'hydrolyse peut même devenir impossible. Ainsi, les acides benzoïques 2,6-disubstitués **79** dérivés de l'acide *ortho*-anisique ne sont pas synthétisables selon la séquence **77** \rightarrow **78** \rightarrow **79**.

La transformation **77** → **78** est facile mais **78** est totalement inerte à l'hydrolyse. Les fragments 2-hydroxybenzoyl substitués en position 3- ou 6- sont présents dans de nombreux produits naturels biologiquement actifs (macrolides, antibiotiques polyènes, tétracyclines, etc.).^{7j}

Diverses techniques ont été mises au point pour permettre la déprotection de la fonction carbonyle. Les amides comportant une terminaison TMEDA sont facilement métallés ; cependant, la déprotection nécessite une série d'étapes fastidieuses. Trois étapes de déprotection sont nécessaires pour déprotéger l'analogue *tertio*-butylamide. Le groupe amide substitué par deux TMS et développé par Snieckus requiert deux étapes chimiques pour être déprotégé.^{7j}

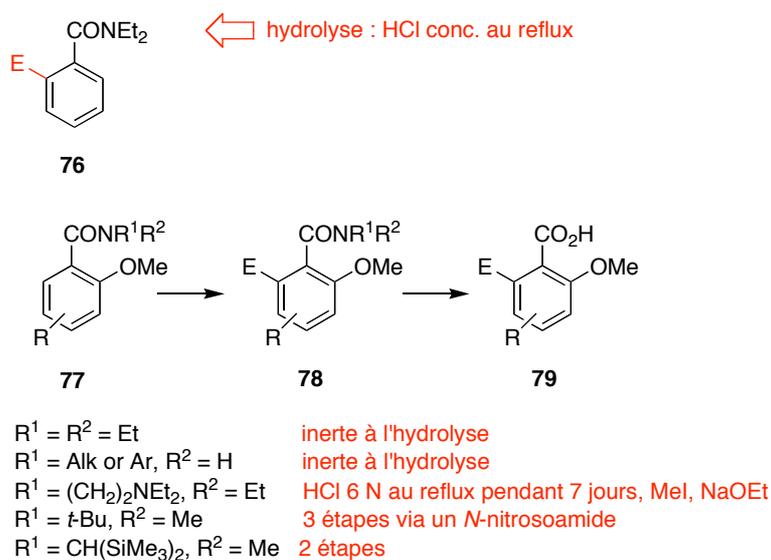


Schéma 20. Métallation d'amides tertiaires *ortho* substitués (**67**) par un groupe méthoxy et réaction d'hydrolyse

Pour ces raisons, aucune méthode générale n'a été proposée pour synthétiser ces dérivés d'acide *ortho*-anisique. Pour préparer l'acide 2-méthoxy-6-méthylbenzoïque (**80**) qui est notamment un précurseur d'acides anacardiques et de macrolides oximidines (Schéma 21), plusieurs étapes fastidieuses sont requises et l'acide attendu est obtenu avec un rendement faible.¹⁵⁵

¹⁵⁵ (a) Broady, S. D. ; Rexhausen, J. E. ; Thomas, E. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1083. (b) Haack, T. ; Kurtkaya, S. ; Snyder, J. P. ; Georg, G. I. *Org. Lett.* **2003**, 5019.

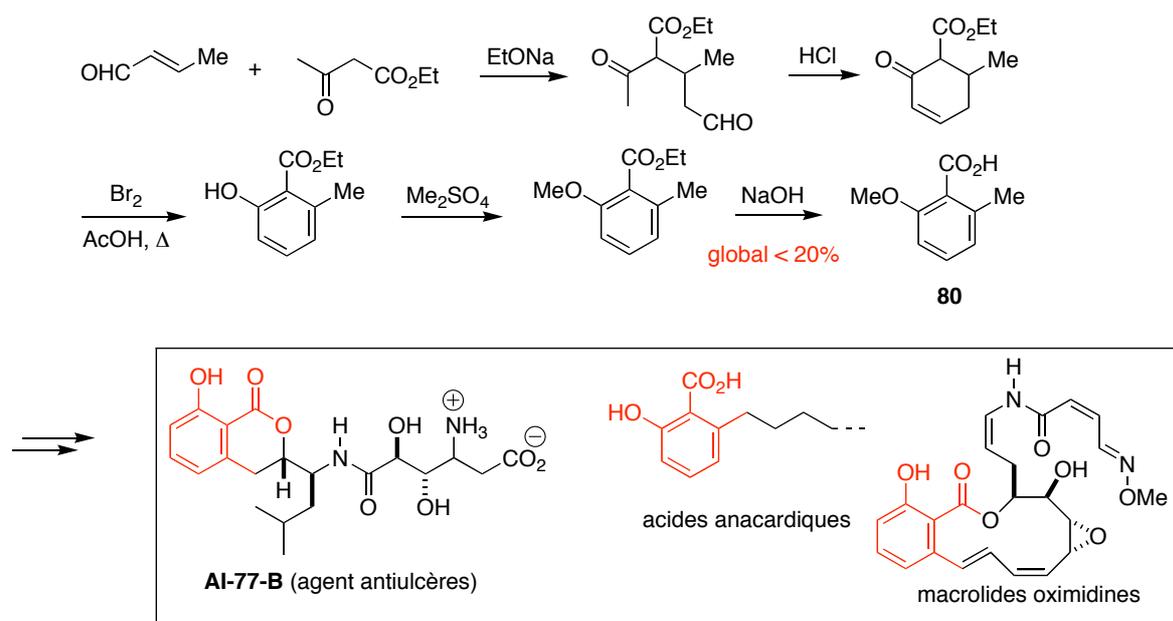


Schéma 21. Synthèse classique de l'acide 2-méthoxy-6-méthylbenzoïque (**80**) précurseur notamment d'acides anacardiques et de macrolides oximidines

Comme autre exemple, la préparation des deux isomères *ortho*-bromés de l'acide *ortho*-anisique (**81** et **82**) qui met en jeu de nombreuses étapes, n'est pas générale et conduit aux produits attendus avec des rendements faibles (Schéma 22).¹⁵⁶

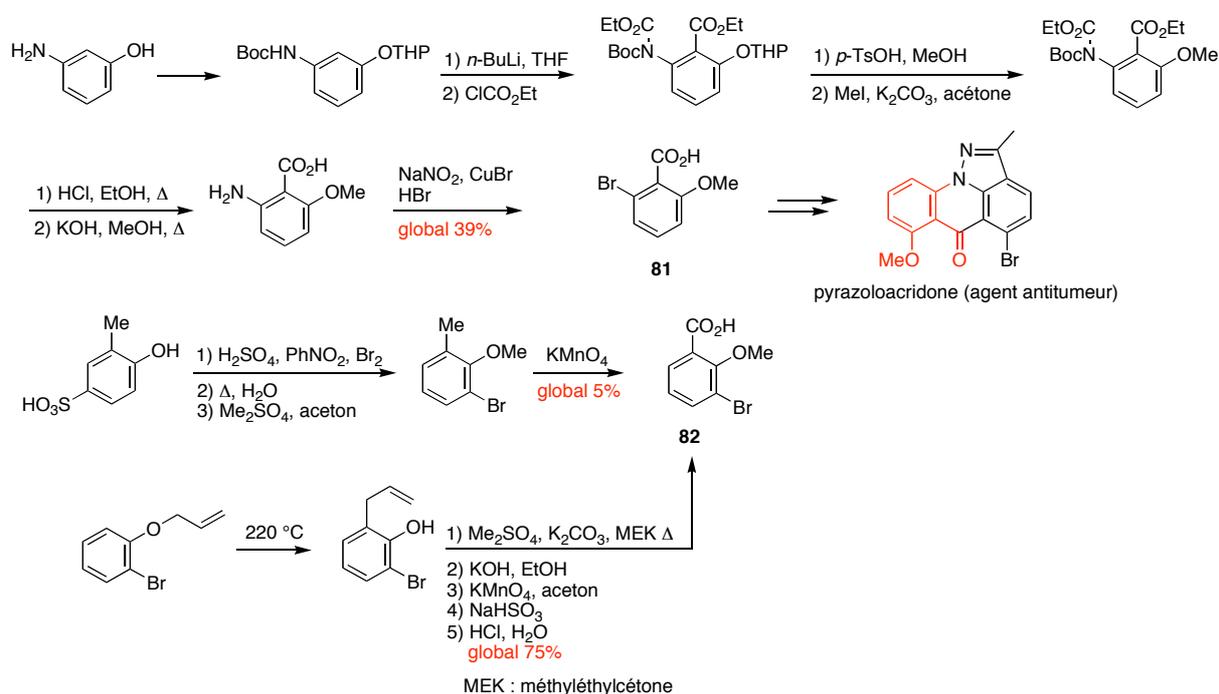


Schéma 22. Préparation des deux isomères *ortho*-bromés de l'acide *ortho*-anisique (**81** et **82**)

Il a été montré au laboratoire que les acides benzoïques dont le composé parent **83** sont métallables et ne nécessitent pas de techniques de protection (Schéma 23). L'utilisation de 2.2 équivalents du complexe 1:1 *s*-BuLi/TMEDA conduit à l'espèce *ortho*-lithiée **84** et dans ces

¹⁵⁶ Sugaya, T. ; Mimura, Y. ; Kato, N. ; Ikuta, M. ; Mimura, T. ; Kasai, M. ; Tomioka, S. *Synthesis* **1994**, 73.
Synthèse racémique d'analogues structuraux du gossypol et de l'apogossypol

conditions, la formation d'alcool et de cétone est réduite à moins de 10 %.¹⁵⁷

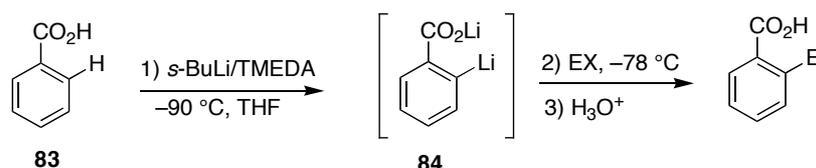


Schéma 23. Métallation de l'acide benzoïque parent non protégé (83)

La fonction acide carboxylique présente un effet *ortho*-directeur moyen. C'est un avantage important, car cela rend les réactions de métallation *régioflexibles*. À la différence des amides secondaires et tertiaires et des oxazolines qui exercent un effet *ortho*-directeur fort, il est possible de moduler la position de métallation des acides benzoïques substitués en changeant la base et/ou les conditions réactionnelles. Ainsi, la réaction de l'acide *ortho*-anisique (85) avec le complexe 1:1 *s*-BuLi/TMEDA dans le THF pendant 2 h à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ suivi du piégeage par des électrophiles divers, conduit à des acides anisiques 86 substitués dans la position *ortho* du carboxylate (Schéma 24). Avec la base de Schlosser-Lochmann, la position *ortho* du méthoxy est préférentiellement métallée et les acides 87 sont formés. Les superbases réagissent généralement en *ortho* de l'atome le plus électronégatif. Ces techniques ont permis de synthétiser l'acide lunularique (88, un inhibiteur de croissance) de façon extrêmement efficace.^{7j,7i,158}

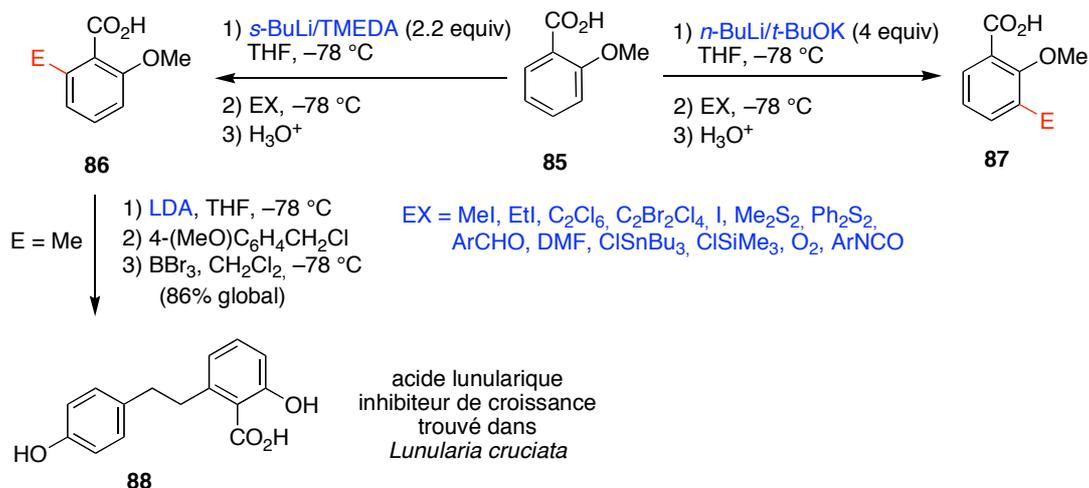


Schéma 24. Métallation *régioflexible* de l'acide *ortho*-anisique (85)

LTMP métalle l'acide *mé*ta-anisique (89) dans la position doublement activée (C2)

¹⁵⁷ (a) Mortier, J. ; Moyroud, J. ; Bennetau, B. ; Cain, P. A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4042. (b) Bennetau, B. ; Mortier, J. ; Moyroud, J. ; Guesnet, J.-L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 1265. (c) Moyroud, J. ; Guesnet, J.-L. ; Bennetau, B. ; Mortier, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36* (6), 881. (d) Moyroud, J. ; Guesnet, J.-L. ; Bennetau, B. ; Mortier, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1996**, *133*, 133. (e) Ameline, G. ; Vaultier, M. ; Mortier, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8175. (f) Mortier, J. ; Vaultier, M. ; Cantegril, R. ; Dellis, P. *Aldrichimica Acta* **1997**, *30* (2), 34. (g) Mortier, J. ; Vaultier, M. In *Recent Research Developments in Organic Chemistry*, Transworld Research Network, Trivandrum, India, USA, 1998, vol. 2, pp. 269-283 (chapitre de livre). (h) Mortier, J. ; Vaultier, M. C. *R. Acad. Sci. Série IIC* 1998, vol. 1, p. 465 (revue).

¹⁵⁸ Nguyen, T. H. *thèse de doctorat*, Université du Maine, 2006. Accessible sur Internet : http://tel.archives-ouvertes.fr/docs/00/10/81/57/PDF/THESE_PDF3.pdf

(Schéma 25).^{7g,7l,157a,159} Une série complète de dérivés d'acides *mé*ta-anisiques substitués **91** a été obtenue. Alors que la déprotonation de cet acide n'est pas régiosélective, les espèces métallées potentiellement présentes s'équilibrent pour conduire à l'entité métallée en C2 thermodynamiquement plus stable. La superbases LICKOR déprotone préférentiellement la position C4 à basse température pour donner **90**. La fonctionnalisation en C6 conduisant à **92** (X = SiMe₃ ou H) nécessite la protection préalable de la position C2 par un groupe TMS.

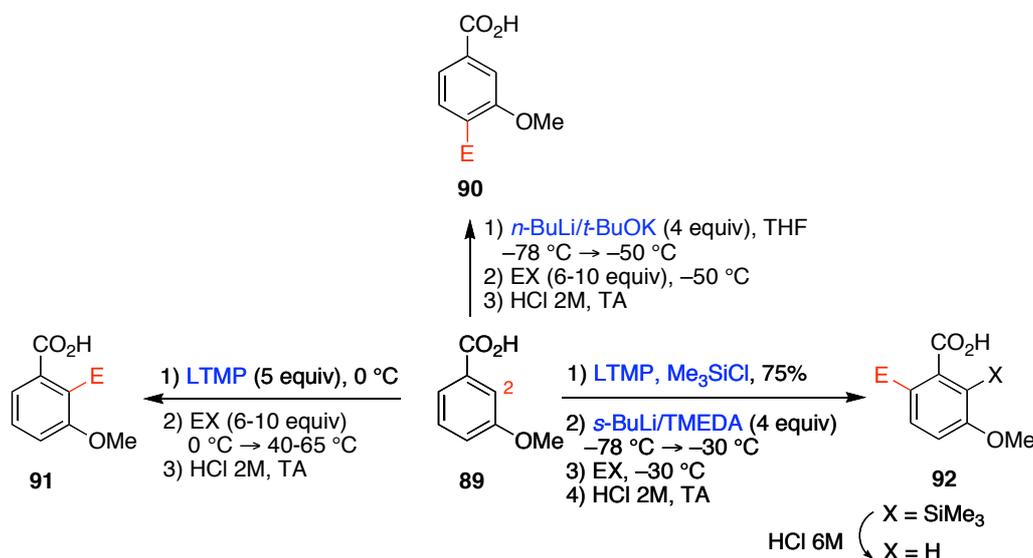


Schéma 25. Métallation régioflexible de l'acide *mé*ta-anisique

La réactivité des acides *ortho*-halobenzoïques **93** est relativement complexe (Figure 22).^{7a} En résumé de nos observations, lorsque X est un chlore, la position *ortho* du carboxylate est métallée par le mélange *s*-BuLi/TMEDA. Lorsque X est un fluor, la substitution nucléophile aromatique est observée. Le *n*-butyllithium réagit préférentiellement avec le carboxylate (addition 1,2) pour donner la cétone correspondante. Avec LTMP, l'aryllithien formé n'est pas stable quand X est un brome, il y a élimination de bromure de lithium et formation d'un benzyne. Lorsque X est un fluor ou un chlore, il y a métallation en *ortho* de l'halogène.¹⁶⁰

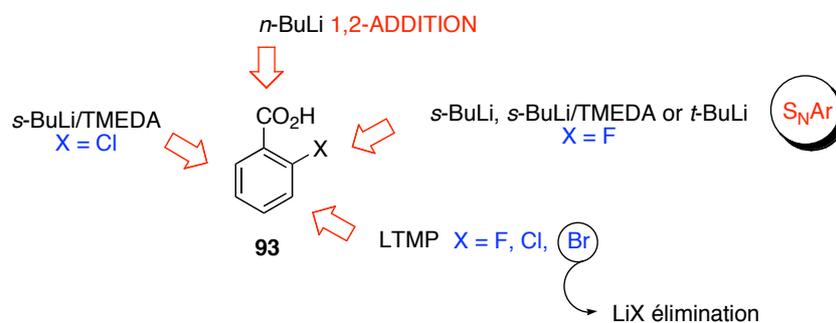


Figure 22. Réactivité des acides *ortho*-halobenzoïques **93** vis-à-vis des bases fortes

En présence de LTMP ou *s*-BuLi/TMEDA, les acides 3-halobenzoïques **94** donnent une

¹⁵⁹ Sinha, S. ; Mandal, B. ; Chandrasekaran, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3157.

¹⁶⁰ Gohier, F., thèse de doctorat de l'Université du Maine, 2003.

gamme large d'acides 3-halobenzoïques substitués en position C2 (Figure 23).^{7b} Par traitement avec *s*-BuLi, *s*-BuLi/TMEDA ou *t*-BuLi à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, les acides 4-fluoro et 4-chlorobenzoïques **95** sont métallés préférentiellement dans la position adjacente au carboxylate. Un complet changement de sélectivité en présence de LTMP est observé.^{7f}

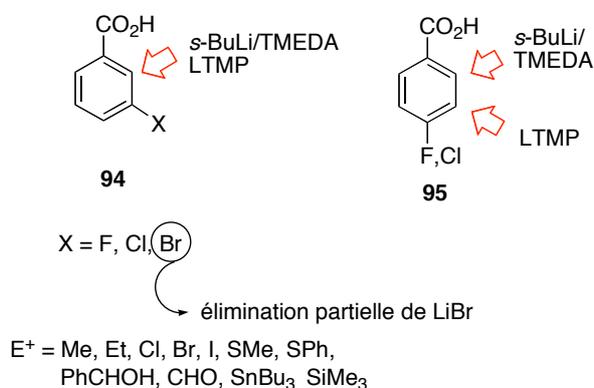


Figure 23. Métallation des acides *mé*ta- et *para*-halobenzoïques **94** et **95**

2-3- Métallation à distance. Mise en évidence de la formation intermédiaire d'un *gem*-dialcoolate dimétallique (Li ou K), premier groupement *ortho*-directeur doublement chargé

La métallation dirigée des acides 2-, 3- et 4-biphényl carboxyliques par les bases fortes a été étudiée.¹⁶¹ Le squelette carboné des acides biphénylcarboxyliques se retrouve dans de nombreuses molécules biologiquement actives. Par exemple, le Losartan[®] (Merck, **96A**, Figure 24), un des antihypertenseurs les plus connus, est un dérivé 2-biphényltétrazole produit industriellement grâce à une réaction de métallation. La xénalépine **96B** est une molécule hypolipidémique (traitement de l'athérosclérose). Il a été montré récemment dans le cadre d'études photophysiques que certains acides biphénylcarboxyliques convenablement substitués sont des molécules intéressantes capables d'induire des transferts d'électrons photoinduits.¹⁶² Les intermédiaires de synthèse et produits finis de l'industrie pharmaceutique et agrochimique possèdent généralement un ou plusieurs cycles aromatiques ou hétéroaromatiques substitués.

¹⁶¹ Tilly, D., thèse de doctorat de l'Université du Maine, 2004. Accessible sur Internet : <http://tel.archives-ouvertes.fr/docs/00/04/78/86/PDF/tel-00008848.pdf>

¹⁶² Pal, S. K. ; Bhattacharya, S. ; Batabyal, S. K. ; Pradhan, T. K. ; Ganguly, T. *J. Photochem. Photobiol.* **2007**, *189*, 86.

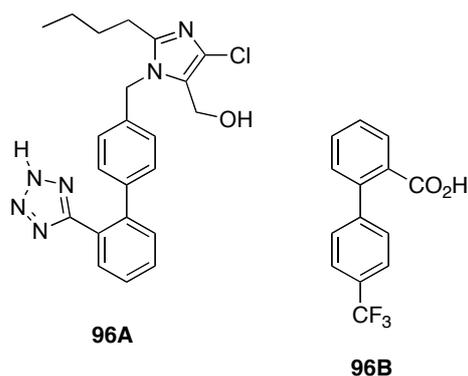


Figure 24. Losartan[®] (96A) et xénalépine[®] (96B)

L'étude concernant le mécanisme détaillé des métallations à distance de l'acide 2-biphénylcarboxylique (**97**) a été effectuée (Schéma 26).^{7c,h,i} Ce composé est métalable à distance en position C2' grâce au système basique *n*-BuLi/*t*-BuOK (ratio 1:1) dans le THF ou le benzène.

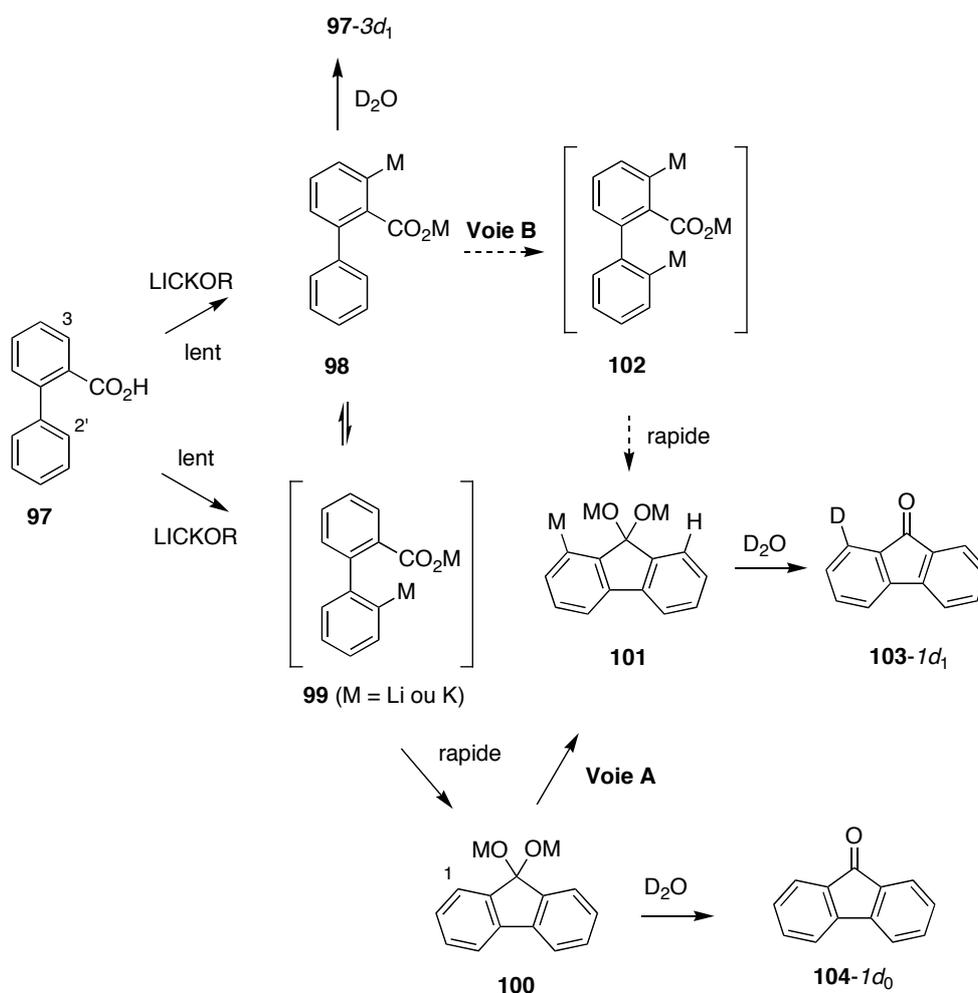


Schéma 26. Métallation à distance de l'acide 2-biphénylcarboxylique (**97**)

Des expériences de deutériolyse permettent de mettre en évidence les intermédiaires présents sur le chemin réactionnel. La métallation n'est pas régiosélective et la base attaque à la fois les positions *ortho* (C3) et à *distance* (C2') de **97**. L'anion résultant de la métallation à *Synthèse racémique d'analogues structuraux du gossypol et de l'apogossypol*

distance **99** est piégé au fur et à mesure de sa formation, conduisant de façon irréversible à un gem-dialcoolate dimétallique **100**. Le groupement CO₂M (M = Li ou K) de **99** joue ultérieurement le rôle d'électrophile interne et est piégé *irréversiblement* et *intramoléculairement* par l'anion. La métallation en C3 conduisant à **98** (dont la formation dont le milieu est attestée par piégeage par D₂O et identification dans le milieu de **97-3d₁**) est réversible et le déplacement des équilibres conduisant à **100** s'effectue selon le principe de Le Châtelier. D'autre part, le groupe geminal dimétallo dialcoolate de **100** dirige ultérieurement les métallations en position *ortho* (C1) conduisant à une espèce stable 1-metallo-9*H*-fluorene-9,9-dimétallo dialcoolate **101** qui peut être piégée par les électrophiles. On obtient après hydrolyse des 9*H*-fluorén-9-ones **103** diversement substituées en position C1. D'autres expériences^{7c,h,i} ont permis de montrer que c'est la voie A qui est suivie et non la voie B *via* un trianion **102**. Le squelette carboné des fluorén-9-ones se retrouve dans de nombreux alcaloïdes agents physiologiquement actifs, polymères, cristaux liquides. Certaines fluorén-9-ones polysubstituées ont une action bénéfique sur le système nerveux central et périphérique.¹⁶³ De plus, les fluorén-9-ones sont utilisées comme photoinitiateurs de réactions photochimiques variées.^{7m,164} Elles sont par ailleurs des intermédiaires de synthèses de molécules plus complexes.

Le groupement *gem*-dialcoolate dimétallique constitue à notre connaissance le premier groupe *ortho*-directeur portant une double charge négative décrit dans la littérature.

3- Les acides vétratriques substitués en C2 — préparations et applications — Littérature

Dans cette partie sont présentées les méthodes de la littérature permettant de préparer des dérivés d'acide vétratrique substitués en position C2 par divers groupements, et leurs applications pour la préparation de composés d'intérêts biologiques.

3-1- Acides vétratriques substitués en C2 obtenus par des réactions de métallation

L'acide vétratrique (**8**) est métallable après protection préalable de la fonction acide (2-amino-2-méthylpropan-1-ol, SOCl₂) (Schéma 27).¹⁶⁵ Le dihydrooxazole **104**, par réaction de *n*-BuLi/EX puis déprotection (HCl 3N, EtOH, reflux 36 h), conduit aux produits d'*ortho*-substitution attendus **106** *via* **105**.¹⁶⁶ Les groupes Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, *t*-Bu, allyle, 3,3-diméthylallyle de même que l'iode¹⁶⁷ peuvent également être introduits en position C2 du cycle.

¹⁶³ Voir références citées dans ^{7c,h,i}

¹⁶⁴ Pal, S. K. ; Bhattacharya, S. ; Batabyal, S. K. ; Pradhan, T. K. Ganguly, T. *J. Photochem. Photobiol.* **2007**, *189*, 86 et références citées.

¹⁶⁵ Meyers, A. I. ; Temple, D. L. ; Haidukewych, D. ; Mihelich, E. D. *J. Org. Chem.* **1974**, *39* (18), 2787.

¹⁶⁶ Arens, H. ; Ulbrich, B. ; Fischer, H. ; Dereu, N. ; Biedermann, J. *Ger. Offen.* DE 3601417 A1, 1987

¹⁶⁷ Fox, D. N. A. WO9830560 A1, 1998.

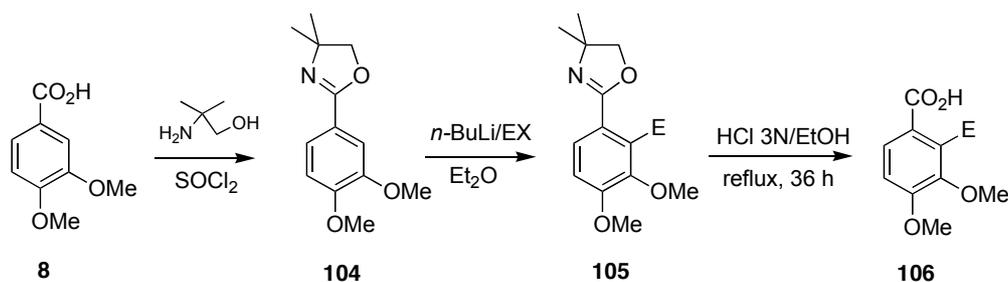


Schéma 27. Métallation du 3,4-diméthoxyaryl-4,5-dihydrooxazole (104) (A. I. Meyers)

L'acide 2-bromo-3,4-diméthoxybenzoïque (107) a été synthétisé à partir de l'alcool réduit de la vanilline (111) après protection, métallation/bromation [$n\text{-BuLi}/(\text{CHBr}_2)_2$], puis oxydation (111 \rightarrow 112 \rightarrow 113, Schéma 28).¹⁶⁸ La bromation directe de l'isovanilline (108) ne conduit au produit 109 qu'avec un faible rendement (18 %). L'acide 2-bromovératrique (107) a aussi été préparé à partir de la 2-bromovanilline.¹⁶⁹

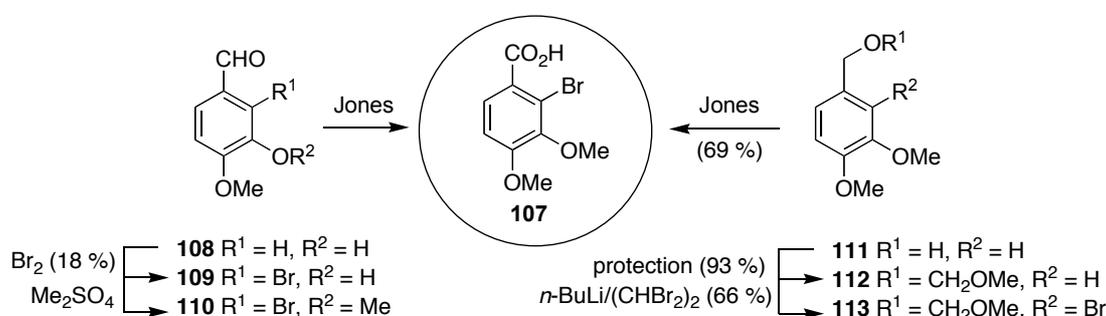
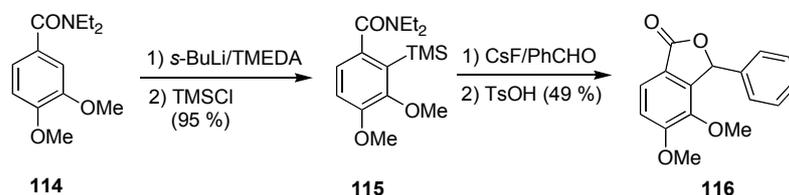


Schéma 28. Préparation de l'acide 2-bromo-3,4-diméthoxybenzoïque (107)

La 4,5-diméthoxy-3-phénylisobenzofuran-1(3*H*)-one (116) peut être obtenue en deux étapes à partir du *N,N*-diéthyl-3,4-diméthoxybenzamide (114) (Schéma 29).¹⁷⁰ L'amide 114 (préparé par amidation de l'acide correspondant) est silylé en position C2 par des conditions standards (95 %). Le traitement de 115 par le benzaldéhyde en présence de CsF conduit à un carbinolamide qui cyclise difficilement en présence de TsOH (49 %). Ici, l'assistance anchimérique de l'électrophile introduit en position *ortho* est capable d'accélérer la vitesse d'hydrolyse de l'amide *via* la formation d'un intermédiaire tétraédrique à cinq chaînons.¹⁷¹


 Schéma 29. Métallation du *N,N*-diéthyl-3,4-diméthoxybenzamide (114)

3-2- Autres préparations d'acides vératriques substitués en C2

¹⁶⁸ Vieira, P. A. ; Kubo, I. *J. Nat. Prod.* **1992**, 55 (8), 1112.

¹⁶⁹ Raiford, L. C. ; Perry, R. P. *J. Org. Chem.* **1942**, 7, 354.

¹⁷⁰ Mills, R. J. ; Taylor, N. J. ; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4372.

¹⁷¹ Page, M. I. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1977**, 16, 449.

Les synthèses d'acides 3,4-diméthoxybenzoïques substitués en C2 décrites dans la littérature font intervenir le plus souvent des réactions classiques (substitutions électrophiles aromatiques, réactions de Friedel-Craft, oxydation, etc.).

L'acide 3,4-diméthoxy-2-méthylbenzoïque (**122**) peut être préparé à partir du 2,3-diméthoxybenzaldéhyde (**117**) (Schéma 30).¹⁷² La réduction de ce composé (H₂, Pd/C) conduit au 3,4-diméthoxytoluène (**118**) qui peut être bromé par la dibromodiméthylhydantoïne (DBDMH)^{173,174} pour donner le 3,4-diméthoxy-2-méthyl-1-bromobenzène (**119**) (96 %) précurseur de l'acide attendu **122** *via* son grignard (86 %).¹⁷⁵ L'acétylation du 3-méthylvératrole (**118**) (Ac₂O, H₃PO₄ ou AlCl₃) permet d'obtenir la 2-méthyl-3,4-diméthoxyacétophénone (**120**) (70 %) oxydable par NaOCl (ou NaOBr) en **122** (82 %).¹⁷⁶ L'acide **122** peut également être préparé à partir du **118** *via* **121** par chlorométhylation, formylation de Sommelet, puis oxydation (KMnO₄) (66 %).¹⁷⁷

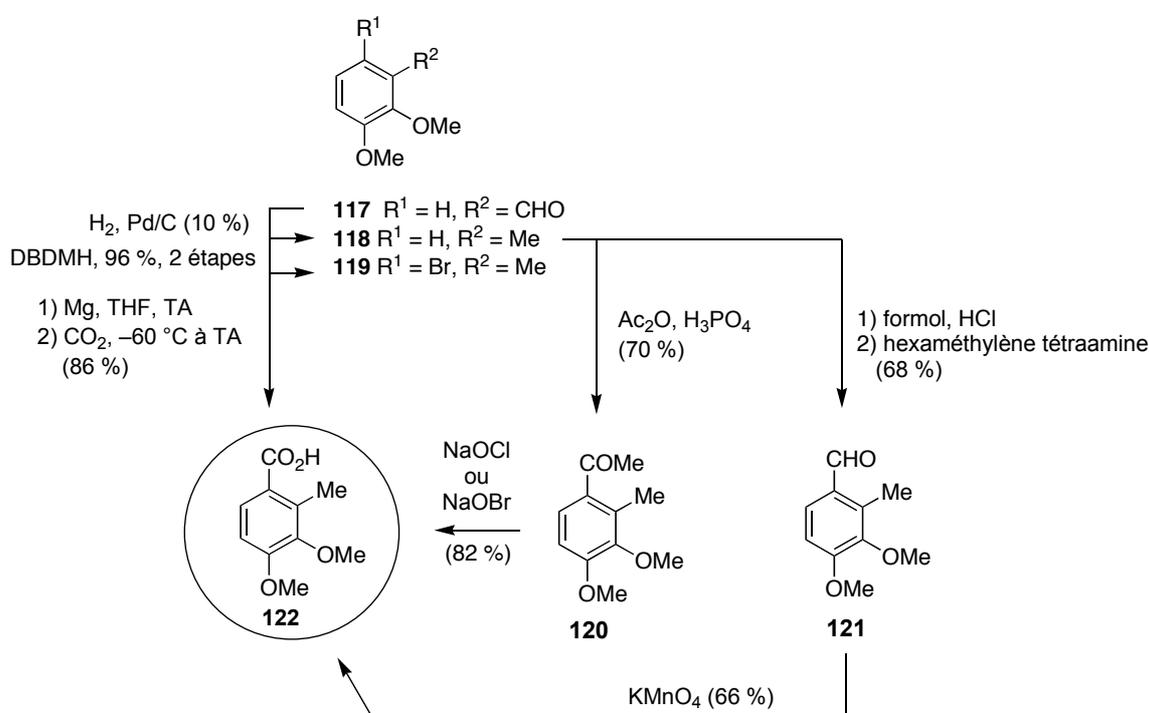


Schéma 30. Synthèse de l'acide 3,4-diméthoxy-2-méthylbenzoïque (**122**)

Les méthodes utilisées pour préparer l'acide 3,4-diméthoxy-2-éthylbenzoïque (**127**) sont résumées dans le Schéma 31. Le 3-éthylvératrol (**124**), obtenu par une réaction de Wolff-Kishner modifiée à partir de la 2,3-diméthoxyacétophénone (**123**), peut être transformé par

¹⁷² Connolly, T. J. ; Matchett, M. ; McGarry, P. ; Sukhtankar, S. ; Zhu, J. *Org. Process Res. Dev.* **2004**, 8(4), 624.

¹⁷³ Auerbach, J. ; Weissman, S. A. ; Blacklock, T. J. ; Angelos, M. R. ; Hoogsteen, K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 931.

¹⁷⁴ Chassaing, C. ; Haudrechy, A. ; Langlois, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4415.

¹⁷⁵ Autre méthode voisine : McKillop, A. ; Turrell, A. G. ; Young, D. W. ; Taylor, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 6504.

¹⁷⁶ (a) Borchardt, R. T. ; Bhatia, P. *J. Med. Chem.* **1982**, 25 (3), 263. (b) Edwards, J. D., Jr. ; McGuire, S. E. ; Hignite, C. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 3028.

¹⁷⁷ Grethe, G. ; Lee, H. L. ; Uskokovic, M. ; Brossi, A. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 494

une réaction de Gattermann, en aldéhyde **125** qui est ensuite oxydé pour donner **127**.¹⁷⁸ L'acide 3,4-diméthoxy-2-éthylbenzoïque (**127**) peut également être préparé *via* le composé chlorométhylé **126** qui est ensuite oxydé.

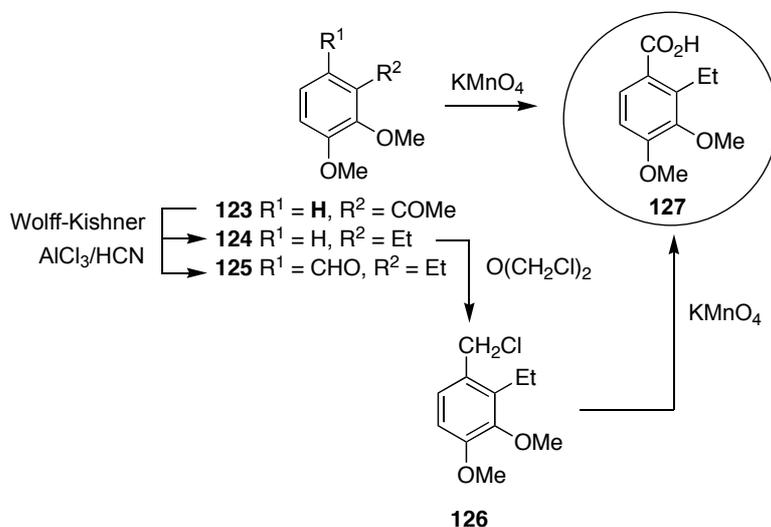


Schéma 31. Synthèse de l'acide 2-éthyl-3,4-diméthoxybenzoïque (**127**)

La méconine (ou 6,7-diméthoxyphthalide) (**129**) peut être synthétisée par chauffage de l'acide 2,3-diméthoxybenzoïque **128** dans les conditions HCHO/HCl (28 %) (Schéma 32).¹⁷⁹ L'acide hémipinique (acide 3,4-diméthoxyphthalique) (**130**) est obtenu par oxydation de **129** en présence de KMnO_4 (89 %) ou par dégradation oxydante (NaOH, KMnO_4) de l'isoquinoléine **131**.¹⁸⁰

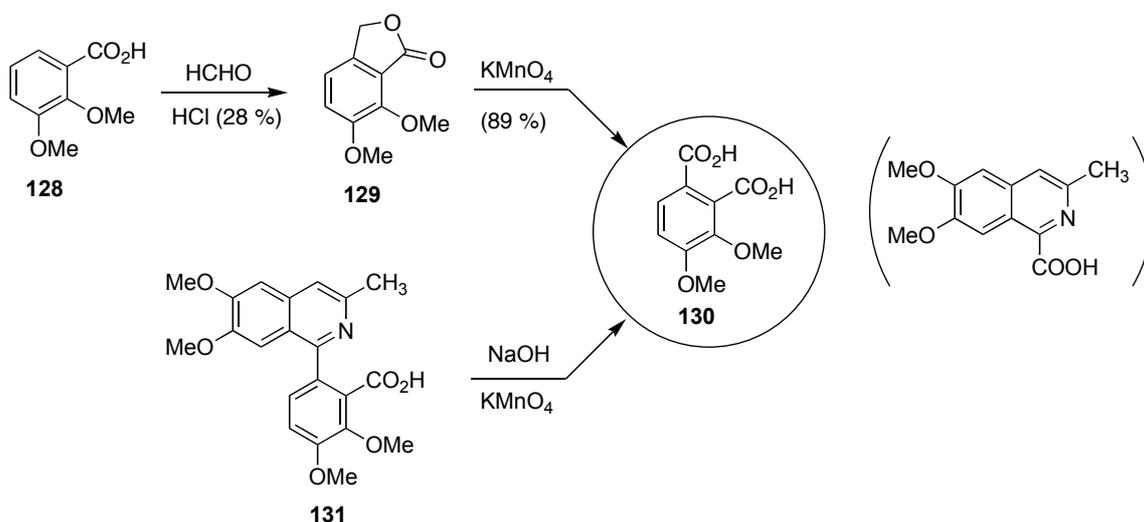


Schéma 32. Synthèse de la méconine (**129**) et de l'acide hémipinique (**130**)

La 3-hydroxy-4,5-diméthoxyisobenzofuran-1(3H)-one (**132**) encore appelée acide pseudopianique a été obtenu lors de la méthanolyse du berberal avec un rendement de 42 %

¹⁷⁸ Kaiser, C. ; Burger, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 4365.

¹⁷⁹ White, E. H. ; Bursey, M. M. *J. Org. Chem.* **1966**, 31 (6), 1912.

¹⁸⁰ Fodor, G. ; Bruckner, V. ; Kiss, J. ; Kovács, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 3694.

(Schéma 33).¹⁸¹

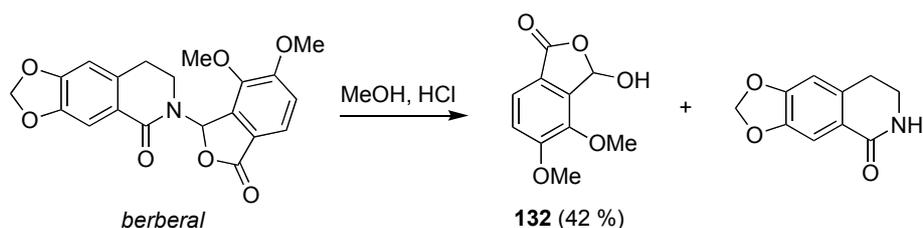


Schéma 33. Synthèse de l'acide pseudopianique (132)

Le traitement du sel **133** par *t*-BuOK dans le THF conduit au diène **134** (77 %) qui par réaction de Diels-Alder avec le *N*-phénylmaléimide donne le phthalimide **135** (69 %) (Schéma 34).¹⁸²

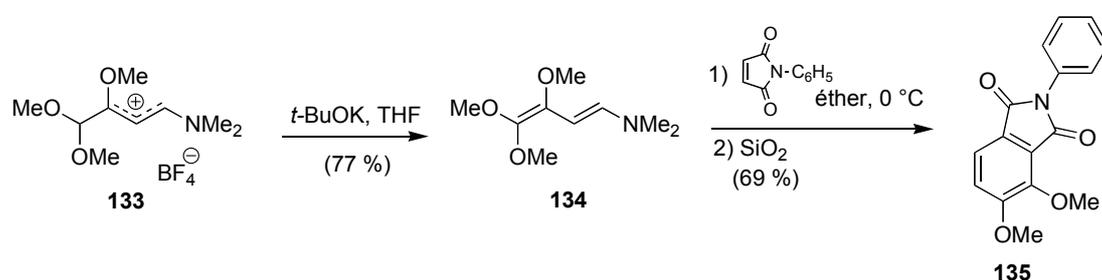


Schéma 34. Synthèse de la 4,5-diméthoxy-2-phénylisoindoline-1,3-dione (135)

3-3- Utilisations des acides vératriques substitués en C2 pour la synthèse de composés biologiquement actifs

Les acides 3,4-diméthoxybenzoïques substitués en position C2 ont été utilisés comme produits précurseurs pour de nombreuses synthèses.¹⁸³ Sont décrits dans cette partie quelques exemples représentatifs.

L'acide 3,4-diméthoxy-2-méthylbenzoïque (**122**) est un précurseur du benzamide **136**, un inhibiteur de la protéase du VIH (Figure 25).¹⁸⁴ L'acide 3,4-diméthoxy-2-méthylbenzoïque (**122**) permet également de préparer la 2'-méthylquercitine (**137**), un agent antiinflammatoire et antiallergique,¹⁶⁶ et le 5,6-dihydroxyindole (5,6-DHI) (**138**) qui est capable d'inactiver la catéchol *O*-méthyltransférase (COMT) (foie de rat).^{176a}

L'acide 3,4-diméthoxy-2-éthylbenzoïque (**127**) a été utilisé pour synthétiser la β -(2-éthyl-3,4-diméthoxyphényl)- α -alanine (**139**) qui présente une activité bactériostatique,

¹⁸¹ Hanaoka, M. ; Mukai, C. ; Hamanaka, I. ; Seki, K. ; Arata, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, 30 (8), 2793.

¹⁸² Gompper, R. ; Sramek, M. *Synthesis* **1981**, 8, 649.

¹⁸³ Outre les exemples cités dans cette partie, d'autres applications sont décrites dans les références suivantes : (a) Dérivé 2-Cl : Michelotti, E. L. ; Springman, E. B. ; Nguyen, D. ; Shetty, R. S. ; Lee, Y. ; Moffett, K. K. ; Ludington, J. L. ; Fujimoto, T. T. ; Konteatis, Z. D. ; Liu, B. ; Hollinger, F. ; Dorsey, B. D. WO2006062982, 2006. (b) Almeida, M. ; Boman, A. ; Lundstedt, T. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2002**, 45 (5), 371. (c) Dérivé 2-Br : Kulkarni, N. N. ; Kulkarni, V. S. ; Lele, S. R. ; Hosangadi, B. D. *Tetrahedron* **1988**, 44 (16), 5145. (d) Dérivé 2-CO₂H : Machida, M. ; Nakamura, M. ; Oda, K. ; Takechi, H. ; Ohno, K. ; Nakai, H. ; Sato, Y. ; Kanaoka, Y. *Heterocycles* **1987**, 26 (10), 2683.

¹⁸⁴ Dressman, B. A. ; Fritz, J. E. ; Hammond, M. ; Hornback, W. J. ; Kaldor, S. W. ; Kalish, V. J. ; Munroe, J. E. ; Reich, S. H. ; Tatlock, J. H. US5484926, 1996.

antifongique et antivirale.¹⁷⁸ Le dérivé uréique **140** qui a été préparé à partir de l'acide 2-chloro-3,4-diméthoxybenzoïque,^{183a} est un inhibiteur de protéines kinases mitogènes activées (MAP), en particulier la p38 kinase.

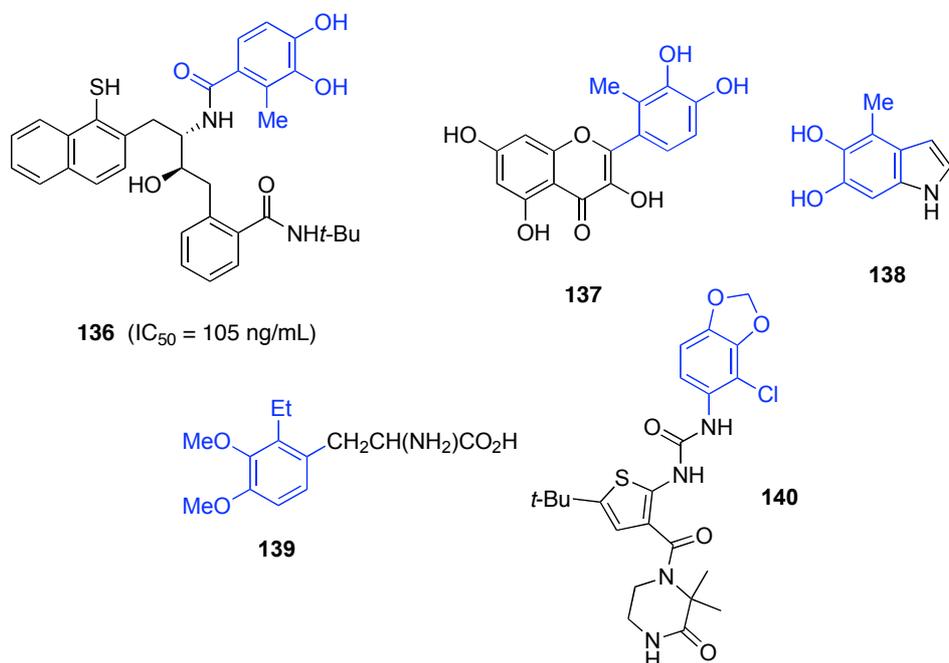


Figure 25. Structures 136-140 dérivées des acides 3,4-diméthoxy-2-méthyl/éthylbenzoïques

L'acide 2-chloro-3,4-diméthoxybenzoïque est également un précurseur de **141** qui permet d'accéder à des structures de type lamellarine (Schéma 35).¹⁸⁵

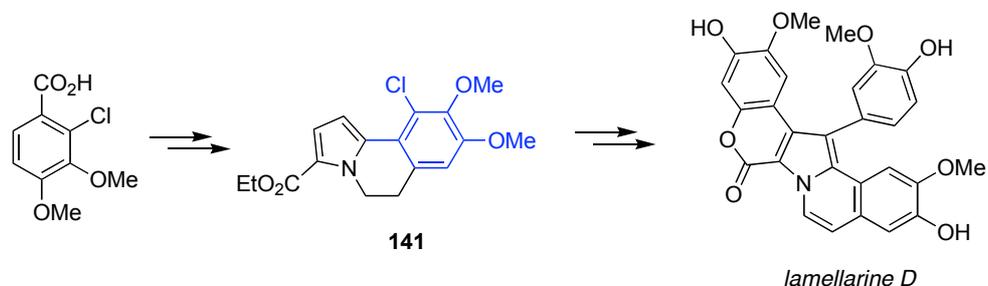


Schéma 35. Lamellarine D préparée à partir de l'acide 2-chloro-3,4-diméthoxybenzoïque

L'acide 2-chloro-3,4-diméthoxybenzoïque est à la base de la construction de la pipérazine **142** qui est un inhibiteur de l'activité de la tubuline (Figure 26).¹⁸⁶ Le même acide a été utilisé pour synthétiser des structures de type **143** qui agissent comme modulateurs sélectifs des récepteurs de la bradykinine B2.¹⁸⁷ Les structures **144** se lient à la cathepsine D et

¹⁸⁵ Blaszykowski, C. ; Aktoudianakis, E. ; Bressy, C. ; Alberico, D. ; Lautens, M. *Org. Lett.* **2006**, 8 (10), 2043.

¹⁸⁶ Betzemeier, B. ; Krist, B. ; McConnell, D. ; Steurer, S. ; Impagnatiello, M. ; Weyer-Czernilofsky, U. ; Hilberg, F. ; Brueckner, R. ; Daiimann, G. ; Heckel, A. ; Kley, J. ; Lehmann-Lintz, T. ; Roth, G. EP 1645556 A1, 2006.

¹⁸⁷ Rachwal, S. ; Hutchison, A. ; Shaw, K. ; Maynard, G. D. ; He, X.-S. ; Desimone, R. ; Hodgetts, K. J. WO2001056995 A1, 2001.

donc, l'inhibent.¹⁸⁸

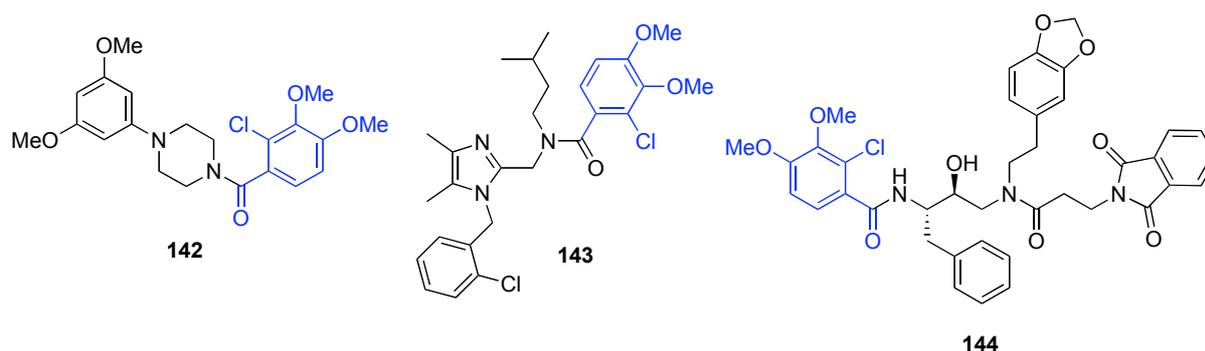


Figure 26. Structures dérivées de l'acide 2-chloro-3,4-diméthoxybenzoïque

L'acide 2-bromo-3,4-diméthoxybenzoïque (Figure 27) est à la base de la préparation d'azoniabicyclo[3.2.1]octanes **145**¹⁸⁹ qui sont utilisés pour traiter les récepteurs muscariniques d'acétylcholine (mAChR) modulant les maladies du système respiratoire.

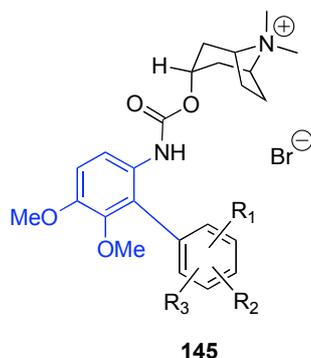


Figure 27. Azoniabicyclo[3.2.1]octanes (**145**) dérivés de l'acide 2-bromo-3,4-diméthoxybenzoïque

L'acide 2-iodo-3,4-diméthoxybenzoïque est un précurseur de la quinazoline **146** qui est utilisée pour le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate (Figure 28).¹⁶⁷ L'acide hémipinique (**130**) par une série de transformations simples a été transformé en pipérazine **147** qui possède une activité inhibitrice de la calmoduline,¹⁹⁰ l'acide 2-hydroxy-3,4-diméthoxybenzoïque est un précurseur d'analogues de l'ubiquinol **148**.¹⁹¹

¹⁸⁸ Kick, E. K. ; Ellman, J. A. ; Kuntz, I. D. ; Lee, C. E. ; Liu, G. ; Roe, D. C. ; Skillman, A. G WO9833795 A1, 1998.

¹⁸⁹ Laine, D. I. ; Palovich, M. R. ; Preston, A. G. ; Cooper, A. W. J. WO2005067537 A2, 2005.

¹⁹⁰ Yamamoto, K. ; Hasegawa, A. ; Kubota, H. ; Ando, M. ; Yamaguchi, H. US5681954, 1997.

¹⁹¹ Yoshinosuke, U. ; Noriko, A. ; Ken-Ichi, F. ; Akio, I. ; Hideo, I. ; Makoto, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3319.

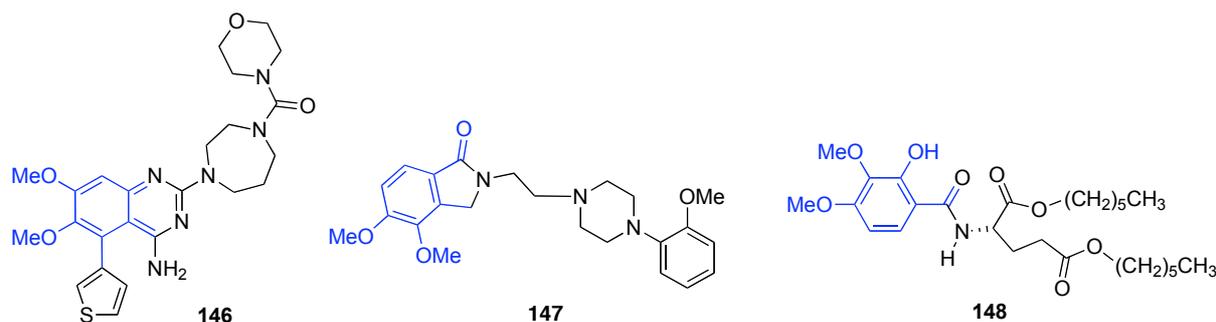


Figure 28. Structures dérivées de l'acide 2-iodo-3,4-diméthoxybenzoïque

4- *Ortho*-métallations de l'acide vératrique non protégé par les bases fortes. Compétition entre les différents GDs présents — Résultats

Nous reportons ici les résultats de notre étude sur la métallation de l'acide vératrique (**8**).¹⁹² Divers aspects méthodologiques concernant la préparation d'acides 3,4-diméthoxybenzoïques substitués en position 2 par des substituants variés sont présentés. Ces acides trouvent des applications comme intermédiaires pour la préparation de pesticides, de composés pharmaceutiques et de matériaux (voir partie précédente).

Des conditions générales ont été obtenues sur les bases d'une étude préliminaire présentée ci-après (Schéma 36 et Tableau 3). L'acide vératrique (**8**) n'est pas métallé lorsque le LDA est utilisé en excès (5 équiv) dans le THF à 0 °C (entrée 1). La réaction est extrêmement lente même à 66 °C (entrée 2). L'acide 3,4-diméthoxy-2-méthylbenzoïque (**122**) est obtenu avec un rendement de seulement 9 % après addition d'iodométhane (5 équiv) à 40 °C. Le 2,2,6,6-tétraméthylpipéridure de lithium (LTMP) qui est plus basique a ensuite été testé. Les p*K*_a de la diisopropylamine et de la tétraméthylpipéridine dans le THF sont respectivement 35.7 et 37.3.¹⁹³ Un rendement de 44 % est obtenu avec 2.2 équiv de cette base à 0 °C (entrée 3).

Le meilleur rendement en **122** (64 %) est obtenu lorsque la métallation est effectuée avec 4 équiv de LTMP dans le THF à 0 °C (après avoir préalablement formé *in situ* le carboxylate de lithium avec un équiv de *n*-BuLi à -78 °C) suivi de l'addition de MeI puis chauffage à 40 °C (piégeage externe, entrée 4). Comme l'acide 2-éthyl-3,4-diméthoxybenzoïque (**157**) résultant de la métallation latérale¹⁹⁴ de **122** est aussi formé dans ces conditions, le rendement de la métallation aromatique est la combinaison des rendements de **122** et **157** (91 %). Le rendement en **122** n'est pas amélioré lorsque **149** est ajouté lentement à MeI dans le THF à 0 °C (addition inverse).¹⁹⁵

¹⁹² L'acide vératrique et la vératrine se trouvent naturellement en quantité importante dans la racine de l'hellébore blanc (*Veratrum album*), et dans les semences de cévadille ou sabadilla.

¹⁹³ Fraser, R.R. ; Mansour, T. S. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3442.

¹⁹⁴ Clark, R. D. ; Jahangir, A. *Org. React.* **1995**, *47*, 1.

¹⁹⁵ Concernant le transfert d'espèces instables thermiquement et/ou insolubles, voir ref^{157f}.

Tableau 3. Métallation de l'acide vétratrique (8) avec les bases fortes

Entrée	Conditions ^{b,c}	Rendement, % ^a			
		C2	C5	C6	Autres, %
1	1) LDA (5 équiv), 0 °C 2) MeI, 0 °C → 40 °C	0	0	0	—
2	1) LDA (5 équiv), 66 °C 2) MeI, 40 °C	9 [122]	0	0	—
3	1) LTMP (2.2 équiv), 0 °C 2) MeI, 0 °C → 40 °C	44 [122]	0	0	< 3 [157]
4	1) <i>n</i> -BuLi (1 équiv), -78 °C 2) LTMP (4 équiv), 0 °C 3) MeI, 0 °C → 40 °C	64 (40*[122])	0	0	27 [157]
5	LTMP (3 équiv), TMSCl (3 équiv) (ISQ), -78 °C → TA	15 [154]	0	15 [156]	< 3 [158]
6	LTMP (5 équiv), TMSCl (5 équiv) (ISQ), -78 °C → TA	6 [154]	8 [155]	52 (20*[156])	34 (10* [158])
7	1) LTMP (5 équiv), 0 °C 2) TMSCl (5 équiv), 0 °C → TA	35 (15*[154])	0	3 [156]	—
8	1) <i>s</i> -BuLi/TMEDA (5 équiv), -78 °C → -30 °C 2) MeI, -30 °C → TA	21 [122]	6 [152]	35 [153]	22 [159]
9	1) <i>s</i> -BuLi/TMEDA (2.2 équiv), -30 °C 2) MeI, -30 °C → TA	0	0	0	22 [159]
10	1) <i>n</i> -BuLi/ <i>t</i> -BuOK (4 équiv), -78 °C → -50 °C 2) MeI, -78 °C → TA	22 [122]	51 [152]	17 [153]	—

^a Les rendements et les ratios en produits ont été déterminés par RMN ¹H du mélange brut réactionnel, après acidification et extraction à l'éther. Les produits **154**, **156**, **158**, **159** ont été purifiés par chromatographie (voir partie expérimentale). Les rendements purifiés sont suivis par un astérisque (*). ^b Les réactions sont effectuées dans le THF. La base est mise en réaction avec **8** pendant 2 h. Technique de piégeage externe utilisée sauf indications contraires. Piégeage *in situ* (ISQ) : l'acide **8** est ajouté à une solution de LTMP et TMSCl dans le THF à -78 °C. L'hydrolyse (HCl 2M) est effectuée à TA. ^c Les acides **122**, **152**, **153** sont connus dans la littérature. (**122**) : voir réf. 172. (**152**) : Borchardt, R. T. ; Bhatia, P. *J. Med. Chem.* **1982**, 25, 263. (**153**) : Wu, T-C. ; Rieke, R. D. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2378.

La technique de piégeage *in situ* (ISQ),¹²⁶ au cours de laquelle l'acide **8** est ajouté à une solution contenant LTMP (3 équiv) et TMSCl (3 équiv) à -78 °C, donne un mélange d'acide 2-triméthylsilyl-3,4-diméthoxybenzoïque (**154**) et d'acide 6-triméthylsilyl-3,4-diméthoxybenzoïque (**156**) (entrée 5 et Figure 29). Avec 5 équiv de LTMP, les trois produits monosilylés **154-156** (ratio 6 : 8 : 52) sont formés ainsi que l'isomère disilylé **158** (34 %) (entrée 6). Les acides **122**, **152**, **153** sont connus dans la littérature (voir note c du Tableau 3).

La position des groupes TMS dans **156** et **158** est déterminée par la technique NOESY. Pour **156**, l'hydrogène H5 résonant à 7.19 ppm donne des interactions avec le méthoxy à

3.97 ppm et avec le groupe TMS à 0.36 ppm. Donc le TMS de **156** est situé dans la position *ortho* du carboxylate (C6). Le carboxylate de **158** est situé à proximité de deux groupes TMS car l'hydrogène H5 (7.13 ppm) montre des interactions NOESY avec le méthoxy à 3.90 ppm et avec le TMS à 0.34 ppm.

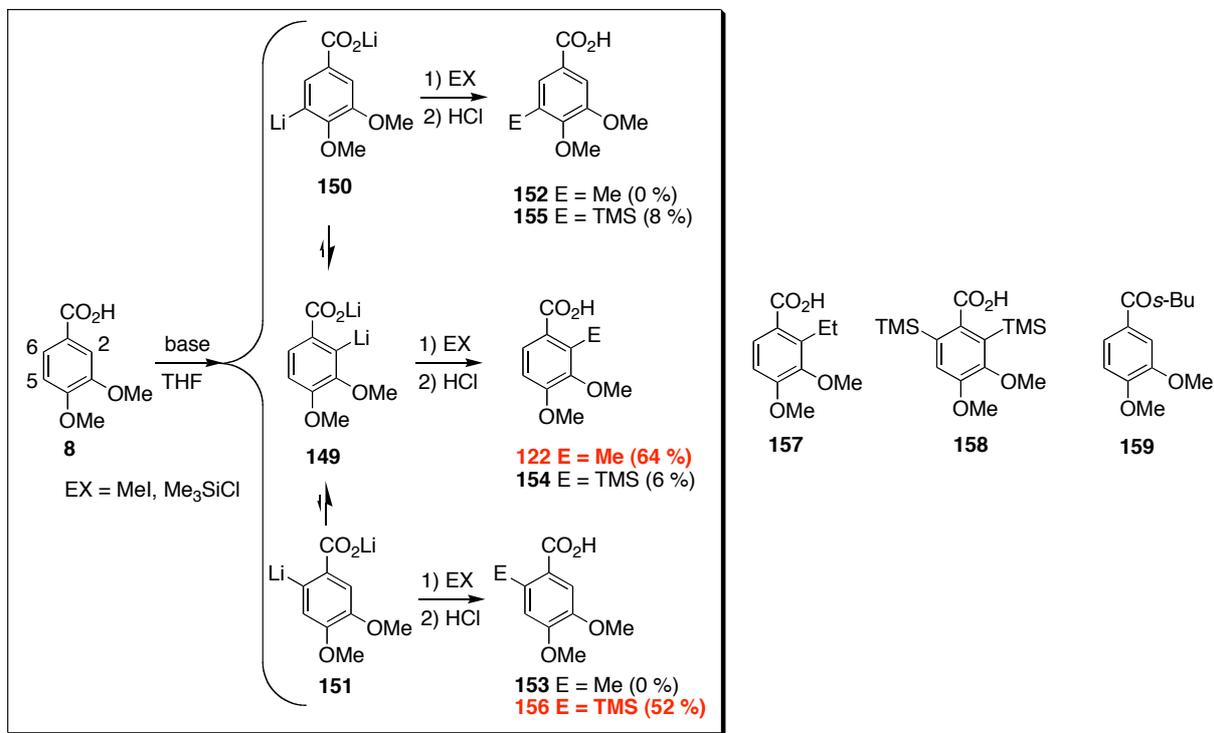


Schéma 36. Métallation de l'acide vératrique (8)

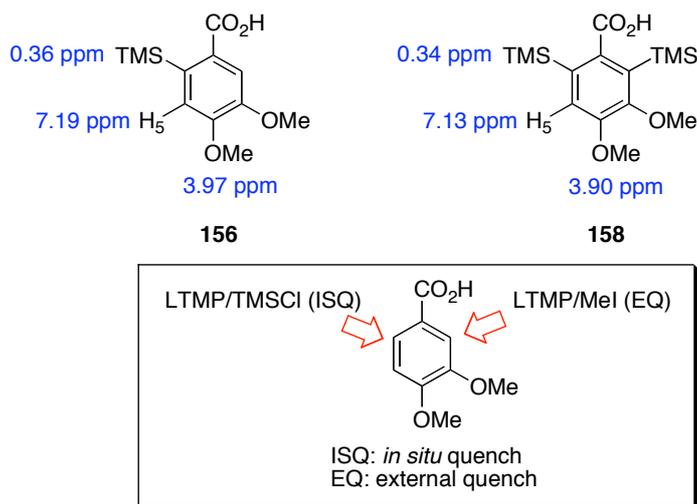


Figure 29. Structures de **156** et **158** établies par expériences NOESY

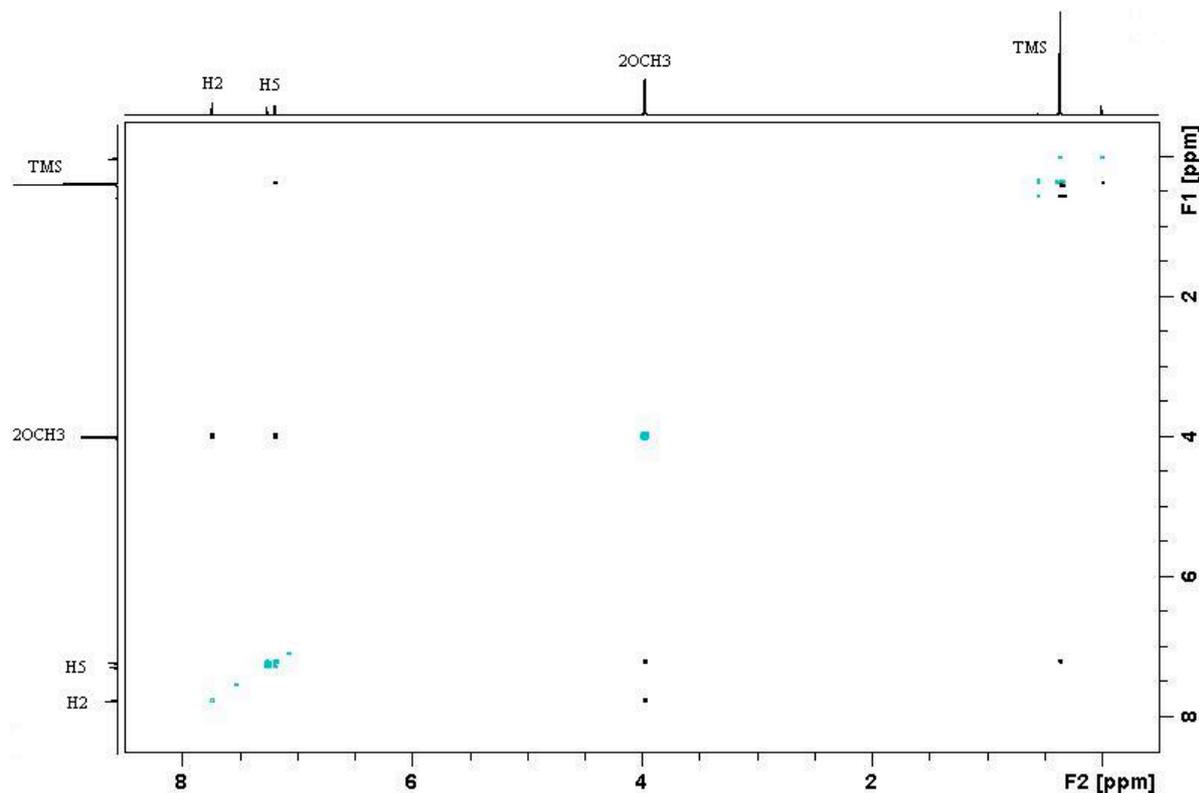


Figure 30. Spectre NOESY phasé de 156

Les résultats obtenus peuvent être rationalisés de la façon suivante. Le fait que la déprotonation de **8** par LTMP/TMSCl dans les conditions ISQ (entrées 5 et 6) ne soit pas régiosélective est une indication forte que les trois dianions **149-151** ont bien été formés. Dans les conditions de piégeage externe (entrées 2-4), les 5-lithio- et 6-lithio 3,4-diméthoxybenzoates de lithium (**150** et **151**), grâce à une séquence protonation/déprotonation faisant intervenir la 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine (TMP)/LTMP, isomérisent pour donner **149** lithié en C2 et thermodynamiquement plus stable car moins basique (Schéma 37).

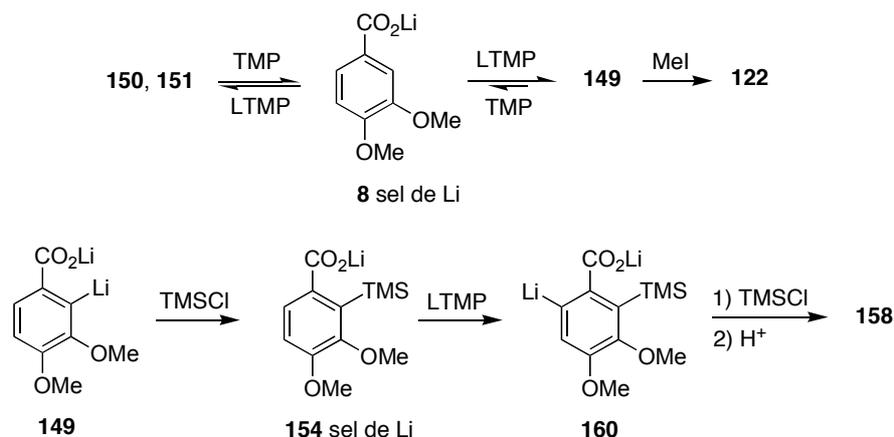


Schéma 37. Mécanisme de formation de 158 dans les conditions de piégeage ISQ

Le dianion **149** est stable après 2 h au reflux du THF (66 °C) et l'acide 3,4-diméthoxy-2-méthylbenzoïque (**122**) est obtenu comme seul produit après piégeage par MeI. Dans les conditions de piégeage ISQ, la réaction des dianions **149-151** avec TMSCl est plus rapide que

l'isomérisation de **150** et **151** conduisant à **149**. Le TMSCl restant ne détruit pas l'excès de LTMP qui peut métaller **154** pour donner le dianion **160** dont la réaction avec TMSCl donne **158**.

L'intervention d'un intermédiaire 2,5-dilithiobenzoate de lithium **161** peut être écartée car une telle espèce par réaction avec MeI devrait conduire en principe à **162** qui n'est pas isolé (Figure 31). Dans ce cas, Me₂SO₄ est cependant plus réactif que MeI pour réagir avec les espèces organométalliques intermédiairement formées.

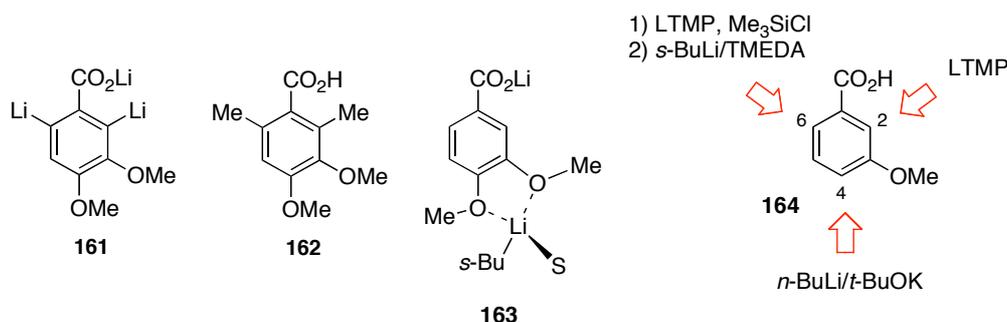


Figure 31. Composés 161-164

L'isomérisation **150,151** → **149** n'est pas observée en l'absence d'une source de protons (tétraméthylpipéridine). La réaction de **8** avec le complexe 1:1 *s*-BuLi/TMEDA (5 équiv) dans le THF à -78 °C → -30 °C (entrée 8, Tableau 3) suivi du piégeage par MeI à -30 °C donne **122,152,153** (ratio 21:6:35). Cette transformation est observée seulement si un large excès de base est utilisé. L'échange H-Li n'est pas observé avec 2.2 équiv de *s*-BuLi/TMEDA (entrée 9) sans doute parce que les électrons *p* des groupes méthoxy coordinent fortement le deuxième équivalent de base, conduisant à un complexe **163** (Figure 31).¹⁹⁶ La cétone non désirée **159** également formée résulte de l'addition nucléophile de *s*-BuLi au carboxylate.¹⁹⁷ L'addition de **8** à 4 équiv de "superbase" LICKOR préformée (*n*-butyllithium et *tert*-butylate de potassium 1:1),¹²⁷ suivie du piégeage par l'iodométhane (-78 °C → 20 °C) conduit aux acides **122, 152** et **153** (ratio 22:51:17, entrée 10). **8** n'est pas métallé par 4 équiv de LICKOR pendant 1 h à 60 °C.^{7c}

Les acidités des trois protons de l'acide vétratrique sont donc cinétiquement très proches. Comparativement, *n*-BuLi/*t*-BuOK métalle préférentiellement la position C4 de l'acide *mé*ta-anisique (**164**) à basse température (C2:C4:C6, 9:80:11).^{7g} *s*-BuLi/TMEDA métalle de façon non régiosélective les positions C2, C4, et C6 de **164** et il n'y a pas interconversion des espèces organométalliques résultantes.

Selon les conditions optimisées décrites entrée 4 (Tableau 3), le lithio benzoate de lithium **149** réagit également avec des électrophiles très variés pour donner les produits *ortho*-substitués attendus. Ainsi, D₂O, l'iodoéthane, l'hexachloroéthane, le 1,2-dibromotétrachloroéthane, l'iode, le disulfure de diméthyle, le dioxyde de carbone, le DMF, le benzaldéhyde, le phénylisocyanate et le dioxygène conduisent aux produits attendus (Tableau 4). Les dérivés d'acide vétratrique ainsi obtenus sont des intermédiaires utiles en synthèse

¹⁹⁶ Marsais, F. ; Cronnier, A. ; Trecourt, F. ; Queguiner, G. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1133.

¹⁹⁷ Ahn, T. ; Cohen, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 203.

organique.^{186,198} Bien que les rendements soient relativement modestes, la technique décrite est utile car aucune protection ou déprotection de la fonction acide carboxylique n'est requise. Avec CO₂, la réaction conduit à l'acide hémipinique (**169**).

Quand **2** est piégé par le DMF ou le benzaldéhyde, la cyclisation des adduits primaires **170** et **171** se produit simultanément et les dérivés phtalide et lactone **174** et **175** sont obtenus. De plus, l'adduit **172** dérivé du phénylisocyanate donne le phtalimide **176**, avec un rendement modeste (35 %) (Figure 32). La séquence lithiation/oxygénation (LTMP puis O₂) conduit régiosélectivement au dérivé hydroxylé **173**.

Tableau 4. Synthèse d'acides 3,4-diméthoxybenzoïques substitués en position C2

EX	E	Produit (%) ^a	P _f (°C)	P _f litt (°C)
D ₂ O	D	50 [165]	—	—
MeI	Me	40 [122]	180-182	184 ¹⁷²
EtI	Et	10 [157]	152-154	152-154 ¹⁹⁹
C ₂ Cl ₆	Cl	40 [166]	201.5-202	200-202 ²⁰⁰
C ₂ Br ₂ Cl ₄	Br	47 [107]	204-205	206-208 ²⁰¹
I ₂	I	55 [167]	204.5-205	205-206 ²⁰²
Me ₂ S ₂	MeS	45 [168]	88.5-90.5	—
CO ₂	CO ₂ H	68 [169]	170-171	177 ²⁰³
DMF	CHO	34 [170] ^b	118-119	122.5-123.5 ¹⁸¹
PhCHO	Ph(CHOH)	40 [171] ^c	94-94.5	92.5-93 ¹⁷⁰
PhNCO	PhNHCO	35 [172] ^d	161-163	162 ¹⁸²
O ₂	OH	24 [173] ^e	—	170-172 ²⁰⁴

^a Rendements isolés. ^b Produit cyclise en hydroxyphtalide **174**. ^c Produit cyclise en lactone **175**.

^d Produit cyclise en phtalimide **176**. ^e Rendement brut.

¹⁹⁸ Dressman, B. A. ; Fritz, J. E. ; Hammond, M. ; Hornback, W. J. ; Kaldor, S. W. ; Kalish, V. J. ; Munroe, J. E. ; Reich, S. H. ; Tatlock, J. H. ; Shepherd, T. A. ; Rodriguez, M. J. ; Jungheim, L. N. WO9509843, 1995.

¹⁹⁹ Bachman, G. B. ; Hokama, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 4365.

²⁰⁰ Raiford, L. C. ; Floyd, D. E. *J. Org. Chem.* **1943**, *8*, 358.

²⁰¹ Frisch, K. C. ; Bogert, M. T. *J. Org. Chem.* **1944**, *9*, 338.

²⁰² Manske, R. H. F. ; McRae, J. A. ; Moir, R. *Y. Can. J. Chem.* **1951**, *29*, 526.

²⁰³ Larock, R. C. ; Fellows, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1900.

²⁰⁴ Ramachandra, R. L. ; Reddy, S. C. V. *Tetrahedron* **1963**, *19*, 1371.

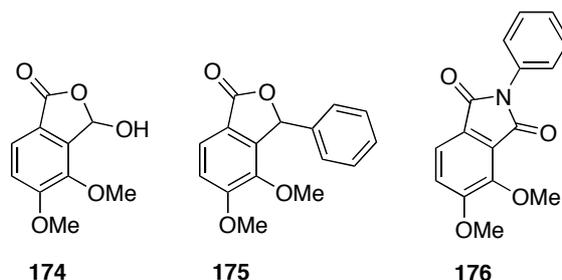


Figure 32. Hydroxyphthalide 174, lactone 175 et phthalimide 176

En résumé, l'acidité des trois protons de l'acide vétratrique est cinétiquement proche. Dû à l'effet coopératif des groupes *ortho*-directeurs CO₂Li et 3-MeO à promouvoir la métallation dans la position *ortho* commune, l'hydrogène H2 est thermodynamiquement plus acide. L'*ortho*-fonctionnalisation de l'acide 3,4-diméthoxybenzoïque et de ses dérivés de façon présumée, *via* l'espèce dilithiée associée fournit une méthode rapide et directe de préparation d'acides benzoïques substitués (Schéma 38). La fonction acide carboxylique est facilement transformée chimiquement en hétérocyles très divers (*vide supra*).²⁰⁵

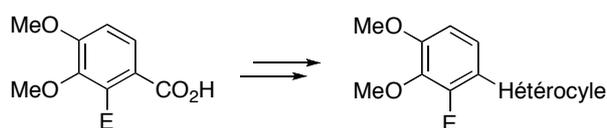


Schéma 38. Acides 3,4-diméthoxybenzoïques précurseurs d'hétérocyles fonctionnalisés

Comme perspective à cette réaction, il est intéressant de noter que par réaction de l'acide vétratrique ou l'acide anisique avec les céténimines, les isoindolinones **177** qui sont des précurseurs de composés de la famille des aristocularines²⁰⁶ sont potentiellement accessibles (Schéma 39).

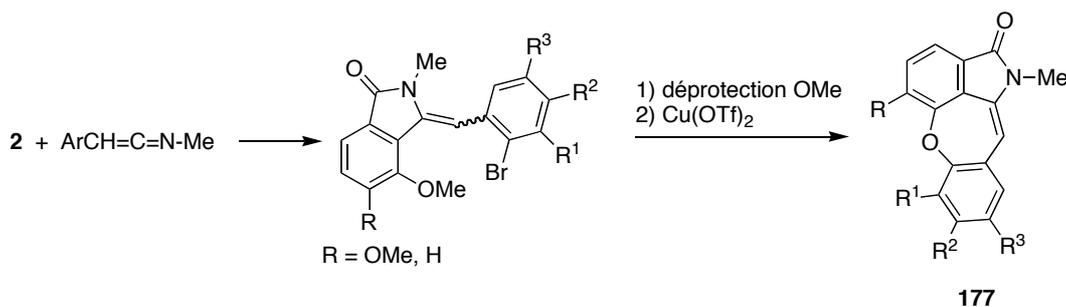


Schéma 39. Synthèse d'isoindolinones précurseurs de aristocularines 177

5- Étude de la métallation d'acides 2-naphtalène 2-carboxyliques diversement substitués — Résultats

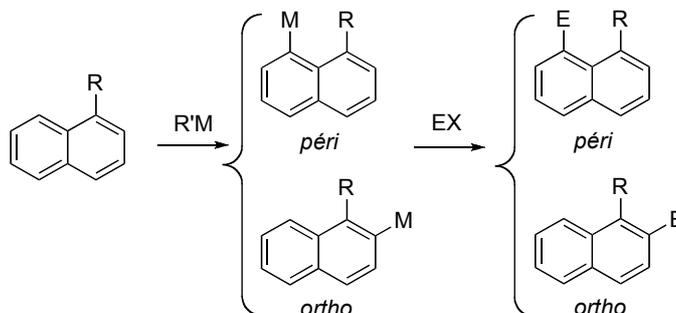
5-1- Introduction — Métallation de cycles naphtaléniques et de polycycles — Littérature

²⁰⁵ Eicher, T. ; Hauptmann, S. (2^e édition 2003). *The Chemistry of Heterocycles : Structure, Reactions, Syntheses, and Applications*. Wiley-VCH.

²⁰⁶ Moreau, A. ; Couture, A. ; Deniau, E. ; Grandclaudeon, P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4527.

Les réactions d'*ortho* et de périlithiation de cycles naphthaléniques ont été relativement peu étudiées.^{207,208} Les meilleurs groupes de périlithiation sont ceux capables de complexer le lithien réactif mais qui n'acidifient pas les positions *ortho*. Les composés donnant des réactions de périlithiation sont donc des naphthalènes portant des substituants riches en électrons (*e.g.* OMe, NMe₂, ou CH₂NMe₂) (Tableau 5).²⁰⁸

Tableau 5. Réaction de *péri* et d'*ortho*-lithiation de naphthalènes 1-R-substitués²⁰⁹



R	conditions de métallation	électrophile	rendement (%)	
			<i>Peri</i>	<i>ortho</i>
OH	<i>t</i> -BuLi, tétrahydropyrane (THP), 20 °C	Me ₂ S ₂	50	50
OMe	<i>n</i> -BuLi, Et ₂ O- <i>n</i> -hexane, 20 °C	CO ₂	8	20
OMe	<i>n</i> -BuLi, Et ₂ O- <i>n</i> -hexane, TMEDA, 20 °C	CO ₂	0.4	60
OMe	<i>t</i> -BuLi, <i>n</i> -pentane-cyclohexane, 20 °C	CO ₂	19.4	0.6
OMe	LICKOR, THF, -78 °C	D ₂ O	0	92
OCH ₂ OMe	LICKOR, THF, -78 °C	D ₂ O	0	95
(OCH ₂) ₂ CH ₂ SiMe ₃	<i>n</i> -BuLi, Et ₂ O, 20 °C	TMSCl	0	87
OCONEt ₂	<i>n</i> -BuLi/TMEDA, THF, -78 °C	MeI	0	90
NH ₂	<i>n</i> -BuLi, Et ₂ O	CO ₂	20	0
NMe ₂	<i>n</i> -BuLi, Et ₂ O, 20 °C	DMF	76	0
CH ₂ NMe ₂	<i>n</i> -BuLi, Et ₂ O- <i>n</i> -hexane, 20 °C	Ph ₂ CO	60	6
CH(OMe) ₂	<i>n</i> -BuLi, Et ₂ O, -78 à 0 °C	MeI	27	13
CH(NEt ₂)OLi	<i>n</i> -BuLi, benzène au reflux	MeI	2	33
CONEt ₂	<i>s</i> -BuLi/TMEDA, THF, -78 °C ²¹⁰	TMSCl	0	80
CON <i>i</i> -Pr ₂	<i>s</i> -BuLi, THF, -78 °C	D ₂ O	0	93

Au laboratoire, il a été montré qu'il est possible de métaller l'acide 1-naphtoïque (**178**) (Schéma 40).^{7d} Alors que **178** ne réagit pas dans les conditions de piégeage externe pour

²⁰⁷ Revue : ref. ^{106o}.

²⁰⁸ Clayden, J. ; Frampton, C. S. ; McCarthy, C. ; Westlund, N. *Tetrahedron* **1999**, 55, 14161 et références citées.

²⁰⁹ Références citées dans ref. ^{106o}.

²¹⁰ Watanabe, M. ; Snieckus, V. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 1457

donner **179**, le mélange LTMP/TMSCl, (technique de piégeage *in situ*)¹²⁶ permet d'obtenir l'acide 2-triméthylsilylnaphtoïque **181** avec un rendement de 65 %. Bien que l'équilibre entre **178** et **180** soit très déplacé vers la gauche, la vitesse de réaction de LTMP avec TMSCl est lente et TMSCl réagit avec **180** de façon irréversible pour conduire au composé *ortho*-silylé.^{7d}

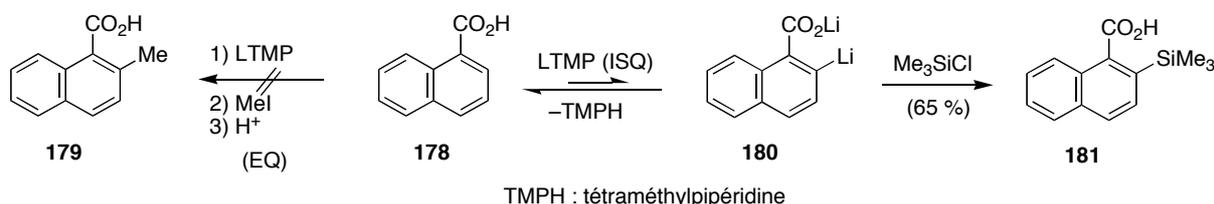


Schéma 40. *Ortho*-lithiation de l'acide 1-naphtoïque (**178**) par piégeage *in situ* (LTMP/TMSCl)

L'utilisation de 4 équiv de base LICKOR (formée à partir du mélange stœchiométrique *n*-BuLi/*t*-BuOK)¹²⁷ dans le THF à -78 °C permet la déprotonation de l'acide 1-naphtoïque (**178**) en position *ortho* et péricyclique (Schéma 41). À ce jour, aucune méthode efficace d'*ortho*-métallation de l'acide 2-naphtoïque **186** n'a été trouvée.

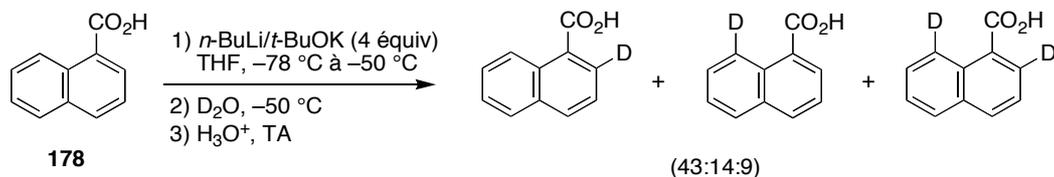


Schéma 41. Métallation de l'acide 1-naphtoïque (**178**) par la base LICKOR

L'addition nucléophile des alkyllithiens au système π de naphthalènes est plus généralement observée.²¹¹ La méthode présente de l'intérêt car elle permet une introduction rapide régio et stéréosélective de substituants alicycliques dans la structure naphthalène. Les rares études effectuées dans ce domaine concernent l'addition d'alkyllithiens au naphthalène,²¹² l'addition de réactifs de Grignard aux acylnaphtalènes,²¹³ aux nitronaphtalènes²¹⁴ et aux 1- et 2-naphtyloxazolines²¹⁵ (Schéma 42).

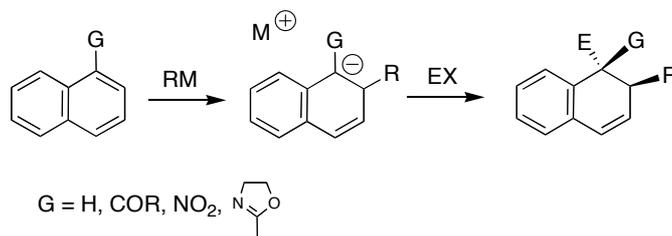


Schéma 42. Réactions d'addition conjuguée sur le cycle naphthalénique

Kündig a montré qu'il est possible d'introduire deux substituants adjacents sur le noyau

²¹¹ Revue récente : ref. 106m

²¹² Eppley, R. L. ; Dixon, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1606.

²¹³ Fuson, R. C. ; McKusick, B. C. ; Spangler, F. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 597.

²¹⁴ Bartoli, G. ; Bosco, M. ; Baccolini, G. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2649.

²¹⁵ Pridgen, L. D. ; Mokhallalati, M. K. ; Wu, M.-J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1237.

naphtalène de complexes du chrome.²¹⁶ Alors que les oxazolines aromatiques peuvent être *ortho*-métallées puis alkylées par les réactifs électrophiles,^{92,217} les 1-naphtyloxazolines (**182**) présentent une réactivité différente : les organolithiens additionnent de façon stéréosélective ces composés et conduisent à des 1,2-dihydronaphtalènes trisubstitués **183** après piégeage de l'intermédiaire azaénolate par un réactif électrophile. Lorsque l'oxazoline est chirale (Schéma 43), la méthode permet de préparer des composés optiquement actifs avec d'excellents excès énantiomériques.²¹⁸ Le réactif électrophile additionne l'énolate en *anti* par rapport à l'organolithien. De même, il a été montré²¹⁹ que l'addition d'organolithiens aux 2-naphtyloxazolines **184** suivie du piégeage de l'anion par l'iodure de méthyle conduit aux produits attendus **185**.

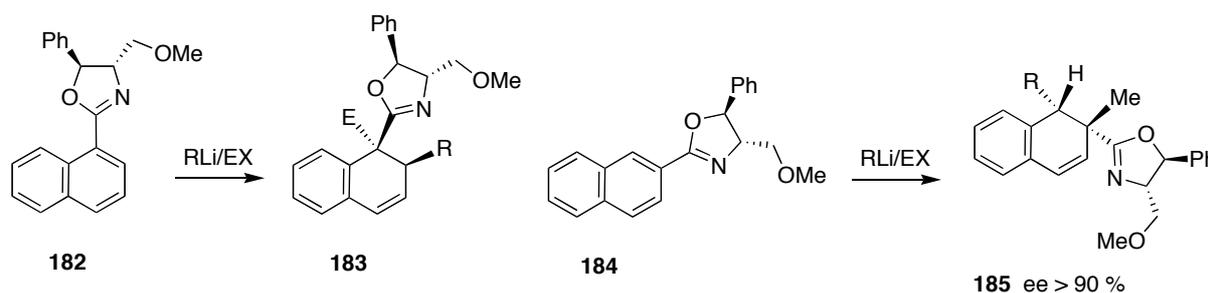


Schéma 43. Réactions d'addition conjuguée des naphtyloxazolines **182** et **184**

Des travaux réalisés dans l'équipe ont permis de montrer que les bases alkyllithiées donnent des réactions d'addition-1,4 avec les acides 1- et 2-naphtoïques (**178** et **186**, respectivement) (Schéma 44). La réaction conduit à des acides dihydronaphtoïques 1,1,2-trisubstitués.^{104,220} Dans ces transformations, la régiosélectivité est contrôlée sur trois centres.

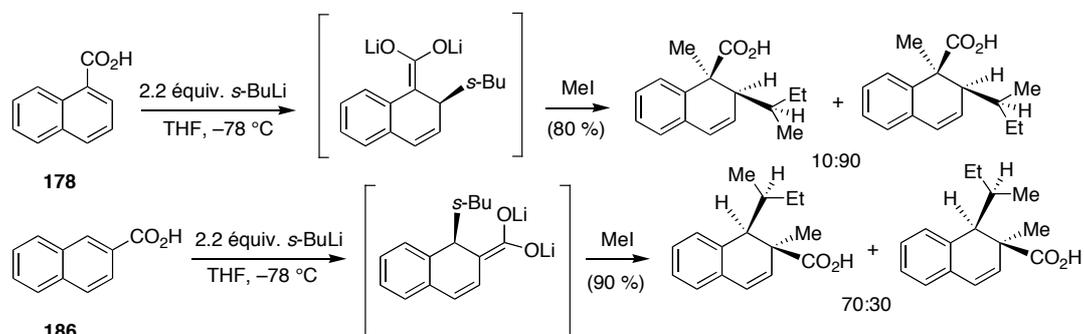


Schéma 44. Réactions d'addition conjuguée des acides 1- et 2-naphtoïques (**178** et **186**)

La métallation du naphtalène **187** et du binaphtalène **189**²²¹ [pour lesquels la position C8

²¹⁶ (a) Kündig, E. P. ; Simmons, D. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1320. (b) Kündig, E. P. ; Desobry, V. ; Simmons, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6962. (c) Kündig, E. P. ; Ripa, A. ; Liu, R. ; Bernardinelli, G. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4773.

²¹⁷ Meyers, A. I. ; Mihelich, E. D. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3158.

²¹⁸ Shimano, M. ; Meyers, A. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6437 et références cités.

²¹⁹ Meyers, A. I. ; Hoyer, D. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3667.

²²⁰ Plunian, B. ; Vaultier, M. ; Mortier, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 81.

²²¹ (a) Dallacker, V. F. ; Leuther, P. ; Wabinski-Westerop, K. *Chemiker-Zeitung* **1989**, *113* (3), 97. (b) Dallacker, V. F. ; Leuther, P. ; Wabinski-Westerop, K. *Chemiker-Zeitung* **1989**, *113* (3), 103.

est occupée par un substituant isopropyle (non métallable) a été réalisée par Dallacker] conduit après piégeage par un électrophile aux composés substitués **188** et **190**, respectivement. Il est probable que dans ces transformations, le complexe *s*-BuLi/TMEDA, cinétiquement plus basique, donne de meilleurs résultats.^{106e,222}

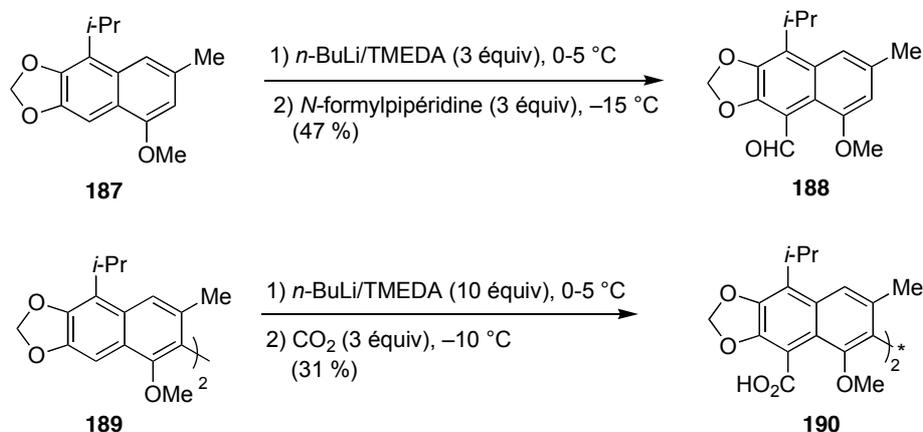


Schéma 45. Métallation du naphthalène **187** et du bis-naphthalène **189** d'après Dallacker

5-2- Métallation de l'acide 4,6,7-triméthoxy-8-méthyl-naphtalène-2-carboxylique (**191**) — Préparation de naphtalènes diversement substitués en position 8 du cycle

L'objectif est d'introduire en position C3 du cycle (entre la fonction CO₂H et le méthoxy en C4) un atome d'halogène (Br, I) pour permettre le couplage autorisant l'accès à des analogues structuraux asymétriques du gossypol.

La métallation de l'acide 8-méthyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène-2-carboxylique (**191**) dont la préparation est décrite chapitre 3, partie 2 a été étudiée (Schéma 46). LTMP en excès (5 équiv) déprotonne sélectivement le méthyle latéral.¹⁹⁴ Ce résultat n'est pas inattendu : le pKa d'un méthyle benzylique est de l'ordre de 28 (DMSO). Dans les conditions de piégeage interne — l'acide **191** est ajouté au mélange LTMP/TMSCl à -78 °C —, **192** est formé avec un rendement de 88 %. Dans les conditions de piégeage externe avec MeI — l'électrophile est additionné à l'anion préalablement formé —, l'acide 8-éthyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène-2-carboxylique (**193**) est formé (90 %). En présence de disulfure de diméthyle (piégeage externe), l'acide 8-bis(thiométhyl)méthyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène-2-carboxylique (**198**) est formé (60 %) (Figure 33). On peut supposer que l'anion **194** initialement formé est stable dans le milieu. *s*-BuLi/TMEDA et *t*-BuLi conduisent aux cétones **195** (R = *s*-Bu et *t*-Bu). *s*-BuLi/TMEDA et *t*-BuLi sont trop nucléophiles dans les conditions réactionnelles pour métaller le cycle alors que le complexe *n*-BuLi/LiDMAE²²³ (5 équiv, -78 °C à -65 °C) laisse l'acide **191** inchangé. Les composés **196** et **197** résultant de la métallation de **191** dans la position C3 ne sont pas détectés dans les spectres RMN des mélanges bruts réactionnels. En conclusion, lorsqu'un groupe méthyle est présent dans la position C8 de **191**, seule cette position est métallable. *Ce résultat est important car il permet potentiellement d'introduire n'importe quel substituant dans cette position benzylique du cycle* (substituants R¹ composé **1**,

²²² Le complexe *s*-BuLi/TMEDA effectue la métallation de Me₄Si 1000 fois plus rapidement que *n*-BuLi/TMEDA. Voir : Langer, A. W. *Adv. Chem. Ser.* **1974**, No. 130.

²²³ Régiosélectivité des bases *n*-BuLi/aminoalkoxides et notamment *n*-BuLi/LiDMEA : ref. ¹³²

Schéma 1). Il est d'autre part montré plus loin que le brome peut être introduit dans la position C3 du cycle naphthalénique par bromation électrophile classique.

Pour pouvoir métaller en C3, le substituant méthyle en C8 doit être remplacé par un substituant non métallable (*i*-Pr, substituant présent dans le gossypol, Et, *n*-Pr, etc.).

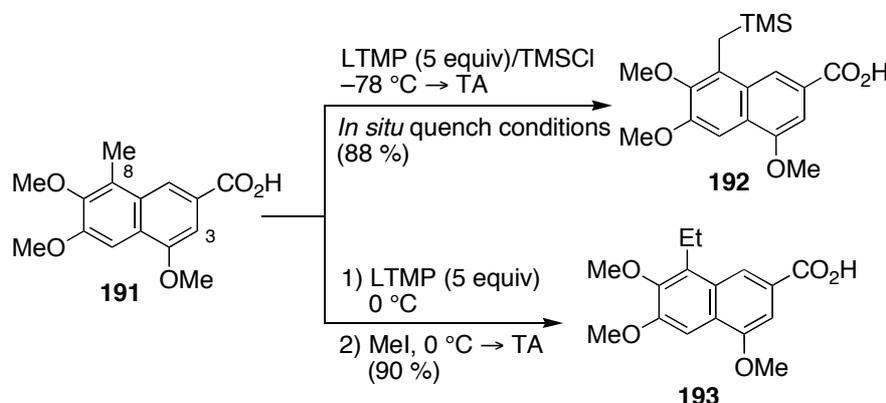


Schéma 46. Métallation de l'acide 8-méthyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène-2-carboxylique (191)

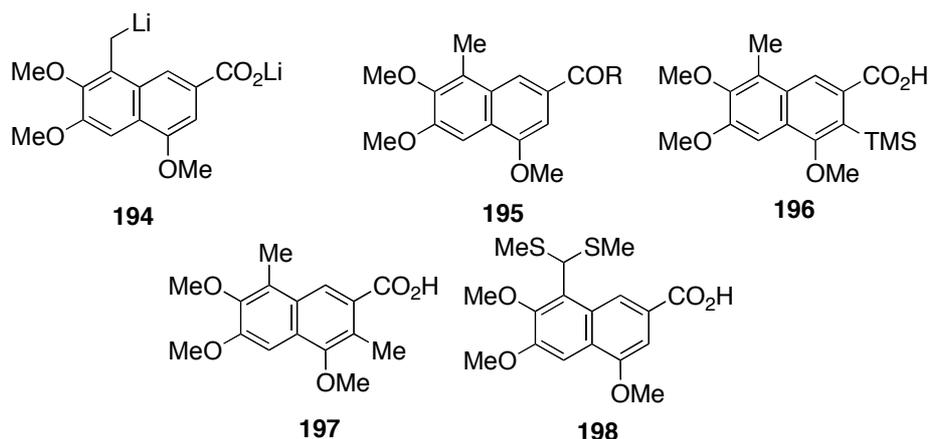


Figure 33. Naphtalènes 194-198

5-3- Métallation de l'acide 8-isopropyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène-2-carboxylique (199)

L'acide 8-isopropyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène-2-carboxylique (199) (préparation : chapitre 3, partie 3) présente trois positions (H1, H3 et H5) susceptibles d'être métallées par les bases fortes.²²⁴ Les conditions réactionnelles les plus efficaces mises au point au laboratoire pour métaller l'acide 3-méthoxybenzoïque ont été utilisées.^{7g} Par traitement avec un excès (5 équivalents) de LTMP à 0 °C pendant 2 h, l'acide 199 est métallé régiosélectivement en position C3 (Schéma 47). Seul l'acide 3-deutério-8-isopropyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène-2-carboxylique 199-3d₁ est formé (24 %). L'augmentation de la quantité de base introduite, la modification de la température et du temps de réaction ne permettent pas d'améliorer la conversion. La réaction de *s*-BuLi/TMEDA (2.2 équivalents, mélange

²²⁴ Revue sur la métallation des naphthalènes : ref. ¹⁰⁶⁰

1:1) à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 2 h conduit après piégeage par D_2O au même régioisomère mais avec une conversion plus faible (5 %). Lorsque 5 équiv du complexe $s\text{-BuLi/TMEDA}$ sont utilisés, une meilleure conversion en **199-3d₁** est observée (15 %), mais une quantité importante de cétone **201** est également isolée (48 %). Même si le rendement doit être optimisé, ces essais montrent que la position C3 est métallable lorsque le substituant en C8 ne possède pas d'hydrogène acide.²²⁵ Des essais doivent être tentés ultérieurement dans les conditions de piégeage interne (LTMP/TMSCl) pour obtenir **200**. Ce composé est potentiellement transformable en dérivé bromé par bromodésilylation.²²⁶

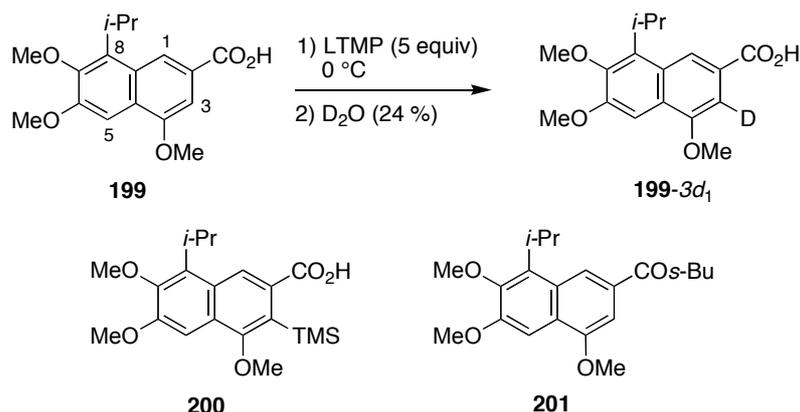


Schéma 47. Métallation de l'acide 4,6,7-triméthoxy-8-isopropynaphtalène-2-carboxylique (**199**)

6- Étude de la métallation latérale des acides 2-méthylvératrique (**122**) et 8-méthyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène-2-carboxylique (**191**)

6-1- Métallation latérale de l'acide 2-méthylvératrique (**122**)

La réaction de métallation latérale (en position benzylique) a été largement étudiée dans la littérature.¹⁹⁴ Snieckus a montré récemment que l'acide 2-méthoxy-6-méthylbenzoïque est métallable latéralement par $s\text{-BuLi}$.²²⁷ À notre connaissance, cette étude n'a jamais été réalisée avec l'acide 3,4-diméthoxy-2-méthylbenzoïque. Sur le plan pratique, cette réaction est importante puisqu'elle permet de moduler *in fine* le substituant R^1 (= isopropyle) du gossypol.

L'optimisation de la métallation latérale de l'acide 3,4-diméthoxy-2-méthylbenzoïque (**122**) a été étudiée en faisant varier le nombre d'équivalents de la base, la température et le temps réactionnel (Schéma 48). Dans les conditions optimales [1) LDA (5 équiv, TA, 2 h). 2) MeI (8 équiv, TA, 3 h)], l'acide 3,4-diméthoxy-2-éthylbenzoïque (**157**) est obtenu avec un rendement brut de 90 %.²²⁸ Il est important de noter qu'en règle générale, les alkylbenzènes à chaîne longue sont difficilement accessibles par réaction directe d'un aryllithien avec un halogénure d'alkyle. Ainsi (voir Tableau 4, Chapitre 2, partie 4), la réaction de EtI avec le dianion **149** conduit au même produit **157** avec un rendement plus faible — 10 %. Les anions benzyliques sont d'autre part plus réactifs vis-à-vis des halogénures d'alkyle à chaîne

²²⁵ Le faible rendement obtenu pourrait être dû à la complexation de la base ($s\text{-BuLi}$) par les groupes méthoxy ($\text{MeO}\cdots\text{Li}\text{-}s\text{-Bu}$). Ce type de complexation est connu. Voir par exemple ref.¹⁹⁶

²²⁶ MacNeil, S. L. ; Familoni, O. B. ; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3662.

²²⁷ Boukouvalas, J. ; Pouliot, M. ; Robichaud, J. ; MacNeil, S. ; Snieckus, V. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3597.

²²⁸ Rendement brut. Le composé **157** n'est pas aisément purifié par recristallisation.

longue.¹⁹⁴ L'acide 2-*n*-propylvératrique **202a** formé avec un rendement de 62 % est un précurseur du gossypol *n*-propylé **203** de même formule brut que le gossypol et dont la préparation constitue un objectif immédiat. De même il est possible de silyler le carbone latéral (**202b**, 37 %) ou de deutérer (**202c**, 90 %). Avec **202b**, le rendement brut est bon mais le produit de réaction est difficile à purifier.

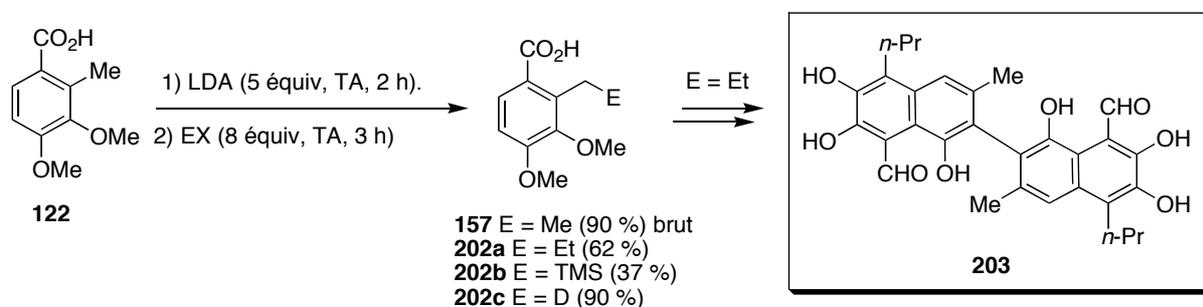


Schéma 48. Métallation latérale de l'acide 2-méthylvératrique (**122**)

Cette réaction de métallation latérale est importante et devra être retravaillée. Nous montrons dans le chapitre 3, partie 3 que les méthodes classiques de la littérature ne permettent pas de préparer de façon régiosélective l'acide 2-isopropyl-3,4-diméthoxybenzoïque (**204**) (Figure 34). Il est connu que l'utilisation de LDA/HMPA permet de métaller les positions benzyliques des composés **205** et **206**.²²⁹ Il devrait donc être possible de transformer l'acide 2-méthyl-3,4-diméthoxybenzoïque (**122**) en acide 2-isopropyl-3,4-diméthoxybenzoïque (**204**) *via* le dérivé éthylé **157** et de façon plus générale de préparer des composés ramifiés en position C2.

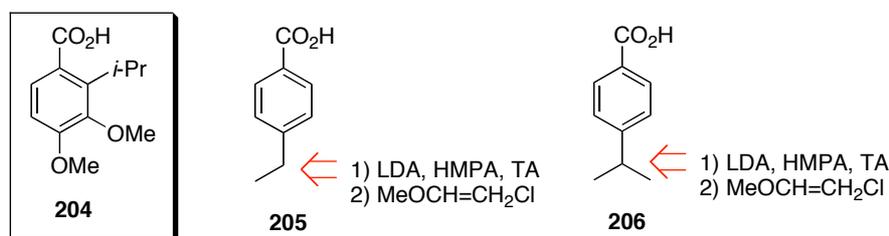


Figure 34. Métallation latérale. Littérature

6-2- Métallation latérale de l'acide 8-méthyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène-2-carboxylique (**191**)

La métallation latérale des acides méthylnaphtoïques a été très peu étudiée.^{229d} Il nous a paru intéressant d'évaluer le comportement de l'acide 8-méthyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène-2-carboxylique (**191**) en milieu basique fort car cette réaction permet potentiellement de modifier la nature du substituant R^1 du gossypol à un stade plus avancé de la synthèse (Schéma 49). En règle générale, les aryllithiens sont difficilement substitués par les halogénures d'alcane à longue chaîne et *a fortiori* par leurs dérivés ramifiés (voir ci-dessus).

²²⁹ Voir par exemple : (a) Bergmark, W. R. ; Meador, M. ; Isaacs, J. ; Thiim, M. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1109. (b) Coughlin, D. J. ; Salomon, R. G. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3784 (voir aussi *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 179. (c) DeGraw, J. I. ; Brown, V. H. ; Tagawa, H. ; Kisliuk, R. L. ; Gaumont, Y. ; Sirotnaks, F. M. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 1227. (d) Hauser, F. M. ; Rhee, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4533.

Dans les conditions optimales [1] LTMP (5 équiv, 0 °C, 2 h). 2) EX (8 équiv, TA, 1-12 h)], les acides naphthalène-2-carboxyliques **207a-d** diversement substitués en position C8 sont obtenus avec des rendements satisfaisants. La réaction de l'iodoéthane conduit à l'acide 4,6,7-triméthoxy-8*n*-propylnaphthalène 2-carboxylique (**207b**, 56 %), précurseur potentiel de l'analogue *n*-propylé **203** du gossypol. Avec le disulfure de diméthyle, le produit de monosubstitution **207c'** n'est pas isolé et est remétallé latéralement lors de l'étape de piégeage. La réaction de la LTMP avec **207c'** est plus rapide que la réaction de la LTMP avec Me₂S₂. Avec TMSCl, la réaction est réalisée dans les conditions de piégeage interne (voir partie expérimentale).

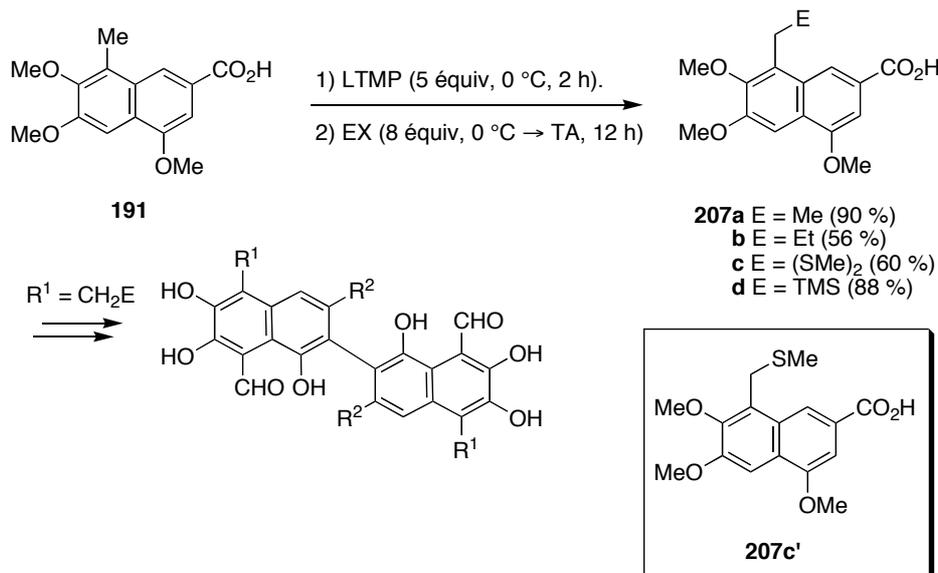


Schéma 49. Métallation latérale de l'acide 8-méthyl-4,6,7-triméthoxynaphthalène-2-carboxylique (**191**)

7- Conclusion

Les connaissances fondamentales acquises au laboratoire nous ont permis de proposer la première méthode générale de préparation d'acides vératriques substitués en position 2 (Figure 35). Les conditions optimisées sont les suivantes [1) *n*-BuLi (1 équiv), -78 °C. 2) LTMP (4 équiv), 0 °C. 3) EX, 0 °C → 66 °C]. Ces dérivés sont utilisables pour des applications très variées autres que celles étudiées dans ce travail (voir chapitre 2, partie 3-3-). L'acide 3,4-diméthoxy-2-méthylbenzoïque (**122**) obtenu grâce à cette technique est à son tour métallable latéralement dans les conditions [1) LDA (5 équiv, TA, 2 h). 2) MeI (8 équiv, TA, 3 h)].

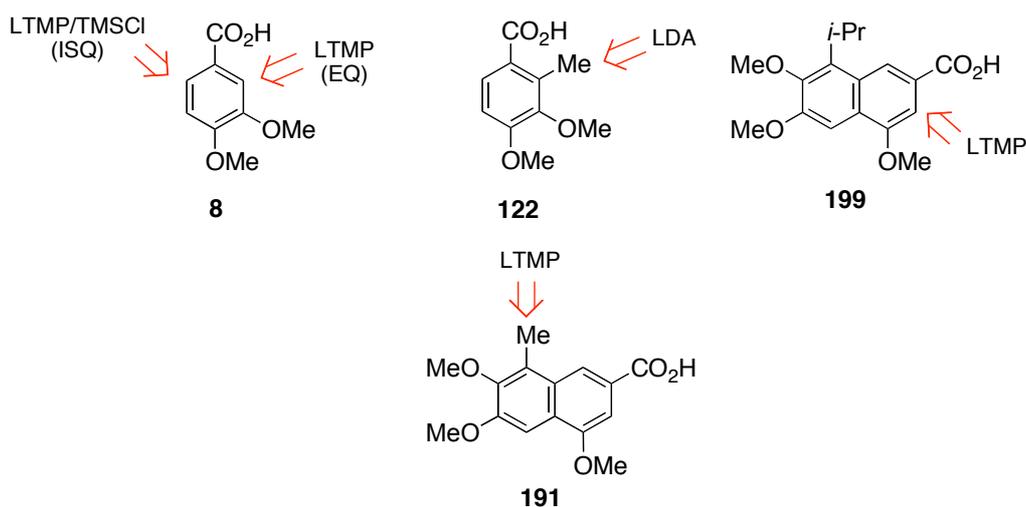


Figure 35. Acides vératriques **8** et **122** et acides naphthoïques **191** et **199**. Sites de métallation

Pour accéder aux analogues chiraux du gossypol, nous avons montré que la position C3 de l'acide 8-isopropyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène-2-carboxylique (**199**) est fonctionnalisable dans les conditions [1) LTMP (5 équiv), 0 °C. 2) EX, 0 °C → 40 °C]. Ces résultats restent à optimiser. Lorsque la position C8 est occupée par un méthyle (**191**), il est possible de substituer cette position dans les conditions [1) LTMP (5 équiv, 0 °C, 2 h). 2) EX (8 équiv, 0 °C → TA, 12 h)].

L'étude concernant la métallation du méthylhémipogossypol protégé **209** et de son dimère l'apogossypol **211** (préparations : voir chapitre 2, partie 7-) a été initiée (Schéma 50). L'objectif est d'introduire en position C5 du naphthalène une fonction CHO. Comme il est connu dans la littérature que le groupe méthoxyméthyle (MOM) exerce un pouvoir *ortho* directeur meilleur que le groupement méthoxy,²³⁰ la fonction OH en C4 de **208** a été protégée par MOMCl en présence de *N,N'*-diisopropyléthylamine (DIPEA) (69 %).²³¹ Dans l'état actuel de nos travaux, le dimère **210** dans les mêmes conditions conduit à un mélange de produits.

²³⁰ Snieckus, V. *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 2047 et références citées.

²³¹ Ghosh, S. ; Rivas, F. ; Fischer, D. ; Gonzalez, M. A. ; Theodorakis, E. A. Ghosh, S. ; Rivas, F. ; Fischer, D. ; Gonzalez, M. A. ; Theodorakis, E. A. *Org. Lett.* **2004**, *6* (6), 941.

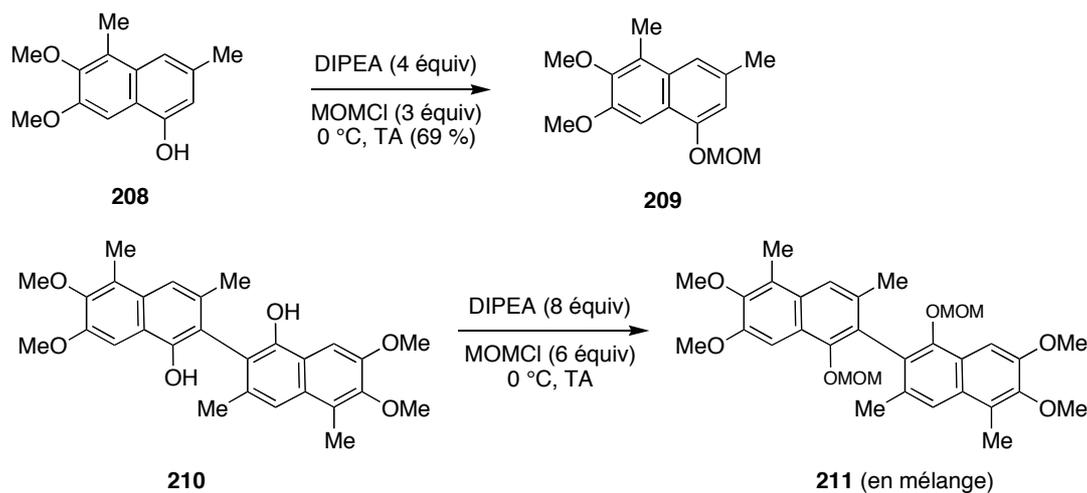


Schéma 50. Protection du naphthalène 208 et du bis-naphthalène 210

La métallation du naphthalène 209 peut avoir lieu dans 4 positions différentes (Figure 36) : les positions benzyliques en C2 et C8, la position C3 en *ortho* par le groupement OMOM, ou bien la position C5 activée par le méthoxy en *ortho* et le OMOM en *péri*. La situation est plus compliquée avec le dimère 211. Il sera nécessaire de *métaller* de façon concomittante les deux positions C5 et C5' doublement activées par le méthoxy et le OMOM, sans toucher aux groupes méthyles. Dans les deux cas, on peut prévoir que les alkylithiens, préférentiellement le complexe 1:1 *s*-BuLi/TMEDA, sera l'agent métallant de choix pour fonctionnaliser sélectivement la position C5/C5' alors que les amidures devraient métaller préférentiellement les positions benzyliques thermodynamiquement plus basiques.²³²

Compte tenu des résultats obtenus par Dallacker (voir chapitre 2, partie 5), les binaphthalènes ne possédant pas de groupement métallable en C8 (par exemple *i*-Pr, Et, ...) devraient raisonnablement pouvoir être métallés en C3.

Les deux groupes formyles peuvent également être introduits par réaction de Vilsmaier-Haack ou par réaction avec $\text{TiCl}_4/\text{MeOCHCl}_2$.^{4,9a,80,88,233}

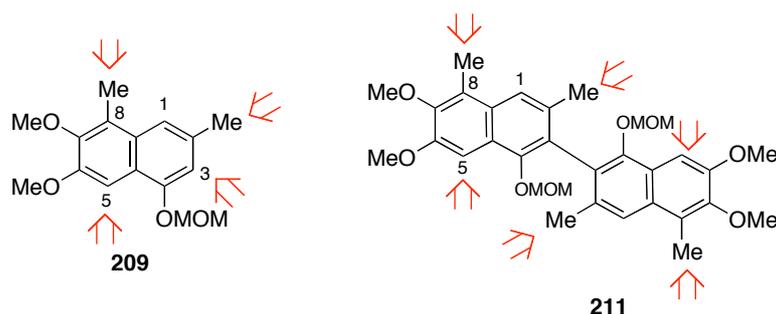


Figure 36. Métallation du naphthalène 209 et du bis-naphthalène 211

²³² Déprotection du groupe MOM en présence de la fonction aldéhyde en milieu acide : Glaser, T. ; Liratzis, I. ; Fröhlich, R. *Dalton Trans.* **2005**, 17, 2892. b) Glaser, T. ; Liratzis, I. *Synlett* **2004**, 4, 735.

²³³ Meyers, A. I. ; Willemsen, J. J. *Chem. Commun.* **1997**, 1573.

Chapitre 3 — Synthèse racémique d'analogues structuraux du gossypol et de l'apogossypol

1- Introduction

Dans cette partie sont décrits nos travaux concernant la synthèse d'analogues structuraux du gossypol, et en particulier les réactions qui ne sont pas des réactions de métallation. La synthèse de l'acide 8-méthyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène-2-carboxylique (**191**) à partir de l'acide 3,4-diméthoxy-2-méthylbenzoïque (**122**) qui fait intervenir une réaction de condensation de Stobbe est tout d'abord présentée (Figure 37). Le 3,4-diméthoxy-2-méthylbenzaldéhyde (**212**) a été également synthétisé à partir de **122** et selon une autre voie adaptée de la littérature. La synthèse de l'acide 8-isopropyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène-2-carboxylique (**199**) décrite dans la littérature a été reproduite. Nous montrerons que des différences notables sont observées au niveau des résultats observés. Ce dernier composé nous a été utile pour mettre au point la métallation en position C3 (voir chapitre précédent). Nos résultats concernant la réduction conduisant aux composés **214** et **208** sont ensuite exposés.

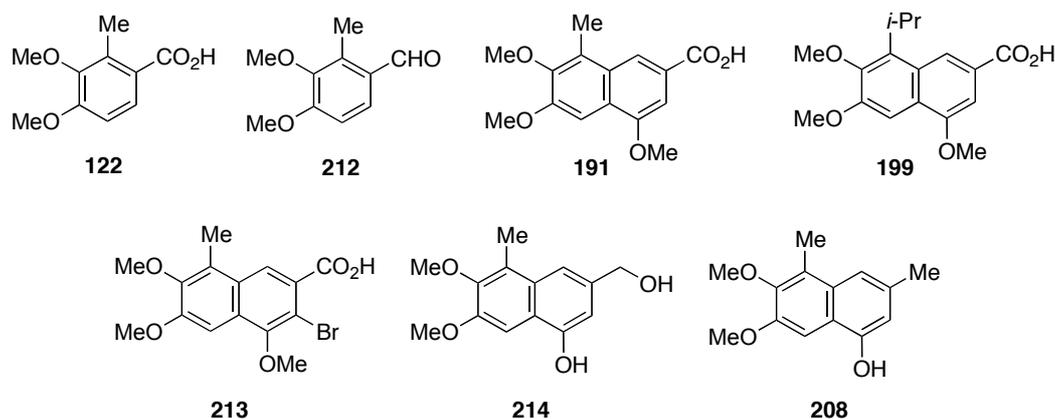


Figure 37. Nouvelles synthèses de dérivés de l'acide vétratrique 2-substitués et de naphthalènes

Enfin sont décrites les réactions de couplage oxydant conduisant aux dimères **210** et **215** (Figure 38). Nous exposons nos travaux qui nous ont permis de mettre au point une méthode de préparation de l'analogue méthylé de l'hémiapogossypol (**216**) et de l'apogossypol racémique (**217**). Enfin, la synthèse des précurseurs **218** et **219** de la lactone **220** utilisée ultérieurement pour préparer des analogues asymétriques du gossypol sera ensuite présentée.

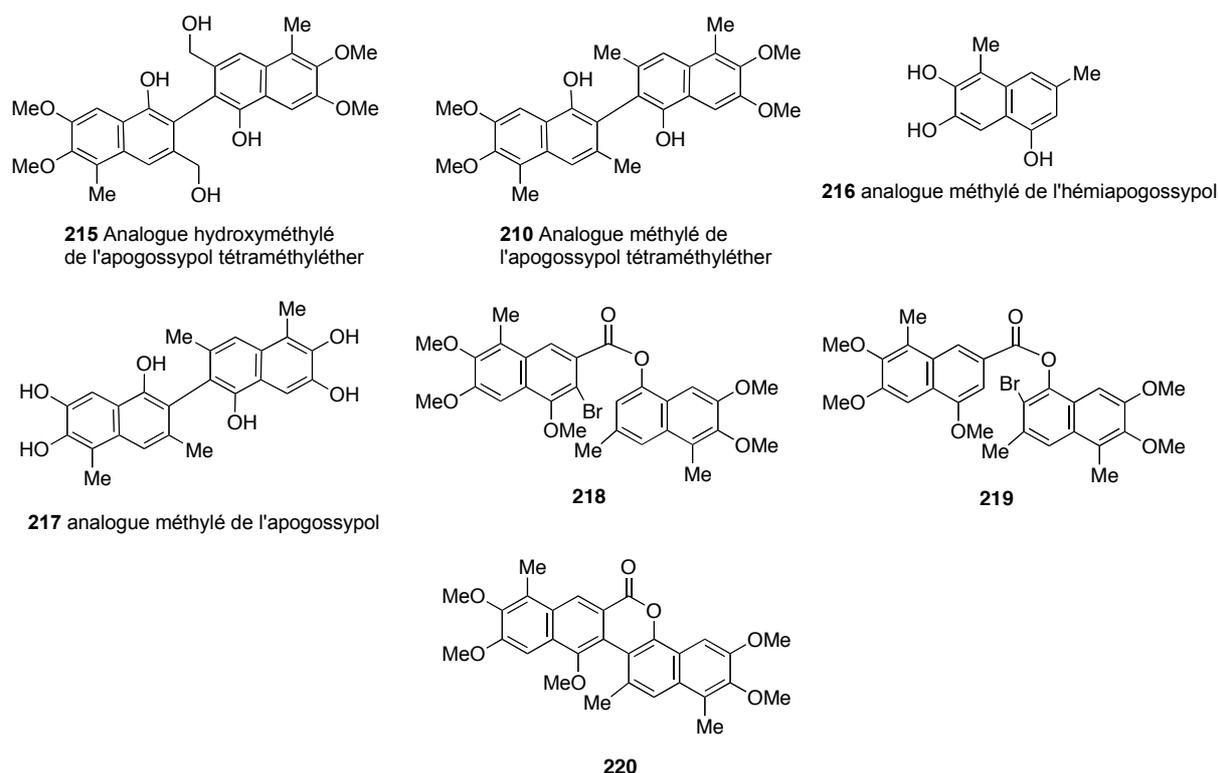


Figure 38. Couplage biarylique. Autres préparations

2- Synthèse de l'acide 8-méthyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène-2-carboxylique (191)

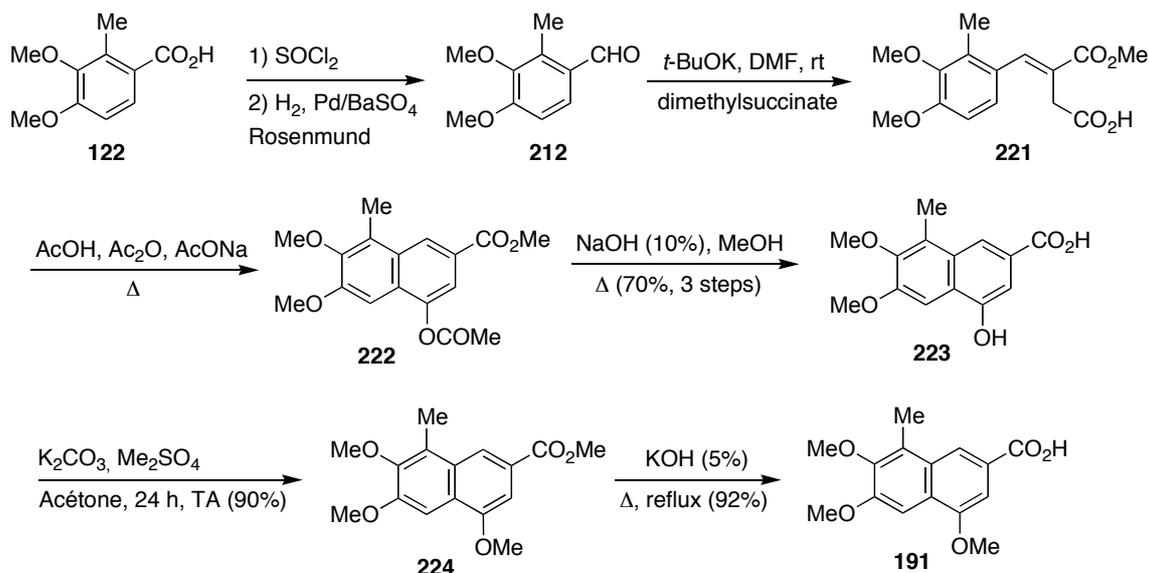
L'acide 8-méthyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène-2-carboxylique (**191**) est préparé en six étapes selon le Schéma 51. La réduction de l'acide 3,4-diméthoxy-2-méthylbenzoïque (**122**) en aldéhyde **212** peut être effectuée par la réaction de Rosenmund (SOCl_2 puis H_2 , Pd/BaSO_4)²³⁴ ou selon Grundmann.²³⁵

L'aldéhyde **212** est ensuite mis en réaction avec le succinate de diméthyle (réaction de Stobbe).^{10a,236} Le produit de couplage **221** n'est pas isolé mais est directement traité par l'acétate de sodium en présence d'anhydride acétique et d'acide acétique ($\text{AcOH}/\text{Ac}_2\text{O}$ 1:1) pour donner **222**. Après saponification, l'acide 4-hydroxy-6,7-diméthoxy-8-méthylnaphtalène-2-carboxylique (**223**) est obtenu avec un rendement de 70 % (3 étapes). Après estérification (90 %), le composé **224** est hydrolysé pour donner l'acide 8-méthyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène-2-carboxylique (**191**) (92 %).

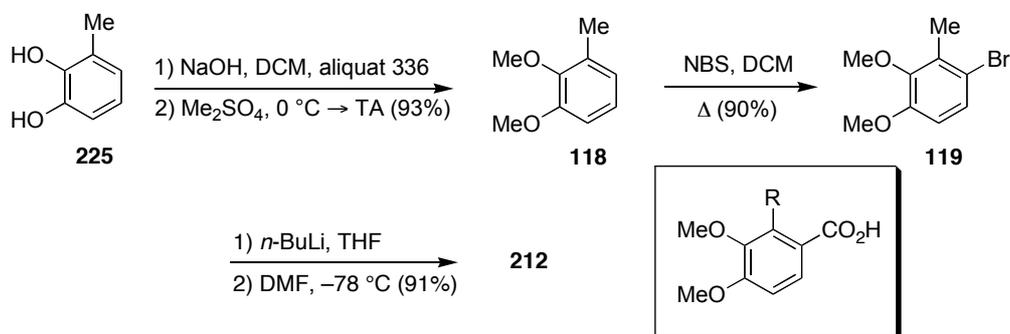
²³⁴ (a) Rosenmund, K.W. *Ber. Deutsch. Chem. Gesellsch.* **1918**, *51*, 1585. Références récentes citées dans (b) Sakata, Y. ; Ponc, V. *Applied Catalysis A : General* **1998**, *166*, 173.

²³⁵ Fieser, L. F. ; Fieser, M. *Advanced Organic Chemistry*, New York, 1961, p 403.

²³⁶ Voir ref. ⁴ et références citées.


 Schéma 51. Synthèse de l'acide 8-méthyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène-2-carboxylique (**191**)

Le 3,4-diméthoxy-2-méthylbenzaldéhyde (**212**) peut également être préparé selon un mode opératoire adapté de la littérature (Schéma 52). Les deux fonctions phénoliques du 3-méthylbenzène-1,2-diol (**225**) sont dans un premier temps protégées en milieu basique (NaOH) par réaction du sulfate de diméthyle en présence d'Aliquat 336 dans le dichlorométhane (DCM) (93 %).²³⁷ Le 1,2-diméthoxy-3-méthylbenzène (**118**) est ensuite bromé par NBS (1 équiv) dans le DCM au reflux pour donner **119** (90 %).^{175,238}


 Schéma 52. Synthèse de l'acide 3,4-diméthoxy-2-méthylbenzaldéhyde (**212**)

Le 1-bromo-3,4-diméthoxy-2-méthylbenzène (**119**), traité par $n\text{-BuLi}$ conduit par une réaction d'échange Br-Li au lithien correspondant²³⁹ qui est piégé par le DMF pour donner le 3,4-diméthoxy-2-méthylbenzaldéhyde (**212**) avec un bon rendement (91 %).^{240,241} Si dans le

²³⁷ Meier, H. ; Kretschmann, H. ; Kolshorn, H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6847.

²³⁸ L'utilisation le NBS en léger excès (1,2 équiv) conduit au même produit monobromé (67 %) et à un produit dibromé (23 % par analyse RMN).

²³⁹ Parham, W. E. ; Bradcher, C. K. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 300.

²⁴⁰ Ce mode opératoire est adapté de la littérature : (a) Maddaford, S. P. ; Charlton, J. L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4132. (b) Samuel, J. ; Cook, S. P. WO2006083417, 2006.

²⁴¹ La réaction du Grignard conduit à l'aldéhyde recherché **212** avec un rendement moins bon (35 %) et à des produits de dégradation.

cas du composé **122** cette voie peut efficacement remplacer la méthode de métallation présentée précédemment, elle n'est pas utilisable pour synthétiser les acides benzoïques 3,4-diméthoxylés diversement substitués dans la position C2 du cycle.

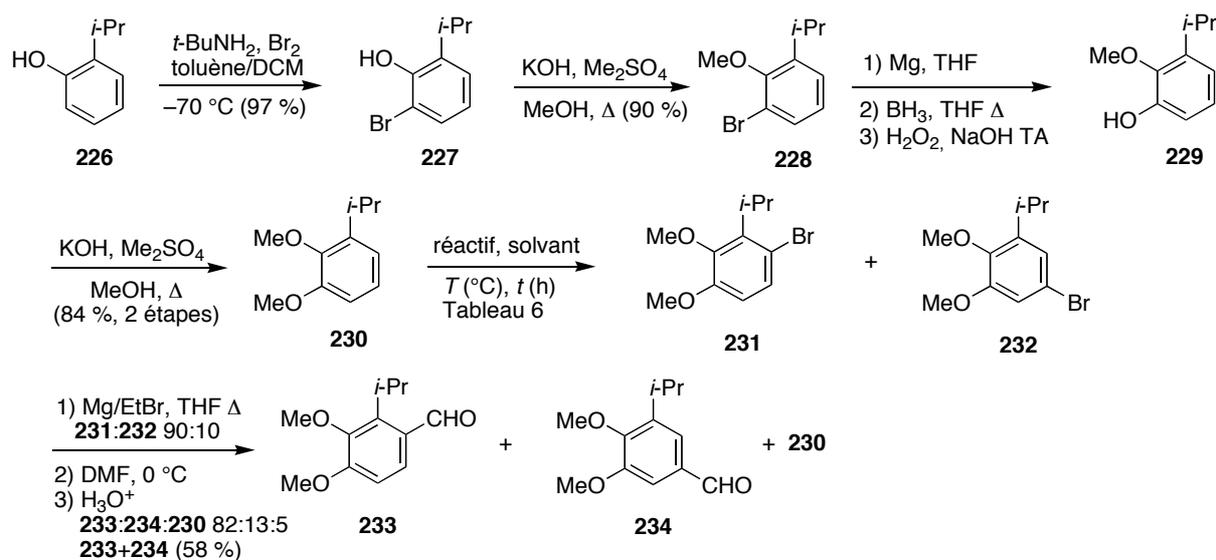
3- Synthèse de l'acide 8-isopropyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène-2-carboxylique (199)

Afin de valider plusieurs étapes du schéma de synthèse présenté dans l'introduction générale, nous avons cherché à préparer le 2-isopropyl-3,4-diméthoxybenzaldéhyde (**233**) qui est un précurseur potentiel du gossypol naturel selon un protocole décrit dans la littérature (Schéma 53).^{9a} La bromation du 2-isopropylphénol (**226**) est réalisée en présence de *t*-butylamine et de dibrome dans un mélange toluène/DCM à -70 °C. La réaction a été effectuée avec 80 g d'alcool **226** et conduit au 2-bromo-6-isopropylphénol (**227**) avec un rendement de 97 % après distillation.²⁴² Le composé **227** est ensuite transformé en anisole **228** par réaction avec 3 équivalents de sulfate de diméthyle en présence de KOH au reflux du méthanol. Le 1-bromo-3-isopropyl-2-méthoxybenzène (**228**) est isolé après distillation avec un rendement de 90 %. Le grignard de **228** est traité par du BH₃ en solution 1M dans le THF. Le dérivé borylé obtenu est oxydé en phénol **229** par réaction de H₂O₂ en présence de NaOH. Le phénol **229** n'est pas purifié à ce stade de la synthèse et est engagé brut dans l'étape suivante. Cette dernière consiste en la protection de la fonction alcool de **229** sous forme d'un groupement méthoxy. Elle est réalisée comme précédemment par action de Me₂SO₄/KOH. Le 1-isopropyl-2,3-diméthoxybenzène (**230**) est obtenu avec un rendement de 84 % pour les deux étapes.

La synthèse du 1-bromo-2-isopropyl-3,4-diméthoxybenzène (**231**) à partir du composé **230** est décrite par Mollov^{9a} avec un rendement de 94 %. La réaction consiste en la bromation de **230** par Br₂ à une température de 0 °C dans CCl₄. Lorsque nous avons cherché à reproduire ces conditions opératoires, le dérivé bromé **231** a été obtenu en mélange avec un autre composé. En dépit de plusieurs essais de purification par chromatographie sur gel de silice ou par distillation, les deux produits n'ont pas pu être séparés. Ils ont été identifiés à partir de la RMN ¹H du mélange comme étant le 1-bromo-2-isopropyl-3,4-diméthoxybenzène (**231**) et le 1-bromo-5-isopropyl-3,4-diméthoxybenzène (**232**) déjà décrits dans la littérature.²⁴³ L'analyse RMN du brut réactionnel indique que **231** et **232** sont formés dans un rapport de 77:23 et la conversion en composé **231** est de 71 % (entrée 1, Tableau 6).

²⁴² Dans cette réaction, la *t*-butylamine, qui forme un sel insoluble avec HBr libéré lors de la bromation du noyau aromatique, est essentielle pour obtenir très majoritairement l'isomère *ortho*. Deck, L. M. ; Brazwell, E. M. ; Vander Jagt, D. L. ; Royer, R.E. *Org. Prep. Proc. Int.* **1990**, 22, 495.

²⁴³ Tran, D.D ; Shia, K-S. ; Liu, H-J. *Synlett*, **2005**, 3, 417.


 Schéma 53. Synthèse du 2-isopropyl-3,4-diméthoxybenzaldéhyde (**233**)

Le remplacement de CCl_4 par DCM (moins toxique) a pour conséquence de diminuer la sélectivité (entrée 2). Le remplacement de Br_2 par NBS dans CCl_4 au reflux laisse le produit de départ inchangé (entrée 3). Par ailleurs, la diminution de la température de 0 à -25 °C , permet d'améliorer légèrement la sélectivité (entrées 1, 4 et 5). La meilleure conversion en produit **231** a été obtenue avec 1 équivalent de Br_2 dans CCl_4 à -25 °C pendant 3 h (entrée 5). Après distillation sous pression réduite, **231** et **232** sont obtenus dans le rapport (90:10). Ce mélange est utilisé sans séparation dans la suite de la synthèse. Cette fraction représente 80 % de la masse théorique attendue en produit bromé.

 Tableau 6. Essais de bromation du 1-isopropyl-2,3-diméthoxybenzène (**230**)

Entrée	Réactif	Solvant	$T\text{ (°C)}$	$t\text{ (h)}$	231:232 ²⁴⁴	Conversion (%)
1	Br_2	CCl_4	0 \rightarrow TA	2	77 :23	71
2	Br_2	DCM	0 \rightarrow TA	2	62 :38	55
3	NBS	CCl_4	Reflux	15	—	0
4	Br_2	CCl_4	-15 °C \rightarrow TA	2	83:17	76
5	Br_2	CCl_4	-25	3	85:15 (90:10) ²⁴⁵	82

Le 2-isopropyl-3,4-diméthoxybenzaldéhyde (**233**) a été synthétisé à partir du mélange de **231:232** (90:10) par réaction du magnésien et piégeage par le DMF. **233** est obtenu en mélange avec **234** et **230**, produit de réduction, dans le rapport 82:13:5 (ratio déterminé par RMN du mélange brut réactionnel). Le composé **230** est éliminé facilement par distillation sous pression réduite. Les deux isomères **233** et **234** n'ont pas pu être séparés par distillation ou par chromatographie sur gel de silice. Le mélange **233** + **234** (90:10) a été utilisé pour la

²⁴⁴ Déterminé par analyse RMN ^1H du brut réactionnel.

²⁴⁵ Ratio obtenu après distillation.

suite de la synthèse. Cette fraction représente 58 % de la masse théorique attendue.

La synthèse directe du 3,4-diméthoxy-2-isopropylbenzaldéhyde (**233**) à partir de 1,2-diméthoxy-3-isopropylbenzène (**230**) dans les conditions de Vilsmeier-Hack a été tentée (POCl_3 , DMF, $100\text{ }^\circ\text{C}$). Le produit de départ est récupéré inchangé.

Finalement, le 1-isopropyl-2,3-diméthoxybenzène (**230**) peut être bromé régiosélectivement en utilisant la 1,3-dibromo-5,5-diméthylhydantoïne (DBDMH).¹⁷² Le 1-bromo-2-isopropyl-3,4-diméthoxybenzène (**231**) est obtenu avec un rendement quantitatif.

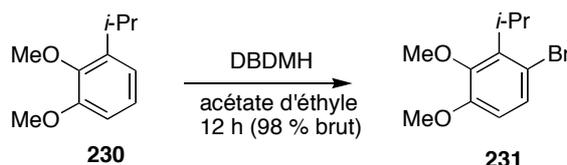


Schéma 54. Bromation du 1-isopropyl-2,3-diméthoxybenzène (**230**) par la DBDMH

L'acide 4-hydroxy-8-isopropyl-6,7-diméthoxynaphtalène-2-carboxylique (**237**) est obtenu en trois étapes (Schéma 55). Une réaction de condensation de Stobbe a été effectuée dans le DMF à partir du mélange des deux aldéhydes **233** et **234** (90 :10), en présence de succinate de diméthyle et de *t*-BuOK fraîchement sublimé. L'utilisation de *t*-BuOH au lieu du DMF comme solvant^{9a} conduit à une moins bonne conversion. L'hémiester **235** n'est pas purifié et est directement traité par l'acétate de sodium dans un mélange AcOH/Ac₂O (1:1). La saponification du produit brut **236** conduit à l'acide hydroxylé **237** (28 % calculé à partir de **233**+**234**). La dernière étape consiste à protéger la fonction alcool de **237** avec $\text{Me}_2\text{SO}_4/\text{KOH}$. Sans purification, l'ester est saponifié *in situ* et conduit à l'acide 8-isopropyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène-2-carboxylique (**199**) avec un rendement de 41 % après recristallisation (cyclohexane/AcOEt).

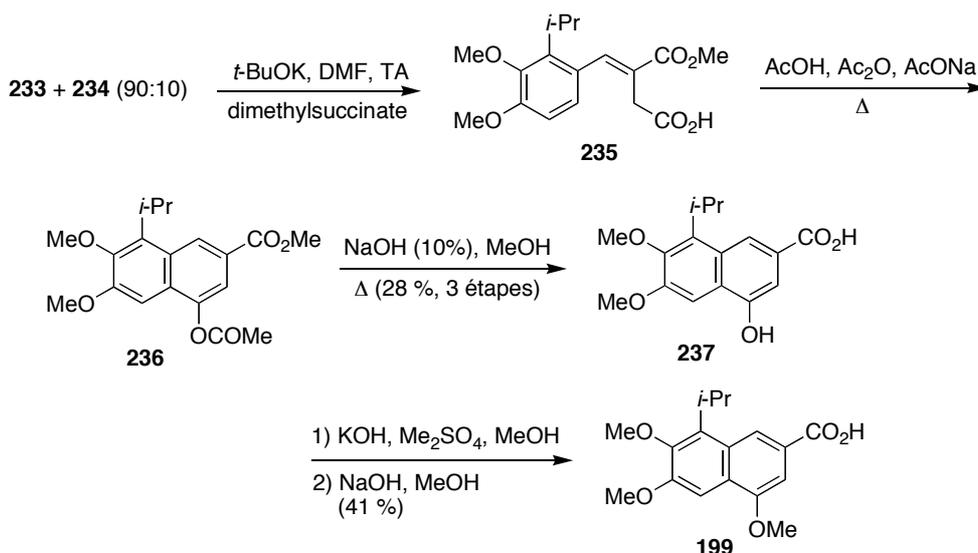


Schéma 55. Synthèse de l'acide 8-isopropyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène-2-carboxylique (**199**)

L'hydrogène H3 de **199** est situé en *ortho* de deux groupements *orthodirecteurs* (CO_2H et OMe). H1, en position α du naphthalène, est en *ortho* de la fonction CO_2H et *para* du

méthoxy (Figure 39). Enfin, H5 est susceptible d'être métallé grâce à la double assistance électronique (*ortho* et *péri*) des groupes méthoxy situés en 4 et 6. Le déplacement chimique RMN ^1H de ces trois protons a été déterminé grâce à des analyses RMN NOESY et HMBC : H3 résonne à 7.3 ppm, H1 à 8.41 ppm et H5 à 7.49 ppm.

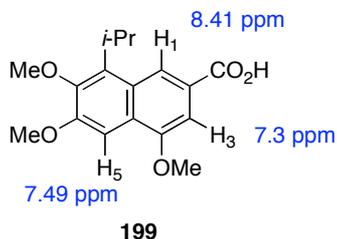


Figure 39. RMN ^1H de l'acide 8-isopropyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène-2-carboxylique (199)

4- Synthèse de l'acide 3-bromo-8-méthyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène-2-carboxylique (239)

Comme les tentatives d'introduction d'un atome de brome par métallation dans la position *ortho* commune à la fonction acide carboxylique et à MeO de l'acide (C3) ont échoué (voir chapitre 2, partie 5-2-), la bromation électrophile de l'acide 4-hydroxy-6,7-diméthoxy-8-méthylnaphtalène-2-carboxylique (**223**), du 4,6,7-triméthoxy-8-méthyl-2-naphtoate de méthyle (**224**) et de l'acide 8-méthyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène-2-carboxylique (**191**) a été étudiée.

La réaction de **223** avec NBS^{175,246} (1.2 équiv) dans le DCM au reflux ou avec la 1,3-dibromo-5,5-diméthylhydantoïne (DBDMH)^{173,174} dans l'acétate d'éthyle à température ambiante conduit à l'acide 3-bromo-4-hydroxy-6,7-diméthoxy-8-méthylnaphtalène-2-carboxylique recherché (**238**) facilement isolé par recristallisation (46 % et 70 %, respectivement) (Schéma 56). Après estérification [K_2CO_3 , Me_2SO_4 , acétone, TA] et hydrolyse en milieu basique,²⁴⁷ on obtient l'acide 3-bromo-8-méthyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène-2-carboxylique (**239**) (91 %) via l'ester **240**.

Avec Br_2 , un mélange de produits non séparables est obtenu. Dans les mêmes conditions de bromation, **224** et **191** conduisent à des mélanges de produits non séparables par chromatographie.

La position de l'atome de brome pour le composé **238** a été établie par une expérience NOESY phasée. Cette expérience permet de mettre en évidence une tache de corrélation entre un proton aromatique à 7.77 ppm et les protons du groupement méthyle à 2.50 ppm ainsi qu'une tache de corrélation entre un proton aromatique à 7.53 ppm et les protons du groupement méthoxy (3.95 ppm). Seule la structure **238** est compatible avec ces résultats. En effet, l'isomère de position **238a** ne possède pas de proton aromatique à proximité du groupement méthyle et **238b** ne possède pas de proton aromatique adjacent à un groupement méthoxy.

²⁴⁶ Albrecht, M. *Synthesis* **1996**, 230.

²⁴⁷ Tamura, Y. ; Fukata, F. ; Sasho, M. ; Tsugoshi, T. ; Kita, Y. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2273.

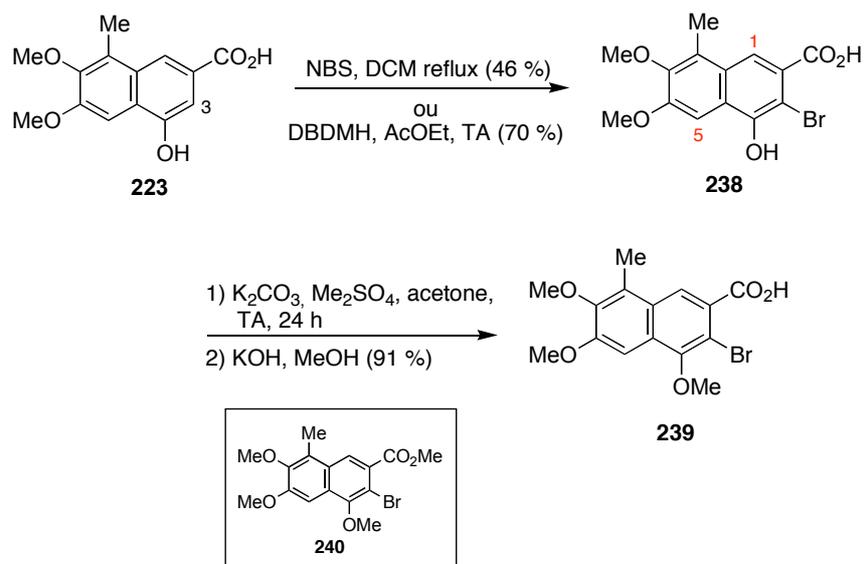


Schéma 56. Synthèse de l'acide 3-bromo-8-méthyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène-2-carboxylique (239)

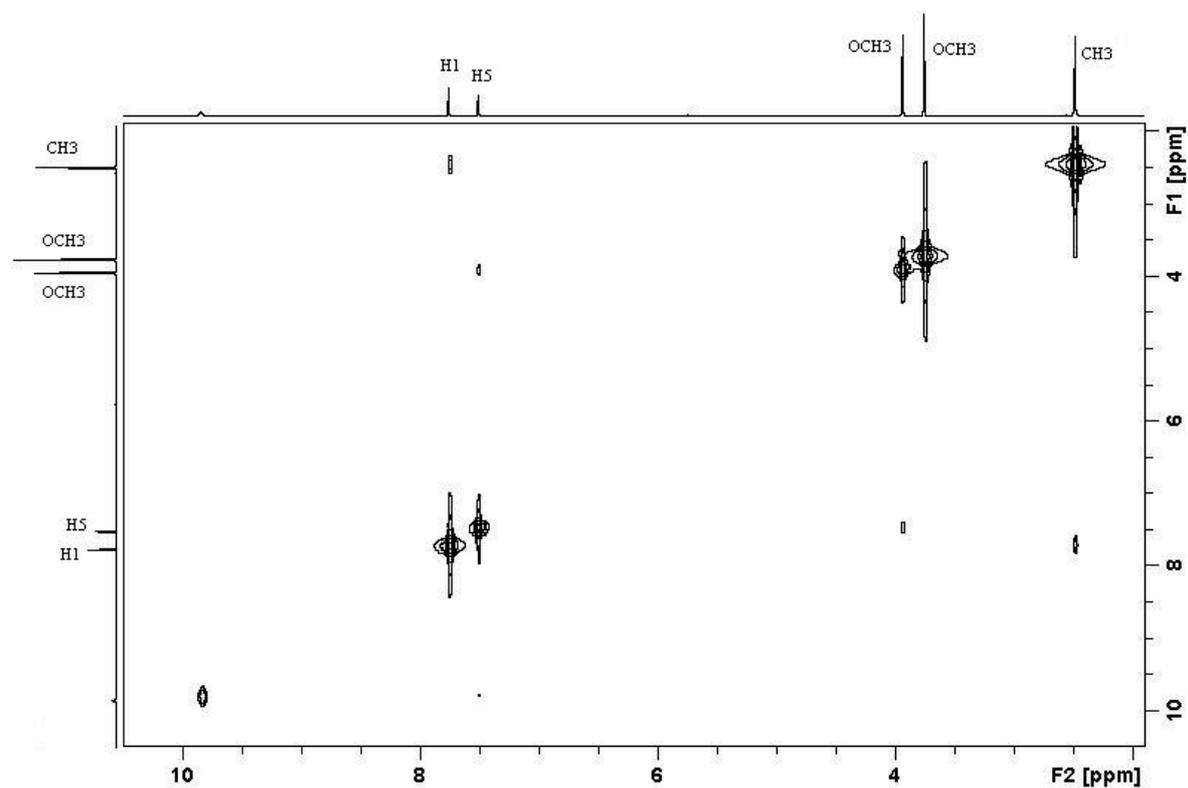


Figure 40. Spectre NOESY phasé de 238

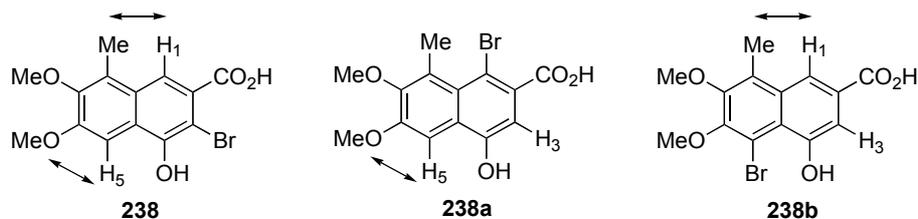


Figure 41. Analyse RMN ^1H du composé 238

5- Synthèse du 3-(hydroxyméthyl)-6,7-diméthoxy-5-méthylnaphtalén-1-ol (214) et du 6,7-diméthoxy-3,5-diméthylnaphtalén-1-ol (208) et bromation de ces produits

La réduction de l'acide 4-hydroxy-6,7-diméthoxy-8-méthylnaphtalène-2-carboxylique (**223**) en alcool **214** peut être effectuée soit en présence de LiAlH_4 ^{10b,248} au reflux du THF (95 %), soit avec le complexe $\text{BH}_3\text{-THF}$ à 0 °C dans le THF²⁴⁹ (98 % brut) (Schéma 57). La transformation de l'alcool **214** en dérivé méthylé **208** a été étudiée selon deux méthodes : *via* le dérivé bromé ou par hydrogénation catalytique.²⁵⁰

La transformation de la fonction hydroxyméthylée de **214** en fonction halométhylée a été réalisée avec $\text{C}_2\text{Br}_2\text{Cl}_4$ ²⁵¹ et CBr_4 ²⁵² comme électrophiles en présence de PPh_3 dans le dichlorométhane. L'intermédiaire halométhylé est réduit sans purification par LiAlH_4 dans le THF.^{251,253} Le 6,7-diméthoxy-3,5-diméthylnaphtalén-1-ol (**208**) est purifié par chromatographie sur silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 9:1) avec un rendement de 25 % pour les deux étapes lorsque l'électrophile utilisé est $\text{C}_2\text{Br}_2\text{Cl}_4$ et avec un rendement de 14 % avec CBr_4 . Les tentatives de purification du composé bromométhylé intermédiaire ont échouées.

²⁴⁸ Motomura, T. ; Nakamura, H. ; Sugimoto, M. ; Murakami, M. ; Ito, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, 78, 142.

²⁴⁹ Ashkenazi, N. ; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 126, 8797.

²⁵⁰ (a) Rylander, P. N. *Hydrogenation Methods* New Jersey, **1988**, p. 126. (b) Hudlický, M. *Reductions in Organic Chemistry* **1996**, p. 1. (c) Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations : A Guide to Functional Group Preparations* **1999**.

²⁵¹ (a) Bringmann, G. ; Ochse, M. ; Götz, R. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2069. (b) Bringmann, G. ; Hamm, A. ; Schraut, M. *Org. Lett.* **2003**, 5 (6), 2805.

²⁵² (a) Baughman, T. W. ; Sworen, J. C. ; Wagener, K. B. *Tetrahedron* **2004**, 60, 10943. (b) Lan, A. J. Y. ; Heuckeroth, R. O. ; Mariano, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 2738.

²⁵³ Cram, D. J. ; Helgeson, R. C. ; Peacock, S. C. ; Kaplan, L. J. ; Domeier, L. A. ; Moreau, P. ; Koga, K. ; Mayer, J. M. ; Chao, Y. ; Siegel, M. G. ; Hoffman, D. H. ; Sogah, G. D. Y. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1930.

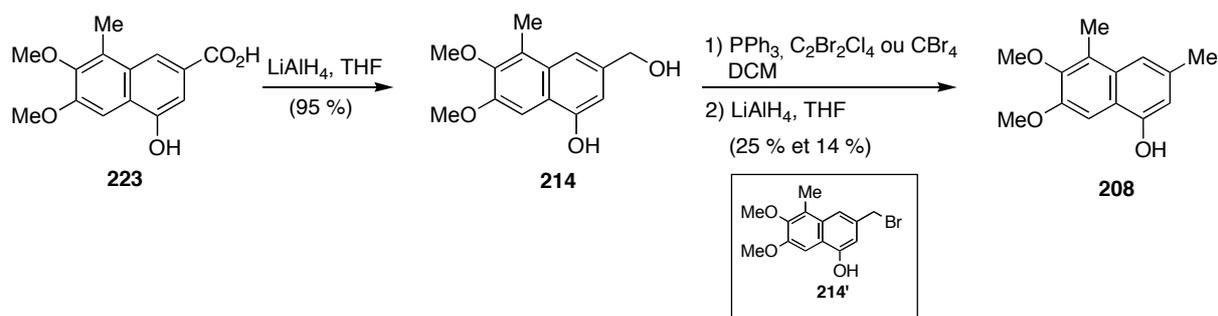


Schéma 57. Synthèse du 3-(hydroxyméthyl)-6,7-diméthoxy-5-méthyl-1-naphtol (**214**) et du 6,7-diméthoxy-3,5-diméthyl-1-naphtol (**208**)

Compte tenu de ces résultats, l'hydrogénation catalytique de l'alcool **214** a été testée. Dans la littérature, la préparation de l'apogossypol éther hexaméthyle par hydrogénation catalytique du bis-carbinol correspondant a été réalisée avec un rendement de 82 %^{4,254} Ces conditions ont été reproduites avec **214**. Le 3,5-diméthyl-6,7-diméthoxy-1-naphtol **208** attendu n'est pas obtenu et la RMN du brut réactionnel indique la formation quasi quantitative de 1,2,3,4-tétrahydro-6,7-diméthoxy-2,8-diméthyl-1-naphtolène **242** (Schéma 58). Dans les conditions réactionnelles, **208** initialement formé n'est pas stable : la présence de trois atomes d'oxygène rend le naphtalène très réductible. Il y a vraisemblablement formation intermédiaire du tétrahydronaphtol **241** qui est réduit dans le milieu pour donner **242**.²⁵⁵

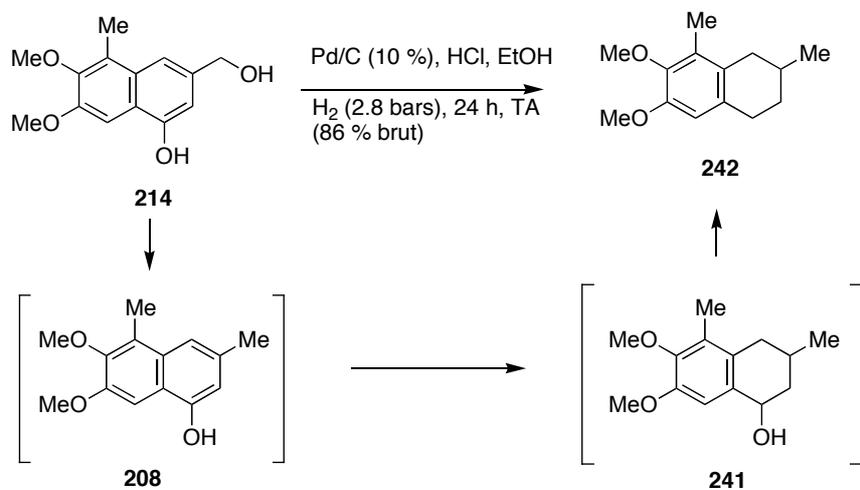


Schéma 58. Formation du 1,2,3,4-tétrahydro-6,7-diméthoxy-2,8-diméthyl-1-naphtolène (**242**)

D'après les résultats obtenus par Christiano,²⁵⁶ la formation du tétrahydronaphtalène **242** est susceptible d'être réduite en augmentant la température de réaction (reflux du THF au lieu de 25 °C) et/ou en diminuant le temps de réaction. L'augmentation de température est

²⁵⁴ Dans des conditions réactionnelles proches (10% Pd/C, méthanol, HCl catalytique, TA, 20 min), Edwards a réduit le 3-hydroxyméthyl-5-isopropyl-6,7-diméthoxy-1-naphtol en 5-isopropyl-6,7-diméthoxy-3-méthyl-1-naphtol avec un rendement moyen de 41% : voir ref. ¹⁰⁰.

²⁵⁵ La fonction alcool du binaphtalène dont la réduction a été étudiée par Meyers (ref. ⁴) est protégée sous forme méthoxy. Ceci pourrait expliquer sa plus grande stabilité dans les conditions réactionnelles étudiées.

²⁵⁶ Frija, L. M. T. ; Cristiano, M. L. S. ; Guimarães, E. M. O. ; Martins, N. C. ; Loureiro, R. M. S. ; Bickley, J. F. *J. Mol. Catal. A : Chem.* **2005**, *242* (1-2), 241.

inopérante avec **214**. Après 18 h de réaction à 70 °C, l'analyse RMN ¹H du mélange brut réactionnel montre que le naphthol **208** et le tétrahydronaphtalène **242** sont les deux composés majoritairement obtenus (dans un rapport 55:45).

Après de nombreux essais, le dérivé méthylé **208** a été obtenu à partir de **214** avec un rendement satisfaisant (71 %) en opérant à température ambiante sous 3.5 bars de H₂, dans l'éthanol et en diminuant le temps de réaction à 10 minutes (Schéma 59).²⁵⁷

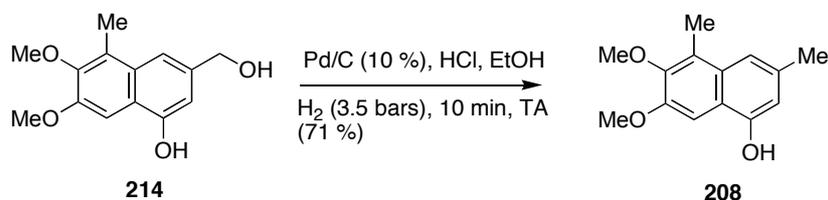


Schéma 59. Réduction du 3-(hydroxyméthyl)-6,7-diméthoxy-5-méthyl-naphtalén-1-ol (**214**)

Le produit **208** a été bromé avec le NBS^{174,246} dans CCl₄ à température ambiante (Schéma 60). L'analyse RMN ¹H montre qu'un seul produit, le 2-bromo-6,7-diméthoxy-3,5-diméthyl-naphtalén-1-ol (**208A**) est formé. Les expériences NOESY, HMBC et HSQC montrent que le brome est en position C3.

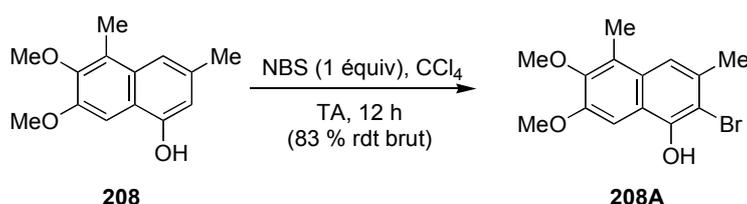


Schéma 60. Bromation du 6,7-diméthoxy-3,5-diméthyl-naphtalén-1-ol (**208**)

6- Réactions de couplage oxydant

Le 3-(hydroxyméthyl)-6,7-diméthoxy-5-méthyl-naphtalène-1-ol (**214**) traité par le di-*t*-butylperoxyde^{9a-c} dans le chlorobenzène conduit à l'analogue hydroxyméthylé de l'apogossypol tétraméthyléther (**215**) avec un rendement de 90 % (Schéma 61). Les meilleurs résultats sont obtenus après chauffage à 105 °C pendant 50 h. À température plus élevée (reflux du chlorobenzène), il y a dégradation. Par simple chauffage sans solvant,^{10b} le composé **214** se dégrade également.

La corrélation NOESY phasée nous a permis de confirmer la structure de **215**. Les interactions spatiales entre les protons H4, H4' (7.60 ppm) et les méthyles (2.54 ppm) ainsi que les interactions spatiales entre H8, H8' (7.50 ppm) et les protons de MeO (3.91 ppm) (Figure 42) prouvent que la structure obtenue est bien **215**.

²⁵⁷ **214** est récupéré inchangé lorsque H₂ est formé *in situ* par addition de Et₃SiH en présence de Pd/C.

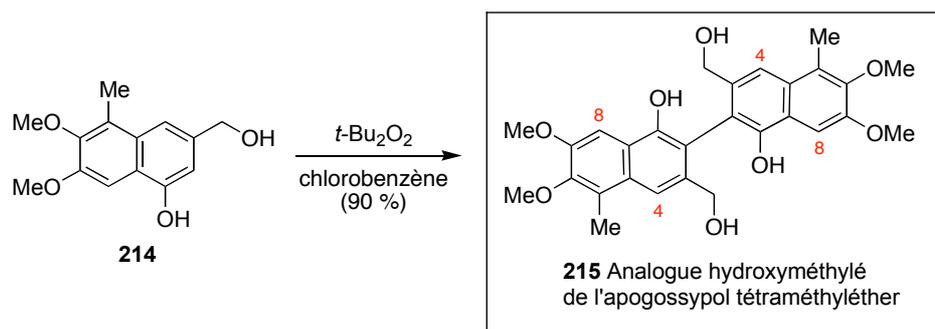


Schéma 61. Analogue hydroxyméthylé de l'apogossypol tétraméthyléther (215)

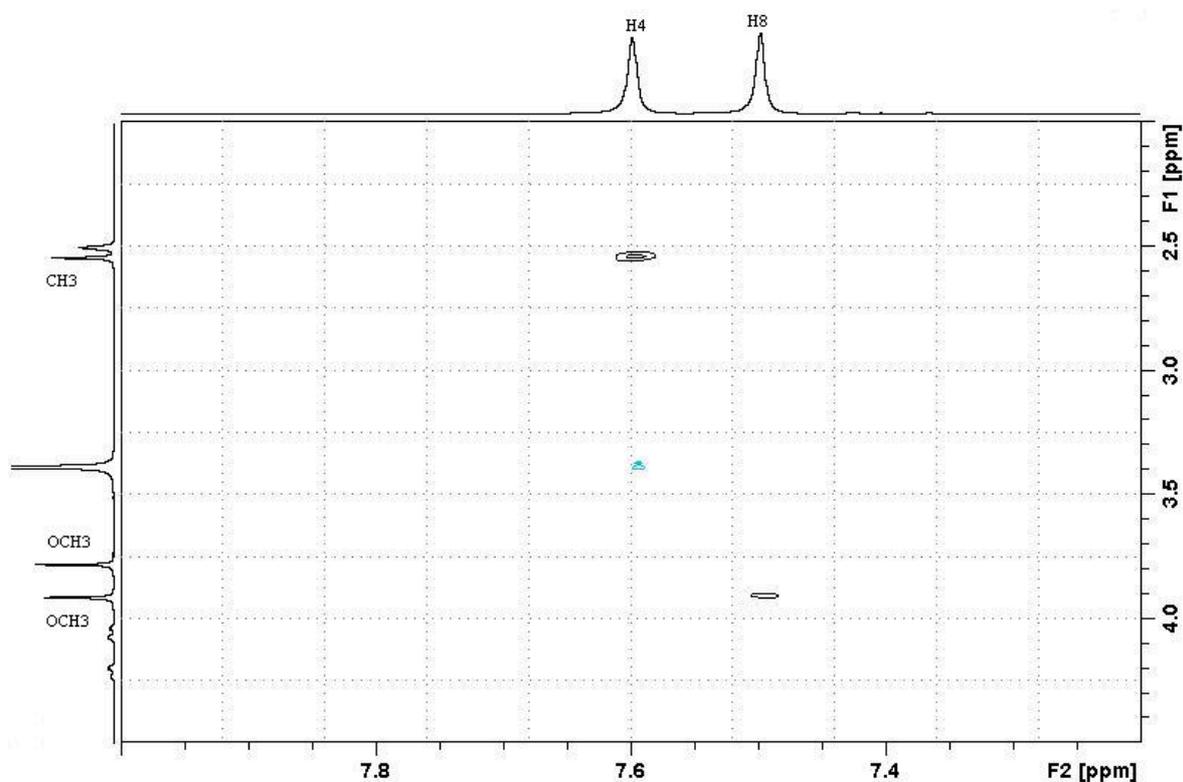


Figure 42. Spectre NOESY phasé de l'analogue méthylé de l'apogossypol tétraméthyléther 215

Le 6,7-diméthoxy-3,5-diméthyl-1-naphtol (**208**) a été converti en analogue méthylé de l'apogossypol tétraméthyléther (**210**) par chauffage à 200 °C pendant 30 min sans solvant (30 %) (Schéma 62).^{10b} La conversion est meilleure lorsque le temps de réaction est de 4 h (90 %). Cependant la purification de ce composé n'est pas aisée par chromatographie (voir partie expérimentale). Cette dimérisation n'est pas observée dans les conditions ($t\text{-Bu}_2\text{O}_2$, chlorobenzène) qui conviennent pour l'analogue hydroxyméthylé (Schéma 61). Dans les conditions de Tetsuya,^{10c} (SnCl_4 , MeNO_2 , 100 °C), le produit de couplage est obtenu avec 25 % de conversion.

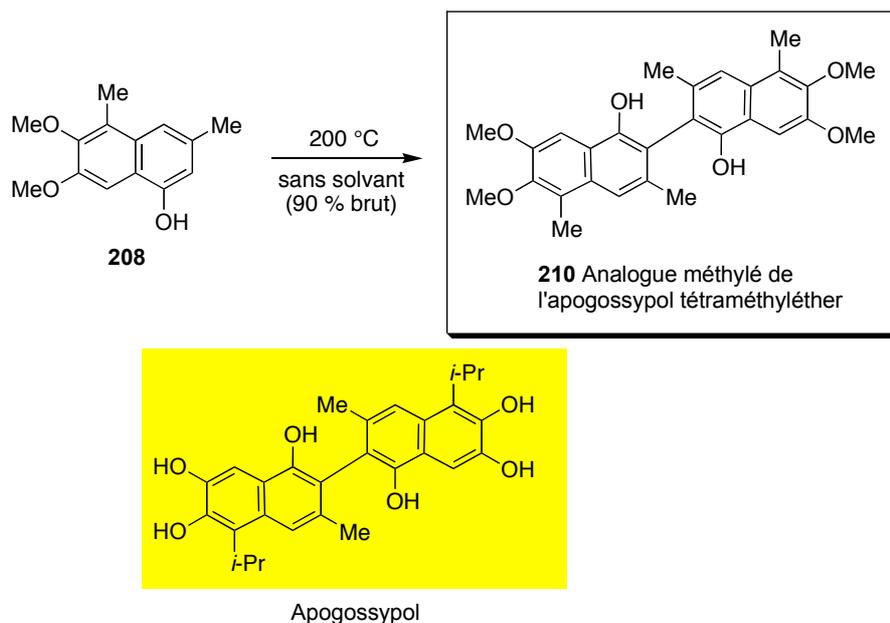


Schéma 62. Analogue méthylé de l'apogossypol tétraméthyléther (**210**)

De façon intéressante, le même produit de couplage **210** a également été obtenu par réduction de **215** dans les conditions décrites ci-dessous (conversion > 90 %). La réaction a été réalisée sur 20 mg et doit être reproduite ultérieurement sur une plus grande quantité.

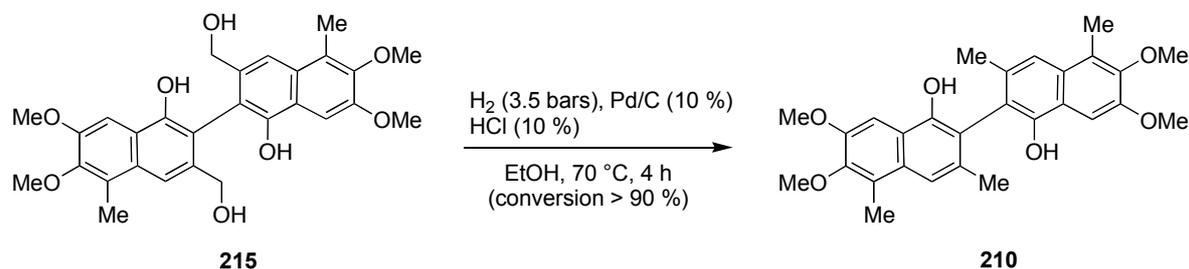


Schéma 63. Réduction concomitante des deux fonctions hydroxyméthyles de **215**

L'acide 3-bromo-8-méthyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène-2-carboxylique (**239**) et le 3-bromo-4,6,7-triméthoxy-8-méthyl-2-naphtoate de méthyle (**243**) ont été traités respectivement avec le bis(trifluoroacétate) d'iodo(III)benzène (PIFA) en présence du complexe BF₃.Et₂O (Schéma 64).²⁵⁸ Dans chaque cas, les produits de départ sont récupérés inchangés.

²⁵⁸ Tohma, H. ; Morioka, H. ; Takizawa, S. ; Arisawa, M. ; Kita, Y. *Tetrahedron* **2001**, 57, 345.

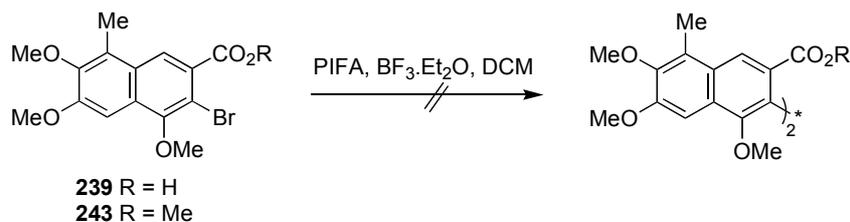


Schéma 64. Couplage des naphthalènes bromés **239** et **243** par le bis(trifluoroacétate) d'iodo(III)benzène

7- Déprotection des groupes méthoxy. Préparation du 3,5-diméthylnaphtalène-1,6,7-triol (**216**) et du 3,3',5,5'-tétraméthyl-2,2'-binaphtyl-1,1',6,6',7,7'-hexaol (ou 5,5'-didésisopropyl-5,5'-diméthylgossypol) (**217**)

La déprotection des groupements méthoxy du 6,7-diméthoxy-3,5-diméthylnaphtalène-1-ol (**208**) conduisant au monomère hémigossypolique 5-désisopropyl-5-méthylhémigossypol (**216**) a été réalisée de façon standard avec BBr_3 ⁸⁸ dans le DCM à température ambiante (81%) (Schéma 65). De même, le tétraméthyléther **210** conduit au premier analogue 5,5'-didésisopropyl-5,5'-diméthylgossypol (**217**). La conversion de la réaction est bonne (> 90 %) mais la purification de **217** est délicate. Le produit est isolé avec un rendement de 29 %.

Il a été montré que l'apogossypol conserve pleinement son activité sur les protéines de la famille Bcl-2 et sur divers types de cancers.²

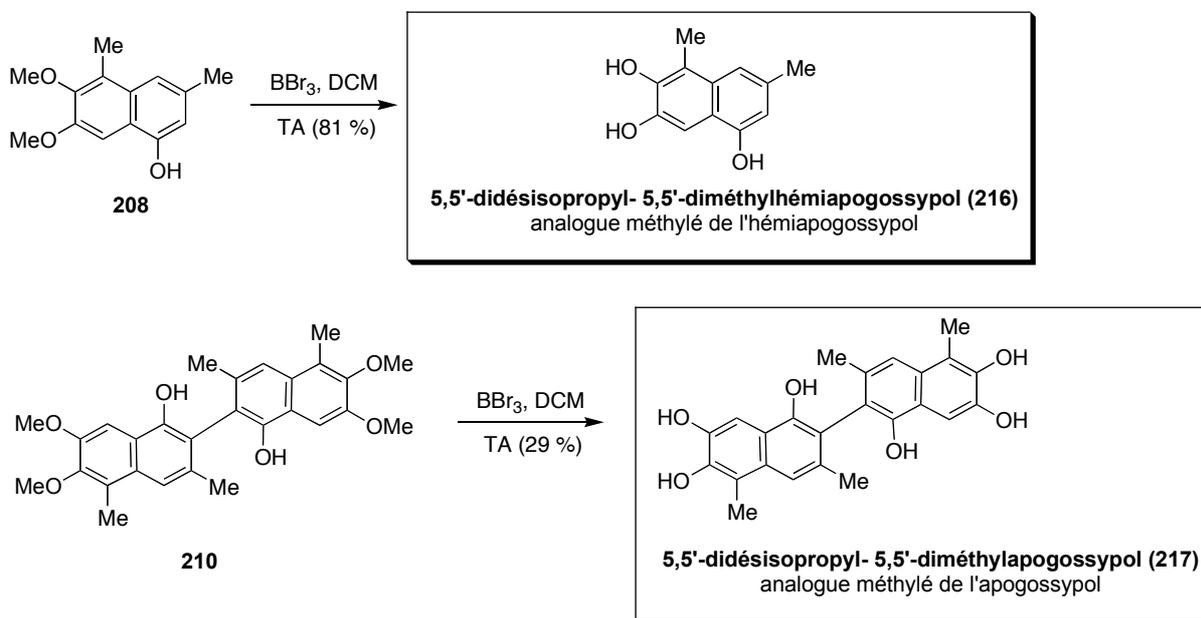


Schéma 65. Déprotection des groupes méthoxy de **208** et **210** par le tribromure de bore

8- Formylation du 3,5-diméthylnaphtalène-1,6,7-triol (**216**) et du 5,5'-didésisopropyl-5,5'-diméthylgossypol (**217**)

L'analyse ^1H RMN d'un essai de formylation du 3,5-diméthylnaphtalène-1,6,7-triol (**216**) selon des conditions adaptées de la littérature ($\text{TiCl}_4/\text{MeOCHCl}_2$) montre qu'un seul

produit formylé **244** est formé avec un rendement de 30 %.⁸⁸ La fonction aldéhyde est incorporée au cycle naphthalène dans la position attendue (détermination NOESY).

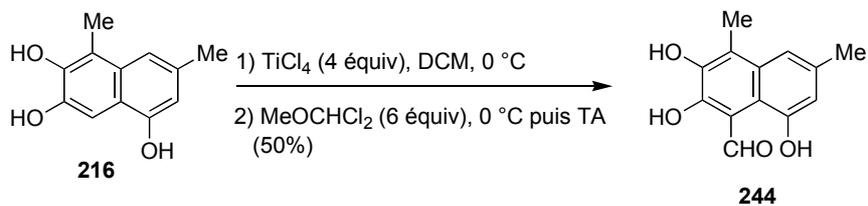


Schéma 66. Essai de formylation du 3,5-diméthyl-1,6,7-triol (**216**)

La formylation du 5,5'-didésisopropyl-5,5'-diméthylapogossypol (**217**) conduisant au 5,5'-didésisopropyl-5,5'-diméthylgossypol (**1a**) est en cours de réalisation.



Schéma 67. Synthèse du 5,5'-didésisopropyl-5,5'-diméthylgossypol (**1a**)

9- Vers la synthèse asymétrique de nouveaux analogues chiraux du gossypol

Nous pensons pouvoir introduire la chiralité dans la molécule grâce au « *concept lactone* », stratégie utilisée avec succès par Bringmann pour d'autres composés polyaromatiques.¹¹ Les oxazaborolidines chirales sont susceptibles de réduire asymétriquement la lactone **220**. À notre connaissance, cette dernière réaction n'a jamais été étudiée avec des 2-binaphtalènes tels que **220**.

techniques développées par Bringmann. Les travaux de Ognyanov^{9a} n'ont pas pu être reproduits de façon satisfaisante. Les analogues méthylés racémiques de l'hémiapogossypol (**216**), de l'apogossypol (**217**), et du gossypol (**1a**) et de l'hémiapogossypol (**244**) ont enfin été synthétisés (Figure 43).

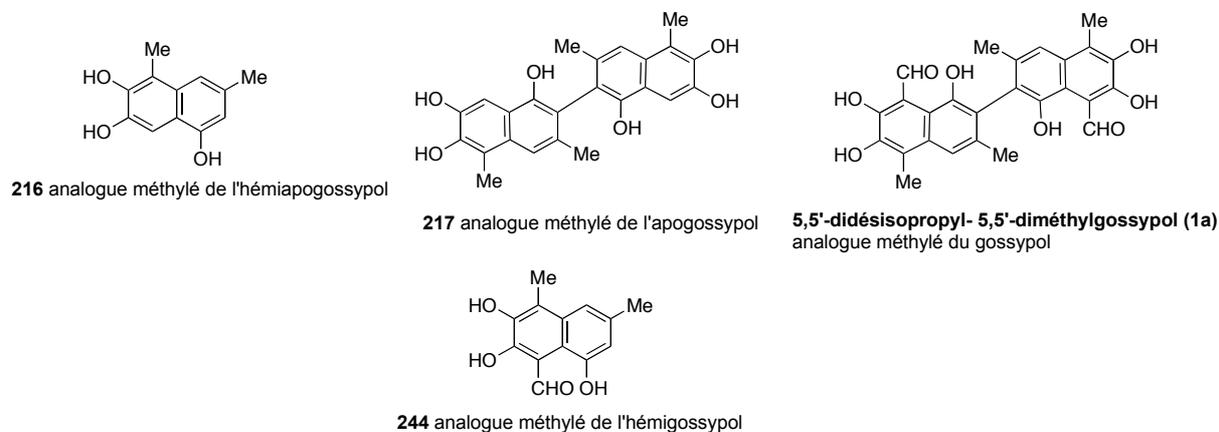


Figure 43. Analogues méthylés racémiques de l'hémiapogossypol (**216**), de l'apogossypol (**217**), et du gossypol (**1a**) et de l'hémiapogossypol (**244**)

Le couplage biarylique est d'autre part susceptible d'être réalisé à partir de l'acide dans les conditions récemment décrites par Spring (Schéma 69).²⁶¹ Comme le produit bromé en position C3 par métallation, le même dianion devrait pouvoir être préparé par échange Br-Li. Ces essais seront réalisés ultérieurement.

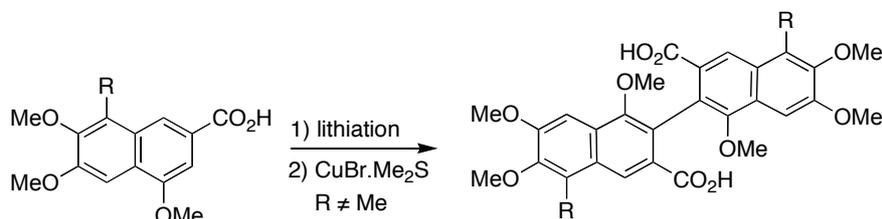


Schéma 69. Lithiation/transmétallation/dimérisation

²⁶¹ (a) Surry, D. S. ; Fox, D. J. ; Macdonald, S. J. F. ; Spring, D. R. *Chem. Commun.* **2005**, 2589. (b) Surry, D. S. ; Su, X. ; Fox, D. J. ; Franckevicius, V. ; Macdonald, S. J. F. ; Spring, D. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1870.

Chapitre 4 — Partie expérimentale

1- Généralités

Toutes les réactions de métallation décrites sont réalisées sous atmosphère inerte avec des solvants anhydres.²⁶² Le THF est distillé à l'aide d'une station de THF anhydre GTS100 (Glass Technology).

La diisopropylamine est fraîchement distillée sur potasse, la *N,N,N',N'*-tétraméthyl-1,2-éthylènediamine (TMEDA) et la 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine sont distillées sur hydrure de calcium. Le *t*-BuOK est sublimé avant utilisation. Les alkylolithiens sont titrés périodiquement avec le *N*-benzylbenzamide.²⁶³ Les électrophiles sont distillés avant utilisation : le TMSCl est distillé sur magnésium, le DMF sur chlorure de calcium et le MeI sur hydrure de calcium.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton ¹H (400 MHz ou 200 MHz) et du carbone ¹³C (50 MHz ou 100.6 MHz) ont été réalisés sur un appareil Bruker AC 400 ou DPX 200. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en parties par million (ppm).

Le tétraméthylsilane (TMS) est utilisé comme référence interne lorsque CDCl₃ est utilisé comme solvant. Dans le cas de l'acétone-*d*₆ et du DMSO-*d*₆, les déplacements chimiques sont donnés par rapport au signal du solvant. Les constantes de couplages sont exprimées en Hertz (Hz). Les abréviations suivantes sont utilisées pour décrire les spectres de RMN : s (singulet), d (doublet), dd (doublet dédoublé), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet), sept (septuplet).

Les spectres de masse ont été enregistrés en mode impact chimique ou en mode ionisation de champ sur un spectromètre haute résolution (GCT Premier Micromass Haute Résolution). La précision obtenue pour les mesures de masse précise est de 4 chiffres significatifs (SMHR).

Les analyses élémentaires ont été réalisées par le centre de microanalyse de l'ICSN de Gif-sur-Yvette. Les spectres infrarouge ont été enregistrés sur un spectromètre Nicolet[®] Avatar[®] 370 DTGS. Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil Büchi Melting Point B-540.

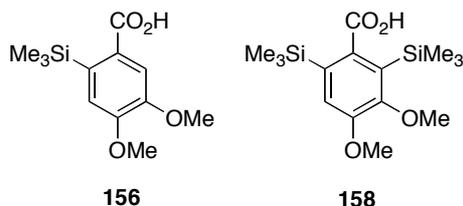
2- Métallation de l'acide vératric non protégé (8)

2-1- Piégeage *in situ*. Acide 3,4-diméthoxy-6-(triméthylsilyl)benzoïque (156) et acide 3,4-diméthoxy-2,6-bis(triméthylsilyl)benzoïque (158) (entrée 6, Tableau 3)

²⁶² Gordon, J. A. ; Ford, R. A. *The Chemist's Companion*, Wiley J. and Sons, New York, 1972.

²⁶³ Burchat, A. F. ; Chong, J. M. ; Nielsen, N. J. *Organomet. Chem.* 1997, 542, 281.

Partie expérimentale



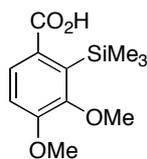
À une solution de LTMP (15 mmol) [préparée à partir de tétraméthylpipéridine (2.62 mL, 15 mmol) et de *n*-BuLi 1.6 M (9.4 mL, 15 mmol) dans le THF anhydre (20 mL) à 0 °C pendant 30 min.] sont ajoutés successivement à -78 °C le TMSCl (1.94 mL, 15 mmol) et l'acide 3,4-diméthoxybenzoïque (**8**) (0.552 g, 3 mmol) en solution dans le THF anhydre (10 mL). Après 1 h d'agitation à -78 °C, le mélange réactionnel est ramené progressivement à 0 °C pendant 2 h, puis à température ambiante avant d'être hydrolysé (30 mL d'eau distillée). Une solution aqueuse de NaOH (2 M) est alors ajoutée jusqu'à ce que le pH atteigne 10. La phase aqueuse est lavée avec de l'éther diéthylique (2 × 20 mL), acidifiée par une solution aqueuse d'HCl 2 N jusqu'à pH 1-2 et extraite avec de l'éther diéthylique (3 × 30 mL). La phase organique ainsi obtenue est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 9:1 → 8:2) pour donner l'acide 3,4-diméthoxy-2,6-bis(triméthylsilyl)benzoïque (**158**) (98 mg, 10 %) (solide jaune pâle) et l'acide 3,4-diméthoxy-6-(triméthylsilyl) benzoïque (**156**) (152 mg, 20 %) (solide blanc). La preuve de la position des groupes TMS pour **156** et **158** est apportée par la technique NOESY. Pour **156**, l'hydrogène H5 résonant à 7.19 ppm donne des interactions avec le méthoxy à 3.97 ppm et avec le groupe TMS à 0.36 ppm. Le TMS de **156** est situé dans la position *ortho* du carboxylate (C6). Le carboxylate de **158** est situé à proximité de deux groupes TMS car l'hydrogène H5 (7.13 ppm) montre des interactions NOESY avec le méthoxy à 3.90 ppm et avec le TMS à 0.34 ppm.

156 : R_f = 0,25 (cyclohexane/acétate d'éthyle 7:3). P_f = 166.5-167.0 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : 7.74 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.97 (s, 6H), 0.36 (s, 9H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : 172.5, 152.0, 148.8, 137.7, 126.7, 117.7, 116.0, 55.9, 55.8, 0.5. IR : 2939, 2841, 1682 cm⁻¹. Analyse calculée for C₁₂H₁₈O₄Si : C, 56.66, H, 7.13. Trouvée : C, 56.64, H, 7.16. SMHR *m/z* calculée pour C₁₂H₁₉O₄Si ([M + H]⁺) : 255.1053. Trouvée : 255.1056.

158 : R_f = 0.43 (cyclohexane/acétate d'éthyle 8:2). P_f = 188.0-190.0 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : 7.13 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 0.36 (s, 9H), 0.34 (s, 9H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : 177.2, 154.8, 152.3, 136.4, 134.8, 132.4, 119.3, 60.7, 55.4, 1.52, 0.30. IR : 2923, 2851, 1686, 1560 cm⁻¹. SMHR *m/z* calculée pour C₁₅H₂₇O₄Si₂ ([M + H]⁺) : 327.1448. Trouvée : 327.1447.

2-2- Piégeage externe. Acide 3,4-diméthoxy-2-(triméthylsilyl)benzoïque (**154**) (entrée 7, Tableau 3)

Partie expérimentale



154

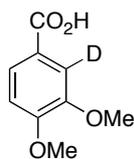
À 0 °C, une solution de LTMP (15 mmol) dans le THF anhydre (20 mL) est ajoutée à l'acide 3,4-diméthoxybenzoïque (**8**) (0.552 g, 3 mmol) en solution dans le THF (10 mL). La solution résultante est agitée 2 h à 0 °C puis le TMSCl (1.94 mL, 15 mmol) est additionné goutte-à-goutte. Après 2 h à 0 °C, le mélange réactionnel est amené progressivement à TA avant d'être hydrolysé (30 mL d'eau distillée). Une solution aqueuse de NaOH 2 M est alors ajoutée jusqu'à pH 10. La phase aqueuse est lavée avec de l'éther diéthylique (2 × 20 mL), acidifiée par une solution d'HCl 2 M jusqu'à pH 1-2 et extraite avec de l'éther diéthylique (3 × 30 mL). La phase organique ainsi obtenue est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 9 :1) pour donner l'acide 3,4-diméthoxy-2-(triméthylsilyl)benzoïque (**154**) (0.114 g, 15 %) sous forme d'un solide blanc. P_f = 141.0-141.5 °C. R_f = 0.35 (cyclohexane/acétate d'éthyle 7:3). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : 7.72 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 6.93 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 3.91 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 0.38 (s, 9H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : 174.8, 155.6, 154.8, 135.3, 129.2, 127.5, 111.8, 61.2, 55.6, 2.0. IR : 2939, 1689, 1577 cm⁻¹. Analyse calculée pour C₁₂H₁₈O₄Si : C, 56.66, H, 7.13. Trouvée : C, 56.54, H, 7.12. SMHR *m/z* calculée pour C₁₂H₁₉O₄Si ([M + H]⁺) : 255.1053. Trouvée : 255.1084.

2-3- Mode opératoire général pour la synthèse d'acides 3,4-diméthoxybenzoïques substitués en position C2

À une solution de 3,4-diméthoxybenzoate de lithium [3 mmol, préparé par réaction de *n*-BuLi 1.6 M (1.88 mL, 3 mmol) à -78 °C avec l'acide 3,4-diméthoxybenzoïque (**8**) (0.552 g, 3 mmol) dans le THF anhydre (15 mL)] est ajoutée goutte-à-goutte à 0 °C une solution de LTMP (12 mmol) dans le THF anhydre (20 mL). Après 2 h d'agitation à cette température, l'électrophile (5 équiv) est ajouté lentement et le mélange réactionnel est agité à 0 °C pendant 1 h avant d'être progressivement amené à température ambiante (1 h) puis chauffé entre 40 et 66 °C (1 h). Après hydrolyse (30 mL d'eau distillée), la phase aqueuse est lavée avec de l'éther diéthylique (2 × 20 mL), acidifiée par une solution aqueuse d'HCl 2 N jusqu'à pH 1-2 et extraite avec de l'éther diéthylique (3 × 30 mL). La phase organique ainsi obtenue est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice ou par recristallisation.

2-3-1- Acide 2-deutério-3,4-diméthoxybenzoïque (165) (Tableau 4)

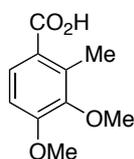
Partie expérimentale



165

Voir le mode opératoire général. La solution est piégée par l'eau lourde (0.30 mL, 15 mmol). Après 1 h d'agitation à 0 °C, le milieu réactionnel est progressivement réchauffé à température ambiante (1 h) puis chauffé à 66 °C pendant 1 h. Après traitement standard, l'acide **165** est formé avec une conversion de 50 %. RMN ¹H²⁶⁴ (200 MHz, CDCl₃) : 7.79 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 6.93 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 3H).

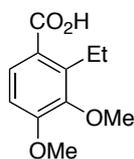
2-3-2- Acide 3,4-diméthoxy-2-méthylbenzoïque (122) (entrée 4, Tableau 3, voir aussi Tableau 4)



122

Voir le mode opératoire général. La solution est piégée par l'iodométhane (0.94 mL, 15 mmol). Après 1 h d'agitation à 0 °C, le milieu réactionnel est progressivement réchauffé à température ambiante (1 h) puis chauffé à 40 °C pendant 1 h. Après traitement standard et recristallisation (éthanol), l'acide **122** est isolé sous la forme d'un solide blanc (0.235 g, 40 %). P_f = 180-182 °C, lit.¹⁷² 184 °C. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 7.90 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 6.82 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 3.93 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.59 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : 172.8, 156.7, 147.5, 136.1, 128.8, 121.6, 108.7, 60.4, 55.8, 13.4. IR : 2926, 2641, 1660 cm⁻¹. SMHR *m/z* calculée pour C₁₀H₁₆NO₄ ([M + NH₄]⁺) : 214.1082. Trouvée : 214.1079.

2-3-3- Acide 3,4-diméthoxy-2-éthylbenzoïque (157) (Tableau 4)



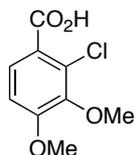
157

Voir le mode opératoire général. La solution est piégée par l'iodoéthane (1.21 mL, 15 mmol). Après 1 h d'agitation à 0 °C, le milieu réactionnel est progressivement réchauffé à température ambiante (1 h) puis chauffé à 66 °C pendant 1 h. Après traitement standard et recristallisation (éthanol), l'acide **157** est isolé sous la forme d'un solide blanc (63 mg, 10 %).

²⁶⁴ Ce produit n'est pas isolé. Les déplacements chimiques sont attribués par analyse du spectre RMN ¹H du brut réactionnel.

$P_f = 152-154\text{ }^\circ\text{C}$, lit.¹⁹⁹ $152-154\text{ }^\circ\text{C}$. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : 7.89 (d, 1H, $J = 8.8\text{ Hz}$), 6.82 (d, 1H, $J = 8.8\text{ Hz}$), 3.93 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.11 (q, 2H, $J = 7.6\text{ Hz}$), 1.22 (t, 3H, $J = 7.6\text{ Hz}$). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : 172.6, 156.6, 147.2, 142.2, 129.0, 126.7, 121.0, 108.9, 60.9, 55.7, 15.6, 12.6. IR : 2929, 1660. 1590 cm^{-1} .

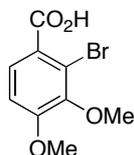
2-3-4- Acide 2-chloro-3,4-diméthoxybenzoïque (166) (Tableau 4)



166

Voir le mode opératoire général. La solution est piégée avec de l'hexachloroéthane (3.55 g, 15 mmol). Après 1 h d'agitation à $0\text{ }^\circ\text{C}$, le milieu réactionnel est progressivement réchauffé à température ambiante (1 h) puis chauffé à $66\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 1 h. Après traitement standard et recristallisation (acide acétique), l'acide **166** est isolé sous la forme d'un solide blanc (260 mg, 40 %). $P_f = 201.5-202\text{ }^\circ\text{C}$, lit.²⁰⁰ $200-202\text{ }^\circ\text{C}$. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : 7.88 (d, 1H, $J = 8.9\text{ Hz}$), 6.89 (d, 1H, $J = 8.9\text{ Hz}$), 3.95 (s, 3H), 3.88 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : 166.1, 155.9, 145.2, 127.2, 127.1, 123.3, 110.7, 60.0, 56.2. IR : 2932, 1686, 1585 cm^{-1} .

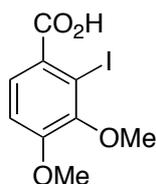
2-3-5- Acide 2-bromo-3,4-diméthoxybenzoïque (107) (Tableau 4)



107

Voir le mode opératoire général. La solution est piégée avec du dibromotétrachloroéthane (4.89 g, 15 mmol). Après 1 h d'agitation à $0\text{ }^\circ\text{C}$, le milieu réactionnel est progressivement réchauffé à température ambiante (1 h) puis chauffé à $66\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 1 h. Après traitement standard et recristallisation (acide acétique), l'acide **107** est isolé sous la forme d'un solide blanc (268 mg, 47 %). $P_f = 204-205\text{ }^\circ\text{C}$, lit.²⁰¹ $206-208\text{ }^\circ\text{C}$. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : 7.85 (d, 1H, $J = 8.8\text{ Hz}$), 6.92 (d, 1H, $J = 8.8\text{ Hz}$), 3.95 (s, 3H), 3.87 (s, 3H). RMN ^{13}C (50 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : 166.7, 155.5, 148.2, 127.1, 125.6, 116.8, 111.4, 59.8, 56.2. IR : 2927, 2079, 1660 cm^{-1} . SMHR m/z calculée for $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}_4$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) : 262.9743. Trouvée : 262.9770.

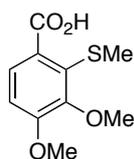
2-3-6- Acide 2-Iodo-3,4-diméthoxybenzoïque (167) (Tableau 4)



167

Voir le mode opératoire général. La solution est piégée avec de l'iode (3.81 g, 15 mmol). Après 1 h d'agitation à 0 °C, le milieu réactionnel est progressivement réchauffé à température ambiante (1 h) puis chauffé à 66 °C pendant 1 h. Après traitement standard et recristallisation (acide acétique), l'acide **167** est isolé sous la forme d'un solide blanc (508 mg, 55 %). $P_f = 204.5-205.0$ °C, litt.²⁰² 205-206 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : 7.86 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 6.93 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 3.94 (s, 3H), 3.85 (s, 3H). RMN ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆) : 167.5, 154.3, 148.7, 129.2, 127.0, 112.1, 94.1, 59.6, 56.1. IR : 2923, 2118, 1660 cm⁻¹.

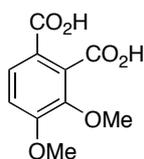
2-3-7- Acide 3,4-diméthoxy-2-thiométhylbenzoïque (168) (Tableau 4)



168

Voir le mode opératoire général. La solution est piégée avec du disulfure de diméthyle (1.33 mL, 15 mmol). Après 1 h d'agitation à 0 °C, le milieu réactionnel est progressivement réchauffé à température ambiante (1 h) puis chauffé à 66 °C pendant 1 h. Après traitement standard et chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 4 :6) suivie d'une recristallisation (cyclohexane/acétate d'éthyle), l'acide **168** est isolé sous la forme d'un solide rouge-brun (308 mg, 45 %). $R_f = 0.22$ (cyclohexane/acétate d'éthyle 4 :6). $P_f = 88.5-90.5$ °C. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 8.03 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 6.98 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 3.95 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 2.50 (s, 3H). RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃) : 169.5, 156.6, 150.3, 131.4, 128.9, 125.0, 111.4, 60.6, 56.0, 19.4.

2-3-8- Acide 3,4-diméthoxybenzène-1,2-dioïque (169) (Tableau 4)



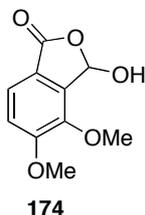
169

Voir le mode opératoire général. La solution est piégée avec de la carboglace en excès. Après 1 h d'agitation à 0 °C, le milieu réactionnel est progressivement réchauffé à température ambiante (1 h) puis chauffé à 66 °C pendant 1 h. Après traitement standard et recristallisation (eau), l'acide **169** est isolé sous la forme d'un solide jaune (461 mg, 68 %).

Partie expérimentale

$P_f = 170-171\text{ }^\circ\text{C}$, lit.²⁰³ $177\text{ }^\circ\text{C}$. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : 7.83 (d, 1H, $J = 8.8\text{ Hz}$), 7.19 (d, 1H, $J = 8.8\text{ Hz}$), 3.99 (s, 3H), 3.83 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, acétone- d_6) : 167.9, 166.3, 157.6, 146.4, 133.4, 128.2, 120.6, 113.0, 61.6, 56.5. IR : 3452, 2939, 2117, 1758 cm^{-1} .

2-3-9- 3-Hydroxy-4,5-diméthoxyisobenzofuran-1(3H)-one (174) (Tableau 4)



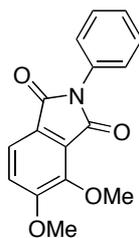
Voir le mode opératoire général. La solution est piégée avec du DMF (1.17 mL, 15 mmol). Après 1 h d'agitation à $0\text{ }^\circ\text{C}$, le milieu réactionnel est progressivement réchauffé à température ambiante (1 h) puis chauffé à $66\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 1 h. Après traitement standard et chromatographie (cyclohexane/acétate d'éthyle 7 :3), l'acide **174** est isolé sous la forme d'un solide blanc (214 mg, 34 %). $R_f = 0.22$ (cyclohexane/acétate d'éthyle 50 :50). $P_f = 118-119\text{ }^\circ\text{C}$, litt.¹⁸¹ $122.5-123.5\text{ }^\circ\text{C}$. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : 7.54 (d, 1H, $J = 8.3\text{ Hz}$), 7.07 (d, 1H, $J = 8.3\text{ Hz}$), 6.72 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.95 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : 168.8, 157.1, 144.4, 136.8, 121.3, 119.7, 114.7, 96.0, 60.8, 56.5. IR : 2930, 2117, 1736 cm^{-1} .

2-3-10- 4,5-Diméthoxy-3-phénylisobenzofuran-1(3H)-one (175) (Tableau 4)



Voir le mode opératoire général. La solution est piégée par du benzaldéhyde (1.54 mL, 15 mmol). Après 1 h d'agitation à $0\text{ }^\circ\text{C}$, le milieu réactionnel est progressivement réchauffé à température ambiante (1 h) puis chauffé à $66\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 1 h. Après traitement standard et chromatographie (cyclohexane/acétate d'éthyle 7:3), l'acide **175** est isolé sous la forme d'un solide blanc (324 mg, 40 %). $R_f = 0.35$ (cyclohexane/acétate d'éthyle 6:4). $P_f = 94.0-94.5\text{ }^\circ\text{C}$, lit.¹⁷⁰ $92.5-93.0\text{ }^\circ\text{C}$. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : 7.69 (d, 1H, $J = 8.3\text{ Hz}$), 7.39-7.26 (m, 5H), 7.10 (d, 1H, $J = 8.3\text{ Hz}$), 6.39 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.36 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, acétone- d_6) : 170.1, 158.6, 144.1, 143.4, 138.2, 129.9, 129.5, 128.3, 122.2, 119.6, 115.8, 81.2, 60.1, 56.9. IR (neat) : 2939, 1760, 1609 cm^{-1} . SMHR m/z calculée for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_4$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) : 271.0970. Trouvée : 271.0957.

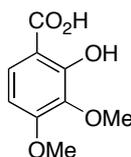
2-3-11- 4,5-Diméthoxy-2-phénylisoindoline-1,3-dione (176) (Tableau 4)



176

Voir le mode opératoire général. La solution est piégée par du phénylisocyanate (1.66 mL, 15 mmol). Après 1 h d'agitation à 0 °C, le milieu réactionnel est progressivement réchauffé à température ambiante (1 h) puis chauffé à 66 °C pendant 1 h. Après traitement standard et chromatographie (acétate d'éthyle), l'acide **176** est isolé sous la forme d'un solide jaune pâle (297 mg, 35 %). $R_f = 0.13$ (acétate d'éthyle). $P_f = 161-163$ °C, lit.¹⁸² 162 °C. RMN ¹H (400 MHz, acétone-*d*₆) : 7.68 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.65 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.18 (dd, 2H, $J = 7.5, 7.6$ Hz), 7.04 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 6.93 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 3.84 (s, 3H), 3.69 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, acétone-*d*₆) : 166.3, 165.3, 165.2, 157.5, 146.8, 140.8, 136.0, 129.4, 128.3, 123.9, 121.2, 120.3, 120.2, 112.8, 61.7, 56.5. IR : 2985, 1684, 1591 cm^{-1} .

2-3-12- Acide 2-hydroxy-3,4-diméthoxybenzoïque (173) (Tableau 4)



173

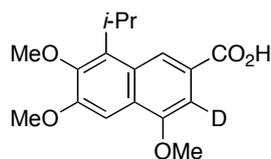
Voir le mode opératoire général. On fait buller de l'oxygène en fin d'expérience. Après 1 h d'agitation à 0 °C, le milieu réactionnel est progressivement réchauffé à température ambiante (1 h) puis chauffé à 66 °C pendant 1 h. Après traitement standard, l'acide **173** est formé avec un rendement brut de 24 %, rendement estimé par analyse RMN ¹H du mélange brut réactionnel). La RMN de ce produit est décrite dans la littérature.²⁶⁵ RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 7.72 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 6.54 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 3.94 (s, 3H), 3.90 (s, 3H).

3- Méallation de l'acide 8-isopropyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène 2-carboxylique (199)

3-1- Acide 3-deutério-8-isopropyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène 2-carboxylique (199-3d₁).

²⁶⁵ Ninomiya, H. ; Morita, Y. ; Takahashi, Y. *Jpn. Patent* JP01281438 (1989).

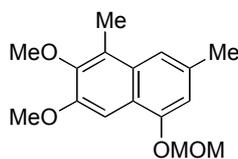
Partie expérimentale



199-3d₁

À la TMP (0.850 mL, 5 mmol) en solution dans le THF anhydre (10 mL) est ajoutée goutte-à-goutte à 0 °C la base *n*-BuLi 1.6 M (3.2 mL, 5 mmol). Après 30 min. d'agitation à 0 °C, l'acide 8-isopropyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène 2-carboxylique (**199**) (0.304 g, 1 mmol) dans le THF anhydre (5 mL) est additionné lentement, le milieu réactionnel est agité pendant 2 h à 0 °C, puis piégé par le D₂O (0.1 mL, 5 mmol) dissous dans le THF anhydre (1.5 mL). Le milieu réactionnel est agité pendant 2 h à 0 °C, puis ramené à TA (1 h) et hydrolysé (20 mL d'eau distillée). Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est lavée avec de l'éther diéthylique (20 mL), acidifiée par une solution aqueuse d'HCl 2 N (pH 1) et extraite avec de l'éther diéthylique (3 × 20 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite pour donner 24 % de conversion en produit deutérié dans la position C3 du cycle. RMN ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆) : 8.41 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.00 (s, 3H, OCH₃), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (m, 1H, CH), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 1.47 (d, 6H, *J* = 6.9 Hz, 2CH₃).

3-2- 2,3-Diméthoxy-5-(méthoxyméthoxy)-1,7-diméthylnaphtalène (209)



209

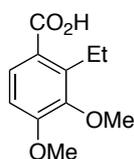
À une solution de 6,7-diméthoxy-3,5-diméthylnaphtalène-1-ol (**208**) (0.207 g, 0.891 mmol) dans le dichlorométhane (15 mL) sont ajoutés successivement la diisopropyléthylamine (DIPEA) (0.63 mL, 3.57 mmol) et le chlorure de méthoxyméthyle MOMCl (0.203 mL, 2.68 mmol) à 0 °C. Après 10 min., la température est laissée remonter à TA et le mélange réactionnel est agité pendant 24 h,²³¹ hydrolysé avec une solution saturée de chlorure d'ammonium (10 mL) et extrait avec de l'éther diéthylique (3 × 20 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. La purification par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 95 :5) permet d'isoler le 2,3-diméthoxy-5-(méthoxyméthoxy)-1,7-diméthylnaphtalène (**209**) sous forme d'un solide jaunâtre (170 mg ; 69 %). R_f = 0,19 (cyclohexane/acétate d'éthyle 95 :5). P_f = 63-64 °C. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 7.45 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.49 (s, 3H). RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃) : 152.1, 151.2, 147.4, 133.5, 130.0, 125.4, 121.2, 116.8, 109.7, 99.3, 94.8, 60.7, 56.1, 55.5, 22.3, 11.4. IR (KBr) : 2981, 2909, 2824, 1605, 1501, 1473, 1240, 1151, 1006, 922, 839. cm⁻¹. SMHR *m/z* calculée pour C₁₆H₂₀O₄ ([M]⁺) : 276.1362. Trouvée : 276.1372.

4- Méallation latérale de l'acide 3,4-diméthoxy-2-méthylbenzoïque (122) —

Mode opératoire général

À la base LDA (5 mmol) dans le THF anhydre (8 mL), est ajouté à 0 °C l'acide 3,4-diméthoxy-2-méthylbenzoïque (**122**) (0.196 g, 1 mmol) dans le THF anhydre (4 mL). La température est amenée à TA. Après 2 h d'agitation, l'électrophile (8 équiv) est ajouté lentement. Le mélange réactionnel est agité à TA pendant 3 h (pour MeI, D₂O, TMSCl) ou pendant une nuit (pour EtI). Après hydrolyse (15 mL d'eau distillée), la phase aqueuse est lavée avec de l'acétate d'éthyle (2 × 5 mL), acidifiée par une solution aqueuse d'HCl 2 M (pH 1-2) et extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 × 10 mL). La phase organique ainsi obtenue est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice ou par recristallisation.

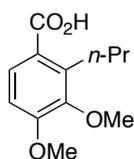
4-1- Acide 3,4-diméthoxy-2-éthylbenzoïque (**157**)



157

Voir le mode opératoire général. Le milieu réactionnel est piégé par l'iodométhane (0.5 mL, 8 mmol). Après recristallisation (éthanol), l'acide 3,4-diméthoxy-2-éthylbenzoïque (**157**) est isolé sous la forme d'un solide blanc (conversion 90 %). Caractéristiques analytiques, voir p. 98.

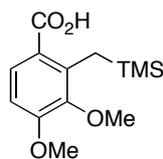
4-2- Acide 3,4-diméthoxy-2-propylbenzoïque (**202a**)



202a

Voir le mode opératoire général. Le milieu réactionnel est piégé par l'iodoéthane (0.65 mL, 8 mmol). Après recristallisation (cyclohexane/acétate d'éthyle), l'acide 3,4-diméthoxy-2-propylbenzoïque (**202a**) est isolé sous la forme d'un solide blanc (0.11 g, 49 %). Les eaux-mères sont concentrées puis chromatographiées sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle/acide acétique 90:10:2) pour donner 0.03 g supplémentaire de **202'** (rendement total : 62 %). P_f = 158-159 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : 7.88 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.81 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 3.92 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.07-3.03 (m, 2H), 1.64-1.54 (m, 2H), 1.01 (t, 3H, J = 7.3 Hz). RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃) : 172.8, 156.5, 147.4, 140.6, 128.9, 121.2, 108.8, 60.8, 55.7, 28.8, 24.5, 14.5. IR (KBr) : 2955, 2642, 1690, 1594, 1490, 1419, 1278, 1075, 1019, 747 cm⁻¹. SMHR m/z calculée pour C₁₂H₁₆O₄ ([M]⁺) : 224.1049. Trouvée : 224.1057.

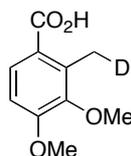
4-3- Acide 3,4-diméthoxy-2-(triméthylsilylméthyl)benzoïque (**202b**)



202b

Voir le mode opératoire général. Le milieu réactionnel est piégé par TMSCl (1.04 mL, 8 mmol). Après chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 9:1), l'acide 3,4-diméthoxy-2-(triméthylsilylméthyl)benzoïque (**202b**) est obtenu sous forme d'un solide jaunâtre (0.1 g, 37 %). $P_f = 145.9\text{-}147.9\text{ }^\circ\text{C}$. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : 7.88 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 6.71 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 3.92 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.76 (s, 2H), -0.02 (s, 9H). RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) : 174.2, 157.2, 146.8, 141.0, 129.7, 120.8, 108.0, 60.6, 56.4, 19.0, 0.26. IR (KBr) : 2966, 2640, 1678, 1591, 1451, 1274, 1154, 1075, 1025, 840, 751 cm^{-1} . SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{Si}$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) : 269.1209. Trouvée : 269.1211.

4-4- Acide 3,4-diméthoxy-2-deutériobenzoïque (202c)



202c

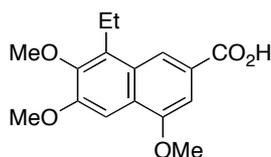
Voir le mode opératoire général. Le milieu réactionnel est piégé par D_2O (0.16 mL, 8 mmol). Après traitement standard, l'acide 3,4-diméthoxy-2-deutériobenzoïque (**202c**) est formé avec 90 % de conversion. Le produit n'est pas isolé. Les déplacements chimiques sont attribués par analyse du brut réactionnel. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : 7.90 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 6.82 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 3.93 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.59 (s, 2H).

5- Métallation latérale de l'acide 8-méthyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène 2-carboxylique (191)

À la base LTMP (5 équiv) dans le THF anhydre, est ajouté goutte-à-goutte à $0\text{ }^\circ\text{C}$ l'acide 4,6,7-triméthoxy-8-méthylnaphtalène 2-carboxylique (**191**) dans le THF anhydre. La température est amenée à TA. Après 2 h d'agitation, l'électrophile (MeI, EtI, Me_2S_2) (8–10 équiv.) est ajouté lentement. Le mélange réactionnel est agité à $0\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 2 h, puis la température est remontée à l'ambiante (12 h). Après hydrolyse (15 mL d'eau distillée), la phase aqueuse est lavée avec de l'éther diéthylique (2×15 mL), acidifiée par une solution aqueuse d'HCl 2 M (pH 1-2) et extraite avec de l'éther diéthylique (3×15 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO_4 , filtrées, puis concentrées sous pression réduite. L'acide brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice ou par recristallisation.

5-1- Acide 8-éthyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène 2-carboxylique (207a)

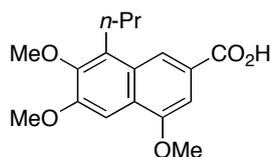
Partie expérimentale



207a

Voir le mode opératoire général. L'acide 4,6,7-triméthoxy-8-méthyl-naphtalène 2-carboxylique (**191**) (0.414 g, 1.5 mmol) solubilisé dans le THF anhydre (30 mL) à 0 °C est ajouté à une solution de LTMP (7.5 mmol) dans 10 mL de THF anhydre. L'anion latéral est piégé par l'iodométhane (9.43 mL, 15 mmol). Après traitement standard et évaporation, le résidu est recristallisé (cyclohexane/acétate d'éthyle) pour donner l'acide 8-éthyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène 2-carboxylique (**207a**) (0.392 g, 90 %). Solide blanc $P_f = 234$ °C. RMN ^1H (200 MHz, acétone- d_6) : 8.22 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.96 (s, 3H, OCH₃), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.02 (q, 2H, $J = 7.5$ Hz, CH₂), 1.16 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) : 167.8, 154.2, 153.2, 146.9, 132.9, 127.0, 126.5, 125.0, 118.5, 102.6, 99.6, 60.6, 55.6, 55.4, 18.6, 15.4. IR : 2940, 2826, 2637, 1682, 1464 cm^{-1} . SMHR calculée pour C₁₆H₁₉O₅ ([M + H]⁺) : 291.1232. Trouvée : 291.1230.

5-2- Acide 8-*n*-propyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène 2-carboxylique (**207b**)

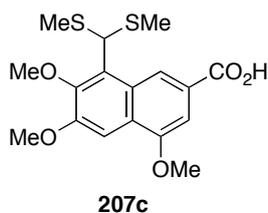


207b

Voir le mode opératoire général. L'acide 4,6,7-triméthoxy-8-méthyl-naphtalène 2-carboxylique (**191**) (0.202 g, 0.73 mmol) solubilisé dans le THF anhydre (12 mL) à 0 °C est ajouté à une solution de LTMP (3.65 mmol) dans 5 mL de THF anhydre. L'anion latéral est piégé par l'iodoéthane (0.48 mL, 5.84 mmol). Après traitement standard et évaporation, le résidu est recristallisé (cyclohexane/acétate d'éthyle) pour donner l'acide 8-*n*-propyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène 2-carboxylique (**207b**) sous forme d'un solide blanc (0.17 g, 56 %). $P_f = 223$ - 224 °C. RMN ^1H (200 MHz, acétone- d_6) : 8.44 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.11 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz), 1.81 – 1.62 (m, 2H), 1.08 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz). RMN ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6) : 167.8, 154.1, 153.0, 147.2, 131.3, 127.3, 126.5, 124.9, 118.6, 102.5, 99.6, 60.4, 55.5, 55.4, 27.3, 23.8, 14.2. IR (KBr) : 3438, 2962, 2646, 1686, 1602, 1505, 1422, 1259, 1062, 838 cm^{-1} . SMHR m/z calculée pour C₁₇H₂₁O₅ ([M+H]⁺) : 305.1389. Trouvée : 305.1391.

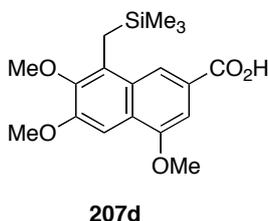
5-3- Acide 8-bis(thiométhyl)méthyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène 2-carboxylique (**207c**)

Partie expérimentale



Voir le mode opératoire général. L'acide 4,6,7-triméthoxy-8-méthylnaphtalène 2-carboxylique (**191**) (119.5 mg, 0.43 mmol) solubilisé dans le THF anhydre (10 mL) à 0 °C est ajouté à une solution de LTMP (2.16 mmol) dans le THF anhydre (5 mL). L'anion latéral est piégé par le disulfure de diméthyle (0.40 mL, 4.3 mmol). Après traitement standard et évaporation, le résidu est recristallisé (cyclohexane/acétate d'éthyle) pour donner l'acide 8-bis(thiométhyl)méthyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène 2-carboxylique (**207c**) sous forme d'un solide jaune (95 mg, 60 %). $P_f > 250$ °C (décomposition). RMN ^1H (200 MHz, acétone- d_6) : 9.14 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.91 (s, 1H, $\text{CH}(\text{SCH}_3)_2$), 4.11 (s, 3H, OCH_3), 4.07 (s, 3 H, OCH_3), 3.96 (s, 3 H, OCH_3), 2.28 (s, 6H, 2SCH_3). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) : 165.4, 151.7, 149.8, 143.9, 126.4, 123.4, 123.2, 123.0, 119.2, 100.5, 99.1, 58.9, 53.4, 53.3, 46.8, 14.7. IR (KBr) : 3423, 2940, 2635, 1682, 1601, 1501, 1429, 1260, 1040, 850, 697 cm^{-1} . SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{S}$ ($[\text{M}-\text{SCH}_3]^+$) : 321.0797. Trouvée : 321.0782.

5-4- Acide 4,6,7-triméthoxy-8-((triméthylsilyl)méthyl)naphtalène 2-carboxylique (**207d**). Technique de piégeage in situ.

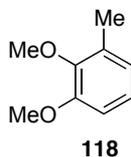


À un mélange contenant LTMP (4.2 mmol) et TMSCl (0.998 mL, 5.7 mmol) dans le THF anhydre (10 mL) à -78 °C est ajouté goutte-à-goutte l'acide 4,6,7-triméthoxy-8-méthylnaphtalène 2-carboxylique (**191**) (0.276 g, 1 mmol). Le milieu réactionnel est agité à -78 °C pendant 1 h puis chauffé graduellement à température ambiante pendant 3 h. Après hydrolyse, le milieu réactionnel est traité par une solution de NaOH 2 N (pH 10). La phase aqueuse est lavée par l'éther éthylique (2×15 mL), acidifiée par l'HCl 2 N (pH 1-2) puis extraite avec le dichlorométhane (3×20 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO_4 , filtrées, puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par recristallisation (cyclohexane/acétate d'éthyle) pour donner l'acide 4,6,7-triméthoxy-8-((triméthylsilyl)méthyl)naphtalène 2-carboxylique (**207d**) sous forme d'un solide blanc (307 mg, 88 %). $P_f = 236.5\text{-}237.5$ °C. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : 8.37 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.07 (s, 3H, OCH_3), 4.03 (s, 3H, OCH_3), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 2.63 (s, 2H, CH_2), 0.02 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$). RMN ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6) : 167.8, 153.9, 153.2, 145.8, 130.4, 127.1, 125.3, 124.8, 120.0, 102.3, 98.0, 59.6, 55.5, 55.3, 16.0, -0.8. IR (KBr) : 2942, 2646, 1686, 1599, 1468, 1420, 1263, 1121, 1031, 839 cm^{-1} . SMHR, calculée pour $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{Si}$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) : 349.1471. Trouvée : 349.1468.

6- Synthèses de naphthalènes diversement substitués

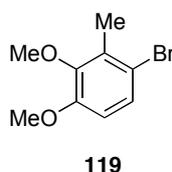
6-1- Synthèse de l'acide 4,6,7-triméthoxy-8-méthyl-naphtalène 2-carboxylique (191)

6-1-1- 2,3-Diméthoxytoluène (118)



À une solution de 3-méthylcatéchol (37.22 g, 0.30 mol) dans le DCM (600 mL) est ajouté l'aliquat 336 (14.55 g, 0.036 mol) ainsi qu'une solution de soude préparée par dissolution de NaOH (39.6 g, 0.99 mol) dans 600 mL d'eau.²³⁷ Le milieu réactionnel est refroidi à 0 °C puis le sulfate de diméthyle (95 mL, 0.99 mol) est additionné. La température est ramenée à TA, et le mélange est agité pendant une nuit. Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (3 × 250 mL). Une solution aqueuse de NaOH 2 N (600 mL) est ajoutée aux phases organiques combinées et après une nuit d'agitation à TA, la phase aqueuse est saturée par le chlorure de sodium. Après séparation des deux phases, la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (3 × 200 mL) et les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Une distillation sous pression réduite ($P_{\text{Eb}} (1 \text{ mbar}) = 68^\circ\text{C}$, lit.²⁶⁶ $P_{\text{Eb}} (2.67 \text{ mbar}) = 65^\circ\text{C}$) pour donner le 2,3-diméthoxytoluène (**118**) (41.42 g, 93 %, liquide incolore). RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): 6.95 (dd, 1H, $J = 7.8 \text{ Hz}$, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 6.78 (d, 1H, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 6.74 (d, 1H, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 2.27 (s, 3H, CH₃). RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): 152.8, 147.4, 132.0, 123.7, 122.9, 110.0, 60.1, 55.7, 15.6. IR : 2933, 1586 cm⁻¹.

6-1-2- 1-Bromo-3,4-diméthoxy-2-méthylbenzène (119)

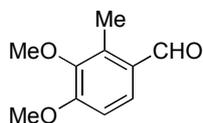


À une solution de 2,3-diméthoxytoluène (**118**) (39.78 g, 0.26 mol) dans le dichlorométhane (200 mL) est ajouté le *N*-bromosuccinimide (55.76 g, 0.31 mol) et le mélange est chauffé à reflux pendant 12 h puis ramené à TA. Après filtration, le filtrat est concentré sous pression réduite.¹⁷⁵ L'huile obtenue est reprise par un mélange cyclohexane/eau (500 mL, 1:1). Après 2 h d'agitation, les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du cyclohexane (3 × 250 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. La recristallisation du brut réactionnel dans du cyclohexane permet d'isoler le 1-bromo-3,4-diméthoxy-2-méthylbenzène (**119**) sous forme d'un solide blanc (50.0 g, 90 %). $P_f = 47-$

²⁶⁶ Kikuchi, Y. ; Hasegawa, Y. ; Matsumoto, M. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2199.

49 °C, lit.¹⁷² P_f = 60-61 °C. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): 7.24 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 6.66 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 2.34 (s, 3H, CH₃). RMN ¹³C (50 MHz, acétone-*d*₆) : 153.4, 149.1, 132.4, 128.0, 116.1, 112.5, 60.4, 56.2, 16.2. IR : 3004, 2934, 1573 cm⁻¹. SMHR, calculée pour C₉H₁₁BrO₂ ([M]⁺) : 229.9942. Trouvée : 229.9968.

6-1-3- 3,4-Diméthoxy-2-méthylbenzaldéhyde (212)

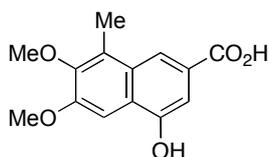


212

À la solution du 1-bromo-3,4-diméthoxy-2-méthylbenzène (**119**) (4.64 g, 20 mmol) dans le THF anhydre (100 mL) à -78 °C sous argon est ajouté goutte-à-goutte le *n*-BuLi 1.6 M (17 mL, 24 mmol).^{240a,267} La solution est agitée pendant 30 min. à -78 °C puis le DMF anhydre (5 mL, 60 mmol) est additionné. Après 1 h d'agitation à -78 °C, le mélange réactionnel est ramené à TA pendant une nuit, puis hydrolysé par une solution de chlorure d'ammonium à 15 % (80 mL). La phase aqueuse est extraite par le dichlorométhane (3 × 100 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. La recristalliation dans du cyclohexane permet d'isoler le 3,4-diméthoxy-2-méthylbenzaldéhyde (**212**) sous forme d'un solide incolore (3.62 g, 91 %). P_f = 46-47 °C, lit.²⁶⁸ P_f = 47 – 49 °C. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): 7.59 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 6.89 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 2.60 (s, 3H, CH₃). RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 191.5, 157.4, 147.4, 134.8, 130.0, 128.4, 109.1, 60.4, 55.8, 11.2. IR : 2935, 2717, 1681, 1595 cm⁻¹.

La réduction de l'acide 3,4-diméthoxy-2-méthylbenzoïque (**122**) dans les conditions de Rosenmund^{234,235} permet également de préparer l'aldéhyde **212**.

6-1-4- Acide 4-hydroxy-6,7-diméthoxy-8-méthylnaphtalène 2-carboxylique (223)



223

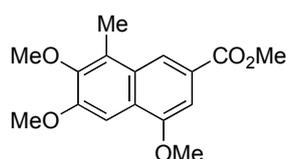
À une solution de 3,4-diméthoxy-2-méthylbenzaldéhyde (**212**) (24.6 g, 0.136 mol) et de succinate de diméthyle (18.5 mL, 0.136 mol) dans du DMF anhydre (500 mL) est ajouté le *t*-BuOK (18.7 g, 0.163 mol). Le milieu réactionnel est agité pendant une nuit à TA puis hydrolysé (300 mL d'eau distillée) et lavé avec de l'éther diéthylique (3 × 300 mL). La phase aqueuse est acidifiée par une solution aqueuse d'HCl à 10% (pH 3), puis extraite avec de l'éther diéthylique (3 × 300 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄,

²⁶⁷ Flippin, L. A. ; Berger, J. ; Parnes, J. S. ; Gudiksen, M. S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61* (14), 4812.

²⁶⁸ Azadi-Ardakani, M. ; Wallace, T. W. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5939.

filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est utilisé sans purification pour l'étape suivante. **221** brut (40.0 g) est dissous dans un mélange d'acide acétique/anhydrique acétique (1:1, 800 mL). Cette solution est ensuite additionnée de l'acétate de sodium (24.6 g, 0.299 mol) préalablement séché sous vide. Le mélange est chauffé à reflux pendant une nuit puis refroidi à 0 °C et neutralisé par une solution de NaOH à 10 % jusqu'à l'apparition d'un précipité jaune (pH 6 – 7). De l'éther diéthylique (300 mL) est alors ajouté afin de dissoudre ce précipité. Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (5 × 300 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu (**222**) est utilisé sans purification pour l'étape suivante. **222** (43.4 g) est dissous dans un mélange NaOH à 10 %/méthanol (1:1, 1 L) puis chauffé à reflux pendant une nuit. Le méthanol est évaporé sous pression réduite. Après refroidissement à 0 °C et acidification par une solution aqueuse d'HCl à 10 % (pH 2), le précipité formé est filtré puis lavé avec du chloroforme à chaud (les impuretés sont solubles à chaud dans du CHCl₃). Le précipité est ensuite dissous dans de l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée puis concentrée sous pression réduite. L'acide 4-hydroxy-6,7-diméthoxy-8-méthyl-naphtalène 2-carboxylique (**223**) est obtenu sous forme d'un solide jaune pâle [19.3 g, 70 % sur trois étapes (calculé à partir du 3,4-diméthoxy-2-méthylbenzaldéhyde)]. P_f > 250 °C (décomposition). RMN ¹H (400 MHz, acétone-*d*₆): 8.23 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.02 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 2.61 (s, 3H, CH₃). RMN ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆): 167.8, 152.7, 152.4, 147.2, 128.5, 126.6, 126.2, 124.4, 117.3, 106.7, 99.7, 60.2, 55.4, 11.2. IR : 3418, 3002, 2942, 1678, 1601 cm⁻¹. SMHR calculée pour C₁₄H₁₅O₅ ([M + H]⁺) : 263.0919. Trouvée : 263.0912

6-1-5- 4,6,7-Triméthoxy-8-méthyl-2-naphtoate de méthyle (**224**)

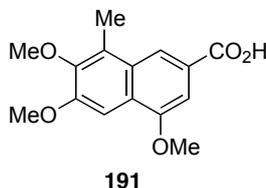


224

À une solution de l'acide 4-hydroxy-6,7-diméthoxy-8-méthyl-naphtalène 2-carboxylique (**223**) (0.263 g, 1 mmol) dans l'acétone (10 mL) sont ajoutés le carbonate de potassium (0.552 g, 4 mmol) et le sulfate de diméthyle (0.21 mL, 2.2 mmol). La réaction est agitée à TA pendant 24 h, puis le mélange est filtré sur célite, lavé avec le dichlorométhane (2 × 10 mL). Le solvant est évaporé puis le résidu est dilué dans le dichlorométhane (20 mL), lavée avec de l'eau distillée (3 × 10 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. La purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 9 :1) permet d'isoler le 4,6,7-triméthoxy-8-méthyl-2-naphtoate de méthyle (**224**) sous forme d'un solide blanc (0.26 g, 90 %). R_f = 0.32 (cyclohexane/acétate d'éthyle 9 :1). P_f = 125-126 °C. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 8.28 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.05 (s, 3H, OCH₃), 4.01 (s, 3H, OCH₃), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 2.64 (s, 3H, CH₃). RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : 167.7, 154.6, 153.7, 147.8, 128.8, 127.7, 125.7, 125.2, 119.9, 102.6, 99.6, 60.7, 55.7, 55.6, 52.1, 11.6. IR : 3002, 2947, 1709, 1599 cm⁻¹

¹. Analyse calculée pour C₁₆H₁₈O₅ : C, 66.19, H, 6.25. Trouvée : C, 65.95, H, 6.25. SMHR *m/z* calculée pour C₁₆H₁₉O₅ ([M + H]⁺) : 291.1232. Trouvée : 291.1241.

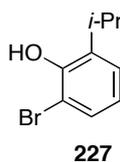
6-1-6- Acide 4,6,7-triméthoxy-8-méthyl-naphtalène 2-carboxylique (191)



Le 4,6,7-triméthoxy-8-méthyl-2-naphtoate de méthyle (**224**) (1.04 g, 1.08 mmol) est dissous dans une solution aqueuse de KOH à 5 % (50 mL). Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant une nuit, refroidi puis acidifié par une solution aqueuse d'HCl à 10 % (pH 2). Le précipité blanc formé est filtré, lavé avec de l'eau distillée puis dissous dans de l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite pour conduire à l'acide 4,6,7-triméthoxy-8-méthyl-naphtalène 2-carboxylique (**191**) sous forme d'un solide blanc (0.91 g, 92 %). P_f = 126-127 °C. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): 8.41 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.07 (s, 3H, OCH₃), 4.02 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 2.66 (s, 3H, CH₃). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): 167.7, 154.0, 153.2, 147.4, 128.0, 126.9, 126.1, 124.7, 118.9, 102.7, 99.3, 60.2, 55.6, 55.4, 11.2. IR : 2940, 1678, 1603 cm⁻¹. SMHR *m/z* calculée pour C₁₅H₁₇O₅ ([M+H]⁺) : 277.1076. Trouvée : 277.1073.

6-2- Synthèse de l'acide 8-isopropyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène 2-carboxylique (199)

6-2-1- 2-Bromo-6-isopropylphénol (227)



À une solution de *t*-butylamine (50 mL, 0.471 mol) dans du toluène anhydre (1.2 L) à -30 °C est ajouté goutte-à-goutte le dibrome (13.5 mL, 0.241 mol) sous atmosphère inerte. Le mélange réactionnel est refroidi jusqu'à -70 °C et l'isopropylphénol (**226**) (31 mL, 0.23 mmol) dans le dichlorométhane anhydre (150 mL) est ajouté lentement.²⁴² Après 2 h d'agitation à cette température, la température est ramenée à TA puis le milieu réactionnel est lavé avec une solution aqueuse d'H₂SO₄ 2 M (400 mL) puis avec de l'eau (400 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Une distillation sous pression réduite (P_{eb} (10 mbar) = 102 °C, lit.²⁶⁹ P_{eb} (28 mbar) = 120 °C) permet d'isoler le 2-bromo-6-isopropylphénol (**227**) sous la forme d'une huile jaune pâle (48.1 g, 97 %). RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): 7.29 (dd, 1H, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.5 Hz), 7.14 (dd, 1H, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.5 Hz), 6.77 (dd, 1H, *J* = 7.8 Hz, *J* = 7.8 Hz), 5.58 (s, 1H), 3.32 (sept, 1H, *J* = 7.0 Hz), 1.22 (d,

²⁶⁹ Jendralla, H. ; Chen, L. *Synthesis* **1990**, 9, 827.

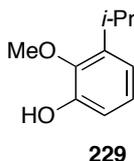
6H, $J = 7.0$ Hz). RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : 149.5, 136.4, 129.1, 126.0, 121.5, 110.7, 28.1, 22.3. IR (film) : 3513, 2962, 2926, 1597, 1444, 1328, 1238, 1049 cm^{-1} .

6-2-2- 1-Bromo-3-isopropyl-2-méthoxybenzène (228)



Le 2-bromo-6-isopropylphénol (**227**) (48.1 g, 0.223 mol) est dissous dans le méthanol (60 mL). À cette solution sont ajoutés successivement l'hydroxyde de potassium (31 g, 0.557 mol) préalablement dissous dans du méthanol (60 mL), puis le sulfate de diméthyle (53 mL, 0.557 mol). Le mélange est chauffé à reflux pendant une nuit.²⁴² Une solution aqueuse de KOH 3 N (150 mL) est additionnée pour détruire l'excès de sulfate de diméthyle et le méthanol est évaporé sous pression réduite. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (3×150 mL), les phases organiques réunies sont lavées par une solution aqueuse d'HCl 2 N (150 mL), puis avec de l'eau distillée (150 mL). Après séchage sur MgSO_4 , filtration et concentration sous pression réduite, le brut réactionnel est purifié par distillation sous pression réduite ($P_{\text{Eb}} (10 \text{ mbar}) = 105 \text{ }^\circ\text{C}$, lit.²⁷⁰ $P_{\text{Eb}} (26.7 \text{ mbar}) = 120 \text{ }^\circ\text{C}$) pour donner le 1-bromo-3-isopropyl-2-méthoxybenzène (**228**) sous forme d'une huile jaune clair (45.9 g, 90 %). RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : 7.37 (dd, 1H, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.6$ Hz), 7.19 (dd, 1H, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.6$ Hz), 6.96 (dd, 1H ; $J = 7.8$ Hz, $J = 7.8$ Hz), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.36 (sept, 1H, $J = 7.0$ Hz, CH), 1.22 (d, 6H ; $J = 7.0$ Hz, 2CH_3). RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): 154.3, 144.1, 130.8, 126.0, 125.6, 117.4, 61.4, 27.3, 23.1. IR (film) : 2963, 2870, 1564, 1450, 1229, 1048, 1006, 773 cm^{-1} .

6-2-3- 3-Isopropyl-2-méthoxyphénol (229)

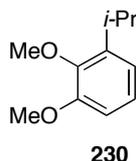


À une suspension de magnésium (2.7 g, 0.111 mol) dans 100 mL d'une solution de borane (1 M dans le THF) est ajouté le 1-bromo-3-isopropyl-2-méthoxybenzène (**228**) (22 g, 96 mmol) à $0 \text{ }^\circ\text{C}$ et le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 1 h puis hydrolysé par de l'eau distillée à TA. Une solution aqueuse de NaOH 1 N (100 mL, 0.1 mol) puis de l'eau oxygénée (13 mL, 0.154 mol) sont additionnées successivement goutte-à-goutte.²⁴² Après 1 h d'agitation, le mélange réactionnel est acidifié par une solution aqueuse d'HCl 2 N (pH 2) et les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (3×150 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse d'HCl 2 N (150 mL), avec de l'eau (150 mL), puis séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite pour conduire au 3-isopropyl-2-méthoxyphénol (**229**) (cristaux jaunâtres)

²⁷⁰ Basil, L. F. ; Nakano, H. ; Frutos, R. ; Kopach, M. ; Meyers, A. I. *Synthesis* **2002**, 14, 2064.

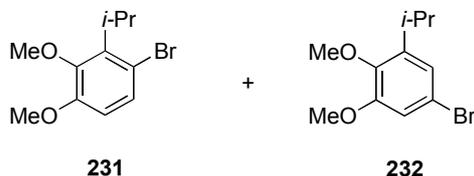
(16.4 g) qui est utilisé brut pour l'étape suivante. RMN $^1\text{H}^{271}$ (200 MHz, CDCl_3) : 6.99 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.79 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.76 (dd, 1H, $J = 7.8$ Hz, $J = 7.8$ Hz), 5.60 (s, 1H, OH), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.26 (sept, 1H, $J = 7.0$ Hz, CH), 1.22 (d, 6H, $J = 7.0$ Hz, 2CH_3). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 148.7, 144.3, 141.9, 125.1, 118.2, 113.3, 61.7, 26.5, 23.9. IR (film) : 3068, 2958, 2873, 1778, 1625, 1481, 1246, 841, 763 cm^{-1} .

6-2-4- 1-Isopropyl-2,3-diméthoxybenzène (230)



À une solution du 3-isopropyl-2-méthoxyphénol (**229**) (16.4 g, 0.1 mol) dans du méthanol (20 mL) sont ajoutés successivement l'hydroxyde de potassium (19 g, 0.336 mol) préalablement dissous dans du méthanol (90 mL), puis le sulfate de diméthyle (31.8 mL, 0.336 mol). Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant une nuit. Une solution aqueuse de KOH 3 N (80 mL) est additionné pour détruire l'excès de sulfate de diméthyle puis le méthanol est évaporé sous pression réduite. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (3×150 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse d'HCl 2 N (150 mL), avec de l'eau distillée (150 mL), puis séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Une distillation sous pression réduite ($P_{\text{eb}(10 \text{ mbar})} = 119$ °C, lit.²⁷² $P_{\text{eb}(32 \text{ mbar})} = 121$ °C) permet d'isoler le 1-isopropyl-2,3-diméthoxybenzène (**230**) sous forme d'une huile jaune clair (14.5 g, 84 % pour 2 étapes (calculé à partir du 1-bromo-3-isopropyl-2-méthoxybenzène (**228**)). RMN $^1\text{H}^{271}$ (200 MHz, CDCl_3): 7.03 (dd, 1H, $J = 7.9$ Hz, $J = 7.9$ Hz), 6.84 (dd, 1H, $J = 7.9$ Hz, $J = 1.6$ Hz), 6.75 (dd, 1H, $J = 7.9$ Hz, $J = 1.6$ Hz), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.36 (sept, 1H, $J = 7.0$ Hz, CH), 1.22 (d, 6H, $J = 7.0$ Hz, 2CH_3). RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): 152.7, 146.4, 142.6, 124.1, 118.4, 109.8, 60.9, 55.7, 26.8, 23.6. IR (film) : 2960, 1582, 1475, 1428 cm^{-1} .

6-2-5- 1-Bromo-2-isopropyl-3,4-diméthoxybenzène (231) et 1-bromo-5-isopropyl-3,4-diméthoxybenzène (232)



Selon la littérature,^{9a} la réaction du dibrome avec le 1-isopropyl-2,3-diméthoxybenzène (**230**) conduit régiosélectivement au 1-bromo-2-isopropyl-3,4-diméthoxybenzène (**231**). Dans ce travail, en utilisant les conditions décrites, un mélange des deux isomères 1-bromo-2-isopropyl-3,4-diméthoxybenzène (**231**) et 1-bromo-5-isopropyl-3,4-diméthoxybenzène (**232**)

²⁷¹ Pour les données spectroscopiques de ce produit, voir : Vickery, E. H. ; Pahler, L. F. ; Eisenbraun, E. J. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4444.

²⁷² Adams, R. ; Hunt, M. ; Morris, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 2972.

a été obtenu.

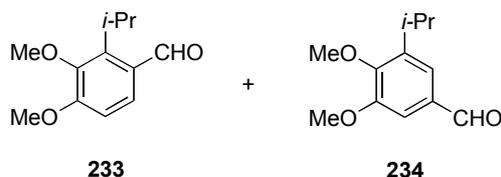
Réaction avec le dibrome : à une solution de 1-isopropyl-2,3-diméthoxybenzène (**230**) (28.9 g, 0.160 mol) dans du tétrachlorométhane (50 mL) à $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$, est ajoutée goutte-à-goutte pendant 1 h la solution de dibrome (8.2 mL, 0.16 mol) dans du tétrachlorométhane (35 mL). Après 3 h d'agitation à cette température, le milieu réactionnel est hydrolysé (50 mL d'eau distillée). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse d'HCl 2 N (100 mL), avec de l'eau distillée (100 mL), séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Un mélange des deux produits bromés **231** et **232** (dans un rapport 85:15) est obtenu avec une conversion en produit bromé **231** de 82 %. Par distillation sous pression réduite ($P_{\text{Eb}}(0,1\text{ mbar}) = 91\text{ }^{\circ}\text{C}$), lit.²⁷³ $P_{\text{Eb}}(1,6\text{ mbar}) = 106\text{ }^{\circ}\text{C}$. Le mélange est enrichi à 90:10 (huile jaune pâle).

231 : RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): 7.24 (d, 1H, $J = 7.8\text{ Hz}$), 6.64 (d, 1H, $J = 7.8\text{ Hz}$), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.57 (sept, 1H, $J = 7.1\text{ Hz}$, CH), 1.35 (d, 6H, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2CH_3). RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): 152.8, 139.4, 128.1, 111.3, 61.0, 55.7, 23.4, 21.0.

Les signaux RMN ^1H de **232** sont attribués par différence avec les signaux de **231**. RMN ^1H ²⁴³ (200 MHz, CDCl_3): 6.93 (d, 1H, $J = 2.2\text{ Hz}$), 6.85 (d, 1H, $J = 2.2\text{ Hz}$), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.29 (sept, 1H, $J = 6.8\text{ Hz}$, CH), 1.17 (d, 6H, $J = 6.8\text{ Hz}$, 2CH_3).

Réaction avec la DBDMH : Le 1-isopropyl-2,3-diméthoxybenzène (**230**) peut être bromé régiosélectivement en utilisant la 1,3-dibromo-5,5-diméthylhydantoïne (DBDMH).¹⁷² À une solution de 1-isopropyl-2,3-diméthoxybenzène (**230**) (0.19 g, 1.054 mmol) dans l'acétate d'éthyle (25 mL) est ajouté la DBDMH (0.314 g, 0.54 mmol). Le mélange réactionnel est agité à TA pendant une nuit, puis hydrolysé par une solution de sulfite de sodium 0,6 M (1 mL). La phase organique est lavée avec de l'eau ($3 \times 20\text{ mL}$), séchée sur MgSO_4 , filtrée et évaporée sous pression réduite pour conduire au 1-bromo-2-isopropyl-3,4-diméthoxybenzène (**231**) (0.269 g, 98 % de rendement brut).

6-2-6- 2-Isopropyl-3,4-diméthoxybenzaldéhyde (**233**) et 3-isopropyl-4,5-diméthoxybenzaldéhyde (**234**)



À une suspension de magnésium (9.17 g, 377 mmol) dans le THF anhydre (60 mL) est additionnée la solution contenant le mélange de **231** et **232** (33.4 g, 0.116 mol, ratio 90:10) et le bromoéthane (17.3 mL, 0.232 mol) dans le THF anhydre (430 mL). Le milieu est chauffé à reflux pendant 1 h, puis piégé par le DMF anhydre (27 mL, 0.35 mol) à TA.^{9a} Après 1 h d'agitation, le milieu réactionnel est hydrolysé par une solution aqueuse de chlorure d'ammonium à 10 % (200 mL). La phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique ($3 \times 300\text{ mL}$). Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Un mélange des aldéhydes 2-isopropyl-3,4-

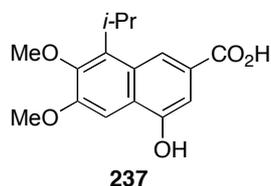
²⁷³ **231**, $P_{\text{Eb}}(1,6\text{ mbar}) = 106\text{ }^{\circ}\text{C}$, voir ref^{82b}.

diméthoxybenzaldéhyde **233** et **234** ainsi que **230** (rapport de 82:13:5) est obtenu avec une conversion en aldéhyde **233** de 76 %. Par distillation sous pression réduite ($P_{\text{Eb}} (0.17 \text{ mbar}) = 102 \text{ }^\circ\text{C}$),²⁷⁴ un mélange de **233** et **234** dans un rapport (90:10) est obtenu. Cette fraction représente 58 % de la masse théorique attendue d'aldéhyde.

233 : RMN $^1\text{H}^{275}$ (200 MHz, CDCl_3): 10.30 (s, 1H, CHO), 7.66 (d, 1H, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 6.88 (d, 1H, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 4.05 (sept, 1H, $J = 6.9 \text{ Hz}$, CH), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 1.42 (d, 6H, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 2CH_3). RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): 191.1, 157.6, 147.8, 144.7, 128.6, 128.3, 109.2, 60.9, 55.8, 25.9, 22.5.

Les signaux RMN ^1H de **234** sont attribués par différence avec les signaux de **233**. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): 9.89 (s, 1H), 7.39 (d, 1H, $J = 2.2 \text{ Hz}$), 7.31 (d, 1H, $J = 2.2 \text{ Hz}$), 3.91 (s, H, 3H, OCH_3), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.39 (sept, 1H, $J = 6.8 \text{ Hz}$, CH), 1.25 (d, 6H, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2CH_3).

6-2-7- Acide 4-hydroxy-8-isopropyl-6,7-diméthoxynaphtalène 2-carboxylique (**237**)



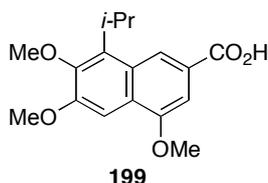
Au mélange de 2-isopropyl-3,4-diméthoxybenzaldéhyde (**233**) et de 3-isopropyl-4,5-diméthoxybenzaldéhyde (**234**) (14.15 g, 61 mmol, ratio 90 :10) dissous dans le DMF (250 mL) sont ajoutés successivement le succinate de diméthyle (8.8 mL, 67 mmol) puis le *t*-BuOK (8.2 g, 73 mmol).⁴ Le milieu réactionnel est agité pendant une nuit à TA puis hydrolysé (150 mL d'eau distillée). La phase aqueuse est lavée avec de l'éther diéthylique (3 × 150 mL), puis acidifiée par une solution aqueuse d'HCl à 10 % (pH 2) et extraite avec de l'éther diéthylique (3 × 150 mL). Les phases organiques combinées obtenues sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite pour donner 22 g d'hémiester **235**. Cet hémiester est utilisé sans purification pour l'étape suivante. L'acétate de sodium (11.1 g, 134 mmol, préalablement séché sous pression réduite) est ajouté à la solution de l'hémiester **235** dans un mélange d'acide acétique/anhydrique acétique (1:1, 400 mL). Le mélange est chauffé à reflux pendant une nuit. La solution est refroidie à TA puis neutralisée par une solution aqueuse de NaOH à 10 % jusqu'à apparition d'un précipité jaunâtre. De l'éther diéthylique (150 mL) est ajouté afin de dissoudre ce précipité et la phase aqueuse est extraite avec l'éther diéthylique (4 × 150 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite pour donner le 4-acétoxy-8-isopropyl-6,7-diméthoxy-2-naphtoate de méthyle (**236**) (23.5 g, 68 mmol). Ce produit est utilisé sans purification pour l'étape suivante. Le composé **236** est chauffé au reflux d'un mélange de méthanol/solution aqueuse de NaOH à 10 % (1:1, 500 mL) pendant une nuit. Après évaporation du solvant, le brut réactionnel est refroidi à 0 °C puis acidifié par une solution

²⁷⁴ Edwards, J. D., Jr. ; Cashaw, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78 (13), 3224.

²⁷⁵ Pour les données spectroscopiques de ce produit, voir : Venuti, M. C. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3125.

aqueuse d'HCl à 10 % (pH 2). Le précipité obtenu est filtré puis lavé par du chloroforme à chaud pour conduire à l'acide 4-hydroxy-8-isopropyl-6,7-diméthoxynaphtalène 2-carboxylique (**237**) sous forme d'une poudre blanche (4.9 g, 28 % sur trois étapes, calculé à partir de 2-isopropyl-3,4-diméthoxybenzaldéhyde **233**). $P_f = 225-227\text{ }^\circ\text{C}$, lit.^{4,10b} $226-227\text{ }^\circ\text{C}$. RMN $^1\text{H}^{276}$ (200 MHz, DMSO- d_6): 8.29 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 3.70-4.00 (m, 7H, CH et 2OCH₃), 1.45 (d, 6H, $J = 7.0\text{ Hz}$, 2CH₃). RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6) : 168.0, 152.9, 152.7, 147.7, 135.9, 127.2, 125.9, 125.0, 117.4, 106.1, 100.3, 60.5, 55.4, 26.3, 22.0. IR : 3408, 2937, 1681, 1598, 1236, 1206 cm^{-1} . SMHR m/z calculée pour C₁₆H₁₉O₅ ([M+H]⁺) : 291.1232. Trouvée : 291.1228.

6-2-8- Acide 8-isopropyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène 2-carboxylique (**199**)



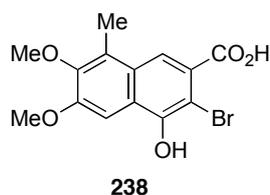
À une solution de l'acide 4-hydroxy-8-isopropyl-6,7-diméthoxynaphtalène 2-carboxylique (**237**) (4.89 g, 16.8 mmol) dans le méthanol (3.5 mL) sont ajoutés successivement l'hydroxyde de potassium (3.67 g, 55 mmol) dans le méthanol (15 mL) et le sulfate de diméthyle (5.30 mL, 55 mmol). Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant une nuit. Une solution aqueuse de KOH 2 N (20 mL) est ajoutée pour détruire le sulfate de diméthyle en excès et le méthanol est évaporé. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (3 × 100 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse d'HCl 2 N (100 mL), puis de l'eau distillée (100 mL), séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est chauffé au reflux d'un mélange méthanol/solution aqueuse de NaOH à 10 %/méthanol (1:1, 80 mL) pendant une nuit. Le méthanol est évaporé et le résidu est acidifié par une solution aqueuse d'HCl à 10 % (pH 1) à 0 °C. Le précipité formé est dissous dans de l'éther diéthylique (50 mL) et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (3 × 50 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. La recristallisation du brut réactionnel (cyclohexane/acétate d'éthyle) permet d'isoler l'acide 8-isopropyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène 2-carboxylique (**199**) sous forme d'une poudre blanche (2.07 g, 41 %). $P_f = 216-216.6\text{ }^\circ\text{C}$, lit.⁴ $215-217\text{ }^\circ\text{C}$. RMN $^1\text{H}^{276}$ (200 MHz, DMSO- d_6) : 8.41 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.00 (s, 3H, OCH₃), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (m, 1H, CH), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 1.47 (d, 6H, $J = 6.9\text{ Hz}$, 2CH₃). RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6) : 167.8, 154.3, 153.3, 147.9, 136.2, 126.8, 125.8, 125.3, 119.1, 102.3, 99.9, 60.5, 55.6, 55.4, 26.5, 22.0. IR : 2935, 1678, 1602, 1276, 1251, 1233 cm^{-1} . SMHR m/z calculée pour C₁₆H₂₀O₅ ([M+H]⁺) : 305.1389. Trouvée : 305.1395.

6-3- Synthèse des dérivés naphthaléniques **238**, **238'**, **239**, **214** et **208**

6-3-1- Acide 3-bromo-4-hydroxy-6,7-diméthoxy-8-méthylnaphtalène 2-carboxylique

²⁷⁶ Pour les données spectroscopiques RMN ^1H et RMN ^{13}C de ce produit, voir refs ^{4,9a}.

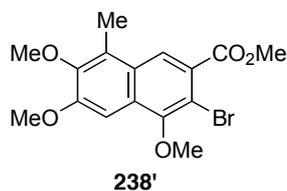
(238)



À une solution de l'acide 4-hydroxy-6,7-diméthoxy-8-méthyl-naphtalène 2-carboxylique (**223**) (0.159 g, 0.605 mmol) dans de l'acétate d'éthyle (15 mL) est ajoutée la 1,3-dibromo-5,5-diméthylhydantoïne (DBDMH) (0.090 g, 0.308 mmol).^{172,175,246} Le mélange est agité à TA pendant 24 h, lavé par une solution de sulfite de sodium 0.6 M (0.5 mL), puis par de l'eau distillée (3 × 10 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Une recristallisation (cyclohexane/acétate d'éthyle) du brut réactionnel permet d'obtenir l'acide 3-bromo-4-hydroxy-6,7-diméthoxy-8-méthyl-naphtalène 2-carboxylique (**238**) sous forme d'un solide jaune pâle (0.144 g, 70 %). P_f > 210 °C (décomposition). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 7.77 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 2.50 (s, 3H, CH₃). RMN ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆): 168.0, 153.1, 149.4, 147.4, 129.4, 126.9, 126.5, 124.2, 118.0, 102.0, 100.2, 60.2, 55.5, 11.1. IR : 3432, 2932, 1693, 1606 cm⁻¹. SMHR *m/z* calculée pour C₁₄H₁₃BrO₅ ([M]⁺) : 341.0025. Trouvée : 341.0018.

La bromation de l'acide 4-hydroxy-6,7-diméthoxy-8-méthyl-naphtalène 2-carboxylique (**223**) par le NBS peut également conduire à l'acide 3-bromo-4-hydroxy-6,7-diméthoxy-8-méthyl-naphtalène 2-carboxylique (**238**). L'acide **223** (0.96 g, 3.7 mmol) est dissous dans le dichlorométhane (80 mL) et le NBS (0.8 g, 4.4 mmol) est ajouté au milieu réactionnel.¹⁷⁵ Le mélange est chauffé à reflux pendant une nuit, puis la température est ramenée à TA. Le précipité obtenu est filtré et lavé avec du chloroforme à chaud pour donner l'acide **238** (1.50 g, 46 %).

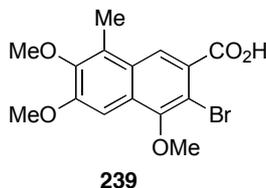
6-3-2- 3-bromo-4,6,7-triméthoxy-8-méthyl-2-naphtoate de méthyle (238')



À une solution de l'acide 3-bromo-4-hydroxy-6,7-diméthoxy-8-méthyl-naphtalène-2-carboxylique (**238**) (0.369 g, 1.08 mmol) dans de l'acétone (10 mL) sont ajoutés successivement le carbonate de potassium (0.552 g, 4 mmol) et le sulfate de diméthyle (0.21 mL, 2.2 mmol). Le milieu réactionnel est agité à TA pendant 24 h,⁴ filtré sur célite, et lavé avec du cyclohexane (2 × 10 mL). Le solvant est évaporé puis le résidu est dissous dans le dichlorométhane (20 mL). La phase organique est lavée avec de l'eau (3 × 10 mL), séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le 3-bromo-4,6,7-triméthoxy-8-méthyl-2-naphtoate de méthyle (**238'**) obtenu (0.4 g) est utilisé sans purification pour l'étape suivante.

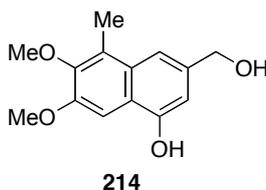
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : 8.13 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.03 (s, 3H, OCH_3), 4.00 (s, 3H, OCH_3), 3.99 (s, 3H, OCH_3), 3.87 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.64 (s, 3H, CH_3). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : 167.2, 154.8, 153.2, 148.2, 128.3, 128.1, 127.9, 127.8, 124.0, 110.5, 99.4, 61.0, 60.8, 55.8, 52.5, 11.4. SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{BrO}_5$ ($[\text{M}]^+$) : 369.038. Trouvée : 369.0344.

6-3-3- Acide 3-bromo-4,6,7-triméthoxy-8-méthyl-2-naphtalène 2-carboxylique (239)



Le mélange de 3-bromo-4,6,7-triméthoxy-8-méthyl-2-naphtoate de méthyle (**238'**) (0.40 g, 1.08 mmol) et de KOH (0.24 g, 4.32 mmol) dans le méthanol (40 mL) est chauffé à reflux pendant une nuit, puis refroidi. Le méthanol est évaporé, puis le résidu est repris dans de l'eau distillée (40 mL), acidifié par une solution aqueuse d'HCl à 10 % jusqu'à l'apparition d'un précipité jaune pâle (pH 2). Ce précipité est filtré, lavé avec de l'eau distillée, puis dissous dans l'acétate éthyle (50 mL). La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite pour conduire à l'acide 3-bromo-4,6,7-triméthoxy-8-méthyl-2-naphtoïque (**239**) sous forme d'un solide jaune pâle (0.35 g, 91 %). $P_f = 198\text{-}200\text{ }^\circ\text{C}$. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): 8.43 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.05 (s, 3H, OCH_3), 4.02 (s, 3H, OCH_3), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 2.63 (s, 3H, CH_3). RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): 171.5, 155.1, 153.4, 148.1, 128.9, 128.3, 127.9, 125.7, 110.9, 99.4, 60.9, 60.8, 55.7, 11.3. IR : 2931, 1690, 1607 cm^{-1} . SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrO}_5$ ($[\text{M}]^+$) : 355.0181. Trouvée : 355.0162.

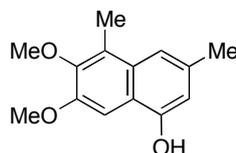
6-3-4- 3-(Hydroxyméthyl)-6,7-diméthoxy-5-méthyl-1-naphtol (214)



À une suspension de LiAlH_4 (0.32 g, 7.92 mol) dans le THF anhydre (3 mL) est ajouté au goutte-à-goutte l'acide 4-hydroxy-6,7-diméthoxy-8-méthyl-2-naphtalène 2-carboxylique (**223**) (1.04 g, 3.96 mmol) dans le THF anhydre (12 mL). Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant une nuit^{10b} puis hydrolysé (10 mL d'eau distillée) et acidifié par une solution aqueuse d'HCl 2 N (pH 1-2). La phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (3 × 20 mL) et les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite pour conduire au 3-(hydroxyméthyl)-5-méthyl-6,7-diméthoxy-1-naphtol (**214**) sous forme de cristaux beiges (0.93 g, 95 %) qui sont engagés sans purification pour l'étape suivante. $P_f = 176\text{ }^\circ\text{C}$. RMN ^1H (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 9.91 (s, 1H, OH), 7.36 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.17 (t, 1H, $J = 5.0\text{ Hz}$, CH_2OH), 4.55 (d, 2H, $J = 5.0\text{ Hz}$, CH_2OH), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 2.45 (s, 3H, CH_3). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):

151.8, 150.7, 146.8, 137.4, 129.4, 124.8, 120.9, 112.3, 106.4, 99.2, 64.3, 59.6, 54.5, 10.5. IR : 3419, 3169, 2935, 2872, 1607 cm^{-1} . SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_4$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) : 249.1127. Trouvée : 249.1136. Analyse calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4$: C, 67.73 ; H, 6.50. Trouvée : C, 67.83 ; H, 6.51.

6-3-5- 6,7-Diméthoxy-3,5-diméthylnaphtalène-1-ol (208)

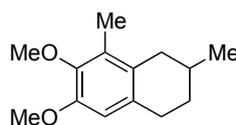


208

Hydrogénation catalytique du 3-(hydroxyméthyl)-6,7-diméthoxy-5-méthylnaphtalène-1-ol (214)

a) À une solution du 3-(hydroxyméthyl)-6,7-diméthoxy-5-méthylnaphtalène-1-ol (**214**) (1.659 g, 6.68 mmol) dans l'éthanol (50 mL) est ajouté le Pd/C à 10 % (1.08 g) et une solution aqueuse d'HCl à 10 % (7 mL). Le milieu réactionnel est agité à 25 °C pendant 10 min. sous atmosphère d'hydrogène (3.5 bars) puis filtré sur célite et lavé avec de l'éthanol (2×60 mL). Le filtrat est concentré et le résidu est dissous dans le dichlorométhane (30 mL). La phase organique obtenue est lavée avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium (2×20 mL), de l'eau distillée (2×20 mL), séchée sur MgSO_4 , filtrée et évaporée sous pression réduite. La purification par recristallisation (cyclohexane/acétate d'éthyle) conduit au 6,7-diméthoxy-3,5-diméthylnaphtalène-1-ol (**208**) (0.7 g, 45 %, solide beige). La chromatographie sur gel de silice du filtrat (cyclohexane/acétate d'éthyle 9:1) permet d'isoler 0.40 g supplémentaire du composé **208** (rendement total de 71 %). $P_f = 165$ °C. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 9.86 (s, 1H, OH), 7.35 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 2.43 (s, 3H, CH_3), 2.37 (s, 3H, CH_3). RMN ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 152.2, 150.2, 146.7, 133.4, 129.6, 124.4, 119.8, 113.9, 109.5, 99.6, 60.1, 55.1, 21.7, 11.1. IR : 3342, 2932, 1605, 1583 cm^{-1} . SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_3$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) : 233.1178. Trouvée : 233.1168.

b) L'hydrogénation du 3-(hydroxyméthyl)-6,7-diméthoxy-5-méthylnaphtalène-1-ol (**214**) dans les conditions décrites ci-dessus conduit également à des traces d'un sous-produit réduit, le 6,7-diméthoxy-2,8-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène (**242**).

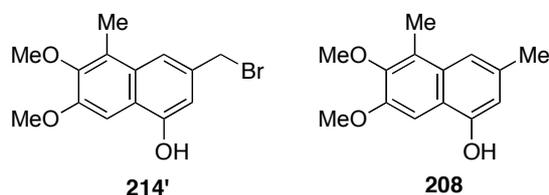


242

Ce produit secondaire est obtenu majoritairement si le temps réactionnel est prolongé. À une solution du 3-(hydroxyméthyl)-6,7-diméthoxy-5-méthylnaphtalène-1-ol (**214**) (77 mg, 0.31 mmol) dans l'éthanol (4 mL) sont ajoutés successivement le Pd/C à 10 % (0.15 g) et une solution aqueuse d'HCl à 10 % (0.25 mL). Le milieu réactionnel est agité à 25 °C pendant

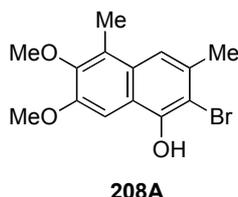
24 h sous atmosphère d'hydrogène (2.7 bars) puis filtré sur célite et lavé avec de l'éthanol (2 × 20 mL). Le filtrat est concentré puis le résidu est dissous dans le dichlorométhane (20 mL). La phase organique obtenue est lavée avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium (10 mL), puis de l'eau distillée (10 mL). Elle est ensuite séchée sur MgSO₄, filtrée puis condensée sous pression réduite pour conduire au 6,7-diméthoxy-2,8-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène (**242**) sous forme d'une huile jaune orange (59 mg, 86 %). RMN ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆) : 6.56 (s, 1H), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.60 (s, 3H, OCH₃), 2.72-2.49 (m, 4H, 2CH₂), 2.04 (s, 1H, CH₃), 1.80-1.72 (m, 2H, CHCH₃, CH₂), 1.30-1.19 (m, 1H, CH₂), 1.04 (d, 1H, *J* = 6.4 Hz, CHCH₃). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : 149.2, 144.1, 131.0, 129.1, 127.1, 108.9, 59.4, 54.6, 34.4, 30.2, 29.1, 28.4, 21.3, 10.5. SMHR *m/z* calculée pour C₁₄H₂₄NO₂ ([M + NH₄]⁺) : 238.1807. Trouvée : 238.1813.

6,7-Diméthoxy-3,5-diméthylnaphtalène-1-ol (208). Synthèse et réduction du 3-(bromométhyl)-6,7-diméthoxy-5-méthylnaphtalène-1-ol (214')



Un mélange de 3-(hydroxyméthyl)-6,7-diméthoxy-5-méthylnaphtalène-1-ol (**214**) (0.5 g, 2.02 mmol), de triphénylphosphine (1.45 g, 5.46 mmol) et de C₂Br₂Cl₄ (1.22 g, 3.64 mmol) est dissous sous argon dans le dichlorométhane anhydre (50 mL). Le milieu réactionnel est agité pendant 5 h à 20 °C et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le brut réactionnel contenant **214'** est dissous dans le THF anhydre (40 mL) et cette solution est ajoutée à la suspension de LiAlH₄ (0.5 g, 11.83 mmol) dans le THF anhydre (50 mL).²⁵¹ Le milieu réactionnel est agité pendant 1 h à 20 °C puis hydrolysé à 0 °C (10 mL d'eau distillée) et acidifié par une solution aqueuse d'HCl 2 N (20 mL) (pH 3). La phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (3 × 30 mL) et les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. La purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 9:1) permet d'isoler le 6,7-diméthoxy-3,5-diméthylnaphtalène-1-ol (**208**) sous forme d'un solide beige (0.117 g, 25 %).

6-3-6- 2-bromo-6,7-diméthoxy-3,5-diméthylnaphtalén-1-ol (208A)

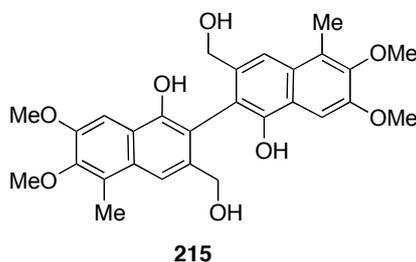


Le 3,5-diméthyl-6,7-diméthoxy-1-naphtol (**208**) (60 mg, 0.256 mmol) est dissous dans CCl₄ (8 mL) et le *N*-bromosuccinimide (45.5 mg, 0.256 mmol) est ajouté au milieu réactionnel. Le mélange est agité pendant 1 nuit à TA puis est lavé par l'eau distillée (10 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le 2-

bromo-6,7-diméthoxy-3,5-diméthyl-1-naphtol (**208A**) est obtenu sous la forme d'un solide beige qui est utilisé sans purification supplémentaire dans la suite de la synthèse (67 mg, 83 % rendement brut). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : 7.39 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 2.42 (s, 3H, CH_3), 2.40 (s, 3H, CH_3). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : 151.8, 148.4, 147.7, 132.2, 127.8, 125.5, 119.6, 116.7, 107.6, 99.0, 60.8, 55.7.

7- Réactions de couplage oxydant. Synthèse du 3,3'-bis(hydroxyméthyl)-6,6',7,7'-tétraméthoxy-5,5'-diméthyl-2,2'-binaphtyl-1,1'-diol (**215**) et du 6,6',7,7'-tétraméthoxy-3,3',5,5'-tétraméthyl-2,2'-binaphtyl-1,1'-diol (**210**)

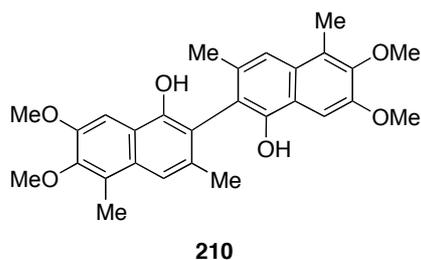
7-1- 3,3'-Bis(hydroxyméthyl)-6,6',7,7'-tétraméthoxy-5,5'-diméthyl-2,2'-binaphtyl-1,1'-diol (**215**)



À une solution de 3-(hydroxyméthyl)-6,7-diméthoxy-5-méthylnaphtalène-1-ol (**214**) (90 mg, 0.36 mmol) dans le chlorobenzène (5 mL) est ajouté du peroxyde de di-*t*-butyle (0.07 mL, 0.36 mmol).^{9a-c} Le mélange est chauffé à 105 °C pendant 50 h. Après évaporation du solvant, le brut réactionnel est recristallisé dans le benzène pour conduire au 3,3'-bis(hydroxyméthyl)-6,6',7,7'-tétraméthoxy-5,5'-diméthyl-2,2'-binaphtyl-1,1'-diol (**215**) sous forme d'un solide blanc (161 mg, 90 %). $P_f = 288.9\text{-}291.2$ °C. RMN ^1H (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 8.33 (s, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.50 (s, 2H), 5.00 (dd, 2H, $J = 4.8$ Hz, $J = 4.3$ Hz, OH), 4.21 (dd, 2H, $J = 13.9$ Hz, $J = 3.8$ Hz, $2\text{CH}_2\text{OH}$), 4.05 (dd, 2H, $J = 13.9$ Hz, $J = 3.8$ Hz, $2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.91 (s, 6H), 3.78 (s, 6H), 2.54 (s, 6H, CH_3). RMN ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 150.6, 149.2, 146.7, 137.6, 128.9, 124.9, 121.4, 115.0, 112.5, 100.4, 61.6, 60.2, 55.4, 11.4. IR (KBr) : 3465, 3348, 2942, 1741, 1686, 1604, 1577, 1470, 1253, 1083, 1004, 844 cm^{-1} . SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{O}_8$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) : 495.2019. Trouvée : 495.2028.

La corrélation NOESY phasée nous a permis de confirmer la structure de **215**. En effet, pour le composé (**31**), les interactions spatiales entre les protons H4, H4' (7.60 ppm) et les protons des groupements méthyles (2.54 ppm) ainsi que les interactions spatiales entre les protons H8, H8' (7.50 ppm) et les protons des groupements méthoxy (3.91 ppm) (Figure 42 p. 98) prouvent que **215** a bien la structure proposée.

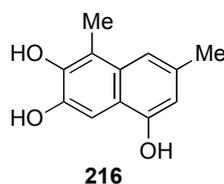
7-2- 6,6',7,7'-Tétraméthoxy-3,3',5,5'-tétraméthyl-2,2'-binaphtyl-1,1'-diol (**210**)



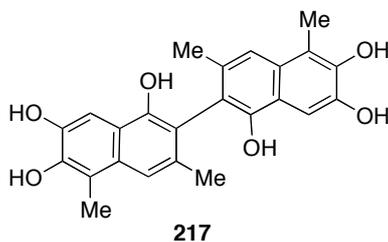
Le 6,7-diméthoxy-3,5-diméthylnaphtalène-1-ol (**208**) (50 mg, 0.215 mmol) est chauffé à 200 °C sans solvant pendant 4 h.^{10b} Le 6,6',7,7'-tétraméthoxy-3,3',5,5'-tétraméthyl-2,2'-binaphtyl-1,1'-diol (**210**) est obtenu avec un produit de décomposition [1.58 ppm (s, 5H), 1.25 ppm (s, 5H), 0.92-0.77 ppm (m, 2H), 0.68 ppm (s, 2H)]. La chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 7:3 → 0:1) ne permet pas de purifier le produit **210** de façon satisfaisante (90 % brut). RMN ¹H (brut) (200 MHz, CDCl₃) : 7.48 (s, 2H), 7.45 (s, 2H), 5.21 (s, 2H, OH), 4.00 (s, 6H), 3.90 (s, 6H), 2.61 (s, 6H, CH₃), 2.13 (s, 6H, CH₃). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) : 150.3, 149.4, 146.6, 133.5, 128.9, 124.4, 120.7, 118.2, 115.3, 100.4, 60.2, 55.3, 20.6, 11.2. SMHR *m/z* calculée pour C₂₈H₃₁O₆ ([M + H]⁺) : 463.2121. Trouvée : 463.2138.

8- Déprotection des fonctions éthers.

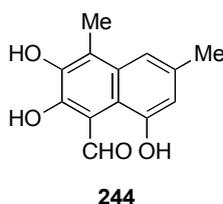
8-1- 3,5-Diméthylnaphtalène-1,6,7-triol (**216**)



À 0 °C, le tribromoborane (1 M dans le dichlorométhane) (2.56 mL, 2.56 mmol) est ajouté à la solution de 6,7-diméthoxy-3,5-diméthylnaphtalène-1-ol (**208**) (98.8 mg, 0.425 mmol) dans le DCM anhydre (2 mL). Le mélange est remonté à TA. Après 1 h d'agitation,⁸⁸ le milieu réactionnel est versé dans une solution aqueuse de NaOH à 10 % à froid (pH 14). L'acidification du brut par une solution aqueuse d'HCl à 10 % (pH 1) conduit à un précipité qui est dissous dans de l'éther diéthylique (15 mL). La phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (3 × 5 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau distillée (20 mL), séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. La purification par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 8:2) permet d'isoler le 3,5-diméthylnaphtalène-1,6,7-triol (**216**) sous forme d'un solide verdâtre (70 mg ; 81 %). R_f = 0,34 (cyclohexane/acétate d'éthyle 6 :4). P_f > 220 °C (décomposition). RMN ¹H (200 MHz, acétone-*d*₆) : 8.75 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). RMN ¹³C (400 MHz, acétone- *d*₆) : 153.9, 145.8, 145.4, 134.6, 132.6, 120.0, 116.8, 115.7, 109.8, 103.8, 23.1, 12.2. IR (KBr) : 3438, 3271, 2912, 1625, 1599, 1489, 1339, 1280, 1190, 1153, 1024, 826, 771 cm⁻¹. SMHR *m/z* calculée pour C₁₂H₁₃O₃ ([M + H]⁺) : 205.0865. Trouvée : 205.0863.

8-2- 3,3',5,5'-Tétraméthyl-2,2'-binaphtalényl-1,1',6,6',7,7'-hexaol (217) (ou 5,5'-didésisopropyl-5,5'-diméthylapogossypol)

À 0 °C sous argon, BBr₃ (1 M dans le dichlorométhane) (2.21 mL, 2.21 mmol) est ajouté à la solution de 6,6',7,7'-tétraméthoxy-3,3',5,5'-tétraméthyl-2,2'-binaphtyl-1,1'-diol (**210**) (60 mg, 0.13 mmol) dans le DCM anhydre (2 mL). Le mélange est réchauffé à TA. Après 2 h d'agitation, le milieu réactionnel est versé dans un bécher contenant de la glace, puis basifié par une solution aqueuse de NaOH à 10 % (pH 10). L'acidification du brut par une solution aqueuse d'HCl à 10 % (pH 1) conduit à un précipité qui est dissous dans l'éther diéthylique (20 mL). Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est saturée par le chlorure de sodium, puis extraite avec l'éther diéthylique (3 × 15 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution de NaCl saturée, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. La purification par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 95:5) permet d'isoler le 3,3',5,5'-tétraméthyl-2,2'-binaphtalényl-1,1',6,6',7,7'-hexaol (**217**) sous forme d'un solide brun (15 mg, 29 %). R_f = 0.31 (dichlorométhane/méthanol 95:5). P_f > 230 °C (décomposition). RMN ¹H (200 Mz, acétone-*d*₆) : 7.53 (s, 4H), 7.29 (s, 4H), 7.21 (s, 2H), 2.52 (s, 12H). RMN ¹³C (400 MHz, acétone-*d*₆) : 151.8, 146.0, 145.5, 135.0, 132.1, 120.3, 117.0, 116.8, 115.6, 104.5, 22.0, 12.1. IR (KBr) : 3442, 2921, 1691, 1639, 1619, 1508, 1458, 1349, 1310, 1232, 1165, 1041, 854 cm⁻¹.

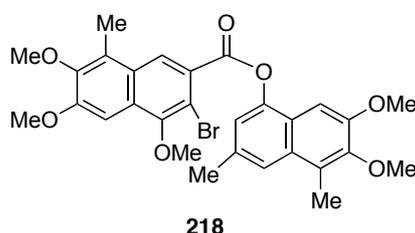
9- 2,3,8-Trihydroxy-4,6-diméthyl-1-naphtaldéhyde (216)

À 0 °C sous azote, TiCl₄ (0.17 mL, 1.496 mmol) est ajouté à une solution de 3,5-diméthylnaphtalène-1,6,7-triol (**216**) (76.4 mg, 0.374 mmol) dans le DCM anhydre (4 mL). Après 15 min. à cette température, le 1,1-dichlorométhylméthyléther (0.21 mL, 2.245 mmol) est additionné et le mélange est remonté à TA. Après 3 h d'agitation, le milieu réactionnel est versé dans un bécher contenant de la glace, puis acidifié par une solution aqueuse d'HCl à 10 % (pH 1). Le précipité formé est dissous dans l'éther diéthylique (15 mL). Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est saturée par le chlorure de sodium, puis extraite avec l'éther diéthylique (3 × 10 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution de NaCl saturée, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. La purification par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 8:2)

permet d'isoler le 2,3,8-trihydroxy-4,6-diméthyl-naphtalène-1-carbaldéhyde (**244**) sous forme d'un solide jaunâtre (25 mg, 30 %). RMN ^1H (400 Mz, acétone- d_6) : 11.22 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.40 (s, 3H). La preuve de la position du groupement aldéhydique pour **244** est apportée par la technique NOESY. Pour **244**, l'hydrogène H5 résonnant à 7.23 ppm donne des interactions avec les deux groupements méthyles à 2.52 ppm et à 2.40 ppm tandis que l'hydrogène H7 résonnant à 6.82 ppm donne une seule tache de corrélation avec le groupement méthyle à 2.40 ppm. Le groupement CHO est situé en *ortho* et en *péri* des deux fonctions OH.

10- Synthèse des esters **218** et **219** et cyclisation en lactone **220**

10-1- Synthèse du 6,7-diméthoxy-3,5-diméthyl-naphtalén-1-yl 3-bromo-4,6,7-triméthoxy-8-méthyl-2-naphtoate (**218**)

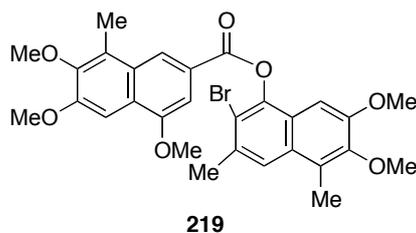


À une solution de 3-bromo-4,6,7-triméthoxy-8-méthyl-naphtalène 2-carboxylique (**239**) (159 mg, 0.448 mmol) dans un mélange de DMF (0.5 mL) et de DCM anhydres (0.5 mL) sont ajoutés le diméthylaminopyridine (DMAP) (6.3 mg, 0.051 mmol) et le 6,7-diméthoxy-3,5-diméthyl-naphtalène-1-ol (**208**) (108 mg, 0.466 mmol). À 0 °C, le dicyclohexylcarbodiimide (DCC) (128 mg, 0.614 mmol) est additionné et le mélange réactionnel est agité à cette température pendant 15 min. puis à TA pendant une nuit. Après filtration, le solvant est évaporé et le résidu est dissous dans le DCM (10 mL). La phase organique est lavée par une solution aqueuse d'HCl 0.5 M (2 × 5 mL), par une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium (2 × 5 mL) avant d'être séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. La chromatographie sur gel de silice (DCM) permet d'isoler le 6,7-diméthoxy-3,5-diméthyl-naphtalène-1-yl 3-bromo-4,6,7-triméthoxy-8-méthyl-2-naphtoate (**218**) sous forme de cristaux jaunes (190 mg, 75 %). $P_f = 156$ °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : 8.51 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.25 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz), 7.21 (s, 1H), 4.07 (s, 3H, OCH_3), 4.06 (s, 3H, OCH_3), 3.91 (s, 6H, 2OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 2.66 (s, 3H, CH_3), 2.60 (s, 3H, CH_3), 2.56 (s, 3H, CH_3). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : 165.2, 155.0, 153.4, 152.0, 148.2, 147.4, 145.9, 133.0, 130.2, 128.6, 128.0, 127.9, 127.0, 125.8, 124.5, 122.4, 121.5, 119.2, 110.5, 99.4, 98.5, 60.9, 60.7, 60.6, 55.6, 55.3, 21.7, 11.3. IR : 2936, 1737, 1607, 1583 cm^{-1} . SMHR m/z calculée pour $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{BrO}_7$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) : 569.1175. Trouvée : 569.1163.

La lactonisation conduisant à **220** est en cours d'étude ainsi que la réduction asymétrique.

10-2- Synthèse du 2-bromo-6,7-diméthoxy-3,5-diméthyl-naphtalén-1-yl 4,6,7-triméthoxy-8-méthyl-2-naphtoate (**219**)

Partie expérimentale



À une solution d'acide 4,6,7-triméthoxy-8-méthyl-2-naphtoïque (**191**) (33 mg, 0.12 mmol) dans un mélange de DMF anhydre (0.5 mL) et de DCM anhydre (0.5 mL) sont ajoutés successivement la diméthylaminopyridine (DMAP) (3 mg, 0.024 mmol) et le 2-bromo-6,7-diméthoxy-3,5-diméthyl-1-naphtol (**245**) (37 mg, 0.12 mmol). À 0°C, le dicyclohexylcarbodiimide (DCC) (29.7 mg, 0.15 mmol) est additionné et le mélange réactionnel est agité à 0 °C pendant 15 min puis à TA pendant 1 nuit. Après filtration, le solvant est évaporé et le résidu est dissous dans le DCM (10 mL). La phase organique est lavée par une solution aqueuse d'HCl 0.5 M (2 × 5 mL) puis par une solution aqueuse de NaHCO₃ saturée (2 × 5 mL). Elle est ensuite séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. La chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane) permet d'isoler le 6-bromo-2,3-diméthoxy-1,7-diméthylnaphtalène-5-yl-4,6,7-triméthoxy-8-méthylnaphtoate (**219**) sous forme de cristaux jaunes (30 mg, 44 %). P_f = 209-210 °C. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : 8.68 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.11 (s, 3H, OCH₃), 4.05 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 2.70 (s, 3H, CH₃), 2.62 (s, 3H, CH₃), 2.59 (s, 3H, CH₃). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : 163.9, 153.9, 153.2, 151.9, 147.1, 146.8, 143.0, 132.3, 127.9, 127.7, 127.1, 125.4, 125.1, 123.4, 122.9, 121.8, 120.3, 115.6, 102.0, 98.7, 97.6, 59.8, 59.75, 55.8, 55.7, 55.45, 22.8, 10.7, 10.4. IR (KBr) : 2927, 2119, 1723, 1599 cm⁻¹.

Conclusion générale

Dans ce travail, une méthode permettant de remplacer les groupes isopropyles du gossypol par des groupes structurellement proches (éthyle, *n*-propyle, *n*-butyle, etc.) a été mise au point. Pour ce faire, nous avons cherché à mettre à profil les compétences acquises au laboratoire dans le domaine des réactions de métallation.

La première méthode générale de préparation de dérivés de l'acide vératrique substitués en position C2 a été développée (Figure 44). Ce composé est métallé efficacement en position C2 par le LTMP. L'acide 3,4-diméthoxy-2-méthylbenzoïque (**122**) ainsi obtenu est à son tour métallable latéralement par le LDA.

Nous avons montré que la position C3 de l'acide 8-isopropyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène-2-carboxylique (**199**) est métallable par LTMP. Lorsque la position C8 est occupée par un méthyle, il est possible de métaller ultérieurement cette position également avec LTMP.

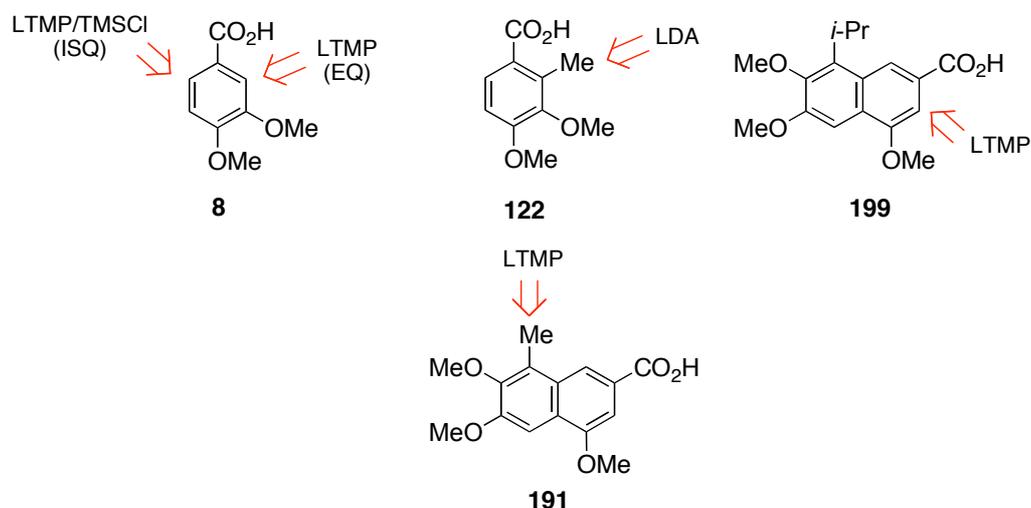


Figure 44. Métallation des acides vératriques (**8** et **122**) et naphthoïques (**191** et **199**)

Il a été montré par ailleurs que les acides 2,3-diméthoxybenzoïques substitués en position C2 par des groupement divers conduisent après condensation de Stobbe à des composés naphthaléniques eux-mêmes précurseurs — par dimérisation oxydante — du squelette binaphtalène présent dans gossypol et l'apogossypol. La combinaison de ces composés ainsi mise à disposition permet d'accéder à des lactones potentiellement réductibles de façon asymétrique selon les techniques développées par Bringmann. Ce dernier point fera l'objet de travaux ultérieurs.

Le présent travail a permis de préparer le 5,5'-didésisopropyl-5,5'-diméthylapogossypol

Conclusion générale

(217) et le 5-désisopropyl-5-méthylhémipogossypol (216).

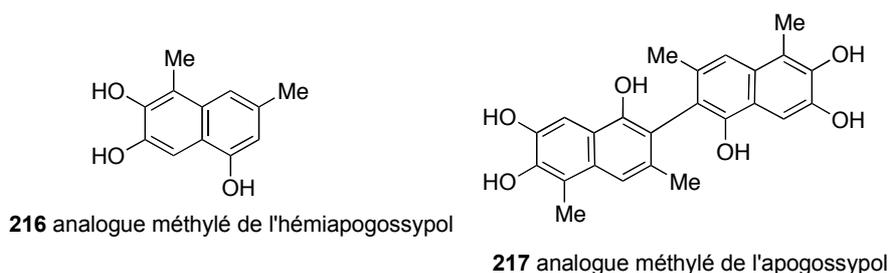


Figure 45. 5-Désisopropyl-5-méthylhémipogossypol (216) et 5,5'-didésisopropyl-5,5'-diméthylapogossypol (217)

Des perspectives intéressantes sont offertes. Les synthèses seront poursuivies vers la production de dérivés de l'hémipogossypol, de l'apogossypol et du gossypol racémiques ou chiraux pour lesquels $R^1 = \text{Me, Et, } n\text{-Pr, } n\text{-Bu}$ et $R^2 = \text{Me}$ (Figure 46).

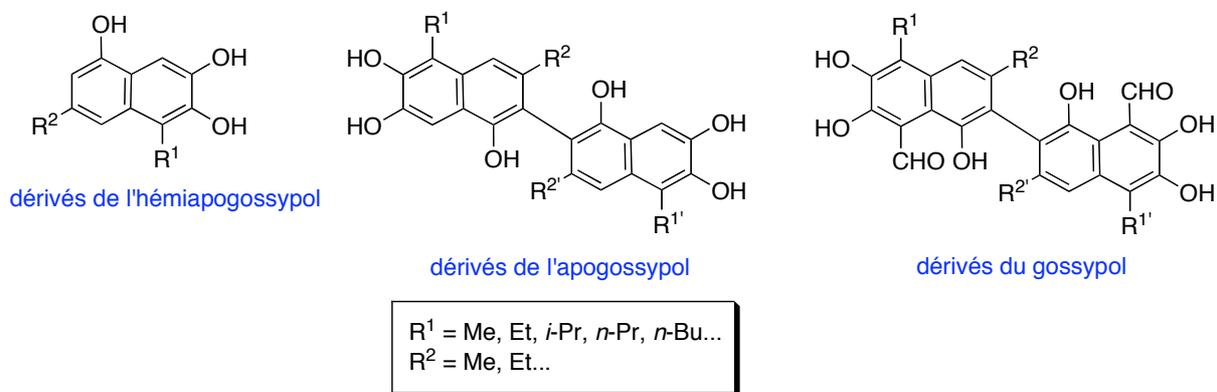


Figure 46. Projets chimiques

La position R^2 doit pouvoir être modifiée facilement, ce qui permet d'accéder à des composés totalement inédits (Schéma 70). L'alcool benzylique **246** dont la synthèse a été décrite pour $R^1 = \text{Me}$ est susceptible de réagir sous forme mésylate ou tosylate avec les nucléophiles telles que les magnésiens en présence de Li_2CuCl_4 .^{277,278} Les composés pour lesquels ($R^1 = i\text{-Pr, } R^2 = \text{Et}$), ($R^1 = n\text{-Pr, } R^2 = \text{Et}$) devraient se révéler particulièrement intéressants sur le plan biologique.²⁷⁹

Tous ces composés se présentant sous forme de dimères, on cherchera ultérieurement à préparer les composés dissymétriques, ceux pour lesquels $R^1 \neq R^{1'}$ et $R^2 \neq R^{2'}$.

²⁷⁷ (a) Mori, K. ; Takikawa, H. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3139. (b) Shirai, Y. ; Seki, M. ; Mori, K. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3139. (c) Nakamura, Y. ; Mori, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1307.

²⁷⁸ Voir aussi : Nguyen, T. B. ; Castanet, A.-S. ; Nguyen, T.-H. ; Nguyen, K. P. P. ; Bardeau, J.-F. ; Gibaud, A. ; Mortier, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 647.

²⁷⁹ Des travaux préliminaires portant sur la synthèse des dérivés sulfonés ont montré qu'il est nécessaire de protéger au préalable la fonction hydroxyle en C4.

Conclusion générale

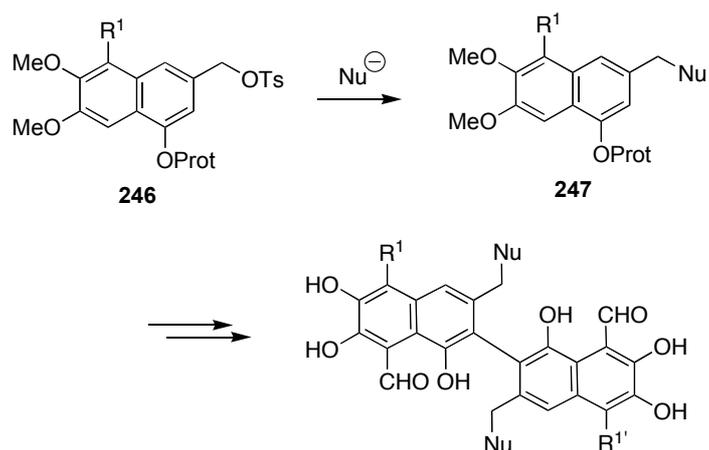


Schéma 70. Synthèse de composés dissymétriques

La synthèse reportée a été brevetée.²⁸⁰ À ce stade du projet, notre équipe est en cours de rapprochement avec trois laboratoires de la Région des Pays-de-la-Loire pour développer les aspects anticancéreux (SONAS – Olivier Duval, Département de recherche en cancérologie, Inserm U601 – Philippe Juin et Olivier Coqueret) et réunir des compétences complémentaires et transversales. L'objectif actuellement recherché est aussi de tester les propriétés anti HIV, anti virales, antipsoriasis et contraceptives des produits synthétisés. Ce projet est poursuivi de façon active dans notre laboratoire.

²⁸⁰ Mortier, J. ; Castanet, A.-S. ; Chau, N. T. T. French Patent FR0708518, 2007.

Références bibliographiques et notes

- ¹ Lire notamment : Fabricant, D. S ; Farnsworth, N. R. « *The Value of Plants Used in Traditional Medicine for Drug Discovery* » *Environmental Health Perspectives*, vol. 109, suppl. 1, mars 2001.
- ² Revues récentes : (a) Kenar, J. A. "Reaction Chemistry of gossypol and Its Derivatives" *J. Am. Oil Chem. Soc.* **2006**, 83, 269. (b) Dodou, K. "Investigations on gossypol : past and present developments" *Expert Opin. Investig. Drugs* **2005**, 14, 1419.
- ³ Bell, A. ; Stipanovic, R. D. ; Howell, C. R. ; Fryxel, P. A. *Phytochemistry* **1975**, 14, 225.
- ⁴ Meyers, A. ; Willemsen, J. J. *Tetrahedron* **1998**, 54, 10493.
- ⁵ Le "docking moléculaire" consiste à utiliser deux protéines. L'une reste fixe, tandis que l'on fait bouger la seconde afin d'identifier les positions dans lesquelles elle interagit avec sa consœur.
- ⁶ Brown, W. M. ; Metzger, L. E. ; Barlow, J. P. ; Humsaker, L. A. ; Deck, L. M. ; Royer, R. E. ; Vander Jagt, D. L. *Chem.-Biol. Interact.* **2003**, 143-144, 481.
- ⁷ Références récentes : (a) Gohier, F. ; Castanet, A.-S. ; Mortier, J. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1919. (b) Gohier, F. ; Mortier, J. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2030. (c) Tilly, D. ; Samanta, S. S. ; De, A. ; Castanet, A.-S. ; Mortier, J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 827. (d) Tilly, D. ; Castanet, A.-S. ; Mortier, J. *Chem. Lett.* **2005**, 34, 446. (e) Gohier, F. ; Castanet, A.-S. ; Mortier, J. *Synth. Comm.* **2005**, 35, 831. (f) Gohier, F. ; Castanet, A.-S. ; Mortier, J. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1501. (g) Nguyen, T. H. ; Chau, N. T. T. ; Castanet, A.-S. ; Nguyen, K. P. P. ; Mortier, J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2445. (h) Tilly, D. ; Samanta, S. S. ; Castanet, A.-S. ; De, A. ; Mortier, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 7, 174. (i) Tilly, D. ; Castanet, A.-S. ; Mortier, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1121. (j) Nguyen, T. H. ; Castanet, A.-S. ; Mortier, J. *Org. Lett.* **2006**, 8, 765. (k) Mortier, J. ; Nguyen, T.-H. ; Tilly, D. ; Castanet, A.-S. *Arkivoc* **2007**, vi, 47. (l) Nguyen, T. H. ; Chau, N. T. T. ; Castanet, A.-S. ; Nguyen, K. P. P. ; Mortier, J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3419. (m) Castanet, A.-S. ; Tilly, D. ; Véron, J.-B. ; Samanta, S. S. ; De, A. ; Ganguly, T. ; Mortier, J. *Tetrahedron* **2008**, 64, 3331.
- ⁸ Meltzer, P. C. ; Bickford, P. H. ; Lambert, G. J. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3121.
- ⁹ (a) Ognyanov, V. I. ; Petrov, O. S. ; Tiholov, E. P. ; Mollov, N. M. *Helv. Chim. Acta* **1989**, 72, 353. (b) Armstrong, D. R. ; Cameron, C. ; Nonhebel, D. C. ; Perkins, P. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1983**, 563. (c) Armstrong, D. R. ; Breckenbridge, R. J. ; Cameron, C. ; Nonhebel, D. C. ; Pauson, P. L. ; Perkins, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1071.
- ¹⁰ (a) ref. ⁴. (b) Voir aussi : Edward, J. D. Jr. ; Cashaw, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 2283. (c) Tetsuya, T. ; Hirohisa, D. ; Tokutaro, O. ; Tsuyoshi, O. ; Iwao, O. ; Eiichi, K. *Tetrahedron* **2004**, 60, 6295.
- ¹¹ (a) Bringmann, G. ; Menche, D. *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 615. (b) Bringmann, G. ; Pfeifer, R. M. ; Schreiber, P. ; Hartner, K. ; Kocher, N. ; Brun, R. ; Peters, K. ; Peters, E. M. ; Breuning, M. *Tetrahedron* **2004**, 60, 6335.
- ¹² Brien, J. « *Synthèse et étude de la métallation dirigée de l'acide 8-isopropyl-4,6,7-triméthoxy-2-naphthoïque* » rapport de master 2, 2006.
- ¹³ Thai, T. T. « *Synthèse de nouveaux analogues structuraux du gossypol* » rapport de master 2, 2006.
- ¹⁴ Nguyen, T. T. « *Vers la synthèse asymétrique d'analogues structuraux originaux du gossypol* » rapport de master 2, 2008.
- ¹⁵ Nous avons choisi de façon complètement arbitraire de ne faire figurer dans les références de bas de page que les titres des articles biologiques et pas ceux des articles chimiques.
- ¹⁶ Revue : (a) Wyns, C. « *La contraception masculine* » *Louvain Médical* **2005**, S364. Référence récente : (b) Cui, G. H. ; Xu, Z.-L. ; Yang, Z.-J. ; Xu, Y.-Y. ; Xue, S.-P. « *A combined regimen of gossypol plus methyltestosterone and ethinylestradiol as a contraceptive induces germ cell apoptosis and expression of its related genes in rats* » *Contraception* **2004**, 70, 335.
- ¹⁷ Vander Jagt, D. L. ; Deck, L. M. ; Royer, R. E. *Current Med. Chem.* **2000**, 7, 479.
- ¹⁸ Revues : Minerva, S. *Ginecol.* **2007**, 59, 299. (b) Coutinho, F. M. *Contraception* **2002**, 65, 259.
- ¹⁹ Voir aussi références citées dans : Dao, V. T. thèse de doctorat de l'université Paris XI-Orsay, n° d'ordre 7072, 2002. <http://tel.archives-ouvertes.fr/docs/00/04/59/23/PDF/tel-00004168.pdf>
- ²⁰ L'aménorrhée est l'absence des règles chez la femme.

- ²¹ (a) Shi, Q. X. ; Friend, D. S. *Biol Reprod.* **1983**, 29, 1027. (b) Teng, C. S. *Contraception* **1997**, 55, 183.
- ²² Shi, Y. L. ; Bai, J. P. ; Wang, W. P. « Ion-channels in human sperm membrane and contraceptive mechanisms of male antifertility compounds derived from Chinese traditional medicine » *Acta Pharmacol Sin.* **2003**, 24(1), 22.
- ²³ (a) Hoffer, A. P. ; Agarwal, A. ; Meltzer, P. ; Naqvi, R. ; Matlin, S. A. « Antifertility, spermicidal and ultrastructural effects of gossypol and derivatives administered orally and by intratesticular injections » *Contraception* **1988**, 37(3), 301. (b) Hoffer, A. P. ; Agarwal, A. ; Meltzer, P. ; Herlihy, P. ; Naqvi, R. H. ; Lindberg, M. C. ; Matlin, S. A. « Ultrastructural, fertility, and spermicidal studies with isomers and derivatives of gossypol in male hamsters » *Biology of Reproduction* **1987**, 37(4), 909. (c) Whaley, K. J. ; Stephens, D. T. ; Klimkow, N. M. ; Hoskins, D. D. « Monkey lactate dehydrogenase-C4 as a model for the interaction of enzymes with gossypol » *Contraception* **1986**, 33(6), 605.
- ²⁴ Dorsett, P. H. ; Kerstine, E. E. « Antiviral activity of gossypol and apogossypol » *J. Pharm. Sci.* **1975**, 64 (6), 1073.
- ²⁵ Radloff, R. J. ; Deck, L. M. ; Royer, R. E. « Antiviral activities of gossypol and its derivatives against herpes simplex virus type II » *Pharmacology Res. Comm.* **1986**, 18, 1063.
- ²⁶ Polsky, B. ; Segal, S. J. ; Baron, P. A. ; Gold, J. W. ; Ueno, H. ; Armstrong, D. « Inactivation of human immunodeficiency virus in vitro by gossypol » *Contraception* **1989**, 39 (6), 579.
- ²⁷ Lin, T. S. ; Schinazi, R. ; Griffith, B. P. ; August, E. M. ; Eriksson, B. F. H. ; Zheng, D. K. ; Huang, L. ; Prusoff, W. H. « Selective inhibition of human immunodeficiency virus type I replication by the (-) but not the (+) enantiomer of gossypol » *Antimicrob. Agents Chemother.* **1989**, 33 (12), 2149.
- ²⁸ Deck, L. M. ; Vander Jagt, D. L. ; Royer, R. E. « Gossypol and derivatives : A new class of aldose reductase inhibitors » *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 3301.
- ²⁹ Royer, R. E. ; Mills, R. G. ; Deck, L. M. ; Mertz, G. J. ; Vander Jagt, D. L. « Inhibition of human immunodeficiency virus type I replication by derivatives of gossypol » *Pharmacological Res.* **1991**, 24 (4), 407.
- ³⁰ Royer, R. E. ; Deck, L. M. ; Vander Jagt, T. J. ; Martinez, F. J. ; Mills, R. G. ; Young, S. A. ; Vander Jagt, D. L. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 2427.
- ³¹ Voir aussi : Keller, P. A. ; Birch, C. ; Leach, S. P. ; Tyssen, D. ; Griffith, R. « Novel pharmacophore-based methods reveal gossypol as a reverse transcriptase inhibitor » *J. Mol. Graphics Modell.* **2003**, 21, 365.
- ³² Royer, R. E. ; Deck, L. M. ; Campos, N. M. ; Hunsaker, L. A. ; Van der Jagt, D. L. « Biologically active derivatives of gossypol : Synthesis and antimalarial activities of peri-acylated gossylic nitriles » *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 1799.
- ³³ Gomez, M. S. ; Piper, R. C. ; Hunsaker, L. A. ; Royer, R. E. ; Deck, L. M. ; Makler, M. T. ; Vander Jagt, D. L. « Substrate and cofactor specificity and selective inhibition of lactate dehydrogenase from the malarial parasite *P. falciparum*, *Molecular and Biochemical Parasitology* » **1997**, 90, 235.
- ³⁴ Dodou, K. ; Anderson, R. J. ; Lough, W. J. ; Small, D. A. P. ; Shelley, M. D. ; Groundwater, P. W. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 4228.
- ³⁵ GI₅₀ : 50 % d'inhibition de la croissance des cellules.
- ³⁶ Biosynthèse du gossypol : (a) Heinsteinst, P. F. ; Herman, D. L. ; Tove, S. B. ; Smith, F. H. *J. Biol. Chem.* **1970**, 245, 4658. (b) Masciadri, R. ; Angst, W. ; Arigoni, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1573. (c) Stipanovic, R. D. ; Puckhaber, L.S. ; Bell, A. A. ; Percival, A.E. ; Jacobs, J. *Occurrence of (+)- and (-)-gossypol in wild species of cotton and in *Gossypium hirsutum* var. *marie-galante* (Watt) Hutchison* *J. Agric. Food Chem.* **2005**, 53, 6266.
- ³⁷ Revue générale : voir *Actualité chimique*, nov.-déc. **2003**.
- ³⁸ Jaroszewski, J. W. ; Kaplan, O. ; Cohen, J. S. *Cancer Res.* **1990**, 50, 6936.
- ³⁹ Les travaux antérieurs à 2002 sont résumés dans la thèse de doctorat de V. T. Dao, voir ref.¹⁹
- ⁴⁰ Références citées dans : ref^{2b} (Table 2, p. 1425).
- ⁴¹ IC₅₀ : concentration pour laquelle l'inhibition est de 50 %.
- ⁴² (a) Oliver, C. L. ; Bauer, J. A. ; Wolter, K. G. ; Ubell, M. L. ; Narayan, A. ; O'Connell, K. M. ; Fisher, S. G. ; Wang, S. ; Wu, X. ; Ji, M. ; Carey, T. E. ; Bradford, C. R. *Clin. Cancer Res.* **2004**, 10, 7757. (b) Bauer, J. A. ; Trask, D. K. ; Kumar, B. et al. *Mol. Cancer Ther.* **2005**, 4, 1096.
- ⁴³ Shelley, M. D. ; Hartley, L. ; Groundwater, P. W. ; Fish, R. G. *Anticancer Drugs* **2000**, 11, 209.
- ⁴⁴ Blackstaffe, L. ; Shelley, M. D. ; Fish, R. G. *Melanoma Res.* **1997**, 7, 364.
- ⁴⁵ Stein, R. C. ; Joseph, A. E. A. ; Matlin, S. A. et al. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1992**, 30, 480.
- ⁴⁶ Flack, M. R. ; Pyle, R. G. ; Mullen, N. M. et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **1993**, 76, 1019.
- ⁴⁷ Bushunow, P. ; Reidenberg, M. M. ; Wasenko, J. et al. *J. Neurooncol.* **1999**, 43, 79.

- ⁴⁸ Floridi, A. ; D'Atri, S. ; Menichini, R. ; Marcante, M. L. ; Nista, A. ; Silvestrini, B. ; Caputo, A. ; De Martino, C. « *The effect of the association of gossypol and Lonidamine on the energy metabolism of Ehrlich ascites tumor cells* » *Exp. Mol. Pathol.* **1983**, 38, 322.
- ⁴⁹ Haspel, H. C. ; Ren, Y. F. ; Watanabe, K. A. ; Sonenberg, M. ; Corin, R. E. « *Cytocidal effect of gossypol on cultured murine erythroleukemia cells is prevented by serum protein* » *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1984**, 229 (1), 218.
- ⁵⁰ Tso, W. W. « *Gossypol inhibits Ehrlich ascites tumor cell proliferation* » *Cancer Lett.* **1984**, 24, 257.
- ⁵¹ Tuszynski, G. P. ; Cossu, G. « *Differential cytotoxic effect of gossypol on human melanoma, colon carcinoma, and other tissue culture cell lines* » *Cancer Res.* **1984**, 44, 768.
- ⁵² Rao, P. N. ; Wang, Y. C. ; Lotzova, E. ; Khan, A. A. ; Rao, S. P. ; Stephens, L. C. « *Antitumor effects of gossypol on murine tumors* » *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1985**, 15, 20.
- ⁵³ Benz, C. ; Keniry, M. ; Goldberg, H. « *Selective toxicity of gossypol against epithelial tumors and its detection by magnetic resonance spectroscopy* » *Contraception* **1988**, 37, 221.
- ⁵⁴ Wu, Y. W. ; Chik, C. L. ; Knazek, R. A. « *An in vitro and in vivo study of antitumor effects of gossypol on human SW-13 adrenocortical carcinoma* » *Cancer Res.* **1989**, 49 (14), 3754.
- ⁵⁵ Coyle, T. ; Levante, S. ; Shetler, M. ; Winfield, J. « *In vitro and in vivo cytotoxicity of gossypol against central nervous system tumor cell lines* » *J. Neuro-Oncology* **1994**, 19, 25.
- ⁵⁶ (a) Gilbert, N. E. ; O'Reilly, J. E. ; Chang, C. J. G. ; Lin, Y. C. ; Brueggemeier, R. W. « *Antiproliferative activity of gossypol and gossypolone on human breast cancer cells* » *Life Sciences* **1995**, 57(1), 61. (b) Ligueros, M. ; Jeoung, D. ; Tang, B. ; Hochhauser, D. ; Reidenberg, M. M. ; Sonenberg, M. « *Gossypol inhibition of mitosis, cyclin D1 and Rb protein in human mammary cancer cells and cyclin-D1 transfected human fibrosarcoma cells* » *British J. Cancer* **1997**, 76 (1), 21.
- ⁵⁷ Blackstaffe, L. ; Shelley, M. D. ; Fish, R. G. « *Cytotoxicity of gossypol enantiomers and its quinone metabolite gossypolone in melanoma cell lines* » *Melanoma Research* **1997**, 7, 364.
- ⁵⁸ Shidaifat, F. ; Canatan, H. ; Kulp, S. K. ; Sugimoto, Y. ; Chang, W. Y. ; Zhang, Y. ; Brueggemeier, R. W. ; Somers W. J. ; Lin Y. C. « *Inhibition of human prostate cancer cell growth by gossypol is associated with stimulation of transforming growth factor- β* » *Cancer Lett.* **1996**, 107 (1), 37.
- ⁵⁹ Benz, C. C. ; Iyer, S. B. ; Asgari, H. S. « *Gossypol effects on endothelial cells and tumor blood flow* » *Life Science* **1991**, 49, PL67.
- ⁶⁰ Benz, C. C. ; Keniry, M. A. ; Ford, J. M. ; Townsend, A. J. ; Cox, F. W. ; Palayoor, S. ; Matlin, S. A. ; Hait, W. N. ; Cowan, K. H. « *Biochemical correlates of the antitumor and antimitochondrial properties of gossypol enantiomers* » *Molecular Pharmacol.* **1990**, 37, 840.
- ⁶¹ Benz, C. C. ; Hollander, C. ; Keniry, M. A. ; Keniry, M. ; James, T. L. ; Mitchell, M. « *Lactic dehydrogenase isozymes, ³¹P magnetic resonance spectroscopy, and in vitro antimitochondrial tumor toxicity with gossypol and rhodamine-123* » *J. Clin. Invest.* **1987**, 79 (2), 517.
- ⁶² Rands, R. D. *Proceeding of the conference on inactivation of gossypol with mineral salts*, In : Memphis TN, edito. National cottonseed products association, New York, 1966, 54.
- ⁶³ Rosenberg, L. J. ; Adlakha, R. C. ; Desai, D. M. ; Rao, P. N. « *Inhibition of DNA polymerase α by gossypol* », *Biochem. Biophysica Acta* **1986**, 866, 258.
- ⁶⁴ Wang, Y. C. ; Rao, P. N. « *Effect of gossypol on DNA synthesis and cell cycle progression of mammalian cells in vitro* » *Cancer Res.* **1984**, 44, 35.
- ⁶⁵ (a) Zaidi, R. ; Hadi, S. M. « *Strand scission in DNA by gossypol and Cu(II) : role of Cu(I) and oxygen-free radicals* » *J. Biochem. Toxicology* **1992**, 7 (4), 213. (b) Zaidi, R. ; Hadi, S. M. « *Complexes involving gossypol, DNA and Cu(II)* » *Biochem. Intern.* **1992**, 28 (6), 1135. (c) Zaidi, R. ; Hadi, S. M. « *Interaction of gossypol with DNA* » *Toxic. In Vitro* **1992**, 6 (1), 71.
- ⁶⁶ Shelley, M. D. ; Hartley, L. ; Fish, R. G. ; Groundwater, P. ; Morgan, J. J. G. ; Mort, D. ; Mason, M. ; Evans, A. « *Stereospecific cytotoxic effects of gossypol enantiomers and gossypolone in tumour cell lines* » *Cancer Lett.* **1999**, 135, 171.
- ⁶⁷ Wang, X. ; Wang, J. ; Wong, S. C. H. ; Chow, L.S. N. ; Nicholls, J. M. ; Wong, Y. C. ; Liu, Y. ; Kwong, D. L. W. ; Sham, J. S. T. ; Tsao, S. W. « *Cytotoxicity effect of gossypol on colon carcinoma cells* » *Life Sciences* **2000**, 67 (22), 2663.
- ⁶⁸ Qiu, J. ; Reidenberg, M. M. ; Levin, L. R. ; Buck, J. « *The search for gene(s) conferring sensitivity to cell killing by gossypol* » *FASEB J.* **1999**, 13, A151.
- ⁶⁹ Liang, X. S. ; Rogers, A. J. ; Webber, C. ; Ormsby, T. J. ; Tritan, M. E. ; Matlin, S. A. ; Benz, C. C. « *Developing gossypol derivatives with enhanced antitumor activity* » *Invest. New drugs* **1995**, 13, 181.
- ⁷⁰ Revue : Juin, P. ; Geneste, O. ; Raimbaud, E. ; Hickman, J. A. *Biochim. Biophys. Acta* **2004**, 1644, 251.

- ⁷¹ Références récentes : (a) Wolter, K. G. ; Wang, S. J. ; Henson, B. S. ; Wang, S. ; Griffith, K. A. ; Kumary, B. ; Chen, J. ; Carey, T. E. ; Bradford, C. R. ; D'Silva, N. J. « *A compound derived from cottonseed oil could help improve the effectiveness of chemotherapy at treating head and neck cancer* » *Neoplasia* **2006**, *8*, 163. (b) Zhang M. ; Liu, H. ; Tian, Z. ; Griffith, B. N. ; Ji, M. ; Quentin Li, Q. « *Gossypol induces apoptosis in human PC-3 prostate cancer cells by modulating caspase-dependent and caspase-independent cell death pathways* » *Life Sciences* **2007**, *80*, 767. (c) Gilbert, N. E. ; O'Reilly, J. E. ; George Chang, C. J. ; Lit, Y. C. ; Brueggemeier, R. W. « *Antiproliferative Activity of Gossypol and Gossypolone on Human Breast Cancer Cells* » *Life Sciences* **1995**, *57*, 61. (d) Xu, L. ; Yang, D. ; Wang, S. ; Tang, W. ; Liu, M. ; Davis, M. ; Chen, J. ; Rae, J. M. ; Lawrence, T. ; Lippman, M. E. « *Chemo preventive activity of (-)-Gossypol in prostate cancer* » *Mol. Cancer Ther.* **2005**, *4*, 197. (e) Oliver, C. L. ; Bauer, J. A. ; Wolter, K. G. ; Ubell, M. L. ; Narayan, A. ; O'Connell, K. M. ; Fisher, S. G. ; Wang, S. ; Wu, X. ; Ji, M. ; Carey, T. E. ; Bradford, C. R. « *In vitro Effects of the BH3 Mimetic, (-)-Gossypol, on Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Cells* » *Clin. Cancer Res.* **2004**, *10*, 7757. (f) Chang J. S. ; Hsu, Y. L. ; Kuo, P. L. ; Chiang, L. C. ; Lin, C. C. « *Upregulation of Fas/Fas ligand-mediated apoptosis by gossypol in an immortalized human alveolar lung cancer cell line* » *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **2004**, *31*(10), 716. (g) Carruthers, N. J. ; Dowd, M. K. ; Stemmer, P. M. « *Gossypol inhibits calcineurin phosphatase activity at multiple sites* » *Eur. J. Pharmacology* **2007**, *555*, 106. (h) Wang, G. ; Nikolovska-Coleska, Z. ; Yang, C. Y. ; Wang, R. ; Tang, G. ; Guo, J. « *Structure-Based Design of Potent Small-Molecule Inhibitors of Anti-Apoptotic Bcl-2 Proteins* » *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6139. (i) Xu, L. ; Yang, D. ; Wang, S. ; Tang, W. ; Liu, M. ; Davis, M. ; Chen, J. ; Rae, J. M. ; Lawrence, T. ; Lippman, M. E. « *(-)-Gossypol enhances response to radiation therapy and results in tumor regression of human prostate cancer* » *Mol. Cancer Ther.* **2005**, *4*, 197.
- ⁷² (a) Wang, S. ; Yang, D. WO2002097053A3, 2002. (b) Wang, S. ; Yang, D. WO2005069771A3, 2005. Voir aussi : (c) Wang, S. ; Yang, D. WO2005094804 A1, 2005. (d) Wang, S. ; Chen, J. ; Keana, J. F. W. ; Guao, M. ; US20080021110 A1, 2008.
- ⁷³ Extrait de : Reed, J. C. « *Cancer Therapy Strategies Based on Restoration of Endogenous Cell Death Mechanisms* » *Nature Clinical Practice Oncology* **2006**, *3*, 388.
- ⁷⁴ Jaroszewski, J. W. ; Strom-Hansen, T. ; Hansen, L. L. « *Optical Stability of Gossypol* » *Chirality* **1992**, *4*, 216.
- ⁷⁵ (a) Fish, R. G. ; Groundwater, P. W. ; Morgan, J. J. G. *Tetrahedron : Asymmetry.* **1995**, *6*, 873. (b) Fish, R. G. ; Groundwater, P. W. ; Morgan, J. J. G. *Tetrahedron : Asymmetry.* **1995**, *6*, 1019.
- ⁷⁶ (a) Carruth, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1918**, *40*, 647. (b) Clark, E. P. *J. Biol. Chem.* **1928**, *78*, 159. (c) Adams, R. ; Butterbaugh, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 2174.
- ⁷⁷ Dao, V.-T. ; De Gunzburg, J. ; Michelot, R. ; De Mil, C. O. WO2005073158 A1, 2005.
- ⁷⁸ (a) Dao, V. T. ; Gaspard, C. ; Mayer, M. ; Werner, G. H. ; Nguyen, S. N. ; Michelot, R. *J. Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 805. (b) Dao, V. T. ; Dowd, M. K. ; Martin, M.-T. ; Gaspard, C. ; Mayer, M. ; Michelot, R. *J. Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 619. (c) Dao, V. T. ; Dowd, M. ; Gaspard, C. ; Martin, M.-T. ; Hémez, J. ; Laprévotte, O. ; Mayer, M. ; Michelot, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2001.
- ⁷⁹ (a) Razakantoanina, V. ; Nguyen, K. P. P. ; Jaureguiberry, G. « *Antimalarial activity of new gossypol derivatives* » *Parasitol. Res.* **2000**, *86*, 665. (b) Nguyen, K. P. P. ; Nguyen, N. S. ; Pham, P. H. ; Michelot, R. J. « *The imine-enamine tautomerisation of Schiff base adduct of gossypol : (±)-Gossypol-phenylalanine methyl ester* » *J. Chem. Vietnam* **2001**, *39*, 98. (c) Quang, T. T. ; Nguyen, K. P. P. ; Hansen, P. E. « *Schiff bases of gossypol : an NMR and DFT study* » *Magn. Reson. Chem.* **2005**, *43*, 302.
- ⁸⁰ Edward, J. D. Jr. ; Cashaw, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3798.
- ⁸¹ Venuti, M. C. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3124.
- ⁸² (a) Edwards, J. D. ; Cashaw, J. L. *J. Org. Chem.* **1955**, *20*, 847. (b) Edwards, J. D. ; Cashaw, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 3821.
- ⁸³ Hunig, S. ; Wehner, G. *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 302.
- ⁸⁴ Horning, E. C. ; Reisner, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 1036.
- ⁸⁵ Kanaoka, Y. ; Machida, M. ; Yonemitsu, O. ; Ban, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1965**, *13*, 1065.
- ⁸⁶ Fu, P. P. ; Harvey, R. G. *Chem. Rev.* **1978**, *78*, 317.
- ⁸⁷ Quick, J. ; Crelling, J. K. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 155.
- ⁸⁸ Meltzer, P. C. ; Bickford, P. H. ; Lambert, G. J. *J. Org. Chem.* **1985**, *5*, 3121.
- ⁸⁹ (a) Nelson, T. D. ; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3061. (b) Nelson, T. D. ; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2655. (c) Nelson, T. D. ; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7184. (c) Meyers, A. I. ; McKennon, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5869.
- ⁹⁰ (a) Schotten, C. *Chem. Ber.* **1884**, *17*, 2544. (b) Baumann, E. *Chem. Ber.* **1886**, *18*, 3218.
- ⁹¹ Gant, T. G. ; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2297.
- ⁹² (a) Reuman, M. Meyers, A. I. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 837. (b) Meyers, A. I. ; Williams, B. E. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 223. (c) Meyers, A. I. ; Mihelich, E. D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 270.

Références bibliographiques et notes

- ⁹³ Shimano, M. ; Meyers, A. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10815.
- ⁹⁴ Johnson, W. S. ; Daub, G. H. *Organic Reactions* John Wiley & Sons : New York, 1951 ; Vol. 6 ; p. 1.
- ⁹⁵ Meyers, A. I. ; Himmelsbach, R. J. ; Reuman, M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4053.
- ⁹⁶ Moorlag, H. ; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6993.
- ⁹⁷ (a) Omura, K. ; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651. (b) Marx, M. ; Tidwell, T. T. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 788.
- ⁹⁸ Matlin, S. A. ; Belengue, A. G. ; Tyson, R. ; Brookes, R. G. *J. High Res. Chrom.* **1987**, *10*, 86.
- ⁹⁹ Brzezinski, B. ; Olejnik, J. ; Paszyc, S. ; Aripov, T. F. *J. Molecular Structure* **1990**, *220*, 261.
- ¹⁰⁰ Brycki, B. ; Brzezinski, B. ; Marciniak, B. ; Paszyc, S. *Spectroscopy Letters* **1991**, *24*, 509.
- ¹⁰¹ Zheng, D. K. ; Si, Y. K. ; Meng, J. K. ; Huang, L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 168.
- ¹⁰² Sampath, D. S. ; Balaram, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 649.
- ¹⁰³ Si, Y. K. ; Zhou, J. ; Huang, L. *Sci. Sin. Ser. B.* **1987**, *30*, 297.
- ¹⁰⁴ Plunian, B. ; Mortier, J. ; Vaultier, M. ; Toupet, L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5206.
- ¹⁰⁵ Références générales : (a) Brandsma, L. *Preparative Polar Organometallic Chemistry 2*, 1^{re} éd., Springer, Berlin, **1990**. (b) Trost, B. M. *Comprehensive Organic Synthesis*, 1^{re} éd., Pergamon, Oxford, **1991**. (c) Hanack, M. éd. *Houben-Weyl Methoden der Organischen Chemie*, 4^e éd., Thieme, Stuttgart, **1993**, vol. E19d. (d) Schlosser, M. *Organometallics in Synthesis. A Manual*, Wiley, Chichester, **1994**. (e) Gray, M. ; Tinkl, M. ; Snieckus, V. ; *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Wilkinson, G. ; Stone, F. G. A. ; Abel, E. V. (éds.), Pergamon Press, Oxford, **1995**, vol 11, p. 1. (f) Sapse, A.-M. ; von Ragué Schleyer, P. *Lithium Chemistry*, Wiley, New York, **1995**.
- ¹⁰⁶ Revues (a) Gilman, H. ; Morton, J. W. *Org. React.* **1954**, *8*, 258. (b) Gschwend, H. W. ; Rodriguez, H. R. *Org. React.* **1979**, *26*, 1. (c) Narasimhan, N. S. ; Mali, R. S. *Synthesis* **1983**, 957. (d) Beak, P. ; Meyers, A. I. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 356. (e) Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879. (f) Snieckus, V. *Lect. Heterocycl. Chem.* **1994**, *7*, 95. (g) Beak, P. ; Basu, A. ; Gallagher, D. J. ; Park, Y. S. ; Thayumanavan, S. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 552. (h) Salteris, C. S. ; Kostas, I. D. ; Micha-Screttas, M. ; Heropoulos, G. A. ; Screttas, C. G. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5589. (i) Mongin, F. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4059. (j) Turck, A. ; Plé, N. ; Mongin, F. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4489. (k) Whisler, M.C. ; MacNeil, S. ; Snieckus, V. ; Beak, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2206. (l) Chinchilla, R. ; Najera, C. ; Yus, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2667. (m) Lopez Ortiz, F. ; Iglesias, M. J. ; Fernandez, I. ; Andujar Sanchez, C. M. ; Ruiz Gomez, G. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1580. (o) Pozharskii, A. F. ; Ryabtsova, O. V. *Russ. Chem. Rev.* **2006**, *75*, 709.
- ¹⁰⁷ Revue théorique sur les organolithiens : Jemmis, E. D. ; Gopakumar, G. In *The chemistry of organolithium compounds* ; Rappoport, Z. Marek, I. Eds ; John Wiley & Sons, Ltd, 2004.
- ¹⁰⁸ Sibi, M. ; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1935.
- ¹⁰⁹ Winkle, M. R. ; Ronald, R. C. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2101.
- ¹¹⁰ Watanabe, M. ; Date, M. ; Kawanishi, K. ; Tsukazaki, M. ; Furukawa, S. *Chem. Pharm. Bull. Jpn.* **1989**, *37*, 2564.
- ¹¹¹ (a) Fuhrer, W. ; Gschwend, H. W. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1133. (b) Maggi, R. ; Schlosser, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5430.
- ¹¹² Muchowski, J. M. ; Venuti, M. C. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4758.
- ¹¹³ Narasimhan, N. S. ; Chandrachood, P. S. *Synthesis*, **1979**, 589.
- ¹¹⁴ (a) Weiss, E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1501. (b) Williard, P.G. in "Comprehensive Organic Synthesis" Pergamon, New York **1991**, *1*, 1. (c) Setzer, W. N. ; von Ragué Schleyer, P. *Adv. Organomet. Chem.* **1985**, *24*, 353. (d) Boche, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 277.
- ¹¹⁵ (a) Wakefield, B. J. in "The Chemistry of Organolithium Compounds" Pergamon, Oxford **1974**. (b) Young, R. N. ; Quirk, R.P. ; Fetter, L.J. in "Advances in Polymer Science" Springer-Verlag, Berlin **1984**, *56*, 1. (c) Bergander, He, R. ; Chandrakumar, N. ; Eppers, O. ; Günther, H. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5861. (d) Wehman, E. ; Jastrzebski, J. T. B. H. ; Ernsting, J. M. ; Grove, D. M. ; von Koten, G. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *353*, 145.
- ¹¹⁶ (a) Berkowitz, J. ; Bafus, D. A. ; Brown, T. L. *J. Phys. Chem.* **1961**, *65*, 1380. (b) Plavsic, D. ; Szric, D. ; Klasinc, L. *J. Phys. Chem.* **1986**, *90*, 2075. (c) Abdul-Sada, A. K. ; Greenway, A. M. ; Seddon, K. R. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *375*, C17. (d) Hartwell, G. E. ; Brown, T. L. *J. Phys. Chem.* **1988**, *92*, 212.
- ¹¹⁷ Longuet-Higgins, H. C. *Quart. Rev.* **1957**, *11*, 121.
- ¹¹⁸ Seebach, D. ; Hassig, R. ; Gabriel, J. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 108.
- ¹¹⁹ Thompson, A. ; Corley, E. G. ; Huntington, M. F. ; Grabowski, E. J. J. ; Remenar, J. F. ; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2028.

Références bibliographiques et notes

- ¹²⁰ (a) Leung, S. S. W. ; Streitwieser, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10557. (b) Bywater, S. *Prog. Polym. Sci.* **1994**, *19*, 287. (c) v. Eikema Hommes, N. J. R. ; von Ragué Schleyer, P. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5903. (d) Abbotto, A. ; Leung, S. S. S. ; Streitwieser, A. ; Kilway, K. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10807.
- ¹²¹ Charbonneau, L. ; Smith, S. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 808.
- ¹²² (a) McGarrity, J. F. ; Ogle, C. A. ; Brich, Z. ; Loosli, H. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1810. (b) Bernstein, M. P. ; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8008.
- ¹²³ Klumpp, G. W. ; Vos, M. ; de Kanter, F. J. J. ; Slob, C. ; Krabbendam, H. ; Spek, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8292 et références citées.
- ¹²⁴ (a) Romesberg, F. E. ; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9198. (b) Remenar, J. F. ; Lucht, B. L. ; Kruglyak, D. ; Romesberg, F. E. ; Gilchrist, J. H. ; Collum, D. B. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5748.
- ¹²⁵ Fraser, R. R. ; Mansour, T. S. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3442.
- ¹²⁶ Krizan, T. D. ; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6155 et références citées.
- ¹²⁷ Revues : (a) Lochmann, L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 1115. (b) Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3975. (c) (Schlosser, M. ; *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1627. d) Schlosser, M. *Mod Synth. Methods* **1992**, *6*, 227. (e) Kremer, T. ; Harder, S. ; Junge, M. ; von Ragué Schleyer, P. *Organometallics* **1996**, *15*, 585.
- ¹²⁸ (a) Cominetti, F. ; Deagostino, A. ; Prandi, C. ; Venturello, P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14603 et références citées. (b) Mongin, F. ; Maggi, R. ; Schlosser, M. *Chimia* **1996**, *50*, 12, 650.
- ¹²⁹ Les agents complexants peuvent être utilisés comme solvants ou co-solvants pour la métallation : voir ref ^{122b}.
- ¹³⁰ Rôle du TMEDA dans la métallation : Collum, D. B. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 448.
- ¹³¹ Juaristi, E. ; Beck, A. K. ; Hansen, J. ; Matt, T. ; Mukhopadhyay, T. ; Simson, M. ; Seebach, D. *Synthesis* **1993**, 1271.
- ¹³² Régiosélectivité des bases *n*-BuLi/aminoalkoxides et notamment de *n*-BuLi/LiDMAE : Gros, P. ; Fort, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3375.
- ¹³³ Les mêmes régiosélectivités sont observées dans la métallations des dérivés 2-chloro, 2-thiométhyle, 2-*N,N*-diméthylamino et 2-phénylpyridines : Gros, P. ; Fort, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2028.
- ¹³⁴ Faigl, F. ; Fogassy, K. ; Thurner, A. ; Toke, L. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4883.
- ¹³⁵ Bauer, W. ; Winchester, W. R. ; Schleyer, P. v. R. *Organometallics* **1987**, *6*, 2371.
- ¹³⁶ (a) Kottke, T. ; Lagow, R. *J. Organometallics* **1997**, *16*, 789. (b) Bates, R. B. ; Kroposki, L. M. ; Potter, D. E. *J. Org. Chem.* **1972**, *37* (4), 560. (c) Le diméthoxyéthane (DME) est beaucoup moins stable que le THF vis-à-vis de *n*-, *sec*- et *tert*-butyllithium. La déprotonation en α a lieu même à basse température : Fitt, J. J. ; Gschwend, H. W. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 209.
- ¹³⁷ Gilman, H. ; Gaj, B. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1165.
- ¹³⁸ (a) Kopka, I. E. ; Fataftah, Z. A. ; Rathke, M. W. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 448. (b) Amonoo-Neizer, E. H. ; Shaw, E. H. ; Skovlin, D. O. ; Smith, B. C. *J. Chem. Soc.* **1965**, 2997.
- ¹³⁹ Études cinétiques : (a) Warmus, J. S. ; Rodkin, M. A. ; Barkley, M. A. R. ; Meyers, A. I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1357. (b) Gallagher, D. J. ; Beak, P. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7092.
- ¹⁴⁰ Meyers, A. I. ; Riecker, W. F. ; Fuentes, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2082.
- ¹⁴¹ Gallagher, D. J. ; Du, H. ; Long, S. A. ; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11391.
- ¹⁴² Jastrzebski, J. T. B. H. ; van Koten, G. ; Konijn, M. ; Stam, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5490.
- ¹⁴³ Reich, H. J. ; Gudmundsson, B. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6074.
- ¹⁴⁴ Bauer, W. ; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7191.
- ¹⁴⁵ (a) Kremer, T. ; Junge, M. ; Schleyer, P. v. R. *Organometallics* **1996**, *15*, 3345. (b) Suner, G. A. ; Deya, P. M. ; Saà, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1467.
- ¹⁴⁶ Van Eikema Homes, N. J. R. ; von Ragué Schleyer, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1992**, *31*, 755.
- ¹⁴⁷ Dewar, M. J. S. ; Thiel, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4899.
- ¹⁴⁸ Bertini, K. M. ; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 315.
- ¹⁴⁹ Scheffold, R., Ed. Schlosser, M. ; Faigl, F. ; Franzini, L. ; Geneste, H. ; Katsoulos, G. ; Zhong, G.-f. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1423.
- ¹⁵⁰ Maggi, R. ; Schlosser, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5430.
- ¹⁵¹ Katsoulos, G. ; Takagishi, S. ; Schlosser, M. *Synlett* **1991**, 731.
- ¹⁵² Autres publications de Schlosser et ses collaborateurs concernant la sélectivité optionnelle de site : (a) Maggi, R. ; Schlosser, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *110*, 1496. (b) Schlosser, M. ; Faigl, F. ; Franzini, L. ; Geneste, H. ; Katsoulos, G. ; Zhong, G. f. *Pure & Appl. Chem.* **1995**, *66* (7), 1439.

Références bibliographiques et notes

- ¹⁵³ (a) Familoni, O. B. ; Ionica, I. ; Bower, J. F. ; Snieckus, V. *Synlett* **1997**, 1081. (b) Storm, J. P. ; Ionescu, R. D. ; Martinsson, D. ; Andersson, C. -M. *Synlett* **2000**, 975.
- ¹⁵⁴ Tilly, D. Thèse de doctorat, Université du Maine, 2004.
- ¹⁵⁵ (a) Broady, S. D. ; Rexhausen, J. E. ; Thomas, E. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1083. (b) Haack, T. ; Kurtkaya, S. ; Snyder, J. P. ; Georg, G. I. *Org. Lett.* **2003**, 5019.
- ¹⁵⁶ Sugaya, T. ; Mimura, Y. ; Kato, N. ; Ikuta, M. ; Mimura, T. ; Kasai, M. ; Tomioka, S. *Synthesis* **1994**, 73.
- ¹⁵⁷ (a) Mortier, J. ; Moyroud, J. ; Bennetau, B. ; Cain, P. A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4042. (b) Bennetau, B. ; Mortier, J. ; Moyroud, J. ; Guesnet, J.-L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 1265. (c) Moyroud, J. ; Guesnet, J.-L. ; Bennetau, B. ; Mortier, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36* (6), 881. (d) Moyroud, J. ; Guesnet, J.-L. ; Bennetau, B. ; Mortier, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1996**, *133*, 133. (e) Ameline, G. ; Vaultier, M. ; Mortier, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8175. (f) Mortier, J. ; Vaultier, M. ; Cantegril, R. ; Dellis, P. *Aldrichimica Acta* **1997**, *30* (2), 34. (g) Mortier, J. ; Vaultier, M. In *Recent Research Developments in Organic Chemistry*, Transworld Research Network, Trivandrum, India, USA, 1998, vol. 2, pp. 269-283 (chapitre de livre). (h) Mortier, J. ; Vaultier, M. *C. R. Acad. Sci. Série IIC* **1998**, vol. 1, p. 465 (revue).
- ¹⁵⁸ Nguyen, T. H. *thèse de doctorat*, Université du Maine, 2006. Accessible sur Internet : http://tel.archives-ouvertes.fr/docs/00/10/81/57/PDF/THESE_PDF3.pdf
- ¹⁵⁹ Sinha, S. ; Mandal, B. ; Chandrasekaran, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3157.
- ¹⁶⁰ Gohier, F., thèse de doctorat de l'Université du Maine, 2003.
- ¹⁶¹ Tilly, D., thèse de doctorat de l'Université du Maine, 2004. Accessible sur Internet : <http://tel.archives-ouvertes.fr/docs/00/04/78/86/PDF/tel-00008848.pdf>
- ¹⁶² Pal, S. K. ; Bhattacharya, S. ; Batabyal, S. K. ; Pradhan, T. K. ; Ganguly, T. *J. Photochem. Photobiol.* **2007**, *189*, 86.
- ¹⁶³ Voir références citées dans ^{7c,h,i}
- ¹⁶⁴ Pal, S. K. ; Bhattacharya, S. ; Batabyal, S. K. ; Pradhan, T. K. ; Ganguly, T. *J. Photochem. Photobiol.* **2007**, *189*, 86 et références citées.
- ¹⁶⁵ Meyers, A. I. ; Temple, D. L. ; Haidukewych, D. ; Mihelich, E. D. *J. Org. Chem.* **1974**, *39* (18), 2787.
- ¹⁶⁶ Arens, H. ; Ulbrich, B. ; Fischer, H. ; Dereu, N. ; Biedermann, J. *Ger. Offen.* DE 3601417 A1, 1987
- ¹⁶⁷ Fox, D. N. A. WO9830560 A1, 1998.
- ¹⁶⁸ Vieira, P. A. ; Kubo, I. *J. Nat. Prod.* **1992**, *55* (8), 1112.
- ¹⁶⁹ Raiford, L. C. ; Perry, R. P. *J. Org. Chem.* **1942**, *7*, 354.
- ¹⁷⁰ Mills, R. J. ; Taylor, N. J. ; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4372.
- ¹⁷¹ Page, M. I. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 449.
- ¹⁷² Connolly, T. J. ; Matchett, M. ; McGarry, P. ; Sukhtankar, S. ; Zhu, J. *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*(4), 624.
- ¹⁷³ Auerbach, J. ; Weissman, S. A. ; Blacklock, T. J. ; Angelos, M. R. ; Hoogsteen, K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 931.
- ¹⁷⁴ Chassaing, C. ; Haudrechy, A. ; Langlois, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4415.
- ¹⁷⁵ Autre méthode voisine : McKillop, A. ; Turrell, A. G. ; Young, D. W. ; Taylor, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6504.
- ¹⁷⁶ (a) Borchardt, R. T. ; Bhatia, P. *J. Med. Chem.* **1982**, *25* (3), 263. (b) Edwards, J. D., Jr. ; McGuire, S. E. ; Hignite, C. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3028.
- ¹⁷⁷ Grethe, G. ; Lee, H. L. ; Uskokovic, M. ; Brossi, A. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 494
- ¹⁷⁸ Kaiser, C. ; Burger, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 4365.
- ¹⁷⁹ White, E. H. ; Bursey, M. M. *J. Org. Chem.* **1966**, *31* (6), 1912.
- ¹⁸⁰ Fodor, G. ; Bruckner, V. ; Kiss, J. ; Kovács, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3694.
- ¹⁸¹ Hanaoka, M. ; Mukai, C. ; Hamanaka, I. ; Seki, K. ; Arata, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30* (8), 2793.
- ¹⁸² Gompper, R. ; Sramek, M. *Synthesis* **1981**, *8*, 649.
- ¹⁸³ Outre les exemples cités dans cette partie, d'autres applications sont décrites dans les références suivantes : (a) Dérivé 2-Cl : Michelotti, E. L. ; Springman, E. B. ; Nguyen, D. ; Shetty, R. S. ; Lee, Y. ; Moffett, K. K. ; Ludington, J. L. ; Fujimoto, T. T. ; Konteatis, Z. D. ; Liu, B. ; Hollinger, F. ; Dorsey, B. D. WO2006062982, 2006. (b) Almeida, M. ; Boman, A. ; Lundstedt, T. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2002**, *45* (5), 371. (c) Dérivé 2-Br : Kulkarni, N. N. ; Kulkarni, V. S. ; Lele, S. R. ; Hosangadi, B. D. *Tetrahedron* **1988**, *44* (16), 5145. (d) Dérivé 2-CO₂H : Machida, M. ; Nakamura, M. ; Oda, K. ; Takechi, H. ; Ohno, K. ; Nakai, H. ; Sato, Y. ; Kanaoka, Y. *Heterocycles* **1987**, *26* (10), 2683.

Références bibliographiques et notes

- ¹⁸⁴ Dressman, B. A. ; Fritz, J. E. ; Hammond, M. ; Hornback, W. J. ; Kaldor, S. W. ; Kalish, V. J. ; Munroe, J. E. ; Reich, S. H. ; Tatlock, J. H. *US5484926*, 1996.
- ¹⁸⁵ Blaszykowski, C. ; Aktoudianakis, E. ; Bressy, C. ; Alberico, D. ; Lautens, M. *Org. Lett.* **2006**, 8 (10), 2043.
- ¹⁸⁶ Betzemeier, B. ; Krist, B. ; McConnell, D. ; Steurer, S. ; Impagnatiello, M. ; Weyer-Czernilofsky, U. ; Hilberg, F. ; Brueckner, R. ; Daiimann, G. ; Heckel, A. ; Kley, J. ; Lehmann-Lintz, T. ; Roth, G. *EP 1645556 A1*, 2006.
- ¹⁸⁷ Rachwal, S. ; Hutchison, A. ; Shaw, K. ; Maynard, G. D. ; He, X.-S. ; Desimone, R. ; Hodgetts, K. J. *WO2001056995 A1*, 2001.
- ¹⁸⁸ Kick, E. K. ; Ellman, J. A. ; Kuntz, I. D. ; Lee, C. E. ; Liu, G. ; Roe, D. C. ; Skillman, A. G. *WO9833795 A1*, 1998.
- ¹⁸⁹ Laine, D. I. ; Palovich, M. R. ; Preston, A. G. ; Cooper, A. W. J. *WO2005067537 A2*, 2005.
- ¹⁹⁰ Yamamoto, K. ; Hasegawa, A. ; Kubota, H. ; Ando, M. ; Yamaguchi, H. *US5681954*, 1997.
- ¹⁹¹ Yoshinosuke, U. ; Noriko, A. ; Ken-Ichi, F. ; Akio, I. ; Hideo, I. ; Makoto, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 3319.
- ¹⁹² L'acide vératrique et la vératrine se trouvent naturellement en quantité importante dans la racine de l'hellébore blanc (*Veratrum album*), et dans les semences de cévadille ou sabadilla.
- ¹⁹³ Fraser, R.R. ; Mansour, T. S. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3442.
- ¹⁹⁴ Clark, R. D. ; Jahangir, A. *Org. React.* **1995**, 47, 1.
- ¹⁹⁵ Concernant le transfert d'espèces instables thermiquement et/ou insolubles, voir ref^{157f}.
- ¹⁹⁶ Marsais, F. ; Cronnier, A. ; Trecourt, F. ; Queguiner, G. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1133.
- ¹⁹⁷ Ahn, T. ; Cohen, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 203.
- ¹⁹⁸ Dressman, B. A. ; Fritz, J. E. ; Hammond, M. ; Hornback, W. J. ; Kaldor, S. W. ; Kalish, V. J. ; Munroe, J. E. ; Reich, S. H. ; Tatlock, J. H. ; Shepherd, T. A. ; Rodriguez, M. J. ; Jungheim, L. N. *WO9509843*, 1995.
- ¹⁹⁹ Bachman, G. B. ; Hokama, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 4365.
- ²⁰⁰ Raiford, L. C. ; Floyd, D. E. *J. Org. Chem.* **1943**, 8, 358.
- ²⁰¹ Frisch, K. C. ; Bogert, M. T. *J. Org. Chem.* **1944**, 9, 338.
- ²⁰² Manske, R. H. F. ; McRae, J. A. ; Moir, R. Y. *Can. J. Chem.* **1951**, 29, 526.
- ²⁰³ Larock, R. C. ; Fellows, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1900.
- ²⁰⁴ Ramachandra, R. L. ; Reddy, S. C. V. *Tetrahedron* **1963**, 19, 1371.
- ²⁰⁵ Eicher, T. ; Hauptmann, S. (2^e édition 2003). *The Chemistry of Heterocycles : Structure, Reactions, Syntheses, and Applications*. Wiley-VCH.
- ²⁰⁶ Moreau, A. ; Couture, A. ; Deniau, E. ; Grandclaudeon, P. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4527.
- ²⁰⁷ Revue : ref. ^{106o}.
- ²⁰⁸ Clayden, J. ; Frampton, C. S. ; McCarthy, C. ; Westlund, N. *Tetrahedron* **1999**, 55, 14161 et références citées.
- ²⁰⁹ Références citées dans ref. ^{106o}.
- ²¹⁰ Watanabe, M. ; Snieckus, V. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 1457
- ²¹¹ Revue récente : ref. ^{106m}
- ²¹² Eppley, R. L. ; Dixon, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 1606.
- ²¹³ Fuson, R. C. ; McKusick, B. C. ; Spangler, F. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 597.
- ²¹⁴ Bartoli, G. ; Bosco, M. ; Baccolini, G. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2649.
- ²¹⁵ Pridgen, L. D. ; Mokhallalati, M. K. ; Wu, M.-J. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1237.
- ²¹⁶ (a) Kündig, E. P. ; Simmons, D. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1320. (b) Kündig, E. P. ; Desobry, V. ; Simmons, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6962. (c) Kündig, E. P. ; Ripa, A. ; Liu, R. ; Bernardinelli, G. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4773.
- ²¹⁷ Meyers, A. I. ; Mihelich, E. D. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 3158.
- ²¹⁸ Shimano, M. ; Meyers, A. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6437 et références cités.
- ²¹⁹ Meyers, A. I. ; Hoyer, D. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3667.
- ²²⁰ Plunian, B. ; Vaultier, M. ; Mortier, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 81.
- ²²¹ (a) Dallacker, V. F. ; Leuther, P. ; Wabinski-Westerop, K. *Chemiker-Zeitung* **1989**, 113 (3), 97. (b) Dallacker, V. F. ; Leuther, P. ; Wabinski-Westerop, K. *Chemiker-Zeitung* **1989**, 113 (3), 103.
- ²²² Le complexe *s*-BuLi/TMEDA effectue la métallation de Me₄Si 1000 fois plus rapidement que *n*-BuLi/TMEDA. Voir : Langer, A. W. *Adv. Chem. Ser.* **1974**, No. 130.

Références bibliographiques et notes

- ²²³ Régiosélectivité des bases *n*-BuLi/aminoalkoxides et notamment *n*-BuLi/LiDMEA : ref. ¹³²
- ²²⁴ Revue sur la métallation des naphthalènes : ref. ¹⁰⁶⁰
- ²²⁵ Le faible rendement obtenu pourrait être dû à la complexation de la base (*s*-BuLi) par les groupes méthoxy (MeO---Li-*s*-Bu). Ce type de complexation est connu. Voir par exemple ref. ¹⁹⁶
- ²²⁶ MacNeil, S. L. ; Familoni, O. B. ; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3662.
- ²²⁷ Boukouvalas, J. ; Pouliot, M. ; Robichaud, J. ; MacNeil, S. ; Snieckus, V. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3597.
- ²²⁸ Rendement brut. Le composé **157** n'est pas aisément purifié par recristallisation.
- ²²⁹ Voir par exemple : (a) Bergmark, W. R. ; Meador, M. ; Isaacs, J. ; Thiim, M. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1109. (b) Coughlin, D. J. ; Salomon, R. G. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3784 (voir aussi *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 179. (c) DeGraw, J. I. ; Brown, V. H. ; Tagawa, H. ; Kisliuk, R. L. ; Gaumont, Y. ; Sirotnaks, F. M. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 1227. (d) Hauser, F. M. ; Rhee, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4533.
- ²³⁰ Snieckus, V. *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 2047 et références citées.
- ²³¹ Ghosh, S. ; Rivas, F. ; Fischer, D. ; Gonzalez, M. A. ; Theodorakis, E. A. Ghosh, S. ; Rivas, F. ; Fischer, D. ; Gonzalez, M. A. ; Theodorakis, E. A. *Org. Lett.* **2004**, *6* (6), 941.
- ²³² Déprotection du groupe MOM en présence de la fonction aldéhyde en milieu acide : Glaser, T. ; Liratzis, I. ; Fröhlich, R. *Dalton Trans.* **2005**, *17*, 2892. b) Glaser, T. ; Liratzis, I. *Synlett* **2004**, *4*, 735.
- ²³³ Meyers, A. I. ; Willemsen, J. J. *Chem. Commun.* **1997**, 1573.
- ²³⁴ (a) Rosenmund, K.W. *Ber. Deutsch. Chem. Gesellsch.* **1918**, *51*, 1585. Références récentes citées dans (b) Sakata, Y. ; Ponec, V. *Applied Catalysis A : General* **1998**, *166*, 173.
- ²³⁵ Fieser, L. F. ; Fieser, M. *Advanced Organic Chemistry*, New York, 1961, p 403.
- ²³⁶ Voir ref. ⁴ et références citées.
- ²³⁷ Meier, H. ; Kretschmann, H. ; Kolshorn, H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6847.
- ²³⁸ L'utilisation le NBS en léger excès (1,2 équiv) conduit au même produit monobromé (67 %) et à un produit dibromé (23 % par analyse RMN).
- ²³⁹ Parham, W. E. ; Bradcher, C. K. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 300.
- ²⁴⁰ Ce mode opératoire est adapté de la littérature : (a) Maddaford, S. P. ; Charlton, J. L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4132. (b) Samuel, J. ; Cook, S. P. WO2006083417, 2006.
- ²⁴¹ La réaction du Grignard conduit à l'aldéhyde recherché **212** avec un rendement moins bon (35 %) et à des produits de dégradation.
- ²⁴² Dans cette réaction, la *t*-butylamine, qui forme un sel insoluble avec HBr libéré lors de la bromation du noyau aromatique, est essentielle pour obtenir très majoritairement l'isomère *ortho*. Deck, L. M. ; Brazwell, E. M. ; Vander Jagt, D. L. ; Royer, R.E. *Org. Prep. Proc. Int.* **1990**, *22*, 495.
- ²⁴³ Tran, D.D. ; Shia, K-S. ; Liu, H-J. *Synlett*, **2005**, *3*, 417.
- ²⁴⁴ Déterminé par analyse RMN ¹H du brut réactionnel.
- ²⁴⁵ Ratio obtenu après distillation.
- ²⁴⁶ Albrecht, M. *Synthesis* **1996**, 230.
- ²⁴⁷ Tamura, Y. ; Fukata, F. ; Sasho, M. ; Tsugoshi, T. ; Kita, Y. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2273.
- ²⁴⁸ Motomura, T. ; Nakamura, H. ; Suginome, M. ; Murakami, M. ; Ito, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, *78*, 142.
- ²⁴⁹ Ashkenazi, N. ; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *126*, 8797.
- ²⁵⁰ (a) Rylander, P. N. *Hydrogenation Methods* New Jersey, **1988**, p. 126. (b) Hudlický, M. *Reductions in Organic Chemistry* **1996**, p. 1. (c) Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations : A Guide to Functional Group Preparations* **1999**.
- ²⁵¹ (a) Bringmann, G. ; Ochse, M. ; Götz, R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2069. (b) Bringmann, G. ; Hamm, A. ; Schraut, M. *Org. Lett.* **2003**, *5* (6), 2805.
- ²⁵² (a) Baughman, T. W. ; Sworen, J. C. ; Wagener, K. B. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10943. (b) Lan, A. J. Y. ; Heuckeroth, R. O. ; Mariano, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2738.
- ²⁵³ Cram, D. J. ; Helgeson, R. C. ; Peacock, S. C. ; Kaplan, L. J. ; Domeier, L. A. ; Moreau, P. ; Koga, K. ; Mayer, J. M. ; Chao, Y. ; Siegel, M. G. ; Hoffman, D. H. ; Sogah, G. D. Y. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1930.
- ²⁵⁴ Dans des conditions réactionnelles proches (10% Pd/C, méthanol, HCl catalytique, TA, 20 min), Edwards a réduit le 3-hydroxyméthyl-5-isopropyl-6,7-diméthoxy-1-naphtol en 5-isopropyl-6,7-diméthoxy-3-méthyl-1-naphtol avec un rendement moyen de 41% : voir ref. ¹⁰⁰.
- ²⁵⁵ La fonction alcool du binaphtalène dont la réduction a été étudiée par Meyers (ref. ⁴) est protégée sous forme méthoxy. Ceci pourrait expliquer sa plus grande stabilité dans les conditions réactionnelles étudiées.

Références bibliographiques et notes

- ²⁵⁶ Frija, L. M. T. ; Cristiano, M. L. S. ; Guimarães, E. M. O. ; Martins, N. C. ; Loureiro, R. M. S. ; Bickley, J. F. *J. Mol. Catal. A : Chem.* **2005**, *242* (1-2), 241.
- ²⁵⁷ **214** est récupéré inchangé lorsque H₂ est formé *in situ* par addition de Et₃SiH en présence de Pd/C.
- ²⁵⁸ Tohma, H. ; Morioka, H. ; Takizawa, S. ; Arisawa, M. ; Kita, Y. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 345.
- ²⁵⁹ Bringmann, G. ; Menche, D. ; Mühlbacher, J. ; Reichert, M. ; Saito, N. ; Pfeiffer, S. S. ; Lipshutz, B. H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2833.
- ²⁶⁰ La lactonisation doit être effectuée dans les conditions suivantes : Pd(OAc)₂, PPh₃, NaOAc, DMA (a) Bringmann, G. ; Breuning, M. ; Henschel, P. ; Hinrichs, J. *Org. Syn., Coll. Vol. 10*, **2004**, p. 448. (b) Bringmann, G. ; Reuscher, H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5249. (c) Bringmann, G. ; Reuscher, H. *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1725 ; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1672.
- ²⁶¹ (a) Surry, D. S. ; Fox, D. J. ; Macdonald, S. J. F. ; Spring, D. R. *Chem. Commun.* **2005**, 2589. (b) Surry, D. S. ; Su, X. ; Fox, D. J. ; Franckevicius, V. ; Macdonald, S. J. F. ; Spring, D. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1870.
- ²⁶² Gordon, J. A. ; Ford, R. A. *The Chemist's Companion*, Wiley J. and Sons, New York, **1972**.
- ²⁶³ Burchat, A. F. ; Chong, J. M. ; Nielsen, N. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *542*, 281.
- ²⁶⁴ Ce produit n'est pas isolé. Les déplacements chimiques sont attribués par analyse du spectre RMN ¹H du brut réactionnel.
- ²⁶⁵ Ninomiya, H. ; Morita, Y. ; Takahashi, Y. *Jpn. Patent* 01 281 438, 1989.
- ²⁶⁶ Kikuchi, Y. ; Hasegawa, Y. ; Matsumoto, M. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2199.
- ²⁶⁷ Flippin, L. A. ; Berger, J. ; Parnes, J. S. ; Gudiksen, M. S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61* (14), 4812.
- ²⁶⁸ Azadi-Ardakani, M. ; Wallace, T. W. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5939.
- ²⁶⁹ Jendralla, H. ; Chen, L. *Synthesis* **1990**, *9*, 827.
- ²⁷⁰ Basil, L. F. ; Nakano, H. ; Frutos, R. ; Kopach, M. ; Meyers, A. I. *Synthesis* **2002**, *14*, 2064.
- ²⁷¹ Pour les données spectroscopiques de ce produit, voir : Vickery, E. H. ; Pahler, L. F. ; Eisenbraun, E. J. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4444.
- ²⁷² Adams, R. ; Hunt, M. ; Morris, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 2972.
- ²⁷³ **231**, P_{eb} (1.6 mbar) = 106 °C, voir ref^{82b}.
- ²⁷⁴ Edwards, J. D., Jr. ; Cashaw, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78* (13), 3224.
- ²⁷⁵ Pour les données spectroscopiques de ce produit, voir : Venuti, M. C. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3125.
- ²⁷⁶ Pour les données spectroscopiques RMN ¹H et RMN ¹³C de ce produit, voir refs^{4,9a}.
- ²⁷⁷ (a) Mori, K. ; Takikawa, H. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3139. (b) Shirai, Y. ; Seki, M. ; Mori, K. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3139. (c) Nakamura, Y. ; Mori, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1307.
- ²⁷⁸ Voir aussi : Nguyen, T. B. ; Castanet, A.-S. ; Nguyen, T.-H. ; Nguyen, K. P. P. ; Bardeau, J.-F. ; Gibaud, A. ; Mortier, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 647.
- ²⁷⁹ Des travaux préliminaires portant sur la synthèse des dérivés sulfonés ont montré qu'il est nécessaire de protéger au préalable la fonction hydroxyle en C4.
- ²⁸⁰ Mortier, J. ; Castanet, A.-S. ; Chau, N. T. T. French Patent FR0708518, 2007.

Annexe

Le présent travail a fait l'objet d'un dépôt d'une demande de brevet :

Mortier, J. ; Castanet, A.-S. ; Chau, N. T. T. French Patent FR0708518, 2007

et de trois publications :

Nguyen, T. H. ; Chau, N. T. T. ; Castanet, A.-S. ; Nguyen, K. P. P. ; Mortier, J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2445

Nguyen, T. H. ; Chau, N. T. T. ; Castanet, A.-S. ; Nguyen, K. P. P. ; Mortier, J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3419.

Chau, N. T. T. ; Nguyen, T. H. ; Castanet, A.-S. ; Nguyen, K. P. P. ; Mortier, J. *Tetrahedron* **2008**, sous presse.

Abstract

Gossypol, the main pigment of cotton seed, is a synthetic target of choice for organic chemists because of its multiple pharmacological applications: male oral contraceptive, treatment of bronchitis, total inhibitor of the replication of HIV 1, *in vitro* antiviral activity against herpes type 2 virus, influenza virus, anticancer treatment. These are its anti-cancer properties which generate in the recent time the most interest. Recent work (≥ 2000) shows that gossypol is a very good ligand of the protein family Bcl-2 which is a major point of control for regulation of apoptosis. This work provides new substance analogues of gossypol. The original chemical pathways developed allow the replacement of the isopropyl and methyl groups of gossypol by groups structurally similar (ethyl, *n*-propyl, *n*-butyl, etc.).

The first general method of preparation of veratric acid derivatives substituted in position C2 by *ortho*-lithiation was developed. The commercially available veratric acid is metalated effectively in the position C2 by LTMP. 3,4-Dimethoxy-2-methylbenzoic acids obtained by this reaction is in turn metalated laterally by LDA. It was also demonstrated that the position C3 of 8-isopropyl-4,6,7-trimethoxynaphtalen-2-carboxylic acid is metalated by LTMP. When C8 is occupied by a methyl, metalation takes place exclusively in this position with LTMP. 2,3-Dimethoxybenzoic acids substituted in the position C2 by various groups lead after Stobbe condensation to naphthalenic compounds themselves precursors — after oxidative dimerization — to the binaphthalene backbone of gossypol and apogossypol. Racemic 5,5'-didesisopropyl-5,5'-dimethylgossypol and 5-desisopropyl-5-methylhemigossypol were thus prepared according to these methods.

Key words

Gossypol	Male contraception	Naphthoic acids
Apogossypol	<i>Peri</i> -lithiation	2,2'-Binaphthalenes
Hemigossypol	<i>Ortho</i> -lithiation	Alkylithium
Anticancer therapeutic agents	Lateral metalation	Lithium amides
Bcl-2	Benzoic acids	Superbases

Résumé

Le gossypol, pigment principal des semences de coton, représente une cible de choix pour les chimistes organiciens du fait de ses multiples applications pharmacologiques : contraceptif oral chez l'homme, remède naturel pour le traitement de la bronchite, inhibiteur total de la réplication du virus HIV 1, agent antiviral *in vitro* contre le virus de l'herpès simple type 2, le virus de l'influenza, propriétés anticancéreuses. Ce sont ses propriétés anticancéreuses qui suscitent à l'heure actuelle le plus d'intérêt. Des travaux récents (≥ 2000) montrent que le gossypol est un très bon ligand des protéines de la famille Bcl-2 qui constituent un point de contrôle majeur pour la régulation de l'apoptose (mort naturelle cellulaire dont le processus est perturbé dans les situations de cancers). Le présent travail fournit des nouvelles substances analogues du gossypol. Les voies chimiques originales mises au point permettent de remplacer les groupes isopropyle et méthyle du gossypol par des groupes structurellement proches (éthyle, *n*-propyle, *n*-butyle, etc.).

La première méthode générale de préparation de dérivés de l'acide vétratrique substitués en position C2 par *ortho*-lithiation a été développée. L'acide vétratrique commercial est métallé efficacement en position C2 par le LTMP. L'acide 3,4-diméthoxy-2-méthylbenzoïque ainsi obtenu est à son tour métallable latéralement par le LDA. Il a d'autre part été montré que la position C3 de l'acide 8-isopropyl-4,6,7-triméthoxynaphtalène-2-carboxylique est métallable par LTMP. Lorsque la position C8 est occupé par un méthyle, la métallation se fait exclusivement dans cette position avec LTMP. Les acides 2,3-diméthoxybenzoïques substitués en position C2 par des groupements divers conduisent après condensation de Stobbe à des composés naphthaléniques eux-mêmes précurseurs — par dimérisation oxydante — du squelette binaphtalène présent dans gossypol et l'apogossypol. Le 5,5'-didésisopropyl-5,5'-diméthylgossypol racémique et le 5-désisopropyl-5-méthylhémigossypol ont été préparés selon ces méthodes.

Mots clés

Gossypol	Contraception masculine	Acides naphthoïques
Apogossypol	<i>Péri</i> -lithiation	2,2'-Binaphtalènes
Hémigossypol	<i>Ortho</i> -lithiation	Alkylithiens
Agents thérapeutiques anticancéreux	Métallation latérale	Amidures de lithium
Bcl-2	Acides benzoïques	Dimérisation oxydante